



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**REKÜRREN AFTÖZ STOMATİT VE BEHÇET HASTALIĞI
AYIRICI TANISINDA ANA FEMORAL VEN DUVAR KALINLIK
ÖLÇÜMÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. SILA AY

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2024



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**REKÜRREN AFTÖZ STOMATİT VE BEHÇET HASTALIĞI
AYIRICI TANISINDA ANA FEMORAL VEN DUVAR KALINLIK
ÖLÇÜMÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. SILA AY
UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. FATMA ALİBAZ ÖNER

İSTANBUL – 2024

ÖNSÖZ

Tez yazım sürecimin her aşamasında bilgi ve tecrübesiyle rehberlik eden Prof. Dr. Fatma Alibaz-Öner'e, asistanlık sürecimde hep örnek aldığım ve benim için yol gösterici olan Prof. Dr. Haner Direskeneli'ye ve tüm Romatoloji ekibine,

Dermatoloji Ana Bilim Dalı'ndan tez yazım sürecinde desteklerini gösteren Prof. Dr. Tülin Ergun'a ve Dr. Özge Altunok'a, Radyoloji Ana Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Rabia Ergelen'e,

Tez yazım sürecinde en zorlandığım noktalarda yardıma koşan, tüm süreç boyunca desteklerini esirgemeyen Dr. Cem Armağan Turan'a,

Hem fakülte yıllarımda hem de asistanlık sürecinde çok şey öğrendiğim, öğrencileri olmaktan gurur duyduğum Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın çok değerli öğretim üyelerine,

Asistanlık hayatımın ilk gününden son gününe kadar yanımda olan, başta Covid-19 pandemisi olmak üzere tüm zorlukları aşılabılır kılan arkadaşlarım Dr. Onur Direk, Dr. Sedef Şeyma Kavlak ve Dr. Mert Özdemir ve tüm eşkıdem arkadaşlarıma, bir parçası olmaktan mutluluk duyduğum Marmara Dahiliye'nin tüm asistanlarına,

Varlıklarını hep yanımda hissettiğim, desteklerinden hiçbir zaman şüphe duymadığım üzerimde en büyük emeğe sahip sevgili aileme çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Rekürren Aftöz Stomatit Hastalığı Tanımı ve Tanı Kriterleri:	2
2.2 Klinik Özellikler:.....	3
2.2.1 Minör Ülserler:.....	3
2.2.2 Majör Ülserler:	3
2.2.3 Herpetiform Ülserler:	3
2.3 RAS Ayırıcı Tanısında Yer Alan Sistemik Hastalıklar:	4
2.3.1 Behçet Hastalığı:	4
2.3.2 Crohn Hastalığı :	7
2.3.3 Sistemik Lupus Eritematozus (SLE):.....	8
2.3.4 Çölyak Hastalığı:.....	8
2.3.5 MAGIC Sendromu:	8
2.3.6 PFAPA Sendromu:.....	8
2.3.7 Enfeksiyonlar:	9
2.4 Ana Femoral Ven Duvar Kalınlık Ölçümü.....	9
3 METOD	10
3.1 Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	12

3.2	Paterji Testi.....	13
3.3	Venöz Doppler Ultrasonografi.....	13
3.4	İstatistiksel Analiz	13
4	BULGULAR.....	14
4.1	Çalışma Gruplarına Genel Bakış.....	14
4.2	Çalışma Gruplarının AFVDK Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	16
4.3	Behçet Hastalığı Grubunun Ayrıntılı Değerlendirilmesi	23
5	TARTIŞMA.....	24
6	SONUÇ.....	27
7	KAYNAKLAR	28

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. RAS ülser morfolojik tiplemesi:

Tablo 2: Behçet hastalığı tanı kriterleri

Tablo-3: Çalışma gruplarının ortak tanımlayıcı özellikleri

Tablo-4: RAS grubunun tanımlayıcı özellikleri

Tablo-5: Sağlıklı kontrol, RAS ve BH gruplarının AFVDK sağ, sol ve ortalama değerlerinin analizi

Tablo-6: BH grubu ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırmasının EAA değerlendirmeleri

Tablo-7: Sağlıklı kontrol grubu ile BH grubunun AFVDK sağ, sol ve ortalama değerlerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim değerleri

Tablo-8: BH grubu ile RAS grubu karşılaştırmasının EAA değerlendirmeleri

Tablo-9: RAS grubu ile BH grubunun AFVDK sağ, sol ve ortalama değerlerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim değerleri

Tablo-10: Sağlıklı kontrol, RAS ve BH gruplarının AFVDK ölçümlerinin 0.5mm eşik değerine göre karşılaştırılması

Tablo-11: RAS grubu ile BH grubundaki kadın ve erkeklerin AFVDK sağ, sol ve ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Tablo-12: Sağlıklı kontrol grubu ile BH grubundaki kadın ve erkeklerin AFVDK sağ, sol ve ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Tablo-13: Behçet hastalığı grubunun tutulum paterni, cinsiyet, VKİ, sigara kullanımı ve ailede BH öyküsüne göre değerlendirmesi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Çalışmaya alınan rekürren aftöz stomatit tanılı hastaların şeması

Şekil-2: Behçet hastalığı grubunun cinsiyet ve tutuluma göre dağılımı

Şekil-3: Sağlıklı kontrol, RAS ve BH gruplarının AFVDK sağ, sol ve ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Şekil-4: Sağlıklı kontrol ve BH grubu AFVDK ölçümlerine göre duyarlılık ve özgüllük analizi

Şekil-5: RAS ve BH grubu AFVDK ölçümlerine göre duyarlılık ve özgüllük analizi

Şekil-6: Sağlıklı kontrol ve BH gruplarının AFVDK ölçümlerine göre olasılık eğrisi

Şekil-7: RAS ve BH gruplarının AFVDK ölçümlerine göre olasılık eğrisi

KISALTMALAR

AS: Ankilozan Spondilit

AFV: Ana Femoral Ven

AFVDK: Ana Femoral Ven Duvar Kalınlığı

BH: Behçet Hastalığı

BSAS: Behçet Sendromu Aktivite Skalası

CFVWT: Common Femoral Vein Wall Thickness

CMV: Cytomegalovirus

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DVT: Derin Ven Trombozu

EAA: Eğri Altındaki Alan

EN: Eritema Nodosum

GI: Gastrointestinal

GIS: Gastrointestinal Sistem

GÜ: Genital Ülser

HGB: Hemoglobin

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HSV: Herpes Simplex Virüs

ICBD: International Criteria for Behçet's Disease

ISG: International Study Group

İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

OA: Oral Aft

OO: Olasılık Oranı

Ort: Ortalama

RAS: Rekürren Aftöz Stomatit

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

ss: Standart Sapma

US: Ultrason

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VZV: Varicella Zoster Virus



ÖZET

Giriş ve Amaç: Rekürren aftöz stomatit (RAS), tekrarlayan ağrılı ülserlerle karakterize bir oral mukoza hastalığıdır. Behçet hastalığı (BH); oral aft, genital ülser ve inflamatuvar göz hastalığı ile karakterize ancak nörolojik, gastrointestinal ve vasküler tutulum da yapabilen bir multi-sistemik hastalıktır. Tekrarlayan oral aftlar Behçet hastalarının hemen hemen tamamında görülür ve çoğunlukla başlangıç bulgusudur. Yakın zamanda Alibaz-Oner ve ark. yaptıkları çalışmalarda ana femoral ven duvar kalınlık (AFVDK) artışının Behçet hastalığında tanısız açıdan yüksek duyarlılık ve özgünlüğü olduğunu göstermiş ve pek çok hastalıkla ayırıcı tanıda faydalı olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda AFVDK ölçümünün RAS ve BH ayırıcı tanısında faydası olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Metod: Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ve İç Hastalıkları polikliniklerine tekrarlayan oral aft şikayeti ile başvuran ve RAS tanısı alan 62 hasta, yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş BH'ları ve sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Hastaların demografik bilgileri, alışkanlıkları, özgeçmiş ve soygeçmişleri, aft karakter özellikleri ve AFVDK ölçümleri kaydedilmiştir.

Bulgular: 62 RAS tanılı hasta, 70 BH tanılı hasta ve 42 sağlıklı kontrol bu çalışmaya dahil edilmiştir. Üç grup arasında yaş ve cinsiyet benzer dağılım göstermektedir. ($p>0.05$) BH grubunda AFVDK-sağ, sol ölçümü ve AFVDK-ortalama değeri, sağlıklı kontrol grubu ve RAS grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek saptanmıştır. Buna karşın sağlıklı kontrol grubu ve RAS grubu arasında AFVDK-sağ, sol ölçümü ve AFVDK-ortalama değeri anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklılık göstermemiştir. BH grubu ve RAS grubu ayırımında AFVDK-sağ [Eğri altı alan 0.989 (0.977-1.000)],

AFVDK-sol [Eğri altı alan 0.993 (0.984-1.000)] AFVDK- ortalama değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.9994 (0.986-1.000)] olduğu gözlenmiştir. Çalışmamız BH ve RAS ayırımında AFVDK sağ, sol ölçümlerinin ve ortalama değerinin yüksek duyarlılık ve özgüllüğe (>%85) sahip olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda pozitif kestirim oranları ve negatif kestirim oranları da (>%85) oldukça yüksek saptanmıştır.

Sonuç: RAS yaşam boyu görülme sıklığı %25 (% 5-66) olan sık bir hastalıktır. BH’de da oral aft çoğunlukla hastalığın ilk klinik bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. BH tanısına yönelik spesifik bir laboratuvar testi, histopatolojik veya genetik bulgu yoktur. Çalışmamız BH’de AFVDK ölçümünün RAS ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ve $\geq 0,5$ mm eşik değerinde >%80’in üzerinde duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir. Buna karşın RAS ve sağlıklı kontrol grupları arasında AFVDK ölçümünde belirgin farklılık saptanmamıştır. Sonuç olarak mevcut araştırmamız AFVDK ölçümünün BH ve RAS ayırıcı tanısı yapılırken, kolay uygulanabilir ve düşük maliyetli bir tanı yöntemi olabileceğini göstermektedir.

ABSTRACT

Introduction and Objectives: Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is a condition of the oral mucosa characterized by recurrent, painful ulcers. Behçet's disease (BD) is a systemic disease marked by oral aphthae, genital ulcers, and inflammatory eye involvement, with potential involvement of neurological, gastrointestinal, and vascular systems. Recurrent oral aphthae are present in almost all BD patients and frequently an initial presenting sign in BD. Recent studies by Alibaz-Oner et al. has demonstrated that increased common femoral vein wall thickness (CFVWT) has high diagnostic sensitivity and specificity for BD and is valuable for distinguishing it from other diseases. The objective of our study was to assess the utility of CFVWT measurement in differentiating between RAS and BD.

Materials and Methods: A total of 62 patients presenting with recurrent oral aphthae and diagnosed with recurrent aphthous stomatitis (RAS) at the Marmara University Medical Faculty Dermatology and Internal Medicine outpatient clinics were included in this study. These patients were matched for age and gender with individuals diagnosed with Behçet's disease (BD) and healthy control subjects. Demographic information, habits, personal and family history, aphthae character features and CFVWT measurements of the patients were recorded.

Results: In this study, 62 patients diagnosed with recurrent aphthous stomatitis (RAS), 70 patients diagnosed with Behçet's disease (BD), and 42 healthy controls were included. The three groups were in similar distributions in terms of age and gender ($p > 0.05$). In the BD group, the measurements of CFVWT -right, CFVWT -left, and the mean CFVWT value were significantly higher ($p < 0.05$) compared to

both the healthy control group and the RAS group. However, there were no significant differences ($p > 0.05$) between the healthy control group and the RAS group for CFVWT -right, CFVWT -left, and the mean CFVWT value. The area under the curve (AUC) for CFVWT -right was 0.989 (0.977-1.000), for CFVWT -left was 0.993 (0.984-1.000), and for the mean CFVWT value was 0.9994 (0.986-1.000), indicating significant discriminatory power between BD and RAS. Our study demonstrated that the CFVWT -right, CFVWT -left measurements, and the mean CFVWT value have high sensitivity and specificity ($>85\%$) in distinguishing BD from RAS, with correspondingly high positive and negative predictive values ($>85\%$).

Conclusion: Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is a common condition with a lifetime prevalence of 25% (range 5-66%). In Behçet's disease (BD), oral aphthae frequently present as an initial clinical manifestation. Currently, there are no specific laboratory tests, histopathological, or genetic markers for diagnosing BD. Our study demonstrated that CFVWTs in BD patients are higher compared to those in RAS and healthy control groups, with a sensitivity and specificity greater than 80% at a threshold of ≥ 0.5 mm. In contrast, no significant differences in CFVWT measurements were observed between the RAS and healthy control groups. Therefore, our research suggests that CFVWT measurement can be a practical and cost-effective diagnostic method for distinguishing BD from RAS.

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Rekürren aftöz stomatit (RAS); genellikle 7 ila 14 gün içinde iyileşen, bir ya da birden fazla farklı, ağrılı ülserin tekrarlayan gelişimi ile karakterize, oral mukozanın yaygın bir hastalığıdır. (1)

Basit ve kompleks RAS olarak sınıflandırılabilir. Kişi yılda bir ya da birkaç kere 14 güne kadar süren bir veya daha fazla oral aft yaşıyorsa basit RAS veya Mikulicz ülserleri olarak adlandırılır. Hastalığın en sık formunu bu oluşturur. Kompleks RAS'ta ise çoğunlukla oral olmak üzere kişide hem oral hem de genital mukozada aftlar izlenebilir. Kompleks RAS'ta aftlar daha ağrılı, daha büyük, sayıca daha fazladır ve iyileşmeleri 4-6 hafta alabilir. (2)

Kompleks RAS izlenen hastalar mutlaka Behçet Hastalığı açısından taranmalıdır. (2,3)

Behçet hastalığı; ilk olarak 1937'de Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral aft, genital ülser ve inflamatuvar göz hastalığı üçlü semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır. Chapell Hill sınıflamasına göre arter ve ven tüm çapta damarları tutabilen multisistemik değişken damar vaskülitidir. (4) Tekrarlayan oral aftlar hemen hemen her hastada görülür ve çoğunlukla ilk bulgudur. Genital ülser, papulopüstüler lezyonlar, eritema nodosum gibi mukokutanöz bulguların yanı sıra göz tutulumu, venöz veya arteriyel trombozlar, nörolojik tutulum gibi ciddi morbidite ve mortaliteyle ilişkili majör organ tutulumları olabilir. (4)

Yakın zamanda Alibaz-Oner ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda ana femoral ven duvar kalınlık artışının Behçet hastalığında tanısız açıdan yüksek duyarlılık ve özgünlüğü olduğunu göstermiş ve pek çok hastalıkla ayırıcı tanıda faydalı olduğunu göstermiştir. (5-7)

Çalışmamızda rekürren aftöz stomatit tanısı konmuş olgularda Behçet hastalığı mukokutanöz bulguları ve major organ tutulumu için ayrıntılı sorgulama, fizik muayene ve ana femoral ven duvar kalınlık ölçümü yapılmıştır. Ana femoral ven duvar kalınlık ölçümünün RAS ve Behçet hastalığı ayırımında faydası olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Rekürren Aftöz Stomatit Hastalığı Tanımı ve Tanı Kriterleri:

RAS, Orta Doğu, Akdeniz bölgesi ve Güney Asya'da en büyük prevalans ile tüm dünyada görülmektedir. Oral mukozada en sık görülen ülseratif hastalıktır ve yaşam boyu görülme sıklığı %25 civarındadır. Ülserlerin 3 ay içinde tekrarlama olasılığı %50'yi bulmaktadır. Kadınlarda daha sıktır ve yaş ilerledikçe görülme sıklığı artma eğilimindedir. Travmalar, sistemik hastalıklar, mikrobiyal etkenler, genetik, nutrisyonel, alerjik/immünolojik nedenler, ilaçlar ve stres olası etkenler arasında düşünülmektedir. Genetik predispozisyon açısından, RAS hastalarının %24 - %46'sında pozitif aile öyküsü bulunmaktadır. (8) Ancak günümüzde halen RAS etiyolojisi belirsizliğini sürdürmektedir. (2,3)

RAS hastalarında; demir, vitamin B12, folik asid ve çinko eksiklikleri gösterilmiştir ancak bu hematinik faktörlerin eksikliğinin nasıl bir immün yanıt oluşturarak RAS etiyolojisinde yer aldığı tam olarak açıklanamamıştır. Bu eksikliklerin anemiye yol açtığı durumlarda oral mukozaya taşınan kandaki oksijenin azalması ile mukozal atrofi oluşabilmektedir. Demir normal epitel fonksiyonu için, vitamin B12 ve folik asid ise DNA sentezi ve hücre bölünmesi için gereklidir, eksikliklerinde epitelyal atrofi gelişebilmektedir. Nutrisyonel eksikliği olan hastalarda atrofik oral epitel RAS'a yatkın olmanın bir nedeni olabilir. (8)

RAS lezyonları oldukça karakteristik bir görünüme sahiptir. Ülserler ayrı, yuvarlak veya oval şekilli, ortasında sarımsı bir eksuda olan eritematöz bir kenar ile çevrilidir. Basit aftları olan hastaların tipik olarak sayıca 1 ila 5 arası, çapı 1 cm'den küçük ülserleri mevcuttur. Çoğu hasta hayatlarının ikinci veya üçüncü dekadında ilk kez ülserlerle karşılaşır, orta yaşta ülserler devam edebilmekle birlikte genellikle azalma eğilimindedir. (1)

RAS tanısı çoğunlukla hasta hikayesi ve fizik muayeneye dayanılarak klinik olarak koyulur. Tekrarlayıcı, kendini sınırlayan, karakteristik ortası sarı eksudatif görünümde ve eritematöz sınırlı oral lezyonların varlığı çoğunlukla basit RAS tanısı için yeterli olmakla birlikte altta yatan başka bir hastalık olmadığı gösterilmelidir. (2)

2.2 Klinik Özellikler:

RAS'lı hastalarda üç morfolojik tip ülser tanımlanmıştır. Hem basit hem de kompleks RAS'lı hastalarda görülebilirler;

1- Minör ülserler <1cm, çoğunlukla 3-5mm çapında

2- Majör ülserler >1cm çapında

3- Herpetiform ülserler; 1-2mm çapında, çoğunlukla kümeler halinde, büyük ülserler şeklinde birleşebilirler. (1)

2.2.1 Minör Ülserler:

RAS'ın en yaygın şeklidir ve hastaların yaklaşık %85'inde bu tip lezyonlar vardır. Minör aft, ağız boşluğunun keratinize olmayan mukozasını (labial ve bukkal mukoza, ağız tabanı ve dilin ventral veya lateral yüzeyi) kapsayabilir. Ayrıca ülserler genellikle ağzın ön kısmında yoğunlaşır. Ülserler yüzeyseldir, genellikle çapı 1 cm'den küçüktür, boyutları yaklaşık 4-5 mm çapındadır. Minör aftlar yıllar boyu tekrarlayan ülserasyonlara rağmen skarla sonuçlanmaz ve 10-14 gün içinde iyileşme eğilimindedir. (1-3)

2.2.2 Majör Ülserler:

Majör RAS, minör RAS lezyonlarından daha az yaygındır (tüm RAS'ın yaklaşık %10-15'i). Bu lezyonlar görünüm olarak minör RAS'takilere benzer; ancak çapları 10 mm'den büyüktür, daha derindir, sıklıkla yara izleri vardır ve haftalarca, aylarca sürebilirler. Bu lezyonlar dudaklar, dil, yumuşak damak ve damak mukozasını tercih eder ve belirgin ağrı ve disfajiye neden olur. (1-3)

2.2.3 Herpetiform Ülserler:

Herpetiform ülserasyon tüm RAS vakalarının yalnızca %5-10'unu oluşturur. Herpetiform ülserler küçüktür (1-2 mm) ve birden fazla ülser (5-100) aynı anda mevcut olabilir. Genellikle belirgin eritemle birlikte daha geniş birleşik ülser alanları oluşturmak üzere birleşebilir. Etkilenen hastalar ağırlıklı olarak kadındır ve genellikle bu ülserler diğer RAS türlerine göre daha geç yaşlarda ortaya çıkar. (1-3)

Tablo 1. RAS ülser morfolojik tiplemesi:

Tip	Minör Ülser	Majör Ülser	Herpetiform Ülser
Boyut	<10mm	>10mm	2-3mm
Sayı	1-5	1-10	Çok sayıda, kümeleşme eğiliminde
Süre	1-2 hafta	2-6 hafta	7-10 gün
Prognoz	Skarsız iyileşme	Skar ihtimali yüksek	Skarsız iyileşme

2.3 RAS Ayırıcı Tanısında Yer Alan Sistemik Hastalıklar:

Mukozal aftöz ülserlerle birlikte çeşitli durumlar ortaya çıkabilir. Bu noktada ayırıcı tanıda; Behçet hastalığı, MAGIC sendromu, sistemik lupus eritematozus (SLE), çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, HIV enfeksiyonu, PFAPA sendromu, HSV enfeksiyonu düşünülmelidir. (2)

2.3.1 Behçet Hastalığı:

Behçet hastalığı (BH), her büyüklükteki arteriyel ve venöz damarları tutan sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır ve bu nedenle Chapel Hill sınıflamasında 'değişken damar vaskülit'i' olarak tanımlanmaktadır. Genellikle yaşamın ikinci – üçüncü dekadında başlayıp, remisyon ve nükslerle seyretmektedir. İleri yaşla beraber hastalık aktivitesinde azalma görülmesi beklenmektedir. (4)

Behçet hastalığının tanısı temel olarak diğer potansiyel nedenler dışlandıktan sonraki klinik bulgulara dayanmaktadır. BH tanısına yönelik spesifik bir laboratuvar testi, histopatolojik veya genetik bulgu yoktur. Ayrıca hem hastalık prevalansında hem de hastalık belirtilerinde büyük coğrafi farklılıklar vardır. Bu nedenle sadece arka üveit gibi majör organ tutulumu, nörolojik, vasküler ve gastrointestinal bulgularla başvuran hastalarda BH tanısı koymak zor olabilir. Bu hasta grubunda BH kesin tanısına yardımcı olan diğer hastalık belirtilerinin ortaya çıkması aylar hatta yıllar alabilmektedir. Bazı hastalarda hastalık sınırlı kalabilmekte, bu da tanı güçlüğüne neden olmaktadır. (5,9)

1990 yılında yayınlanan ISG kriterleri Behçet tanısında sıklıkla kullanılmaktadır. Bu kriterlerde; oral aft (OA) olmazsa olmaz bulgu olarak tanımlanmış olup oral aftlara ek olarak genital ülser/skar, eritema nodosum ve paterji testi pozitifliği bulgularından en az ikisinin bulunması gerekmektedir. Bu kriterlerin %85 duyarlılığa ve %96 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. (9) ISG kriterlerinin ana sınırlaması, vasküler, nörolojik ve gastrointestinal tutulum gibi majör organ tutulumlarının dışlanmasıdır. Paterji (deri prick) testinin pozitiflik oranındaki düşme, muhtemelen daha az travmatik delinmeler ve değişen mikrobiyal cilt florasıyla ilişkili olarak ISG kriterlerinin bir başka sınırlamasıdır.

2014 yılında yayınlanan ICBD kriterleri nörolojik ve vasküler tutulumu da içermektedir. ICBD kriterleri; oral ülser, genital ülser ve oküler lezyonlara 2 puan, pozitif paterji testi, nörolojik ve vasküler tutulum için 1 puan veren bir puanlama sistemine dayanmaktadır. ≥ 4 puan alan hastalar Behçet olarak sınıflandırılır. Bu kriterlerin %94.8 duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir ve bu oran ISG kriterlerine kıyasla belirgin yüksektir (%85). Ancak ICBD kriterlerinin özgüllüğü %90.5 oranla ISG kriterlerine göre daha düşüktür (%96). Özellikle erken hastalıkta daha duyarlı görünen ICBD kriterleri aşırı tanıya neden olabilmekte ve spondiloartropatik özellikleri olan hastalar yanlışlıkla Behçet olarak etiketlenebilmektedir. (9)

Tablo 2: Behçet hastalığı tanı kriterleri

	ISG CRITERIA (1990)	ICBD CRITERIA (2014)
1	Oral aft	Oral aft (2 puan)
2	Genital ülser	Genital ülser (2 puan)
3	Cilt; follikülit, eritema nodosum, akneiform lezyonlar	Cilt; follikülit, eritema nodosum, akneiform lezyonlar (1 puan)
4	Göz; anterior üveit, posterior üveit, retinal vaskülit	Göz; anterior üveit, posterior üveit, retinal vaskülit (1 puan)
5	Paterji testi pozitifliği	Paterji testi pozitifliği (1 puan)
6		Vasküler; arteriyal tromboz, derin ven trombozu, yüzeysel tromboflebit, anevrizma (1 puan)
7		Nörolojik; santral veya periferik tutulum (1 puan)
	1'i oral aft olmak üzere en az 3 kriter pozitifliği BH	4 puan ve üzeri BH

2.3.1.1. Mukokutanöz Bulgular:

Tekrarlayan oral aftlar Behçet hastalarında en sık görülen ve çoğunlukla hastalığın ilk belirteci olarak karşımıza çıkan bulgudur. BH'de oral aft; ağrılı, oval, ortası sarımsı pseudomembran ile örtülü olan çevresi eritemli lezyonlar şeklindedir. En sık minör ülserler görülse de RAS'a kıyasla artmış majör ülser bildirilmiştir. (10) İyileşme genellikle 2-4 hafta sürer. Uzun süreli takipte devam eden hastalık aktivitesinin sıklıkla ana nedenidir. (11)

Genital ülserler BH'de en spesifik bulgudur. Erkeklerde en sık skrotum, kadınlarda ise labium majör ve minörde izlenir, hastaların yarısında skar bırakarak iyileşir. (9,12)

Papulopüstüler lezyonlar, eritema nodosum, yüzeysel tromboflebit BH'de görülen diğer mukokutanöz bulgulardır.

2.3.1.1 Majör Organ Tutulumu:

Göz tutulumu BH'de hastaların %50'ye kadarında görülebilen ve morbiditenin en önemli nedeni olan majör organ tutulumudur. Panüveit, retinit, anterior üveit olarak prezente olabilir.

Nörolojik tutulum vasküler veya parankimal olarak izlenebilir. Vasküler nörobeçette daha çok dural sinüs trombozları izlenir ve baş ağrısı, papilödem gibi bulgularla ortaya çıkar. Parankimal tutulumda inflamatuvar lezyonlar beyin kökü, diensefalon, bazal gangliumlar veya daha nadiren serebellum ve spinal kordda görülebilir. Bilateral piramidal sistem bulguları, kişilik değişiklikleri veya tek taraflı hemiparezi izlenebilir. (9,13)

BH hem arteriyal hem venöz her çapta damarı tutabilen bir vaskülitir. Derin ven trombozu, arteriyal tromboz veya anevrizma BH'de görülebilen majör damar tutulumlarıdır. Özellikle genç yaş erkek hastalarda vasküler tutulum mortalitenin önemli bir nedenidir. (14)

Gastrointestinal tutulum başta terminal ileum ve çekum olmak üzere GI sistemde mukozal aftöz ülserler ile karakterizedir. Japonya ve Kore'de sık görülmekte olup ülkemizde nadiren görülmektedir. BH'de gastrointestinal tutulum Crohn hastalığı ile benzerlik göstermekte olup kimi zaman ayrımını yapmak oldukça zordur. (15)

2.3.2 Crohn Hastalığı :

Crohn hastalığı gastrointestinal sistemin relaps ve remisyonlarla giden bir inflamatuvar hastalığıdır. Temel olarak GI sistemin hastalığı olsa da ekstraintestinal bulgulara da sahiptir. Oral aftöz ülserler, üveit, eritema nodosum Crohn hastalığında görülebilmektedir. Behçet hastalığı ile benzer başlangıç yaşına ve benzer bulgulara sahip olması nedeni ile özellikle GI tutulumun eşlik ettiği Behçet hastalığında ayrım yapmak zor olabilmektedir. (16)

2.3.3 Sistemik Lupus Eritematozus (SLE):

Sistemik lupus eritematozus (SLE), yüksek klinik heterojenite ve sistemik bulgulara sahip bir kronik otoimmün hastalıktır. Her organ sistemini etkileyebilse de özellikle eklem, cilt, akciğer, kalp ve sinir sistemi bulguları görülebilmektedir. Çoğunlukla ilk bulgular halsizlik, ateş, kilo kaybı olmaktadır. SLE’de oral bulguları tanıyabilmek önemlidir. Kronik kutanöz SLE, asimetrik olarak dağılmış, iyi sınırlı, kırmızı, yuvarlak veya düzensiz, atrofik veya ülserle oral lezyonlarla karakterizedir. Subakut kutanöz SLE’de oral lezyonlar nadirdir. Akut kutanöz SLE’de esas olarak ülserler ve büller bulunur. (17,18)

2.3.4 Cölyak Hastalığı:

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde buğday, arpa ve çavdarda bulunan bir protein olan glutenin tüketilmesiyle tetiklenen bir otoimmün bozukluktur. Anti-endomisyum antikorlar, anti-gliadin antikorlar ve anti-transglutaminaz antikorların kanda varlığı ve ilişkili klinik semptomlar ile tanı koyulur. Çölyak hastalarında %5 oranında tekrarlayan oral aftlar görülebilmektedir. Bununla birlikte RAS hastalarında çölyak hastalığı prevalansı %0-%31 arası gösterilmiştir. (19)

2.3.5 MAGIC Sendromu:

Oral aft, genital ülser ve özellikle burun ve kulak kıkırdağının inflamasyonu ile karakterize nadir bir otoimmün hastalıktır. Behçet hastalığı ile benzer özellikleri olsa da ayrı bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.

2.3.6 PFAPA Sendromu:

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, servikal adenit ile karakterize, en sık 5 yaş civarı görülen, çocukluk çağı periyodik ateşlerinin en sık nedeni olan sendromdur. 2-8 haftada bir tekrarlayan, 3-7 gün süren ateş ve eşlik eden aftöz stomatit, farenjit, adenit ile karakterizedir. Ataklar arasında hasta tamamen normale dönse de ataklar hayat kalitesini etkilemektedir. Spesifik bir tanı testi veya laboratuvar bulgusu olmadığı için tanı koymak güç olabilir. (20)

2.3.7 Enfeksiyonlar:

Herpes simplex virüs (HSV), varicella zoster virüs (VZV), sitomegalovirüs (CMV) gibi viral etkenler veya streptococcus oralis, helicobacter pylori gibi bakteriyel antijenlerin immünolojik yanıtı değiştirebilen ve duyarlı kişilerde tekrarlayan aftöz lezyonlara yol açabilen potansiyel faktörler olduğu gösterilmiş ancak RAS etiyolojisi ile arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir. (8)

HIV ile enfekte hastalarda CD4 ve CD8 lenfosit sayısının düşüklüğü nedeni ile RAS sıklığı artmıştır. (8)

2.4 Ana Femoral Ven Duvar Kalınlık Ölçümü

Behçet hastalığında hastalık inaktif dönemde olsa dahi düşük seviyede kronik inflamasyon ile birlikte arteriyel damar duvarında endotelial disfonksiyon ve intima media kalınlaşması olduğu gösterilmiştir. (21)

Alibaz-Öner ve arkadaşları USG çalışmalarında, literatürde ilk olarak Behçet hastalarında alt ekstremitte venlerinde duvar kalınlık artışı olduğunu göstermiştir. (6) Sonrasında yaptıkları çalışmalarda da ultrasonla ölçülen ana femoral ven duvar kalınlığını ($\geq 0,5$ mm değerler) BH tanısında %80'in üzerinde duyarlılık ve özgünlükte kullanılabilecek tanısal bir test olarak önermişlerdir. (5)

Bu bulgu Türkiye'den başka merkezlerden yapılmış çalışmalarla da onaylanmıştır. (22,23)

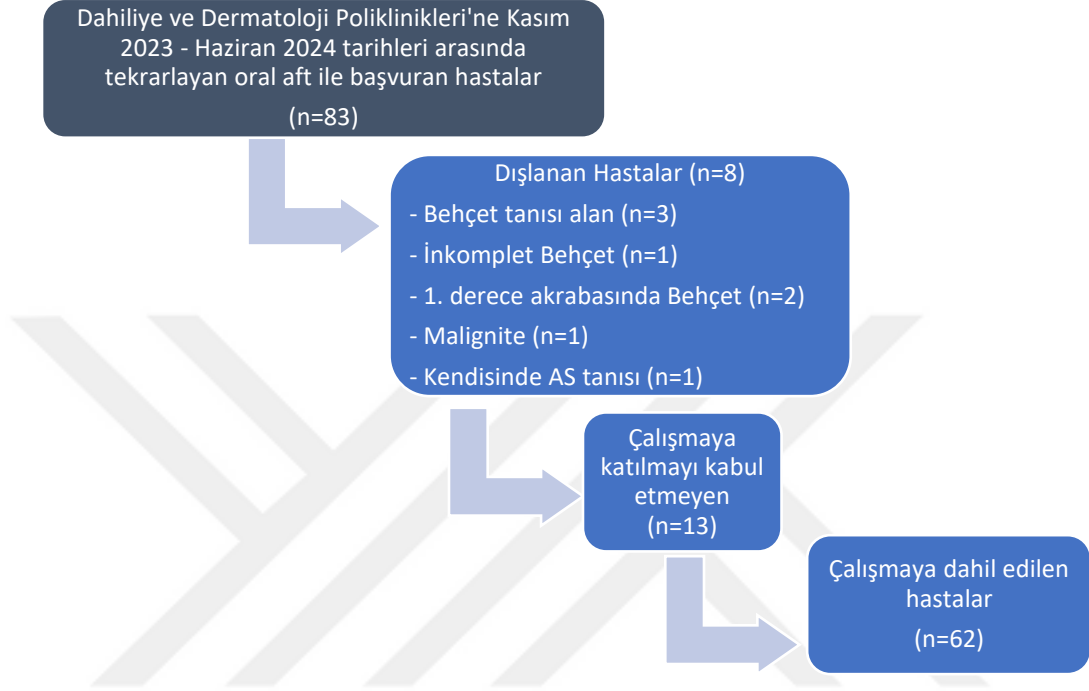
3 METOD

Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ve İç Hastalıkları polikliniklerine tekrarlayan oral aft şikayeti ile başvuran ve rekürren aftöz stomatit tanısı alan 62 hasta dahil edilmiştir. 83 hasta rutin muayeneleri esnasında çalışmaya davet edilmiş olup kabul eden 70 hastaya ayrıntılı klinik sorgulama ve fizik muayene yapılmıştır. Ayrıntılı klinik sorgulama ve fizik muayene sonucunda 62 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara klinik sorgulama anketi yapılarak tüm hastalar tekrarlayan oral aft etkeni olabilecek olan Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematozus (SLE), inflamatuvar bağırsak hastalıkları, çölyak hastalığı, periyodik ateş sendromları ve olası enfeksiyonlar açısından değerlendirilmiştir.

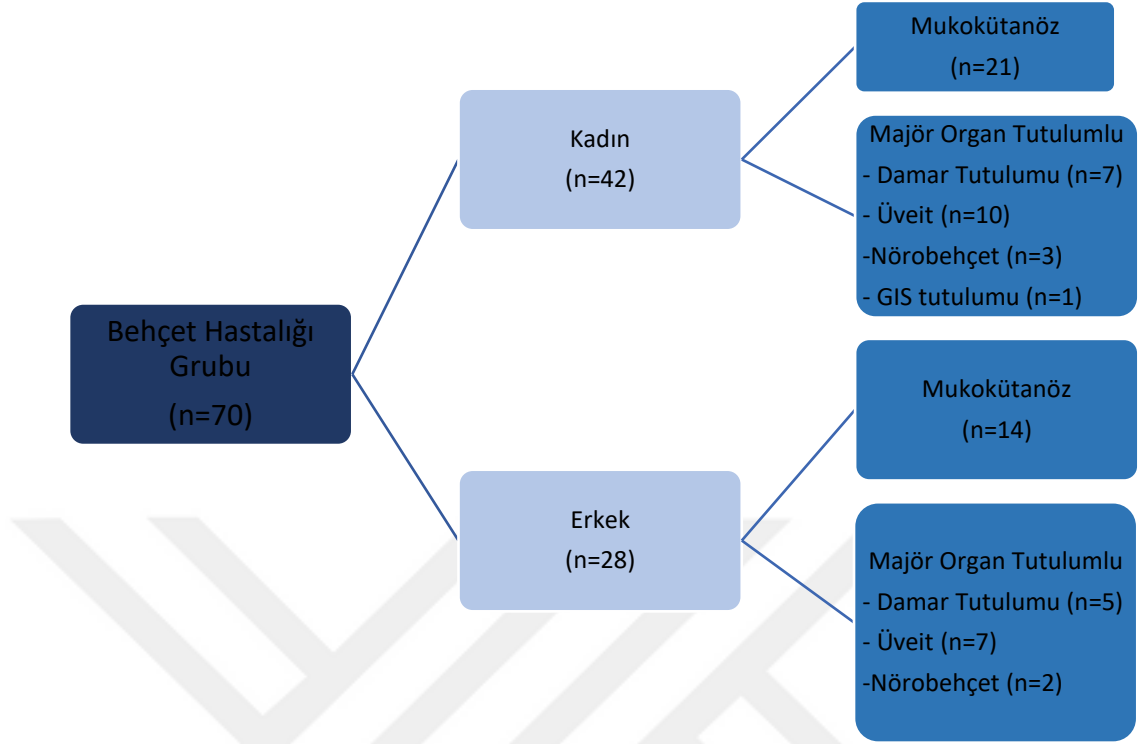
Behçet hastalığı açısından ISG ve ICBD kriterleri çerçevesinde sorgulama yapılmıştır. Yılda 3 ve üzeri oral aftı olan hastalar genital ülser/skar, cilt lezyonları, göz bulguları, eklem tutulumu, vasküler tutulum – venöz veya arteriyel trombüs-, santral sinir sistemi tutulumu açısından değerlendirilmiştir. Klinik sorgulama anketinde oral aft etkeni bir başka etiyoloji saptanmayan tüm hastalara ultrason ile ana femoral ven duvar kalınlık ölçümü yapılmıştır. Hastalar yıllık aft sıklığı, tek seferde çıkan aft sayısı, aftların boyutu ve varsa mevcut vizitte izlenen aft karakteri açısından değerlendirilmiştir. Aynı zamanda hastaların sigara kullanımı ve sigaranın aftlar üzerine etkisi, oral aftların başlangıç yaşı sorgulanmıştır. Hastalara klinik değerlendirme ile aynı gün içinde femoral venöz ultrasonografik değerlendirme yapılmıştır. Klinik sorgulama anketinde Behçet hastalığı açısından şüpheli bulgusu olan hastalara aynı hafta içerisinde paterji testi yapılmıştır. Hastaların demografik bilgileri, alışkanlıkları, özgeçmiş ve soygeçmişleri, aft karakter özellikleri, sağ ve sol ana femoral ven duvar kalınlık ölçümleri kaydedilmiştir. Kontrol grubu olarak; yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş sağlıklı kontroller ve Behçet Hastalığı grubu kullanılmıştır. Behçet Hastalığı grubu, İç Hastalıkları Anabilim dalı Romatoloji polikliniğinde ISG kriterlerine göre BH tanısıyla takip edilen hastalar, rutin poliklinik ziyaretleri sırasında çalışma davetini kabul eden hastalardan oluşmuştur. Sağlıklı kontrol ve BH grubuna da ana femoral ven duvar kalınlığı ölçümü yapılmıştır.

Çalışmaya davet edilen tüm hastalardan aydınlatılmış gönüllü onamı alınmıştır ve çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Tarih 06.10.2023, Protokol kodu:09.2023.1259)

Şekil-1: Çalışmaya alınan rekürren aftöz stomatit tanılı hastaların şeması



Şekil-2: Behçet hastalığı grubunun cinsiyet ve tutuluma göre dağılımı:



3.1 Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri:

- 18 yaşın üstünde olmak
- Rekürren aftöz stomatit tanılı olmak

Hariç Tutulma Kriterleri:

- Kendisinde Behçet hastalığı tanısı bulunması
- Kendisinde Ankilozan Spondilit (AS) tanısı bulunması
- 1.derece akrabalarda Behçet hastalığı tanısı bulunması
- İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olması
- Çölyak Hastalığı olması
- Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) tanısı olması
- HIV enfeksiyonu olması
- Gebelik
- Malignite
- Değerlendirme sırasında aktif enfeksiyon bulunması
- Bilinen psikiyatrik bozukluk bulunması

3.2 Paterji Testi

Paterji testi ön kol fleksör yüz %70 alkolle silindikten sonra 20 g steril iğne ile 6 adet 3-5 mm derinlikte pikür oluşturularak yapılmaktadır. Test sonrası 48 saat sonra pikür alanında papül(>2 mm) veya püstül bulunması durumunda test pozitif olarak kabul edilmektedir. (24)

3.3 Venöz Doppler Ultrasonografi

Uzman ve deneyimli bir radyolog tarafından klinik değerlendirme ile aynı gün Doppler US ile hem sağ hem de sol alt ekstremiteden ana femoral ven (AFV) duvar kalınlık ölçümü yapıldı. Ölçümler AFV’de safenofemoral bileşkenin 2 cm distalinden posterior duvardan supin pozisyonda yapıldı. Yüksek rezolüsyonlu Doppler US(Philips iU22, Philips Health Care, Bothell, WA, USA) ve lineer yüksek rezolüsyonlu transdüser(8-12 MHz) ile destekli olarak B-modda kullanıldı.

3.4 İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

4 BULGULAR

Hastanemiz İç Hastalıkları ve Dermatoloji polikliniklerine başvuran 62 RAS tanılı hasta, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji bilim dalı polikliniğinde takip edilen 70 BH tanılı hasta ve 42 sağlıklı kontrol bu çalışmaya dahil edilmiştir.

4.1 Çalışma Gruplarına Genel Bakış

Sağlıklı kontrol grubunda ortalama yaş 37,0, RAS grubunda ortalama yaş 37,3 ve Behçet hastalığı grubunda ortalama yaş 37,4 olup gruplar arasında fark yoktur ($p > 0.05$). Sağlıklı kontrol grubu, RAS grubu ve Behçet hastalığı grubu arasında cinsiyet dağılımı da benzer saptanmıştır ($p > 0.05$). (Tablo 3)

Tablo-3: Çalışma gruplarının ortak tanımlayıcı özellikleri

		Behçet Hastalığı Grubu (n=70)	RAS Grubu (n=62)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=42)
Yaş, ortalama, yıl		37,4	37,3	37,0
Cinsiyet	Kadın (n, %)	42, %60	37, %59,7	23, %54,8
	Erkek (n, %)	28, %40	25, %40,3	19, %45,2
Sigara Kullanımı	Var (n, %)	20, %28,6	14, %22,6	16, %38,1
	Yok / bırakmış (n, %)	50, %71,4	48, %77,4	26, %61,9
Ailede BH *	Var (n, %)	18, %25,7	8*, %12,9	0, %0
	Yok (n, %)	52, %74,3	54, %87,1	42, %100
Paterji Testi	Negatif (n, %)	21, %30	33, %53,2	0, %0
	Pozitif (n, %)	33, %47,1	0, %0	0, %0
	Bilinmiyor (n, %)	16, %22,9	29, %46,8	42, %100
Behçet Hastalığı Klinik Özellikleri	OA (n, %)	70, %100		
	GÜ (n, %)	47, %67,1		
	EN (n, %)	37, %52,8		
	Folikülit (n, %)	44, %62,8		
	Artrit (n, %)	24, %34,2		
	Göz Tutulumu (n, %)	19, %27,1		
	Damar Tutulumu (n, %)	29, %41,4		
	GIS Tutulumu (n, %)	4, %5,7		
	Nörobeçet (n, %)	9, %12,8		
Behçet Hastalığı Tutulumu	Mukokutanöz Tutulum (n, %)	30, %42,9		
	Majör Organ Tutulumu (n, %)	40, %57,1		

*RAS grubunda ailede BH; 2.derece ve daha uzak akrabalar olarak alınmıştır.

RAS grubu hastalarının %59,7'sinde bir kerede çıkan aft sayısı <3 olarak saptandı, hastaların %48.9'unda oral aft sıklığı son 1 yılda 3-8 arası şeklindeydi. Hastaların %31.1'inde anemi mevcuttu. RAS grubunun %29'unda demir eksikliği, %28,3'ünde vitamin B12 eksikliği, %3,4'ünde folik asid eksikliği saptandı. (Tablo-4)

Tablo-4: RAS grubunun tanımlayıcı özellikleri

RAS Grubu		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
Bir Kerede Çıkan Aft Sayısı	<3			37	59.7%
	3-6			23	37.1%
	6-10			2	3.2%
Son Bir Yıl Aft Sıklığı	<3			5	8.1%
	>8			27	43.5%
	3-8			30	48.4%
HGB		9.0 - 16.5	13.8	13.7 ± 1.6	
Anemi	(+)			19	31.1%
(erkeklerde <13 g/dl, kadında <12g/dl)	(-)			42	68.9%
Vitamin B12		90.0 - 751.0	281.5	285.0 ± 120.7	
Vitamin B12 Eksikliği	(+)			17	28.3%
(<200pg/ml)	(-)			43	71.7%
Folik Asid		2.4 - 107.0	7.0	9.9 ± 13.7	
Folik Asid Eksikliği	(+)			2	3.4%
(<2.5ng/L)	(-)			56	96.6%
Ferritin		3.6 - 238.0	32.4	45.7 ± 49.7	
Ferritin Düşüklüğü	(+)			18	29.0%
(<15ng/ml)	(-)			44	71.0%
Transferin Saturasyon		5.0 - 47.0	23.0	22.1 ± 10.4	
Transferin Saturasyon Düşüklüğü	(+)			26	42.6%
(<%20)	(-)			33	54.1%

4.2 Çalışma Gruplarının AFVDK Ölçümlerinin Karşılaştırılması

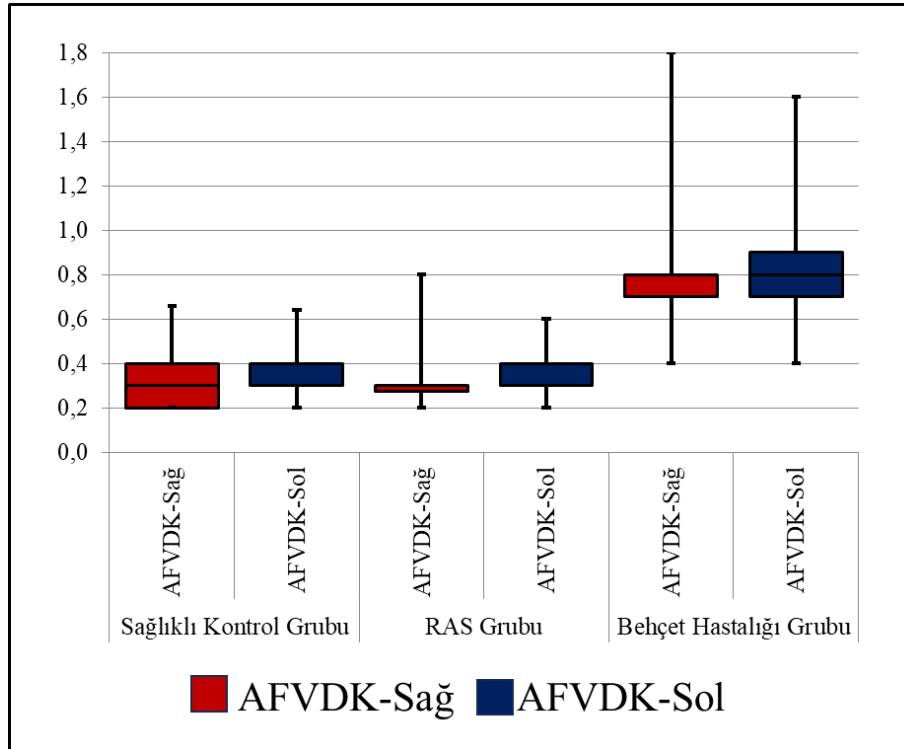
Behçet hastalığı grubunda AFVDK-sağ ölçümü, AFVDK-sol ölçümü ve AFVDK-ortalama değeri, sağlıklı kontrol grubu ve RAS grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksek saptandı. Bununla birlikte sağlıklı kontrol grubu ve RAS grubu arasında AFVDK-sağ ölçümü, AFVDK-sol ölçümü ve AFVDK-ortalama değeri anlamlı ($p> 0.05$) olarak farklılık göstermemiştir. (Tablo 5)

Tablo-5: Sağlıklı kontrol, RAS ve BH gruplarının AFVDK sağ, sol ve ortalama değerlerinin analizi

		Sağlıklı Kontrol Grubu (n=42)	RAS Grubu (n=62)	Behçet Grubu (n=70)	p
AFVDK-Sağ	Ort.±ss	0.33 ± 0.14	0.31 ± 0.11	0.78 ± 0.20	0.000 ^κ
	Medyan	0.30	0.30	0.80	
AFVDK-Sol	Ort.±ss	0.34 ± 0.12	0.35 ± 0.10	0.81 ± 0.17	0.000 ^κ
	Medyan	0.30	0.30	0.80	
AFVDK-Ortalama	Ort.±ss	0.34 ± 0.12	0.33 ± 0.10	0.80 ± 0.18	0.000 ^κ
	Medyan	0.30	0.30	0.80	

^κ Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

Şekil-3: Sağlıklı kontrol, RAS ve BH gruplarının AFVDK sağ, sol ve ortalama değerlerinin karşılaştırılması



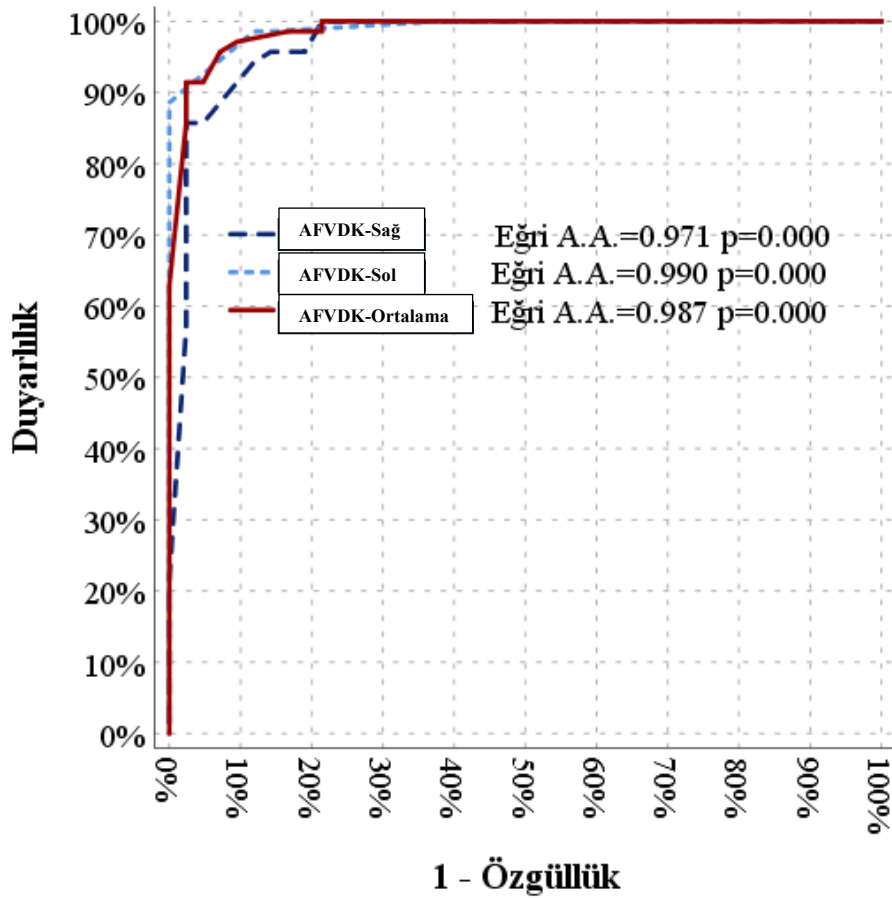
Behçet hastalığı grubu ve sağlıklı kontrol grubu ayrımında AFVDK-sağ [Eğri altı alan 0.971 (0.939-1.000)], AFVDK-sol [Eğri altı alan 0.990 (0.979-1.000)], AFVDK-ortalama değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.987 (0.972-1.000)] etkinliği gözlenmiştir. (Tablo 6)

Tablo-6: BH grubu ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırmasının EAA değerlendirmeleri

Behçet Hastalığı Grubu -Sağlıklı Kontrol Grubu	Eğri Altı Alan	% 95 Güven Aralığı	p
AFVDK-Sağ	0.971	0.939 - 1.000	0.000
AFVDK-Sol	0.990	0.979 - 1.000	0.000
AFVDK-Ortalama	0.987	0.972 - 1.000	0.000

ROC Eğrisi

Şekil-4: Sağlıklı kontrol ve BH grubu AFVDK ölçümlerine göre duyarlılık ve özgüllük analizi



Behçet hastalığı grubu ve sağlıklı kontrol grubu ayırımında AFVDK-sağ değeri 0.5mm eşik değerinin duyarlılığı, %95.7, pozitif kestirimi % 91.8, özgüllüğü % 85.7 negatif kesitim değeri % 92.3, olasılık oranı (OO) + değeri 6.7 olarak gözlenmiştir. (Tablo 7) Behçet hastalığı grubu ve sağlıklı kontrol grubu ayırımında AFVDK-sol değeri 0.5mm eşik değerinin duyarlılığı, % 98.6, pozitif kestirimi % 93.2, özgüllüğü %88.1, negatif kesitim değeri % 97.4, OO + değeri 8.28 olarak gözlenmiştir. (Tablo 7) Behçet hastalığı grubu ve sağlıklı kontrol grubu ayırımında AFVDK-sağ-sol ortalama değeri 0.5mm eşik değerinin duyarlılığı, % 98.6, pozitif kestirimi % 90.8, özgüllüğü %83.3, negatif kesitim değeri % 97.2, OO + değeri 5.91 olarak gözlenmiştir. (Tablo 7)

Tablo-7: Sağlıklı kontrol grubu ile BH grubunun AFVK sağ, sol ve ortalama değerlerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim değerleri

	Sağlıklı Kontrol Grubu	Behçet Hastalığı Grubu	Duyarlılık	Pozitif Kestirim	Özgüllük	Negatif Kestirim	Uyum	+OO	p
AFVDK -Sağ									
< 0,5mm	36	3							
≥ 0,5mm	6	67	95.7%	91.8%	85.7%	92.3%	92.0%	6.70	0.000
AFVDK-Sol									
< 0,5mm	37	1							
≥ 0,5mm	5	69	98.6%	93.2%	88.1%	97.4%	94.6%	8.28	0.000
AFVDK-Ortalama									
< 0,5mm	35	1							
≥ 0,5mm	7	69	98.6%	90.8%	83.3%	97.2%	92.9%	5.91	0.000

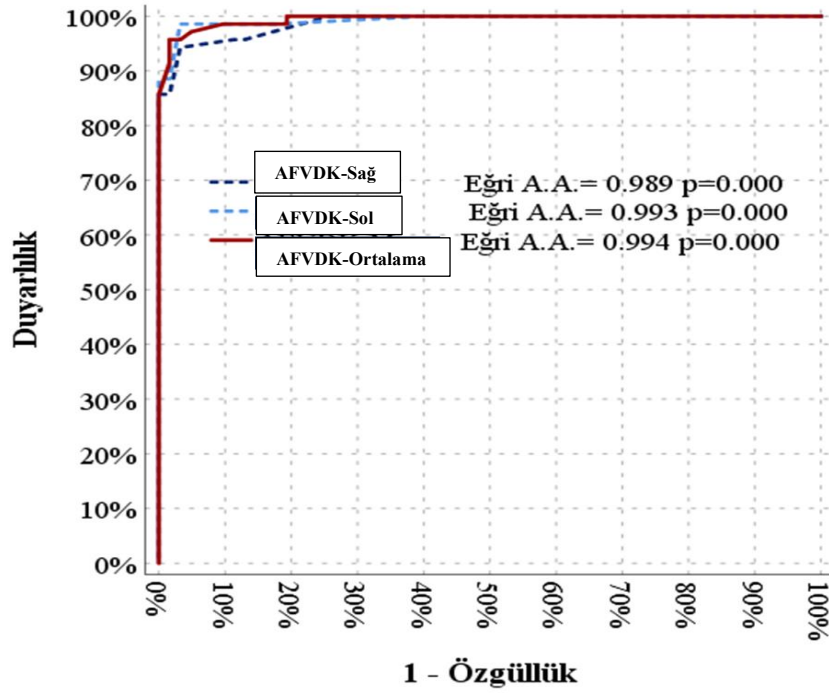
Behçet hastalığı grubu ve RAS grubu ayırımında AFVDK-sağ [Eğri altı alan 0.989 (0.977-1.000)], AFVDK-sol [Eğri altı alan 0.993 (0.984-1.000)] AFVDK-ortalama değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.9994 (0.986-1.000)] etkinliği gözlenmiştir. (Tablo 8)

Tablo-8: BH grubu ile RAS grubu karşılaştırmasının EAA değerlendirmeleri

Behçet Hastalığı Grubu -RAS			
Grubu	Eğri Altı Alan	% 95 Güven Aralığı	p
AFVDK-Sağ	0.989	0.977 - 1.000	0.000
AFVDK-Sol	0.993	0.984 - 1.000	0.000
AFVDK-Ortalama	0.994	0.986 - 1.000	0.000

ROC Eğrisi

Şekil-5: RAS ve BH grubu AFVDK ölçümlerine göre duyarlılık ve özgüllük analizi

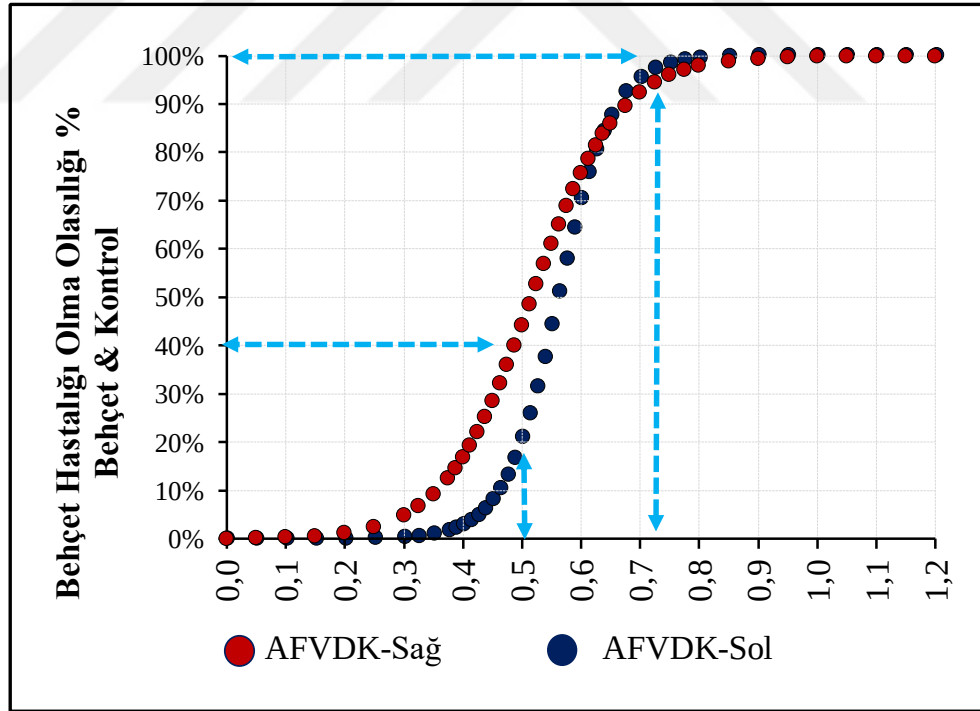


Behçet hastalığı grubu ve RAS grubu ayrımında AFVDK-sağ değeri 0.5mm eşik değerinin duyarlılığı, % 95.7, pozitif kestirimi % 90.5, özgüllüğü % 88.7 negatif kesitim değeri % 94.8, OO + değeri 8.48 olarak gözlenmiştir. (Tablo 9) Behçet hastalığı grubu ve RAS grubu ayrımında AFVDK-sol değeri 0.5mm eşik değerinin duyarlılığı % 98.6, pozitif kestirimi % 86.3, özgüllüğü %82.3, negatif kesitim değeri % 98.1, OO + değeri 5.56 olarak gözlenmiştir. (Tablo 9) Behçet hastalığı grubu ve RAS grubu ayrımında AFVDK-ortalama değeri 0.5mm eşik değerinin duyarlılığı, %98.6, pozitif kestirimi % 92.0, özgüllüğü %90.3, negatif kesitim değeri % 99.2, OO + değeri 10.19 olarak gözlenmiştir. (Tablo 9)

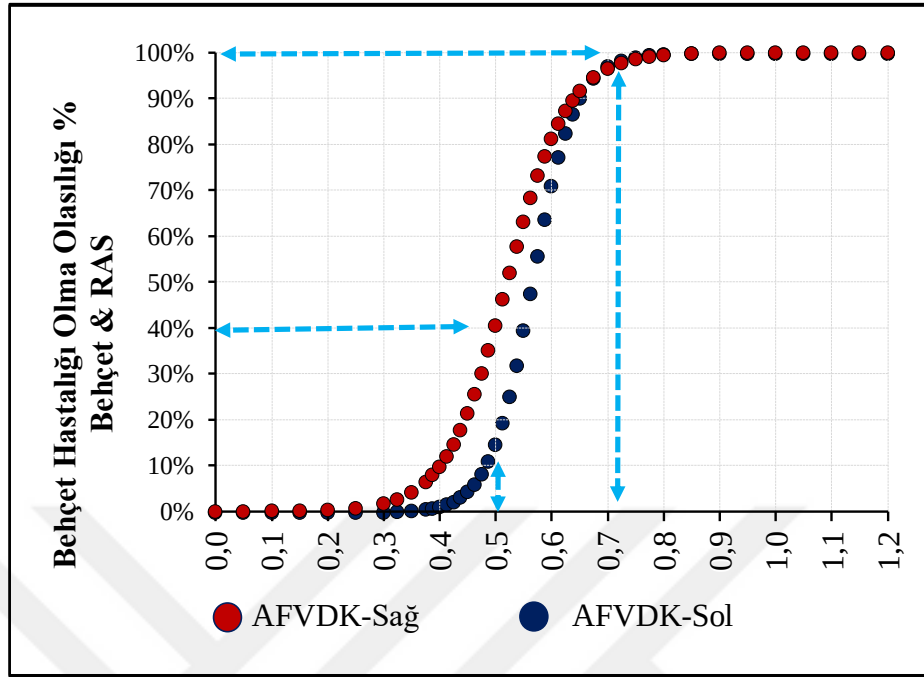
Tablo-9: RAS grubu ile BH grubunun AFVDK sağ, sol ve ortalama değerlerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim değerleri

	RAS Grubu	Behçet Hastalığı Grubu	Duyarlılık	Pozitif Kestirim	Özgüllük	Negatif Kestirim	Uyum	+OO	p
AFVDK-Sağ									
< 0,5mm	55	3	95.7%	90.5%	88.7%	94.8%	92.4%	8.48	0.000
≥ 0,5mm	7	67							
AFVDK-Sol									
< 0,5mm	51	1	98.6%	86.3%	82.3%	98.1%	90.9%	5.56	0.000
≥ 0,5mm	11	69							
AFVDK-Ortalama									
< 0,5mm	56	1	98.6%	92.0%	90.3%	98.2%	94.7%	10.19	0.000
≥ 0,5mm	6	69							

Şekil-6: Sağlıklı kontrol ve BH gruplarının AFVDK ölçümlerine göre olasılık eğrisi



Şekil-7: RAS ve BH gruplarının AFVDK ölçümlerine göre olasılık eğrisi



Behçet hastalığı grubunda AFVDK-sağ, AFVDK-sol, AFVDK-ortalama ≥ 0.5 mm olan hasta oranı kontrol grubu ve RAS grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Kontrol grubu ve RAS grubu arasında AFVDK ölçümleri ($p > 0.05$) olarak farklılık göstermemiştir. (Tablo 10)

Tablo-10: Sağlıklı kontrol, RAS ve BH gruplarının AFVDK ölçümlerinin 0,5mm eşik değerine göre karşılaştırılması

		Sağlıklı Kontrol Grubu (n=42)		RAS Grubu (n=62)		Behçet Hastalığı Grubu (n=70)		p
AFVDK-Sağ	<0,5mm	36	85.7%	55	88.7%	3	4.3%	0.000 ^{X²}
	$\geq 0,5$ mm	6	14.3%	7	11.3%	67	95.7%	
AFVDK-Sol	<0,5mm	37	88.1%	51	82.3%	1	1.4%	0.000 ^{X²}
	$\geq 0,5$ mm	5	11.9%	11	17.7%	69	98.6%	
AFVDK-Ortalama	<0,5mm	35	83.3%	56	90.3%	1	1.4%	0.000 ^{X²}
	$\geq 0,5$ mm	7	16.7%	6	9.7%	69	98.6%	

^{X²} Ki-kare test

Hem kadın hem de erkek hastalarda Behçet hastalığı grubunda AFVDK-sağ, AFVDK-sol, AFVDK-ortalama değerleri RAS grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 11)

Tablo-11: RAS grubu ile BH grubundaki kadın ve erkeklerin AFVDK sağ, sol ve ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	RAS Grubu		Behçet Hastalığı Grubu		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
<i>AFVDK-Sağ</i>					
Kadın	0.31 ± 0.10	0.30	0.75 ± 0.11	0.75	0.000 ^m
Erkek	0.33 ± 0.12	0.30	0.84 ± 0.28	0.80	0.000 ^m
<i>AFVDK-Sol</i>					
Kadın	0.35 ± 0.10	0.30	0.77 ± 0.13	0.80	0.000 ^m
Erkek	0.35 ± 0.12	0.30	0.87 ± 0.21	0.80	0.000 ^m
<i>AFVDK-Ortalama</i>					
Kadın	0.33 ± 0.09	0.30	0.76 ± 0.11	0.75	0.000 ^m
Erkek	0.34 ± 0.11	0.35	0.85 ± 0.23	0.80	0.000 ^m

^m Mann-whitney u test

Hem kadın hem de erkek hastalarda Behçet hastalığı grubunda AFVDK-sağ, AFVDK-sol ve AFVDK-ortalama değeri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 12)

Tablo-12: Sağlıklı kontrol grubu ile BH grubundaki kadın ve erkeklerin AFVDK sağ, sol ve ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	Sağlıklı Kontrol Grubu		Behçet Hastalığı Grubu		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
<i>AFVDK-Sağ</i>					
Kadın	0.27 ± 0.05	0.30	0.75 ± 0.11	0.75	0.000 ^m
Erkek	0.41 ± 0.17	0.30	0.84 ± 0.28	0.80	0.000 ^m
<i>AFVDK-Sol</i>					
Kadın	0.28 ± 0.07	0.30	0.77 ± 0.13	0.80	0.000 ^m
Erkek	0.41 ± 0.13	0.40	0.87 ± 0.21	0.80	0.000 ^m
<i>AFVDK-Ortalama</i>					
Kadın	0.27 ± 0.04	0.25	0.76 ± 0.11	0.75	0.000 ^m
Erkek	0.41 ± 0.14	0.35	0.85 ± 0.23	0.80	0.000 ^m

^m Mann-whitney u test

4.3 Behçet Hastalığı Grubunun Ayrıntılı Değerlendirilmesi

BH grubu içinde AFVDK sağ ve sol ölçümleri değerlendirildi. Mukokutanöz BH ile majör organ tutulumlu BH arasında AFVDK sağ ve sol ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$) BH grubundaki hastaların AFVDK sağ ve sol ölçümleri 0,5mm eşik değeri alınarak yaş, cinsiyet, VKİ, sigara kullanımı, ailede BH varlığına göre karşılaştırıldığında hiçbir grupta anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$) (Tablo-13) BH grubu içinde hastalık süreleri, semptom süreleri, C-reaktif protein düzeyleri, eritrosit sedimentasyon oranları ve BSAS değerleri ile sağ ve sol AFVDK ölçümleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo-13: Behçet hastalığı grubunun tutulum paterni, cinsiyet, VKİ, sigara kullanımı ve ailede BH öyküsüne göre değerlendirmesi

		AFVDK-sağ, n (%)		p	AFVDK-sol, n (%)		p
		<0,5	≥0,5		<0,5	≥0,5	
Behçet Hastalığı Grubu							
	Mukokutanöz Tutulumlu	2 (6,7)	28 (93,3)	0,591 ^a	1 (3,3)	29 (96,7)	0,999 ^a
	Göz Tutulumlu	0 (0,0)	17 (100,0)		0 (0,0)	18 (100,0)	
	Damar Tutulumlu	0 (0,0)	15 (100,0)		0 (0,0)	15 (100,0)	
	Nörobeçet	0 (0,0)	7 (100,0)		0 (0,0)	7 (100,0)	
Behçet Hastalığı Grubu							
	Mukokutanöz Tutulumlu	2 (6,7)	28 (93,3)	0,185 ^a	1 (3,3)	29 (96,7)	0,429 ^a
	Diğer	0 (0,0)	39 (100,0)		0 (0,0)	40 (100,0)	
Yaş (yıl)**		31,5 ± 0,7	37,7 ± 8,2	0,155 ^b	32,0	37,5 ± 8,2	0,486 ^b
Cinsiyet							
	Kadın	1 (2,4)	41 (97,6)	0,999 ^a	1 (2,4)	41 (97,6)	0,999 ^a
	Erkek	1 (3,7)	26 (96,3)		0 (0,0)	28 (100,0)	
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)**		21,4 ± 1,3	26,1 ± 4,9	0,131 ^b	20,4	26,1 ± 4,8	0,215 ^b
Sigara kullanımı							
	Yok / Bırakmış	1 (2,0)	49 (98,0)	0,478 ^a	0 (0,0)	50 (100,0)	0,286 ^a
	Var	1 (5,3)	18 (94,7)		1 (5,0)	19 (95,0)	
Ailede Behçet hastalığı							
	Yok	1 (2,0)	49 (98,0)	0,462 ^a	1 (2,0)	50 (98,0)	0,999 ^a
	Var	1 (5,6)	17 (94,4)		0 (0,0)	18 (100,0)	
^a Fisher'in kesin testi, ^b Mann-Whitney U testi *Ortalama ± standart sapma							

5 TARTIŞMA

Behçet hastalığı multisistemik bir değişken damar vaskülit olup çoğunlukla ilk klinik bulgu oral aft olmaktadır. İlk oral aft ile kesin tanı zamanı arasındaki süre aylar hatta yıllar sürebilmektedir. (9) BH tanısı temel olarak diğer potansiyel nedenlerin dışlanmasına dayanmaktadır. Tanısında spesifik bir laboratuvar testi, histopatolojik yöntem veya genetik tanı testi bulunmamaktadır. Paterji testi BH tanısında kullanılmaktadır ancak muhtemelen daha az travmatik pikürlere bağlı olarak düşük duyarlılığa sahiptir. (24) Yakın zamanda Alibaz-Öner ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalar ana femoral ven duvar kalınlık ölçümünün birçok hastalık grubu ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında BH’de anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaların sonuçları, AFVDK ölçümünün yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir tanı yöntemi olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

RAS yaşam boyu %25 (%5-66) görülme sıklığı ve BH ile benzer ortaya çıkma yaşı ile BH’de önemli ayırıcı tanılardan birisidir. Yılda 3 ve üzeri oral aftı olan her hasta BH açısından klinik olarak sorgulanmalıdır. Genital ülser, eritema nodosum, follikülit, artrit açısından fizik muayene ile değerlendirilmeli, göz tutulumu, tromboz, nörolojik tutulum veya GIS tutulumu açısından ayrıntılı klinik sorgulama yapılmalıdır. Klinik sorgulama ve fizik muayenede şüpheli bulgusu olan hastalara paterji testi önerilmelidir. BH’de oluşabilecek vasküler komplikasyonlara bağlı mortalite ve morbiditeyi önlemek açısından erken tanı kritik öneme sahiptir. (5–7,15) Çalışmamızda ana femoral ven duvar kalınlık ölçümünün RAS ve Behçet hastalığı ayırımında faydalı bir tanısal yöntem olarak kullanılabileceğini saptadık. Behçet hastalığı grubunda AFVDK ölçümü RAS ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak ($p<0.05$) artmıştır. Bununla birlikte RAS ve sağlıklı kontrol gruplarının AFVDK ölçümleri benzer sonuçlanmıştır. Ertürk ve arkadaşlarının yakın zamanda; mukokutanöz BH, RAS ve sağlıklı kontrol gruplarında ana femoral ven tüm duvar kalınlığını ve intima media kalınlığını ölçerek yaptıkları çalışma BH grubunda RAS ve sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla artmış tüm duvar kalınlığı olduğunu ($p<0,01$), intima media kalınlığında ise anlamlı fark olmadığını göstermiştir. RAS ve sağlıklı kontrol grupları arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır. (25) Bizim

çalışmamızda Ertürk ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak BH grubuna hem mukokutanöz tutulumlu Behçet hastaları hem de majör organ tutulumlu Behçet hastaları dahil edilmiştir. Her iki grupta AFVDK ölçümleri benzer saptanmıştır.

Çalışmamız AFVDK sağ-sol ölçümleri ve ortalama değerlerinin hem BH ve RAS grubu karşılaştırıldığında hem de BH ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında EAA>0.95 ile yüksek etkinliği olduğunu göstermiştir. Alibaz-Öner ve arkadaşlarının 2020 yılında BH, anti-fosfolipid sendromu, ankilozan spondilit, non-inflamatuvar derin ven trombozu, venöz yetmezlik ve sistemik vaskülit grupları ile yaptıkları çalışmada tüm gruplar açısından EAA>0.95, BH ve grupların tek tek olan karşılaşmasında EAA>0.85 olarak saptanmıştır. (5) Ertürk ve arkadaşlarının BH, RAS ve sağlıklı kontrol grupları ile yaptıkları çalışmada ise EAA>0.80 olarak gösterilmiştir. (25) Bu çalışmalar çeşitli hastalık gruplarında AFVDK ölçümünün BH'yi saptamak açısından yüksek etkinliği olduğunu göstermektedir.

Çalışmamız BH ve RAS ayırımında AFVDK sağ ve sol ölçümlerinin yüksek duyarlılık ve özgüllüğe (>%85) sahip olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda pozitif kestirim oranları ve negatif kestirim oranları da (>%85) oldukça yüksek saptanmıştır. BH ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında da duyarlılık ve özgüllük >%85'in üzerinde görülmüştür. BH ve sağlıklı kontrol grubunda pozitif kestirim ve negatif kestirim oranları >%90 olacak şekilde daha yüksek gözlenmiştir. Alibaz-Öner ve arkadaşları daha önce BH ve Crohn hastalarında AFVDK ölçümlerini karşılaştırdıkları çalışmada benzer şekilde yüksek duyarlılık ve özgüllük oranları saptamıştır. (15) Benzer şekilde Alibaz-Öner ve arkadaşlarının BH ile anti-fosfolipid sendromu, ankilozan spondilit, non-inflamatuvar derin ven trombozu, venöz yetmezlik ve sistemik vaskülit hasta gruplarında AFVDK ölçümlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında antifosfolipid sendromu dışında >%80 duyarlılık ve özgüllük saptanmıştır. (5) Ertürk ve arkadaşlarının BH, RAS ve sağlıklı kontrol grupları ile yaptıkları çalışmada duyarlılık %79,8, özgüllük %64.7 saptanmıştır. (25) Eşik değerinin grubumuzun bildirdiği ilk çalışmadan farklı olarak 0.58mm alınmış olması bu çalışmada saptanan daha düşük duyarlılık oranını açıklayabilir.

Çalışmamızda BH ve RAS grubunun olasılık eğrisi ile BH ve sağlıklı kontrol grubunun olasılık eğrisinin benzer olduğu görülmüştür. Her ikisinde de 0.75mm eşik

değeri alınması halinde hastalar BH açısından yüksek olasılıklı gruba dahil olmaktadır. Alibaz-Öner ve arkadaşlarının daha önceki çalışmalarında da 0.75mm eşik değeri alındığında BH açısından >%85 olasılık gösterilmiştir, bu sonuç bizim çalışmamızda da benzer saptanmıştır. (5)

BH'de ailesel dağılım olguları daha önce tanımlanmış olup BH'nin poligenik geçişli bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma Behçet hastalarının 1.derece akrabalarının taranması ile %9 oranında yeni tanı BH saptamıştır. Bu çalışma aynı zamanda yeni Behçet hastalığı tanısı alanlarda AFVDK ölçümünün de anlamlı olarak 0.5mm eşik değerinin üstünde olduğunu göstermiştir. (26) Çalışmamızda RAS grubu oluşturulurken 1.derece akrabalarında BH tanısı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. RAS grubuna alınan her hasta BH açısından klinik olarak tekrar sorgulanmış ve fizik muayene yapılmıştır. Böylece RAS grubuna BH açısından şüpheli olabilecek hastaların dahil edilmemesi amaçlanmıştır.

BH'de kadın-erkek oranları benzer dağılım göstermekte olup erkek hastalarda üveit, arteriyel veya venöz trombozlar gibi mortalite ve morbiditeyi arttıran majör organ tutulumları geliştirme oranları daha yüksektir. RAS ise kadınlarda daha sık görülmektedir. Çalışmamızda hem kadınlarda hem de erkeklerde AFVDK sağ ve sol ölçümleri BH ve RAS grupları karşılaştırıldığında BH'de anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksek saptanmıştır. BH ve sağlıklı kontrol ölçümlerinin değerlendirmesinin de benzer şekilde anlamlı olduğu ($p<0.05$) görülmüştür. Bu sonuçlar şüpheli hastalarda AFVDK ölçümünün her iki cinsiyete de uygulanabilir bir tanı yöntemi olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamıza 70 BH, 62 RAS tanılı hasta ve 42 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 174 kişi dahil edilmiştir. Mevcut hasta sayıları ile elde edilen veriler yüksek anlamlılığa sahip olsa da daha geniş hasta grupları ile ve farklı etnik popülasyonlarda yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı ise ultrasonun uygulayan kişiye göre değişebilen sonuçlar veren bir yöntem olmasıdır. Ancak çalışmamızda yapılan tüm ultrasonların deneyimli ve AFVDK ölçümünde tecrübeli tek bir uzman radyolog tarafından yapılmış olması hasta grupları arasında veya grupların kendi içinde farklı ölçüm sonuçları çıkması ihtimalini en aza indirmektedir.

6 SONUÇ

RAS yaşam boyu görülme sıklığı %25 civarında olan sık bir hastalıktır. BH'de oral aft çoğunlukla hastalığın ilk klinik bulgusu olarak karşımıza çıktığından RAS ile ayırıcı tanısı kritik öneme sahiptir. Çalışmamız BH ayırıcı tanısında AFVDK ölçümünün hem RAS hem de sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu, $\geq 0,5$ mm eşik değerinde >85 üzerinde duyarlılığa ve özgüllüğe sahip bir tanısal test olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte RAS ve sağlıklı kontrol grupları arasında AFVDK ölçümünde belirgin farklılık saptanmamıştır. AFVDK ölçümlerinin cinsiyete göre karşılaştırılmasında benzer sonuçlar elde edilmesi her iki cinsiyete de uygulanabilir olduğunu göstermiştir. Mevcut araştırmamız AFVDK ölçümünün BH ve RAS ayırıcı tanısı yapılırken yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, kolay uygulanabilir, düşük maliyetli bir tanı yöntemi olabileceğini göstermektedir.

7 KAYNAKLAR

1. Preeti L, Magesh K, Rajkumar K, Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. J Oral Maxillofac Pathol JOMFP. Eylül 2011;15(3):252-6.
2. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. J Clin Aesthetic Dermatol. Mart 2017;10(3):26-36.
3. Plewa MC, Chatterjee K. Recurrent Aphthous Stomatitis. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 19 Temmuz 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431059/>
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, vd. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. Ocak 2013;65(1):1-11.
5. Alibaz-Oner F, Ergelen R, Yıldız Y, Aldag M, Yazici A, Cefle A, vd. Femoral vein wall thickness measurement: A new diagnostic tool for Behçet's disease. Rheumatol Oxf Engl. 05 Ocak 2021;60(1):288-96.
6. Alibaz-Oner F, Ergelen R, Mutis A, Erturk Z, Asadov R, Mumcu G, vd. Venous vessel wall thickness in lower extremity is increased in male patients with Behçet's disease. Clin Rheumatol. Mayıs 2019;38(5):1447-51.
7. Alibaz-Oner F, Ergelen R, Kutluğ-Ağaçkiran S, Temiz F, Ergun T, Direskeneli H. Common femoral vein wall thickness measurement as a diagnostic test in suspected Behçet's disease. Rheumatol Oxf Engl. 01 Mart 2024;63(3):e86-7.
8. Chiang CP, Yu-Fong Chang J, Wang YP, Wu YH, Wu YC, Sun A. Recurrent aphthous stomatitis - Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi. Eylül 2019;118(9):1279-89.
9. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on the Diagnosis of Behçet's Disease. Diagn Basel Switz. 23 Aralık 2022;13(1):41.
10. Nakamura K, Tsunemi Y, Kaneko F, Alpsoy E. Mucocutaneous Manifestations of Behçet's Disease. Front Med. 2020;7:613432.
11. Alibaz-Oner F, Mumcu G, Kubilay Z, Ozen G, Celik G, Karadeniz A, vd. Unmet need in Behçet's disease: most patients in routine follow-up continue to have oral ulcers. Clin Rheumatol. Aralık 2014;33(12):1773-6.
12. Mat MC, Goksugur N, Engin B, Yurdakul S, Yazici H. The frequency of scarring after genital ulcers in Behçet's syndrome: a prospective study. Int J Dermatol. Mayıs 2006;45(5):554-6.

13. Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, vd. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol.* Şubat 2001;248(2):95-103.
14. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, vd. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore).* Ocak 2003;82(1):60-76.
15. Alibaz-Oner F, Ergelen R, Ergenc I, Seven G, Yazıcı A, Cefle A, vd. Femoral Vein Wall Thickness Measurement May Be a Distinctive Diagnostic Tool to Differentiate Behçet's Disease with Intestinal Involvement and Crohn's Disease. *Dig Dis Sci.* 01 Ağustos 2021;66(8):2750-5.
16. Similarities and differences between Behçet's disease and Crohn's disease - PubMed [İnternet]. [a.yer 19 Temmuz 2024]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25133025/>
17. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, vd. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* Eylül 2019;78(9):1151-9.
18. Oral Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review - PubMed [İnternet]. [a.yer 19 Temmuz 2024]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36231212/>
19. Bijelić B, Matić IZ, Besu I, Janković L, Juranić Z, Marušić S, vd. Celiac disease-specific and inflammatory bowel disease-related antibodies in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Immunobiology.* Ocak 2019;224(1):75-9.
20. Wang A, Manthiram K, Dedeoglu F, Licameli GR. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: A review. *World J Otorhinolaryngol - Head Neck Surg.* Temmuz 2021;7(3):166-73.
21. Merashli M, Ster IC, Ames PRJ. Subclinical atherosclerosis in Behcet's disease: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* Şubat 2016;45(4):502-10.
22. Seyahi E, Gjoni M, Durmaz EŞ, Akbaş S, Sut N, Dikici AS, vd. Increased vein wall thickness in Behçet disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* Eylül 2019;7(5):677-684.e2.
23. Kaymaz S, Yilmaz H, Ufuk F, Ütebey AR, Çobankara V, Karasu U, vd. Ultrasonographic measurement of the vascular wall thickness and intima-media thickness in patients with Behçet's disease with symptoms or signs of vascular involvement: A cross-sectional study. *Arch Rheumatol.* Haziran 2021;36(2):258-66.
24. Ergun T. Pathergy Phenomenon. *Front Med.* 2021;8:639404.

25. Erturk A, Sarıkaya Y, Coşkun H, Turan Ç. Measuring the Whole Wall Thickness of the Common Femoral Vein as a Distinctive Diagnostic Tool to Distinguish Behçet's Disease Presenting with Oral Ulcers from Recurrent Aphthous Stomatitis. *Diagnostics*. Ocak 2023;13(16):2705.
26. Boncukcuoğlu AE, Topal E, Ergelen R, Kaş D, Alkan E, Kaya G, vd. Screening for familial disease presence in first-degree relatives of Behçet's disease patients: Is measurement of common femoral vein wall thickness valuable for the diagnosis? *Mod Rheumatol*. 05 Ağustos 2024;roae061.

