TÜRKİYE CUMHURİYETİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

REKÜRRENT AFTÖZ ÜLSERASYONLU BEHÇET HASTALIĞI OLAN VE OLMAYAN BİREYLERDE OLASI ETYOLOJİK FAKTÖRLERDEN HLA ALT TİPLERİ, İNTERLÖKİN-2, İNTERLÖKİN-6 VE T-REGÜLATÖR HÜCRE DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

EMRE AYTUĞAR

DOKTORA TEZİ

ORAL DİAGNOZ VE RADYOLOJİ

ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. FİLİZ NAMDAR PEKİNER

İSTANBUL-2009

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Doktora ( )

Anabilim Dalı :Oral Diagnoz ve Radyoloji

Tez Sahibi : Emre Aytugar

Tez Başlığı : Rekürrent aftöz ülserasyonlu Behçet Hastalığı olan ve olmayan bireylerde olası etyolojik faktörlerden HLA alt tipleri, interlökin-2, interlökin-6 ve T-regülatör hücre değerlerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi

Sınav Yeri : Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı

Sınav Tarihi :15.09.2009

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)	**Kurumu**	**İmza**
Yrd.Doç.Dr. Filiz PEKİNER	Marmara Üniversitesi	
Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)		
Prof.Dr. Semih ÖZBAYRAK	Marmara Üniversitesi	
Prof.Dr. Şükrü ŞİRİN	İstanbul Üniversitesi	
Prof.Dr. Kamil GÖKER	Marmara Üniversitesi	
Doç.Dr. Şebnem YALÇINKAYA	Marmara Üniversitesi	

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun ..12../..11../2009 tarih ve 07 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof.Dr. Nimet GENÇOĞLU

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

15.09.2009

Emre Aytuğar

Anneme, babama, kardeşime, anneanneme, teyzeme, Arda'ya ve Tuğçe Biçer'e…

I. TEŞEKKÜR

Bu tez, SAG-DKR-200407-0078 protokol numarası ile Marmara Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı tarafından Doktora projesi olarak desteklenmiştir.

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında beni en doğru şekilde yönlendiren, her zaman değerli klinik tecrübelerini ve görüşlerini benimle paylaşan değerli hocam Sn. Yrd. Doç. Dr. Filiz Namdar Pekiner'e,

İmmünolojik incelemeler ve değerlendirmeler esnasında değerli tecrübe ve birikimini benden esirgemeyen Sn. Uzm. Dr. Gülderen Yanıkkaya Demirel'e, Centro ve Biruni laboratuvarlarına,

Behçet hastalarının incelenmesinde yardımlarını esirgemeyen Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji bölümü personeline,

Bu süreç içinde anlayış ve yardımlarından dolayı Marmara Üniversitesi Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı'ndaki öğretim üyelerine, asistan arkadaşlarıma ve personele,

Son olarak eğitim hayatım boyunca en büyük yardımcılarım olan ve her konuda desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama ve kardeşime teşekkür ederim.

II. İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……I
İÇİNDEKİLER……..II
KISALTMALAR VE SİMGELER…….....VI
ŞEKİL VE TABLOLARIN LİSTESİ……...VII
i. Şekillerin listesi……..…VII
ii. Tabloların listesi……VIII

1. ÖZET……...……1
2. SUMMARY……...……..2
3. GİRİŞ VE AMAÇ……...…3
4. GENEL BİLGİLER…….....6
4.1. Rekürrent Aftöz Ülserasyon
4.1.1.Tanım ve Tarihçe
4.1.2.Epidemiyoloji
4.1.3. Etyopatogenez
4.1.3.1.Predispozan Faktörler
4.1.3.1.1.Yaş ve Cinsiyet
4.1.3.1.2.Hormonal Değişiklikler
4.1.3.1.3.Yiyecek Hipersensitivitesi
4.1.3.1.4.İlaçlar
4.1.3.1.5.Hematinik Yetersizlikler
4.1.3.2.Genetik ve İmmünolojik Faktörler
4.1.3.3.Çevresel Faktörler
4.1.3.3.1.Emosyonel Stres
4.1.3.3.2.Lokal Travma
4.1.3.3.3.Tütün ve Tütün Ürünlerinin Kullanımı
4.1.3.3.4.Enfeksiyöz Faktörler
4.1.4. RAÜ'nün Klinik Tipleri
4.1.4.1. Majör Tip RAÜ
4.1.4.2. Minör Tip RAÜ

4.1.4.3.Herpetiform Tip RAÜ
4.1.5.Histopatolojik Bulgular
4.1.6.Rekürrent Aftöz Ülserasyon Ayırıcı Tanısında Sistemik Hastalıklar
4.1.6.1.Gastrointestinal Bozukluklar
4.1.6.2.Magic Sendromu
4.1.6.3.PFAPA sendromu
4.1.6.4.Sweet Sendromu
4.1.6.5.Reiter's Sendromu
4.1.6.6.Siklik Nötropeni
4.1.6.7.Behçet Hastalığı
4.2.Behçet Hastalığına Giriş
4.2.1.Tanım ve Tarihçe
4.2.2.Epidemiyoloji
4.2.3.Behçet Hastalığında Klinik Belirtiler
4.2.3.1.Behçet Hastalığında RAÜ
4.2.3.2.Rekürrent Genital Ülserasyon
4.2.3.3. Oküler Lezyonlar
4.2.3.4. Deri Belirtileri
4.2.3.4.1.Eritema Nodozum Benzeri Lezyonlar
4.2.3.4.2.Papülopüstüler Lezyonlar
4.2.3.4.3.Yüzeyel Tromboflebit
4.2.3.4.4.Paterji Reaksiyonu
4.2.3.5.Diğer Bulgular
4.2.3.5.1.Eklem Bulguları
4.2.3.5.2.Vasküler Bulgular
4.2.3.5.3.Nörolojik Bulgular
4.2.3.5.4.Gastrointestinal Sistem Bulguları
4.2.3.5.5.Mukokütanöz Lezyonlar
4.2.4.Diagnoz
4.2.5.Prognoz
4.2.6. Histopatoloji
4.2.7.Etyopatogenez

4.2.7.1.Yaş ve Cinsiyet
4.2.7.2.Enfeksiyöz Faktörler
4.2.7.3.Psikolojik Etkenler
4.2.7.4.Genetik Faktörler ve HLA Tiplemesi
4.2.7.4.1.HLA Sistemi
4.2.7.4.2.HLA Sisteminin İsimlendirilmesi
4.2.7.4.3.HLA Sisteminin Yapısı
4.2.7.4.4.HLA Doku Antijenleri ve Behçet Hastalığı
4.2.7.5.Hücresel ve Hümoral İmmünoloji
4.2.7.5.1. Sitokinler
4.2.7.5.1.1. Sitokinlerin Genel Özellikleri
4.2.7.5.1.2. Sitokinlerin Sınıflandırılması
4.2.7.5.1.3. İnterlökin-2 (IL-2)
4.2.7.5.1.4. İnterlökin-6 (IL-6)
4.2.7.5.2. T Regülatör Hücreler

5.GEREÇ VE YÖNTEM……37

5.1.Klinik Değerlendirme
5.2.Biyokimyasal İnceleme
5.3.Tükürük Örneklerinin Alınması
5.4.Diş ve Dişeti Sağlığının Değerlendirilmesi
5.4.1.DMF-T İndeksi
5.4.2.Plak İndeksi
5.4.3.Dişeti Oluğu Kanama İndeksi
5.5.Depresyon ve Anksiyetenin Değerlendirilmesi
5.5.1.Depresyonun Değerlendirilmesi
5.5.2.Anksiyetenin Değerlendirilmesi:
5.5.2.1.Durumluk Kaygı Ölçeği
5.5.2.2.Süreklik Kaygı Ölçeği
5.6.İmmünolojik İnceleme
5.6.1.T-reg Hücrelerin Saptanması
5.6.2.IL-2 ve IL-6 Ölçümleri

5.6.3.HLA Doku Tiplendirme Testleri
5.7.İstatistiksel İncelemeler
6.BULGULAR……..**52**
7.TARTIŞMA……...**72**
8.SONUÇ……..….**89**
9.EKLER……...…**92**
10.KAYNAKLAR…….....**108**
11.ÖZGEÇMİŞ……...**139**
12.ETİK KURUL ONAYI…….....…….**140**

III. KISALTMALAR VE SİMGELER

BDÖ	Beck Depresyon Ölçeği
BH	Behçet Hastalığı
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
DKÖ	Durumluluk Kaygı Ölçeği
DMF-T	Çürük-Eksik-Dolgulu Diş İndeksi
DOKİ	Dişeti Oluğu Kanama İndeksi
FOXP-3	Forkhead transcription factor
GİS	Gastointestinal Sistem
HLA	Human Leukocyte Antigens
HSV	Herpes Simpleks Virüsü
IL-2	İnterlökin-2
IL-6	İnterlökin-6
kD	Kodon
MHC	Major Histocompatibility Complex
Pİ	Plak İndeksi
RAÜ	Rekürrent Aftöz Ülserasyon
SED	Sosyoekonomik Düzey
SKÖ	Süreklilik Kaygı Ölçeği
SSS	Santral Sinir Sistemi
TAH	Tükürük Akış Hızı
TCGF	T Cell Growth Factor
TpH	Tükürük pH'sı
Treg	T Regülatör Hücreler

IV.ŞEKİL VE TABLOLARIN LİSTESİ

i. Şekillerin Listesi

Şekil 1: MHC'nin şematik görüntüsü

Şekil 2: HLA Class I için değerlendirme sayfası

Şekil 3: HLA Class II için değerlendirme sayfası

Şekil 4: $CD4^+$ ve $CD4^+CD25^+$ hücrelerde FOXP-3 Ölçümleri

Şekil 5: CBA ile IL-2 ve IL-6 Ölçümleri

Şekil 6: IL-2 için kalibrasyon eğrisi

Şekil 7: IL-6 için kalibrasyon eğrisi

Şekil 8: Gruplara göre Sosyo-ekonomik düzey dağılımı

Şekil 9: Gruplara göre TAH dağılımı

Şekil 10: Gruplara göre aft çıkma süresi dağılımı

Şekil 11: Gruplara göre aft çıkma sıklığı dağılımı

Şekil 12: Gruplara göre aft lokalizasyonu dağılımı

Şekil 13: Gruplara göre BDÖ dağılımı

Şekil 14: Gruplara göre B12 düzeyi dağılımı

Şekil 15: Gruplara göre BH-G parametrelerin dağılımı

Şekil 16: Gruplara göre CD4 düzeyi dağılımı

Şekil 17: Gruplara göre HLA-A23 görülme oranlarının dağılımı

Şekil 18: Gruplara göre HLA-A30 görülme oranlarının dağılımı

Şekil 19: Gruplara göre HLA-B13 görülme oranlarının dağılımı

Şekil 20: Gruplara göre HLA-B50 görülme oranlarının dağılımı

Şekil 21: Gruplara göre HLA-B63 görülme oranlarının dağılımı

Şekil 22: Gruplara göre HLA-DR10 görülme oranlarının dağılımı

Şekil 23: Gruplara göre HLA-DR17 görülme oranlarının dağılımı

ii. Tabloların Listesi

Tablo 1: Sosyo-ekonomik düzey belirleme tablosu
Tablo 2: Demografik özelliklere göre grupların değerlendirilmesi
Tablo 3: Gruplara Göre Pİ, DOKİ, DMF-T düzeylerinin değerlendirilmesi
Tablo 4: Gruplara Göre TAH ve TpH düzeylerinin değerlendirilmesi
Tablo 5: Aft sayısı ve aft büyüklüğü bilgilerine göre grupların değerlendirilmesi
Tablo 6: Aft anamnezi, çıkma süresi, çıkma sıklığı ve lokalizasyonu bilgilerine göre grupların değerlendirilmesi
Tablo 7: Gruplara göre VAS değerlendirilmesi
Tablo 8: Gruplara göre BDÖ, DKÖ ve SKÖ değerlendirilmesi
Tablo 9: Gruplara göre B12, Serum Fe, Fe_Fe bağlama, Folik asit, AKŞ, HCT ve HGB değerlendirilmesi
Tablo 10: BH'nda Aft ve Sistemik Organlardaki Tutulum dağılımı
Tablo 11: Gruplara göre CD4 ve CD25 değerlendirilmesi
Tablo 12: Gruplara göre IL-2 ve IL-6 değerlendirilmesi
Tablo 13: Gruplara Göre HLA-A'ların Değerlendirilmesi
Tablo 14: Gruplara Göre HLA-B'lerin Değerlendirilmesi
Tablo 15: Gruplara Göre HLA-DR ve HLA-DQ'ların Değerlendirilmesi

1. ÖZET

Çalışmanın amacı etyopatogenezi henüz belli olmayan Rekürrent Aftöz Ülserasyon (RAÜ)'un olası etyolojik faktörlerinden HLA alttiplerinin, IL-2/IL-6 ve T-regülatör hücre değerleri gibi genetik ve immünolojik faktörlerin rolünü araştırmak ve bu faktörlerin Behçet Hastalığı (BH) olan ve olmayan RAÜ'lü bireylerde değişkenlik gösterip göstermediğini saptamaktır.

Tekrarlayan ağız yarası şikayeti ile başvuran ve Rekürrent Aftöz Ülserasyon ön tanısı koyulmuş bireyler hasta grubunu oluşturmuştur. Bu hasta grubundan çalışmaya katılmayı kabul eden Behçet Hastalığı tanısı koyulan 30 ve Behçet Hastalığı olmayan 30 birey çalışma grubuna dahil edilmiştir. Rekürrent Aftöz Ülserasyon anamnezi ve şikayeti olmayan 15 sağlıklı birey ise kontrol grubunu oluşturmuştur.

BH olgularında HLA-B50, HLA-B63, HLA-DR10; RAÜ olgularında HLA-A23, HLAB13; ve kontrol grubu olgularında HLA-A30 ile HLA-DR17 doku antijen pozitifliğinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

CD4+CD25+ hücre düzeyi BH ve RAÜ olgularında kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$).

Elde edilen tüm bu bulgular BH ve RAÜ'nün otoimmün hastalıklar olduğunu destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Behçet Hastalığı, HLA ve alttipleri, İnterlökin-2, İnterlökin-6, Rekürrent Aftöz Ülserasyon, T-regülatör Hücreler

2. SUMMARY

The Comparative assessment of the probable ethiological factors of HLA subtypes, Interleukin-2, Interleukin-6 and T-regulatory cell values in persons with or without recurrent aphthous ulceration Behçet's disease

The purpose of this study is to research the role of genetical and immunological factors such as IL-2/IL-6 and T-regulatory cell values of the probable ethiological factors of HLA subtypes of the RAU patients whose ethiopathogenesis is yet unknown and to determine whether these factors vary in RAU's with BD.

The patient base is made up of patients with oral ulcers and who are pre-diagnosed with recurrent aphthous ulceration. 30 individuals with Behçet's disease and 30 patients who are without this disease who have accepted to be in this study are included in the study group. 15 healthy individuals who do not have recurrent aphthous ulceration anamnesis and complaints for the control group.

In BD cases HLA-B50, HLA-B63, HLA-DR10; in RAU cases HLA-A23, HLA-B13; and in the control group cases HLA-A30 and HLA-DR17 tissue antigen positivity has been found statistically significant for all the groups ($p<0.05$).

CD4+CD25+ cell level in BD and RAU cases have statistically significant difference for control group cases ($p<0.01$).

All the findings show that BD and RAU should be considered autoimmune diseases.

Key words: Behçet's Disease, HLA and subtypes, Interleukin-2, Interleukin-6, Recurrent Aphthous Ulceration, T- regulatory cells

3. GİRİŞ VE AMAÇ

İlk olarak M.Ö. 460-370 yıllarında Hipokrat tarafından tanımlanan "Aft", oral mukozanın çeşitli yerlerinde oluşan sınırları belirgin, etrafı eritematöz bir halkayla çevrili, ortasında sarı-grimsi pseudomembran bulunan, sığ, ağrılı ülserasyondur. Geçmişten günümüze, pamukçuk (canker sores), uçuk (cold sores), aftöz stomatitis, Rekürrent Aftöz Ülserasyon (RAÜ) şeklinde bir çok isim ile tanımlanmıştır (40, 202).

RAÜ, toplumda en sık karşılaşılabilen oral mukoza hastalıklarındandır. Kadın ve erkeklerde her yaş grubunda ortaya çıkabilmektedir. İlk ülserasyonun olguların % 60-85'inde 30 yaşından önce çıktığı ve her iki cinsiyette de görülme sıklığının yaş ile birlikte azaldığı tespit edilmiştir (40, 200, 202). Bazı araştırmacılar, belirli toplumlarda prevalansın %50'ye kadar çıkabildiğini bildirmektedir (162, 199).

RAÜ'nün nedeni günümüzde tam olarak belli olmamakla birlikte, etyolojisinde yaş, cinsiyet, genetik ve immünolojik faktörler, hormonal değişiklikler, yiyecek hipersensitivitesi, ilaçlar, hematinik yetmezlikler gibi predispozan faktörlerin, stres, lokal travma, tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı gibi çevresel faktörlerin, bakteriyel ve viral ajanlar gibi enfeksiyöz faktörlerin ve Behçet Hastalığı (BH) gibi sistemik hastalıkların rol oynayabileceği düşünülmektedir (40, 187, 200, 202).

BH ilk olarak 1937 yılında Türk Dermatolog Hulusi Behçet (1889-1948) tarafından tanımlanan, oto-immün olduğu düşünülen, ataklarla seyreden, oral ve genital aftlar, artrit, kutanöz lezyonlar, göz lezyonları, gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemini tutabilen kronik vasküler-enflamatuar bir kompleks multisistemik hastalıktır (40, 202, 217).

RAÜ, BH'nın major belirtilerinden biri olup, hastaların %97-99'ında gözlenmektedir. BH teşhisinde mutlaka olması gereken kriterlerdendir (187, 199). Ancak % 2 olguda oral aft olmaksızın BH geliştiği de bildirilmiştir (111). Bazı

çalışmalarda da RAÜ'lu olguların %3'ünde daha sonradan BH geliştiği belirtilmektedir (111, 195, 199).

BH'nın etyolojisi günümüzde hala bilinememekle birlikte olası etyolojik faktörler arasında enfeksiyöz, psikolojik, genetik ve immünolojik faktörler sayılabilmektedir (58, 197). BH olan bireylerin çoğunda ilk klinik belirti olarak RAÜ'lerin tespit edilmesi, RAÜ nedeni ile takip edilen bireylerin bir kısmında daha sonradan BH geliştiğinin gözlemlenmesi, aile bireylerinde de zaman zaman ortaya çıkıyor olması her iki hastalıkta da genetik ve immünolojik faktörlerin önemini ortaya koymakta (88, 157, 167, 229, 233, 234) ve bu faktörler arasında Human Lökosit Antijenleri (HLA) ve alttipleri, sitokinler (IL-2, IL-6) ve T regülatör hücreler (CD4, CD25) ön plana çıkmaktadır (88, 234, 235).

Human Lökosit Antijenleri (HLA) insan vücudunda hem lökositlerde hem de doku hücrelerinde bulunan ve kendilerine karşı antikor gelişen doku antijenlerindendir. Son zamanlarda yapılan yayınlarda, HLA antijenlerinin hastalıklarla bağlantısı araştırılmakta ve belirli HLA tiplerinin bazı hastalıklarda yüksek sıklıkta görüldüğü belirtilmektedir (70, 88, 111). BH'da genetik yatkınlık bakımından HLA alttipleriyle ilişkinin araştırıldığı hastalıklardan biridir. Yapılan araştırmalar sonucunda özellikle HLA-B5 ve HLA-B51'in BH'larında pozitif olduğu saptanmıştır (88, 157, 167, 205, 229, 233, 234).

T hücresi büyüme faktörü de denilen (TCGF) interlökin-2 (IL-2), T lenfositlerinin hücre siklüsünün G1 fazından S fazına ilerlemesinden sorumlu olan sitokindir. Lenfosit aktivasyonu, büyüme, diferansiyasyon regülatörleri olarak T lenfositlerinin özel antijenleri tanımalarını sağlayan yanıtı temin eder. İnterlökin-6 (IL-6) ise travma, yanık gibi doku zararı sonucu oluşan enflamasyonda T hücreleri ve makrofajlar tarafından salgılanan doğal ümmüniteye aracılık eden tip I sitokinlerden biridir. RAÜ ve BH'de, yapılan bazı çalışmalarda periferal kandaki tip I sitokinlerden IL-2, IL-6 değerlerinin arttığı belirlenmiştir (13, 107, 136, 214, 215).

$CD4^{+}CD25^{parlak+}$ T hücreleri, otoimmünitenin aktif baskılanmasından sorumlu T

regülatör (Treg) hücre popülasyonudur ve insanlarda periferde bulunan CD4+ T hücrelerin yaklaşık %5-15'lik kısmını Treg hücreler oluşturmaktadır (135, 136, 176). RAÜ'da ve BH'nın aktif fazında, hastalığın hafifleme fazına ve sağlıklı kontrol grubuna göre Treg hücrelerin (CD4+CD25+) anlamlı bir şekilde arttığını bildiren çalışmaların (137, 193, 214) aksine anlamlı bir şekilde azaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (135, 176).

Bu çalışmanın amacı, etyopatolojisi henüz belli olmayan RAÜ'nün BH olan ve olmayan bireylerde, olası etyolojik faktörlerinden HLA alttiplerinin, IL-2/IL-6 ve T regülatör hücre değerleri gibi genetik ve immünolojik faktörlerin rolünü araştırmak ve bu faktörlerin BH olan ve olmayan RAÜ'lü bireylerde değişkenlik gösterip göstermediğini değerlendirmektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1.Rekürrent Aftöz Ülserasyon

4.1.1.Tanım ve Tarihçe

Aftöz ülserler, oral mukoza membranında epiteliyal yada subepiteliyal olarak oluşan vezikülün kısa bir sürede patlamasıyla ortaya çıkan ağrılı, akut ülserasyondur. Bu ülserasyonlar genellikle 1-3 tane, ender olarak da daha fazla sayıda olabilmektedir. Genellikle yuvarlak bazen de oval formda olabilir. Aftların, Rekürrent Aftöz Ülserasyon (RAÜ) olarak tanımlanabilmesi için yılda en az 3 defa ve daha fazla sıklıkta tekrarlaması gerektiği belirtilmektedir. RAÜ'a ait herhangi bir spesifik diagnostik test bulunmamakta, tanı hastanın hikayesi ve klinik bulgulara göre konulmaktadır (40, 202).

4.1.2.Epidemiyoloji

RAÜ en yaygın mukozal hastalıklardan biri olup, popülasyonun % 5-% 66'sı arasında çeşitlilik gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (40, 187, 202). Genel popülasyonun %20'sinin hayatının belirli dönemlerinde RAÜ'ya maruz kaldığı bildirilmektedir (162, 199, 200). İlk ülserasyonun vakaların %60-80'inde 30 yaşından önce çıktığı ve her iki cinsiyette de görülme sıklığının yaş ile birlikte azaldığı tespit edilmiştir (40, 199, 202). Prevalans farklı ülkelerde değişiklik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda Japonya'da 1/10.000, İsveç'te 20/10.000, İspanya'da 19/10.000, Malezya'da 1-5/10.000 ülkemizde ise 8-37/10.000 olarak belirlenmiştir (162, 176, 199, 200, 202, 204).

4.1.3. Etyopatogenez

RAÜ'lar hakkında günümüze kadar birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen

etyolojisi hala tam olarak bilinmemektedir. RAÜ patogenezinde çeşitli predispozan, çevresel ve enfeksiyöz faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir (40, 105, 159, 160, 162, 186, 187, 195, 199, 200, 202, 215, 242).

4.1.3.1.Predispozan Faktörler

4.1.3.1.1.Yaş ve Cinsiyet

RAÜ'nun çok farklı yaş gruplarında tespit edildiği bildirilmektedir (162). Bu çalışmaların bazılarında RAÜ'nun 5 yaşında bazılarında ise 65 yaş üzerinde görülebileceği ifade edilmektedir (40, 195, 199, 202). Yapılan başka bir çalışmada RAÜ'nun en sık görüldüğü yaş aralığının ikinci dekat (10-19) olduğu bildirilmektedir (38).

RAÜ'nun her iki cinsiyeti de etkilediğini bildiren çalışmalar olduğu gibi (186, 199, 200) kadınlarda daha fazla görüldüğünü belirten çalışmalar da mevcuttur (38, 162).

4.1.3.1.2.Hormonal Değişiklikler

Mensturasyon periyodu, hamilelik ve post-menopozal dönemlerde ortaya çıkan çeşitli hormonal değişikliklere bağlı aftöz ülserlerde artış olduğunu belirten çalışmaların aksine (186, 204), hamilelik sırasında RAÜ görülme sıklığında azalma olduğu bildiren çalışma da bulunmaktadır. Bu çalışmada RAÜ'nün kadınlarda 50-59 yaşları arasında ortaya çıktığı belirtilmekte ancak menopoz ve RAÜ arasında anlamlı bir ilişki ortaya koyulamamaktadır (162).

4.1.3.1.3.Yiyecek Hipersensitivitesi

RAÜ ile beslenme alışkanlıklarının ilişkili olduğu bazı çalışmalarda vurgulanmış bu yiyeceklerden inek sütü, çikolata, kuruyemişler, peynirin RAÜ oluşumunu tetiklediği bildirilmiştir (165, 202, 204). Bazı literatürlerde tadlandırıcı ajan olarak kullanılan ve

bazı diş macunlarında da bulanan sinnamaldehit'in oral ülserleri tetikleyebileceği belirtilmiştir (139, 162, 165, 200). Ayrıca gluten'den zengin beslenmenin de RAÜ oluşumunda rolü olabileceğinden bahseden çalışmalar bulunmaktadır (34, 108, 139, 204, 214). Eversole ve ark. (72) 1982 yılında yaptıkları çalışmada domates, çilek ve ceviz olmak üzere 3 spesifik besin ve RAÜ oluşumu arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırmışlar, ancak herhangi anlamlı bir bulgu saptayamamışlardır. Buna karşın bazı araştırmacılar bu besinlerin tüketiminde RAÜ'un prevalansının arttığı yönünde görüş bildirmişlerdir (136, 162).

4.1.3.1.4.İlaçlar

İlaç kullanımıyla RAÜ arasındaki ilişkiyi araştıran çok fazla araştırma olmamasına karşın mevcut araştırmalarda beta-blokerler, fenobarbitaller, altın tuzları, captopril, niflumik asit, phenindione'nin, Sodyum hipoklorit, piroksikam, nicorandil ve diklofenak türevi non-steroidal antienflamatuvar ilaçların kullanımında az miktarda da olsa RAÜ'da artış olduğunu belirtilmektedir (21, 34, 52, 130, 162, 206, 242).

4.1.3.1.5.Hematinik Yetersizlikler

RAÜ'nun etyolojisinde B_1, B_2, B_6, B_{12} vitaminleri, folik asit, çinko ve demir eksikliğinin etkin olduğunu bildiren birçok çalışma bulunmaktadır (42, 94, 113, 152, 162, 171, 172, 186, 199). Klinik olarak herhangi bir hematolojik eksiklik semptomu gözlenmediği halde, yapılan tetkiklerde, RAÜ'lu hastaların yaklaşık % 20'sinde, hematolojik eksiklik saptandığı bildirilmiştir (38, 80, 171). İsrail'de yapılan bir çalışmada RAÜ'lü olgularda B12 vitamini tedavisinin ağrı düzeyini, aftöz ülserasyon boyutunu ve aftöz ülserasyon çıkma sıklığını azalttığı belirtilmiştir (230). Ülkemizde yapılan bir çalışmada RAÜ olgularının serum Fe^{+2}, ferritin, folik asit ve B_{12} vitamini değerlerine bakılmış ve bu parametreler arasında yalnızca B12 vitamini düzeyinin kontrol grubuna kıyasla düşük olduğu tespit edilmiştir (185). Yine ülkemizde yapılan bir

başka çalışmada ise RAÜ olgularının % 43.9'unun serum Fe^{+2} düzeyinin düşük olduğu tespit edilmiştir (124).

4.1.3.2.Genetik ve İmmünolojik Faktörler

RAÜ etyolojisinde genetik özelliklerin de rol oynayabileceği düşünülmüş, aile anamnezinde RAÜ hikayesi bulunan hastalarda da RAÜ gözlenebildiği ve yüksek oranda daha erken hastalık başlangıcına sahip oldukları ileri sürülmüştür (162, 200). Fakat yapılan çalışmalarda genetik geçişin varlığı henüz kesin olarak ortaya konulamamıştır (105, 176). Miller ve ark. (152) 530 ailenin 1303 çocuğu üzerinde araştırma yapmışlar ve RAÜ-pozitif ailelerin çocuklarında RAÜ sıklığının arttığını göstermişler, bireylerin %42'sinden fazlasının birinci derece akrabalarında da RAÜ tesbit etmişlerdir. Bu hastalığın kalıtıma bağlı olduğunu göstermek için yapılan çalışmaların sonuçlarında, bazı spesifik HLA'lar özellikle bazı etnik gruplardaki RAÜ'lu hastalarda tanımlanmıştır (75, 111). HLA-B5, B-12 ve DR7 doku antijenlerine sahip bireylerde aftöz ülserasyon oluşumunun fazla olduğu bildirilmiştir (152). Ülkemizde yapılan bir çalışmada HLA-B5'in RAÜ'lu olgularda yüksek olmadığı buna karşın HLA-DR4'ün RAÜ'lu olguların %53 ünde tespit edildiği saptanmıştır (171). RAÜ'lu olgularda HLA-B2, HLA-B44, HLA-B51 ve HLA-B52 pozitifliği saptanan çalışmalar da mevcuttur (135, 136, 176).

Yapılan çoğu çalışmada bütün hasta gruplarında periferal kandaki $CD4^+$ T hücrelerinin sayısının azaldığını buna karşılık $CD8^+$ T hücrelerinin sayısının arttığını göstermekte ve T hücreleri aracılığıyla oluşan immün yanıtın RAÜ'un immünopatogenezinin majör kısmını oluşturduğu düşünülmektedir (105, 139, 214). Araştırmalarda RAÜ'nün akut döneminde periferik lenfositlerin aktif hale geçtiği, IL-2'nin plazma düzeyi ve IL-2 reseptör ekspresyonunun anlamlı artışı olduğu saptanmıştır (40, 202, 136). Ayrıca RAÜ ile IL-6 arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışma da bulunmaktadır (142).

4.1.3.3.Çevresel Faktörler

4.1.3.3.1.Emosyonel stres

Birçok araştırıcı yaptıkları araştırmalarda RAÜ'nun etyolojisinde anksiyete ve stresin rol oynayabileceğini göstermişlerdir (41, 148). RAÜ'nün sınav döneminde arttığı, tatil zamanında azaldığı saptanan çalışmalar bulunmaktadır (10, 200).

4.1.3.3.2.Lokal Travma

Hatalı yapılmış sabit yada hareketli protezler, hatalı konservatif restorasyonlar, sert gıdalar tüketilmesi, hatalı diş fırçalama alışkanlığı, oral hijyen prosedürlerine uyulmaması, hastanın dudak ve yanak kemirme alışkanlığı oral mukozada kronik travma etkenlerindendir ve RAÜ oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (3, 242).

4.1.3.3.3.Tütün ve Tütün ürünlerinin kullanımı

Oral mukozanın keratinize olup olmaması önemli bir lokal faktördür. Oral mukozadaki yüzey epitelindeki keratin tabakasının ve epitelin spinal tabakasının kalınlaşması (hiperkeratoz ve akantoz) ülserasyon oluşumunu engellemektedir. Bu nedenle RAÜ genelde keratinize olmayan mukozada ortaya çıkmaktadır (74, 196, 208, 210, 213). Birçok araştırmada tütün ürünlerinin kullanımının oral mukozadaki keratinizasyonu arttırdığı, vazokonstrüktif etki ile kan akımını yavaşlattığı ve tartışmalı olmakla birlikte ülserasyon oluşumunu azalttığı veya engellediği bildirilmektedir (186, 228). Dişhekimliği öğrencilerinde yapılan bir araştırmada sigara içmeyenlerin %46'sında, içenlerin %26'sında RAÜ öyküsü bulunduğu; sigara kullanmayan üç RAÜ olgusunda Niconette tablet kullanıldığında lezyonların iyileştiği ve bir ay süresince hiç nüks olmadığı bildirilmektedir (33).

4.1.3.3.4.Enfeksiyöz Faktörler

RAÜ'da enfeksiyöz faktör olabileceği düşünülmekte olan bakteriler Streptotokus mitis, Streptokokus sanguis, Helicobacter pylori, virüsler ise Herpes simpleks, Varisella zoster, Sitomegalovirüs, Human Papilloma Virüsü (HPV)' dür (40, 117, 199, 200). Fakat günümüze kadar yapılan çalışmalarda RAÜ'lu olgularda streptokoklara yönelik serum antikor düzeylerinde herhangi bir artış gözlenmemesi ve bakterilere karşı lenfosit transformasyon artışının olmaması bu bakterilerin RAÜ ile direkt bir ilişkisinin olmadığını ortaya koymaktadır (38, 226). Helicobacter pylori'nin gastrointestinal ülserlerin gelişmesindeki rolü bilinmesine rağmen RAÜ ile ilgili herhangi bir korelasyon saptanmamıştır (108).

4.1.4. Rekürrent Aftöz Ülserasyon'un Klinik Tipleri

RAÜ'ların boyut, sayı, ağızda kalma süresine göre farklılık gösteren 3 klinik tipi mevcuttur:

4.1.4.1.Majör Tip RAÜ

Majör tipte aftlar çapları 1 cm'den büyük ve derin ülserasyonlardır. Genelde tek taraflı görülürler. Lezyonun çevresinde kollateral ödem, palpasyonda sertlik ve bunu takiben lenfadenopati mevcuttur. Başlangıçta subfebril ateş olabilir. Spontan iyileşme haftalar hatta yaşlı hastalarda aylar alabilir. Hatta iyileşme skar gelişerek olabilir (200). Derin olmalarından dolayı daha ağrılıdırlar (202). Sıklıkla yanak mukozası, dil altı, dudak, sert damak ve tonsillerde görülürler (186).

4.1.4.2.Minör Tip RAÜ

Minör tip, RAÜ'lerin %80-90'ını oluşturur. Çapları 1 cm.'den küçük, yuvarlak ya da oval genellikle gri-beyaz psödomembranlı ve etrafı eritemli, sayıları genelde 1-3 tanedir. Genellikle dudak ve yanak mukozası, ağız tabanı gibi keratinize olmayan mukozada meydana gelirler. Ülserler 10-14 gün içinde skar bırakmadan iyileşir (26, 40, 105, 162, 172, 186, 187, 207).

4.1.4.3.Herpetiform Tip RAÜ

Herpetiform tip RAÜ'ler ağrılı, belirgin sınırlı, sığ, yuvarlak yada oval, nekroze olmuş merkezi sarımsı-gri psödomembranla kaplı, yaygın çok sayıda ülsere alanlardan oluşur (34, 40, 108, 139, 183, 186, 195, 199, 202). Herpetiform ülserasyonlar RAÜ'ların %1-10'unu oluşturur. Sayıları 100'e varabilir ve bunlar birleşip oldukça düzensiz ve geniş ülsere alanlar oluşturabilir. İsmi herpetiform olmasına rağmen herpes virüsleriyle ilişkili değildir (105, 162, 187, 202).

4.1.5.Histopatolojik Bulgular

Temel lezyon, immun kompleks ile ilişkili vaskülit ve perivasküler inflamasyondur (124, 202). Ülserasyon oluşmadan önceki safhada bağ dokusunun epitele komşu kısımlarında mononükleer lenfositik hücre infiltrasyonu gözlenir. Bunu takiben keratinosit vakuolizasyonu, lokalize vaskülitis, nötrofil, lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu sonucunda ödem gelişir. Daha sonraki aşamalarda epitel rejenerasyonu başlar (40, 172, 199).

4.1.6.Rekürrent Aftöz Ülserasyon Ayırıcı Tanısında Sistemik Hastalıklar

Bazı sistemik hastalıklarda, hastaların oral mukozalarında aft benzeri oral ülserasyonlar görülebilmektedir. Bu hastalıklar şunlardır; (184, 191, 218)

4.1.6.1.Gastrointestinal Bozukluklar

Crohn hastalığı, Çölyak hastalığı ve ülseratif kolit'te RAÜ'a benzer lezyonlar görülebilir. Çölyak hastalığının ilk belirtisi olabilir. Fakat bu ülserasyonlar hematolojik eksiklikler sonucu da ortaya çıkabilmektedir (132, 192, 200).

4.1.6.2.Magic Sendromu

BH'nin bir türüdür. Majör aft, genital ülserler ve generalize enflamasyonlu eklemlerle karakterize bir hastalıktır (199, 200, 218).

4.1.6.3.PFAPA Sendromu (Periyodik Ateş, Aft, Farenjit, Adenit Sendromu)

Marshall sendromu da denilen bu sendromda periyodik ateş, aftöz ülser, farenjit ve adenit birlikte görülür. RAÜ'lü çocuklarda nadiren de olsa görülebilen ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir hastalıktır (184, 200).

4.1.6.4.Sweet Sendromu

Etyolojisi tam olarak belli olmayan akut ateşli nötrofilik dermatoz olarak da bilinen bu sendrom; ateş, lökositoz, eritematöz deri plakları veya nodülleri ve RAÜ ile karakterizedir (4,121,122). Akut Miyeloid Lösemi gibi malign karakterli hastalıklar ile birlikte görülebildiği de bildirilmektedir (132, 163, 187).

4.1.6.5.Reiter Sendromu

Nongonokokal üretrit, artrit ve konjuktivitten oluşan bir triaddır. Ağız mukozasında aftöz lezyonlar sıklıkla görülmektedir (132, 200).

4.1.6.6.Siklik nötropeni

Nötrofil lökositlerin düzenli, periodik azalması ile karakterize nadir hemotolojik hastalıktır. Çocukluk döneminde görülür. 21 günlük sikluslar ile nötrofillerde azalma olur. Oral lezyonlar etrafı eritematoz halka ile çevrili beyazımsı membranı olan ağrılı ülserlerdir (199).

4.1.6.7.Behçet Hastalığı

BH gözler, deri, eklemler ve sinir sistemini de etkileyen pek çok komplikasyonla birlikte en önemli belirtisi olan RAÜ'ların gözlendiği sistemik bir hastalıktır (13, 19, 31, 32, 58, 67, 103, 122, 174).

4.2.Behçet Hastalığına Giriş

4.2.1.Tanım ve Tarihçe

İlk olarak 1937 yılında Türk dermatoloğu Hulusi Behçet tarafından ayrı bir hastalık belirtisi olarak tanımlanan hipopiyonlu iridosiklit (gözün ön kamerası ve korpus siliyarenin enflamasyonu), ağızda aftöz lezyonlar ve genital ülserasyonların majör semptomlar olarak değerlendirildiği bu klinik tablo, daha sonraları bütün dünyada önce Behçet'in 3'lü semptom kompleksi daha sonra Behçet Hastalığı (BH) adı ile tanınmıştır. Hastalık hakkında daha geniş gözlemler 1938'de Veekers ve Franceschetti, 1940'da Wise ve Sulzberger, Jensen ve Mach, Babel ve Naville, 1943'de Meyer ve Babel tarafından yayınlanmıştır (199). Hulusi Behçet'in yayınlarından önce de çeşitli bilimadamları tarafından bu hastalığın çeşitli bulguları bildirilmiştir. 1894'de Jacobini, 1895'de Sutton, 1898'de Neuschuler, 1906'da Reis, 1908'de Bluthe, 1917de Koppe, 1921'de Gilbert, 1923'de We, 1926'da Fuchs, 1928'de Carol, 1931'de Adamantiadis bu hastalığın bulgularından sözetmişlerdir (71, 119).

BH'nın hemen hemen tüm organ ve sistemleri etkileyen tekrarlayan vaskülitis ile karakterize olduğu ve genelde 30-40 yaşları arasında 3. dekadda ortaya çıktığı saptanmıştır (13, 174, 187, 199). Kas-iskelet sistemi bozuklukları, vasküler problemler, arteriyal ve venöz lezyonlar, pulmoner bozukluklar, kardiyak problemler, gastrointestinal şikayetler, ürogenital sistem bozuklukları ve nörolojik rahatsızlıklar da gözlenebilmektedir. İlerleyen safhalarda körlük, intestinal komplikasyonlar, felç, menenjit ve ölüm görülebilmektedir. Cinsiyete göre dağılım oranı coğrafik farklılıklar göstermekle birlikte erkeklerde daha sık görülmektedir. Uluslararası kabul görmüş olan BH diagnostik kriterine göre var olan oral rekürrent aftöz ülserasyona (RAÜ) ek olarak, rekürrent genital ülserasyon, göz lezyonları (üveitis yada retinal vaskülitis), deri lezyonları (eritema nodosum, psödofolikülitis, papülo-püstüler lezyonlar yada akne formunda nodüller) gibi sistemik hastalıklardan ikisi veya pozitif paterji testi tespit edilmesi BH teşhisi için yeterlidir (58, 174, 187, 199).

4.2.2.Epidemiyoloji

Tüm dünyada ve hemen hemen her ırkta görülebilen BH, kuzey yarım kürede ve dikkat çekici bir şekilde tarihi 'İpek Yolu' üzerinde bulunan ülkelerde oldukça sık görülmektedir. Türkiye, İran ve Uzak Doğu (Japonya, Çin, Kore) ülkeleri hastalığın en sık görüldüğü ülkeler iken, Güney Avrupa (İtalya, Portekiz) ve Kuzey Afrika (Cezayir, Tunus, Fas) ülkelerinde daha az sıklıkla görülmektedir (43, 71, 174). Kuzey Avrupa, Amerika ve Britanya'da seyrek olarak görülür (125, 198).

Yapılan çalışmalarda hastalığın prevalansı Japonya'da 1/10.000, İngiltere'de 1/100.000, İran'da 1.67/10.000, Irak'ta 1.7/10.000, Suudi Arabistan'da 2/10.000 ve Çin'de 1.4/10.000 olarak bildirilmektedir (11, 12, 71, 110, 125, 174). Etnik köken ya da genetik faktörler dışında, çevresel faktörler de BH sıklığını etkilemektedir (174). BH'nin sık görüldüğü Japon nüfusunun yoğun olarak bulunduğu Havai'de yapılan bir çalışmada BH saptanmamıştır (143). Etnik kökenleri değişik gruplarda, hastalık sıklığının farklı oluşunda sadece çevresel faktörlerin sorumlu olmadığı genetik faktörlerin de rolü olduğu bildirilmektedir (71). Ülkemizde BH ile ilgili ilk epidemiyolojik çalışma 1981 yılında

Demirhindi ve ark.(61) tarafından yapılmış ve BH'nın sıklığı 8/10.000 olarak saptamışlardır. Daha sonra Yurdakul ve ark. (248) Ordu ili ve çevresinde yaptıkları alan taramasında hastalığın sıklığını 37/10.000 olarak bulmuşlardır. Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda BH prevalansı, Silivri ve çevresinde 8/10.000, Fatsa ve Ordu çevresinde 37/10.000, Ankara çevresinde 11/10.000, İstanbul çevreside 42/10.000 ve Havsa, Edirne 2/10.000 olarak bildirilmiştir (71). Etnik ve çevresel faktörler, BH'nin prevalansını etkilediği gibi, klinik bulguları ve prognozu da etkilemektedir. BH'nda rekürrent oral aftöz ülserasyon sıklığı bölgesel olarak çok farklılık göstermemekte ve olgularda %96-100 oranında saptanmaktadır. İngiliz ve Amerikalı olgularda artrit, santral sinir sistemi (SSS) vasküliti ve diğer vaskülitik problemler Akdeniz kökenli hastalardan daha azdır. İngiliz hastalara göre Japon hastalarda göz tutulumu daha şiddetli seyretmektedir. Japon BH olgularında gastrointestinal sistem (GİS) tutulum sıklığı hemen hemen 1/3 oranında iken, bu oran Akdeniz ülkelerinde ve Türkiye'de oldukça azdır. Sıklığın yanında, GİS tutulumunun tipi de bölgesel farklılıklardan etkilenmektedir. SSS tutulumu Türkiye'de BH'li olguların %2.2-7.3'ünde görülürken bu oran Suudi Arabistan'da %44, Tunus'ta %31, Lübnan'da %14, İsrail'de %28 ve Japonya'da %11'dir. Özellikle Orta Doğu kaynaklı verilerde SSS tutulumu Türkiye'den oldukça fazladır (71, 86, 143, 174, 235).

Bölgesel farklılıklar hastalığın şiddetini de etkilemektedir (71, 143). Paterji reaksiyonunun pozitiflik oranı; Türkiye, Orta Doğu ve Japon kökenli hastalarda oldukça yüksek olmasına karşın (174, 225) Koreli hastalarda sadece %15-30'dur. Batı Avrupa ve ABD kökenli hastalarda ise paterji reaksiyonu ancak %5 oranında pozitiftir (71, 174, 225). Türkiye'den bildirilen çalışmalarda paterji pozitifliği %42-83 arasında değişmekte iken, güncel bir çalışmada bu oran sadece %8 olarak bildirilmiş ve tedavi olmamış olgularda paterji pozitiflik oranının tedavi olanlardan daha yüksek olduğu belirtilmiştir (85, 86, 198).

Bölgesel ve etnik faktörler hastalığın tanı süresini etkilemekte ve genellikle BH prevalansının düşük olduğu bölgelerde hastalığın tanısı geç dönemde konulmaktadır.

Başlangıç yaşı Kore, Çin gibi Asya ülkelerinde 30'un üzerinde, Türkiye ve Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde ise 30'un altındadır (174). Türk hastalarda ortalama başlangıç yaşı 23.3 iken Almanya'da 26 ve Japonya'da ise 35.7 olarak bildirilmektedir (62). Behçet hastalığının ileri yaşlarda ortaya çıkması nadirdir (174). Sarıcaoğlu ve ark.'nın (197) yaptıkları bir çalışmada, 439 Behçet hastasında 50 yaş üstü Behçet hastalarının özellikleri incelenmiş ve 9 ileri yaş Behçet hastasının klinik bulgularının sık görülen yaş grubu ile benzer özellikler taşıdığı belirtilmiştir. Behçet hastalığının erkeklerde daha sık olduğu bilinirken, yapılan son çalışmalarda hastalığın kadınlarda da erkeklere benzer sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir (71, 174). Ancak bölgesel farklılıklar cinsiyet dağılımını anlamlı olarak etkilemektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Brezilya, Çin, Singapur ve Kore kaynaklı çalışmalarda, hastalığın kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Ortadoğu, Akdeniz ve Avrupa kaynaklı çalışmalarda ise genellikle, erkek üstünlüğü ön plandadır (44, 232). Ülkemizde yapılan bir çalışmada erkek/kadın oranı 1.03 olarak bulunmuştur (58). Behçet hastalığında cinsiyet, klinik bulgular ve prognozu etkilemektedir (71, 174). Erkek olgularda papülopüstüler lezyonlar, göz bulguları ve vasküler lezyonlar daha şiddetli seyrederken, kadın olgularda genital ülser ve eritema nodozum daha sık gözlenmektedir (89, 221). BH'de, erken yaşta hastalık başlangıcı ve erkek cinsiyetin daha şiddetli hastalık seyri ile ilişkili olduğu ve hastalıkla ilişkili mortalite ve morbiditenin genç erişkin erkeklerde belirgin olarak arttığı da belirtilmiştir (19, 29, 31, 194).

4.2.3.Behçet Hastalığında Klinik Belirtiler

BH'da 4 tane major klinik belirti mevcuttur:

1. Rekürrent aftöz ülserasyon (RAÜ)

2. Rekürrent genital ülserasyon

3. Oküler lezyonlar

4. Deri belirtileri

4.2.3.1.Rekürrent aftöz ülserasyon

RAÜ, BH'nın başlıca semptomlarından biridir. Bu ülserler ağrılı, 1-3 cm çaplarında, sarı fibrin ile kaplıdır ve genellikle skar bırakmadan iyileşirler. BH'da ortaya çıkan oral ülserler de RAÜ'daki gibi her 3 klinik tipte de oluşabilmekte ve oluşan ülserasyonları RAÜ'lardan ayırmak klinik olarak mümkün olmamaktadır. Yapılan çalışmalarda, genellikle BH'da oluşan RAÜ'lerin minör tipte olduğu belirtilmekte (128), ancak bir başka çalışmada da majör tip ülserlerin BH'da en sık karşılaşılan tip olduğu ifade edilmektedir (166). Günümüzde hala BH ve RAÜ'nun nedeni ve aralarında nasıl bir ilişki olduğu bilinmemektedir. Her iki hastalıkta da teşhis, hastanın hikayesine ve klinik belirtilere göre konulmakta ve teşhisi herhangi bir laboratuvar prosedürü ile desteklenmemektedir (13, 31, 122).

4.2.3.2.Rekürrent genital ülserasyon

Genital ülserler, BH'nın önemli bulgularından biridir. Özellikle skar gözlenmesi BH'na özgüdür (71). Hastaların genellikle % 85'inde görülür. Yuvarlak veya oval şekilli olup zımbayla delinmiş gibi görünürler, sarı fibrinli bir tabana otururlar. Erkeklerde genellikle skrotum üzerinde daha az sıklıkla penis, femoral ve perianal bölgede, kadınlarda ise en sık majör ve minör labiumlarda daha az sıklıkla vajinal ve servikal bölgede bulunurlar (15, 143). Genital ülserler eğer sekonder enfeksiyon gelişmezse 10-30 gün içerisinde iyileşebilirler. Histopatolojik olarak oral ülserden farkı yoktur. Erken lezyonlarda nötrofil, geç lezyonlarda lenfosit görülebilir. Ayrıca olguların yarısında eşlik eden vaskülitik lezyonlara rastlanmıştır (77, 147).

4.2.3.3. Oküler lezyonlar

Göz tutulumu BH'nın majör belirtilerindendir. Tüm BH'da görülme sıklığı ortalama % 50'dir (32). Erkeklerde kadınlara göre daha sık ve daha şiddetli görülür (32, 71). Hastalığın ilk 2 yılında ortaya çıkar (71). Hastalar gözde kızarma, rahatsızlık ve görme

bulanıklığından yakınırlar. Ataklar ve remisyonlarla seyreden non-granülomatoz panüveit (iris, korpus siliyare ve koroid'den oluşan gözün vasküler membranı olan uvea'nın enflamasyonu) ve retinal vaskülit olarak tanımlanabilir (126, 143). Ayrıca iris, silyer cisim, periferik retina, pars plana, koroid ve optik sinir de tutulabilir. Tekrarlayan her atak görme keskinliğinde biraz daha azalmaya sebep verir. Anterior uveit % 5-10 arası gözlenir ve prognozu iyi seyreder, çoğu zaman topikal tedavi ile baskılanabilir. Hipopiyon (gözün ön kamerasının enflamasyonu) % 10 oranında görülür, çoğunlukla ciddi retinal vaskülitle beraber seyreder ve bu nedenle prognozu ciddidir (221). Göz dibi muayenesinde vitreal depozitler (Vitreus: Lens ve retina arasındaki berrak jelatinimsi madde), koroidal veya retinal eksudalar, kan damarlarında kılıflanma, kanama, kiste benzer cisimcikler veya venöz tromboz, papilödem (optik papillanın ödemi) ve maküla (sarı leke) tutulumu görülebilir. Anterior kamarada tekrarlayan iltihap anterior ve posterior sineflilere (Anterior sinefli: İris ve kornea'nın yapışması; Posterior sinefli: Lens ve iris'in yapışması), sekonder glokoma, optik atrofi ve makula dejenerasyonuna sebebiyet verebilir. Geçmişte, BH'da göz prognozunun oldukça ağır seyrettiği ve % 75'lere varan görme kaybı bildirilmiştir (4, 221). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda göz prognozunun geçmişe oranla daha iyi seyrettiği bildirilmektedir. Göz prognozundaki bu gelişme, daha fazla immünsüpresif kullanımına, hastaların artık daha erken doktora başvurmasına ya da zaman içersinde BH'nin hafiflemesine, yaşam koşullarının düzelmesine bağlanmaktadır (29, 220, 221, 235).

4.2.3.4. Deri belirtileri

4.2.3.4.1.Eritema nodozum benzeri lezyonlar

BH olgularının yaklaşık %15-78'inde ve kadınlarda daha sık görülen bu lezyonlar, klinik olarak genellikle akut gelişen, yuvarlak veya oval, eritemli, lokal ısı artışı olan, ağrılı subkutan nodüller ile karakterizedir (62, 65, 102, 240). Sayı olarak değişkenlik gösteren nodüller, genellikle alt ekstremitelere ve daha az sıklıkla kalça, kollar, yüz ve boyun bölgesine lokalizedir. Lezyonlar 2-3 hafta içinde ülserleşme göstermeden,

yerlerinde pigmentasyon bırakarak kaybolurlar ve sıklıkla tekrarlarlar (62, 109, 112, 240). Klinik olarak klasik eritema nodozumdan ayırt edilmeleri oldukça zordur. Ancak eritema nodozum benzeri lezyonların, daha derin yerleşimli olmaları, sınırlarının daha belirsiz olması, birleşerek plak oluşturma ve pigmentasyon bırakarak iyileşme eğilimi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Bu pigmentasyon eritrodiyapedez ile ilişkilidir (71, 109). Histopatolojik olarak, hastalığın diğer deri belirtilerinde olduğu gibi, vaskülit ya da nötrofilik vasküler bir reaksiyon izlenir (77, 147).

4.2.3.4.2.Papülopüstüler lezyonlar

Hastalığın sık gözlenen deri belirtilerinden biridir (%28-66) ve eritemli bir zeminde follikülit veya akneiform steril püstüllerle karakterizedir. Papül şeklinde başlayan lezyonlar 24-48 saat içinde püstüle dönüşürler ve sıklıkla gövde, alt ekstremite ve yüz bölgesine yerleşirler (65, 109, 240). Hastalığın tanı kriterleri arasında sayılan bu püstüllerin steril olması önemli bir özelliktir (71), ancak bunun yanında steril olmadığını bildiren yazarlar da vardır (102). Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu, papülopüstüler ve akneiform lezyonları tanı kriteri olarak kabul etmektedir (54). Behçet hastalarında papülopüstüler lezyonların daha yaygın olmalarına, yüz, sırt ve kalçaların yanısıra kol ve bacakları da tutmalarına rağmen morfolojik olarak akne vulgaristen ayrımı oldukça zordur (71). Alpsoy ve ark. (14) yaptıkları bir çalışmada papülopüstüler lezyonların BH'na özgü bir bulgu olmadığı ve ortalama lezyon sayısı ve anatomik lokalizasyonun (gövde, ekstremite) tanıda daha anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. İlknur ve ark.'nın (109) yaptıkları çalışmada ise olgulardaki ortalama lezyon sayısı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş ve papülopüstüler lezyonların klinik ayrımının oldukça zor olduğu vurgulanmıştır. Papülopüstüler lezyonların akne vulgaristen ayrımı özellikle bu lezyonların varlığına göre BH tanısı alacak olan hastalar için önemlidir ve bu durumda biyopsi ile tanının kesinleştirilmesi gerekmektedir. Jorizzo ve ark. (112) papülopüstüler lezyonlarda folliküler değil vasküler histopatolojik değişikliklerin BH tanısında kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Bazı araştırmacılar BH'da, folliküler papülopüstüler lezyonların hastalık için spesifik olmadığını, bu nedenle yalnızca

nonfolliküler papülopüstüler lezyonların dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır (174). Yapılan bir çalışmada nonfolliküler ve özellikle gövde ve ekstremiteye lokalize olan lezyonların hastalık için spesifik olduğu bildirilmiş ve lökositoklastik vaskülitin temel histopatolojik değişiklik olduğu, lezyon bölgesindeki vasküler yapılarda belirgin bir immünglobülin birikimi bulunduğu gösterilmiştir (19).

4.2.3.4.3.Yüzeyel tromboflebit

BH olgularının %30'unda vasküler tutulum gözlenmektedir. Koç ve ark. (122) venöz sistemin daha sık tutulduğunu (% 88) ve en sık gözlenen tutulum şeklinin ise yüzeyel tromboflebit (% 47) olduğunu belirtmişlerdir. Yüzeyel tromboflebit genellikle alt ekstremitelerde ve sıklıkla vende gözlenmektedir. Klinikte hassas, palpe edilebilen, ağrılı, subkutan nodüller veya sicim şeklinde sert lineer kızarıklıklar olarak kendini gösterir ve sıklıkla eritema nodozum ile karıştırılır. Ayrıca ateş, halsizlik ve kırgınlık gibi belirtiler eşlik edebilir (95, 97, 222). Özellikle erkek hastalarda sık gözlenen bu tabloda, tromboz ve zamanla skleroz gelişimine eğilim vardır. Ven sisteminin çok sayıda segmenti aynı anda tutulabildiğinden nodüllerin lokalizasyonu günler içinde değişiklikler gösterebilir (87). Ayrıca yüzeyel tromboflebitin görüldüğü hastaların diğer büyük damar tıkanıklıklarına eğilim ve pulmoner arter anevrizması açısından risk altında oldukları belirtilmektedir (222).

4.2.3.4.4.Paterji Reaksiyonu

Behçet hastalığı için karakteristik olan paterji reaksiyonun patogenezi hala tam olarak bilenememektedir (62, 240). Araştırmacıların çoğu hücresel immünitenin patogenezinde rol oynadığı ve minör travmayı takiben gelişen derinin nonspesifik bir hiperreaktivite yanıtı olduğuna işaret etmektedir (25, 62, 65, 102). Paterji reaksiyonu ilk kez 1937'de Blobner tarafından tanımlanmıştır (97)**.** Bu testin klasik uygulama yöntemi, steril şartlar altında ön kol fleksör bölgesine 20 G'lik bir enjektör iğnesi ile en az 2 ayrı noktaya pikür (batırma) uygulanması biçimindedir. Reaksiyon oluşabilmesi için

iğnesinin dermise kadar inmesi ve 45 derecelik açıyla uygulanması gerekmektedir (62). Uygulama sonrası ilk 24-48 saat içinde travma yerinde eritemli bir halka ile çevrili 1-2 mm çapında bir papül ve çoğu kez 1-5 mm çapında steril bir püstülün görülmesi pozitif cevap olarak değerlendirilir (19, 62, 71, 240). Aynı reaksiyon fizyolojik serum, izoozmotik fosfat tamponu, insan gama globülini, otolog serum ve Behçet hastalarının genital ülserlerinin aseptik ekstreleri ile de elde edilebilmektedir. Ancak bu yöntemler rutinde kullanılmamaktadır. Bu reaksiyon sonucu oluşan lezyonların Behçet hastalarında spontan olarak gelişen papülopüstüler lezyonlar ile benzer olduğu gösterilmiştir (85, 239). Eldeki çelişkili verilere rağmen paterji reaksiyonunun hastalığın aktif dönemlerinde pozitif, remisyon dönemlerinde ise negatif ya da zayıf pozitif olduğu bildirilmektedir (62, 85, 239). BH'de paterji reaksiyonunun diğer temel klinik belirtilere benzer şekilde artış ve azalış gösterebileceği ve bundan dolayı tanı amaçlı olarak tekrarlanabileceği vurgulanmaktadır (85, 224). Bunun yanında hastalığın şiddeti ile paterji reaksiyonunun şiddeti arasında bir ilişki yoktur ve reaksiyon erkeklerde kadınlara göre daha güçlüdür (85, 151, 240). Paterji reaksiyonunun pozitiflik oranı %6-71 arasında değişmekte ve Japonya ve Akdeniz ülkelerinde test pozitifliği ortalama %60-70 iken batı ülkelerinde bu oran düşmektedir (58, 85). Paterji uygulama metotları pozitiflik oranlarını etkilemektedir. Derinin alkol yerine povidon iyot ile cerrahi temizliğinin reaksiyonu baskıladığı saptanmıştır. Temizlik sırasında bazı maddelerin, bakteri ya da deri ürünlerinin uzaklaştırılmasının pozitifliği etkilediği belirtilmekte ve bu durum reaksiyonu açıklamada tek başına travmanın yeterli olmadığını göstermektedir (62, 65, 102, 240). Yapılan çalışmalarda tekli pikür (enjektör batırılması) sonrası pozitiflik oranının çoklu pikür sonrası pozitiflik oranına göre daha düşük olduğu ve kullanılan iğne çapı arttıkça pozitiflik oranlarının arttığı gösterilmiştir (62, 65, 151). Ayrıca iğne ucunu küntleştirip sterilize ettikten sonra uygulama yapılması ve iğne ucununun 90 sn dermiste bekletilmesi ile de pozitiflik oranlarının arttığı vurgulanmaktadır**.** Bunun yanında pozitiflik oranının 1968'den sonra azaldığı belirtilmektedir. Bu azalma daha az travmatik disposibl iğnelerin kullanımının artması ile açıklanmaktadır (85, 151, 240). Paterji reaksiyonu RAÜ, idiyopatik eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, herpes genitalis, eritema elavatum diutinum, Sweet sendromu, iridosiklit, romatoid artrit,

spondiloartropati ve kronik miyelositer lösemi gibi hastalıklarda da oluşabileceğinden BH için patognomonik (bir hastalığa tanı konulmasında yardımcı olan başlıca belirtiler) değildir (95, 151). Behçet hastalarındaki paterji lezyonlarından yapılan histopatolojik değerlendirmelerde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı araştırmalarda başlıca perivasküler lenfohistiyositik infiltrasyon saptanırken bazılarında lökostoklastik vaskülit veya Sweet sendromu benzeri nötrofilik vasküler reaksiyon saptanmıştır. Ayrıca çalışmaların bazılarında damarlarda immünglobülin ve/veya kompleman ve/veya fibrin birikimi gösterilirken bazılarında gösterilememiştir (147).

4.2.3.5.Diğer Bulgular

4.2.3.5.1.Eklem Bulguları

BH'li hastaların %50-60'ında eklem bulgularına rastlanır. Çoğunlukla hastalık başlamasından sonra ortaya çıkmakla birlikte, seyrek de olsa eklem bulguları ilk yakınma olarak diğer bulgulara öncülük edebilir (145, 146, 237, 244, 245, 248). Histolojik olarak nötrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Küçük damarlarda ise tromboz görülebilir. Nadiren destrüktif değişikliklere yol açarlar (77, 249).

Eklem tutulumu artralji şeklinde olabileceği gibi daha sık olarak artrit şeklinde de ortayaçıkabilmektedir (240). Bu artrit en sık diz, el bileği, ayak bileği ve dirsek gibi büyük eklemleri tutan noneroziv, asimetrik bir artrit olmakla birlikte romatoid artrite benzer poliartiküler tutulum da yapabilir (237, 246, 248).

4.2.3.5.2.Vasküler Bulgular

BH'nda venler arterlerden daha sık tutulur. Tromboflebit görülme sıklığı ise % 25'tir ve erkeklerde daha sıktır. Genellikle bacaklarda derin ven flebiti olarak karşımıza çıkar (32). Tromboflebit sıklığına rağmen pulmoner emboliye genellikle rastlanmaz.

Nadiren periferik arterlerde vaskülit sonucu anevrizmalar gelişebilir (12, 240). Vaskülit daha çok küçük damar vasküliti şeklindedir ve hastalığın aktivasyon derecesi ile ilişkilidir (229, 234).

4.2.3.5.3.Nörolojik Bulgular

BH olgularında vakaların % 10-20'sinde ortaya çıkmaktadır. Çoğunlukla, BH'nın erken yaşta görüldüğü erkek hastalarda saptanır. Menenjit, meningioensefalit, kranial sinir felçleri ve psikiyatrik semptomlar görülebilir. Periferik sinir tutulumu oldukça nadirdir. Nörolojik tutulum genellikle Behçet hastalığı tanısı konduktan 5 sene sonra veya daha uzun dönemde başlar. Stresli hayat ve psikiyatrik problemler hem alevlenmeleri arttırmakta, hem de diğer semptomların gelişimini kolaylaştırmaktadır (3, 31).

4.2.3.5.4.Gastrointestinal Sistem Bulguları

BH olanların yaklaşık yarısında gastrointestinal sistem semptomları görülür. Bunlar kusma, karın ağrısı, diyare, distansiyon (gerilme, dolgunluk), konstipasyon, disfaji gibi semptomlardır (151). Behçet hastalığında böbrek tutulumu seyrek olmakla birlikte renal arter tıkanması, renal arter anevrizmaları, renal arter stenozu, renal ven trombozu, glomerulonefrit veya amiloidoza bağlı olarak gelişebilir (31). BH'da gastrointestinal problemler Tayvanlı hastaların üçte birinde tespit edilmişken bu oran İspanya'da dörtte bir, Ürdün, Suudi Arabistan ve Türkiye'de ise çok daha nadir bulunmuştur (7, 8, 11, 27, 49, 91).

4.2.3.5.5.Mukokütanöz lezyonlar

BH'de gözlenen diğer deri belirtileri arasında piyoderma gangrenozum, eritema multiforme benzeri lezyonlar, palpabl purpurik lezyonlar, subungual (tırnak altı) infarktlar, hemorajik büller, fronkül ve apseler sayılabilir (11, 24, 96, 148, 151). Ancak

hastalığın tipik histopatolojik bulgusu olan lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyonu gösteren hastalıkların deri belirtisi olarak kabul edilmesi gerektiği ileri sürülmektedir (151). BH'nin deri ve mukoza belirtilerinin iyi bilinmesi hastalığın erken tanısı ve gelişebilecek ciddi komplikasyonların önlenebilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (51, 91).

4.2.4.Diagnoz

BH tanısı klinik bulgularla koyulmaktadır. Tanıda yardımcı spesifik laboratuar bulgusu yoktur. BH tanısı için birçok araştırmacı çeşitli tanı kriterleri önermiş ve 1990 yılında Uluslararası Çalışma Grubu tarafından bu tanı kriterleri belirlenmiştir (54). Günümüzde de pek çok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir (16, 240).

Uluslararası Çalışma Grupları Tanı Kriterlerine göre (1990):

Oral aftöz ülserlere ek olarak (12 ayda en az 3 defa herhangi bir şekil, boyut ve sayıda) aşağıdaki 4 majör belirtiden en az 2 tanesi:

1- Genital ülserler (anal ülserler, genital bölgede lekeler, erkeklerde büyümüş testisler ve epididimitis)
2- Deri lezyonları (Papülo-püstüller, folikülit, eritema nodosum, kortikosteroidlere bağlı olmayan ergenlik sonrası dönemdeki akne)
3- Göz enflamasyonları (İritis, üveitis, retinal vaskülitis, vitreus [Vitreus: Lens ve retina arasındaki berrak jelatinimsi madde] 'ta hücre görülmesi)
4- Paterji reaksiyonu (İğne batırılmasını takiben 24-48 saat arasında 2mm.'den büyük papül oluşması) (54).

4.2.5.Prognoz

BH'nda erkek cinsiyetinin, erken başlayan sistemik bir bulgunun ve HLA-B51 pozitifliğinin kötü prognostik faktörler olduğu belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada mortalitenin erkeklerde (%14) kadınlara (%2) göre fazla olduğu ve bu hastalarda daha

fazla göz, büyük damar ve nörolojik tutulum olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada başlıca ölüm sebeplerinin ise büyük damar tutulumu (%40) ve parankimal nörolojik tutulum (%12) olduğu da bildirilmiştir (238). Ayrıca hastaların uzun süreli ilaç kullanımlarına bağlı ortaya çıkan ilaç yan etkileri de prognozu önemli ölçüde etkilemektedir (151).

4.2.6. Histopatoloji

BH'nda histopatolojik bulgular nonspesifik olup, özellikle küçük boy damarlar olmak üzere, her tipte, çapta ve lokalizasyonda arter ve venleri tutan bir vaskülit tablosu gözlenmektedir. Lezyonların histopatolojik incelemelerinde karışık bir hücre infiltrasyonu gözlenmekte, lezyon tipi ve dönemi hücre tipini etkilemektedir. Lezyonların erken döneminde yapılan biyopsilerde genellikle lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyon saptanmaktadır. Geç döneminde ise hâkim görünüm lenfositik vaskülit veya lenfositik perivasküler infiltrasyon şeklindedir. Paterji reaksiyonunda ilk 6-8 saat içinde test bölgesinde baskın hücre tipi nötrofiller iken 24 saat sonra monosit ve mast hücreleri ortama göç etmektedir (71, 147).

4.2.7.Etyopatogenez

BH' nın etyolojisi halen günümüzde tam olarak aydınlatılamamıştır (71). Genel olarak yaş, cinsiyet, enfeksiyöz, psikolojik, genetik ve immunolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (71, 131, 143).

4.2.7.1.Yaş ve Cinsiyet

Genelde 30-40 yaşları arasında görülmektedir. Çocukluk çağında BH'ına rastlandığı nadir de olsa bildirilmekte ve bu olgularda tutulumunun sıklığından bahsedilmektedir (174). BH'nın daha çok erkek bireyleri etkilediği bildirilmesine rağmen güncel

epidemiyolojik çalışmalar cinsiyet dağılımının sanılandan daha dengeli olduğunu ancak kadın-erkek dağılımında bölgesel farklılıklar gözlendiğini göstermektedir (116, 251).

Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda erken yaş ve erkek cinsiyetinin daha şiddetli hastalık seyri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (43, 86, 236). Hastalık seyrinin, kadınlarda daha sık gözlendiği Kore'de de erkeklerde daha ağır seyrettiği bildirilmektedir (125). Ortadoğu ülkelerinde erkek, Avrupa ve A.B.D'de kadın hasta oranı daha yüksektir (116, 251).

4.2.7.2.Enfeksiyöz Faktörler

BH'nda erken dönemdeki teorilere göre viral veya bakteriyel enfeksiyöz faktörlerin hastalığın oluşumunda etken olduğu düşünülerek yapılan birçok çalışmada çoğunlukla Herpes simpleks virüs I (HSV I) antikor titresi değerlendirilmiş ve bu çalışmaların bazılarında HSV I enfeksiyonunun belli bir immünolojik yatkınlığa sahip kişilerde BH'nı tetiklediği ifade edilmiştir (49, 109).

4.2.7.3.Psikolojik Etkenler

BH'da depresyon ve anksiyetenin sık görüldüğü bildirilmekte, ancak depresyon ve anksiyete'nin BH'nın kesin etkeni olmaktan çok, ortaya çıkışını kolaylaştırıcı etken olarak bakılmasının daha doğru olacağı da vurgulanmaktadır (45, 71, 90, 121, 119). Aslan ve ark.'nın (22) yaptıkları bir çalışmada, depresyon ve anksiyete düzeyinin aktivasyon döneminde olan BH olgularında diğer BH olgularına göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir. Bir başka çalışmada da BH olgularının depresyon ve anksiyete düzeyi kontrol grubu (sağlıklı kontrol ve psoriasis hastaları) olgularından daha yüksek olduğu bildirilmiştir (119).

4.2.7.4.Genetik Faktörler ve HLA Tiplemesi

4.2.7.4.1.HLA Sistemi

Araştırmacılar kişiden kişiye kan transfüzyonu sırasında herhangi bir reaksiyonun olmamasının, alıcı ve verici arasında kan grubu uygunluğunu gerektirmesi düşüncesinden hareketle, doku ve organ transplantasyonları için de hücrelerin yüzey antijenleri bakımından uygun olması gerektiğini düşünerek HLA sisteminin temelini oluşturmuşlardır (157, 167, 229, 233, 234).

1944 yılında araştırmacılar, tavşanlar üzerinde yaptıkları deneylerde, organ transplantasyonunda görülen reaksiyonların immünolojik bir temele dayalı olduğunu göstermişlerdir. Bunu takip eden çalışmalarda, ilk kez insan lökositlerinde doku uygunluk antijenlerini göstermeyi başararak kan transfüzyonu yapılmış kişilerin serumlarında lökositlere karşı gelişmiş antikorların bulunduğunu kanıtlamışlar, yapılan gözlemlerle kendilerine karşı antikor gelişen antijenlerin sadece lökositlerde değil, doku hücrelerinde de bulunduğunu göstermişlerdir. Bu doku antijenleri "Doku Uygunluk Antijenleri" veya "Transplantasyon Antijenleri" olarak isimlendirilmiştir. 1967'de bu antijenlerin isimlendirilmesinde görüş birliğine varılarak ilk kez lökositlerde gösterilmiş olmalarından dolayı "İnsan Lökosit Antijenleri" anlamına gelen "HLA-Human Leukocyte Antigens" kısaltması kullanılmaya başlanmıştır (2, 229, 233).

4.2.7.4.2.HLA Sisteminin İsimlendirilmesi

HLA antijenlerinin oluşması organizmada “Majör Histokompatibilite kompleksi-Major Histocompatibility Complex Gen Region (MHC)” adı verilen bir gen bölgesinin kontrolü altındadır. Bu gen bölgesi 6 numaralı kromozomun kısa kolu üzerinde yer almaktadır. 3 ana gruba ayrılan bu bölgede MHC Sınıf-I (HLA-A, -B, -C, -E, -F, -G), MHC Sınıf-II (HLA-DR, -DP, -DQ, -DO, -DN) ve MHC Sınıf-III (C2, C4A, C4B, PF, TNF-α, β) antijenleri yer almaktadır. MHC gen bölgesinin her lokusunda her biri farklı

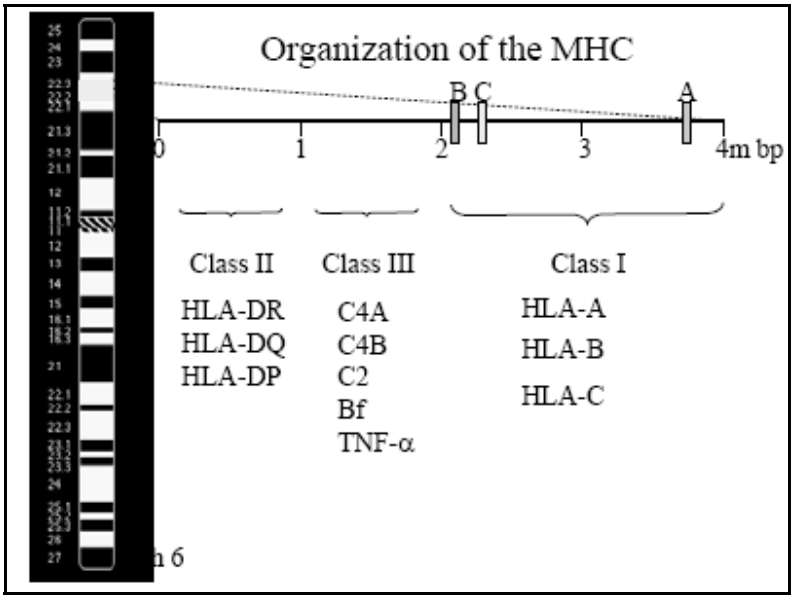
HLA antijenlerinden sorumlu allel genler bulunur. Her lokustaki bu alleller HLA harflerinden sonra lokus ve numara yazılarak ifade edilirler (HLA-A1 gibi). Bir lokusta henüz tam olarak spesifiye edilmemiş bir allel, rakamdan önce workshop kelimesinin baş harfi olan "w" yazılarak ifade edilir (HLA-DRw1 gibi). Daha sonraki çalışmalarda kesin olarak tanımlanır ise "w" harfi elimine edilir (HLA-DR1 gibi) (2, 229).

DSÖ Adlandırma komitesi, Mayıs 2002'de hem moleküler hem de serolojik tekniklerle adlandırmanın ayrıntılarını değerlendirerek yeni ekler ve değişiklikler yapmıştır. Mayıs 2002 itibariyle HLA-A lokusunu oluşturan 250, HLA-B 490, HLA-C için 119, HLA-DR için 386, HLA-DP için 119, HLA-DQ için 75 antijen varlığı resmi olarak ortaya konulmuştur (234).

4.2.7.4.3.HLA Sisteminin Yapısı

MHC Sınıf-I bölgesi antijenleri glikoprotein yapısında olup vücutta tüm çekirdekli hücrelerin zarında bulunurlar. Bunların her biri iki polipeptit zincirden oluşmuştur. T lenfosit tanıma olgularında T hücresinin CD8 molekülünün bağlandığı birim ile transmembran ve intrasellüler bölgeler polimorfik olmayıp bütün HLA Sınıf-I tiplerinde aynıdır (131, 229).

MHC Sınıf-II antijenleri özellikle B lenfositleri, makrofaj, dentritik hücre, endotel hücreleri ve bazı aktif T hücrelerinde bulunurlar. Glikoprotein yapısında olup, heterodimerdirler. Birbirlerine nonkovalent bağlarla bağlıdırlar. Bu antijenler baslangıçta HLA-D olarak adlandırılmış daha sonra farklı antijenler bulununca D ile ilgili anlamına gelen (D related) HLA-DR antijeni denilmiştir. Bu bölgedeki diğer antijenlere de alfabedeki yakınlık nedeni ile HLA-DQ, HLA-DP şeklinde isimler verilmiştir (2, 233).



Şekil 1: MHC'nin şematik görüntüsü

4.2.7.4.4.HLA Doku Antijenleri ve Behçet Hastalığı

BH'nın özel bir coğrafi dağılım göstermesi, sınıf I HLA antijeni ile birlikteliği ve ailesel birikimin olması (birinci derece akrabalar arasında birden fazla BH olgusu görülebilmesi) BH'nın patogenezinde genetik faktörlerin rol oynadığı hipotezini desteklemektedir (12, 233). BH'de aile öyküsü Japon hastalarda %2-3, Türk ve Orta Doğu'lu hastalarda %8-34 arasında olduğu bildirilmiştir. Gül ve ark. (86) yaptıkları bir çalışmada BH'nın kardeşlerde görülme oranı %4.2 olarak saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada kardeşlerde görülme risk oranı 11.4-52.5 olarak bulunmuş ve bu yüksek oranın güçlü bir genetik yatkınlığı desteklediği belirtilmiştir. İlk kez Japonya'da Ohno ve ark. (167), histokompatibilite antijeni sınıf I HLA-B5 ile BH arasındaki genetik ilişkiyi bildirmiştir. HLA-B5 lokusu HLA-B51 ve HLA-B52 alellerinden oluşmaktadır (47, 240). HLA-B51 antijeni etnik gruplar arasında farklı olmakla birlikte, sağlıklı bireylerde de yaklaşık %20 oranında bulunmaktadır (233). BH'nin coğrafi dağılımı ile HLA-B51 antijeninin dağılımı kısmen uyum göstermekte ve BH'nin sık görüldüğü toplumlarda, Behçet hastalarında HLA-B51 pozitiflik oranı %50-80 arasında

değişmektedir (167, 233, 234). HLA-B51 genotipinin ılımlı hastalığı olanlara göre posterior üveit ya da nörolojik tutulumu olan hastalarda daha sık olmasından dolayı BH'nin şiddetini etkilediği ve HLA-B51 antijen pozitifliğinin daha ağır bir BH kliniğine neden olduğu kabul edilmektedir (2, 88, 229).

HLA-B51'in yanı sıra diğer HLA-B genlerininde BH ile olası korelasyonu araştırılmıştır. Gül ve ark. (86) HLA-B2702 ile BH arasında zayıf bir ilişki olduğunu saptarken, İngiltere'de yapılan bir başka çalışmada ise HLA-B5701 lokusu BH olgularında yüksek oranda saptanmıştır (194). HLA-B12 mukokutanöz form, HLA-B5 ve HLA-DR7 oküler form, HLA-B27 eklem tutulumu ile ilişkili olduğu ve HLA-B15'in ise cinsiyete spesifik etkisinin olabileceği belirtilmektedir (125). HLA-DR1 ve HLA-DQ1 pozitifliğinin ise BH'na karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (157).

4.2.7.5.Hücresel ve Hümoral İmmünoloji

4.2.7.5.1.Sitokinler

Çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan polipeptidler olan sitokinler, enflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve enflamatuar olayları düzenlerler. Sitokinler hormona benzemekle beraber tam hormon değildirler (28, 92).

Başlangıçta, sadece lenfositlerin sitokinlerin kaynağı olduğu sanıldığından sitokinlere lenfokin adı verilmiş ancak daha sonra monositlerin de bu faktörleri ürettiği anlaşılmış ve sitokin olarak isimlendirilmiştir (28, 107, 223).

4.2.7.5.1.1. Sitokinlerin Genel Özellikleri

Sitokinler çok geniş bir protein grubu olmakla birlikte bu moleküllerin ortak birçok özellikleri vardır. Sitokinler doğal ve spesifik immunitenin effektör fazında üretilerek bağışıklık ile inflamatuar yanıtların oluşmasını ve düzenlenmesini sağlarlar. Doğal

bağışıklıkta lipopolisakkarid gibi mikrobik ürünler mononükleer fagositleri direkt olarak uyararak kendi sitokinlerini salgılatırlar. T hücrelerinden türeyen sitokinler yabancı antijenlerin özel olarak tanınmasına yanıt sonucu meydana gelirler. Sitokinler, diğer polipeptid hormonlarda olduğu gibi hedef hücrenin yüzeyindeki özel membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar. Bu reseptörler transmembran proteinler olup, ekstrasellüler alanları vardır, özel olarak sitokinleri ve büyüme faktörlerini tanır ve bağlarlar. Söz konusu hücre sitokini salgılayan hücrenin kendisi olabilir (Otokrin etki) veya komşu hücre olabilir (Parakrin etki) veya diğer gerçek hormonlarda olduğu gibi dolaşıma salınan sitokinler tarafından uyarılan uzaktaki bir hücre olabilir (Endokrin etki). Bir çok hedef hücre için sitokinler hücre bölünmesini düzenlerler yani büyüme faktörü gibi etki ederler (92, 107).

4.2.7.5.1.2. Sitokinlerin Sınıflandırılması

Temel etkilerine göre sitokinler 4 gruba ayrılırlar.

1) Doğal immüniteye aracılık eden sitokinler:
    - Tip I interferonlar (IFN)
    - Tümör nekrotizan faktör (TNF)
    - İnterlökin-1 (IL-1)
    - İnterlökin-6 (IL-6)
    - Kemokinler
2) Lenfosit aktivasyonu, büyüme, diferansiasyon regülatörleri olarak T lenfositlerinin özel antijenleri tanımalarına yanıtı temin eden sitokinler:
    - İnterlökin-2 (IL-2) (T-hücresi büyüme faktörü)
    - İnterlökin-4 (IL-4) (IgE sentez regülatörü)
    - Transforming büyüme faktörü-b (TGF-b)
3) Bağışıklık aracılığıyla enflamasyonu düzenleyen sitokinler: Bu grup sitokinler antijenle uyarılmış CD4+ ve CD8+ T lenfositler tarafından uyarılırlar ve enflamatuar lökositleri aktive ederler. Bu hücrelerin T hücresi regülasyonuna girmesini sağlarlar.

- İnterferon g (IFN-g) (Mononükleer fagositlerin birincil aktivatörü)
- Lenfotoksin (LT) (Nötrofil aktivatörü)
- İnterlökin 10 (IL-10) (Mononükleer fagositlerin negatif regülatörü)
- İnterlökin-5 (IL-5) (Eosinofil aktivatörü)
- İnterlökin-12 (IL-12) (Naturel Killer (NK) ve T hücre stimülatörü)

4) İmmatür lökosit büyüme ve farklılaşmasına aracılık eden mediatörler:
   - c-kit-ligand
   - İnterlökin-3 (Koloni stimüle eden faktör)
   - Granulosit-makrofaj koloni simulatör faktör (GMCSF)
   - Monosit-makrofaj koloni uyaran faktör (M-CSF)
   - Granulosit koloni stimülatör faktör (G-CSF)
   - İnterlökin-7 (IL-7)
   - İnterlökin-9 (IL-9)
   - İnterlökin-11 (IL-11) (28, 92, 96, 98, 223).

4.2.7.5.1.3.İnterlökin-2 (IL-2)

T hücresi büyüme faktörü de denilen (TCGF) IL-2, T lenfositlerinin hücre siklüsünün G1 fazından S fazına ilerlemesinden sorumlu olan sitokindir. 15400 molekül ağırlığında bir protein olup 133 aminoasitten meydana gelir ve 4. kromozom üzerinde bulunan bir gen vasıtası ile yapılır (92, 107).

İstirahat halindeki T hücreleri IL-2 mRNA'sı ihtiva etmez iken bu hücrelerin IL-2 meydana getirebilmeleri için antijen veya poliklonal T hücre aktivatörleri ile uyarılması gerekmektedir. IL-2 daha çok CD4 hücrelerinden salgılanmaktadır. IL-2, IL-2 reseptörlerine bağlanarak etki eder. T hücresinin IL-2'ye cevap vermesi için önce bir antijen veya mitojenle uyarılması gereklidir ve bu şekilde T hücresi G0 fazından G1 fazına girer. Bu sırada yüzeyinde IL-2 reseptörü meydana gelir ve hücre aynı zamanda IL-2 salgılar. Meydana gelen IL-2 hücreye otokrin olarak etki ederek hücrenin proliferasyonuna neden olur. IL-2'nin moleküler fonksiyonu sitokin aktivitesi ve IL-2

reseptör bağlanmasıdır. IL-2 immün yanıtta önemli bir yer teşkil etmektedir (169, 240). Akar hücre ölçer ile yapılan intrasitoplazmik sitokin ekspresyonu analizlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, aktif BH olgularında IL-2 salgılayan Th1 hücre sıklığının artığı saptanmış ve bunun sonucunda IL-2 miktarının arttığı ve IL-2'nin BH patogenezinde etkili olduğu düşünülmüştür (223). Buna karşın BH ve IL-2 arasında anlamlı ilişki tespit edilemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (6, 28, 55).

4.2.7.5.1.4.İnterlökin-6 (IL-6)

İnterlökin 6 (IL-6) ilk olarak preaktivasyon halindeki normal insan lenfositleri ve Ebstein Barr virüsünce transformasyona uğratılmış B lenfositler tarafından immunglobulin salgılatan bir faktör olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucu IL-6'nın yaklaşık 26 kD.luk (kD/kodon: 20 aminoasitten her birini kodlayan ve 3 nükleotidden oluşan kod grubu) sitokin olup, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreler ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edildiği saptanmıştır (194, 240). IL-6'nın moleküler fonksiyonu; IL-6 reseptörü ve protein bağlanması ile sitokin aktivitesidir ve immün yanıtta önemli bir yere sahiptir (92).

Yapılan bir çalışmada; Behçet olgularında, T hücrelerinin çeşitli antijenlere aşırı duyarlı oldukları ve bu T hücrelerinin antijenler tarafından uyarıldığında IL-6 fonksiyonlarını artıran peptidleri salgıladıkları saptanmıştır (99). Bununla birlikte IL-6 düzeyi ile BH'ı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (55, 155).

4.2.7.5.2.T Regülatör hücreler

Son yıllarda önce otoimmünite ile ilgili konularda daha sonra da vasküler gelişme dahil bir çok alanda önemli görevleri ve yaptırımları olduğu düşünülen T regülatör hücreler (Treg hücreler) üzerine yapılan çalışmalar immün sistem mekanizmaları

hakkındaki bilgilerimize daha farklı yaklaşımlarda bulunmamızı sağlamıştır (51, 102, 237). Sakaguchi ve ark. (193) CD25 pozitifliği gösteren $CD4^+$ hücrelerin oto reaktif T hücreleri baskılayabildiğine dair yaptıkları yayın bu hücrelere ilgi duyulmasına neden olmuştur. Bu hücrelerin moleküler özellikleri, işlevleri açısından çok önemlidir. Yapılan araştırmalarda Treg hücrelerin otoimmun hastalıkları baskıladıkları, hatta bazı hastalık modellerinde tedavi edici oldukları öne sürülmektedir (51, 71, 91, 102).

Treg hücreler de diğer T hücreler gibi gelişim sürecinde timusta olgunlaşırlar. Timustaki $CD4^+$ T hücrelerin yaklaşık %2-5'inin CD25 ifade ettikleri bildirilmektedir (16). Treg hücreler, daha parlak CD25 ifade etmelerine göre diğer T hücrelerden ayırt edilmektedir. Foxp-3 adı verilen transkripsiyon faktörünün timusta Treg yönlenmesinde etkin olduğu düşünülmektedir (60). Moleküler düzeydeki etkisi hakkında henüz tam olarak bilgili olmadığımız Foxp-3'ün hücre içinde ekspresyonu, insan Treg hücreleri için de en özgül belirteç olarak kabul edilmekle beraber son yıllarda bu varsayımı desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (60, 81). Ayrıca FOXP-3 CD4+ hücrelerden IL-2 üretimini baskılamaktadır (60).

BH olgularında oluşan aftöz ülserasyonların histopatolojik incelemelerinde T hücresinden zengin infiltrasyon izlenmesi, Th1 sitokin ekspresyonunun hastalık aktivitesi ile ilişkili artması ve siklosporin-A gibi T lenfosit fonksiyonlarını baskılayan ilaçların BH üveitinde etkili olması BH patogenezinde T hücresine bağlı immün yanıtın önemli olduğunu göstermektedir. Birçok araştırıcı BH olgularında CD4+ T hücrelerinde azalma ve CD25 gibi aktivasyon belirteçlerinde ekspresyon tespit etmişlerdir (101,102). Hamzaoui ve arkadaşları (100) Behçet hastalığının aktif fazında hastalığın hafifleme fazına ve sağlıklı kontrol grubuna göre T regülatör hücrelerin anlamlı bir şekilde arttığını belirtmişlerdir . Fakat bunun aksine CD4+ T hücrelerinin Behçet hastalığında anlamlı bir şekilde azaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (233, 236).

Tüm bu araştırmalar doğrultusunda, bu çalışmada RAÜ'lü BH olan ve olmayan bireylerde olası etyolojik faktörlerinden HLA alttiplerinin, IL-2/IL-6 ve T regülatör

hücre değerleri gibi genetik ve immünolojik faktörlerin rolünü değerlendirmek ve bu faktörlerin BH olan ve olmayan RAÜ'lü bireylerde ne ölçüde rol oynadığını ortaya koymak amaçlanmıştır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Oral Diagnoz ve Radyoloji AD Kliniğine tekrarlayan ağız yarası şikayeti ile başvuran, Rekürrent Aftöz Ülserasyon ön tanısı konulan bireyler Behçet Hastalığı açısından değerlendirilmek üzere Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Kliniğine yönlendirilmiştir. Yapılan klinik değerlendirme sonrasında çalışmaya katılmayı kabul eden RAÜ'lü Behçet Hastalığı tanısı olan 30 birey ile Behçet Hastalığı olmayan 30 birey çalışma grubuna dahil edilmiştir. Rekürrent Aftöz Ülserasyon anamnezi ve şikayeti olmayan rutin muayene için kliniğimize başvuran 15 sağlıklı birey ise kontrol grubunu oluşturmuştur.

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve RAÜ şikayeti olan, lokal yada sistemik hastalığı olmayan (Behçet Hastalığı dışında), lokal yada sistemik herhangi bir ilaç kullanmayan, rekürrent oral Herpes Simpleks Virüs enfeksiyonu olmayan, akut veya kronik enfeksiyonu olmayan, RAÜ ve BH nedeni ile lokal veya sistemik ilaç tedavisine başlanmamış olan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

Lokal veya sistemik hastalık tanısı konulanlar (Hepatit A, B, C, Sjögren sendromu, herhangi bir oral mukoza hastalığı vs.) ve herhangi bir lokal yada sistemik ilaç tedavisine (kortikosteroid veya immünsupresif ilaçlar vs.) başlamak zorunda kalanlar çalışmadan çıkartılmıştır.

Hem çalışma hem de kontrol gruplarındaki tüm olgulara **Hasta Bilgilendirme Formu** ve **Hasta Onam Formu** okutularak onaylatılmıştır (Ek1, Ek2).

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Yerel Etik Komite Başkanlığı tarafından tarafından MAR.YÇ.2006.079 protokol numarası ile onaylanmış ve SAG-DKR-200407-0078 protokol numarası ile Marmara Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı tarafından Doktora projesi olarak desteklenmiştir.

5.1.Klinik Değerlendirme

Çalışma grubuna alınan tüm olguların; sistemik, dental ve aftöz ülserasyon anamnezleri detaylı olarak alınarak, baş-boyun, oral mukoza ve dental muayeneleri yapılmış ve elde edilen veriler **Hasta Takip Formu'na** kaydedilmiştir (Ek 3). Olguların diş sağlığı tüm çürük, eksik ve dolgulu dişlerin sayımı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ünce kabul edilen DMF-T indeksi ile yapılmıştır (168). Dişeti sağlığını değerlendirmek için ise plak indeksi (Pİ) (Silness-Löe, 1964) ve dişeti oluğu kanama indeksi (DOKİ) (Mühlemann-Son, 1971) kullanılmıştır (48). Visual analog skalası (VAS) ile RAÜ semptomlarının derecesi belirlenmiştir (156, 177, 179). Spielberger Durumluluk (DKP) – Süreklilik Kaygı Testi (SKP) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDS) uygulanmıştır (104, 177, 179, 181). Elde edilen tüm veriler **Hasta İndeks Formu'na** kaydedilmiştir (Ek 4). Tüm olguların sosyo-ekonomik düzeyleri de "sosyo-ekonomik düzey belirleme tablosu" (Tablo 1) ile değerlendirilmiştir (168, 182).

Tablo 1: Sosyo-ekonomik düzey belirleme tablosu*

		EĞİTİM DÜZEYİ			
		İlkokul	**Ortaokul**	**Lise**	**Üniversite**
MESLEK	**Emekli**	C	C	B	A
	Nitelikli serbest meslek	-	-	-	A
	Esnaf	C	B	B	A
	Orta Büyük Esnaf	B	A	A	A
	Tüccar	C	B	B	A
	Büyük Tüccar	B	A	A	A
	Üst Düzey Yönetici	B	B	A	A
	Orta Düzey Yönetici	C	B	B	A
	Memur	C	C	B	A
	İşçi	C	C	C	B
	Ev Kadını	C	C	B	A

A: Üst sosyo-ekonomik düzey; B: Orta sosyo-ekonomik düzey; C: Alt sosyo-ekonomik düzey

**Pekiner FN: İstanbul'un Sosyo-Ekonomik Yönden Farklı İki İlköğretim Okulunda Uygulanan Ağız ve Diş Sağlığı Eğitiminin Sonuçlarının Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirilmesi (Doktora Tezi), İstanbul, 1999*

5.1.1.Diş ve Dişeti Sağlığının Değerlendirilmesi

Olguların diş ve dişeti muayeneleri Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı kliniğinde reflektör ışığı altında ayna, sond ve periodontal sond kullanılarak yapılmıştır.

5.1.1.1.DMF-T İndeksi

Toplumun çürük açısından hangi düzeyde olduğunu belirlemeye yardımcı olan indekstir. Bu indeks kişi başına düşen; çürük diş, dolgulu diş ve çürük nedeniyle çekilmiş diş sayısını gösterir. Ayna ve sond yardımıyla uygun ışık ortamında posterior bölgedeki dişlerin; vestibül, mesial, distal, oral ve oklüzal yüzeyleri ile anterior bölgedeki dişlerin; vestibül, oral, mesial ve distal yüzeyleri hava spreyi ile kurutularak değerlendirilmiştir (47, 164, 168).

1- D; Çürük veya restorasyonlu dişler,

Diş çürüğü nedeni ile kırılmış mevcut restorasyonlu dişler.

2- M; Diş çürüğü nedeni ile çekilmiş dişler,

Tedavi edilemeyecek kadar çürük olan ve endikasyonu çekim olan dişler.

3- F; Daimi ve geçici dolgulu dişler,

Diş çürüğü olmaksızın koruyucu amaçlı dolgu yapılan dişler.

DMF-T = D+M+F/Muayene edilen kişi sayısı

5.1.1.2.Plak İndeksi (Pİ)

Ağız hijyeni değerlendirmesi için Silness-Löe plak indeksi kullanılmıştır. Bu plak indeksi sistemi ile doğrudan marginal dişeti ile temasta olan bakteri plağı ve plak kalınlığı değerlendirilir. Bu indeks, özellikle bakteri plağının dişeti iltihabı üzerine olan etkisini incelemek için elverişlidir. Dişin mesial, fasiyal, distal ve oral yüzleri olmak üzere dört yüzü değerlendirilmiştir. İndeks uygulanacak bölgedeki dişler önce hava spreyi ile kurutulmuş (20 saniye kadar) ve pamuk tamponla izole edilmiştir. Dişlerin dört yüzü gözle ve normal dişhekimliği sondası ile değerlendirilmiştir. Bu indekste

dişler boyanmaz (48, 128, 164).

0- Gözle bakıldığında ve sonda ile kazındığında dişeti kenarında (marginal dişeti) bakteri plağı yoktur.

1- Dişeti kenarında bakteri plağı gözle zor seçilebiliyor, sadece sonda ile kazınarak belli edilebiliyor.

2- Dişeti kenarı yanında gözle iyi görülebilen yumuşak birikintiler var. İnterdental bölge tamamen dolmamış.

3- Dişeti kenarı yanında gayet belirgin kalın birikintiler var ve bunlar kuronale doğru gelişmiş. İnterdental bölge tamamen doludur.

5.1.1.3.Dişeti Oluğu Kanama İndeksi (DOKİ)

Bu indeks PMA-indeksinin (Papiller,marjinal ve yapışık dişeti iltihabi indeksi) bir modifikasyonudur (Mühlemann ve Son, 1971). Papiller (P) ve Marginal (M) dişetinin iltihaplı olup olmadığını değerlendirir. Yapışık dişetinin (Y) değerlendirilmesinden vazgeçilmiştir; zira bu bölgenin iltihaplanmasına günümüzde çok az rastlanmaktadır. Dişeti iltihabının en önemli belirtisi dişeti oluğundaki kanamadır. Bu klinik olarak tespit edilebilir bir olgudur. Ve bu belirti bazı indekslerde ön planda olan, dişetinde kırmızılık, ödem gibi belirtilerden daha önemli ve objektiftir. Bir periodontal sonda ile sulkusun içinde dikkatle dolaşılır ve kanamanın olmasına göre ve dişetinin durumuna göre aşağıdaki indeks dereceleri verilir (129, 250).

0- P ve M dişetlerinde gözle bakıldığında değişiklik yok, dişeti oluğu sonda ile kontrol edildiğinde kanama yok.

1- P ve M dişetlerinde gözle bakıldığında renk değişmesi ve ödem yok, dişeti oluğu sonda ile kontrol edildiğinde kanama oluyor.

2- P ve M dişetlerinde ödem yok, dişeti rengi değişmiş ve dişeti oluğu sonda ile kontrolde kanıyor.

3- Dişeti oluğu kanaması, renk değişikliği ve hafif ödematöz değişiklik var.

4- Dişeti oluğu kanaması, renk değişikliği ve belirgin ödematöz değişiklik var.

5- Belirgin dişeti oluğu kanaması, sondayla kontrol edilmeden de kendi kendine

kanama, belirgin renk değişikliği, ileri ödematöz değişiklik (ülserli-ülsersiz) var **.**

5.2.Visual Analog Skalası (VAS)

VAS ile çalışma grubunu oluşturan bireylerin semptomlarının (ağrı) derecesi de değerlendirilerek kaydedilmiştir. VAS; semptomların derecesini belirleyen 0 noktası hiç ağrı yok ve 10 noktası çok şiddetli ağrı olarak tanımlanan 10 cm'lik bir skaladır (133, 177, 179-181).

5.3.Biyokimyasal İnceleme

Tüm olgulardan hemoglobin, hemotokrit, açlık kan şekeri, B12 vitamini, folik asit, serum demir, demir-demir bağlama değerleri istenmiş ve elde edilen veriler "**hasta anamnez form**"una kaydedilmiştir.

5.4.Tükürük Örneklerinin Alınması

Tüm olguların stimüle edilmemiş tükürüğü 5 dakika süresince toplanarak tükürük akış hızı ml/dk olarak hesaplanmıştır. Standardizasyonu sağlamak amacıyla bu işlem, en az iki 2 saat öncesine kadar hiçbirşey yiyip içmemiş ve herhangi bir ağız hijyeni prosedürü uygulanmamış olgularda sabah saatlerinde gerçekleştirilmiştir. 0.1 ml/dk. ve altı kserostomi, 0.1-0.3 ml/dk arası oligosiali, 0.3 ml/dk ve üzeri ise normal tükürük akış hızı olarak kabul edilmiştir. Alınan tükürük örneklerinin pH'sı pH metre (Hana HI 9025, Singapur) ile ölçülmüştür. Tükürüğün normal pH'sı 6.5-6.7 değerleri arasında kabul edilmiştir (1, 35, 46, 73, 114, 141, 170, 181, 211).

5.5.Depresyon ve Anksiyetenin Değerlendirilmesi

Tüm olgulara "Beck Depresyon Ölçeği (BDS)" ve "Spielberger Durumluluk (DKP)–Süreklilik (SKP) Kaygı Testi" uygulanarak depresyon ve anksiyete değerleri

saptanmıştır (18, 35).

5.5.1.Depresyonun Değerlendirilmesi

Depresyonun şiddetini ölçmek için 21 sorudan oluşan Beck Depresyon Ölçeği kullanılmıştır. Beck Depresyon Ölçeği depresyonun duygusal, kavramsal, somatik ve davranışsal yönlerine odaklanır. Depresyon çalışmalarında kendini değerlendirme türü bir ölçektir. Her madde depresyonla ilgili davranışsal bir özelliği belirlemektedir. Maddeler, depresyonun ciddiyetine göre dereceli bir ölçek üzerinden değerlendirilmektedir.

Beck Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonu geliştirilirken kesme noktaları incelenmiş, 17 ve üzerindeki puanların tedavi gerektirebilecek depresyonu %90'nın üzerinde bir doğrulukla ayırt edebildiği görülmüştür (30, 36, 104).

5.5.2.Anksiyetenin Değerlendirilmesi

Hastanın geldiği andaki durumda kendisini nasıl hissettiğini ve kendine ait duygularını anlatmadaki ifadelerini belirlemek için Durumluluk ve Süreklilik Kaygı Ölçeği kullanılmıştır (36, 177).

5.5.2.1.Durumluluk Kaygı Ölçeği

Durumluluk Kaygı Ölçeği, bireyin belirli bir anda kendini nasıl hissettiğini ölçmeye yönelik yirmi maddeden oluşmuştur. Durumluluk kaygı ölçeği maddelerinde ifade edilen duygu ve davranışlar bu tür yaşantıların şiddet derecesine göre: (1) hiç, (2) biraz, (3) çok ve (4) tamamıyla gibi şıklardan birini işaretlemek suretiyle cevaplandırılır.

5.5.2.2.Süreklilik Kaygı Ölçeği

Süreklilik Kaygı Ölçeği ise bireyin genellikle kendini nasıl hissettiğini değerlendiren yirmi maddeyi içerir. Sürekli kaygı maddelerinde ifade edilen duygu ya da

davranışlar sıklık derecesine göre (1) hemen hemen hiçbir zaman, (2) bazen, (3) çok zaman ve (4) hemen hemen her zaman şeklinde işaretlenir.

Ölçeklerde iki tür ifade bulunur:

Bunlara doğrudan ya da düz (direkt) ve tersine dönmüş (reverse) ifadeler denir. Doğrudan ifadeler, olumsuz duyguları; tersine dönmüş ifadeler ise olumlu duyguları dile getirir. Bu ikinci tür ifadeler puanlanırken 1 ağırlık değerinde olanlar 4'e, 4 ağırlık değerindekiler ise 1'e dönüşür. Doğrudan ifadelerde 4 değerindeki cevaplar kaygının yüksek olduğunu gösterir. Tersine dönmüş ifadelerde ise, 1 değerindeki cevaplar yüksek kaygıyı, 4 değerindekiler ise düşük kaygıyı gösterir. Durumluluk Kaygı ölçeğinde 10 tane tersine dönmüş ifade vardır. Bunlar 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19 ve 20'nci maddelerdir. Süreklilik kaygı ölçeğinde ise tersine dönmüş ifadelerin sayısı 7'dir ve bunlar 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39'ncu maddeleri oluşturur.

Örnek puanlandırma:

Hasta durumluluk kaygı ölçeğinde tersine dönmüş ifadelerden olan "Şu an sakinim" sorusuna "tamamiyle" cevabını vermiş olsun. Bu durumda 4 ağırlık değerinde olan bu cevap tersine çevrilip -4 ağırlıklı olarak genel toplama katılacaktır. Aynı durum Süreklik Kaygı Ölçeğindeki tersine dönmüş ifadeler içinde geçerlidir.

Cevapların puanlanması:

Doğrudan ifadeler için elde edilen toplam ağırlıklı puandan ters ifadelerin toplam ağırlıklı puanı çıkartılır. Bu sayıyı önceden saptanmış ve değişmeyen bir değer eklenir. Durumluluk Kaygı Ölçeği için değişmeyen bu değer 50, Süreklilik Kaygı Ölçeği için ise 35'tir. En son elde edilen değer bireyin kaygı puanıdır.

5.6.İmmünolojik Değerlendirme

Çalışmaya alınan tüm olguların periferik kan örnekleri Nişantaşı Biruni laboratuarında alınmış ve immünolojik değerlendirilmeleri Centro Laboratuarlarında yapılmıştır.

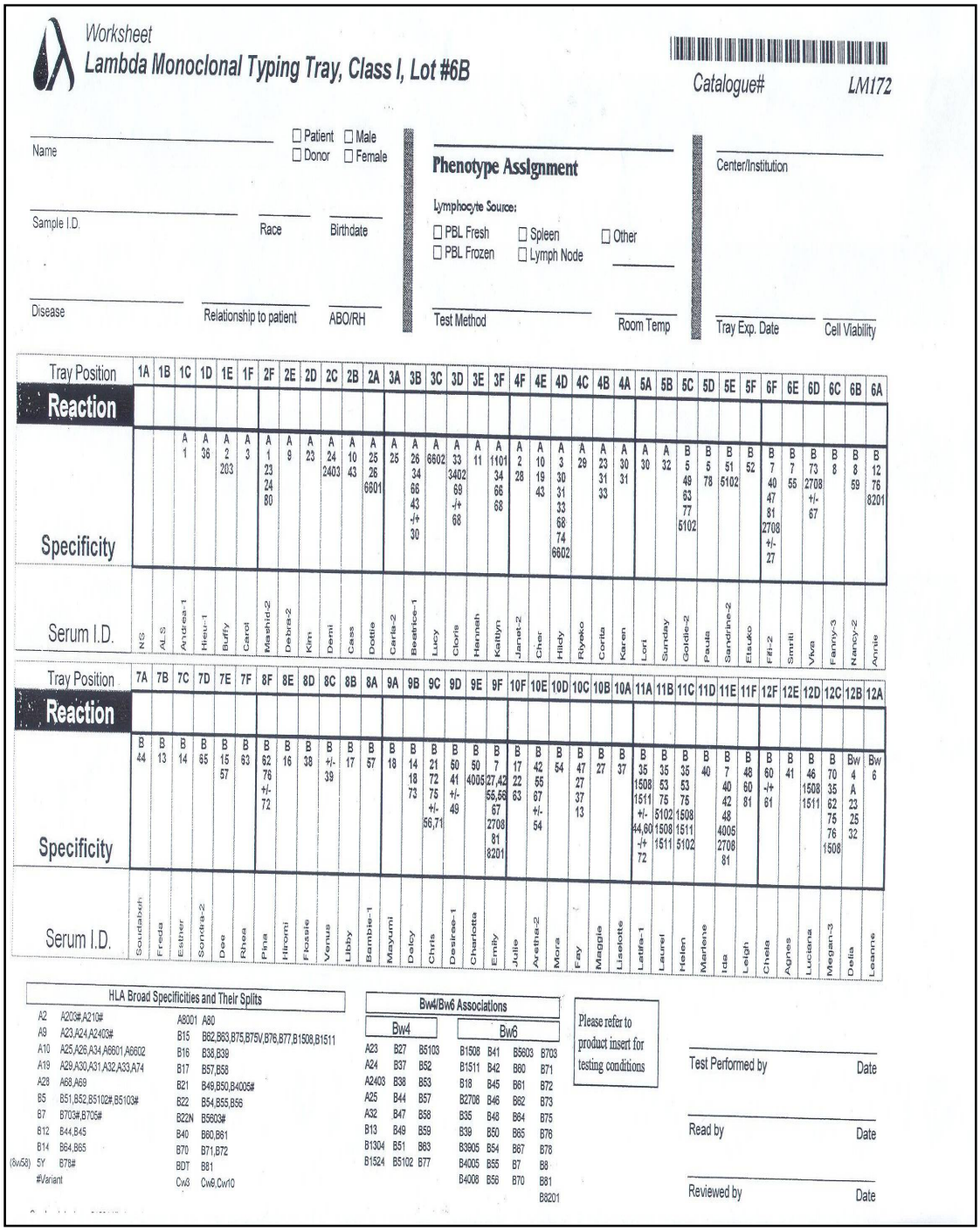
5.6.1.HLA Doku Tiplendirme Testleri

Tarama amaçlı yapılması nedeni ile HLA doku tiplendirme testleri serolojik yöntem ile yapılmıştır. HLA A, B, C (MHC I) ve HLA DR, DP, DQ (MHC II) için Terasaki HLA Doku Tipleme kitleri (Terasaki HLA Tissue Typing Trays, One Lambda, CA, USA) kullanılmıştır.

Tam kan örneklerinden önce Ficoll dansite solüsyonu kullanılarak mononükleer hücreler elde edilmiş, elde edilen mononükleer hücrelerden Easy Sep kiti kullanılarak T ve B lenfosit ayrıştırması yapılmış, izole edilen hücreler HLA A, B, C (MHC I) ve HLA DR, DP, DQ (MHC II) için ayrı ayrı plaklardaki kuyucuklara eşit volümde pipetlenmiştir. Plaklara yayma işlemi öncesinde hücrelerin canlılık ölçümleri tripan blue ile yapılmış, >%90 oranında canlılık gösteren örnekler çalışmaya alınmıştır. Canlı lenfositler kompleman bağlayan antikor ile inkübasyona konmuştur. Bu aşamada lenfositler tarafından eksprese edilen bir antijen spesifik bir antikor tarafından tanınırsa antikorun Fab ucu antijene bağlanarak antijen-antikor kompleksi oluşturmuştur. İnkübasyon süresi sonrasında ortama kompleman eklenmiştir, komplemandaki C1q ve Ca++ antikorun Fc kısmına bağlanmaktadır. C1q'ya bir IgM ve iki IgG antikoru bağlanabilmektedir. C1q'nun antijen-antikor kompleksi ile bağlanması hücre lizisine yol açan kompleman yolağının aktivasyonunu başlatır. Negatif bir reaksiyonda lenfositler canlıdır, boyandıklarında yeşil renkte izlenirler, pozitif bir reaksiyonda ise lenfositler ölürler, bu nedenle boyama sonrasında portakal rengi/kırmızı izlenirler.

Her hastadan lenfosit izolasyonu yapılıp yukarıda belirtilen işlemler yapılan

örnekler, 96 kuyucuklu plaklar üzerinde iken invert mikroskop ile incelenerek ölü/canlı hücrelerin baskınlığına göre pozitif ve negatiflikler belirlenmiştir. Çapraz bağlanmalar nedeni ile izlenebilecek pozitiflikler değerlendirme aşamasında gözden geçirilerek elimine edilmişlerdir.



Worksheet

Lambda Monoclonal Typing Tray, Class I, Lot #6B

Catalogue# LM172

Name ☐ Patient ☐ Male ☐ Donor ☐ Female

Sample I.D. Race Birthdate

Disease Relationship to patient ABO/RH

Phenotype Assignment

Lymphocyte Source:

☐ PBL Fresh ☐ Spleen ☐ Other

☐ PBL Frozen ☐ Lymph Node

Test Method Room Temp

Center/Institution

Tray Exp. Date Cell Viability

Tray Position	1A	1B	1C	1D	1E	1F	2F	2E	2D	2C	2B	2A	3A	3B	3C	3D	3E	3F	4F	4E	4D	4C	4B	4A	5A	5B	5C	5D	5E	5F	6F	6E	6D	6C	6B	6A
Reaction																																				
Specificity			A 1	A 36	A 2 203	A 3	A 1 23 24 80	A 9	A 23	A 24 2403	A 10 43	A 25 26 6601	A 25	A 26 34 66 43 -/+ 30	A 6602	A 33 3402 69 -/+ 68	A 11	A 1101 34 66 68	A 2 28	A 10 19 43	A 3 30 31 33 68 74 6602	A 29	A 23 31 33	A 30 31	A 30	A 32	B 5 49 63 77 5102	B 5 78	B 51 5102	B 52	B 7 40 47 81 2708 +/- 27	B 7 55	B 73 2708 +/- 67	B 8	B 8 59	B 12 76 8201
Serum I.D.	NS	ALS	Andrea-1	Hieu-1	Buffy	Carol	Mashid-2	Debra-2	Kim	Demi	Cass	Dottie	Carla-2	Beatrice-1	Lucy	Gloria	Hannah	Kaitlyn	Janet-2	Char	Hildy	Riyeko	Corita	Karen	Lori	Sunday	Goldie-2	Paula	Sandrine-2	Etsuko	Fifi-2	Smriti	Vika	Fanny-3	Nancy-2	Annie

Tray Position	7A	7B	7C	7D	7E	7F	8F	8E	8D	8C	8B	8A	9A	9B	9C	9D	9E	9F	10F	10E	10D	10C	10B	10A	11A	11B	11C	11D	11E	11F	12F	12E	12D	12C	12B	12A
Reaction																																				
Specificity	B 44	B 13	B 14	B 65	B 15 57	B 63	B 62 76 +/- 72	B 16	B 38	B +/- 39	B 17	B 57	B 18	B 14 18 73	B 21 72 75 +/- 56,71	B 50 41 +/- 49	B 50 4005	B 7 27,42 56,66 67 2708 81 8201	B 17 22 63	B 42 55 67 +/- 54	B 54	B 47 27 37 13	B 27	B 37	B 35 1508 1511 +/- 44,60 -/+ 72	B 35 53 75 5102 1508 1511	B 35 53 75 1508 1511 5102	B 40	B 7 40 42 48 4005 2708 81	B 48 60 81	B 60 -/+ 61	B 41	B 46 1508 1511	B 70 35 62 75 76 1508	Bw 4 A 23 25 32	Bw 6
Serum I.D.	Southdon	Freda	Esther	Sondra-2	Dee	Rhea	Pina	Hiromi	Flossie	Venus	Libby	Bambie-1	Mayumi	Daicy	Chris	Desiree-1	Charlotta	Emily	Julie	Aretha-2	Mora	Fay	Maggie	Liselotte	Latifa-1	Laurel	Helen	Marlene	Ida	Leigh	Chela	Agnes	Luciana	Megan-3	Delia	Leanne

HLA Broad Specificities and Their Splits

A2	A203#,A210#	A8001	A80
A9	A23,A24,A2403#	B15	B62,B63,B75,B75V,B76,B77,B1508,B1511
A10	A25,A26,A34,A6601,A6602	B16	B38,B39
A19	A29,A30,A31,A32,A33,A74	B17	B57,B58
A28	A68,A69	B21	B49,B50,B4005#
B5	B51,B52,B5102#,B5103#	B22	B54,B55,B56
B7	B703#,B705#	B22N	B5603#
B12	B44,B45	B40	B60,B61
B14	B64,B65	B70	B71,B72
(Bw58)	5Y	B78#	BDT B81
	#Variant	Cw8	Cw9,Cw10

Bw4/Bw6 Associations

Bw4			Bw6			
A23	B27	B5103	B1508	B41	B5603	B703
A24	B37	B52	B1511	B42	B60	B71
A2403	B38	B53	B18	B45	B61	B72
A25	B44	B57	B2708	B46	B62	B73
A32	B47	B58	B35	B48	B64	B75
B13	B49	B59	B39	B50	B65	B76
B1304	B51	B63	B3905	B54	B67	B78
B1524	B5102	B77	B4005	B55	B7	B8
			B4006	B56	B70	B81
						B8201

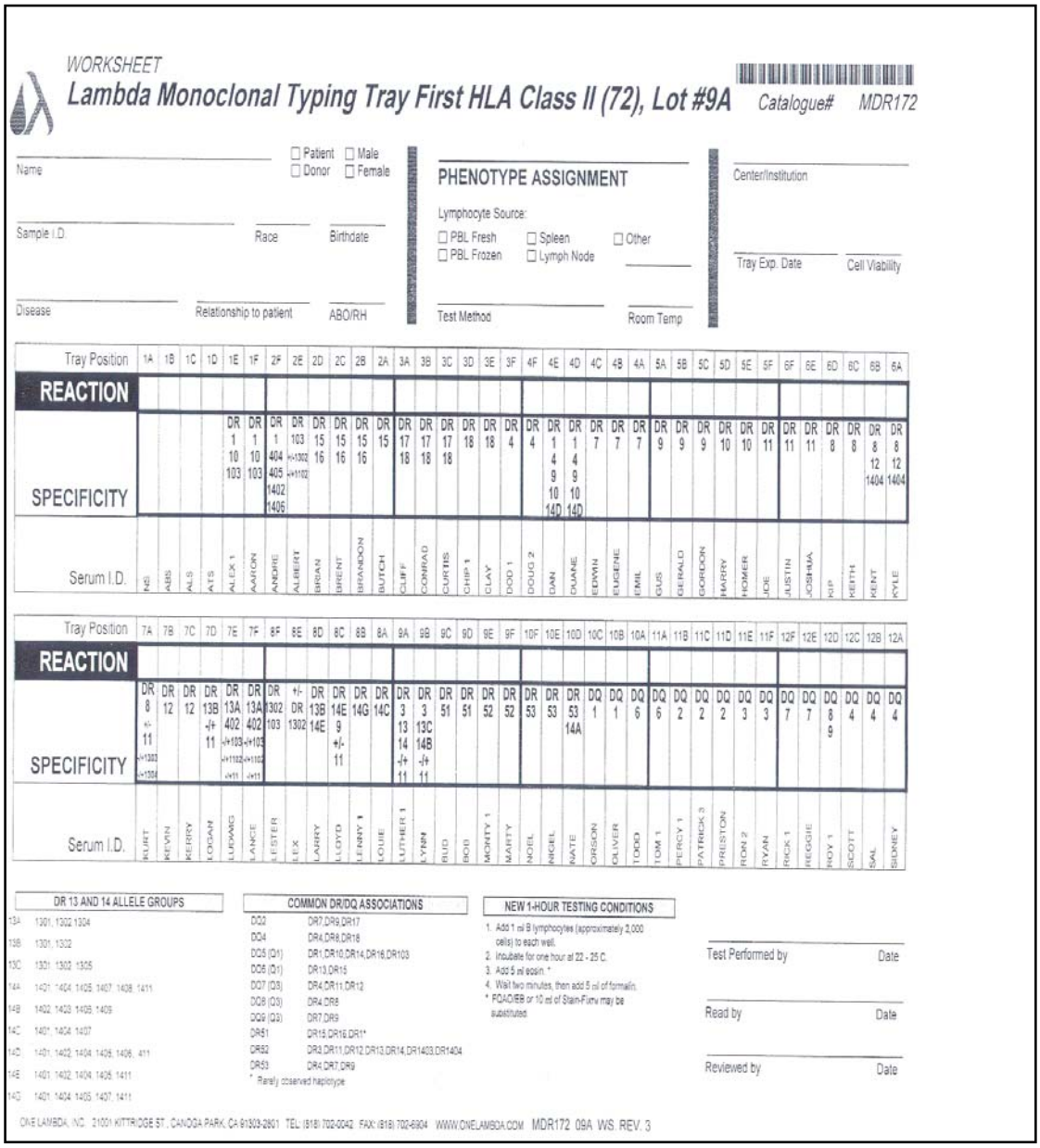
Please refer to product insert for testing conditions

Test Performed by Date

Read by Date

Reviewed by Date

Şekil 2: HLA Class I için değerlendirme sayfası



WORKSHEET

Lambda Monoclonal Typing Tray First HLA Class II (72), Lot #9A Catalogue# MDR172

Name ☐ Patient ☐ Male ☐ Donor ☐ Female

Sample I.D. Race Birthdate

Disease Relationship to patient ABO/RH

PHENOTYPE ASSIGNMENT

Lymphocyte Source:

☐ PBL Fresh ☐ Spleen ☐ Other

☐ PBL Frozen ☐ Lymph Node

Test Method Room Temp

Center/Institution

Tray Exp. Date Cell Viability

Tray Position	1A	1B	1C	1D	1E	1F	2F	2E	2D	2C	2B	2A	3A	3B	3C	3D	3E	3F	4F	4E	4D	4C	4B	4A	5A	5B	5C	5D	5E	5F	6F	6E	6D	6C	6B	6A
REACTION																																				
SPECIFICITY					DR 1 10 103	DR 1 10 103	DR 1 404 405 1402 1406	DR 103 +/-1302 +/-1102	DR 15 16	DR 15 16	DR 15 16	DR 15	DR 17 18	DR 17 18	DR 17 18	DR 18	DR 18	DR 4	DR 4	DR 1 4 9 10 14D	DR 1 4 9 10 14D	DR 7	DR 7	DR 7	DR 9	DR 9	DR 9	DR 10	DR 10	DR 11	DR 11	DR 11	DR 8	DR 8	DR 8 8 12 1404	DR 8 12 1404
Serum I.D.	NEI	ABS	ALS	ATS	ALEX 1	AARON	ANDRE	ALBERT	BRIAN	BRENT	BRANDON	BUTCH	CLIFF	CONRAD	CURTIS	CHIP 1	CLAY	DOD 1	DOUG 2	DAN	DUANE	EDWIN	EUGENE	EMIL	GUS	GERALD	GORDON	HARRY	HOMER	JOE	JUSTIN	JOSHUA	KIP	KEITH	KENT	KYLE

Tray Position	7A	7B	7C	7D	7E	7F	8F	8E	8D	8C	8B	8A	9A	9B	9C	9D	9E	9F	10F	10E	10D	10C	10B	10A	11A	11B	11C	11D	11E	11F	12F	12E	12D	12C	12B	12A
REACTION																																				
SPECIFICITY	DR 8 +/- 11 +/-1303 +/-1304	DR 12	DR 12	DR 13B -/+ 11	DR 13A 402 -/+103 +/-1102 -/+11	DR 13A 402 -/+103 +/-1102 -/+11	DR 1302 103	+/- DR 1302	DR 13B 14E	DR 14E 9 +/- 11	DR 14G	DR 14C	DR 3 13 14 -/+ 11	DR 3 13C 14B -/+ 11	DR 51	DR 51	DR 52	DR 52	DR 53	DR 53	DR 53 14A	DQ 1	DQ 1	DQ 6	DQ 6	DQ 2	DQ 2	DQ 2	DQ 3	DQ 3	DQ 7	DQ 7	DQ 8 9	DQ 4	DQ 4	DQ 4
Serum I.D.	KURT	KEVIN	KERRY	LOGAN	LUDWIG	LANCE	LESTER	LEX	LARRY	LLOYD	LENNY 1	LOUIE	LUTHER 1	LYNN	BUD	BOB	MONTY 1	MARTY	NOEL	NIGEL	NATE	ORSON	OLIVER	TODD	TOM 1	PERCY 1	PATRICK 3	PRESTON	RON 2	RYAN	RICK 1	REGGIE	ROY 1	SCOTT	SAL	SIDNEY

DR 13 AND 14 ALLELE GROUPS

13A 1301, 1302,1304

13B 1301, 1302

13C 1301, 1302, 1305

14A 1401, 1404, 1405, 1407, 1408, 1411

14B 1402, 1403, 1405, 1409

14C 1401, 1404, 1407

14D 1401, 1402, 1404, 1405, 1406, 411

14E 1401, 1402, 1404, 1405, 1411

14G 1401, 1404, 1405, 1407, 1411

COMMON DR/DQ ASSOCIATIONS

DQ2	DR7,DR9,DR17
DQ4	DR4,DR8,DR18
DC5 (D1)	DR1,DR10,DR14,DR16,DR103
DC6 (D1)	DR13,DR15
DQ7 (D3)	DR4,DR11,DR12
DQ8 (Q3)	DR4,DR8
DQ9 (Q3)	DR7,DR9
DR51	DR15,DR16,DR1*
DR52	DR3,DR11,DR12,DR13,DR14,DR1403,DR1404
DR53	DR4,DR7,DR9

* Rarely observed haplotype

NEW 1-HOUR TESTING CONDITIONS

1. Add 1 ml B lymphocytes (approximately 2,000 cells) to each well.
2. Incubate for one hour at 22 - 25 C.
3. Add 5 ml eosin. *
4. Wait two minutes, then add 5 ml of formalin.

* FDA/EB or 10 ml of Stain-Fluid may be substituted

Test Performed by Date

Read by Date

Reviewed by Date

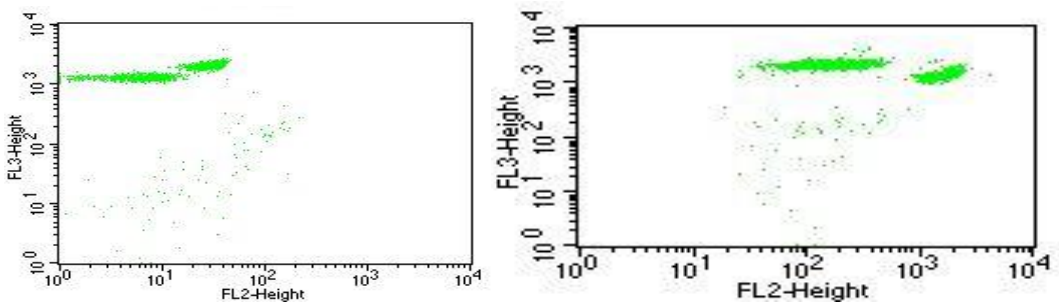
ONE LAMBDA, INC. 21001 KITTRIDGE ST., CANOGA PARK, CA 91303-2801 TEL: (818) 702-0042 FAX: (818) 702-0904 WWW.ONELAMBDA.COM MDR172 09A WS. REV. 3

Şekil 3: HLA Class II için değerlendirme sayfası

5.6.2.IL-2 ve IL-6 Ölçümleri

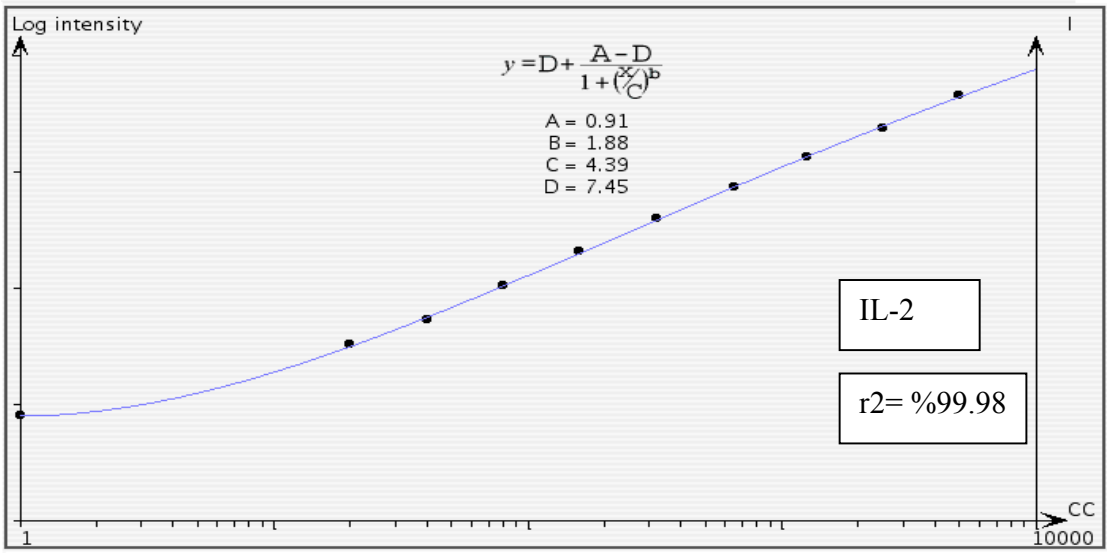
BD Biosciences Cytometric Bead Array kiti (BD CBA Cat. No: 551809) kullanılarak ölçüm yapılmıştır. "Cytometric Bead array" yönteminde mikroboncukların ilgili antikorla kaplanması ve serum örneklerinin bu mikroboncuklarla inkübe edilerek antijen-antikor bağlanma oranlarının saptanmaktadır. Akan hücre ölçere uyarlanmış ELISA yöntemi olarak da değerlendirilmektedir.

Analizde; önce referans oluşturacak olan boyasız mikroboncuklar dahil beş farklı konsantrasyonda antikor bağlanmış mikroboncuk sistemden geçirilerek referans eğri edilmiş, daha sonra hasta serum örnekleri ile hazırlanmış mikroboncuklar sistemden geçirilerek kantitatif hasta sonuçları elde edilmiştir.

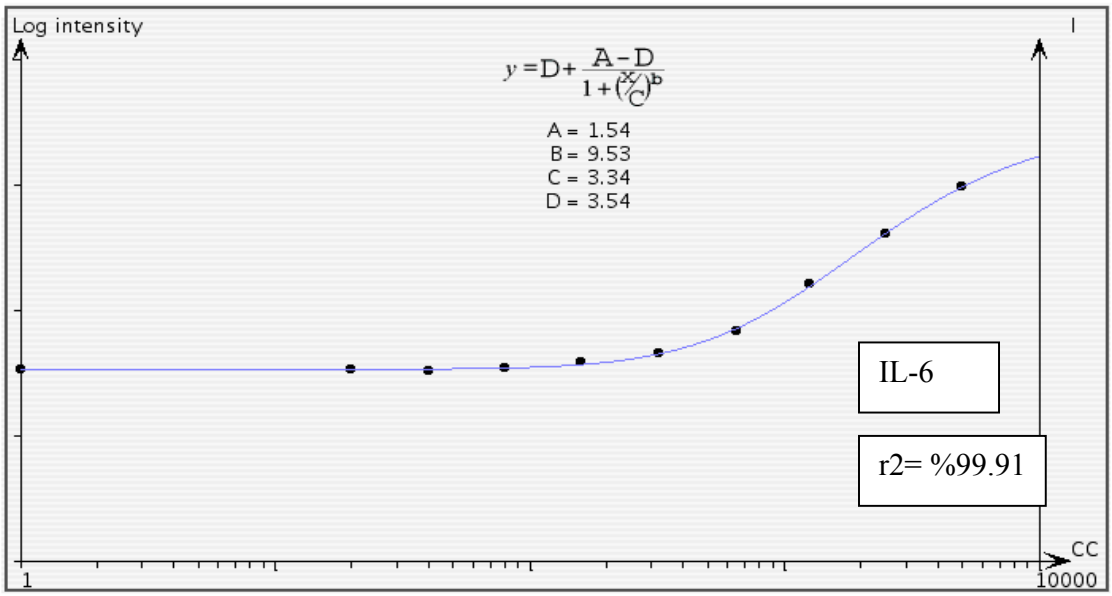


Negatif Kontrol **Hasta Örneği**

Şekil 5: CBA ile IL-2 ve IL-6 Ölçümleri



Şekil 6: IL-2 için kalibrasyon eğrisi



Şekil 7: IL-6 için kalibrasyon eğrisi

5.6.3.Treg Hücrelerin Saptanması

Treg hücre analizinde $CD4^{+}CD25^{+}Foxp\text{-}3^{+}$ hücreler akan hücre ölçer (flow cytometry) sistemleri kullanılmıştır. CD4, CD25 (BD Biosciences, Europe) ve Foxp-3 (e-bioscience, Europe) monoklonal antikorları kullanılmıştır. BD FACSCalibur (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) akan hücre sisteminin günlük kalite kontrol ve standardizasyonu CaliBrite standardizasyon boncukları kullanılarak yapılmış, geçerli sonuçlar elde edilmeden örnek analizi yapılmamıştır.

İmmünfenotipleme örnekleri EDTA'lı tüplere alınarak aynı gün içinde analizleri yapılmıştır. Ölçümlerde tüpler aşağıdaki sıra ile "Lyse/Wash"* yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır. Foxp-3 ölçümü yapılan tüplere önce CD4 ve CD25 ile yüzey boyama yapılmış, sonra IntraPrep (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA) kullanılarak hücre membranı permeabilizasyonu sağlanmış, sonra Foxp-3 ile boyama yapılmıştır.

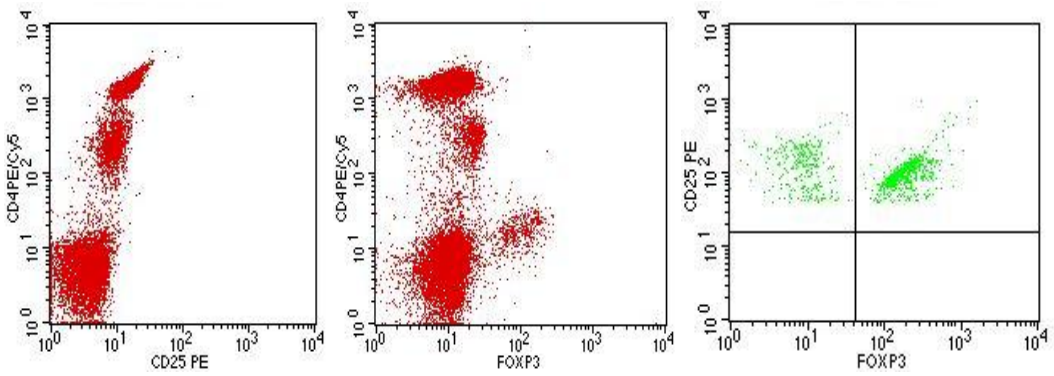
1. Otofloresans (Hücrelerin öz ışımasını saptamak amacı ile)
2. $CD4^{+}CD25^{+}$ (Ölçüm tüpü için referans tüp)
3. $CD4^{+}CD25^{+}Foxp\text{-}3^{+}$ (Ölçüm tüpü)

Çalışmaların validasyonu aşamasında her panelde tek başına bir de foxp-3 tüpü çalışılarak 3. tüple uyum araştırılmış, çalışma bu bulgular doğrultusunda yürütülmüştür.

"Lyse/Wash" yönteminde; hücre konsantrasyonu <10,000/mikrolitreye ayarlanmış olan örnekten 100 mikrolitre alınır, ilgili monoklonal antikorla ortam ısısında, karanlıkta 15 dakika inkübe edildikten sonra üzerine lizis solüsyonu eklenir, 10 dakika inkübasyon sonrasında iki kez yıkama yapılarak bağlanmamış antikor ve lize edilmiş eritrositler analiz ortamından uzaklaştırılır.

Akan hücre analizinde; FS/SS (Boyut/Granülarite), FL1 (Floresan 1), FL2 (Floresan

2), FL3 (Floresan 3) parametreleri kullanılmıştır. FS/SS (Boyut/Granülarite), (FL1/FL2, FL1/FL3, FL2/FL3 ve FL2 (Foxp-3) grafikleri ile analiz yapılmıştır. $CD4^{+}CD25^{parlak+}$ hücrelerin en parlak %2'si üzerine işaretleme yapılarak bu hücrelerde Foxp-3 ekspresyonu saptanmıştır.



Şekil 4: $CD4^{+}$ ve $CD4^{+}CD25^{+}$ hücrelerde FOXP-3 Ölçümleri

(Her tüpte en az 1000 $CD4^{+}CD25^{parlak+}$ hücre sayılmıştır.)

5.7.İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HDS testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis testi ile farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarda da Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

6. BULGULAR

Çalışma Eylül 2006-Mart 2009 tarihleri arasında yaşları 15 ile 64 arasında değişmekte olan, 39'u (%52) kadın ve 36'sı (%48) erkek olmak üzere toplam 75 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşları 36.09±11.30'dur. Olgular "Behçet Hastalığı (BH)" (n=30), "Rekürrent Aftöz Ülserasyon (RAÜ)" (n=30) ve "Kontrol Grubu" (n=15) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.

BH olguları (BH-O)'nın yaşları 15 ile 54 arasında ve ortalama yaş 38.06±8.55, RAÜ olguları (RAÜ-O)'nın yaşları 17 ile 64 arasında ve ortalama yaş 37.03±13.84 ve Kontrol olguları (K-O)'nın yaşları ise 23 ile 51 arasında değişmekte olup ortalama yaş 30.26±8.98'dir.

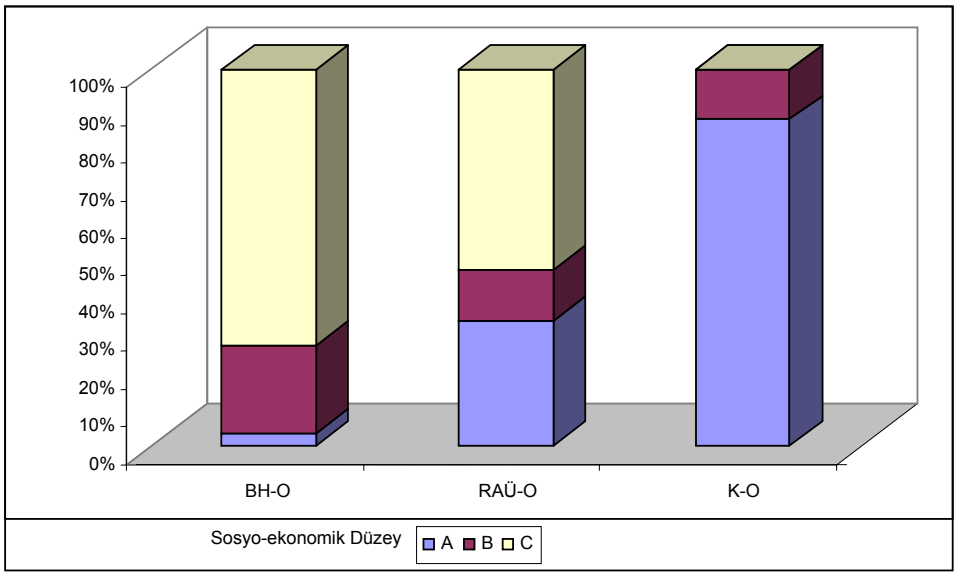
Tablo 2: Demografik özelliklere göre grupların değerlendirilmesi

		BH-O	**RAÜ-O**	**K-O**	***p***
		n=30 (%)	**n=30 (%)**	**n=15 (%)**	
Yaş	**15-24**	1 (%3.3)	7 (%23.3)	5 (%33.3)	***0.073***
	25-34	11 (%36.7)	7 (%23.3)	6 (%40.0)	
	35-44	10 (%33.3)	6 (%20.0)	3 (%20.0)	
	45 ve üzeri	8 (%26.7)	10 (%33.3)	1 (%6.7)	
Cinsiyet	**Kadın**	15 (%50.0)	18 (%60.0)	6 (%40.0)	***0.431***
	Erkek	15 (%50.0)	12 (%40.0)	9 (%60.0)	
Sigara kullanımı	**Var**	5 (%16.7)	5 (%16.7)	0 (%0)	***0.236***
	Yok	25 (%83.3)	25 (%83.3)	15 (%100.0)	
Sosyo-ekonomik düzey	**A**	1 (%3.3)	10 (%33.3)	13 (%86.7)	***0.001*****
	B	7 (%23.3)	4 (%13.3)	2 (%13.3)	
	C	22 (%73.3)	16 (%53.3)	0 (%0)	

Ki-kare testi *** p<0.01*

Gruplara göre olguların yaş, cinsiyet ve sigara kullanım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 2).

Gruplara göre olguların sosyo-ekonomik düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). BH-O (%73.3) ve RAÜ-O (%53.3)'nın sosyo-ekonomik düzeyleri alt sosyo-ekenomik düzeyde iken K-O'nın %86.7'sinin sosyo-ekonomik düzeyi üst sosyo-ekonomik düzeydedir (Tablo 2 ve Şekil 8).



Şekil 8: Gruplara göre Sosyoekonomik düzey dağılımı

A:Üst sosyo-ekonomik düzey

B:Orta sosyo-ekenomik düzey

C:Alt sosyo-ekonomik düzey

Tablo 3: Gruplara Göre Pİ, DOKİ, DMF-T düzeylerinin değerlendirilmesi

	BH-O	**RAÜ-O**	**K-O**	***p***
	Ort±SD	**Ort±SD**	**Ort±SD**	
[1]Pİ$^{+}$	2.01±0.11	1.95±0.12	1.97±0.18	***0.934***
[1]DOKİ$^{++}$	1.96±0.11	1.91±0.11	1.93±0.13	***0.952***
[2]DMF-T^{+++} (Medyan)	8,34±4,58 (7,95)	11,95±12,99 (7,95)	8,14±3,97 (7,95)	***0,986***

[1]Oneway ANOVA testi *[2]Kruskal Wallis Testi* *$p<0.05$*

Pİ$^{+}$ (Plak İndeksi), DOKİ$^{++}$(Dişeti Oluğu Kanama İndeksi),

DMF-T^{+++}(Çürük-Eksik-Dolgulu Diş Sayısı İndeksi)

Gruplara göre olguların Pİ, DOKİ, DMF-T indeks düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 3).

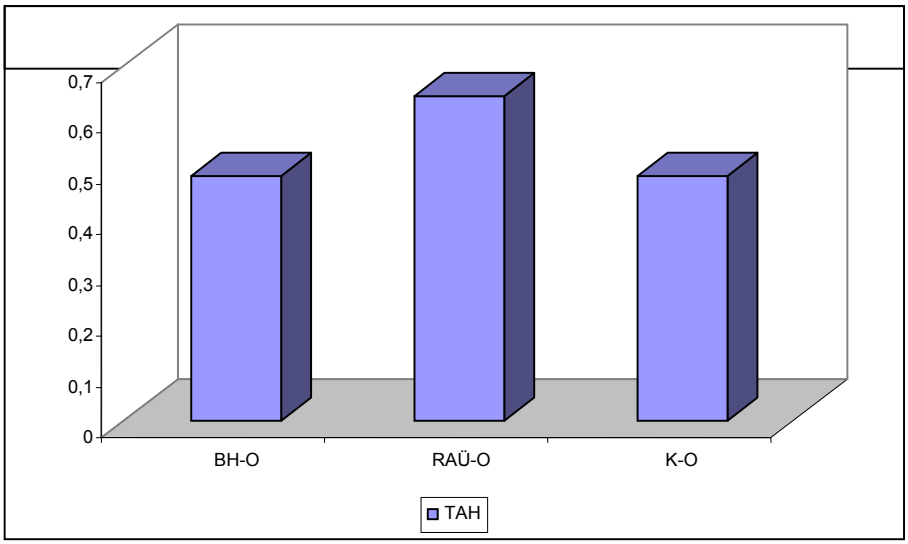
Tablo 4: Gruplara Göre TAH ve TpH düzeylerinin değerlendirilmesi

	BH-O	**RAÜ-O**	**K-O**	***p***
	Ort±SD	**Ort±SD**	**Ort±SD**	
TAH^{+}	0.48±0.03	0.64±0.06	0.48±0.04	***0.043****
TpH^{++}	6.66±0.28	6.61±0.23	6.64±0.22	***0.801***

Oneway ANOVA testi ** p<0.05*

TAH^{+}(Tükürük Akış Hızı), TpH^{++}(Tükürük pH'sı)

Gruplara göre olguların TpH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaz iken (p>0.05), olguların TAH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.05). RAÜ-O'nın TAH ortalaması, BH-O (p:0.042; p<0.05) ve K-O'ndan (p:0.049; p<0.05) anlamlı şekilde yüksektir. Ancak BH-O ve K-O'nın TAH ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 4 ve Şekil 9).



Şekil 9: Gruplara göre TAH dağılımı

Tablo 5: Aftöz ülserasyon sayısı ve büyüklüğü bilgilerine göre grupların değerlendirilmesi

	BH-O	**RAÜ-O**	
	Ort±SD (Medyan)	**Ort±SD (Medyan)**	***p***
Aftöz ülserasyon sayısı	2.20±0.88 (2)	2,16±0.95 (2)	***0.857***
Aftöz ülserasyon büyüklüğü (cm)	0.32±0.07 (0.3)	0,32±0.10 (0.3)	***0.783***

Mann Whitney U testi *p<0.05*

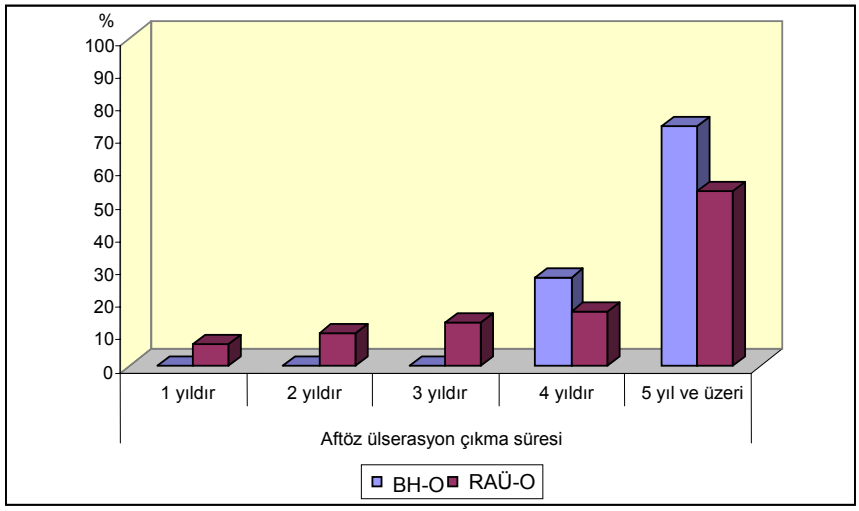
BH-O ve RAÜ-O'nın aftöz ülserasyon sayıları ve aftöz ülserasyon büyükleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 5).

Tablo 6: Aftöz ülserasyon anamnezi, çıkma süresi, çıkma sıklığı ve lokalizasyonu bilgilerine göre grupların değerlendirilmesi

		BH-O n=30 (%)	RAÜ-O n=30 (%)	*p*
Ailede aftöz ülserasyon anamnezi	**Var**	21 (%70.0)	18 (%60.0)	***0.417***
	Yok	9 (%30.0)	12 (%40.0)	
Aftöz ülserasyon çıkma süresi	**1 yıldır**	0 (%0)	2 (%6.7)	***0.031****
	2 yıldır	0 (%0)	3 (%10.0)	
	3 yıldır	0 (%0)	4 (%13.3)	
	4 yıldır	8 (%26.7)	5 (%16.7)	
	5 yıl ve üzeri	22 (%73.3)	16 (%53.3)	
Aftöz ülserasyon çıkma sıklığı	**Ayda 1'den az**	2 (%6.7)	3 (%10.0)	***0.026****
	Ayda 1 kez	19 (%63.3)	8 (%26.7)	
	Ayda 2 kez	2 (%6.7)	10 (%33.3)	
	Ayda 3 kez	1 (%3.3)	3 (%10.0)	
	Ayda 4 kez	6 (%20.0)	6 (%20.0)	
Aftöz ülserasyon lokalizasyonu	**Dil**	19 (%63.3)	7 (%23.3)	***0.011****
	Dudak mukozası	7 (%23.3)	12 (%40.0)	
	Yanak mukozası	4 (%13.3)	5 (%16.7)	
	Vestibül sulkus	0 (%0)	1 (%3.3)	
	Ağız tabanı	0 (%0)	5 (%16.7)	

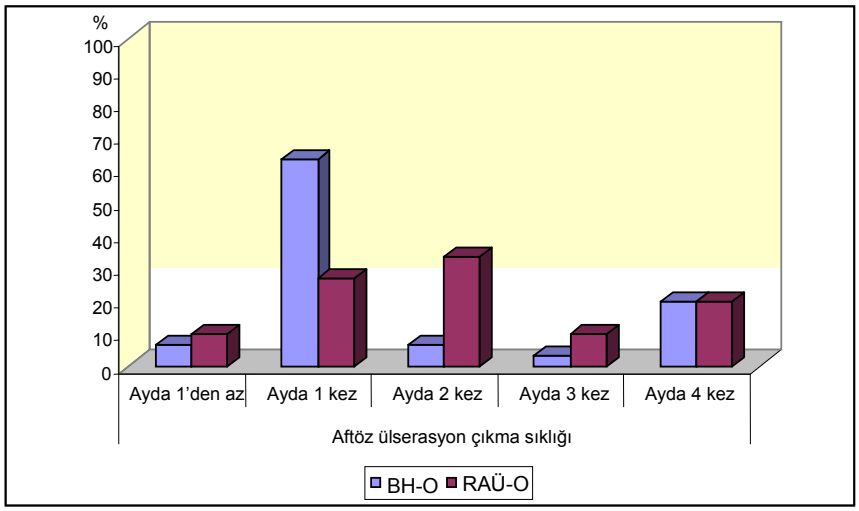
Ki-kare testi ** $p<0.05$*

BH-O'nın %70'inin ve RAÜ-O'nın %60'ının ailesinde aftöz ülserasyon görülürken, aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 6).



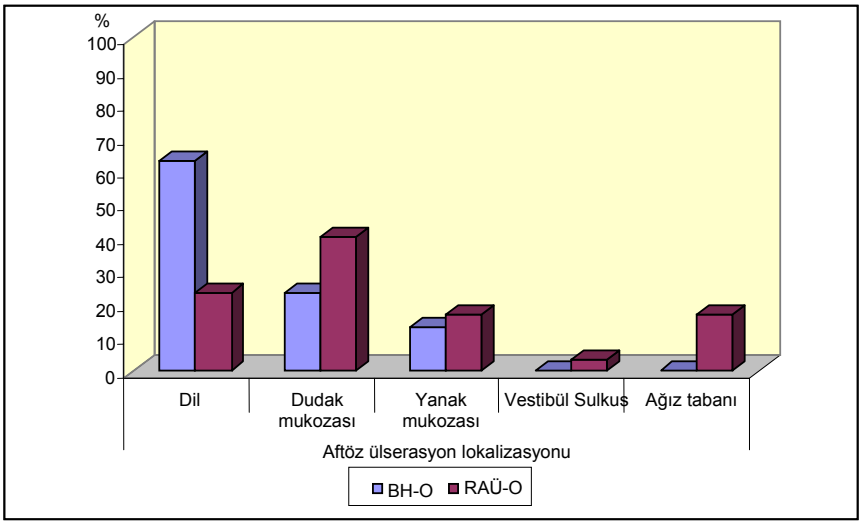
Şekil 10: Gruplara göre aftöz ülserasyon çıkma süresi dağılımı

Gruplara göre aftöz ülserasyon çıkma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). BH-O'nda 5 yıl ve üzeri bir süredir aftöz ülserasyon çıkma oranı RAÜ-O'ndan daha yüksektir (%73.3) (Tablo 6 ve Şekil 10).



Şekil 11: Gruplara göre aftöz ülserasyon çıkma sıklığı dağılımı

Gruplara göre aftöz ülserasyon çıkma sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). BH-O'nda ayda 1 kez aftöz ülserasyon çıkma oranı (%63.3), RAÜ-O'ndan (%26.7) anlamlı şekilde yüksektir (Tablo 6 ve Şekil 11).



Şekil 12: Gruplara göre aftöz ülserasyon lokalizasyonu dağılımı

Gruplara göre aftöz ülserasyon lokalizasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). BH-O'nda dilde aftöz ülserasyon çıkma oranı yüksekken (%63.3); RAÜ-O'nda dudak mukozası (%40) ve ağız tabanında (%16.3) aftöz ülserasyon çıkma oranı BH-O'ndan anlamlı şekilde yüksektir (Tablo 6 ve Şekil 12).

Tablo 7: Gruplara göre VAS değerlendirilmesi

	BH-O	**RAÜ-O**	***p***
	Ort±SD (Medyan)	**Ort±SD (Medyan)**	
VAS	8.73±1.50 (9.5)	8.73±1.43 (9)	***0.918***

Mann Whitney U test *p<0.05*

BH-O ve RAÜ-O'nin VAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 7).

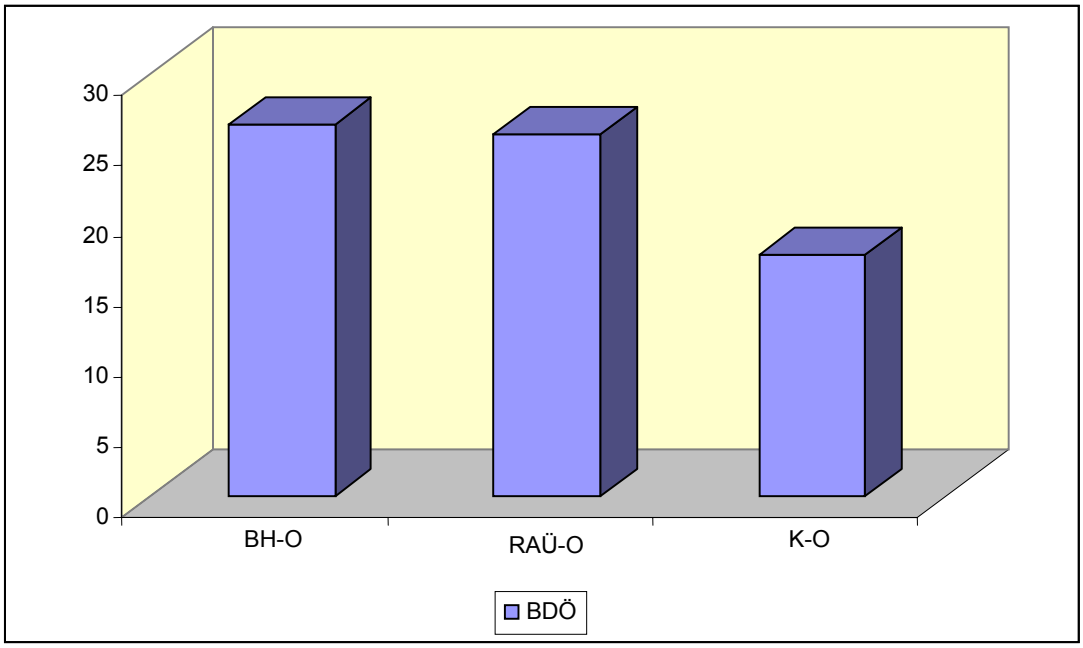
Tablo 8: Gruplara göre BDÖ, DKÖ ve SKÖ değerlendirilmesi

	BH-O	RAÜ-O	K-O	*p*
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
BDÖ$^{+}$	26.43±12.43	25.76±10.39	17.26±7.54	***0.022****
DKÖ$^{++}$	43.96±6.15	44.10±5.89	42.00±5.21	***0.489***
SKÖ$^{+++}$	43.53±7.91	43.43±7.98	42.20±8.36	***0.857***

Oneway ANOVA testi ** p<0.05*

BDÖ$^{+}$(Beck Depresyon Ölçeği), DKÖ$^{++}$(Durumluluk Kaygı Ölçeği), SKÖ$^{+++}$(Süreklilik Kaygı Ölçeği)

Gruplara göre olguların DKÖ ve SKÖ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmaz iken (p>0.05), BDÖ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.05). K-O'nın BDÖ düzeyi, BH-O (p:0.024; p<0.05) ve RAÜ-O'ndan (p:0.040; p<0.05) anlamlı şekilde düşüktür. BH-O ve RAÜ-O'nın BDÖ düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 8 ve Şekil 13).



Şekil 13: Gruplara göre BDÖ dağılımı

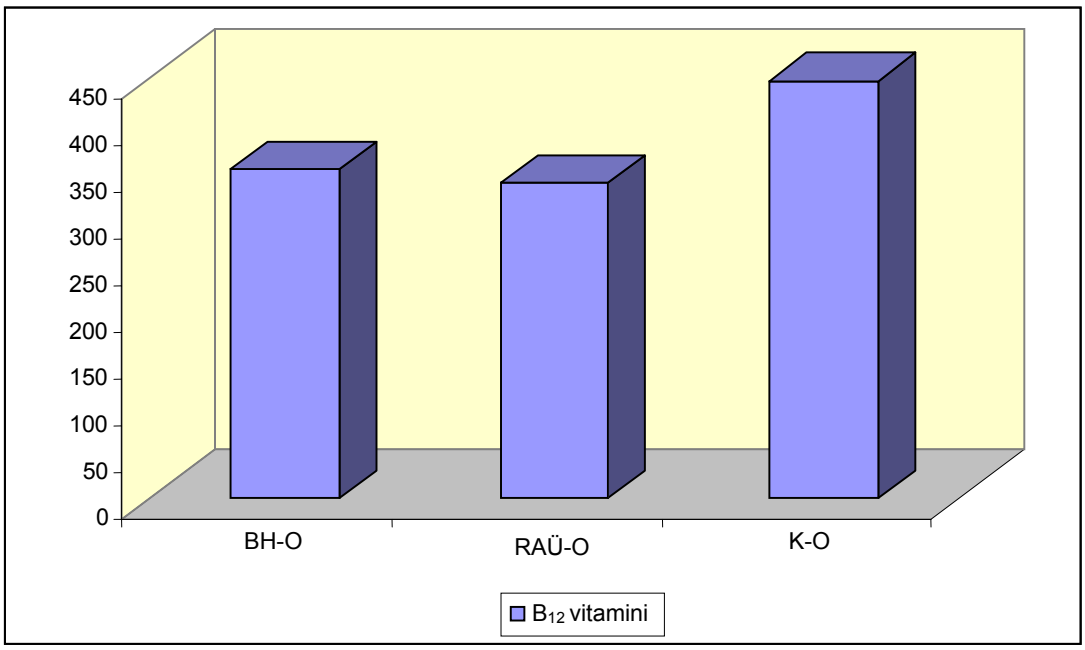
Tablo 9: Gruplara göre B_{12} vitamini, Serum Fe^{+2}, Fe-Fe bağlama, Folik asit, AKŞ, HCT ve HGB değerlendirilmesi

	BH-O	RAÜ-O	K-O	*p*
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
B_{12} vitamini (1)	351.58±143.33	337.00±111.22	447.08±159.60	**0.033***
Serum Fe^{+2} (2)	72.57±27.48	84.67±28.98	75.60±26.32	**0.234**
Fe-Fe bağlama (3)	300.33±57.95	317.13±56.42	295.53±40.82	**0.349**
Folik Asit (4)	6.40±1.05	7.23±3.46	6.28±1.06	**0.295**
AKŞ (5)	91.70±12.48	90.46±6.67	91.86±15.38	**0.888**
HCT (6)	40.70±2.98	42.25±3.07	41.34±2.89	**0.143**
HGB (7)	13.74±0.90	13.85±1.03	13.79±0.73	**0.898**

Oneway ANOVA testi ** p<0.05*

Normal Değerler: *B_{12} (1) (B_{12} Vitamini): 150-825 pg/ml; Serum Fe^{+2} (2) (Serum Demir): 40-50 UG/dl; Fe-Fe Bağlama (3) (Demir-Demir Bağlama): 200-460 UG/dl; Folik Asit (4): 3-17 ng/ml; AKŞ (5) (Açlık Kan Şekeri): 70-120 mg% HCT (6) (Hematokrit): 40-54 ml% erkek, 37-47 ml% kadın; HGB (7) (Hemoglobin): 14-17 gr% erkek, 12-14 gr% kadın* (178).

Olguların serum Fe^{+2}, Fe-Fe bağlama, folik asit, AKŞ, HCT, HGB düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$), ancak B_{12} vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). K-O'nın B_{12} vitamini düzeyi, BH-O (p:0.042; $p<0.05$) ve RAÜ-O'ndan (p:0.032; $p<0.05$) anlamlı şekilde yüksektir. BH-O ve RAÜ-O'nın B_{12} vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 9 ve Şekil 14).

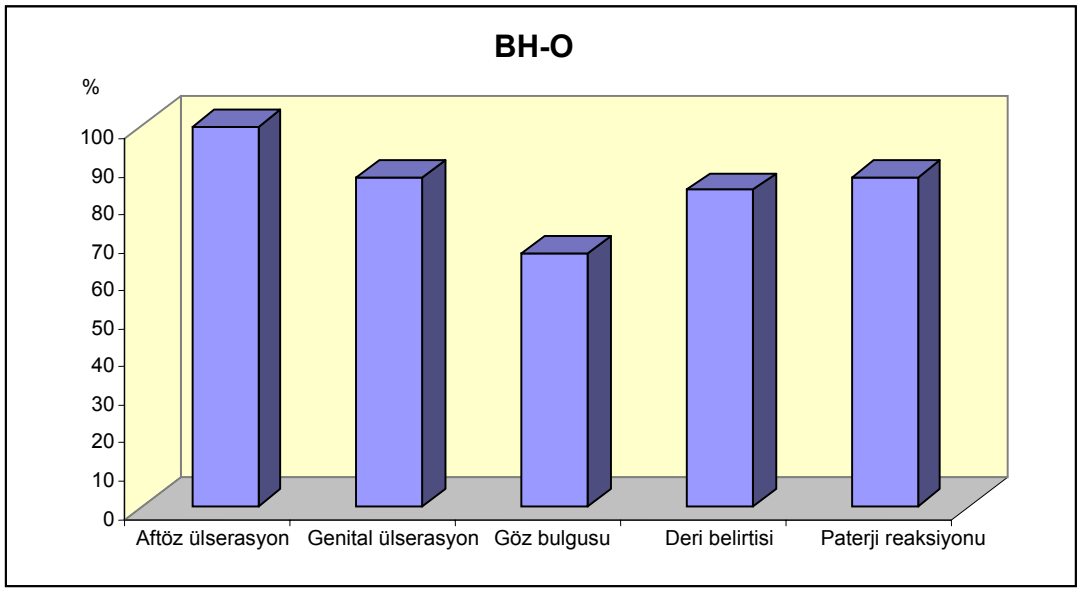


Şekil 14: Gruplara göre B_{12} vitamini düzeyi dağılımı

Tablo 10: BH-G'de aftöz ülser ve sistemik organlardaki tutulum dağılımı

	BH-O	
	n	**%**
Aftöz ülserasyon	30	100
Genital ülserasyon	26	86.7
Göz bulgusu	20	66.7
Deri belirtisi	25	83.3
Paterji reaksiyonu	26	86.7

BH-O'nın tamamında aftöz ülserasyon saptanırken, 26'sında (%86.7) genital ülserasyon, 20'sinde (%66.7) göz bulgusu, 25'inde (%83.3) deri belirtisi ve 26'sında (%86.7) paterji pozitifliği bulunmaktadır (Tablo 10 ve Şekil 15).



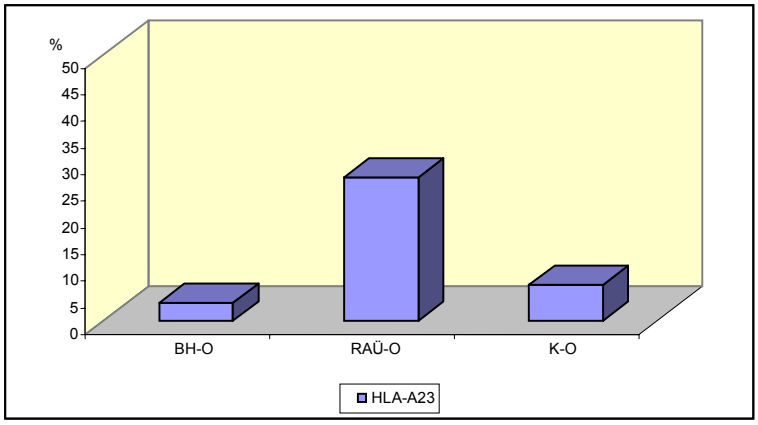
Şekil 15: BH-G'de aftöz ülserasyon ve sistemik organlardaki tutulum dağılımı

Tablo 11: Gruplara Göre HLA-A'ların Değerlendirilmesi

	BH-O	**RAÜ-O**	**K-O**	***p***
	n=30 (%)	**n=30 (%)**	**n=15 (%)**	
A1	5 (%16.7)	9 (%30.0)	1 (%6.7)	*0.153*
A2	6 (%20.0)	7 (%23.3)	3 (%20.0)	*0.942*
A3	6 (%20.0)	9 (%30.0)	1 (%6.7)	*0.192*
A7	0 (%0)	0 (%0)	1 (%6.7)	*0.132*
A9	9 (%30.0)	6 (%20.0)	1 (%6.7)	*0.192*
A10	4 (%13.3)	2 (%6.7)	2 (%13.3)	*0.657*
A11	8 (%26.7)	5 (%16.7)	3 (%20.0)	*0.633*
A19	0 (%0)	0 (%0)	1 (%6.7)	*0.132*
A23	1 (%3.3)	8 (%26.7)	1 (%6.7)	***0.020****
A24	5 (%16.7)	10 (%33.3)	1 (%6.7)	*0.087*
A25	5 (%16.7)	4 (%13.3)	5 (%33.3)	*0.251*
A29	4 (%13.3)	2 (%6.7)	3 (%20.0)	*0.413*
A30	4 (%13.3)	1 (%3.3)	7 (%46.7)	***0.001****
A31	2 (%6.7)	1 (%3.3)	0 (%0)	*0.545*
A32	7 (%23.3)	3 (%10.0)	1 (%6.7)	*0.213*
A36	0 (%0)	2 (%6.7)	0 (%0)	*0.214*
A66	4 (%13.3)	7 (%23.3)	3 (%20.0)	*0.604*
A66.02	1 (%3.3)	0 (%0)	0 (%0)	*0.468*
A68	1 (%3.3)	0 (%0)	0 (%0)	*0.468*

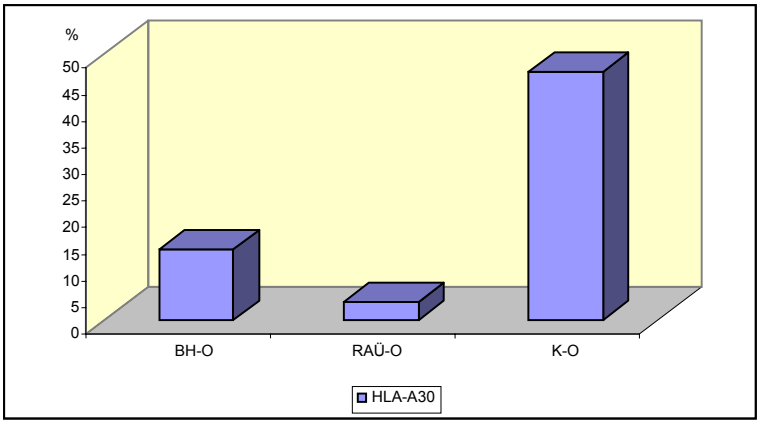
Ki-kare testi ** p<0.05* *** p<0.01*

Gruplar arasında HLA-A23 doku antijenlerinin saptanmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). RAÜ-O'nda HLA-A23 doku antijenlerinin görülme oranı (%26.7), BH-O'ndan (%3.3) anlamlı şekilde yüksektir. BH-O ile K-O ve RAÜ-O ile K-O arasında HLA-A23 doku antijenlerinin görülme oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 11 ve Şekil 16).



Şekil 16: Gruplara göre HLA-A23 görülme oranlarının dağılımı

Gruplar arasında HLA-A30 doku antijenlerinin saptanmasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). K-O'nda HLA-A30 doku antijenlerinin görülme oranı (%46.7), BH-O (%13.3) ve RAÜ-O'ndan (%3.3) anlamlı şekilde yüksektir. BH-O ile RAÜ-O arasında HLA-A30 doku antijenlerinin görülme oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 11 ve Şekil 17).



Şekil 17: Gruplara göre HLA-A30 görülme oranlarının dağılımı

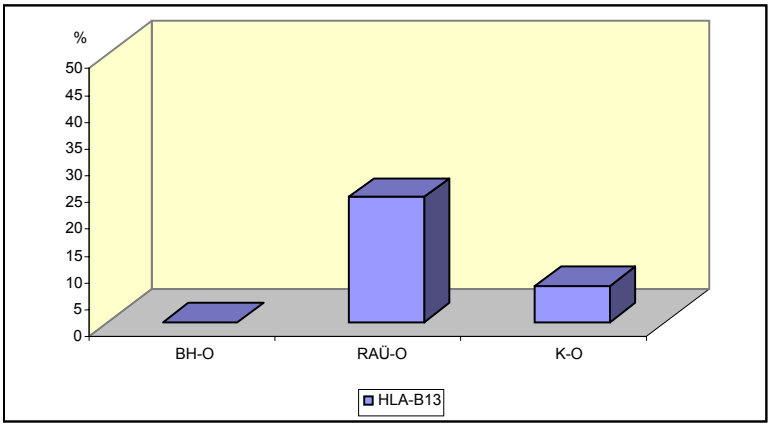
Gruplar arasında diğer HLA-A doku antijenlerinin saptanmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 11).

Tablo 12: Gruplara Göre HLA-B'lerin Değerlendirilmesi

	BH-O	**RAÜ-O**	**K-O**	***p***
	n=30 (%)	**n=30 (%)**	**n=15 (%)**	
B5	13 (%43.3)	13 (%43.3)	6 (%40.0)	*0.973*
B7	8 (%26.7)	6 (%20.0)	5 (%33.3)	*0,611*
B8	3 (%10.0)	4 (%13.3)	3 (%20.0)	*0.649*
B13	0 (%0)	7 (%23.3)	1 (%6.7)	***0.012****
B14	5 (%16.7)	7 (%23.3)	4 (%26.7)	*0.699*
B15	3 (%10.0)	3 (%10.0)	0 (%0)	*0.443*
B16	5 (%16.7)	7 (%23.3)	0 (%0)	*0.131*
B17	3 (%10.0)	3 (%10.0)	3 (%20.0)	*0.567*
B18	4 (%13.3)	6 (%20.0)	1 (%6.7)	*0.474*
B27	1 (%3.3)	3 (%10.0)	1 (%6.7)	*0.585*
B35	1 (%3.3)	2 (%6.7)	0 (%0)	*0.545*
B37	3 (%10.0)	3 (%10.0)	0 (%0)	*0.443*
B38	3 (%10.0)	6 (%20.0)	1 (%6.7)	*0.364*
B40	1 (%3.3)	5 (%16.7)	1 (%6.7)	*0.191*
B41	0 (%0)	3 (%10.0)	0 (%0)	*0.096*
B44	1 (%3.3)	3 (%10.0)	0 (%0)	*0.305*
B46	0 (%0)	1 (%3.3)	0 (%0)	*0.468*
B47	0 (%0)	0 (%0)	1 (%6.7)	*0.132*
B50	4 (%13.3)	0 (%0)	0 (%0)	***0.042****
B51	15 (%50.0)	8 (%26.7)	5 (%33.3)	*0.164*
B52	14 (%46.7)	7 (%23.3)	4 (%26.7)	*0.132*
B54	5 (%16.7)	5 (%16.7)	1 (%6.7)	*0.619*
B57	3 (%10.0)	3 (%10.0)	5 (%33.3)	*0.074*
B58	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	-
B63	6 (%20.0)	1 (%3.3)	0 (%0)	***0.032****
B65	5 (%16.7)	9 (%30.0)	3 (%20.0)	*0.450*
B66	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	-
B69	0 (%0)	1 (%3.3)	0 (%0)	*0.468*
BW	2 (%6.7)	1 (%3.3)	0 (%0)	*0.545*
BW6	1 (%3.3)	2 (%6.7)	0 (%0)	*0.545*

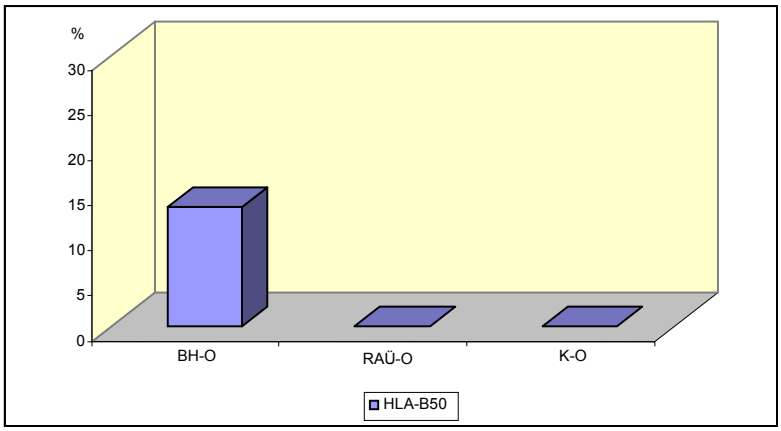
Ki-kare testi ** p<0.05*

Gruplar arasında HLA-B13 doku antijenlerinin saptanmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). RAÜ-O'nda HLA-B13 doku antijenlerinin görülme oranı (%23.3), BH-O'ndan (%0) anlamlı şekilde yüksektir. BH-O ile K-O ve RAÜ-O ile K-O arasında HLA-B13 doku antijenlerinin görülme oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 12 ve Şekil 18).



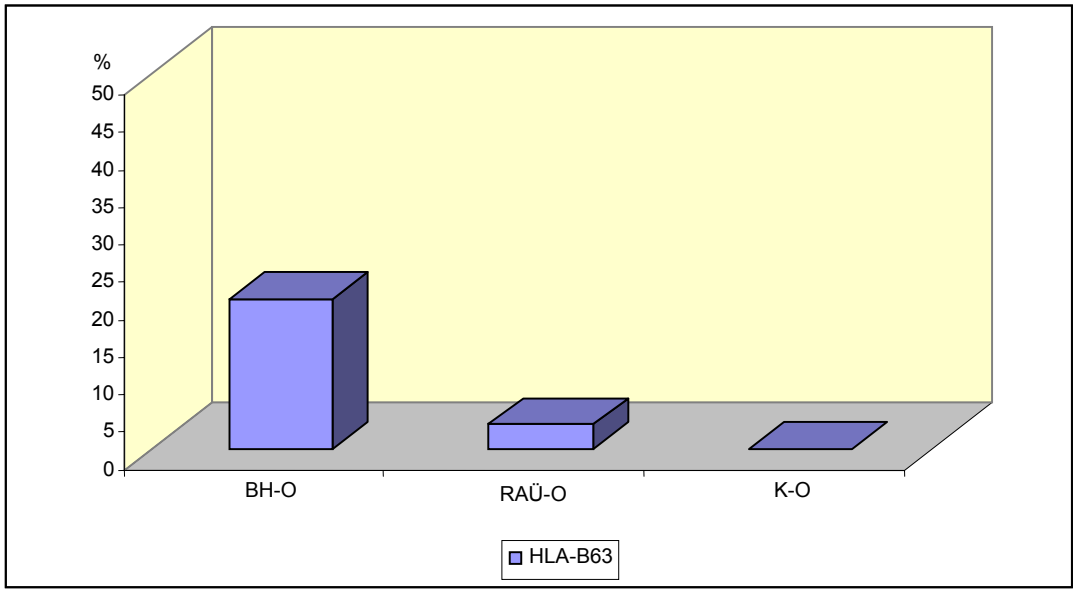
Şekil 18: Gruplara göre HLA-B13 görülme oranlarının dağılımı

Gruplar arasında HLA-B50 doku antijenlerinin saptanmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). BH-O'nda HLA-B50 doku antijenlerinin görülme oranı (%13.3), RAÜ-O (%0) ve K-O'ndan (%0) anlamlı şekilde yüksektir. RAÜ-O ile K-O arasında HLA-B50 doku antijenlerinin görülme oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 12 ve Şekil 19).



Şekil 19: Gruplara göre HLA-B50 görülme oranlarının dağılımı

Gruplar arasında HLA-B63 doku antijenlerinin saptanmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). BH-O'nda HLA-B63 doku antijenlerinin görülme oranı (%20), RAÜ-O (%3.3) ve K-O'ndan (%0) anlamlı şekilde yüksektir. RAÜ-O ile K-O arasında HLA-B63 doku antijenlerinin görülme oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 12 ve Şekil 20).



Şekil 20: Gruplara göre HLA-B63 görülme oranlarının dağılımı

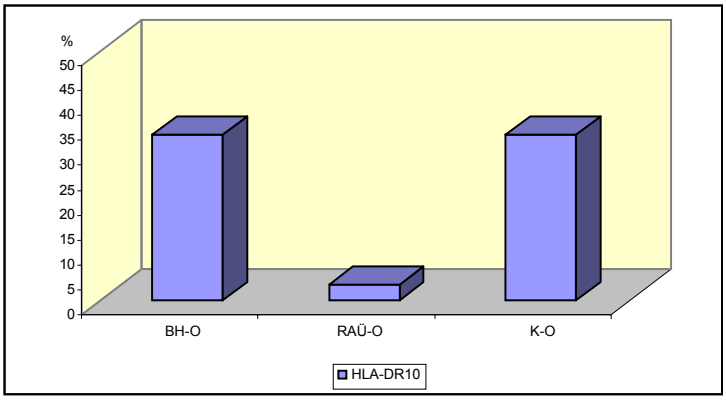
Gruplara göre diğer HLA-B doku antijenlerinin görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 12).

Tablo 13: Gruplara Göre HLA-DR ve HLA-DQ'ların Değerlendirilmesi

	BH-O	**RAÜ-O**	**K-O**	***p***
	n=30 (%)	**n=30 (%)**	**n=15 (%)**	
DR1	2 (%6.7)	4 (%13.3)	2 (%13.3)	*0.657*
DR4	9 (%30.0)	3 (%10.0)	4 (%26.7)	*0.143*
DR7	0 (%0)	1 (%3.3)	2 (%13.3)	*0.096*
DR8	5 (%16.7)	1 (%3.3)	3 (%20.0)	*0.160*
DR9	4 (%13.3)	2 (%6.7)	1 (%6.7)	*0.623*
DR10	10 (%33.3)	1 (%3.3)	5 (%33.3)	***0.008*****
DR11	12 (%40.0)	9 (%30.0)	2 (%13.3)	*0.187*
DR12	3 (%10.0)	1 (%3.3)	2 (%13.3)	*0.443*
DR13	11 (%36.7)	10 (%33.3)	2 (%13.3)	*0.256*
DR13A	0 (%0)	0 (%0)	1 (%6.7)	*0.132*
DR14	1 (%3.3)	2 (%6.7)	0 (%0)	*0.545*
DR14.04	1 (%3.3)	0 (%0)	0 (%0)	*0.468*
DR15	2 (%6.7)	1 (%3.3)	1 (%6.7)	*0.820*
DR17	5 (%16.7)	1 (%3.3)	5 (%33.3)	***0.025****
DR18	5 (%16.7)	3 (%10.0)	2 (%13.3)	*0.749*
DR51	5 (%16.7)	1 (%3.3)	3 (%20.0)	*0.160*
DR52	6 (%20.0)	2 (%6.7)	1 (%6.7)	*0.220*
DR53	4 (%13.3)	3 (%10.0)	1 (%6.7)	*0.783*
DQ1	2 (%6.7)	0 (%0)	0 (%0)	*0.214*
DQ2	3 (%10.0)	2 (%6.7)	3 (%20.0)	*0.389*
DQ3	3 (%10.0)	3 (%10.0)	2 (%13.3)	*0.932*
DQ4	1 (%3.3)	4 (%13.3)	0 (%0)	*0.153*
DQ6	0 (%0)	0 (%0)	1 (%6.7)	*0.132*
DQ7	1 (%3.3)	2 (%6.7)	0 (%0)	*0.545*

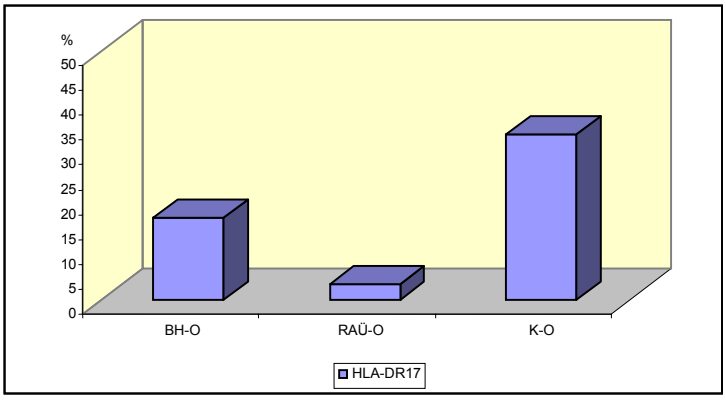
Ki-kare test kullanıldı ** p<0.05* *** p<0.01*

Gruplar arasında HLA-DR10 doku antijenlerinin saptanmasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). RAÜ-O'nda HLA-DR10 doku antijenlerinin görülme oranı (%3.3), BH-O (%33.3) ve K-O'ndan (%33.3) anlamlı şekilde düşüktür. BH-O ile K-O arasında HLA-DR10 doku antijenlerinin görülme oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 13 ve Şekil 21).



Şekil 21: Gruplara göre HLA-DR10 görülme oranlarının dağılımı

Gruplar arasında HLA-DR17 doku antijenlerinin saptanmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). RAÜ-O'nda HLA-DR17 doku antijenlerinin görülme oranı (%3.3), BH-O (%16.7) ve K-O'ndan (%33.3) anlamlı şekilde düşüktür. BH-O ile K-O arasında HLA-DR17 doku antijenlerinin görülme oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 13 ve Şekil 22).



Şekil 22: Gruplara göre HLA-DR17 görülme oranlarının dağılımı

Gruplar arasında diğer HLA-DR ve HLA-DQ doku antijenlerinin saptanmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 13).

Tablo 14: Gruplara göre IL-2 ve IL-6 değerlendirilmesi

	BH-O	**RAÜ-O**	**K-O**	***p***
	Ort±SD	**Ort±SD**	**Ort±SD**	
IL-2 [1]	56.88±13.77	51.60±11.06	50.46±12,20	***0.156***
IL-6 [2]	504.30±248.97	574.56±231.00	446.67±134.94	***0.177***

Oneway ANOVA testi *p<0.05*

IL-2 [1] (İnterlökin-2), IL-6 [2] (İnterlökin-6)

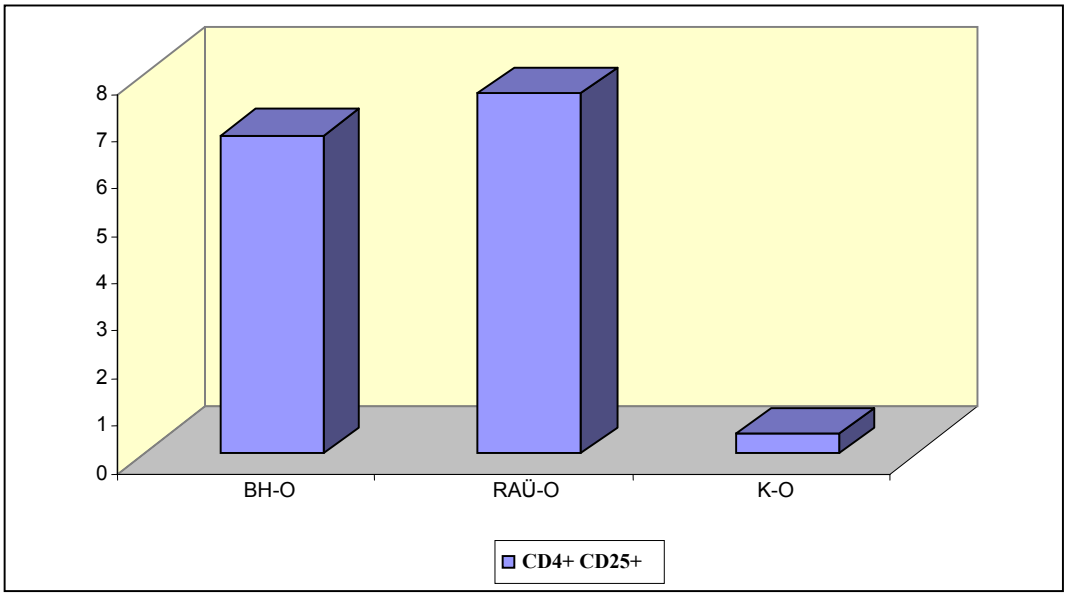
Gruplara göre olguların IL-2 ve IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Ancak IL-6 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen, K-O'nda daha düşük düzeydedir (Tablo 14).

Tablo 15: Gruplara göre CD4+ CD25+ Treg hücrelerin değerlendirilmesi

	BH-O	**RAÜ-O**	**K-O**	***p***
	Ort±SD	**Ort±SD**	**Ort±SD**	
CD4+ CD25+ (Medyan)	11.03±11,48 (6.7)	8.56±6.16 (7.6)	4.34±9.43 (0.4)	***0.001****
CD25 (Medyan)	17.03±17.18 (9.7)	16.98±16.22 (10.6)	11.01±10.13 (5.5)	***0.349***

Kruskal Wallis testi ** p<0.01*

Gruplara göre olguların CD25 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmaz iken ($p>0.05$), CD4+CD25+ (CD4+) Treg hücre düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). K-O'nın CD4+CD25+ Treg hücre düzeyi, BH-O (p:0.002; $p<0.01$) ve RAÜ-O'ndan (p:0.001; $p<0.01$) anlamlı şekilde düşüktür. BH-O ve RAÜ-O'nın CD4+CD25+ hücre düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 15 ve Şekil 23).



Şekil 23: Gruplara göre CD4+ CD25+ hücre oranlarının dağılımı

7. TARTIŞMA

Rekürrent Aftöz Ülserasyon (RAÜ), oral mukozada yılda en az üç yada daha fazla sıklıkla tekrarlayan ağrılı ülserlerle karakterize enflamatuar bir hastalıktır (160). RAÜ'lü bireylerde aftöz ülserler sadece oral mukoza ile sınırlı iken (166), Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, Reiter sendromu, Sweet sendromu, PFAPA sendromu, Siklik nötropeni ve Behçet Hastalığı (BH) gibi sistemik hastalıklarda farklı semptomlarla birlikte RAÜ da görülebilmektedir (162, 166, 184, 191, 218). Hulusi Behçet ilk kez 1924 yılında rekürrent oral aftöz ülser, genital ülser, eritema nodozum ve görme bozukluğu olan bir hasta görmüş, 1930'da ikinci, 1936'da üçüncü hastasına rastladıktan sonra bu bulguların özgün bir hastalığa bağlı olduğunu öne sürmüş ve 1947'de Cenevre'de Zürih Tıp Fakültesi'nde düzenlenen Uluslararası Tıp Kongresi'nde bu yeni hastalık "Morbus Behçet" olarak adlandırılmıştır (71, 119). BH'nın % 86.5'inden fazlasında ilk klinik belirti olarak oral aftöz ülserasyonlar tespit edilmiştir (199). 2003 yılında Ekmekçi ve ark.'ın (68) ülkemizde yaptığı bir çalışmada, RAÜ nedeniyle takip edilen olguların %3.8'inde BH geliştiği gözlenmiştir.

RAÜ ve BH'nın etyopatogenezinde etkili olabilecek birçok faktör (yaş, cinsiyet, emosyonel stres, sosyo-ekonomik düzey, hematinik yetersizlikler) birçok çalışmada incelenmiştir (6, 55, 63, 120, 162, 175, 201, 222). Natah ve ark. (162) yaptıkları bir araştırmada RAÜ'nun her yaş grubunda ortaya çıkabildiğini bildirirken Ogura ve ark. (165) çalışmalarında RAÜ olgularının yaş ortalamasını 32.9 olarak saptamışlardır.

Mizuki ve ark. (154) tarafından yapılan BH olgularını dekatlara ayırdıkları çalışmalarında, BH olgularının % 6'sının 1. dekatta (0-9), % 33'ünün 2. dekatta (10-19), yine % 33'ünün 3. dekatta (20-29), % 16'sının 4. dekatta (30-39), % 10'unun 5. dekatta (40-49) ve % 2'sinin ise 6. dekatta (50-59) olduğunu ve BH olgularının sıklıkla 2. ve 3. dekatta yer aldığını belirtmişlerdir. Japonya'da yapılan bir başka çalışmada (153) 18 BH olgusu aktif ve inaktif olmak üzere 2 gruba ayrılmış ve 9 aktif BH olgusunun yaş ortalaması 39 (yaş aralığı 18-58), 9 inaktif BH olgusunun yaş ortalaması ise 42 (yaş aralığı 22-65) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada yaş ortalaması açısından aktif BH

olgularının 4. dekatta, inaktif BH olgularının ise 5. dekatta olduğu bulunmuştur.

Gönül ve ark.'ın (83) 45 RAÜ ve 45 BH olgusu ile ülkemizde yaptıkları bir BH olgularının yaş ortalamasının 34.22±9.59, RAÜ olgularının yaş ortalamasının da 34.62±13.16 olduğu bulunmuş fakat bu çalışmada da yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0.05$)

Çalışmamızda, RAÜ grubundaki olguların yaş ortalaması 37.03±13.84, BH grubundaki olguların yaş ortalaması 38.06±8.55'tir. Çalışmamızdaki RAÜ ve BH olgularının yaş aralıkları ve ortalama yaşları mevcut çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

RAÜ ve BH ile ilgili yapılan çalışmalarda kadın-erkek oranının coğrafik farklılıklar gösterdiği, RAÜ'nun sıklıkla kadınlarda, BH'nın ise sıklıkla erkeklerde ortaya çıktığı belirtilmektedir (162, 247). Tunus'ta yapılan bir çalışmada 36 BH olgusundan 31'inin (% 86.1) erkek ve 5'inin (% 13.9) ise kadın olduğu belirlenmiş, erkek bireylerin oranının kadın bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (107). Wallace ve ark.'ı (231) 115 Ortadoğulu (62 Tunus'lu ve 53 Filistin'li) BH olgusu ile 63 İngiliz BH olgusunu karşılaştırdıkları bir çalışmada, 115 Ortadoğulu BH olgusundan 95'inin erkek, 20'sinin kadın; 63 İngiliz BH olgusundan ise 32'sinin erkek, 31'inin ise kadın olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada Ortadoğulu BH olgularında erkek olguların kadın olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). İngiliz BH olgularında ise cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çelenk ve ark. (47) 50 BH olgusu ile yaptıkları çalışmada ise 22 olgunun (% 44) erkek, 28 olgunun (% 56) ise kadın olduğunu ve kadın olgu oranının istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen erkek olgulardan daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir ($p>0.05$).

Freysdottır ve ark.'ın (76) 20 BH ve 11 RAÜ olgusunda yaptıkları bir çalışmada, 11 RAÜ olgusunun 8'inin kadın 3'ünün erkek, 20 BH olgusunun 9'unun kadın 11'inin erkek olduğu saptanmış ve RAÜ'nun kadın, BH'nın erkek olgularda gözlendiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda 30 RAÜ olgusunun 18'i (% 60) kadın 12'si (% 40) erkek, 30 BH olgusunun 15'i (% 50) kadın 15'i (% 50) erkektir. RAÜ'lu olgularda cinsiyet dağılımı bu konuda yapılan birçok çalışmayla benzerlikler göstermekte, ancak BH grubunda ise Deuter ve ark.'ın (63) çalışmalarına uyumlu olarak kadın-erkek oranı eşit olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda gruplara göre olguların sosyo-ekonomik düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmış ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.01$). RAÜ olgularının % 53.3'ünün ve BH olgularının % 73.3'ünün sosyo-ekonomik düzeyleri alt sosyo-ekonomik düzeyde iken kontrol grubu olgularının % 86.7'sinin üst sosyo-ekonomik düzeyde olduğu belirlenmiştir. RAÜ ve BH ile sosyo–ekonomik düzey arasındaki korelasyonu araştıran kısıtlı sayıda literatür bulunmaktadır (79, 162, 190, 202).

Shashy ve ark. (202) ve Natah ve ark. (162) çalışmalarında RAÜ'nün üst sosyo-ekonomik düzeyli olgularda, Gallo ve ark. (79) çalışmasında ise orta ve alt sosyo-ekonomik düzeyli olgularda ortaya çıktığı saptanmıştır. Çalışmamız Gallo ve ark.'ın sonuçları ile uyumluluk göstermektedir.

Tütün ürünlerinin kullanımının oral mukozadaki keratinizasyonu arttırararak RAÜ oluşumunu azalttığı veya engellediği birçok araştırmada bildirilmektedir (13, 17, 163 186). Atkin ve ark.'ın (23) 84 RAÜ ve 81 kontrol olgusu ile yaptıkları bir çalışmada 84 RAÜ olgusunun yalnızca 2'sinin (% 2.38) buna karşılık 81 kontrol grubu olgusunun ise 12'sinin (% 14.81) sigara kullandığını tespit etmişler ve sigara içme oranının RAÜ grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu saptamışlardır ($p<0.05$). Çalışmada RAÜ prevalansının sigara içen hastalarda içmeyenlere oranla düşük olduğu sonucuna varmışlardır.

Rivera-Hidalgo ve ark. (189) nikotinin, Santral sinir sistemi (SSS) aracılığıyla hipotalamus ve hipofizi uyararak glikokortikosteroid salınımına neden olabileceğini, bunun sonucunda da enflamasyonda azalma meydana gelebileceğini belirtmişler ve çalışmalarında RAÜ'nun sigara kullanımıyla olan ilişkisini de araştırmışlardır. Çalışma

sonucunda RAÜ prevalansının, orta ve ağır düzeyde sigara kullananlarda hafif derecede sigara kullanan veya hiç sigara kullanmayanlara göre daha az olduğu tespit edilmiştir.

Köybaşı ve ark (127) yaptıkları bir çalışmada RAÜ olgularında sigara kullanımını da incelemişlerdir. RAÜ grubunda 34 olgunun 8'inin (% 20), kontrol grubunda ise 32 olgudan 14'ünün (%43.7) sigara kullandığını tespit etmişler ve RAÜ ile sigara kullanımı arasında sınırda istatistiksel anlamlılık bulmuşlardır. Doğan ve ark. (66) 29 BH ve 45 sağlıklı kontrol grubu olgusunu sigara kullanımı açısından da incelemişlerdir. BH grubunda 13 olgunun (% 45), kontrol grubunda ise 21 olgunun (% 47) sigara kullandığını belirlemişler ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptayamamışlardır ($p>0.05$).

Krause ve ark. (128) yaptıkları bir çalışmada 35 BH olgusunun 12 tanesinin sigara kullandığını saptamış ve hatta bu konuda yapılan diğer çalışmaların aksine sigara kullanan 3 olguda aftöz ülserasyon oluşumunun oldukça fazla olduğunu belirtmişlerdir. Fakat çalışma grubundaki olgu sayısının az olması nedeniyle BH'deki aftöz ülserasyon ile sigara kullanımı arasında bir korelasyon kurulamayacağını rapor etmişlerdir ($p>0.05$).

Çalışmamızda BH grubundaki 30 olgunun 5'i (% 16.66), RAÜ grubundaki 30 olgudan yine 5'inin (% 16.66) sigara kullandığı ve bu olgularda aftöz ülserasyon oluştuğu saptanmıştır. Krause ve ark.'nın (128) çalışmalarına uyumlu olarak çalışmamızda da sigara kullanımı ve aftöz ülserler arasında herhangi bir korelasyon kurulamamıştır.

Çeşitli enfeksiyöz faktörlerin (viral ve bakteriyel) BH ve RAÜ'da ülserasyonların olası etyolojik faktörlerinden olduğu düşünülmektedir (3, 113, 243). Oral hijyen prosedürlerine uyulmaması ve hatalı diş fırçalama alışkanlığı sonucu oluşan mikrobiyal dental plakta bakteriyel (Streptokokus sanguis, Streptokokus mitis) artış olmaktadır. Bu sayıca artışın da aftöz ülserasyon oluşumunu arttırabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir (132, 200).

Çelenligil-Nazliel ve ark.'larının (57) 33 BH olgusunun oral hijyenlerini değerlendirdikleri çalışmada, BH olgularının Pİ ve DOKİ değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve BH grubunun Pİ ve DOKİ değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı

bir şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. BH grubunun ortalama Pİ değeri 2.11±1.11 ve ortalama DOKİ değeri ise 1.94±0.99 olarak tespit edilmiş ve her iki indeks değerleri de kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Akman ve ark. (3) yaptıkları bir çalışmada 57 BH ve 41 RAÜ olgusunun oral hijyen değerlendirilmesinde CPITN (Community Periodontal Index of Treatment Needs / Toplum tedavi gereksinim periodontal indeksi) indeksi kullanılmış ve BH grubundaki olguların CPITN indeks değerlerinin RAÜ ve kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Oral hijyenin değerlendirilmesinde DMF-T İndeksi, Silness-Löe Plak İndeksi ve Mühlemann-Son Diş Eti Oluğu Kanama İndeksinin kullanıldığı çalışmamızda her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamış ($p>0.05$) ve diğer çalışmaların aksine oral hijyenin BH ve RAÜ'da aftöz ülserasyon oluşumu üzerine etkisiyle ilgili herhangi bir bulgu saptanamamıştır.

Uyarılmamış tükürüğün oral immünite, mine bütünlüğü ve oral mukozanın ıslak tutulması üzerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (56). Mevcut çalışmalarda oral mukoza membranının bütünlüğünün korunması, yıkama ve agregasyon etkisi, antibakteriyel özelliği ve pH'nın dengelenmesi gibi birçok fonksiyonu olan tükürüğün de kalitatif ve kantitatif değişikliklerin RAÜ'nün patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmüş (115, 162, 204, 209) ve bu çalışmalarda tükürük akış hızının (TAH) azalmasının ve tükürük pH'sının (TpH) asidik karakter kazanmasının RAÜ oluşumunu arttırdığı belirtilmiştir (141, 162, 204).

Martinez ve ark. (144) RAÜ'da IgA, total proteinler ve tükürük akışını inceledikleri çalışmalarında hastalarda TAH'nın 0.18-0.52 ml/dk. arasında değişkenlik gösterdiğini ve ortalama TAH miktarının 0.34 ml/dk. olduğunu saptamışlardır.

Çağlayan ve ark. (56) RAÜ'lu olguların TAH miktarını değerlendirdikleri çalışmalarında RAÜ grubunda TAH'ın 0.26± 0.13 ml/dk. olduğu ve kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir ($p>0.05$).

Çalışmamızda ise RAÜ grubunun TAH düzeyi ortalamasının BH ve kontrol grubu TAH ortalamasına göre oldukça yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Crago ve ark.

(53) ile Brown ve ark.'ın (39) yaptıkları çalışmalarda oral kavitedeki yabancı antijen miktarının artışının IgA miktarını ve dolayısıyla tükürük miktarını arttırdığı bildirilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda RAÜ olgularının artmış tükürük akış hızının bu çalışmalarda belirtilen IgA miktarını arttırmaya yönelik mekanizmaya bağlı olabileceği olasılığını düşündürmüştür.

RAÜ ve BH'da görülen aftöz ülserler klinik olarak majör, minör ve herpetiform olmak üzere 3 tiptir (105, 162, 187, 202). Oh ve ark. (166) 1643 RAÜ ve 3527 BH olgusu ile Kore'de yaptıkları bir çalışmada, RAÜ olgularında majör, minör ve herpetiform ülserasyonların oranını sırasıyla % 23.6, % 73.6 ve % 2.8; BH olgularında ise % 69.9, % 27.0 ve % 3.1 olarak bulmuşlardır. Bu sonuçlar doğrultusunda RAÜ olgularında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde, sıklıkla minör RAÜ görüldüğünü ($p<0.05$), buna karşılık BH olgularında ise istatistiksel olarak anlamlı ölçüde majör RAÜ görüldüğünü ($p<0.05$) saptamışlardır. Benzer bir çalışmada Martinez ve ark.'da (144) yüksek sıklıkla minör RAÜ'a rastladıklarını bildirmişlerdir. Krause ve ark.'nın (128) 35 BH olgusunda yaptığı bir çalışmada ise 13 olguda (% 37) majör, 21 olguda (% 60) minör ve 1 olguda (% 1) ise herpetiform aftöz ülser olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda ise RAÜ ve BH gruplarındaki karşılaşılan tüm olgularda minör aftöz ülserler saptanmıştır. Minör tipte olduğu saptanan bu aftöz ülserasyonlarda RAÜ ve BH grupları arasında aftöz ülserasyon sayısı bakımından da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0.05$).

Ailesel yatkınlığın BH ve RAÜ'nün etyopatogenezinde etkili bir faktör olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir (9, 127, 128, 162). Çalışmamızda RAÜ ve BH grupları arasında aile bireylerinde de aftöz ülserasyon görülmesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamasına rağmen, RAÜ grubunun %60'ında ve BH grubunun %70'inde aile bireylerinde de aftöz ülserasyonların gözlendiği belirlenmiştir. Elde edilen bu bulgu benzer literatür çalışmaları ile uyumludur (9, 127, 128). Ayrıca Natah ve ark'ın (162) yaptığı çalışmada pozitif aile hikayesi olan bireylerde olmayanlara göre RAÜ hikayesinin çok daha erken yaşlarda başladığı ve daha şiddetli seyrettiği de

belirtilmektedir.

BH ve RAÜ'un incelendiği çalışmalarda aftöz ülser hikayesinin ne kadar süredir var olduğu da araştırılmıştır (128, 231). Krause ve ark.'ın (128) yaptıkları bir çalışmada 35 BH olgusu majör ve minör RAÜ'lu olmak üzere iki gruba ayrılmış ve aftöz ülserasyonların ne kadar süredir çıktığı araştırılmıştır. Majör RAÜ'u olan BH olgularında ortalama 32.2±16.9 yıl aftöz ülserasyon hikayesi olduğu gözlenirken, diğer gruptaki BH olgularında ise ortalama 16.6±13.2 yıl RAÜ hikayesi olduğunu gözlemlemişlerdir. Fakat majör RAÜ'lu BH grubu ile minör RAÜ'lu BH grubu arasında aftöz ülserasyon çıkma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamamışlardır ($p>0.05$)

Liu ve ark. (138) RAÜ tedavisinde kullanılan iki farklı ilacı değerlendirdikleri çalışmalarında 104 ve 108 olgudan oluşan her iki grupta aftöz ülserasyon çıkma sürelerinin ortalamalarını sırasıyla 7.76±6.63 yıl ve 7.72±6.50 yıl olarak saptamışlardır.

Çalışmamızda aftöz ülserasyon çıkma süresi ve sıklığının 30 BH olgusunun 8'inde (% 26.7) 4 yıl, 22'sinde (% 73.3) ise 5 yıl ve üzeri, RAÜ grubunda ise 2 olguda (% 6.7) 1 yıl, 3 olguda (% 10.0) 2 yıl, 4 olguda (% 13.3) 3 yıl, 5 olguda (% 16.7) 4 yıl, 16 olguda ise (% 53.3) 5 yıl ve üzeri olarak belirlenmiştir. Her iki grup arasında aftöz ülserasyon çıkma süreleri ve sıklığının BH olgularında istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

RAÜ ve BH'deki aftöz ülserasyonların lokalizasyonları ile ilgili yapılan çalışmalarda bu ülserasyonların sıklıkla normalde keratinize olmayan dudak mukozasında çıktığı belirtilmektedir (213, 228). Guimarães ve ark. (84) 64 RAÜ olgusu ile yaptıkları çalışmada sırasıyla 21'inde (% 32.8) dudak mukozasında, 20'sinde (% 31.3) yanak mukozasında, 15'inde (% 23.4) ağız tabanında, 7'sinde (% 10.9) dilde ve 1'inde (% 1.6) ise yumuşak damakta aftöz ülserasyon görüldüğü saptanmıştır.

McCullough ve ark.'ın (149) RAÜ'lu 528 olguda aftöz ülserasyon lokalizasyonunu değerlendirdiği bir çalışmada, %39 dudak mukozasında aftöz ülserasyon gözlendiği ve bunu vestibül sulkusun (%30) ve bukkal mukozanın (% 29) takip ettiği belirlenmiştir.

Bu çalışmaların aksine Oh ve ark'ın (166) 1643 RAÜ ve 3527 BH olgusu ile yaptıkları çalışmada aftöz ülserasyonların RAÜ ve BH olgularında sırasıyla % 69.0 ve %85.0 oranında dilde gözlendiği belirlenmiş ($p<0.05$) ve bunu bukkal mukoza ve dudak mukozasının izlediği belirtilmiştir.

Çalışmamızda her iki grup arasında aftöz ülserlerin lokalizasyonları bakımından farklılık bulunmaktadır. BH grubundaki olgularda dilin uç kısmında (% 63.3) aftöz ülser çıkmakta iken, RAÜ grubundaki olgularda ülserlerin dudak mukozasında (%40) bulunduğu saptanmıştır. Bu bulgular aftöz ülserlerin keratinize olmayan mukozada oluştuğunu desteklemektedir.

Depresyon ve anksiyete gibi çeşitli psikiyatrik belirtilerin BH'de görülme sıklığının % 8-50 arasında değişkenlik gösterdiği ve hastaların % 86'sında eşzamanlı psikosomatik belirtiler de görülebildiği bildirilmiştir (69, 121, 123). Yapılan bazı çalışmalarda hastalığın etyopatogenezinde ruhsal etkenlerin birincil rolü olabileceği gibi hastalığa ikincil etken olarak da ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (22, 69, 123).

Uğuz ve ark.'ın (227) BH'de hayat kalitesini inceledikleri çalışmada majör depresyonu (MD) olan fakat BH olmayan hasta (n=25), BH olan fakat MD olmayan hasta (n=25), BH ve MD olan hasta (n=25) ve sağlıklı kontrol grubu (n=25) olmak üzere 4 grup olguda depresyon düzeylerini Beck depresyon ölçeği (BDÖ) ile belirlemişlerdir. MD olan BH olmayan grupta ortalama BDÖ skoru 25.44±5.10, BH ve MD olan grupta ortalama BDÖ skoru 25.72±10.33, BH olan MD olmayan grupta ortalama BDÖ skoru 8.20±6.64 ve sağlıklı kontrol grubunda ise ortalama BDÖ skoru ise 4.52±5.23 olarak bulunmuştur. Çalışmada BH olan MD olmayan grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamasına karşın, BH ve MD olan grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlılık bulunmuştur ($p<0.05$).

Melikoğlu ve ark. (150) 30 BH ve 30 RAÜ olgusu ile yaptıkları çalışmalarında RAÜ olgularındaki BDÖ skorunu 10.56±6.14, BH olgularının BDÖ skorunu ise 15.33±10.78 olarak tespit etmişler fakat RAÜ ve BH grupları arasında BDÖ skoru açısından herhangi bir korelasyon olmadığını belirtmişlerdir.

Gür ve ark. (90) 63 BH ve 45 sağlıklı kontrol olgusu ile ülkemizde yaptıkları çalışmalarında olguların depresyon ve aksiyete düzeylerini belirlemek üzere BDÖ ve Spielberger Durumluluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği kullanmışlardır. Çalışmada ayrıca BH olguları artriti olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Artriti olmayan BH olgularının ortalama BDÖ skoru 8.70±10.36, artriti olan BH olgularının ortalama BDÖ skoru 12.50±10.47 ve sağlıklı kontrol grubu olgularının ortalama BDÖ skoru ise 11.08±1.72 olarak saptanmıştır. BDÖ skoru ve Spielberger Durumluluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği skorları ile gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmamızda da depresyon ölçeği olarak BDÖ kullanılmış ve depresyon skoru BH grubunda 26.43±12.43, RAÜ grubunda 25.76±10.39 ve kontrol grubunda ise 17.26±7.54 olarak saptanmıştır. Depresyon düzeyi, hem BH hem de RAÜ'lu olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir. Elde edilen bu bulgu literatür çalışmaları ile benzerlik göstermekte, ancak depresyonun, BH ve RAÜ etyopatogenezindeki rolünü ortaya koyamamaktadır.

BH ve RAÜ'da hematinik eksikliklerin etkin olabileceğini belirten birçok çalışma bulunmaktadır (113, 162, 171, 173, 185, 186, 199, 200, 222, 230). Koybasi ve ark.'ı (127) 34 RAÜ ve 32 kontrol grubu olgusunun B_{12} vitamini, folik asit, serum Fe^{+2}, Fe-Fe bağlama, hematokrit ve hemoglobin değerlerini incelemişler ve 34 RAÜ olgusundan 12'sinde (% 35.2) B12 vitamini eksikliği olduğu buna karşılık kontrol grubunda ise hiçbir olguda B_{12} vitamini eksikliği olmadığını belirlemişlerdir. Araştırmacılar rekürrent aftöz ülser oluşumu ile B_{12} vitamini eksikliği arasında anlamlı bir ilişki olabileceğini belirtmişlerdir.

Pişkin ve ark. (185) serum Fe^{+2}, folik asit, B12 vitamini ve ferritin düzeylerinin RAÜ ile olan ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, Fe^{+2}, folik asit ve ferritin düzeylerinin, kontrol grubuna göre farklı olmadığını, ancak B12 vitaminin RAÜ'lü grupta anlamlı olarak düşük olduğunu saptamışlardır. RAÜ hastalarının ortalama B12 vitamini seviyesi 318.81±173.76 pg/dl bulunurken, kontrol grubu olgularının ortalama B12 vitamini seviyesi 435.16±124.84 pg/dl olarak bulunmuştur ($p<0.05$).

Gönül ve ark. (83) 45 BH, 45 RAÜ ve 69 sağlıklı kontrol grubu olgusu ile yaptıkları bir çalışmada olguların B12 vitamini ve folik asit seviyelerini incelemişler fakat gruplar arasında herhangi anlamlı bir korelasyon saptayamamışlardır ($p>0.05$).

Çalışmamızda olguların serum Fe^{+2}, Fe-Fe bağlama, folik asit, AKŞ, HCT ve HGB düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamazken ($p>0.05$), B12 vitamini değerinin hem BH hem de RAÜ grubu olgularında kontrol grubu olgularına göre düşük düzeyde olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular benzer çalışmalarla uyumluluk göstermekte, B12 vitamininin RAÜ ve BH'daki rekürrent aftöz ülser oluşumunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Rekürrent oral ve genital ülserasyon, deri belirtileri, bulguları ve paterji pozitifliği BH'nin majör bulgularıdır ve coğrafik farklılıklar da gözlenebilmektedir (63, 143, 158, 247).

Dhifallah ve ark.'ın (64) 135 Tunus'lu olgu ile yaptıkları bir çalışmada 135 olgunun tümünde (%100) RAÜ, 109 olguda (% 80.7) genital ülserasyon, 81 olguda (% 59.9) deri belirtisi, 83 olguda (% 61.4) göz bulgusu ve 29 olguda (% 21.5) ise paterji pozitifliği tespit etmişlerdir. Benzer bir çalışmada Calamia ve ark. (44) A.B.D.'de 13 BH olgusunda göz bulgularını % 62 olarak saptamış ve bu oranın Batı ülkelerinden daha yüksek bir oran olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada saptanan yüksek göz bulgusu yüzdesinin BH olgularının çoğunun Asya kökenli oluşuna bağlamışlardır. Aynı çalışmada oral ülserler tüm hastalarda bulunurken deri belirtileri % 85 ve genital ülserasyon % 62 oranında bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da göz bulguları (% 66.7) oldukça yüksek oranda saptanmıştır.

Mizuki ve ark. (154) BH olgularının % 100'ünde RAÜ ve deri belirtisi, % 92'sinde genital ülserasyon, % 53'ünde paterji pozitifliği ve % 43'ünde de göz bulgusu olduğunu saptamışlardır. Çelenk ve ark. (47) ülkemizde yaptıkları benzer bir çalışmada 50 BH olgusunu incelemişler ve olguların tümünde (% 100) RAÜ, 48 olguda (% 96) genital ülserasyon, 15 olguda (% 30) göz bulgusu, 31 olguda (% 62) deri belirtisi ve 16 olguda (% 32) ise paterji pozitifliği saptamışlardır. Yine ülkemizde yapılan BH'nin majör belirtilerinin de incelendiği bir çalışmada BH olgularının % 100'ünde RAÜ, % 73'ünde

genital ülserasyon, % 42.1'inde deri belirtisi ve % 33.3'ünde de paterji pozitifliği belirlenmiş fakat hiçbir hastada göz bulgusuna rastlanmamıştır (225).

Çalışmamızda da BH olgularının % 100'ünde RAÜ, % 86.7 'sinde genital ülserasyon ve paterji pozitifliği, % 83.3'ünde deri bulgusu ile % 66.7'sinde göz bulgusu saptanmıştır. Tüm bu bulgular benzer çalışmalarla uyumludur. Ancak saptanan paterji pozitifliği ülkemizdeki diğer çalışmalara göre oldukça yüksektir.

BH ve RAÜ olgularında HLA tiplemeleri ile yapılan çalışmalarda MHC sınıf I doku antijenlerinden HLA-B doku antijenleri üzerinde durulmakta olup özellikle HLA-B51 doku antijen pozitifliğinin BH etyolojisinde kuvvetli bir faktör olduğu, coğrafik ve etnik farklılıklar gösterdiği ve özellikle Türkiye, Yunanistan, İtalya, Fransa, İngiltere, Tunus, Suudi Arabistan, İran, Kuveyt, İsrail, Çin, Kore, Tayvan, Japonya ve Morokko'da yüksek oranda HLA-B51 doku antijen pozitifliği görüldüğü bildirilmektedir (20, 66, 106, 212, 216). Buna karşılık HLA-B51 doku antijeni pozitifliği tespit edilemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (78, 138, 212). Yapılan çalışmalarda BH'da HLA-B51 doku antijeni dışında HLA-B5, HLA-B7, HLA-B8, HLA-B13, HLA-B15, HLA-B44, HLA-B52, HLA-B56, HLA-DR8, HLA-DR12, HLA-DR52, HLA-DQ1 ve HLA-DQ6 doku antijen pozitifliği tespit edilirken RAÜ'lü hastalarda ise HLA-A3, HLA-B5, HLA-B7, HLA-DR7 ve HLA-DR13 doku antijen pozitifliği tespit edilmiştir (9, 20, 41, 78, 106, 134, 212, 214).

Gallina ve ark. (78) Sicilya'da 26 RAÜ ve 84 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada HLA-A, B, C ve DR doku antijenlerini değerlendirip HLA-DR7 pozitifliğinin RAÜ olgularında (% 61.5) kontrol grubuna kıyasla (% 21.4) istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir. Buna karşılık HLA-B5 frekansının da RAÜ olgularında (% 0) kontrol olgularına kıyasla (% 27.3) istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir. Bunun sonucunda HLA ile ilişkili genetik faktörlerin RAÜ gelişiminde rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır.

Albanidou-Farmaki ve ark. (9) 2008 yılında Yunanistan'da RAÜ hikayesi olan ve en az 1 çocuk sahibi olan 29 aile ile (60 anne-baba, 58 çocuk ve 3 büyükanne-büyükbaba) yaptıkları bir çalışmada 76 olguda (% 62.8) RAÜ hikayesi olduğu buna

karşılık 45 olgunun (% 37.2) ise sağlıklı olduğu saptanmıştır. Tüm olgular HLA-A, HLA-B ve HLA-DR doku antijenleri açısından değerlendirilmiş ve en sık görülen doku antijenlerinin % 6.58'lik frekansla HLA-A3, HLA-B7 ve HLA-DR13 doku antijenleri olduğunu belirlemişler fakat hiçbir doku antijeninde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamamışlardır ($p>0.05$).

Choukri ve ark.'ın (50) yaptığı bir çalışmada 86 BH ve 111 sağlıklı kontrol olgusunun HLA-B doku antijenleri birbiri ile karşılaştırılmıştır. 86 BH olgusunun 22'sinde (% 25.6), 111 kontrol grubu olgusunun 13'ünde (% 11.7) HLA-B15, 86 BH olgusunun 26'sında (% 30.2), 111 kontrol grubu olgusunun 17'sinde (% 15.3) HLA-B51 pozitifliği görülmüş olup BH olgularındaki HLA-B15 ve HLA-B51 pozitifliğinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Hou ve ark. (106) Çin'de 232 BH ve 302 kontrol olgusu üzerinde yaptıkları bir çalışmada HLA-B51 pozitifliğini araştırmışlar ve 232 BH olgusundan 85'inde (% 36), kontrol grubunda ise 302 olgudan 28'inde (% 9.3) HLA-B51 pozitifliği tespit etmişlerdir. Bu çalışmada BH olgularındaki HLA-B51 pozitifliği kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Arber ve ark. (20) yaptıkları bir çalışmada 38 BH ve 151 sağlıklı kontrol olgusunu HLA-A ve HLA-B doku antijenleri açısından değerlendirmiştir. BH grubunda 24 olguda (% 63) HLA-B51 pozitifliği saptanırken kontrol grubunda 13 olguda (% 9) HLA-B51 pozitifliği saptanmıştır. Bu çalışmada da HLA-B51 doku antijen pozitifliği BH olgularında kontrol grubuna kıyasla yüksek derecede anlamlı bulunmuştur ($p<0.0001$). Gruplar HLA-B52 doku antijeni açısından değerlendirildiğinde BH olgularının 8'inde (% 21) HLA-B52 doku antijen pozitifliği saptanırken kontrol grubunda 13 olguda (% 9) HLA-B52 pozitifliği saptanmıştır. HLA-B52 antijen pozitifliği gruplar arasında değerlendirildiğinde BH olgularının HLA-B52 antijen pozitifliğinin kontrol grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu sonucuna varılmıştır ($p<0.05$). Aynı çalışmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen ($p>0.05$) HLA-B8 (BH grubu % 0; Kontrol grubu % 7) , HLA-B35 (BH grubu % 8; Kontrol grubu %33) ve HLA-B38 (BH grubu % 8; Kontrol grubu %21) doku antijenlerinin kontrol grubunda BH grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır.

Mizuki ve ark. (154) Ürdün'de 49 BH ve 50 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada serolojik yöntemle periferik kandaki HLA sınıf I doku antijenlerini incelemişlerdir. Çalışmada 49 BH olgusundan 31'inde (% 63.3) HLA-B51 doku antijen pozitifliği saptanırken 50 kontrol grubu olgusunun 8'inde (% 16.0) HLA-B51 antijen pozitifliği saptanmıştır. Bu sonuçlara göre 2 grup arasında HLA-B51 doku antijen pozitifliği açısından istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı fark bulmuşlar ($p<0.05$) ve Ürdün'lü hastalarda HLA-B51 doku antijeninin BH oluşumunda kuvvetli bir rolü olduğunu belirtmişlerdir.

Soto-vega ve ark. (212) 32 BH ve 99 sağlıklı kontrol olgusu ile Sınıf I ve Sınıf II MHC polimorfizmini incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmada BH olgularında HLA-B44, HLA-B52 ve HLA-B56 pozitifliğinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmasına karşın HLA-B51 pozitifliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir ($p>0.05$)

Tomiyama ve ark. (219) 2009 yılında Japonya'da yaptıkları bir çalışmada 200 BH ve 128 sağlıklı kontrol grubunu HLA-B51 doku antijeni açısından değerlendirmiş fakat gruplar arasında HLA-B51 doku antijeni pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır ($p>0.05$).

Sun ve ark. (216) 2001 yılında Çin'de yaptıkları çalışmada 32 BH, 80 RAÜ ve 310 sağlıklı kontrol olgusunu HLA-DR ve HLA-DQ doku antijenleri açısından değerlendirmişlerdir. 32 BH olgusunun 12'sinde (% 37.5), 310 kişilik sağlıklı kontrol grubunda ise 30 olguda (% 9.7) HLA-DR8 pozitifliği tespit edilmiştir. HLA-DR12 BH olgularında 16 olguda (% 50) pozitif bulunurken kontrol grubunda 83 olguda (%26.5) pozitif, HLA-DR52 BH olgularında 28 olguda (% 87.5) pozitif bulunurken kontrol grubunda 208 olguda (% 67.1) pozitif, HLA-DQ6 antijeni 32 BH olgusunun 15'inde (% 46.9) pozitif bulunurken 310 kontrol grubu olgusunun 72'sinde (%23.2) pozitif bulunmuştur. Bu sonuçlar doğrultusunda HLA-DR8, HLA-DR12, HLA-DR52 ve HLA-DQ6 antijenleri BH olgularında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Aynı çalışmada 32 BH olgusu 80 RAÜ olgusuyla yine HLA-DR ve HLA-DQ doku antijenleri açısından karşılaştırılmış ve HLA-DR8 doku antijeni ve

HLA-DQ1 doku antijeni pozitifliğinin BH olgularında RAÜ olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Çalışmamızda BH olgularında HLA-B50, HLA-B63, HLA-DR10; RAÜ olgularında HLA-B13, HLA-A23 ve kontrol grubu olgularında HLA-A30 ile HLA-DR17 doku antijen pozitifliğinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). HLA ile ilgili bulgularımız, hem RAÜ hem de BH ile ilgili saptanan bazı allellerin otoimmünite ve kronik enflamasyonda koruyucu ve eğilim gösteren alleller olması nedeni ile RAÜ ve BH'nın otoimmün hastalıklar olmasını destekleyici bulgulardır.

Allel düzeyinde moleküler yöntemlerle, özellikle nükleotid sekans analizi ile, hem MHC Sınıf I (HLA-A, B, C) hem de MHC Sınıf II (HLA-DR, DP, DQ) eğilim allelleri ve koruyucu allellerin belirlenmesi, HLA doku grubu ile hastalıklar arasındaki ilişkinin daha üst düzeyde açıklanabilmesi için gereklidir. Bu bilgilerin doğrulanması ve mekanizmaların açığa çıkarılması için otoimmünite de dahil bir çok MHC bağlantılı hastalığın penetrans (genetik değişikliğin hastalığa yol açma oranı) düzeyinin ortaya çıkarılabilmesi için epigenetik çalışmalar yapılmalıdır. Oysa bizim çalışmamızda BH ve RAÜ ile MHC Sınıfları arasındaki ilişki doku tiplemesi açısından tarama nitelikli bir çalışma olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonuçlarının düşük ve yüksek moleküler çözünürlükte moleküler yöntemlerle yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

BH ve RAÜ'de sitokinlerin rolünün araştırıldığı çalışmalarda birçok farklı sitokin grupları incelenmiş ve sitokinlerin bu hastalıklardaki rolünün karmaşık olduğu vurgulanmıştır (6, 135, 136).

Lewkowicz ve ark.'ın (135) 10 RAÜ ve 12 sağlıklı kontrol olgusu ile periferal kandaki sitokinleri inceledikleri çalışmalarında IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, INF-γ, TGF-β ve TNF-α düzeylerini gruplar arasında değerlendirmişlerdir. RAÜ ve kontrol grubu ile IL-2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamazlarken IL-6 düzeylerinin RAÜ'lu olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Aynı çalışmada RAÜ olgularında IL-5, IL-8, INF-γ ve TNF-α düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek

olduğu saptanırken buna karşılık TGF-β ve IL-10 düzeylerinin kontrol grubundan düşük olduğu tespit edilmiştir.

Lin ve ark.(136) 67 RAÜ ve 72 kontrol grubu olgusundan oluşan Taiwan'da yaptıkları bir çalışmada, IL-2 düzeyleri kontrol grubundaki olgularda erkeklerde 20.9-70.4 pg/ml, kadınlarda ise 19.7-50.8 pg/ml arasında saptanırken, RAÜ olgularında ise IL-2 düzeylerini erkeklerde 22.6-182.3 pg/ml, kadınlarda 13.5-167.1 pg/ml arasında saptamışlardır. Bu sonuçlara göre RAÜ grubunun IL-2 düzeylerinin kontrol grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Aynı çalışmada olguların IL-4 düzeyleri de incelenmiş ve RAÜ olgularının ortalama IL-4 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Guimarães ve ark. (84) Brezilya'da yaptıkları bir çalışmada 64 RAÜ ve 64 sağlıklı kontrol olgusunu IL-6 düzeyleri açısından incelemişler fakat RAÜ grubu ile kontrol grubu arasında IL-6 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır ($p>0.05$). Aynı çalışmada IL-1β, IL-10 ve TNF-α değerleri de incelenmiş ve RAÜ olgularında IL-1β ve TNF-α düzeylerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmış ($p = 0.03$ ve $p = 0.04$), IL-1β ve TNF-α'nın RAÜ etyopatogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir.

Mochizuki ve ark. (155) Japonya'da BH olguları ile yaptıkları bir çalışmada IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, INF-γ ve TNF-α değerlerini incelemişler ve BH olgularının % 25'inde IL-2 düzeylerinde artma olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada BH olgularının IL-6 düzeyleri de incelenmiş olguların yine % 25'inde IL-6 düzeylerinde artma olduğunu saptamışlardır. Çalışmada olguların çoğunda IL-8 ve TNF-α düzeylerinin arttığı da tespit edilmiştir.

Akman-Demir ve ark.'ın (3) 86 BH olgusu ile yaptıkları bir çalışmada BH grubunun serum IL-6 düzeyleri 13±6.9 pg/ml, kontrol grubununda 43±14.5 pg/ml olarak saptanmış fakat BH ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p>0.05$).

Curnow ve ark.'ın (55) İngiltere'de 52 BH, 20 RAÜ ve 15 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada olguların IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, INF-γ ve TNF-α düzeyleri incelenmiştir. Gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında IL-2 ve

IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmazken (p = 0.06 ve p = 0.06), IL-15 düzeyleri BH ve RAÜ olgularında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu tespit edilmiş (p = 0.0001 ve p = 0.01) ve IL-15'in BH ve RAÜ etyopatogenezinde etkili olabileceği belirtilmiştir. Çalışmada diğer parametrelerle gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (p>0.05).

Bu çalışmada, IL-2 düzeyleri BH grubunda 56.88±13.77 pg/ml, RAÜ 51.60±11.06 pg/ml, konrol grubunda ise 50.46±12,20 pg/ml; IL-6 düzeyleri ise BH grubunda 504.30±248.97 pg/ml, RAÜ grubunda 574.56±231.00 pg/ml, kontrol grubunda ise 446.67±134.94 pg/ml olarak saptanmıştır. Gruplar arasında IL-2 ve IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (p>0.05).

Araştırmalarda romatoid artrit, juvenil romatoid artritin bazı formları, psöriasis gibi otoimmün hastalıklarda IL-6 düzeyinin arttığının gözlenmesi ve bu otoimmün hastalıkların patogenezinde IL-6'nın rolü olduğunu düşündürmektedir (59, 82,). Bizim çalışmamızda da IL-6 düzeyi; istatistiksel olarak anlamlı olmasada, RAÜ ve BH olgularında kontrol grubu olgularına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu RAÜ ve BH'nın otoimmün hastalıklar olduğunu destekler niteliktedir. Ancak bu bulgunun daha sonra yapılacak çalışmalarda IL-6'nın hücre içi değerleri, çözünür haldeki IL-6R ve hücre yüzeyindeki IL-6R düzeylerinin ölçülmesi ile daha fazla bilgiye sahip olmak mümkün olacaktır.

İnsan Treg hücreleri fenotipik olarak $CD4^{+}CD25^{+}$, $CD4^{+}CD25^{parlak}$ ya da $CD4^{+}CD25^{parlak}FOXP\text{-}3^{+}$ hücreler olarak tanımlanmaktadırlar ve aktive T hücrelerin immun yanıtını baskı altına alabilecek hücreler oldukları bilinmektedir. Yakın zamanda, Treg hücrelerin baskılayıcı etkisini FOXP-3 (forkhead transcription factor) ile gösterdikleri ve Treg için bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Ancak tümör hücreleri ve aktive T hücrelerin de FOXP-3 taşıdıkları saptandığı için bu belirtecin Treg hücrelere özgü olmadığı anlaşılmıştır. CD4+CD25+ hücrelerin hem aktive CD4+ effektör hücreleri hem de supressör T hücreleri kapsaması nedeni ile bazen birbiri ile çelişen sonuçlara ulaşılmaktadır. Özellikle kanser ya da kronik enfeksiyon gibi T

hücrelerin sürekli olarak aktif oldukları hallerde bu durum sorun yaratıcı olabilmektedir (140). Treg hücrelerin sistemik lupus eritematosus, Sjögren sendromu , romatoid artritis, tip I diabetes mellitus gibi kısıtlı sayıda hastalıkta araştırıldığı bildirilmektedir (138). Bu nedenle BH ve RAÜ'da Treg hücrelerin incelendiği çok fazla çalışma bulunmamaktadır.

Lewkowicz ve ark.'ın (135) 10 RAÜ ve 12 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada flow sitometrik analizle periferik kandaki $CD4^+$ T hücre düzeylerini incelemişler ve RAÜ olgularında $CD4^+$ T hücre düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu saptamışlardır ($p<0.05$). RAÜ olgularının $CD4^+$ T hücrelerinin oranı % 3.58±0.654 iken kontrol grubunun $CD4^+$ T hücrelerinin oranı % 7.30±1.238 olarak belirlenmiştir.

Mochizuki ve ark. (155) BH olgularının % 50'sinde CD4+ T hücre düzeylerinin arttığını, Nanke ve ark. (161) ise çalışmalarında BH olgularında CD4+ T hücre yüzdelerinin oküler ataktan önce istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını saptamışlardır ($p<0.05$).

Çalışmamızda gruplara göre olguların CD25 T hücre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmaz iken ($p>0.05$), CD4+CD25+ T hücre düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunduğu gözlenmiştir ($p<0.01$). Kontrol grubunun CD4+ T hücre düzeyi, BH ($p:0.002$; $p<0.01$) ve RAÜ ($p:0.001$; $p<0.01$) gruplarından anlamlı şekilde düşüktür. BH hastalarının $CD4^+$ T hücre düzeyi ortalaması % 11.03±11.48 ve RAÜ hastalarının CD4+ T hücre düzeyi ortalaması % 8.56±6.16 iken kontrol grubu olgularının CD4+ T hücre düzeyi ortalaması % 4.34±9.43 bulunmuştur. BH ve RAÜ grubunun CD4+ T hücre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Bizim çalışmamızda da izlenen $CD4^+CD25^+$ T hücrelerin kesin olarak CD4+ effektör hücreler mi yoksa supressör T hücreleri mi oldukları bilinmemektedir. Ancak hem RAÜ hem de BH olgularında kontrol olgularına göre daha yüksek oranda olmaları immün tolerans ile ilgili bir aktivasyonun olduğunu, Treg hücrelerin immün sistemi dengede tutmak üzere artmış olduklarını düşündürmektedir.

8. SONUÇ

"Rekürrent Aftöz Ülserasyonlu Behçet Hastalığı Olan ve Olmayan Bireylerde Olası Etyolojik Faktörlerden Hla Alt Tipleri, İnterlökin-2, İnterlökin-6 Ve T-Regülatör Hücre Değerlerinin Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirilmesi" isimli doktora tez çalışması sonucunda şu sonuçlara varılmıştır:

1- BH ve RAÜ olgularının yaş aralıkları ve ortalama yaş değerleri literatür bulguları ile uyumludur.

2- Çalışmada RAÜ olgularında kadın bireyler daha fazla iken, BH olgularında kadın-erkek birey oranı eşit olarak saptanmıştır.

3- Çalışmamızda hem BH hem RAÜ'lu olguların alt sosyo-ekonomik düzeyli bireyler olduğu belirlenmiştir.

4- Sigara kullanımı ile aftöz ülserasyon oluşumu arasında BH ve RAÜ'lu olgularda herhangi bir korelasyon kurulamamıştır.

5- Oral hijyen ve her iki hastalık grubunda aftöz ülserasyon oluşumu arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

6- RAÜ'lu olgularda artan tükürük akış hızı (TAH) düzeyinin IgA miktarını arttırmaya yönelik bir mekanizmaya bağlı olabileceği olasılığını düşündürmektedir.

7- Çalışmamızda hem BH hem de RAÜ olgularının tümünde minör tip aftöz ülsere rastlanmıştır.

8- Hem BH (% 70) hem de RAÜ (% 60) olgularında ailede aftöz ülser anamnezinin oldukça yüksek düzeyde saptanması her iki hastalıkta da ailesel yatkınlık ile aftöz ülserasyon oluşumu arasında bir ilişki olduğunu gösterir niteliktedir.

9- Aftöz ülser lokalizasyonunun BH olgularında dilin uç kısmında, RAÜ olgularında ise dudak mukozasında daha sık olduğu tespit edilmiştir.

10- Depresyon düzeyi BH ve RAÜ olgularında sağlıklı bireylere göre oldukça yüksek düzeydedir. Ancak bu bulgu depresyonun BH ve RAÜ etyopatogenezindeki rolünü açıklayamamaktadır.

11- B_{12} vitamini düzeyinin hem BH hem de RAÜ olgularında yüksek düzeyde saptanması aftöz ülser oluşumunda rolünün olabileceğini gösterir niteliktedir.

12- BH olgularında göz bulgusu ve paterji pozitifliği oldukça yüksek düzeyde bulunmuştur.

13- Çalışmamızda BH olgularında HLA-B50, HLA-B63, HLA-DR10; RAÜ olgularında HLA-B13, HLA-A23 ve kontrol grubu olgularında HLA-A30 ile HLA-DR17 doku antijen pozitifliğinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır Çalışmamız BH ve RAÜ ile MHC Sınıfları arasındaki ilişki doku tiplemesi açısından tarama nitelikli bir çalışma olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonuçlarının düşük ve yüksek moleküler çözünürlükte moleküler yöntemlerle yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

14- BH ve RAÜ olgularında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte artan IL-6 düzeyi bu hastalıkların otoimmün hastalıklar olabileceğini destekler niteliktedir. Ancak bu bulgunun daha sonra yapılacak çalışmalarda IL-6'nın hücre içi değerleri, çözünür haldeki IL-6R ve hücre yüzeyindeki IL-6R düzeylerinin ölçülmesi ile daha

fazla bilgiye sahip olmak mümkün olacaktır.

15- Çalışmamızda $CD4^{+}CD25^{+}$ T hücre düzeylerinin BH ve RAÜ'lu olgularda kontrol grubuna göre oldukça yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. İzlenen bu $CD4^{+}CD25^{+}$ T hücrelerin kesin olarak CD4+ effektör hücreler mi yoksa supressör T hücreleri mi oldukları bilinmemektedir. Ancak hem RAÜ hem de BH olgularında kontrol olgularına göre daha yüksek oranda olmaları immün tolerans ile ilgili bir aktivasyonun olduğunu, Treg hücrelerin immün sistemi dengede tutmak üzere artmış olduklarını düşündürmektedir.

EK 1

Hasta Bilgilendirme Formu

Rekürrent aftöz ülserasyon, ağız mukozasında ortaya çıkan ağrılı, tekrarlayan yaralarla karakterize nedeni tam olarak belli olmayan bir rahatsızlıktır.

Rekürrent aftöz ülserasyon, dünya nüfusunun %20'sinden fazlasını etkileyen ağız mukozasının en sık karşılaşılan rahatsızlığıdır. Majör, minör ve herpetiform olmak üzere üç değişik klinik tipi mevcuttur. Nedeni günümüzde halen netlik kazanmamakla birlikte olası etkenler arasında enfeksiyon (bakteri ve virüs enfeksiyonları), psikolojik etkenler, vitamin eksikliği, genetik faktörler ve immünolojik bozukluklar sayılabilmektedir. Rekürrent aftöz ülserasyonu teşhis etmek için günümüz koşullarında herhangi bir spesifik laboratuar tetkiki mevcut değildir. Teşhis klinik muayene ve hastadan alınan anamnez doğrultusunda koyulmaktadır. Behçet Hastalığı ise klinik olarak, tekrarlayan ağız ve genital bölge yaraları, gözde kızarıklık ve iltihaplanma ile kendini gösteren üveitis ve deride kızarıklık ve şişlikler oluşması ile karakterize olan eritema nodosum gibi rahatsızlıklar görülebilen bir hastalıktır. Behçet Hastalığı tanısı konulmasında en önemli kriterlerden biri ve genelde ilk klinik belirti olarak ortaya çıkan ağızda rekürrent aftöz ülserasyonlar, yani tekrarlayan ağız yaraları olmasıdır ki Behçet Hastalarının tümünde mevcuttur. Fakat her Rekürrent Aftöz Ülserasyon hastası Behçet Hastası değildir.

Yaptığımız "Rekürrent Aftöz Ülserasyonlu Behçet Hastalığı Olan ve Olmayan Bireylerde Olası Etyolojik Faktörlerden HLA Alt Tipleri, İnterlökin-2, İnterlökin-6 ve

T-Regülatör Hücre Değerlerinin Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirilmesi" isimli çalışma ile doku plağı ile tüm HLA alttiplerine, flow sitometri ile IL-2, IL-6 ve ELISA testi ile T-regülatör hücre düzeylerine bakılıp bunlardaki değişimler incelenecek ve bu rahatsızlıkla ilişkileri olup olmadığı saptanarak değerlendirilecektir.

Bu amaçla sizden Rekürrent Aftöz Ülserasyon şikayetiniz ile ilgili gerekli bilgiler alınıp, gerekli laboratuar tetkikleri istenecek, tükürük ve kan örneği alınarak değerlendirme yapılacaktır.

EK 2

Gönüllü Oluru

Gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (veya bu metin bana okundu). Bunlar hakkında bana yazılı veya sözlü açıklamalar yapıldı. Bu form ile ilgili soru soracak zaman ve fırsatım oldu ve tüm sorularım cevaplandı. Bu formun tümünü okudum. Çalışmaya katılmam dahilinde ismimin gizli tutulacağı ve çalışmada yapılan tetkikler için benden bir ücret talep edilmeyeceği konusunda bilgilendirildim. Bu koşullarla söz konusu **"**Rekürrent Aftöz Ülserasyonlu Behçet Hastalığı Olan ve Olmayan Bireylerde Olası Etyolojik Faktörlerden HLA Alt Tipleri, İnterlökin-2, İnterlökin-6 ve T-Regülatör Hücre Değerlerinin Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirilmesi" isimli doktora çalışmasına kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum. Tıbbi tarihçemi de içeren, kendim hakkında verdiğim her türlü bilginin doğruluğunu da teyit ediyorum.

Gönüllünün

Adı Soyadı: **İmzası:**

Adresi: **Tel:**

Tarih: **Fax:**

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı Soyadı: **İmzası:**

Görevi: **Tel:**

Fax:

Tarih:

Açıklama Yapan Araştırmacının

Adı Soyadı: **İmzası:**

Tarih:

EK 3

HASTA TAKİP FORMU

AD SOYAD :

YAŞ :

CİNSİYET :

SOSYO-EKONOMİK DÜZEY :

ÖĞRENİM DURUMU/ MESLEK :

ADRES :

TEL :

SİSTEMİK ANAMNEZ

Kardiovasküler hastalık	□	Diabetes mellitus	□
Hipertansiyon	□	Hipotansiyon	□
Solunum sistemi hastalığı	□	Böbrek hastalığı	□
Nörolojik hastalık	□	Osteoporoz	□
Tiroid hastalığı	□	Anemi	□
G.İ.S. rahatsızlığı	□	Hematolojik hastalık	□
Göz hastalığı	□	Onkolojik hastalık	□
Radyoterapi	□	Dermatolojik hastalık	□
Kemoterapi	□	Enfeksiyon hastalığı	□
Alerji	□	Hamilelik	□
Laktasyon	□	Romatizmal hastalık	□
Mental problem	□	Psikiyatrik hastalık	□
Sigara kullanımı	□	Alkol kullanımı	□

Diğer hastalıklar …….....

Kullandığı ilaçlar ……

Şikayet/Geliş sebebi ……

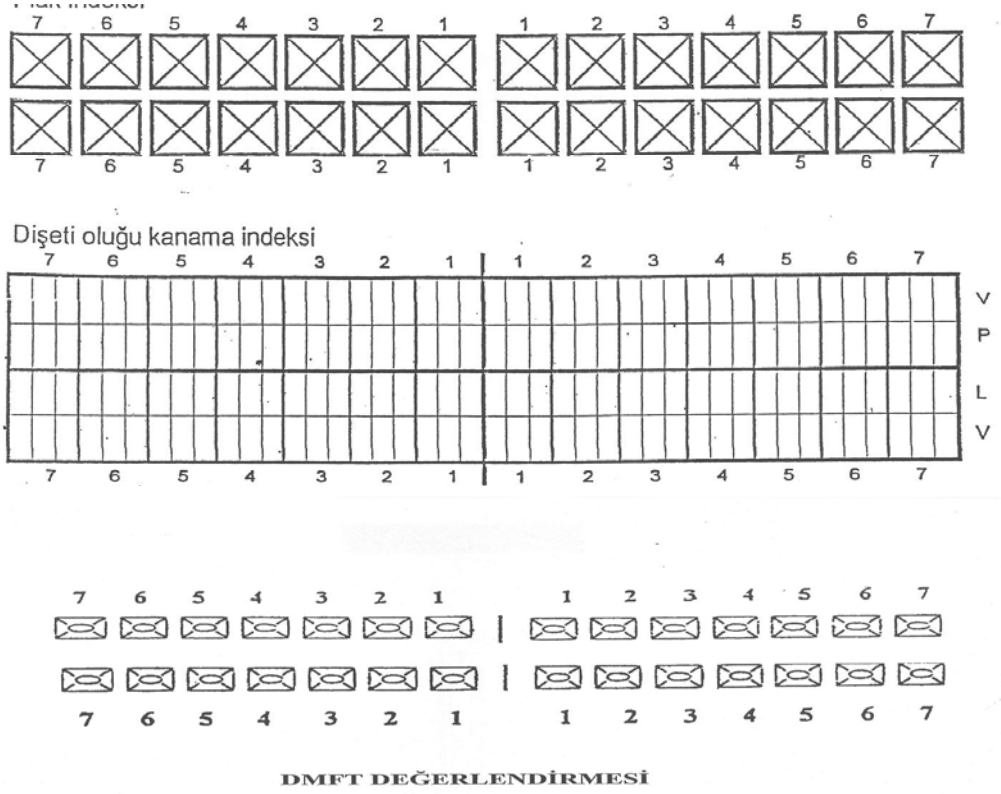
EK 4

Hasta Adı Soyadı :

Yaşı :

Cinsiyeti :

Tarih :



DMFT DEĞERLENDİRMESİ

Tükürük Akış Hızı (ml/dak.) :

Tükürük pH'sı :

EK 5

AFT ANAMNEZİ

Hasta Adı Soyadı: Yaş:

Aile anamnezinde mevcut mu?.....Kimde?.....

Süre (Kaç yıldır?)……..

Sıklık……..

Lokalizasyon (En çok hangi alanda)……...

Sayı……

Büyüklük……...

Şu an aft var mı?(Varsa kaç gündür mevcut? ve kaç tane?)…….

Medikasyona başlanmadan önceki VAS?.....

Yapılan işlem- Medikasyon……..

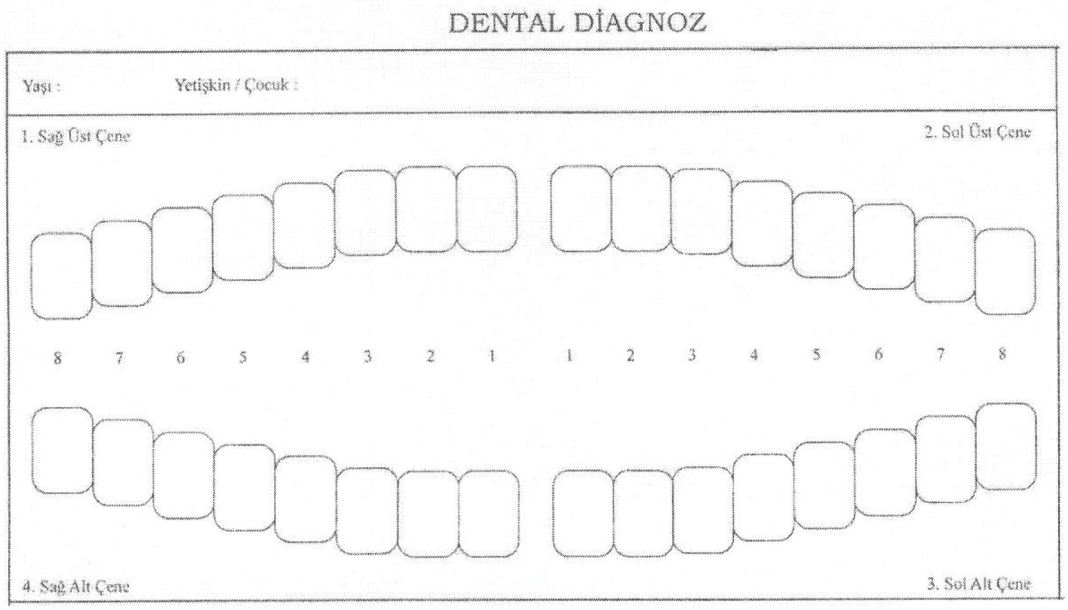
Medikasyona başlandıktan sonraki VAS?.....

MEVCUT AFT VARSA LOKALİZASYONU:

EK 6

Hasta Adı Soyadı :

Cinsiyet :



A: Çekim	B: Gömük	C:Süt çekim	D: Ağrı
E: Lüksasyon	F: Travma	G: Kök	H: Kuron
I: Köprü protezi	J: Köprü protezi söküm	K: Dentin çürüğü	L: Derin dentin çürüğü
M: Dolgu tekrarı	N: Renkleşme	O: Apikal ostitis	P: Kırık
Q: Pulpitis	R: Nekroz		

EK 7

Beck Depresyon Ölçeği

DİKKAT !
Aşağıda gruplar halinde bazı cümleler yazılıdır. Her gruptaki cümleleri dikkatle okuyunuz. BUGÜN DAHİL GECEN HAFTA içinde kendinizi nasıl hissettiğinizi en iyi anlatan cümleyi seciniz. Seçtiğiniz cümlenin yanındaki numarayı daire içine alınız. Bir grupta, durumunuzu tanımlayan birden fazla cümle varsa, her birini daire içine alarak işaretleyiniz. Seçiminizi yapmadan her gruptaki cümlelerin hepsini dikkatle okuyunuz.

A 0 Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.

A 1 Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.

A 2 Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.

A 3 O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

B 0 Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.

B 1 Gelecek hakkında karamsarım.

B 2 Gelecekten beklediğim hiç bir şey yok.

B 3 Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiç bir şey düzelmeyecekmiş geliyor.

C 0 Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.

C 1 Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.

C 2 Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.

C 3 Kendimi tümüyle başarısız bir kişi olarak görüyorum.

D⌜ 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

D⌜ 1 Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.

D⌜ 2 Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.

D⌜ 3 Her şeyden sıkılıyorum

E⌜ 0 Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.

E⌜ 1 Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.

E⌜ 2 Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.

E⌜ 3 Kendimi her zaman şuçlu hissediyorum.

F⌜ 0 Kendimden memnunum.

F⌜ 1 Kendi kendimden pek memnun değilim.

F⌜ 2 Kendime çok kızıyorum.

F⌜ 3 Kendimden nefret ediyorum.

G⌜ 0 Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

G⌜ 1 Zayıf yanlarım ya da hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.

G⌜ 2.Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum.

G⌜ 3 Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum.

H Kendimi oldurmak gibi düşüncelerim yok.

H 1 Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor fakat yapmıyorum.

H 2 Kendimi öldürmek isterdim.

H 3 Fırsatını bulsam kendimi oldururum

I 0 Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.

I 1 Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.

I 2 Çoğu zaman ağlıyorum

I 3 Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

J 0 Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.

J 1 Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.

J 2 Şimdi hep sinirliyim.

J 3 Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.

K⌜ 0 Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.

K⌜ 1 Başkaları ile eskisinden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.

K⌜ 2 Başkaları ile konuşma, görüşme isteğimi kaybettim

K⌜ 3 Hiç kimseyle konuşmak, görüşmek istemiyorum.

L⌜ 0 Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum.

L⌜ 1 Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.

L⌜ 2 Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.

L⌜ 3 Artık hiç karar veremiyorum.

M⌜ 0 Aynada kendime baktığımda bir değişiklik görmüyorum.

M⌜ 1 Daha yaslanmışım ve çirkinleşmişim gibi geliyor.

M⌜ 2 Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum.

M⌜ 3 Kendimi çok çirkin buluyorum.

N⌜ 0 Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.

N⌜ 1 Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermek gerekiyor.

N⌜ 2 Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.

N⌜ 3 Hiç bir şey yapamıyorum.

O⌜ 0 Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.

O⌜ 1 Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.

O⌜ 2 Her zamankinden 1–2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.

O⌜ 3 Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.

P⌜ 0 Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.

P⌜ 1 Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.

P⌜ 2 Yaptığım hemen hersek beni yoruyor.

P⌜ 3 Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

R⌜ 0 İştahım her zamanki gibi.

R⌜ 1 İştahım eskisi kadar iyi değil.

R⌜ 2 İştahım çok azaldı.

R⌜ 3 Artık hiç iştahım yok.

S 0 Son zamanlarda kilo vermedim.

S 1 İki kilodan fazla kilo verdim.

S 2 Dört kilodan fazla kilo verdim.

S 3 Altı kilodan fazla kilo verdim.

S 4 Daha az yiyerek kilo vermeye çalışıyorum.

S 5 Daha az yiyerek kilo vermeye çalışmıyorum.

T 0 Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.

T 1 Ağrı,sancı, mide bozukluğu gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.

T 2 Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.

T 3 Sağlığım hakkında o kadar endişeleniyorum ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.

U 0 Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.

U 1 Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.

U 2 Cinsel konularla simdi çok daha az ilgiliyim.

U 3 Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.

V⌜ 0 Bana cezalandırılmışım gibi gelmiyor.

V⌜ 1 Cezalandırılabileceğimi seziyorum.

V⌜ 2 Cezalandırılmayı bekliyorum.

V⌜ 3 Cezalandırıldığımı hissediyorum.

EK 8

DURUMLUK KAYGI ÖLÇEĞİ

YÖNERGE: Aşağıdaki kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları birtakım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını karalamak suretiyle belirtin, doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarf etmeksizin anında nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin

	HİÇ (1)	BİRAZ (2)	ÇOK (3)	TAMAMIYLA (4)
1. **Şu anda sakinim**	( )	( )	( )	( )
2. **Kendimi emniyette hissediyorum**	( )	( )	( )	( )
3. **Şu anda sinirlerim gergin**	( )	( )	( )	( )
4. **Pişmanlık duygusu içindeyim**	( )	( )	( )	( )
5. **Şu anda huzur içindeyim**	( )	( )	( )	( )
6. **Şu anda hiç keyfim yok**	( )	( )	( )	( )
7. **Başıma geleceklerden endişe ediyorum**	( )	( )	( )	( )
8. **Kendimi dinlenmiş hissediyorum**	( )	( )	( )	( )
9. **Şu anda kaygılıyım**	( )	( )	( )	( )
10. **Kendimi rahat hissediyorum**	( )	( )	( )	( )
11. **Kendime güvenim var**	( )	( )	( )	( )
12. **Şu anda asabım bozuk**	( )	( )	( )	( )
13. **Çok sinirliyim**	( )	( )	( )	( )
14. **Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum**	( )	( )	( )	( )
15. **Kendimi rahatlamış hissediyorum**	( )	( )	( )	( )
16. **Şu anda halimden memnunum**	( )	( )	( )	( )
17. **Şu anda endişeliyim**	( )	( )	( )	( )
18. **Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum**	( )	( )	( )	( )
19. **Şu anda sevinçliyim**	( )	( )	( )	( )
20. **Şu anda keyfim yerinde**	( )	( )	( )	( )

EK 9

SÜREKLİK KAYGI ÖLÇEĞİ

YÖNERGE: Aşağıdaki kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları birtakım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da genel olarak nasıl hissettiğinizi, ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını karalamak suretiyle belirtin, doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarf etmeksizin anında nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

	Hemen hemen hiçbir zaman (1)	Bazen (2)	Çok zaman (3)	Hemen hemen her zaman (4)
21. **Genellikle keyfim yerindedir**	( )	( )	( )	( )
22. **Genellikle çabuk yorulurum**	( )	( )	( )	( )
23. **Genellikle kolay ağlarım**	( )	( )	( )	( )
24. **Başkaları kadar mutlu olmak isterim**	( )	( )	( )	( )
25. **Çabuk karar veremediğim için fırsatları kaçırırım**	( )	( )	( )	( )
26. **Kendimi dinlenmiş hissederim**	( )	( )	( )	( )
27. **Genellikle sakin, kendime hakim ve soğukkanlıyım**	( )	( )	( )	( )
28. **Güçlüklerin yenemeyeceğim kadar biriktiğini hissederim**	( )	( )	( )	( )
29. **Önemsiz şeyler hakkında endişelenirim**	( )	( )	( )	( )
30. **Genellikle mutluyum**	( )	( )	( )	( )
31. **Herşeyi ciddiye alır ve endişelenirim**	( )	( )	( )	( )
32. **Genellikle kendime güvenim yoktur**	( )	( )	( )	( )
33. **Genellikle kendimi emniyette hissederim**	( )	( )	( )	( )
34. **Sıkıntılı ve güç durumlarla karşılaşmaktan kaçınırım**	( )	( )	( )	( )
35. **Genellikle kendimi hüzünlü hissederim**	( )	( )	( )	( )
36. **Genellikle hayatımdan memnunum**	( )	( )	( )	( )
37. **Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder**	( )	( )	( )	( )
38. **Hayal kırıklığını öylesine ciddiye alırım ki hiç unutmam**	( )	( )	( )	( )
39. **Aklı başında ve kararlı bir insanım**	( )	( )	( )	( )
40. **Son zamanlarda kafama takılan konular beni tedirgin eder**	( )	( )	( )	( )

10. KAYNAKLAR

1. Aizenbud D, Peri-Front Y, Nagler RM: Salivary analysis and antioxidants in cleft lip and palate children. Archives of Oral Biology., 53: 17-522, 2008.

2. Akçam FZ: HLA Sistemi: HLA Systems: Review. Turkiye Klinikleri J Med Sci., 25: 829-834, 2005.

3. Akman A, Ekinci NC, Kacaroglu H, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O: Relationship between periodontal findings and spesific polymorphisms of interleukin-1 α and -1 β in Turkish patients with Behçet's disease. Arch Dermatol Res., 300: 19-26, 2008.

4. Akman-Demir G, Baykan-Kurt B, Serdaroglu P: Seven-year follow-up of neurologic involvement in Behcet syndrome. Arch Neurol., 53: 691-694, 1996.

5. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B: Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. Brain., 122: 2171-2182, 1999.

6. Akman-Demir G, Tüzün E, Içöz S, Yeşilot N, Yentür SP, Kürtüncü M, Mutlu M, Saruhan-Direskeneli G: Interleukin-6 in neuro-Behçet's disease: association with disease subsets and long-term outcome. Cytokine, 44: 373-376, 2008.

7. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, Dilek M, Odabas AR, Ozen S. Renal Behcet's disease: acumulative analysis. Semin Arthritis Rheum., 31: 317-337, 2002.

8. Al-Aboosi MM, al Salem M, Saadeh A, al-Jamal M, Hijawi M, Khammash M, Sharma RV. Behçet's disease: clinical study of Jordanian patients.Int J Dermatol., 35: 623-625, 1996.

9. Albanidou-Farmaki E, Deligiannidis A, Markopoulos AK, Katsares V, Farmakis K, Parapanissiou E: HLA haplotypes in recurrent aphthous stomatitis: a mode ofinheritance? IntJ Immunogenet., 35: 427-432, 2008.

10. Albanidou-Farmaki E, Poulopoulos AK, Epivatianos A, Farmakis K, Karamouzis M, Antoniades D: Increased anxiety level and high salivary and serum cortisol concentrations in patients with recurrent aphthous stomatitis. Tohoku J Exp Med., 214: 291-296, 2008.

11. Al-Dalaan AN, al Balaa SR, el Ramahi K, al-Kawi Z, Bohlega S, Bahabri S, al Janadi MA. Behçet's disease in Saudi Arabia. J Rheumatol., 21: 658-661, 1994.

12. Al-Fahad SA, Al-Araji AH: Neuro-Behcet's disease in Iraq: a study of 40 patients. Journal of the Neurological Sciences., 170: 105-111, 1999.

13. Al-Otaibi LM, Porte SR, Poite TWJ: Behçet's Disease: A Review. J Dent Res., 84: 209-222, 2005.

14. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E: Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. Arch Dermatol., 138: 467-471, 2002.

15. Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E: The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behcet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Arch Dermatol., 135: 529-532, 1999.

16. Alpsoy E: Behçet hastalığında deri ve mukoza belirtilerinin tedavisi. T Klin J Int Med Sci., 1: 66-70, 2005.

17. Altiparmak MR, Tanverdi M, Pamuk ON: Glomerulonephritis in Behcet's disease: report of seven cases and review of the literature. Clin Rheumatol., 21: 14-18, 2002.

18. Amenábar JM, Pawlowski J, Hilgert JB,Hugo FN, Bandeira D, Lhüller F, Souza MALD: Anxiety and salivary cortisol level in patients with burning mouth syndrome: case-control study. Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod., 105: 460-465, 2008.

19. Ando K, Fujino Y, Hijikata K: Epidemiological features and visual prognosis of Behçet's disease. Jpn J Ophthalmol., 43: 312-317, 1999.

20. Arber N, Klein T, Meiner Z, Pras E, Weinberger A: Close association of HLA-B51 and B52 in Israeli patients with Behçet's syndrome. Annals of the Rheumatic Diseases., 50: 351-353, 1991.

21 . Arca E, Gür AR: Behçet Hastalığı. T Klin J Med Sci., 23: 261-268, 2003.

22. Aslan SH, Soylu MB, Alparslan ZN, Ünal M: Behçet Hastalığında psikososyal etkenler ve ruhsal bulgular. Türk Psikiyatri Dergisi., 1: 215-221, 1996.

23. Atkin PA, Xu X, Thornhill MH: Minor recurrent aphthous stomatitis and smoking: an epidemiological study measuring plasma cotinine. Oral Diseases., 8: 173-176, 2002.

24. Avcı O, Güler N, Güneş AT: Eficacy of cyclosporine on mucocutaneous of Behçet's disease. Journal of the American Academy of Dermatology., 36: 796-797, 1997.

25. Azizlerli G, Ozarmagan G, Ovul C, ve ark. A new kind of skin lesion in Behcet's disease: extragenital ulcerations. Acta Derm Venereol., 72: 286, 1992.

26. Bagán JV, Sanchis JM, Milián MA, Peñarrocha M, Silvestre FJJ: Recurrent aphthous stomatitis. A study of the clinical characteristics of lesions in 93 cases. Oral Pathol Med., 20: 395-397, 1991.

27. Baixauli A, Calvo J, Tamarit JJ, Campos C, García S, Herrera A. Behcet's disease: retrospective study An Med Interna.,18: 405-410, 2001.

28. Baykal Y, Karaayvaz M, Kutlu M: İnterlökinler: Interleukins. T Klin J Med Sci., 18, 77-84, 1998.

29. Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M: Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behcet's disease. Am J Gastroenterol., 92: 858-862, 1997.

30. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psycometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. Clin Psychol Rev., 8:77-100, 1988.

31. Benezra D, Cohen E: Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. Br J Ophthalmol., 70: 589-592, 1986.

32. Bilgici B, Bedir A, Şentürk N, Alvur M, Aydin F, Turanli AY: Genotoxicity assessment using comet assay in Behcet's disease patients. Mutation Research., 578: 170-174, 2005.

33. Bittoun R: Recurrent aphthous ulcers and nicotine. Med J Aust., 154 :471-472, 1991.

34. Bor NM, Karabıyıkoğlu A, Karabıyıkoğlu T: Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis with Systemic Zinc Sulfate. Journal of Islamic Academy of Sciences., 3: 343-347, 1990.

35. Borahan MO: Anksiyete, depresyon, stres ve medikasyonun tükürük akış hızı ve subjektif ağız kuruluğu üzerine etkilerinin incelenmesi.Doktora tezi. İstanbul-2005. S/39-41.

36. Boratav C. Boratav Depresyon Tarama Ölçeği (Bordepta): Epidemiyolojik Çalışmalar ve Birinci Basamak Sağlık Hizmetinde Depresyonu Tanımaya Duyarlı Bir Ölçek Türk Psikiyatri Dergisi., 14:172-183, 2003.

37. Boyvat A: Behçet hastalığının etiyopatogenezi. T Klin J Dermatol 1415-1421, 2004.

38. Brody HA, Silverman S: Studies on recurrent oral aphthae : I. Clinical and laboratory comparisons Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology., 27:27-34. 1969.

39. Brown TA, Murphy BR, Radl J, Haaijman JJ, Mestecky J.Subclass distribution and molecular form of immunoglobulin A hemagglutinin antibodies in sera and nasal secretions after experimental secondary infection with influenza A virus in humans. J Clin Microbiol., 22:259-264, 1985.

40. Bruce AJ, Rogers III RS: Acute oral ulsers. Dermatol Clin., 21: 1-15, 2003.

41. Buajeeb W, Laohapand P, Vongsavan N, Kraivaphan P. Anxiety in recurrent aphthous stomatitis patients. J Dent Assoc Thai., 40: 253-258, 1990.

42. Burgan SZ, Sawair FA, Amarin ZO. Hematologic status in patients with recurrent aphthous stomatitis in Jordan. Saudi Med J., 27: 381-384, 2006.

43. Cakir N, Dervis E, Benian O: Prevalence of Behcet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. Clin Exp Rheumatol., 22: 53-55, 2004.

44. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM: Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population based study.Arthritis Rheum., 61:600-604, 2009.

45. Calikoglu E, Onder M, Cosar B, Candansayar S. Depression, anxiety levels and general psychological profile in Behcet's disease. Dermatology., 203: 238-240, 2001.

46. Cassolato SF, Turnbull RS: Xerostomia: Clinical aspects and treatment. Gerodontology., 20: 64-77, 2003.

47. Celenk C, Aydin F, Unsal M: Pulmonary alterations in Behcet's disease. Europan Journal of Radiology., 70: 317-319, 2009.

48. Cengiz MI, Sümer P, Cengiz S, Yavuz U: The effect of the duration of the dialysis in hemodialysis patients on dental and periodontal findings. Oral Dis., 15: 336-341, 2009.

49. Chang HK, Kim JU, Cheon KS, Chung HR , Lee KW, Lee IH: HLA-B51 and its allelic types in association with Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis in Korea. Clin Exp Rheumatol., 19: 31-35, 2001.

50. Choukri F, Chakib A, Himmich H, Hüe S, Caillat-Zucman S: HLA-B* 51 and B* 15 alleles confer predisposition to Behçet's Disease in Moroccan patients. Human Immunology., 62: 180-185, 2001.

51. Chun SI, Su WP, Lee S: Histopathologic study of cutaneous lesions in Behcet's syndrome. J Dermatol., 17: 333-341, 1990.

52. Corone S,Davido A,Corone P. A rare complication of captopril:ulceration of the lingual and jugal mucosae. Rey Med Interne., 8: 73-74, 1987.

53. Crago SS, Kutteh WH, Moro I, Allansmith MR, Radl J, Haaijman JJ, Mestecky J.J Distribution of IgA1-α, IgA2-β and J chain-containing cells in human tissues. Immunol., 132:16-18, 1984.

54. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. Lancet., 335:1078-1080, 1990.

55. Curnow SJ, Pryce K, Modi N, Knight B, Graham EM, Stewart JE, Fortune F, Stanford MR, Murray PI, Wallace GR: Serum cytokine profiles in Behçet's disease: Is there a role for IL-15 in pathogenesis? Immunol Lett., 121:7-12, 2008.

56. Çağlayan F, Miloglu Ö, Altun O, Erel Ö, Yılmaz AB: Oxidative stress and myeloperoxidase levels in saliva of patients with recurrent aphthous stomatitis. Oral Disease., 14: 700-704, 2008.

57. Celenligil-Nazliel H, Kansu E, Ebersole JL: Periodontal findings and systemic antibody responses to oral microorganisms Behçet's disease. J Periodontol., 70: 1449-1456, 1999.

58. Davatchi F, Shahram F, Akbarian M, Gharibdoost F, Chams C, Chams H, Mansoori P, Nadji A: Classification tree for the diagnosis of Behcet's disease. In: Wechsler B, Godeau P (eds): Behcet's disease. Excerpta Mdica. Amsterdam., 245-248, 1993.

59. De Benedetti F: Targeting interleukin-6 in pediatric rheumatic diseases. Curr Opin Rheumatol., 21: 533-537, 2009.

60. Demirel GY: Treg Hücreler ve Genomiks. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci., 3: 33-38, 2007.

61. Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P, ve ark. Silivri fener köyü ve yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. Cerrahp Tıp Fak Derg., 12: 509-514, 1981.

62. Demirkesen C, Tuzuner N, Mat C: Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behcet syndrome. Am J Clin Pathol., 116: 341-346, 2001.

63. Deuter CME, Kötter I, Wallace GR, Murray PI, Stübiger N, Zeirhut M: Behçet's disease: Ocular effects and treatment. Progress in Retinal and Eye Research., 27. 111-136, 2008.

64. Dhifallah IB, Houman H, Khanfir M, Hamzaoui K: Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism is associated with Behçet's disease in Tunusian population. Human Immunology., 69: 661-665, 2008.

65. Diri E, Mat C, Hamuryudan V: Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behcet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. Ann Rheum Dis., 60: 1074-1076, 2001.

66. Dogan MS, Aydin M, Gursurer M, Yildirim N, Tekin N, Altinyazar C, Onuk T, Sayin R: The increase in P-wave dispersion is associated with the duration of disease in patients with Behçet's disease. International Journal of Cardiology., 124: 407-410, 2008.

67. Doğanavşargil E, Keser G: Behçet Hastalığı. T Klin J Int Med Sci 2005,1:80-91.

68. Ekmekçi P, Boyvat A, Ozdemir E, Gürler A, Gürgey E. Is long term observation of patients with recurrent aphthous stomatitis necessary ? Clinical follow-up of 1238 cases. Adv Exp Med Biol., 528:127-130, 2003.

69. Epstein RS, Cummings NA, Sherwood EB, Bergsma DR: Psychiatric aspects of Behçet's syndrome. J Psychosom Res., 14:161-172, 1970.

70. Erkan F, Gul A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behcet's disease. Thorax., 56: 572-578, 2001.

71. Evereklioglu C: Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. Surv Ophthalmol., 50: 297-350. 2005.

72. Eversole LR, Shopper TP, Chambers DW: Effects of suspected foodstuff challenging agents in the etiology of recurrent aphthous stomatitis Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology., 54: 33-38, 1982.

73. Field EA, Longman LP, Bucknall R, Kaye SB, Higham SM, Edgar WM: The establishment of a xerostomia clinic: a prospective study. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery., 35: 96-103, 2007.

74. Floto RA, Smith KG: The vagus nerve, macrophages, and nicotine. Lancet., 361:1069-1070, 2003.

75. Frahm N, Adams S, Kiepiela P, Linde CH, Hewitt HS, Lichterfeld M, Sango K, Brown NV, Pae E, Wurcel AG, Altfeld M, Feeney ME, Allen TM, Roach T, St John MA, Daar ES, Rosenberg E, Korber B, Marincola F, Walker BD, Goulder PJ, Brander C: HLA-B63 presents HLA-B57/B58-restricted cytotoxic T-lymphocyte epitopes and is associated with low human immunodeficiency virus load. J Virol., 79: 10218-10225, 2005.

76. Freysdottır JS, Lau H, Fortune F: γδ T cells in Behçet's disease and recurrent aphtous stomatitis. Clin Exp Immunol., 118: 451-457, 1999.

77. Fukuda Y, Watanabe I, Hayashi H: Pathological studies on Behcet's disease. Ryumachi., 20: 268-275, 1980.

78. Gallina G, Cumbo V, Messina P, Caruso C: HLA-A, B, C, DR, MT, MB antigens in recurrent aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod., 59: 364-370, 1985.

79. Gallo CB, Mimura MAM, Sugaya NN: Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. Clinics., 64: 645-648, 2009.

80. Garcia BG, Cardoso MF, de Faria O, Gomez RS, Mesquita RA: A case report of pernicious anemia and recurrent aphthous stomatitis. J Contemp Dent Pract., 10: 83-89, 2009.

81. Ghate JV, Jorizzo JL: Behcet's disease and complex aphthosis. J Am Acad Dermatol., 40: 1-18, 1999.

82. Goodman WA, Levine AD, Massari JV, Sugiyama H, McCormick TS, Cooper KD. IL-6 signaling in psoriasis prevents immune suppression by regulatory T cells. J Immunol., 183: 3170-3176, 2009.

83. Gönül M, Gül Ü, Kılınç C, Çakmak SK, Soylu S, Kılıç A: Homocysteine levels in patients with Behçet's disease and patients with recurrent aphtous stomatitis. Clin Rheumatol., 2009.

84. Guimarães ALS, Correia-Silva JF, Sá AR, Victória JMN, Diniz MG, Costa FO, Gomez RS: Investigation of functional gene polymorphisms IL-1β, IL-6, IL-10 and TNF-α in individuals with recurrent aphthous stomatitis. Archives of Oral Biology., 52: 268-272, 2007.

85. Gul A, Esin S, Dilsen N: Immunohistology of skin pathergy reaction in Behçet's disease. British Journal of Dermatology., 132: 901-907, 1995.

86. Gul A, Inanc M, Ocal L: Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. Ann Rheum Dis., 59: 622-625, 2000.

87. Gul A, Ozbek U, Ozturk C, Inanc M, Konice M, Ozcelik T: Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behcet's disease. Br J Rheumatol., 35:1178-1180, 1996.

88. Gul A, Uyar FA, Inanc M: Lack of association of HLA-B*51 with a severe disease course in Behcet's disease. Rheumatology (Oxford)., 40: 668-672. 2001.

89. Gul A.: Behcet's disease as an autoinflammatory disorder. Curr Drug Targets Inflamm Allergy ., 4: 81-83, 2005.

90. Gur A, Sarac AJ, Burkan YK, Nas K, Cevik R.: Arthropathy, quality of life, depression, and anxiety in Behcet's disease: relationship between arthritis and these factors. Clin Rheumatol., 25: 524-531, 2006.

91. Gurler A, Boyvat A, Tursen U: Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. Yonsei Med J., 38: 423-427, 1997.

92. Güner İ, Özmen D, Bayındır O: Sitokinler: Cytokines. T Klin J Med Sci., 17, 65-74, 1997.

93. Gürler A, Boyvat A, Türsen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. Yonsei Med J., 1997 Dec;38:423-427

94. Haisraeli-Shalish M, Livneh A, Katz J, Doolman R, Sela BA. Recurrent aphthous stomatitis and thiamine deficiency. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod., 82: 634-636, 1996.

95. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, Akman C, Tuzun H, Fresko I, Yurdakul S, Numan F, Yazici H: Pulmonary artery aneurysms in Behcet syndrome. Am J Med., 117: 867-870, 2004.

96. Hamuryudan V, Mat C, Saip S: Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med., 128: 443-450, 1998.

97. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, Numan F, Tuzun H, Tuzuner N, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Yazici H: Pulmonary arterial aneurysms in Behcet's syndrome: a report of 24 cases. Br J Rheumatol., 33: 48-51, 1994.

98. Hamuryudan V, Yurdakul S, Rosenkaimer F: Inefficacy of topical alpha interferon in the treatment of oral ulcers of Behcet’s syndrome: a randomized, double blind trial. Br J Rheumatol., 30: 395-396, 1991.

99. Hamuryudan V, Yurdakul S, Serdaroglu S, Tuzun Y, Rosenkaimer F, Yazici H. Topical alpha interferon in the treatment of oral ulcers in Behcet's syndrome: a preliminary report. Clin Exp Rheumatol., 8: 51-54, 1990.

100. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Houman H: CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol., 24: 71-78, 2006.

101. Hamzaoui K, Kamoun M, Houman H, Hentati F, Hazma MH, Ayed K, Hamzaoui A: Discrepancies of NKT cells expression in peripheral blood and in cerebrospinal fluid from Behçet's disease. Journal of Neuroimmunology., 175: 160-168, 2006.

102. Hatemi G, Bahar H, Uysal S: The pustular skin lesions in Behcet's syndrome are not sterile. Ann Rheum Dis., 63: 1450-1452, 2004.

103. Hatemi G, Melikoğlu M: Tedavi. T Klin J Int Med Sci., 1: 64-69, 2005.

104. Hisli N (1988) Beck Depresyon Envanteri'nin geçerliği üzerine bir çalışma. Türk Psikoloji Dergisi, 6: 118-126.

105. Honma T, Saito T, Fujioka Y: Posibble role of apoptotic cells of the oral epithelium in the pathogenesis of aphthous ulceration. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 59: 379-387, 1985.

106. Hou S, Yang P, Du L, Zhou H, Lin X, Liu X, Kijlstra A: SUMO4 gene polymorphisms in Chinese Han patients with Behcet's disease. Clinical Immunology., 129: 170-175, 2008.

107. Houman H, Hamzaoui A, Ghorbal IB, Khanfir M, Feki M, Hamzaoui K: Abnormal expression of chemokine receptors in Behçet's disease: relationship to intracellular Th1/Th2 cytokines and to clinical manifestations. Journal of Autoimmunity., 23: 267-273, 2004.

108. Iamaroon A, Chaimano S, Limpisarn S, Pongsiriwet S, Phornphutkul K: Detection of Helicobacter pylori in recurrent aphthous ulceration by nested PCR. Journal of

Oral Science., 45: 107-110, 2003.

109. Ilknur T, Pabuccuoglu U, Akin C, Lebe B, Gunes AT. Histopathologic and direct immunofluorescence findings of the papulopustular lesions in Behcet's disease. Eur J Dermatol., 16: 146-150, 2006.

110. Jaber L, Milo G, Halpern GJ, Krause I,Weinberger A: Prevalence of Behçet's disease in an Arab community in Israel. Ann Rheum Dis., 61: 365-366, 2002.

111. Jaber L, Weinberger A, Klein T, Yaniv I, Mukamel M: Close Association of HLA-B52 and HLA-B44, Antigens in Israeli Arab Adolescents With Recurrent Aphthous Stomatitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg., 127: 184-187, 2001.

112. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, Mangelsdorf HC, Zouboulis CC, Sarica R, Gaffney K, Mat C, Yazici H, al Ialaan A: Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behcet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. J Am Acad Dermatol., 32: 968-976, 1995.

113. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR.: Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. Oral Dis., 12:1-21, 2006.

114. Kalk WW, Vissink A, Spijkervet FK, Bootsma H, Kallenberg CG, Nieuw Amerongen AV: Sialometry and sialochemistry: diagnostic tools for Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis., 60:1110-1116, 2001.

115. Kaplan I, Zuk-Paz L, Wolff A: Association between salivary flow rates, oral symptoms, and oral mucosal status. Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod., 106: 235-241, 2008.

116. Karaca M :Ailevi Behçet Hastalığı Olgularında Hedef Organ İlişkilerinin Faktör Analizi İle İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2008.

117. Karaca S, Seyhan M, Senol M, Harputluoglu MM, Ozcan A: The effect of gastric Helicobacter pylori eradication on recurrent aphthous stomatitis. International Journal of Dermatology., 47. 615-617, 2008.

118. Karincaoglu Y, Borlu M, Toker SC, Akman A, Onder M, Gunasti S, Usta A, Kandi B, Durusoy C, Seyhan M, Utas S, Saricaoglu H, Ozden MG, Uzun S, Tursen U, Cicek D, Donmez L, Alpsoy E: Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behcet's disease: A controlled multicenter study. J Am Acad Dermatol., 58: 579-584, 2008.

119. Karlidag R, Unal S, Evereklioglu C, Sipahi B, Er H, Yologlu S. Stressful life events, anxiety, depression and coping mechanisms in patients with Behcet's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol., 17:670-675, 2003.

120. Keogan MT: Clinical immunology review series: An approach to the patient with recurrent orogenital ulceration, including Behçet's syndrome. Clinical and Experimental İmmunology, 156: 1-11.

121. Kılınç Y: Behçet Hastalarında Yaşam Kalitesi Anksiyete ve Depresyon, Uzmanlık Tezi, Isparta, 2007.

122. Koç AF, Yerdelen D, Bozdemir H, Erken E: EEG Findings in Behçet's Syndrome. J Neurol. Sci., 24: 176-185, 2005.

123. Koptagel-Ilal G, Tuncer O, Enbiyaoglu, Bayramoglu Z : A psycosomatic investigation of Behçet's disease. Psychother Psychosom., 40: 263-271, 1983.

124. Koray M: Aktif Ve İnaktif Dönemdeki Minör Rekürrent Aftöz Stomatitli Hastaların, Ağız Sağlığıyla İlişkili Yaşam Kalitesi Ve Anksiyete Seviyelerinin Değerlendirilmesi. Doktora Tezi. İstanbul, 2008.

125. Kotake S, Namba K, Higashi K: The change of clinical manifestations of patients with Behcet's disease in Japan. Adv Exp Med Biol., 528: 83-84, 2003.

126. Kotter I, Zierhut M, Eckstein AK: Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behcet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. Br J Ophthalmol., 87: 423-431, 2003.

127. Koybasi S, Parlak AH, Serin E, Yilmaz F, Serin D: Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. American Journal of Otolaryngology-Head and Neck Medicine and Surgery., 27: 229-232, 2006.

128. Krause I, RosenY, KaplanI, Milo G, Guedj D, Molad Y, Weinberger A: Recurrent apthous stomatitis in Behçet's disease: clinical features and correlation with systemic disease expression and severity. J Oral Pathol Med., 28: 193-196, 1999.

129. Krüger KF: The Muhlemann-Son Sulcus Bleeding Index--its evaluation as a practice-relevant method for early recognition of periodontopathies using comparative measurements of the partial pressure of oxygen in the capillaries of the gingiva. Stomatol DDR., 33: 342-348, 1983.

130. Kuffer R, Baumont M, Brochériou C: Oral apthoid dermatoses. Rey Stomatol Chir Maxillofac., 77: 747-755, 1976.

131. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N: The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine (Baltimore)., 82: 60-76, 2003.

132. Laskaris G: Treatment of Oral Diseases : AConcise Textbook, Thieme, 2005.

133. Lee JH, Jung JY, Bang D: The efficacy of topical %0.2 hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: comparison between recurrent aphthus ulcers and the oral ulcers of Behçet's disease. JEADV., 22: 590-595, 2008.

134. Lehner T, Jones T, Avery J. Comparative study of antigen binding T cells separated by Vicia villosa or streptococcal antigen and the effect of HLA class II antigens Clin Exp Immunol., 63: 312-320, 1986.

135. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Banasik M, Kurnatowska A, Tchórzewski H: Predominance of Type 1 cytokines and decreased number of CD4+CD25+high T regulatory cells in peripheral blood of patients with recurrent aphthous ulcerations. Immunology Letters., 99: 57-62, 2005.

136. Lin SS, Chou MY, Ho CC, Kao CT, Tsai CH, Wang L, Yang CC: Study of the viral infections and cytokines associated with recurrent aphthous ulceration. Microbes and Infection., 7: 635-644, 2005.

137. Ling E, Shubinsky G, Press J: Increased proportion of CD3+CD4-CD8- double-negative T cells in peripheral blood of children with Behcet's disease. Autoimmun Rev., 6 :237-240, 2007.

138. Liu J, Zeng X, Chen Q, Cai Y, Chen F, Wang Y, Zhou H, Lin M, Shi J, Wang Z, Zhang Y: An evaluation on the efficacy and safety of amlexanox oral adhesive tablets in the treatment of recurrent minor aphthous ulceration in a Chinese cohort: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, unparallel multicenter clinical trial. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod., 102: 475-481, 2006.

139. Loro LR; Vintermyr OK, Johannessen AC: Apoptosis in normal and diseased oral tissues. Oral Diseases., 11: 274-287, 2005.

140. Mandapathil M, Lang S, Gorelik E, Whiteside TL: Isolation of functional human regulatory T cells (Treg) from the peripheral blood based on the CD39 expression. J Immunol Methods., 346: 55-63, 2009.

141. Mandel ID:The functions of saliva.J Dent Res., 66: 623-627, 1987.

142. Marinou I, Walters K, Winfield J, Bax DE, Wilson AG: A gain of function polymorphism in the interleukin-6 receptor influences RA susceptibility. Ann Rheum Dis. 2009

143. Marshall SE: Behçet's disease. Best Practice & Research Clinical Rheumatology., 18: 291-311, 2004.

144. Martinez Kde O, Mendes LL, Alves JB: Secretory A immunoglobulin, total proteins and salivary flow in Recurrent Aphthous Ulceration. Braz J Otorhinolaryngol., 73:323-328, 2007.

145. Mat C, Yurdakul S, Uysal S: A double-blind trial of depot corticosteroids in Behcet's syndrome. Rheumatology (Oxford)., 45: 348-352, 2006.

146. Mat C: Behçet hastalığı tedavisinde yeni yaklaşımlar. T Klin J Int Med Sci., 3: 50-54, 2007.

147. Matsumoto T, Uekusa T, Fukuda Y: Vasculo-Behcet's disease: a pathologic study of eight cases. Hum Pathol., 22: 45-51, 1991.

148. McCartan BE, Lamey PJ, Wallace AM. Salivary cortisol and anxiety in recurrent

aphthous stomatitis. J Oral Pathol Med., 25: 357-359, 1996.

149. McCullough MJ, Abdel-Hafeth S, Scully C: Recurrent aphthous stomatitis revisited; clinical features, associations, and new association with infant feeding practices?. J Oral Pathol Med., 36: 615-620, 2007.

150. Melikoglu M, Fresko I, Mat C: Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. J Rheumatol., 32: 98-105, 2005.

151. Melikoglu M, Uysal S, Krueger JG: Characterization of the divergent wound-healing responses occurring in the pathergy reaction and normal healthy volunteers. J Immunol., 177: 6415-6421, 2006.

152. Miller FM, Garfunkel AA, Ram CA, Ship I I: The inheritance of recurrent aphthous stomatitis : Observations on susceptibility. Oral Surgery, Oral Medicine, OralPathology.,49:*409-412,*1980.

153. Misumi M, Hagiwara E, Takeno M, Takeda Y, Inoue Y, Tsuji T, Ueda A, Nakamura S, Ohno S, Ishigatsubo Y: Cytokine production profile in patients with Behcet's disease treated with infliximab. Cytokine., 24: 210-218, 2003.

154. Mizuki N, Yabuki K, Ota M, Verity D, Katsuyama Y, Ando H, Onari K, Goto K, Imagawa Y, Mandanat W, Fayyad F, Stanford M, Ohno S, Inoko H: Microsatellite Mapping of a Susceptible Locus Within the HLA Region for Behçet's Disease Using Jordanian Patients. Human Immunology., 62: 186-190, 2001.

155. Mochizuki M, Morita E, Yamamoto S, Yamana S: Characteristics of T cell lines established from skin lesions of Behcet's disease. Journal of Dermatological Science., 15: 9-13, 1997.

156. Moghadamnia AA, Motallebnejad M, Khanian M: The efficacy of the bioadhesive patches containing licarice extract in the management of recurrent aphthous stomatitis. Phytother Res., 23: 246-250, 2009.

157. Muftuoglu AU, Yazici H, Yurdakul S: Behcet's disease: lack of correlation of clinical manifestations with HLA antigens. Tissue Antigens., 17: 226-230, 1981.

158. Mumcu G, Inanc N, Ergun T, Ikiz K, Gunes M, Islek U, Yavuz S, Sur H, Atalay T, Direskeneli H: Oral health related quality of life is affected by disease activity in Behçet's disease. Oral Diseases., 12: 145-151, 2006.

159. Munoz-Corcuera M, Esparza-Gomez G, Gonzalez-Moles MA, Bascones-Martinez A: Oral ulcers: clinical aspects. A tool for dermatologists. Part I. Acute ulcers. Clinical and Experimental Dermatology., 34: 289-294,

160. Munoz-Corcuera M, Esparza-Gomez G, Gonzalez-Moles MA, Bascones-Martinez A: Oral ulcers: clinical aspects. A tool for dermatologists. Part II. Chronic ulcers. Clinical and Experimental Dermatology., 34: 456-461,

161. Nanke Y, Kotake S, Goto M, Ujihara H, Matsubara M, Kamatani N: Decreased percentages of t cells in peripheral blood of patients with Behcet's disease before ocular attack: apossible predictive marker of ocular attack. Mod Rheumatol., 18: 354-358, 2008.

162. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA: Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. Int. J. Oral Maxillofac. Surg., 33: 221-234, 2004.

163. Neville BW, Damn DD, Allen CM, Bouquot JE: Oral & Maxillofacial Pathology, 3rd Edition. Saunders, Philadelphia, 2009.

164. Nurelhuda NM, Trovik TA, Ali RW, Ahmed MF: Oral health status of 12-year-old school children in Khartoum state, the Sudan; a school-based survey. BMC Oral Health. 9: 15, 2009.

165. Ogura M, Yamamoto T, Morita M, Watanabe T: A case-control study on food intake of patients with recurrent aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod., 91: 45-49, 2001.

166. Oh SH, Han EC, Lee JH, Bang D: Comparison of the clinical features of recurrent aphthous stomatitis and Behçet's disease. Clinical and Experimental Dermatology, 34: 208-212.

167. Ohno S, Asanuma T, Sugiura S: HLA-Bw51 and Behcet's disease. JAMA., 240: 529. 1978.

168. Oktay İ, Saydam G, Doğan F: Diş çürükleriyle ilgili epidemiyolojik araştırmalarda kullanılan indekslerin sınıflandırılması ve değerlendirilmesi. İlkokul Çağı Çocuklarının Ağız ve Diş Sağlığı Sorunları Sempozyumu. Bilim ve Kültür Eserleri Dizisi; 7-8 Nisan, Ankara, 1983.

169. Onder M, Gurer MA: The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. J Eur Acad Dermatol Venereol., 15: 126-136, 2001.

170. Ono K, Morimoto Y, Inoue H, Masuda W, Tanaka T, Inenaga K: Relationship of the unstimulated whole saliva flow rate and salivary gland size estimated by magnetic resonance image in healthy young humans. Archives of Oral Biology., 51: 345-349, 2006.

171. Orbak R, Cicek Y, Tezel A, Dogru Y: Effects of zinc treatment in patients with recurrent aphthous stomatitis. Dent Mater J., 22: 21-29, 2003.

172. Özbayrak S: Ağız Hastalıkları Atlası: Tanı Kriterleri, Ayırıcı Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. Quintessence Yayıncılık Ltd Şti, 1. Baskı, 2003.

173. Öztürk MA: Behçet hastalığında laboratuar bulguları. Behçet. T Klin J Int Med Sci., 1: 55-58, 2005.

174. Pamuk ÖN, Çakır N: Behçet hastalığı epidemiyolojisi. T Klin J Int Med Sci., 1: 3-9. 2005.

175. Pay S: Behçet hastalığı: Etyoloji ve patogenez. T Klin J Int Med Sci., 1: 10-18. 2005.

176. Pedersen A, Pedersen BK: Natural killer cell function and number of peripheral blood are not altered in recurrent aphthous ulceration. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 76: 616-619, 1993.

177. Pekiner FN, Alatlı C, Özbayrak S, Sinanoğlu A: Triester glycerol oxide in the treatment of recurrent aphthous stomatitis: A cytological investigation. The Pain Clinic., 18: 237-245, 2006.

178. Pekiner FN, Demirel GY, Gümrü B, Özbayrak S: Serum cytokine and T regulatory cell levels in patients with burning mounth syndrome. J Oral Pathol Med., 37: 528-534, 2008.

179. Pekiner FN, Gumru B, Ozbayrak S: Efficacy of Moclobemide in Burning Mouth Syndrome. A Nonrandomized, Open-Label Study, 22: 2008.

180. Pekiner FN, Özbayrak S, Çanakçı E: Burning mouth syndrome in patients wearing proyhesis: evaluation of type I and typeII. The Pain Clinic., 17: 269-273, 2005.

181. Pekiner FN., Gümrü B., Demirel GY., Özbayrak S. Burning mouth syndrome and saliva: detection of salivary trace elements and cytokines. J Oral Pathol Med., 38: 269-275, 2009.

182. Pekiner FN: İstanbul'un sosyo-ekonomik yönden farklı iki ilköğretim okulunda uygulanan ağız ve diş sağlığı eğitiminin sonuçlarının karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesi. Doktora tezi.İstanbul-1999.

183. Pekiner FN: Rekürrent aftöz ülser ve tedavi yaklaşımları.Dentalife., 17: 26-27, 2006.

184. Pinto A, Lindemeyer RG, Sollecito TP: The PFAPA in oral medicine: Different diagnosis and treatment. Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol., 102: 35-39, 2006.

185. Piskin S, Sayan C, Durukan N, Senol M: Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. JEADV., 16: 66-67, 2002.

186. Porter SR, Hegarty A, Kaliakatsou F, Hodgson TA, Scully C: Recurrent Aphthous Stomatitis. Clinics in Dermatology., 18: 569-578, 2000.

187. Rhee SH, Kim YB, Lee ES: Comparison of Behçet's Disease and Recurrent Aphthous Ulcer According to Characteristics of Gastrointestinal Symptoms. J Korean Med Sci., 20: 971-976, 2005.

188. Ricart JM, Vaya A, Todoli J, Calvo J, Contreras MT, Espaňa F, Aznar J, Corella D: Haemorheological alterations in Behçet's disease are not related to a tendency for venous thrombosis. Thrombosis Research., 115: 399-404, 2005.

189. Rivera-Hidalgo F, Shulman JD, Beach MM: The association of tobacco and other factors with recurrent aphthous stomatitis in an US adult population. Oral Diseases, 10: 335-345, 2004.

190. Rodu B, Mattingly G: Oral mucosal ulcers: Diagnosis and management. J Am Dent Assoc. 123: 83-86, 1992.

191. Rogers RS: Recurrent aphthous stomatitis: Clinical characteristics and associated systemic disorders. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, 16: 278-283, 1997.

192. Sağlam F, Çamsarı T: Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı:böbrek tutulumuyla Behçet hastalığı. T Klin J Int Med Sci 3: 44-46, 2007.

193. Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, Yagi H, Hori S, Fehervari Z, Shimizu J, Takahashi T, Nomura T: $Foxp3^{+}CD25^{+}CD4^{+}$ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. Immunological Reviews, 212: 8-27, 2006.

194. Sakamoto M, Akazawa K, Nishioka Y: Prognostic factors of vision in patients with Behcet disease. Ophthalmology , 102: 317-322, 1995.

195. Saral Y, Coşkun BK, Öztürk P, Karataş F, Ayar A: Assessment of Salivary and Serum Antioxidant Vitamins and Lipid Peroxidation in Patients with Recurrent Aphthous Ulceration. Tohoku J. Exp. Med., 206: 305-312, 2005.

196. Sarıcaoğlu H: Sigaranın Deri Hastalıkları Üzerine Etkileri. TÜRKDERM, 38: 248-

256, 2003.

197. Saricaoglu H, Karadogan SK, Bayazit N, Yucel A, Dilek K, Tunali S. Clinical features of late onset Behcet's disease: report of nine cases. Int J Dermatol, 45: 1284-1287, 2006.

198. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoğlu M: Behçet's disease in the Middle East. Clinics in Dermatology 17: 209-223, 1999.

199. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F: The Diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. J Am Dent Assoc, 134: 200-207, 2003.

200. Scully C, Porter S: Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. Br J Oral Maxillofac Surg. 46:198-206, 2008.

201. Scully C: Oral and Maxillofacial Medicine: The Basis of Diagnosis and Treatment, Second Edition. Churchill Livingstone, Elsevier, 214-216, 2008.

202. Shashy RG, Ridley MB: Aphthous Ulcers: A Difficult Clinical Entity. Am J Otolaryngol, 21: 389-393, 2000.

203. Shinnick AHT, Mizushima Y, Zee RVD, Lehner T: Defining a T-cell epitope within HSP 65 in recurrent aphthous stomatitis. Clin Exp Immunol., 128: 318-325, 2002.

204. Ship JA: Recurrent aphthous stomatitis: an update. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 81: 141-147, 1996.

205. Shohat-Zabarski R, Kalderon S, Klein T, Weinberger A: Close association of HLA-B51 in persons with recurrent aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol

Oral Radiol Endod, 74: 455-458, 1992.

206. Shotts RH, Scully C, Avery CM, Porter SR: Nicorandil-induced severe oral ulceration: a newly recognized drug reaction. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 87: 706-707, 1999.

207. Siegel MA, Balciunas BA. Medication can induce severe ulcerations. J Am Dent Assoc. 122: 75-77, 1991.

208. Sinanoğlu EA: Oral lökoplakilerde histomorfolojik bulgularla prognostik belirleyici olarak cyclooxygenase ve Kİ67 düzeylerinin karşılaştırılması. Doktora tezi. İstanbul-2006, S/12-13.

209. Sistig S, Vucićević-Boras V, Lukac J, Kusić Z: Salivary IgA and IgG subclasses in oral mucosal diseases. Oral Dis. 8:282-6, 2002.

210. Sopori M: Effects of cigarette smoke on the immune system. Nat Rev Immunol., 2: 372-377, 2002.

211. Soto-Rojas AE, Kraus A: The oral side of Sjögren Syndrome. Diagnosis and treatment. A review. Archives of Medical Research, 33: 95-106, 2002.

212. Soto-Vega E, García-Muñoz R, Richaud-Patin Y, Zúñiga-Ramos J, Crispín JC, Díaz-Jouanen E, Flores-Suárez LF, Llorente L, Granados J: Class I and class II MHC polymorphisms in Mexican patients with Behçet's disease. Immunol Lett. 93: 211-215, 2004.

213. Soy M, Erken E, Konca K, Ozbek S: Smoking and Behçet's disease. Clin Rheumatol. 19: 508-509, 2000.

214. Sun A, Chia JS, Wang WB, Chiang CP: Immunomodulating Effects of "Tien-Hsien Liquid" on Peripheral Blood Mononuclear Cells and T-Lymphocytes from patients with Recurrent Aphthous Ulcerations. The American Journal of Chinese Medicine, 32: 221-234, 2004.

215. Sun A, Chu CT, Liu BY, Wang JT, Leu JS, Chiang CP: Expression of Interleukin-2 Receptor by Activated Perpheral Blood Lymphocytes Upregulated by the Plasma Level of Interleukin-2 in Patients with Recurrent Aphthous Ulcers. Proc. Natl. Sci. Counc., 24: 116-122, 2000.

216. Sun A, Hsieh RP, Chu CT, Wang JT, Liu BY, Chiang CP: Some specific human leukocyte antigen (HLA)-DR/DQ haplotypes are more important than individual HLA-DR and –DQ phenotypes for the development of mucocutaneous type of Behçet's disease and for disease shift from recurrent aphthous stomatitis to mucocutaneous type of Behçet's disease. J Oral Pathol Med 30: 402-407, 2001.

217. Şirin Ş, Özcan İ: Oral Diagnoz. İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Yayınevi, İstanbul, 1997, S/153-155.

218. Tenorio CH, Sabio-Sanchez JM, Linares PJP, Salmeron LM, Ros-Die E, Jimenez-Alonso J: Magic syndrome and true aortic aneurysm. Clin Rheumatol 27: 115-117, 2008.

219. Tomiyama R, Meguro A, Ota M, Katsuyama Y, Nishide T, Uemoto R, Lijima Y, Ohno S, Inoko H, Mizuki N: Investigation of the association between Tool-like receptor 2 gene polymorphisms and Behçet's disease in Japanese patiens. Human Immunology, 70: 41-44, 2009.

220. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M: Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behcet's disease: an open-label trial. Arthritis Rheum 52: 2478-2484, 2005.

221. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R: Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. Am J Ophthalmol 138: 373-380, 2004.

222. Tunc R, Saip S, Siva A: Cerebral venous thrombosis is associated with major vessel disease in Behcet's syndrome. Ann Rheum Dis 63: 1693-1694, 2004.

223. Turan B, Gallati H, Erdi H, Gürler A, Michel BA, Villiger PM: Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. J Rheumatol. 24: 128-132, 1997.

224. Tuzun Y, Yazici H, Pazarli H: The usefulness of the nonspecific skin hyperreactivity (the pathergy test) in Behcet's disease in Turkey. Acta Derm Venereol 59: 779, 1979.

225. Tüzün Y, Yurdakul S, Mat C, Özyazgan Y, Hamuryudan V, Tüzün B, Yazıcı H: Epidemiology of Behçet's Syndrome in Turkey. International Journal of Dermatology, 35: 618-620, 1996.

226. Ueta E, Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T, Kato I: A clinical trial of Azelastine in recurrent aphthous ulceration, with an analysis of its actions on leukocytes. J Oral Pathol Med 23:123-129, 1994.

227. Uğuz F, Dursun R, Kaya N, Cilli AS: Quality of life in patients with Behçet's

disease: the impact of major depression. General Hospital Psychiatry, 29: 21-24, 2007.

228. Ussher M, West R, Steptoe A, McEwen A: Increase in common cold symptoms and mouth ulcers following smoking cessation. Tob Control. 12: 86-88, 2003.

229. Verity DH, Marr JE, Ohno S: Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. Tissue Antigens. 54: 213-220, 1999.

230. Volkov I, Rudoy I, Freud T, Sardal G, Naimer S, Peleg R, Press Y: Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Board Fam Med 22: 9-16, 2009.

231. Wallace GR, Kondeatis E, Vaughan RW, Verity DH, Chen Y, Fortune F, Madanat W, Kanawati CA, Graham EM, Stanford MR: IL-10 Genotype Analysis in Patients with Behçet's Disease. Human Immunology, 68: 122-127, 2007.

232. Yaylalı GF: Denizli ve Çevresinde Ailesel Akdeniz Ateşi ve Behçet Hastalığı Prevalansı: "Sıfır Hasta" Modelinin uygulanması. Uzmanlık tezi. Denizli, 2003.

233. Yazici H, Chamberlain MA, Schreuder GM: HLA B5 and Behcet's disease. Ann Rheum Dis. 42: 602-603, 1983.

234. Yazici H, Chamberlain MA, Schreuder I: HLA antigens in Behcet's disease: a reappraisal by a comparative study of Turkish and British patients. Ann Rheum Dis. 39: 344-348, 1980.

235. Yazici H, Fresko I, Tunc R: Behcet's syndrome: pathogenesis, clinical manifestations and treatment in Vasculitis by Gene V. Ball, S. Louis Bridges ed. Oxford University Press, USA; 1st edition, 406-432, 2002.

236. Yazici H, Fresko I: Behcet's disease and other autoinflammatory conditions: what's in a name? Clin Exp Rheumatol 23: 1-2, 2005.

237. Yazici H, Mat C, Deniz S: Sebum production is increased in Behcet's syndrome and even more so in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol., 5: 371-374, 1987.

238. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, Serdaroglu S, Oguz V, Yurdakul S, Lovatt GE, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. N Engl J Med 322: 281-285, 1990.

239. Yazici H, Tuzun Y, Tanman AB: Male patients with Behcet's syndrome have stronger pathergy reactions. Clin Exp Rheumatol 3: 137-41, 1985.

240. Yazici H.: The place of Behcet's syndrome among the autoimmune diseases. Int Rev Immunol., 14: 1-10, 1997.

241. Yazici H: THA lumps and bumps of Behcet's syndrome. Autoimmun Ret., 3: 53-54, 2004.

242. Ylikontiola L, Sorsa T, Häyrinen-Immonen R, Salo T: Doxymicine-cyanoacrylate treatment of recurrent aphthous ulcers. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 83: 329-333, 1997.

243. Younes R, Ghorra C, Khalife S, Igondjo-Tchen-Changotade S, Yousfi M, Willig C, Senni K, Godeau G, Naaman N: Pertinent cell population to characterize periodontal disease. Tissue Cell. 41:141-150, 2009.

244. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H: Behcet syndrome. Curr Opin Rheumatol 16: 38-42, 2004.

245. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y: A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. Arthritis Rheum. 44: 2686-2692, 2001.

246. Yurdakul S, Tuzuner N, Yurdakul I: Amyloidosis in Behcet's syndrome. Arthritis Rheum 33: 1586-1589, 1990.

247. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H: Behçet sendromu. Dermatoloji. 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri:1994, S/393-399.

248. Yurdakul S, Yazici H, Tuzun Y, ve ark. THA arthritis of Behcet's disease: a prospective study. Ann Rheum Dis 42: 505-555, 1983.

249. Yurdakul S, Yazici H: Behçet's syndrome. Best Pract Res Clin Rheumatol. 22: 793-809, 2008.

250. Zietek M, Gedrange T, Mikulewicz M: Long term evaluation of biomaterial application in surgical treatment of periodontosis. J Physiol Pharmacol. 59: 81-86, 2008.

251. Zouboulis C.C: Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. Ann Med Interne, 150: 488-498, 1999.

11. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	EMRE	**Soyadı**	AYTUĞAR
Doğum Yeri	BOLU	**Doğum Tarihi**	02.01.1979
Uyruğu	T.C.	**TC Kimlik No**	28321302696
E-mail	emreaytugar@hotmail.com	**Tel**	0-532-4756875

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mezuniyet Yılı**
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ	2002
Lisans		
Lise	BOLU İZZET BAYSAL ANADOLU LİSESİ	1996

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***
İNGİLİZCE	İYİ	İYİ	İYİ

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	51.250							

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
LES Puanı	53.338	50.853	48.367
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsoft Office Word	İYİ
Microsoft Office Excel	İYİ
Microsoft Office PowerPoint	İYİ

12. ETİK KURUL ONAYI

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ARAŞTIRMA ETİK KURULU

Sayı : B.30.2.MAR.0.01.00.02/AEK- 577
Konu:

26.01.2006

Sayın : Yrd.Doç.Dr. Filiz Namder PEKİNER

MAR-SBY-2006-0179 protokol nolu " Rekürrent aftöz ülserasyonlu Behçet hastalığı olan ve olmayan bireylerde olası etyolojik faktörlerden HLA Alt tipleri, interlökin-2, interlökin-6 ve T- Regülatör hücre değerlerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi" isimli çalışma Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Haner DİRESKENELİ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araştırma Etik Kurul Başkanı