



**T.C.**  
**GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**CALPROTECTİN'İN BEHÇET VE İDİOPATİK  
AFTÖZ STOMATİT AYRIMINDAKİ ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Muhammet BİLİCİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Bünyamin KISACIK**

**AĞUSTOS-2015**

**T.C.**  
**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**CALPROTECTİN'İN BEHÇET VE İDİOPATİK  
AFTÖZ STOMATİT AYRIMINDAKİ ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Muhammet BİLİCİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Bünyamin KISACIK**

**Bu tez Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) koordinasyon birimi tarafından 17.04.2015 tarihinde TF.15.11 numaralı proje ile desteklenmiştir.**

T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**CALPROTECTİN'İN BEHÇET VE İDİOPATİK AFTÖZ  
STOMATİT AYRIMINDAKİ ROLÜ**

**Dr. Muhammet BİLİCİ**

17.08.2015

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Levent ELBAYLI  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Ahmet Mesut ONAT  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Doç. Dr. Bünyamin KISACIK  
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Ahmet Mesut ONAT
2. Prof. Dr. Mehmet YILMAZ
3. Prof. Dr. Ali ÇETİNKAYA
4. Doç. Dr. Mesut ÖZKAYA
5. Doç. Dr. Bünyamin KISACIK

.....  
.....  
.....

## I. ÖNSÖZ

Tez çalışmamda bana destek veren, bana yön veren, asistanlık eğitimimde bilgi ve deneyimleri ile mesleki bakış açımın gelişmesinde sonsuz emeği geçen, hekimlik sanatının incelikleri ve etik değerlerini kendisinin klinik pratiği üzerinden izleme fırsatı bulduğum çok değerli tez hocam **Doç. Dr. Bünyamin KISACIK'a**, çalışmamda bana destek veren Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Anabilim Dalında görevli **Doç. Dr. Kamile Erciyas'a** ve **Yard. Doç. Dr. Süleyman Ziya Şenyurt'a**, çalışmamın her basamağında değerli bilgilerini aktaran **Prof. Dr. Seyithan Taysi'ye**, tez aşamasında her türlü desteği veren **Uzm. Dr. Orhan Zengin'e**, İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı **Prof. Dr. Ahmet Mesut Onat'a**, İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki çok değerleri hocalarıma, 4 yıl boyunca beraber çalıştığım tüm personel, hemşire ve sevgili asistan arkadaşlarıma, bana doktorluk mesleğine başladığım günden beri hergün destek çıkan ve bu yaşıma kadar sevgilerini bir an eksiltmeyen annem **Şerife Bilici'ye** ve babam **Hacı Memik Bilici'ye**, aileme, evlendiğim günden beri hem iyi günde hem kötü günde yanımda varlığımı hissettiğim, zor günlerimde desteğini esirgemeyen, uzun nöbet günlerinde sabırla evde beni bekleyen ve kalbime mukabil bir kalp olan sevgili eşim **Semra'ya**, en değerli emanetimiz ve evimizin neşe kaynağı olan canım kızım **Zehra'ya** sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

*Her Son, yeni bir Başlangıca gebedir...*

## II. İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| ÖNSÖZ.....   | I    |
| İÇİNDEKİLER.....                                   | II   |
| ÖZET.....  | IV   |
| ABSTRACT.....                                      | V    |
| SİMGE VE KISALTMALAR.....                          | VI   |
| TABLO LİSTESİ.....                                 | VII  |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                 | VIII |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                              | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                             | 3    |
| 2.1 Behçet Hastalığı .....                         | 3    |
| 2.1.1 Epidemiyoloji.....                           | 3    |
| 2.1.2 Etiyopatogenez .....                         | 4    |
| 2.1.2.1 Genetik Etkenler.....                      | 5    |
| 2.1.2.2 Enfeksiyöz ajanlar.....                    | 5    |
| 2.1.2.3 Isı Şok Proteinleri (HSP).....             | 7    |
| 2.1.2.4 Hücresel ve Hümorale İmmünoloji.....       | 8    |
| 2.1.2.5 Nötrofil, Monosit, Kompleman sistemi.....  | 10   |
| 2.1.2.6 Nitrik Oksit ve Endotel Disfonksiyonu..... | 11   |
| 2.1.3 Klinik Bulgular.....                         | 11   |
| 2.1.3.1 Oral ülserler.....                         | 12   |
| 2.1.3.2 Genital ülserler.....                      | 13   |
| 2.1.3.3 Deri bulguları.....                        | 13   |
| 2.1.3.4 Paterji testi .....                        | 14   |
| 2.1.3.5 Göz bulguları.....                         | 15   |
| 2.1.3.6 Vasküler tutulum.....                      | 15   |
| 2.1.3.7 Nörolojik tutulum .....                    | 17   |
| 2.1.3.8 Gastrointestinal tutulum.....              | 17   |
| 2.1.3.9 Böbrek tutulumu.....                       | 17   |
| 2.1.3.10 Kas ve İskelet sistem tutulumu.....       | 18   |
| 2.1.4 Tanı.....                                    | 18   |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.1.5 Prognoz..                                       | 19        |
| 2.1.6 Tedavi.....                                     | 20        |
| <b>2.2 Rekürren Aftöz Stomatit.....</b>               | <b>21</b> |
| 2.2.1 Epidemiyolojisi ve Nedenleri.....               | 21        |
| 2.2.2 Klinik Bulgular.....                            | 23        |
| 2.2.3 Histopatoloji.....                              | 24        |
| 2.2.4 Tanı.....                                       | 24        |
| 2.2.5 Rekürren Aftöz Stomatitli Hastaya Yaklaşım..... | 25        |
| <b>2.3 Calprotectin.....</b>                          | <b>25</b> |
| 2.3.1 Hücre ve dokulardaki dağılımı.....              | 26        |
| 2.3.2 Yapısı ve Fonksiyonu.....                       | 26        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>                        | <b>28</b> |
| 3.1 Hastalara Ait Özellikler .....                    | 28        |
| 3.2 Laboratuvar Parametreleri.....                    | 28        |
| 3.2 Calprotectin Tayini.....                          | 28        |
| 3.3 İstatistiksel Analiz.....                         | 29        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                               | <b>30</b> |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>                               | <b>34</b> |
| <b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>                      | <b>38</b> |
| <b>7. KAYNAKLAR.....</b>                              | <b>39</b> |
| <b>8. EKLER.....</b>                                  | <b>48</b> |

### III. ÖZET

## CALPROTECTİN'İN BEHÇET VE İDİOPATİK AFTÖZ STOMATİT AYRIMINDAKİ ROLÜ

Dr. Muhammet BİLİCİ

Uzmanlık tezi, İç Hastalıkları A.D

Tez danışmanı: Doç. Dr. Bünyamin KISACIK

Ağustos 2015, 60 Sayfa

Behçet Hastalığı (BH) tekrarlayan oral, genital ülserler ve göz bulgularının yanı sıra kas-iskelet, nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulumları ile seyreden bir vaskülitir. Oral ülser (OÜ), BH'nın en sık semptomudur. Bu ülserler ağrılı, 1-3 cm çaplarında, sarı fibrin ile kaplıdır ve genellikle skar bırakmadan iyileşirler. BH'da ortaya çıkan OÜ'ler İdiopatik Aftöz Stomatit'e (Rekürren aftöz stomatit) (RAS) benzer şekildedir ve oluşan ülserasyonları ayırmak klinik olarak mümkün olmamaktadır. Her iki hastalıkta da teşhis, hastanın hikayesine ve klinik belirtilere göre konulmakta ve herhangi bir laboratuvar yöntemi bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı calprotectin'in BH ve RAS'ta görülen ülserlerin ayırıcı tanısındaki rolünü araştırmaktır.

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı ve Diş Hekimliği Fakültesi tarafından belirlen 31 adet RAS'li hasta, 35 adet OÜ'ü olan Behçet hastası, 35 adet OÜ'ü olmayan Behçet hastası ve 30 adet sağlıklı kontrol grubunun serum ve tükürük örneklerindeki calprotectin düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Ayrıca hasta ve kontrol grubunun ülser sayısı, ülser tipi ve periodontolojik durumu ile ilgili veriler de değerlendirildi.

Çalışmaya toplam 131 gönüllü alındı. Hastaların cinsiyetleri (kadın/erkek) RAS'ta 13/18, Behçet aktifte 17/18, Behçet remisyonda 13/22, sağlıklı kontrolde ise 13/17 idi. Yaş ortalamaları RAS'ta  $28.51 \pm 6.86$ , Behçet aktifte  $33.48 \pm 9.08$ , Behçet remisyonda  $33.62 \pm 8.94$ , sağlıklı kontrolün ise  $29.38 \pm 7.60$  yıl olup hastaların yaş ve cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). RAS ve Behçet aktif grupları arasında bakılan tükürük ve serum calprotectin düzeyi, ülser tipi ve periodontolojik durum açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Calprotectin düzeyleri sağlıklı kontrol ile Behçet remiyon hastalarının serum ve tükürük örneklerinde; Behçet aktif ve RAS'a göre daha düşük saptandı. Behçetin aktif olduğu grupta RAS'tan daha yüksek calprotectin düzeyi olmasına rağmen bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Sonuç olarak BH ile RAS oral ülser ayırımında serum ve tükürük calprotectin düzeylerinin ayırıcı tanıda rolü bulunmamaktadır. Ancak daha çok hasta ve daha farklı klinik tablolarda calprotectin'in rolünün olup olmadığının araştırılmasında fayda vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Behçet Hastalığı, Calprotectin, Rekürren Aftöz Stomatit.

## IV. ABSTRACT

### THE ROLE OF CALPROTECTIN AT BEHCET AND IDIOPATHIC APHTHOUS STOMATITIS

Dr. Muhammet BİLİCİ

Residency Thesis, Department of Internal Medicine

Supervisor: Dr. Bünyamin KISACIK

August 2015, 60 Pages

Behcet Disease (BD) is a vasculitis which is followed by stiffness of muscle-skeleton, neurologic and gastrointestinal system, in addition to recurrent oral, genital ulcers and eye findings. Oral Ulcer (OU) is the most common symptom of BD. This ulcer is painful, in scale of 1 to 3 cm, covered by a yellow fibrine and generally recovers without scars. OU showing up in BD and Idiopathic Aphthous Stomatitis (Recurrent aphthous stomatitis) (RAS) resemble each other and discriminating consisted ulcerations is clinically impossible. Diagnosis in these both illnesses is decided according to the story of patient and clinical symptom, because there is not a laboratory method. The aim of this study is to determine the role of calprotectin in the differential diagnosis of ulcers seen in BD and RAS.

In this study; the evaluation of the level of calprotectin in the samples of serum and saliva of 31 patients with RAS, 35 patients of BD with OU, 35 patients of BD without OU and healthy control group consisting of 30 people, determined by Gaziantep University Rheumatology Department and Faculty of Dentistry, is purposed. Ulcer number, the type of ulcer, the periodontological state of patient and control groups are evaluated.

131 volunteers were admitted to this study. The genders of patients (woman/man) are 13/18 in RAS, 17/18 in Behcet active, 13/22 in Behcet remission and 13/17 in healthy control. Median ages are  $28.51 \pm 6.86$  in RAS,  $33.48 \pm 9.08$  in Behcet active,  $33.62 \pm 8.94$  in Behcet remission,  $29.38 \pm 7.60$  years in healthy control. And there was no any statistical difference between patients' ages and genders ( $p > 0.05$ ). A significant difference has not been detected in terms of periodontological state, the type of ulcer, the level of serum and saliva calprotectin searched between groups of RAS and BD with OU ( $p > 0.05$ ). The levels of calprotectin in the samples of serum and saliva of patients with Behcet remission and with healthy control are detected lower than Behcet active and RAS. Although there is high calprotectin level in Behcet active group than RAS, a significant difference has not been detected statistically between the set workgroups ( $p > 0.05$ ).

As a result, the level of serum and saliva calprotectin in the BD and RAS oral ulcer discrimination has not any role in differential diagnosis. However, it will be beneficial to examine whether calprotectin has a role or not in more clinical trials and with more patients.

**Keywords:** Behcet Disease, Calprotectin, Recurrent aphthous stomatitis.



## V. SİMGE VE KISALTMALAR

|               |  |
|---------------|--|
| <b>BH</b>     | : Behçet Hastalığı                               |
| <b>RAS</b>    | : Rekürren Aftöz Stomatit                        |
| <b>GİS</b>    | : Gastrointestinal Sistem                        |
| <b>SSS</b>    | : Santral Sinir Sistemi                          |
| <b>HLA</b>    | : Human Leukocyte Antigen                        |
| <b>MHC</b>    | : Major Histokompatibilite Kompleks              |
| <b>TNF</b>    | : Tümör Nekroz edici faktör                      |
| <b>HSV-1</b>  | : Herpes Simpleks Virüsü-1                       |
| <b>HSP</b>    | : Heat Shock Protein                             |
| <b>NK</b>     | : Natural Killer                                 |
| <b>APC</b>    | : Antijen Sunan Hücreler                         |
| <b>PMNL</b>   | : Polimorf Nüveli Lökosit                        |
| <b>GM-CSF</b> | : Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle eden Faktör |
| <b>NO</b>     | : Nitrik oksit                                   |
| <b>OÜ</b>     | : Oral Ülser                                     |
| <b>GÜ</b>     | : Genital Ülser                                  |
| <b>ENBL</b>   | : Eritema nodozum benzeri lezyonlar              |
| <b>ELISA</b>  | : Enzyme Linked Immunosorbent Assay              |
| <b>MPV</b>    | : Ortalama Trombosit Hacmi                       |
| <b>NSAİİ</b>  | : Non-Steroidal Anti İnflamatuar İlaçlar         |
| <b>IgA</b>    | : İmmunglobulin A                                |

## VI. TABLO LİSTESİ

|  |    |
|--|----|
| <b>Tablo 1.</b> 1990'daki Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun Tanımladığı Tanı Kriterleri..... | 19 |
| <b>Tablo 2.</b> Behçet Hastalığı'nda uygulanan tedaviler .....   | 21 |
| <b>Tablo 3.</b> Rekürren Aftöz Stomatit Oluşumunda Etkili olan Faktörler .....                             | 23 |
| <b>Tablo 4.</b> Grupların Demografik verileri.....   | 30 |
| <b>Tablo 5.</b> Periodontolojik durum ile Calprotectin düzeyi.....   | 31 |
| <b>Tablo 6.</b> Gruplar arasında Tükrük Calprotectin düzeyleri.....  | 32 |
| <b>Tablo 7.</b> Gruplar arasında Serum Calprotectin düzeyleri.....   | 33 |

## VII. ŞEKİL LİSTESİ

|   |    |
|---|----|
| <b>Şekil 1.</b> Behçet Hastalığı'nın olası patogenetik mekanizmaları..... | 6  |
| <b>Şekil 2.</b> Behçet Hastalığı'nın İmmünopatogenezi.....                | 11 |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet Hastalığı (BH) tekrarlayan oral, genital ülserler ve göz bulgularının yanı sıra kas-iskelet, nörolojik ve gastrointestinal sistem (GİS) tutulumları ile seyreden bir vaskülitir. Altta yatan patoloji arter ve venleri içine alan inflamatuvar bir yanıttır. Hastalık zaman içerisinde kendi kendini sınırlasa da, körlükle sonuçlanabilen posterior üveit, santral sinir sistemi (SSS) tutulumu, perforasyonla sonlanan gastrointestinal tutulum önemli morbidite ve mortalite nedenleri olarak ortaya çıkabilir (1). BH'nin etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Genetik olarak eğilimli bireylerde infeksiyöz bir ajan tarafından tetiklenen yoğun inflamatuvar yanıtla bağılı olarak ortaya çıktığı görüşü kabul edilmektedir. BH'de pozitif aile öyküsü, genetik faktörlerin önemini vurgulayacak şekilde hastalık prevalansı yüksek toplumlarda %12 oranına ulaşmaktadır (2).

BH'de histopatolojik bulgular nonspesifik olup, özellikle küçük boy damarlar olmak üzere, her tipte, çapta ve lokalizasyonda arter ve venleri tutan bir vaskülit tablosu gözlenmektedir. Lezyonların erken döneminde yapılan biyopsilerde genellikle lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyon saptanmaktadır. Geç dönemde 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 (3, 4).

Aftöz stomatit ilk kez Hipokrat tarafından isimlendirilmiş ve 18-19. yüzyıllarda İspanyol ve İngiliz hekimler tarafından kullanılmıştır (5). İdiopatik Aftöz Stomatit (Rekürren Aftöz Stomatit) (RAS) toplumun %5-60'ını etkileyen en sık rastlanılan ülseratif hastalıklardan biridir (6). Hakkında birçok klinik ve laboratuvar deneyler yapılan, oral müköz membranın tekrarlayan, ağrılı ülserleri ile karakterize bu lezyonlar, tipik olarak yetişkin hastalarda sık olarak görülmekte ve yaşam boyunca değişik aralıklarla tekrarlamaktadır (7). Klinik olarak RAS, küçük veya büyük olabilir. Yüzeysel, yuvarlak veya oval şekilde, kirli beyaz ve hafif kabarıklık kenarlı, eritematöz bir hale ile çevrili şekildedir. Minör, majör ve herpetiform olmak üzere 3 çeşidi vardır. Minor aftöz ülserler en sık karşılaşılan alt gruptur ve RAS'lerin % 80-90'ını oluşturur (8). Kesin bir etiyolojik faktörden söz etmek mümkün olmamakla birlikte, genetik

yatkınlık, alerji, hematolojik hastalıklar, stres ve beslenme bozukluklarının RAS'ın patogeneğinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (9-11). Oral ülser (OÜ), BH'nın başlıca semptomlarından biridir. Bu ülseler ağrılı, 1-3 cm çaplarında, sarı fibrin ile kaplıdır ve genellikle skar bırakmadan iyileşirler. BH'da ortaya çıkan OÜ'ler RAS'deki gibi her 3 klinik tipte de oluşabilmekte ve oluşan ülserasyonları RAS'lerden ayırmak klinik olarak mümkün olmamaktadır. Yapılan çalışmalarda, genellikle BH'da oluşan OÜ'lerin minör tipte olduğu belirtilmekte, ancak bir başka çalışmada majör tip ülselerin BH'da en sık karşılaşılan tip olduğu ifade edilmektedir (12). Günümüzde halen BH ve RAS'nun nedeni ve aralarında nasıl bir ilişki olduğu bilinmemektedir. Her iki hastalıkta da teşhis, hastanın hikâyesine ve klinik belirtilere göre konulmakta ve teşhisi herhangi bir laboratuvar tetkiki ile desteklenmemektedir (13, 14).

Calprotectin, nötrofil aktivasyonu sırasında myeloid hücrelerin transendotelial migrasyonunda veya monositlerin endotelial adezyonunda rol oynayan, antimikrobiyal, nötrofil sitozolik proteinlerinin büyük kısmını (%45) oluşturan bir protein kompleksidir. Diş hekimliği alanında da dişeti oluşu sıvısında ve tükürükte calprotectin bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır (15, 16). Oral liken planus, kandidiyazis, oral hairy lökoplaki gibi oral lezyonlarda calprotectin seviyeleri ölçülmüş ve sağlıklı ağız mukozasına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (17).

Bu çalışmanın amacı ise OÜ'yi olan Behçet hastalarının serum ve tükürük sıvısındaki calprotectin düzeylerini RAS'lı hastalarının ile karşılaştırmaktır. Çalışmamız neticesinde oral aft ile başvuran hastaların hangi hastalık grubunda olduğunun erken tespit edilmesi, tükürükte ve serumdaki calprotectin düzeyinin her iki hastalık grubu için de "cut-off" degerinin belirlenmesi planlandı. Böylece oral aft ile başvuranlarda bakılacak bu marker ile hastanın Behçet hastası mı yoksa RAS hastası mı olup olmadığının erken tahmin edilmesi mümkün olacaktır. Literatürde bu konu ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmadığı için bu çalışma bu konuda bir ilk olma niteliğindedir. Klinikte bu yöntem ile sadece oral aftı olan ancak araştırılmak için başvuran hastaların BH açısından gereksiz ve maliyetli ileri tetkiklerin azaltılmasına katkı sağlayacağımızı düşünmekteyiz.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Behçet Hastalığı

BH ilk kez 1937 yılında bir Türk dermatologu olan Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından değişik bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır. Hastalık ilk dönemlerde OÜ, genital ülser (GÜ) ve tekrarlayan üveitten oluşan Behçet'in 3'lü bulgusu olarak tanımlansa da daha sonrasında BH olarak adlandırılmıştır. Hastalığın ilk başlarda bu üçlü triad ile seyrettiği sanılsa da daha sonraları birçok organ ve sistemi etkilediği gösterilmiştir.

BH etyolojisi tam olarak bilinmeyen, tekrarlayan oral ülser, genital ülser, deri lezyonları, oküler lezyonlar ve vasküler, gastrointestinal, nörolojik tutulum gibi birçok sistemi etkileyen sistemik inflamatuvar bir vaskülitir (18). Hastalık ile ilgili 18. yüzyıla ait vakalar bildirilmiştir ancak 1920'li yıllarda Gilbert, 1930 yılında Adamantiades ve 1980'de Blüthe gibi araştırmacılar da Hulusi Behçet tarafından tanımlanan bulguları tarif etmişlerdir (19).

#### 2.1.1 Epidemiyoloji

Tüm dünyada değişik ırklarda görülebilen BH, kuzey yarım kürede ve özellikle tarihi 'İpek Yolu' üzerindeki ülkelerde oldukça sık görülmektedir. Türkiye, İran ve Uzak Doğu (Kore, Çin, Japonya) ülkeleri hastalığın en sık görüldüğü ülkelerdir. Güney Avrupa (İtalya, Portekiz) ve Kuzey Afrika (Tunus, Cezayir, Fas) ülkelerinde daha az sıklıkla görülmektedir (20, 21). BH 80-370/100.000 oranı ile Türkiye'de en yüksek prevalans göstermektedir (22). Etnik faktörler ve çevresel faktörler de sık görülme konusunda rol oynamaktadır. Etnik ve çevresel farklılıklar hastalığın prevalansının yanısıra klinik seyri, prognozu, tanı koyma süresini ve hastalık şiddetini de etkilemektedir. Mesela; Türkiye'deki hastalarda GİS tutulumu oldukça nadir iken, Japonya'daki BH vakalarında daha sık görülmekte ve ciddi problemlere neden olmaktadır. Genellikle BH'nın az görüldüğü yerlerde, tanı daha geç dönemde konulmaktadır. Almanya'da yapılan çalışmalarda, Türk hastalarda BH tanısının daha erken dönemde konulduğu gözlenmiştir (23-25).

BH genellikle 30'lu yaşlarda görülür ve eski bilgilerin aksine kadın/erkek oranı hemen hemen birbirine yakın olarak seyretmektedir (3, 26, 27). BH nadir olarak

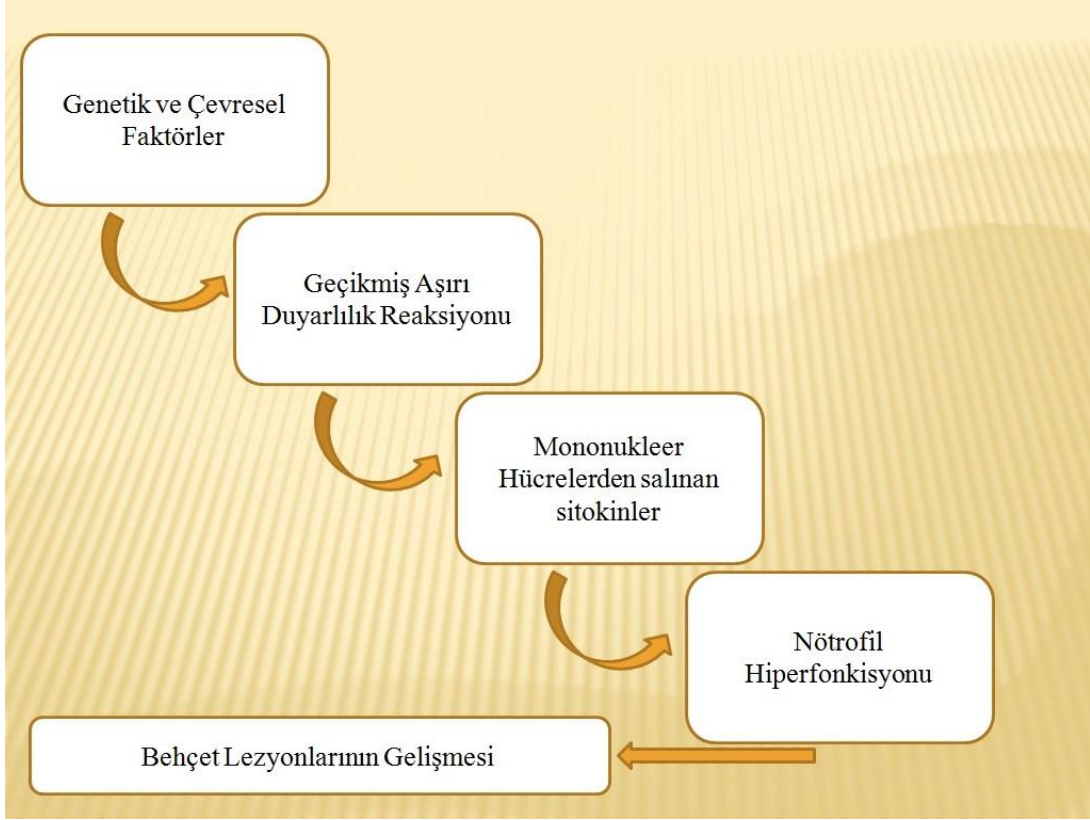
çocukluk döneminde ve ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır (28). Yapılan çalışmalarda tüm BH vakaları içinde Jüvenil başlangıç Türkiye ve Tunus'ta %2, İran'da %3 oranında görülmektedir (23).

Cinsiyet BH'nın klinik bulgularını ve prognozunu etkileyen bir faktördür. Türkiye'den bildirilen çalışmalarda eritema nodozumun kadınlarda daha sık görüldüğü saptanmıştır (28). Hastalık ile ilişkili mortalite ve morbidite, genç erkeklerde daha fazladır. Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda erken yaşta hastalık başlangıcı ve erkek cinsiyetin daha şiddetli hastalık seyri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29, 30). Hastalık seyri Kore'deki kadınlarda daha sık gözlenmesine rağmen erkeklerde daha ağır seyrettiği bildirilmektedir (31).

Hastalık aynı ailede birden fazla kişiyi etkileyebilir. Ailevi vakalar daha çok Türkiye ve Japonya'da bildirilmiştir (32, 33). Aile hikayesi Türkiye ve Orta doğu ülkelerinde ortalama %8-34, Japonya'da %2-3 oranında görülmektedir (32).

### **2.1.2 Etiyopatogenez**

BH etyolojisi ve patogenezi kesin olarak bilinmeyen bir vaskülitir (23). Hastalığın atak ve remisyonlarının olması, tedaviye yanıtının istenilen ölçüde olmayışı altta yatan esas etyolojinin ortaya konmasını zor hale getirmektedir. Hastalığın gelişiminde bugün için üstünde en çok durulan hipotez; viral, bakteriyel vb. gibi çevresel bir antijenle ve/veya ısı şok proteinleri gibi otoantijenlerle tetiklenen, genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkan düzensiz bir immün yanıt olduğu yönündedir (3, 34). BH'da ön plana çıkan 3 ana patofizyolojik değişiklik ise; nötrofil hiperfonksiyonu, otoimmün yanıt ve vaskülitik tablodur (Şekil-1).



**Şekil-1:** Behçet Hastalığı'nın olası patogenetik mekanizmaları

### 2.1.2.1 Genetik Etkenler

BH genetiği ile ilgili bir çok çalışma yapılmış ve üzerinde en çok durulan İnsan Lökosit Antijeni-B51 (Human Leukocyte Antigen, HLA-B51) olmuştur ve bu ilişki ilk kez 1982 yılında Ohno ve arkadaşları tarafından tespit edilmiştir (35). HLA-B5, Major Histokompatibilite Kompleks (MHC) bölgesinde yer almaktadır. MHC ise 6. kromozomun kısa kolunda yer alır ve T hücrelerine antijen sunumundan görevli birçok HLA'nın kodlanmasından sorumludur. HLA-B5 lokusu HLA-B51 ve HLA-B52 allellerinden oluşur. HLA-B52'nin yapısı HLA-B51'e benzemesine rağmen BH ile ilişkisi gösterilememiştir. Etnik gruplar arasında fark olmakla birlikte, sağlıklı bireylerde yaklaşık %20 oranında HLA-B51 lokusu saptanmaktadır. Behçet hastalarında ise bu oran %50-80'lere ulaşmaktadır. Etnik kökeni farklı olan hastalarda yapılan araştırmalar HLA-B51'in BH patogenezinde doğrudan rol aldığını desteklemektedir (36). HLA-B51'in BH olma ihtimalini arttırdığı gözlenmiş ve bu geni taşıyanlarda BH açısından relatif riskin İsrail'de 18.2, Türkiye'de 13.3 ve Japonya'da 6 olduğu saptanmıştır. Kuzey Amerika'da HLA-B51 ile ilişkili BH görülmesine rağmen Ortadoğu



ve Uzakdoğu ülkelerinde böyle bir ilişki gösterilememiştir (37). HLA-B51 pozitif BH olanlarda hastalığın daha ağır seyrettiği görülmüştür (38). HLA-B51 pozitifliği, BH'da farklı toplumlar arasında değişik prevalansta saptanmaktadır. HLA-B51, Türk ve Japon BH olanlarda sık görülürken İngiliz hastalarda bu oran daha az görülmektedir. HLA-B51 ile BH arasındaki bağlantının gösterilmesine rağmen bu hastalığa olan genetik yatkınlıktaki rolünün %12-19 gibi düşük seviyede kalması; HLA-B51'in tek başına hastalık patogenezi açıklayamayacağı, başka genlerin veya çevresel faktörlerin de rolü olabileceğini göstermektedir (39, 40). BH erkeklerde daha sık görülmesine rağmen, HLA-B51'in cinsiyetler arası dağılımında da herhangi bir fark gösterilememiştir (41).

Son zamanlarda BH için çok sayıda gen polimorfizmi çalışılmıştır. Bunlar arasından HLA-B51'e yakın komşuluk gösteren; tümör nekrozis faktör (TNF) ve MIC-A (MHC class I chain-related gene) genleri ile ilgili polimorfizmlerin olabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu tür polimorfizmlerin, BH'nin patogeneziye katkı yapabileceği düşünülmektedir. Ailesel Akdeniz Ateşi ile ilişkili MHC dışı genler arasında yer alan MEFV genlerindeki çeşitli mutasyonlar bazı çalışmalarda BH için de bildirilmiştir. Bu genlerdeki mutasyonlar hastalığa yatkınlık oluşturabilmekte ve vasküler tutulum gibi şiddetli klinik durumların ortaya çıkmasında rol oynayabileceği bildirilmektedir (42, 43).

### **2.1.2.2 Enfeksiyöz ajanlar**

Enfeksiyöz ajanlar, çevresel faktörler arasında en çok suçlanan sebeplerin başında gelmektedir. İlk viral etiyolojiyi ortaya atan ise Prof. Dr. Hulusi Behçet olmuştur. Oral ve genital lezyonlardan hazırladığı preparatları Giemsa ile boyadıktan sonra gördüğü cisimcikleri inklüzyon cisimciklerine benzetmesi sonucu böyle bir kaniya varmıştır (44). Etiyolojik olarak birçok viral etken suçlanmıştır. Bunlardan bazıları; Herpes simpleks virüsü (HSV-1), Human Herpes Virus - 6, parvovirus B19 ve hepatit A, B, C ve E virüsleridir. Ancak sadece HSV-1 ile muhtemel bir birliktelik gösterilmiştir. BH'li hastaların serum anti-HSV-1 antikorları kontrol grubuna göre daha yüksek düzeylerde tespit edilmiştir. BH'li hastaların genital ülserlerinde ve intestinal ülserlerinde HSV DNA varlığı gösterilmiştir (45). BH olan hastalarda interferon (IFN)-alfa düzeyinin artmış olmasının HSV enfeksiyonuna karşı koruyucu olabileceği düşünülmüş ancak HSV'ye karşı böyle bir cevabın oluşma nedeni tam

anlaşılammamıştır. BH'da HSV'ye karşı CD4 ve CD8 lenfosit proliferatif yanıtında azalma vardır (46, 47). Hastalığın ortaya çıkmasında HSV'nin doğrudan değil de T hücre immün regülasyonuna olan etkisinin rol oynayabileceği sanılmaktadır (48, 49).

Bakteriyel olarak suçlanan bazı mikroorganizmalar da bulunmaktadır. BH hastalarının %70'inde OÜ'ler genel olarak ilk bulgu olarak karşımıza çıkmakta ve bu lezyonlar diş ve dişeti ile ilgili girişimsel işlemler sonrası artmaktadır. Benzatin Penisilin ile hastaların klinik bulguları gerileyip OÜ'lerin tekrar çıkmasının azaldığı görülmüştür. Yukardaki sebepler de göz önünde bulundurulduğunda oral floranın ve buradaki bazı bakterilerin patogeneizde etkili olabileceği düşünülmektedir (50). Streptococcus Sangius, beta-hemolitik streptokoklar, Streptococcus Faecalis, Streptococcus salivarius BH ile ilişkili bulunmuştur. Bu bakteri grupları ile hazırlanan preparatla yapılan testlerde hastalarda 48. saatte deride şiddetli pozitiflik olduğu görülmüş ve testten sonra da gözde, mukokütanöz bölgede ve eklemde semptomların artmasının anlamlı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bu bakterilere karşı oluşan antikorlar BH olan olguların serumlarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde saptanmıştır. Behçet hastalarının oral florasında fazlaca bulunan Streptococcus Sangius'un rekürren afta neden olabileceği düşünülmüştür (50, 51, 34).

### **2.1.2.3 Isı Şok Proteinleri (HSP)**

Isı şok proteinleri ("heat shock protein"=HSP) ökaryotik ve prokaryotik hücrelerde bulunur ve enfeksiyon, hipoksi, travma, soğuk, sıcak, UV, toksik ilaçlar gibi bazı çevresel faktörler tarafından stres durumlarında sentezlenen immünreaktif moleküllerdir. HSP, hücre içi proteinleri denatüre olmaktan koruduğu gibi proteinlerin parçalanmasına neden olan durumlarda ortaya çıkan metabolitlerinin de temizlenmesinde görevi bulunmaktadır. HSP, BH'nın patogenezinde rolü olduğu düşünülen streptokoklar ve mikrobakteriler ile ortak antijenik epitoplara sahiptir.

İnsan mitokondrial HSP-60'ın streptokokal HSP-65 ile aralarında yapısal olarak çok fazla bir benzerlik bulunmaktadır ve bunun neticesinde de antijenik olarak çapraz reaksiyon gerçekleşmektedir. Buradan yola çıkarak BH'da başlangıçta HSP-65'e karşı gelişen immünolojik cevabın daha sonraları kendi HSP-60'ya yönelebileceğini ve otoimmün kaskadı tetikleyerek BH'daki patogenetik süreci başlatabileceğini düşündürmektedir (52, 53). HSP-60'ın Behçet hastalarının eritema nodozum ve

mukokutanöz ülserler gibi aktif deri lezyonlarında epidermal bölgede fazlaca bir şekilde üretildiği saptanmıştır (54). Hayvan çalışmalarında, HSP'nin sıçanların cilt altına verilmesinden sonra diğer bulgular olmadan da tekbaşına üveite neden olduğu gösterilmiştir (55). Başka bir çalışmada ise sıcak şokun sıçanlarda Streptococcus Sangius kolonizasyonunu arttırdığı ve üveite neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda stresin, mukozal defansın bozulmasında ve anti-HSP reaktivitesinde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. BH patogenezinde T hücresi antijeni olarak HSP-65'in olası rolünü gösteren bir immünolojik model öne sürülmüştür (56). BH'da HSP'lerin rol oynadığını düşündüren başka bir sebep ise HSP'lerin başlıca deri, akciğer ve barsakta bulunan  $\gamma\delta$ +T lenfositlerin proliferasyonuna neden olmalarıdır. T hücreleri taşıdıkları reseptörlere göre  $\alpha$ - $\beta$  ve  $\gamma$ - $\delta$  olarak ayrılır. BH'lerde  $\gamma\delta$ +T hücreleri yüzdesi tutulum olan dokularda artmaktadır. Sağlıklı insanların kan dolaşımındaki  $\gamma\delta$ +T lenfositlerin oranı %10 civarında iken Behçet hastalarında ise bunun daha fazla olduğu saptanmıştır.  $\gamma\delta$ +T lenfositlerin sadece kan dolaşımında değil aynı zamanda aktif olan hastaların oral aftlarında, bronkoalveolar lavaj örneklerinde ve beyin-omurilik sıvısında da yüksek olduğu bulunmuştur.  $\gamma\delta$ +T lenfositler, mikrobiyal antijen, nonpeptid antijen, HSP gibi çok çeşitli antijenlere yanıt olarak Th1-Th2 cevaplarının düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Streptococcus Sangius  $\gamma\delta$ +T lenfositlerini uyarır bunun sonucunda IL-2 ve interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) salınmasına neden olur. Bununla beraber  $\gamma\delta$ +T lenfositlerinin BH'deki rolleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak IL-8 ve TNF- $\alpha$  salgılanmasında artışa yol açtıkları, bu sitokinler aracılığı ile nötrofil infiltrasyonuna ve nötrofil aktivasyonuna neden olup akut inflamatuvar doku hasarına neden oldukları düşünülmektedir (3, 57).

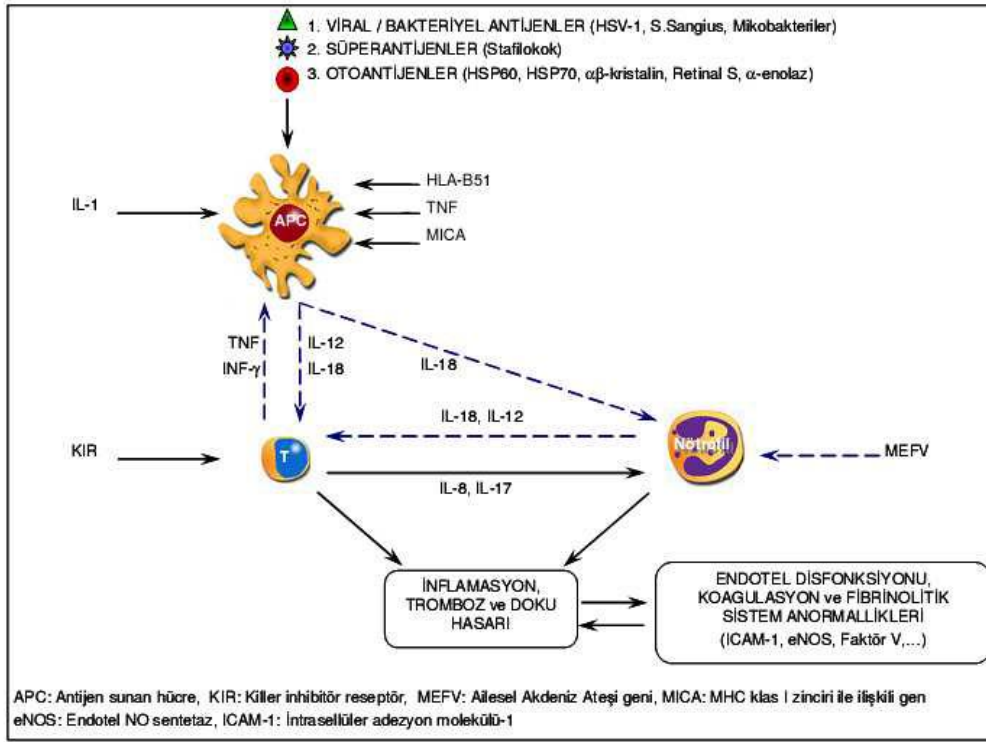
#### **2.1.2.4 Hücresel ve Hümorale İmmünoloji**

Bugüne kadar BH ile ilgili yapılan çalışmalarda daha çok hücresel immünitinin aktivasyonu üzerinde durulmuş ancak genel olarak immün sistemdeki olayların tek başına hücresel immünite ile açıklanamayacağı bunun yanı sıra hümorale immünitinin de işin içinde olduğu gözlenmiştir. Paterji testi BH immünopatogenezinin anlamamızda bize fikir vermektedir. Testin erken safhalarında (yaklaşık ilk 4 saat) batırılan iğnenin travması sonrası erken nötrofil birikimi gözlenirken geç safhalarında ise (yaklaşık 48. saatte) nötrofil oranı %5' in altına inerken daha çok T lenfositleri ve

monosit/makrofajlardan oluşan hücre infiltrasyonu gözlenmektedir (58). Özet olarak, paterji testinde süreci başlatan nötrofillerin hiperkemotaksisi ve reaksiyonun tamamlanması için aktif T lenfositleri gerekmektedir. Paterji testi bize BH'nın patogenezinde hem doğal, hem de kazanılmış immünitinin rol aldığını göstermektedir.

BH ile ilgili olarak bildirilen birçok immunolojik bozukluklar vardır; serumda dolaşan immun komplekslerin varlığı, akut faz proteinlerinin düzeyinin fazla olması, oral mukozaya karşı otoantikörlerin varlığı, periferik lenfositlerin alt gruplarında dengesizliğin olması, doğal öldürücü (Natural killer:NK) aktivasyonunun eksikliği ve B hücre stimülasyonunun fazlalığıdır. BH'nda nötrofil kemotaksisi artmıştır. Aktif BH'nda nötrofillerin spontan olarak artmış oranda süperoksit ürettiği gözlenmiştir (59).

BH'nın immünopatogenezi şekil 2'de özetlenmiştir. T hücrelerinin çeşitli antijenlere karşı aşırı duyarlılığı ve T hücrelerine bağlı immun yanıtın önemli rol oynadığı görülmüştür. Antijen sunan hücreler (APC) ve monositler tarafından salınan IL-12 ve IL-18 gibi sitokinlerle güçlü bir Th1 yanıtı oluşmaktadır. APC ve anormal T hücrelerinden ortama salınan IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-17 ve IL-18 gibi sitokin ve kemokinler nötrofil hiperaktivasyonuna yol açmakta ve aktiflenmiş nötrofiller de salgıladıkları IL-12 ve IL-18 ile hem kendilerini, hem de Th1 hücrelerini uyarmaktadırlar. Th1 lenfositler, APC'ler ve nötrofiller arasındaki bu ilişki BH immünopatogenezinin temelini oluşturmaktadır. BH'da T hücrelerine ait çok sayıda anormallik bildirilmiştir. Toplam T hücre sayısında azalma olmakla birlikte dolaşımdaki T hücrelerinin CD25, HLA-DR (+) aktif T hücreleri olduğu saptanmıştır (60-62).



**Şekil 2:** Behçet Hastalığı'nın İmmünopatogenezi (60)

BH'da aktif dönemde kanda artmış olan immunkompleksler etyopatogeneizde hücrel immunitenin yanında humoral immunitenin de rol aldığını düşündürmektedir. Behçet hastalarının %44-60'nın serumunda IgG, IgM ve IgA tipi gibi immün kompleksler mevcuttur (62). BH'da poliklonal B hücre aktivasyonu, supresör T hücre disfonksiyonu veya B hücre aktivasyonuna neden olan IL-6, IL-1 ve IL-10 gibi sitokinlerin aşırı miktarda salgılanması sonucu olabilir. Oluşan immün komplekslerin ise nötrofil hiperaktivasyonuna neden olup doku hasarı oluşturabileceği düşünülmektedir (61). BH'da görülen OÜ ve GÜ etyopatogeneizde immünglobulin A'nın ( IgA) da rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Hastaların kanlarındaki IgA düzeyi yüksek iken tükürükteki IgA düzeyi düşük saptanmıştır. Oral mukozadaki IgA reseptör komponentinin de azalmış olduğu gösterilmiştir. Lokal olarak IgA eksikliğinin antijenik tehditlerin vücuda girmesinde kolaylık sağladığı düşünülmektedir (63).

### 2.1.2.5 Nötrofil, Monosit, Kompleman sistemi

Nötrofiller doğal immunitenin temel hücreleridir. BH'nda periferik kandaki nötrofillerde ve lenfositlerde genel bir değişiklik söz konusudur. Lökositoz, monosit

aktivasyonu ile birlikte, kutanöz ve okuler lezyonlarda polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu (PMNL) görülmektedir. BH'nda aktif olan monositler, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  ve granülosit makrofaj koloni stimüle eden faktör (GM-CSF) gibi bazı proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını sağlamaktadır ve daha çok nötrofiller ile doku hasarına neden olan bu sitokinler, endotel hücreleri ile beraber farklı bir mekanizma ile PMNL aktivasyonuna neden olmaktadır. BH'nda dolaşımda C3, C4, C5, IgA ve haptoglobulin gibi proteinlerde artış olduğu gösterilmiştir (3). BH'da nötrofil hiperaktivasyonunun tam olarak nasıl gerçekleştiği bilinmemekle beraber nötrofillerin fonksiyonlarında artışı gösteren; kemotaksi, fagositoz, serbest oksijen radikali yapımı, miyeloperoksidaz üretiminin artmış olduğu ve CD11a, CD10 ve CD14 gibi aktivasyon markerlarında da artış olduğu gözlenmiştir (64).

#### **2.1.2.6 Nitrik Oksit ve Endotel Disfonksiyonu**

Vasküler tutulum BH'nın önemli bir komponenti olup % 9-40 oranında görülmektedir. Burada etkili olan patogenetik mekanizmada ise immün sistemin aktivasyonu ile beraber endotel disfonksiyonun da etkili olduğu düşünülmektedir. Endotel disfonksiyonu geliştiğinde BH'da görülen tromboz gelişmesi kolaylaşmakta ve bunun yanında vasküler geçirgenlikte artma ile lökosit göçü izlenmektedir. BH'da görülen endotel disfonksiyon ile ilişkili olarak von Willebrand faktör, trombomodulin ve E-selektin serum düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (63, 65).

Nitrik oksit (NO) ise sitokinler, IFN- $\gamma$ , lipopolisakkaritler gibi immunolojik, infeksiyöz ve inflamatuvar yanıt sonucu endotel hücrelerinden salınan bir serbest radikaldir. NO, vücutta en çok bulunan serbest oksijen radikali olup immünite ve inflamasyonda önemli rol oynayan bir mediyatördür. Bazı çalışmalarda BH'nın aktif olduğu dönemde bakılan serum NO düzeyinin aktif olmayan hastalara göre yüksek olduğu saptanmış olup bunun hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (66).

#### **2.1.3 Klinik Bulguları**

BH'nın klinik bulguları çok geniş bir klinik spektruma sahiptir. Hastalık alevlenme ve remisyonlarla seyreder. Klinik bulguların sıklıkları yaşanan ülkelere göre farklılıklar göstermekle birlikte OÜ, GÜ, deri bulguları, göz bulguları ve eklem bulguları hastalığın görüldüğü tüm ülkelerde en sık saptanan klinik tablolardır. BH'da

görülebilecek klinik bulgular; OÜ'ler %97-99, GÜ'ler %85, papülopüstüler lezyonlar %85, eritema nodozum %50, paterji testi pozitifliği %60, üveit %50, artrit %30-50, yüzeysel tromboflebit %25, derin ven trombozu %5, arteryel oklüzyon (anevrizma) %4, nörolojik tutulum %5, epididimit %5, gastrointestinal tutulum %1-30 sıklığında görülmektedir (14, 67).

### **2.1.3.1 Oral Ülserler**

Tekrarlayan OÜ, BH'nın seyri boyunca hastaların hemen hemen tamamında görülen bir bulgudur. Genellikle hastalığın ilk bulgusu olarak karşımıza çıkar ve diğer sistemik bulgular ortaya çıkana kadar 4-8 yıl gibi bir süre geçmesi gerekebilir. Bununla birlikte hastaların %1-3'ünde OÜ olmaksızın hastalığın diğer bulgularına rastlanabilir. BH'daki OÜ, RAS'a göre daha fazla sayıdadır, daha ağırlıdır ve daha sık nükseder, ancak görüntü ve yerleşim olarak aralarında çok fark yoktur. OÜ'de ülserlerin üzerinde gri-beyaz bir psödomembran bulunur, yüzeiden hafif kabarık, eritemli lezyonlar şeklinde belirir ve 48 saat sonra çeşitli büyüklükte ve sayıda, oval veya yuvarlak ülserlere dönüşür. Lezyonlar genellikle 10-15 gün içinde iz bırakmadan kaybolur. En sık dil, dudaklar, gingiva ve yanak mukozasında yerleşirler, daha nadir olarak damak, tonsillalar ve farinks de tutulabilir (20). Ülserler görünümlerine göre majör, minör ve herpetiform ülserler olmak üzere üçe ayrılırlar. En sık rastlanan klinik tablo minör ülserlerdir ve tüm oral ülserlerin yaklaşık %90'ını oluştururlar. Bu ülserlerin çapları 1 cm'den küçüktür. Majör ülserler ise %37 oranı ile daha seyrek görülmekte olup klinik olarak minör ülserlere benzer, fakat çapları 1-3 cm civarındadır ve minör ülserlere göre daha ağırlıdır. Minör ülserlere göre daha sık nükseder, daha uzun sürede iz bırakarak iyileşirler (28, 68).

RAS toplumun %5-25'ini etkileyen bir hastalıktır. RAS tanısı konan hastaların yaklaşık % 3'nün aslında BH olduğu veya uzun yıllar takip edildiklerinde de yaklaşık olarak yarısında BH geliştiği gösterilmiştir (69, 70). OÜ'ler için en önemli tetikleyici faktörlerden biri travmadır. Lezyonların genellikle travma sonrası o bölgeye yerleştiği gözlenmiştir. OÜ ile sigara arasında ters bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Behçet hastalarında sigara bırakma ile OÜ'de artış gözlenmektedir (28).

### 2.1.3.2 Genital ülserler

BH'nın diğeri önemli bir bulgusu da GÜ olup hastaların %60-90'ında görülmektedir. OÜ'den sonra BH'nda sık görülen ikinci bulgudur. BH'da ilk başta kaşıntı olan lezyonda sonrasında eritem ve ödemi takiben papül veya püstül oluşarak hızla ülseratif görünüm gelişir. GÜ, görünüm ve klinik olarak oral lezyonlara benzerler ancak OÜ göre daha büyüktür, dağınık kenarlı ve derindirler. OÜ'ye göre daha az sıklıkta tekrarlamakta olup skar bırakarak iyileşirler. En önemli belirtisi ağrı olmakla birlikte, bazen kadınlarda belirti göstermeyebilir. Kadınlarda en sık yerleşim yeri labiumlar olup vajina ve servikte de görülür. Ancak vajinada lokalizasyonu nedeniyle kanlı cerahatli akıntı olmakla beraber derin vajinal ülserler de üretra, mesane ve rektuma fistülizasyon geliştirebilmektedir. Erkeklerde ise lezyonlar %90 oranında skrotumda gelişirken, daha az sıklıkta glans peniste de lezyonlar görülmektedir. Perianal bölge ve inguinaldeki lezyonlar her iki cinste de görülebilir (71). Genital bölge ülserlerinin ayırıcı tanısında sifiliz, şankroid, HIV, HSV, eritema multiforme, lenfograduloma venerum gibi hastalıkların da göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

### 2.1.3.3 Deri bulguları

Deri lezyonları hastaların %80'inde görülür. Hastalıkta görülen deri bulguları arasında; papülopüstüler lezyonlar, Eritema nodozum benzeri lezyonlar (ENBL) ve yüzeysel tromboflebit, Sweet sendromu ve piyoderma gangrenozum sayılabilir. Bu bulgulardan biri veya birkaçının kombinasyonları görülebilir.

ENBL hastaların %50'sinde görülür, kadınlarda daha sıktır. Genellikle alt ekstremitelerin distalinde ve ayak bileğinde görülmekle birlikte daha az sıklıkta üst ekstremitelerde, kalçalarda da görülebilmektedir. Subkutan olarak yerleşim gösteren bu lezyonlar tekrarlar, lokal ısı artışı gösterir, ağrılı olur, genellikle ülserleşmeden ve pigmentasyon bırakarak birkaç haftada iyileşirler. Histopatolojik olarak dermis içinde ve subkutan dokuda pannikülit adı verilen cilt altı yağ dokusu inflamasyonu ve vaskülit bulguları görülür (20, 28, 69, 70).

Papülopüstüler lezyonlar hastaların %65-96'sında bulunur. Genellikle alt ekstremitelerde, gövde ve yüz bölgesinde olmaktadır. Eritemli zeminde yerleşmiş folikülit veya akneiform steril püstüllerle karakterizedir. Papül şeklinde olan lezyonlar 24-48



saat içerisinde püstüle dönüşürler (72). BH tanısı koyarken papülopüstüler lezyonlar ile akne vulgarisin ayırımının iyi yapılması gerekmektedir. Foliküler yerleşim göstermeyen, özellikle gövde ve ekstremitelere lokalize olan lezyonların, hastalık için özgün olduğu ve lökositoklastik vaskülitin temel histopatolojik değişiklik olduğu, lezyon bölgesindeki vasküler yapılarda belirgin bir immunoglobulin birikimi bulunduğu gösterilmiştir (69).

Yüzeysel tromboflebit Behçet hastalarının %10-20'sinde görülmektedir (73). Erkeklerde daha sık rastlanmakta olup ve genellikle alt ekstremitelerdeki ven trasesi boyunca lineer uzanan eritemli ağrılı bir endurasyon şeklinde görülür. Palpasyonla ven içinde trombus hissedilir. En sık etkilenen ven, vena safena magnadır. Yüzeysel gezici tromboflebit özelliğinde olabilir. Eğer tutulan bölüm kısa bir ven segmenti ise klinik olarak eritema nodozumdan ayırımı daha zor olabilir. Ayırıda dermal ultrasonografi faydalı olabilir (74). Yapılan histolojik incelemede ven içinde organize trombus materyali saptanmış ve ven lümeninde fibröz kalınlaşma, bazen de mononükleer hücre infiltrasyonu olduğu gösterilmiştir (75).

#### **2.1.3.4 Paterji testi**

BH'nın tanı kriterleri arasında yer alan Paterji testi Blobner tarafından ilk kez 1937'de minör bir travma sonrasında oluşan derideki nonspesifik bir hiperreaktivite yanıtı olarak tanımlanmıştır (76). Paterji testi steril şartlar altında, hastanın ön kol fleksör yüzünde damarsız ve kılsız bir bölgeye, 20 gauge veya daha küçük steril bir iğne kullanılarak 45 derecelik açıyla en az 2 ayrı noktaya batırılarak yapılır. Reaksiyon oluşabilmesi için iğnenin dermise kadar 5 mm girecek şekilde yapılması gerekmektedir. 24-48 saat sonra gözlenen 1-5 mm çapında, çevresinde eritemli bir halka ile çevrili papül veya steril püstül pozitif reaksiyon olarak kabul edilir. Endürasyon olmadan görülen eritem ise negatif sonuç olarak kabul edilir (71).

Testin pozitifliği coğrafi olarak farklılıklar göstermektedir. Türkiye, Japonya ve diğer Akdeniz ülkelerinde pozitiflik oranı %50-80 olmasına karşın, İngiltere ve Amerika'da pozitiflik daha az saptanmaktadır. Türk Behçet hastalarında özgüllüğü ve duyarlılığı oldukça yüksek bir test olarak kullanılabilir. Test erkeklerde kadınlara kıyasla daha şiddetlidir, ancak Paterji pozitifliği ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki yoktur. Paterji testinin değerlendirilmesini etkileyen pek çok faktör vardır.

İğnenin kalınlığı, iğne ucunun sivriliği, batırılma açısı, testin değerlendirilme süresi test sonucunu etkilemektedir. Paterji pozitifliği ayrıca hastalığın aktif dönemde olup olmamasına göre de değişir; genellikle ataklar sırasında pozitifken remisyon dönemlerinde negatif olabilir. Histopatolojik olarak incelendiğinde Paterji testinin pozitif olduğu bölgede nötrofil, eozinofil ve lenfositlerden oluşan miks tipte bir inflamatuvar bir sürecin olduğu ve püstüler reaksiyonun şiddetinin 24 saatte maksimum olduğu saptanmıştır (71, 77).

### **2.1.3.5 Göz bulguları**

BH'nın major bulgularından olan üveit klasik olarak üvea dokusuna lokalize inflamasyon olarak tanımlansa da hayati önemi olan retina, optik sinir ve hatta konjonktivanın da çoğunlukla üvea dokusundaki inflamasyonla birlikteliği bilinmektedir. Genel olarak BH tanısı alanlarda oküler tutulum sıklığı yaklaşık %50 civarındadır. Genç ve erkek hastalarda bu oran %70-80'e kadar yükselirken, ileri yaşlarda ve özellikle de kadın hastalarda oran %30'a kadar gerilemektedir. Erkeklerde körlüğe neden olma olasılığı da kadın hastalardan daha yüksektir. Göz tutulumu sıklıkla 2-4. dekadlar arasında yetişkinlerde görülmektedir. BH belirtileri başladıktan 2-3 yıl sonra ortaya çıkar ancak %10-20 hastada başlangıç bulgusu olup kronik, tekrarlayıcı ve granümatöz karakterdedir. BH'daki üveitlerde retinadaki vazo-oklüziv patolojiler sorumlu tutulmaktadır. BH'de göz tutulumu genellikle bilateraldir. Hem ön, hem de arka üveayı tutabileceği gibi çoğunlukla panüveit olarak ortaya çıkar. Göz tutulumu bulunan hastaların ancak %10-20'sinde körlüğe kadar gidebilen ağır bir seyir söz konusudur (78, 79). Hipopiyonlu ön üveit hastaların 1/3'ünde görülür. Diğer göz bulguları ise; iridosiklit, keratit, episklerit, sklerit, vitrit, vitröz hemoraji, retinal vaskülit, retinal ven oklüzyonu, retinal neovaskülarizasyon ve optik nörittir (76).

### **2.1.3.6 Vasküler tutulum**

BH çeşitli çaplarda hem arter ve hem de venleri tutan kronik, tekrarlayan, sistemik bir vaskülit olup hastaların %7-49'unda damar tutulumu gözlenmektedir. Çoğunlukla genç erkek hastalarda ortaya çıkar (67). Venöz tutulum arteryel tutulumla göre daha siktir. Alt ekstremitte venleri en sık tutulan venlerdir. Venöz trombozlar hastaların %7-33'ünde görülmektedir. Derin ven trombozu hastalığın başlangıcından

itibaren ortalama 7 yıl sonra gözlenmekte olup Paterji pozitifliği olan ve erkek cinsiyete sahip olan hastalarda daha sık olduğu bildirilmiştir (64). Trombozlar superior ve inferior vena kava, dural sinüs, femoral, subklavian, iliak, hepatik ve safen venede de görülebilir. Nadiren vena kava ve hepatik ven oklüzyonuna bağlı Budd–Chiari sendromu gelişebilir ki bu hastaların prognozu daha kötü seyreder. Trombüsün hasta olan damar duvarına inflamasyondan dolayı sıkı yapışmış olması nedeniyle tromboemboli nadir gelişir (64, 80, 81).

Arteriyel tutulum daha nadir görülmekle (%1-7) birlikte daha fazla morbiditeye neden olur. Arteriyel alanda görülen inflamatuvar olay akut ve destrüktiftir. Erkekler daha sık etkilenirler ve sigara önemli bir risk faktörüdür. Sırasıyla en sık pulmoner, femoral, popliteal, subklavian, karotid arterler daha nadiren de koroner arterler etkilenir. Cerrahi ve invaziv işlemler sonrası damar duvarında Paterji testindeki benzer patofizyoloji ile anevrizma, psödo-anevrizma ve pıhtı oluşumu gözlenebilmektedir. Bu nedenle hastalara tanı amacıyla konvansiyonel angiografii yerine BT angiografi ya da MR angiografi çekilmesi önerilmektedir. Arteriyel tutulumda anevrizma oklüzyondan daha sık gözlenir (64, 80, 81). Pulmoner arter anevrizmasında hemoptizi ana semptom olup bu hastalarda genelde tromboflebit de görülmektedir. Özellikle anevrizma çapı 3 cm'in üzerinde olduğunda yüksek mortalite hızına sahiptir. Pulmoner anevrizmanın ana semptomu hemoptizi olup genellikle tromboflebit ile birlikte (80). Behçet hastalarında kardiyak tutulum nadir olmakla birlikte koroner vaskülit, perikardit, endokardit, kapak hastalıkları, intrakardiyak trombüs ve ventriküler anevrizma gelişen olgular bildirilmiştir (80, 28).

BH her iki cinsi eşit olarak etkiler ancak erkeklerde daha ağır seyreder ve mortalite daha fazladır. Üveite bağlı görme kaybı, derin ven trombozları, periferik ve pulmoner anevrizmalar erkeklerde daha fazladır (67). Pulmoner arter anevrizma rüptürü ve SSS tutulumu mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Vasküler tutulumu olan hastalarda Paterji pozitifliği, yüzeysel tromboflebit, eritema nodosum, nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulum daha fazla görülürken, üveitli hastalarda daha az vasküler tutulum olmaktadır. Vasküler tutulumu olanların yaklaşık %25'inde 5 yıl içinde yeni bir vasküler patoloji gelişmektedir (82).

### **2.1.3.7 Nörolojik tutulum**

Nörolojik tutulum BH'de hastaların %10'undan daha azında görülür. Erkeklerde tutulum daha sık olup prognozu daha kötüdür. Nörolojik bulgular ortalama ilk 5 yıl içinde kendini gösterir (83). Serebral vasküler trombozlar ve parenkimal tutulum (%80) en sık rastlanan tutulum şekilleridir. Hastalardaki en sık semptom ise baş ağrısıdır. Nörobeçet en çok beyin sapını tutan parankimal hastalık şeklinde karşımıza çıkar. Nörobeçette hastalar daha çok piramidal, serebellar ve duyuşal semptomlarla başvururlar. Daha az olarak da %20 oranında baş ağrısı ve papil ödeme neden olan dural sinüs trombozu ile başvururlar. Arteriyel vaskülitler, aseptik menejit, ensefalit diğer tutulum şekilleridir. Arterit; iskemik serebrovasküler olaylara, anevrizmal dilatasyonlara ve subaraknoid kanamalara neden olabilmektedir. Hastalığın tanısında semptomların yanında BOS incelemeleri ve magnetik rezonans görüntülemeleri faydalıdır (84).

### **2.1.3.8 Gastrointestinal tutulum**

BH'da görülen GİS tutulumu İntestinal BH veya Entero-Behçet olarak adlandırılmaktadır. Türkiye'de seyrek görülmesine rağmen Japonya başta olmak üzere Uzakdoğu ülkelerinde daha sık görülmektedir. BH'nın GİS tutulumunda ishal, karın ağrısı, kabızlık, karında şişkinlik, rektal kanama, bulantı ve kusma ana semptom olup ülkemizde GİS tutulumu %1 civarındadır. Ateş, kilo kaybı, uykudan uyandıran ishal-karın ağrısı ve anemi gibi alarm semptomları olursa dikkatli olmak gerekmektedir. BH, gastrointestinal ülserleri tek veya çok sayıda, milimetrik veya büyük (> 2 cm), derin veya yüzeysel, oval veya lineer olabilir. BH'na bağlı ülserler en çok çekum, terminal ileum ve çıkan kolonda lokalizedir. Daha nadir olarak özafagus, mide tutulabilir ve pilor stenozu, perforasyon, fistül, kanama gibi komplikasyonlara neden olabilir. BH'nın GİS tutulumu; lokalizasyon, semptomatoloji ve morfoloji olarak Crohn hastalığına benzemektedir bu nedenle Crohn ile ayrımını yapmak gerekmektedir. Nadiren BH ile ilişkili Budd-Chiari sendromunda karın ağrısı, batında asit, hepatomegali saptanmaktadır (85).

### **2.1.3.9 Böbrek tutulumu**

BH'da böbrek tutulum sıklığı %0-55 arasında değişmektedir ve en sık rastlanan renal problem asemptomatik hematüri ve proteinüri olmakla birlikte glomerülonefrit,

amiloidoz, böbrek damar tutulumu, interstisyel nefrit, ilaç tedavisinin komplikasyonları ya da genitoüriner anormallikler gibi klinik manifestasyonlar sergileyebilmektedir. Glomerülonefriti olan hastalarda, lezyonlar IgA nefropatisinden kresentik glomerülonefrite uzanan bir değişkenlik göstermektedir. Böbrek tutulumu açısından rutin tam idrar tahlili bakılması gerekmektedir. Amiloidoz hastalığın prognozunu doğrudan etkilediği için akılda tutulması gereken önemli bir tutulumdur. BH'nda amiloidoz, glomerülonefrit ve renovasküler tutulum iyi tanımlanmış böbrek tutulum şekilleri olmasına rağmen, tedavileri diğer organ tutulumlarına göre daha zor olmaktadır (86).

#### **2.1.3.10 Kas ve İskelet sistem tutulumu**

BH' da eklem tutulumu olguların %10 - 40'ında görülür. Yurdakul ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada artrit sıklığı %39, artralji sıklığı %16 bulunmuştur (87). En sık tutulan eklemler ise diz, ayak bileği ve el bileği eklemleridir. Hastaların %60'ında tutulan eklem dizlerdir. En sık monoartiküler veya oligoartiküler tutulumla kendini gösterir (87). Artritlerde; eklem aralığında bol miktarda effüzyon toplanır, müsin pıhtı testi normaldir, inflamatuvar markerların düzeyi artar ve birkaç ay içinde geriler. Histopatolojik olarak sinoviyal hücre hiperplazisi ve mononükleer hücre infiltrasyonu görülmektedir. Genellikle noneroziv seyrederek ve deformite bırakmaz. Nadiren uzamış artrit ataklarına bağlı olarak erozyonlar görülebilir. Bazı vakalarda ise lokalize ya da yaygın myozit tablosu da görülebilmektedir (88).

1974 yılında Moll ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BH'nın spondilartropati spektrumu içinde yer aldığı öne sürülmüştür. BH'da sakroiliit ve ankilozan spondilit sıklığı, farklı yayınlarda oldukça değişkenlik göstermektedir. Bazı yayınlarda sakroiliit sıklığının arttığı gözlenirken, artmadığı yönünde de çalışmalar bulunmaktadır. Her iki hastalık grubunda da ana genetik risk faktörlerinin HLA antijenleri olması (HLA-B51 ve HLA-B27) ve tedavilerinde anti-TNF ilaçlara cevap vermesi ortak patofizyolojilerinin olduğunu düşündürmektedir (89).

#### **2.1.4 Tanı**

BH'da patognomonik bir laboratuvar tetkik olmadığı için tanısı klinik olarak konmaktadır. Günümüzde hala BH'nda, Uluslararası BH Çalışma Grubu'nun 1990'da

kabul edilen tanı kriterleri esas alınmaktadır. Bu sınıflamaya göre mukokutanöz lezyon ve pozitif Paterji testi çok önemli iken daha nadir görülen vasküler tutulum, artrit, tromboflebit ve SSS tutulumu kriterler içine dahil edilmemiştir. Daha sonraları Paterji testinin çıkarılıp yerine sistemik organ tutulumunun konması önerilse de hala bu tanı kriterleri güncelliğini korumaktadır. Bu kriterlerin duyarlılığı %91 olup, özgüllüğü ise %96 olarak bildirilmiştir. Kriterlere göre tekrarlayan OÜ'nün yanında, tekrarlayan GÜ, göz lezyonu, cilt lezyonu, Paterji pozitifliği kriterlerinden en az ikisinin olması gerekir (90) (Tablo 1). Laboratuvar olarak hastalığın aktif olduğu dönemlerde anemi, lökositoz, akut faz reaktanları olan sedimantasyon hızı, C-reaktif protein, bazı sitokin düzeylerinde artış saptanabilir. HLA B51 ise arada kalınan hastalarda tanıyı kolaylaştırmak için kullanılabilir.

**Tablo 1.** 1990'daki Uluslararası BH Çalışma Grubu'nun Tanımladığı Tanı Kriterleri

|  |   |
|--|---|
| <b>1. Tekrarlayan oral ülserler</b>    | Yılda 3 kez oluşan hekim veya hasta tarafından gözlenen major, minör veya herpetiform ülser ve buna ek olarak en az iki semptom |
| <b>2. Tekrarlayan genital ülserler</b> | Hasta veya hekim tarafından gözlenen ülser veya skar oluşumu  |
| <b>3. Göz lezyonları</b>               | Anterior/posterior üveit veya retinal vaskülit  |
| <b>4. Deri lezyonları</b>              | Eritema nodosum, psödofollikülit, papülopüstüller lezyon, akneiform nodül   |
| <b>5. Paterji testi</b>                | 24-48 saat içinde doktor tarafından okunan püstül   |

### 2.1.5 Prognoz

BH klinik seyri ve prognozu çok değişkendir. Hastalık erkeklerde ve gençlerde daha kötü seyretmektedir. BH'nın prognozu yeni immünsüpresif tedavilerin kullanıma girmesi ile daha iyi hale gelmiştir. Genellikle OÜ, GÜ ya da göz tutulumu ilk ortaya çıkan bulgulardır. Göz semptomları geç dönemde kronikleşir, uzun dönemde körlükle sonuçlanabilir. Bir çalışmada hastaların %74'ünde 6-10 yıl içinde körlük geliştiği görülmüştür. Nörolojik tutulum fonksiyon kaybı ve mortaliteye neden olmaktadır. Vasküler tutulum hastalığın en önemli mortalite nedenleri arasındadır. Vasküler tutulum

ve SSS tutulumu hastalığın ileriki zamanlarında ortaya çıkar. İlk 5-7 yılda ataklar siktir, sonrasında ataklar arası uzar. BH'nda en fazla mortalite oranı Türkiye'den (%9.8) bildirilmekle beraber ani ölüme yol açan anevrizma rüptürü veya trombozla giden büyük damar vaskülitisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hastalık 4. dekattan sonra daha iyi seyreder; remisyon süresi uzar, nüksün şiddeti ve mortalite hızı azalır. Pulmoner arter anevrizması önceleri kötü prognoz göstergesi iken; erken tanı, steroid ve diğer immüsupresif tedavilerin kullanımı ile sağkalım oranı artmıştır (30, 91, 92).

### **2.1.6 Tedavi**

BH'nin tedavisinde asıl hedef semptomların kontrol edilmesi, inflamasyonun erken dönemde baskılanarak kalıcı organ hasarının önlenmesidir. Verilecek tedavi hastanın kliniğine, tutulan organa, tutulum şiddetine, yaşa ve cinsiyete göre değişmektedir. Erkeklerde özellikle genç yasta BH önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle özellikle yaşamı tehdit eden SSS, damar ve göz tutulumu gibi ciddi organ tutulumlarında daha agresif tedavi verilmesi gerekmektedir (67, 80).

Tedavi topikal ve sistemik tedavi olarak kabaca ikiye ayrılmakta olup var olan inflamasyonu azalmak için aslında ön planda sistemik tedavinin verilmesi gerekmektedir. Kortikosteroidler özellikle üveit atağında, vasküler tutulum olduğunda, nörobekçet gibi klinik durumlarda diğer immüsupresif tedavilerle kombine edilebilir. ENBL tedavisinde orta doz steroid faydalı olmaktadır. Bu tedavi ile uzun süre kullanımı sonrasında sık komplikasyon gelişmesi ve asıl patogenetik süreçleri düzeltmeyip atak sıklığı ile sekel bırakma olasılığını arttırması bir dezavantajdır. Diğer kullanılan tedaviler ise; kolşisin, azotiyopürin, siklosporin A, takrolimus, siklofosfamid, dapson, interferon, anti-TNF'lerdir. Hastalığın tutulum yerine göre verilen tedaviler Tablo 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.** Behçet Hastalığı'nda uygulanan tedaviler (93)

| <b>Tutulmuş yer</b>           | <b>Verilen tedavi</b>   |
|-------------------------------|---|
| Deri ve mukoza tutulumu       | Kolşisin, Azatiyopürin, Siklosporin, Dapson, Talidomid, İnterferon  |
| Eklem tutulumu                | Kolşisin, NSAİİ*, Sülfasalazin, Kortikosteroid, Azatiyopürin, İnterferon, TNF- $\alpha$ inhibitörleri               |
| Göz tutulumu                  | Topikal kortikosteroid, Sistemik kortikosteroid, Siklosporin, Azatiyopürin, TNF- $\alpha$ inhibitörleri, İnterferon |
| GİS tutulumu                  | Sülfasalazin, Azatiyopürin, Kortikosteroid, Talidomid, TNF- $\alpha$ inhibitörleri, Cerrahi                         |
| Vasküler ve nörolojik tutulum | Sistemik kortikosteroid, Siklofosamid, Azatiyopürin, TNF- $\alpha$ inhibitörleri                                    |

\*NSAİİ: Non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlar

## **2.2 Rekürren Aftöz Stomatit**

RAS, periyodik olarak oral kavitede ortaya çıkan ve kendiliğinden iyileşen tek veya çok sayıda ülserlerdir. Esas olarak keratinsiz mukozayı içeren inflamasyon şeklinde yüzeysel ve yuvarlak ülserler görülmektedir (94). Non-keratinize oral mukozanın epidermal tabakasındaki küçük lezyonlarda yemek yeme zorluğu, çiğneme ile artan ağrı görülebilir ve lezyonlar genellikle ağızda 7-14 gün kalırlar. RAS'ın en önemli özelliği tekrar etmesidir (95).

### **2.2.1. Epidemiyolojisi ve Nedenleri**

RAS, toplumda %5-66 değişen sıklıkta görülmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda erişkin bireylerde %0.85 ve çocuklar ile adolesanlarda %1.5 oranında bildirilmiştir. RAS'ın tekrarlayıcı karakterde olması nedeniyle prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Yetişkin hastalar içinde kadınlarda sık görülmektedir. 40 yaşın altında, beyaz ırkta, sigara içmeyenlerde ve yüksek sosyoekonomik düzeye sahip bireylerde RAS daha sık görülmektedir. RAS başlangıcı 5 yaşın altında olanlarda prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir (96).



RAS etiyojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Daha önceleri RAS'ın rekürren HSV infeksiyonunun bir formu olduğu düşünölmüş ancak son yıllarda RAS geçirmiş kişilerde yapılan incelemelerde bu rahatsızlığın immün komplekslerle ilgili olduğu ortaya çıkmıştır. Hastaların %40'nın ailesinde RAS hikâyesi vardır. Ailesel hikâyesi olan hastalarda OÜ'ler daha erken yaşta ve daha şiddetli semptomlarla görülür. Genetik olarak spesifik HLA antijenlerinin RAS'lı hastalarda tespit edildiği ve özellikle HLA-DR-7, HLA-B 51 ve HLA-CW7'nin antijeninde artma saptanmıştır (95). İlaçlardan nadiren de olsa NSAİİ'lar RAS'a benzer ülserlere neden olmaktadır. Beta blokerlerle OÜ'ler arasında da bir ilişki olabileceği öne sürölmüştür. Boulingez ve arkadaşların yapmış oldukları bir çalışmada, RAS oluşmasında kaptopril, altın tuzları, nikorandil, niflumik asit, fenindione, fenobarbital, piroksikam, sodyum hipoklorid'in etkili olduğunu öne sürmüşlerdir (97). Pang ve arkadaşların yapmış oldukları bir çalışmada, RAS'lı 75 hastanın serumlarındaki çinko seviyesinin düşük olduğunu tespit etmişler ve çinko sülfat desteği ile RAS'ta iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. Hematolojik olarak özellikle serum demir, folat, B12 vitamini eksikliğinin RAS'lı hastalarda etiyojik faktör olabileceği bildirilmiştir (95). RAS'lı hastaların % 8-12'sinde serumdaki demir seviyesinin düşük olduğu görölmüş, % 28.2'sinde B1, B2 ve/veya B6 vitamin eksikliği olduğu gözlenmiştir. Sigara içilmesine bağılı olarak keratinizasyonun artmasının travmalara karşı direnci yükseltmesi, sigara kullanan bireylerde RAS'ın daha az görölmemesinin bir nedeni olabilir (98). Anksiyete, depresyon, stres ile RAS'ın tekrar etmesi arasında bir ilişki vardır. Literatürde stresin RAS gelişmesinde önemli bir rolünün olduğu bildirilmiştir (99). Dental tedaviler, diş fırçalama, sert yiyecekler, enjeksiyonlar gibi lokal travmalardan sonra aftöz ülser gelişebilir (100) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Rekürren aftöz stomatit oluşumunda etkili olan faktörler

|                         |  |
|-------------------------|--|
| 1. Çevresel faktörler   | Sigara kullanımı, stres, lokal travma            |
| 2. İyatrojenik sebepler | Kemoterapi, radyasyon yaralanması                |
| 3. Aile ve genetik      | HLA-DR-7, HLA-B 51 ve HLA-CW7                    |
| 4. Yiyecek allerjisi    | İnek sütü, çikolata, fındık, peynir, konserve    |
| 5. İlaçlar              | NSAİİ*, beta blokerler, kaptopril, altın tuzları |
| 6. Hematolojik          | Demir, folat, B12 vitamin eksiklikleri           |
| 7. Çinko eksikliği      |  |

\*NSAİİ: Non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlar

### 2.2.2 Klinik Bulgular

RAS tipik lezyonları, oral mukozada yerleşen, ağrılı, çapları 1 mm'den 1 cm'ye kadar değişen, keskin sınırlı, üzeri psödomembranla kaplı oval ya da yuvarlak ülserasyonlardır (96). Üç ana klinik form tanımlanmıştır: Minör, major ve herpetiform ülserler. Minör aftlar, RAS hastalarının yaklaşık %80'inde görülür. Çapları 5 mm'den küçüktür ve genellikle labial, bukkal mukoza ya da ağız tabanına yerleşirler. 10-14 günde skar bırakmadan iyileşirler. Çocukluk çağının en sık görülen RAS formudur. Major aftlar, RAS'ın daha nadir ve ciddi formudur, %10-15 sıklıkla görülür. "Periadenitis mucosa necrotica recurrens", "Sutton hastalığı" olarak da adlandırılmaktadır. Çapları 1 cm'yi aşabilir. Oral mukozada her yere yerleşebilir, ancak dudak, yumuşak damak ve farenks girişi daha sık görüldüğü bölgelerdir. İyileşmeleri 6 haftayı bulur ve genellikle skar bırakırlar. Başlangıç yaşı çoğunlukla puberte sonrasıdır. Üçüncü form herpetiform aftlardır ve %5-10 sıklıkla en az görülen formudur. Multipl, küçük, ağrılı ve yayılmaya meyilli lezyonlardır. Bütün oral kaviteyi kaplayabilirler. 100'den fazla sayıda olabilirler ve 2-3 mm çapında lezyonlar birleşip, irregüler ülserasyonlar oluşturma eğilimindedirler. 10-14 gün içinde skar bırakmadan iyileşirler. En çok HSV enfeksiyonu ile karışırlar. Kadınlarda daha siktir ve major ve minör aftlara göre daha geç yaş başlangıç bildirilmiştir. Ayrıca tekrarlayan herpetiform aft varlığında altta yatan sistemik bir hastalıktan şüphenilmelidir (96,101).

RAS'ın klinik özelliklerini 4 aşamaya ayırmıştır;

**Başlangıç Dönemi:** RAS'ın oluşmaya başlamasındaki ilk 24 saati içine alır. Lezyonun gelişeceği alanda yanma hastanın dikkatini çeker. Mikroskopik olarak, mononükleer hücreler epiteli infiltrate etmeye başlar ve ödem gelişir.

**Ülserasyon Öncesi Dönem:** İlk 18-72 saat boyunca gelişir. Bu dönemde, etrafını çeviren reaktif eritematöz halka ile makül ve papül gelişir ve ağrının şiddeti gittikçe artar.

**Ülseratif Dönem:** Birkaç günle 2 hafta arasında direnç gösterir. Papül ülser olur ve azalan ağrı ile birlikte üzeri fibromembranöz kabukla kaplanır.

**İyileşme Dönemi:** Bu dönem 4-35 gün arasında değişir. Ülser epitel ile kaplıdır ve yara iyileşmesi başlar. Sıklıkla iz bırakmadan iyileşir. RAS'da bütün lezyonlar iyileşir ve yenisi çıkar (102).

### 2.2.3. Histopatoloji

RAS'ların histopatolojisi karakteristiktir, ancak patognomonik değildir. Fibrinopürülan bir materyalle kaplı epitelyal bir devamsızlık vardır. Bağ dokusunda lenfosit, histiyosit ve nötrofillerden oluşan karışık bir inflamatuvar infiltrat ve artmış vaskülarite mevcuttur. Bu inflamatuvar hücreler aynı zamanda perivasküler yerleşim de göstermektedir (96).

### 2.2.4. Tanı

RAS'ın tanısında; anemnez, muayene ve bazı testlerin sonucu önemlidir. Tanıda en önemli nokta doğru ve ayrıntılı anemnezdır. Başlatan faktörler, lezyonların sıklığı, lezyonları azaltan veya arttıran faktörler belirlenmelidir. Başka sistemik özellikleri olan hastalarda multidisipliner yaklaşım önemlidir. Kesin tanı için kan tahlilleri ve nadiren oral kültürler veya biyopsi yapılabilir (103). Birçok vakada herpetik lezyonlarla aftöz stomatit birbirinden ayrılabilir. RAS, genellikle keratinsiz oral mukozada ortaya çıkarak; yemeyi, konuşmayı ve yutkunmayı engelleyecek kadar ağrıya neden olabilir. Lezyonlar başlamadan önce lezyon yerinde lokal bir rahatsızlık ortaya çıkar. Ağrının şiddeti değişkendir ve genellikle lezyonun boyutundan bağımsızdır. RAS, günler veya aylar içinde tekrarlayan bir veya daha fazla, ağrılı ülserlerle karakterizedir. Akut ülserlerin çoğu tedavi gerektirmeden kendiliğinden iyileşir fakat ortaya çıkış nedeninin

anlaşılması lezyonların tekrarlamasının veya ülserlerin kronikleşmesinin önlenmesinde önemlidir (104).

### **2.2.5. Rekürren Aftöz Stomatitli Hastaya Yaklaşım**

Araştırmacılar artık RAS'ın tek bir hastalık olmadığını, benzer klinik bulguları olan çeşitli patolojik durumlar olduğunu düşünmektedir. Ağızda RAS'ı olan hastaların ayırıcı tanısında çeşitli hastalıklar göz önüne alınmalıdır. Üveit, GÜ, konjunktivit, artrit, ateş veya adenopati ile birlikte görülen aftöz stomatitlerde altta yatan daha olası sistemik hastalıklar araştırılmalıdır. BH, sistemik lupus eritematozis, Çölyak hastalığı, nötropeni ve Crohn hastalığı gibi tekrarlayan ağız içi ülser görülen hastalıklardan ayırt edilmelidir. Behçet hastalığında görülen OÜ, RAS'te görülen aftlarla aynı klinik özellikler gösterir. Bu sebeple RAS saptanan bütün hastalar BH'nin diğer bulguları yönünden sorgulanmalı, Paterji testi yapılmalı göz ve varsa diğer BH sistemik tutulumları açısından incelenmelidir (96).

RAS terimi ise, altta yatan sistemik bir hastalık yokluğunda oluşur. Ancak RAS benzeri tekrarlayan oral ülserasyonlar başka sistemik hastalıkların bulgusu olabilir. Gluten enteropatisi/Çölyak hastalığı tekrarlayan oral aftlar ile seyrederek ciddi malnutrisyon, anemi, kronik diyare, karın ağrısı diğer tipik bulgularıdır. Hasta bu bulgular açısından sorgulanmalıdır. Tekrarlayan oral aftlar ile seyreden bir diğer hastalık grubu inflamatuvar barsak hastalıklarıdır. Hastalar karın ağrısı, hematokezya, ateş açısından sorgulanarak gerekirse endoskopi ile biyopsi yapılabilir (96). Üç haftadan uzun süren aftöz lezyonları olan hastalarda neoplazi, immun yetmezlik ve beraberinde HSV, CMV enfeksiyonları, sifiliz, tuberküloz, derin mantar enfeksiyonları, layşmanyazis ile vaskülit gibi ciddi sistemik hastalıklar araştırılmalıdır. Yine üç haftada uzun süren aftöz lezyonlarda, lökoplaki, liken planus, pemfigus açısından hasta tekrar değerlendirilmeli; biyopsi alınarak histopatolojik ve immunofloresan ile histokimyasal inceleme yapılmalıdır (105).

### **2.3 Calprotectin**

Calprotectin, L1 antijen, MRP-8/14, calgranulin ve kistik fibrozis antijen olarak da bilinen sitoplazmik bir proteindir (106). İlk kez 1973 yılında kistik fibrozis antijen adı ile tanımlanan protein, 1980 yılında ilk olarak granülositlerden elde edilmiş ve L1

antijen olarak tanımlanmıştır. 1988 yılında ise Wilkinson MM. ve arkadaşları bu proteine calgranulin ismini vermişlerdir (107). Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar ile ortaya çıkarılan kalsiyum bağlama kapasitesi ve antimikrobiyal etkisi ile calprotectin adını almıştır. S-100 protein ailesinden olan calprotectin, nötrofil ve monositlerden elde edilir (108).

### **2.3.1 Hücre ve dokulardaki dağılımı:**

Calprotectin, insan vücudunda devam eden inflamasyon esnasında serum, plazma, sinoviyal sıvı, idrar, gayta ve tükürük gibi çeşitli yerlerde tespit edilmiştir. Çoğunlukla myelomonosit hücreler, keratinositler ve epitel hücrelerinde bulunmaktadır. Aynı zamanda granulosit ve monosit yüzey membranlarında görülmektedir (109). Dişeti oluşu sıvısında ve tükürükte calprotectin bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (15).

### **2.3.2 Yapısı ve Fonksiyonu:**

Calprotectin, lökosit, makrofaj ve epitel hücreleri tarafından üretilen, MRP8 ve MRP14 olarak adlandırılan ve kalsiyum bağlayan iki altgruptan oluşur. Bu moleküler kompleks nötrofillerin sitozolik proteinlerinin %45'ini oluşturur. Calprotectin'in antimikrobiyal ve apoptozisi başlatıcı özellikleri vardır. Çinko bağlayarak matriks metalloproteinazları ile embriyo gelişiminde, yara iyileşmesinde, anjiogenezde, inflamasyon ve kanserde rol oynayan çinko bağımlı enzimleri inhibe eder. Bu yönüyle vücuttaki birçok fizyolojik sürecin düzenlenmesinde görev alır (110). Calprotectin aynı zamanda çinko ile yarışarak mikrobiyal çoğalmayı durdurur. Nötrofil ve diğer calprotectin taşıyan hücrelerin sitoplazmalarına mikrobiyal ajanların girmesini engeller (111).

Nötrofillerden calprotectin'in ekstraselüler olarak salgılanmadığını, daha çok hücre parçalanması ve ölümü sonucu salındığını gösterilmiştir (109). Calprotectin'in inflamatuvar reaksiyonlarda önemli bir mediyator olduğu görülmüştür (112). Nötrofil aktivasyonu sırasında myeloid hücrelerin transendotelyal migrasyonunda veya monositlerin endotelyal adezyonunda rol oynamaktadır. Calprotectin'in bir diğer önemli proinflamatuvar özelliği ise kemotaktik özelliğe sahip olmasıdır (113). İnflamasyonla ilgili birçok patolojik olguda calprotectin seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir (114).

Romatoid artrit hastalarında plazma ve sinoviyal sıvıda calprotectin seviyesi normalden yüksek bulunmuştur. Bunlar bize calprotectin'in birçok inflamatuvar hastalıkta potansiyel belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Calprotectin'in fizyolojik fonksiyonu tam bilinmese de, septisemi, pnomoni, kistik fibrozis ve idrar yolu enfeksiyonu gibi patolojik olgularda hastanın idrar, feces ve plazma seviyelerinde calprotectin'in ciddi artışı gözlenmektedir. PMNL'lerden salınan calprotectin'in kandida ve bu gibi patojenlerin büyümesinde engelleyici etkisi olduğundan, bu proteinin immun sistem üzerine etkili olduğu düşünülmektedir (115). Eversole LR. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, immunpatogen, virus ve mantarların sebep olduğu mukozal inflamasyonlarda, epitel hücreleri ile ilişkili olan calprotectin'in artışı incelemişler ve inflamasyon olan bölgelerde veya bakteri invazyonu olan bölgelerde calprotectin'in yüksek seviyelerde olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda bu çalışmada kolonilerin altındaki epitel hücrelerinde yüksek sayıda calprotectin'e rastlamışlar fakat calprotectin içeren epitel hücreleri içinde herhangi bir koloni invazyonu görülmediğini bildirmişlerdir. Bu proteinin, myelomonositlerde, epitelyum hücrelerinde, oral/gingival keratinositlerde ve bazı doku sıvılarında bulunduğu gösterilmiştir (17).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Hastalara Ait Özellikler

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi, Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Bilim dalı tarafından takip edilen 18-65 yaşları arasında Behçet hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre BH tanısı konan OÜ’i olan 35 Behçet hastası, 35 tane OÜ’i olmayan Behçet hastası, Gaziantep Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi’ne herhangi bir nedenle başvurup RAS’ı olan 31 hasta ve sağlıklı kontrol grubu olarak ağızda ülseri olmayan 30 kişi alındı. Çalışmaya farklı bir nedenle OÜ’sü olanlar, kronik farklı bir hastalığı olanlar dahil edilmedi. Çalışma protokolünün amacı, materyal ve metodları, gönüllü bilgilendirme metninin gözden geçirilmesi sonucunda, Helsinki Deklarasyonu Kararları’na, Hasta Hakları Yönetmeliği’ne ve Etik Kurallarına uygun olarak tasarlandığına ilişkin Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan 06.11.2012 tarihli ve 403 sayılı etik kurul onay belgesi alınmıştır.

#### 3.2 Laboratuvar Parametreleri

Hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun ağızlarında aft olduğu dönemlerde eş zamanlı olarak calprotectin bakılmak üzere tükürük ve kan örneği alındı. Her hastadan yaklaşık 5-10 cc kan örneği ile 2-7 cc tükürük örneği alındı. Çalışma için antikoagülsüz tüpe alınan kan örnekleri oda sıcaklığında 20 dakika bekletildikten sonra 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilip serum kısmı ayrıldı. Ayrılan serum etiketlenmiş ependorf tüplere alınarak -80 °C’ de saklandı. Tükürük örnekleri de Gaziantep Üniversitesi Dış hekimliği tarafından alıp santrifüj edildikten sonra önce -20 daha sonra da -80 C’de saklandı.

Hastaların demografik verileri, sigara kullanım öyküsü, oral ülser sayısı, oral ülserin tipi, periodontolojik durumu ve aldığı tedaviler bir forma kaydedildi.

#### 3.3 Calprotectin Tayini

Gaziantep Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarı’nda çalışma için alınıp ayrılan tükürük ve serum örnekleri derin dondurucudan alınıp oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Serum örneklerinde calprotectin (Biolegend, Kanada)

düzeyi ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak ölçüldü. Bu kit insan calprotectin düzeyini 3 saatte kantitatif sandiviç enzim immünoassay tekniğiyle ölçmektedir. İnsan calprotectin'ine spesifik bir poliklonal antikor ile önceden kaplanmış mikropłaka kullanıldı. Serum örnekleri tampon çözeltisi ile 40 kat, tükürük örnekleri ise 1000 kat seyreltildi. Calprotectin standartları (200,0; 100,0; 50,0; 25,0; 12,5; 6,25 ve 3,125ng/mL) ve örnekler immobilize antikor ve calprotectin'e spesifik biyotinlenmiş poliklonal antikor arasına sıkıştırıldı. Bir saat beklenip bağlanmayan tüm materyaller yıkanarak uzaklaştırıldı ve calprotectin antikor çözeltisi eklendi. Yarım saat beklenip bağlanmayan tüm materyaller tekrar yıkanarak uzaklaştırıldı ve Avidin HRP B çözeltisi eklendi. Sonrasında yarım saat daha beklenip bağlanmayan tüm materyaller tekrar yıkanarak uzaklaştırıldı ve substrat solüsyonu eklendi. Renk oluşması için karanlıkta bekletilip, asit çözeltisi eklenerek reaksiyon durduruldu. Renk yoğunluğu spektrofotometrik olarak ELISA okuyucu (Biotek Instruments, ABD) ile 450 nm'de okundu. Hastaların ve kontrollerin calprotectin düzeyleri standart grafik yardımıyla hesaplandı.

### **3.4 İstatistiksel Analiz**

Tamııcı istatistik olarak sayı, yüzde, ortalama±standart sapma değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 18.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı.  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu One sample Kolmogorov-Smirnov ile test edildi. Verilerin özetlenmesinde sayı, yüzde, ortalama±standart sapma kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-Kare testi ile test edildi. Normal dağılıma sahip olan sayısal veriler için 2 bağımsız grup arasında Student's t independent testi uygulandı. Normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi, 2'den fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır. Kruskal-Wallis'e göre anlamlı çıkan gruplar arasında hangi grupta anlamlı fark olup olmadığına bakılmak üzere Bonferroni düzeltmesi yapıldı ve  $p<0.013$  altı anlamlı kabul edilerek tekrar 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile test edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Romatoloji Bilim dalı ve Diş Hekimliği Fakültesi tarafından belirlen 31 adet RAS'li hasta, 35 adet OÜ'ü olan Behçet hastası, 35 adet OÜ'ü olmayan Behçet hastası ve 30 adet sağlıklı kontrol grubunun serum ve tükürük örneklerindeki calprotectin düzeyleri ölçüldü. Behçet hastalarının aftı olup olmaması yönünden aktif ve remisyonda olarak sınıflandırıldı.

Çalışmaya toplam 131 gönüllü alındı. Hastaların cinsiyetleri (kadın/erkek) RAS grubunda 13/18, Behçet aktif grubunda 17/18, Behçet remisyon grubunda 13/22, sağlıklı kontrol grubunun ise 13/17 olup gruplar arasında cinsiyet yönünden anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 4).

RAS grubunun yaş ortalaması  $28.51\pm6.86$ , Behçet aktif grubunun yaş ortalaması  $33.48\pm9.08$ , Behçet remisyon grubunun yaş ortalaması  $33.62\pm8.94$ , sağlıklı kontrolün yaş ortalaması ise  $29.38\pm7.60$  yıl olarak saptandı. Grupların yaşları arasında da istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Grupların Demografik verileri

|                              | RAS<br>n=31 | Behçet<br>Aktif<br>n=35 | Behçet<br>Remisyon<br>n=35 | Sağlıklı<br>Kontrol<br>n=30 | <i>p</i> |
|------------------------------|-------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------|
| Cinsiyet<br>(kadın/erkek)    | 18/13       | 18/17                   | 22/13                      | 17/13                       | 0.814    |
| Sigara<br>(İçiyor/İçmiyor)   | 2/29        | 6/29                    | 10/25                      | 3/27                        | 0.070    |
| Yaş (yıl)                    | $28.5\pm6$  | $33.4\pm9$              | $33.6\pm8.9$               | $29.3\pm7$                  | 0.838    |
| Hastalık süresi (yıl)        | $5.4\pm4.4$ | $5.22\pm5$              | $4.54\pm2.7$               | -                           | 0.428    |
| RAS: Rekürren aftöz stomatit |             |                         |                            |                             |          |

Hastaların 21'i (%16) sigara kullanırken, 110'u (%84) sigara içmiyordu. Gruplar arasında bakıldığında sigara yönünden anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 4).

Sigara içenler ve içmeyenlerin serum ve tükürük Calprotectin düzeyleri incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ülser tiplerine göre incelendiğinde oral aftı olmayan 65 (%49.6) hasta, minör aftı olan 54(%41.2) hasta, major aftı olan 10(%7.6) hasta, herpetiform aftı olan ise 2 (%1.5) hasta olduğu saptandı.

Hastalık süresi RAS'ta  $5.4\pm 4.4$ , Behçet aktifte  $5.22\pm 5.1$ , Behçet remisyonda  $4.54\pm 2.7$  yıl olarak saptandı ve gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4).

Periodontolojik durum incelendiğinde ise ağız sağlığı iyi olan 64 (%48,9) kişi, Gingivitis'i olan 42 (%32.1) kişi, Kronik Periodontitis'i olan 25 (%19.1) kişi bulunmaktaydı. Bu grupların serum ve tükürük Calprotectin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 5).

Tükürükte bakılan ortalama calprotectin düzeyi RAS grubunda  $71.85\pm 37.17$  ng/L, Behçet aktif grubunda  $81.66\pm 34.08$  ng/L, Behçet remiyon grubunda  $60.64\pm 38.34$  ng/L, sağlıklı kontrol grubunda ise  $26.53\pm 17.8$  ng/L olarak saptandı (Tablo 6).

Serumda bakılan ortalama calprotectin düzeyi RAS grubunda  $6.27\pm 3.22$  ng/L, Behçet aktif grubunda  $6.23\pm 2.76$  ng/L, Behçet remiyon grubunda  $4.51\pm 2.67$  ng/L, sağlıklı kontrol grubunda ise  $1.62\pm 0.7$  ng/L olarak saptandı (Tablo 7).

**Tablo 5.** Periodontolojik durum ile Calprotectin düzeyi

|                             | Sağlıklı kontrol<br>n=64 | Gingivitis<br>n=42 | Kronik Periodontitis<br>n=25 | <i>p</i> |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------|------------------------------|----------|
| Tükürük Calprotectin (ng/L) | $60.29\pm 5.44$          | $56.85\pm 4.62$    | $70.29\pm 7.63$              | 0.950    |
| Serum Calprotectin (ng/L)   | $4.73\pm 0.38$           | $4.99\pm 0.51$     | $4.29\pm 0.58$               | 0.644    |

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu hariç tüm gruplar arasında periodontolojik durum ile calprotectin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Tüm gruplar ile sağlıklı kontrol grubu arasında ise periodontolojik durum arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ).

RAS ve Behçet aktif grupları arasında bakılan tükrük calprotectin düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 6). Behçet aktif grubunda tükrük calprotectin seviyeleri RAS grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). RAS ve Behçet remisyon arasında bakılan tükrük calprotectin düzeyi açısından da anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 6). Behçet aktif ile Behçet remisyon arasında yapılan karşılaştırmada ise tükrük calprotectin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptandı ( $p<0.05$ ). Aynı şekilde RAS ve sağlıklı kontrol grubu arasında da tükrük calprotectin düzeyi arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Gruplar arasında Tükrük Calprotectin düzeyleri

|  | RAS<br>n=31 | Behçet<br>Aktif<br>n=35 | Behçet<br>Remisyon<br>n=35 | Sağlıklı<br>Kontrol<br>n=30 | <i>p</i>   |
|--|-------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|--|
| Tükrük<br>Calprotectin<br>(ng/L)   | 71.85±37.17 | 81.66±34.08             | 60.64±38.08                | 26.53±17.8                  | 0.203*<br>0.197**<br><b>0.001***</b><br><b>0.005****</b> |
| RAS: Rekürren aftöz stomatit<br>* RAS-Behçet Aktif, **RAS-Behçet Remisyon, *** RAS-sağlıklı kontrol, **** Behçet Aktif-Behçet Remisyon |             |                         |                            |                             |  |

RAS ve Behçet aktif grupları arasında bakılan serum calprotectin düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 7). RAS ve Behçet remisyon arasında bakılan serum calprotectin düzeyi açısından ise anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 7). Behçet aktif ile Behçet remisyon arasında yapılan karşılaştırmada ise serum calprotectin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 7). RAS'lı grubun serum calprotectin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü ve her iki grup arasında da istatistiksel olarak fark mevcuttu ( $p<0.05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Gruplar arasında Serum Calprotectin düzeyleri

|  | RAS<br>n=31 | Behçet<br>Aktif<br>n=35 | Behçet<br>Remisyon<br>n=35 | Sağlıklı<br>Kontrol<br>n=30 | <i>p</i>  |
|--|-------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|---|
| Serum<br>Calprotectin<br>(ng/L)  | 6.27±3.22   | 6.23±2.76               | 4.51±2.67                  | 1.62±0.77                   | 0.908*<br><b>0.020**</b><br><b>0.001***</b><br><b>0.009****</b> |
| RAS: Rekürren aftöz stomatit<br>*RAS-Behçet Aktif, **RAS-Behçet Remisyon, ***RAS-sağlıklı kontrol, **** Behçet Aktif-Behçet Remisyon |             |                         |                            |                             |   |

RAS ve Behçet aktif grupları arasında bakılan ülser tipi ve periodontolojik durum açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ancak ülser sayısında her iki grup arasından anlamlı bir fark vardı ( $p<0.05$ ). RAS ile Behçet remisyon arasında periodontolojik durum yönünden anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Bununla beraber ülser sayısı ve ülser tipi ile arasında ise anlamlı bir fark saptandı ( $p<0.05$ ). RAS ile sağlıklı kontrol grubundaki periodontolojik durum, ülser sayısı ve ülser tipi arasında da anlamlı bir fark saptandı ( $p<0.05$ ).

RAS grubunda hastaların aft sayısı ile calprotectin düzeyi arasında yapılan analiz sonucunda anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Buradaki esas alınan kriter başvuruftaki aft sayısı 1'den fazla olduğunda calprotectin düzeyinin daha yüksek çıkıp çıkmayacağını ortaya koymaktı ancak böyle bir ilişki tespit edilmedi.

Behçet'te bakılan calprotectin düzeyi ile aft sayısı arasında da anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Yani Behçet hastalarının olduğu grupta da aynı RAS grubundaki gibi aft sayısı ile calprotectin düzeyi arasında anlamlı bir fark yoktu.

Tedavi yönüyle hastalar karşılaştırıldığında ise RAS'lı hastaların 25 tanesi kolşisin kullanırken 6 tanesi kullanmıyordu. RAS'lı grupta diğer gruplardan farklı olarak kolşisin dışında ilaç tedavisi verilmemişti. Behçet aktif olan ve Behçet remisyon olan gruplarda kullanılan ilaçlar ise kolşisin, steroid, azotiyopurin, interferondan oluşmaktaydı. Behçet aktif ve remisyon gruplarında ise benzer ilaçlar kullanıldığı için tedavi yönünden anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada Behçet hastalarında görülen oral ülser ile rekürren aftöz stomatitte görülen oral ülser arasında serum ve tükürük calprotectin'in ayırıcı tanıdaki yerini araştırdık. Calprotectin düzeyleri sağlıklı kontrol ile Behçet remisyon hastalarının serum ve tükürük örneklerinde; Behçet aktif ve RAS'a göre daha düşük saptandı. Behçetin aktif olduğu grupta RAS'tan daha yüksek calprotectin düzeyleri olmasına rağmen istatistiksel olarak bu iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Calprotectin düzeyi Behçet hastalığı ve RAS grubundaki aftlarda Behçet remisyon ve sağlıklı gruba göre daha yüksek görülmektedir ancak Behçet aftlarının RAS'tan ayırımında yardımcı olmamaktadır.

Oral ülser pek çok farklı klinik durumda görülmekle birlikte, daha çok sağlıklı bireylerde RAS olarak karşımıza çıkmaktadır. Sağlıklı bireylerdeki oral ülserlerin hastalardaki oral ülserlerden ayırımı klinik kolaylık sağlayabilecektir. Calprotectin esas olarak rutin klinikte özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıklarının aktivasyonunu göstermede kullanılmaktadır. Oral ülserli hastalarda beklendiği üzere calprotectin düzeyinde artma saptamış olmakla birlikte, RAS'lı hastaları Behçet hastalarından ayırımında kullanışlı olmadığı görüldü.

Calprotectin inflamasyonla ilgili birçok hastalıkta (romatoid artrit, kistik fibrozis, Crohn hastalığı, sistemik lupus eritematoz ve inflamatuvar bağırsak hastalığı) yükseldiği bildirilmiştir (114). Romatoid artrit hastalarında plazma ve sinovyal sıvıda calprotectin seviyesi normalden yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda sağlıklı insan plazmasında calprotectin miktarı 0.09-0.66 ng/pl iken, bu değer in septisemi, menenjit ve pnömoni vakalarında 40-130 kat arttığı bildirilmiştir (116).

Fekal calprotectin inflamatuvar barsak hastalıkları ile non-inflamatuvar barsak hastalıkları ayırıcı tanısında kullanılan noninvaziv ve hastalar tarafından kabul edilen bir belirteçtir. 30 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde erişkinlerde 50 µg/g altındaki değerler ile endoskopik ve histopatolojik hastalık aktivitesi paralellik göstermektedir (117). Tibble ve arkadaşları tarafından 602 kişiyi kapsayan çalışmada fekal calprotectin'in organik hastalıkları belirlemedeki sensitivitesi %89, spesifitesi %79 olarak saptanmıştır (118). Klinik olarak remisyonda olan hastalarda yapılan kolonoskopi sonucu anormal histopatolojik bulguları olan hastaların fekal calprotectin

düzeylei belirgin yüksek saptanmıştır (119). Yapılan bir çalışmada fekal calprotectin düzeyi > 150 µg/g olan hastalarda anormal histolojik bulgular saptamada spesifitesi %84, sensitivitesi %75 olarak saptanmıştır (1119). Ancak fekal calprotectin ülseratif kolit ve Crohn hastalığı arasında ayırıcı tanıda ve hastalığın lokalizasyonunu belirlemede faydalı değildir. Fekal calprotectin inflamatuvar barsak hastalıklarına spesifik değildir; gastroenterit, helikobakter pilori gastriti, reflü, giardia, divertikülit, kolorektal kanser, gastrik karsinom, NSAİİ kullanımı, çölyak hastalığı, mikroskopik kolit, karaciğer sirozu, obezite gibi durumlarda da anormal fekal calprotectin düzeyleri karşımıza çıkmaktadır (120, 121).

İnflamasyonla ilgili birçok olguda arttığı bildirilen calprotectin ile ilgili diş hekimliği alanında da çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çeşitli ağız hastalıklarından calprotectin seviyeleri değerlendirilmiş aynı zamanda diş taşı ve diş eti oluşu sıvısında da calprotectin seviyeleri ölçümü ve aralarındaki ilişki araştırılmıştır (15, 110). Ağız mukoza membranı, mikrobiyal uyarılara karşı bariyer oluşturan fibrovasküler mukozaya sahip parakeratinize ve ortokeratinize epitelten oluşur. Normal mukoza incelemelerinde, ortokeratin tabakada parakeratin tabakaya göre daha az miktarda calprotectin tespit edilmiştir. Bunun nedeni olarak, ortokeratin mukozanın mikrobiyal penetrasyona karşı, parakeratin mukozaya kıyasla daha güçlü fiziksel bariyere sahip olduğu ileri sürülmüştür. Eversole ve arkadaşları 1993 yılında yaptıkları çalışmada, oral mukozanın inflamatuvar olgularında, epitel-calprotectin ilişkisini araştırmışlar. Elde edilen sonuçlara göre, keratinosit morfolojisinden bağımsız olarak calprotectin miktarının inflamasyon gözlenen bölgelerde ve mikrobiyal invazyon bölgelerinde, yüksek miktarda bulunduğunu bildirmişlerdir (110). Biz de çalışmamızda Behçet aktif olan grupta serum ve tükürük calprotectin düzeyini Behçet remisyondaki gruba göre daha yüksek tespit ettik. Aynı şekilde RAS, Behçet aktif ve Behçet remisyon gruplarındaki serum ve tükürük calprotectin düzeyleri de sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi. Bu da bize yukarıda bahsedilen calprotectin'in inflamatuvar bir marker olduğunu ve çalışmanın yanlış sonuçlar vermediğini göstermektedir.

Periodontal hastalıklarda çeşitli bakterilerin ve immunolojik yanıtın sebep olduğu inflamatuvar bir patogenezi söz konusudur. Yapılan birçok çalışmada, diş eti oluşu sıvısında, interlokin 1-β, prostaglandin E2, elastaz ve β-glucuronidase gibi periodontal iflamasyona sebep olabilecek markerlar incelenmiştir (122, 123). İki

çalışmada periodontal hastalığı olan ve sağlıklı kişilerde, dişeti oluşu sıvısındaki calprotectin miktarı karşılaştırmış ve periodontal hastalığı olanlarda calprotectin seviyesi sağlıklı kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (12, 124). 2011 yılında yapılan bir çalışmada, 139 agresif periodontitis hastası ve 88 sağlıklı kontrol grubu hastasında plazma calprotectin seviyesi araştırılmış ve agresif periodontitis hastalarında yüksek seviyede calprotectin bulunduğu bildirilmiştir (125). Bizim çalışmamızda da RAS ve Behçet gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre periodontolojik durum açısından calprotectin düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptandı ( $p<0.05$ ). Yaptığımız çalışmadaki RAS ve Behçet arasında periodontolojik durumun benzer olmasının nedeni ise yukarıda belirtilen iki çalışmadaki hastaların sistemik bir hastalıklarının olmaması ve izole periodontolojik sağlıkları arasında calprotectin düzeylerinin karşılaştırılmış olmasıdır. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak fark tespit edildi. Bu da bize ağız sağlığının RAS ve Behçette kötü olduğunu ve bu gruplarda calprotectin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanması açıklamaktadır.

Literatürde RAS ve Behçet ayırında kullanılabilecek birçok marker araştırılmıştır. Seoudi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 54 BH olan hasta, 28 sağlıklı kontrol ve 7 RAS'lı hastanın tükürükte 6 çeşit spesifik viral immunglobulin G (HSV-1, HSV-2, HHV-8, Varicella-Zoster, Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus) düzeyleri karşılaştırılmıştır. Cytomegalovirus düzeyi BH grubunda sağlıklı kontrol ve RAS grubuna göre daha düşük saptanmış. Tükürük Epstein-Barr virus düzeyi BH grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ancak RAS ve BH arasında bir fark saptanmamıştır (126). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tükürük calprotectin düzeyi BH ve RAS ayırımı yapamamıştır. Yine aynı araştırmacı tarafından BH ve RAS arasında tükürüğün mikrobiyal içerikleri karşılaştırılmış ve *Streptococcus sanguis* kolonizasyonu arasında fark tespit edilmiştir (127). Küçükkolbaşı ve arkadaşları BH, RAS ve Liken planuslu hastaların tükürüklerinde Human beta-defensin düzeylerini karşılaştırmışlar ve sağlıklı kontrole göre tükürükte anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (128). Hazzaa ve arkadaşları BH ve RAS arasında IL-18 gen polimorfizmini karşılaştırıp aralarında bir fark olmadığını göstermişlerdir (129). Türkiyeden yapılan bir çalışmada Ekiz ve arkadaşları Ortalama Trombosit Hacmi'ni (MPV) BH, RAS ve sağlıklı kontrol grubunda karşılaştırmışlar ve

bizim çalışmamıza benzer şekilde BH ve RAS ayırımında MPV'nin rolünün olmadığını ancak sağlıklı kontrol grubu ile aralarında fark olduğunu saptamışlardır (130). Farklı inflamatuvar belirteçler BH ve RAS ayırımında rolü olup olmadığını araştırmak üzere çalışılmış ancak kimi çalışmalarda kısmen anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Tüm bu çalışmalardan da anlaşılacağı üzere araştırmacılar uzun yıllardır BH ve RAS ayırımında kullanabileceğimiz birçok marker araştırmışlar ancak şu an için bu ayrımı yapabilecek elimizde kuvvetli bir belirteç bulamamışlardır.

Çalışmamız ile ilgili bazı kısıtlılıklar da mevcuttu. Öncelikle yapılan çalışma prospektif bir çalışma olmayıp kesitsel bir çalışmadır. Kesitsel olduğu için de hasta takibi yapılamamış olup o andaki mevcut tablo ile değerlendirilmek zorunda kalınmıştır. Aynı hastanın ağzında aftı olduğu zaman hastaneye başvurması ve aftı geçtikten sonra tekrar başvurmadığı önceden gözlemlendiği için başvuru esnasında aftı olanlar bir grup yapıp aftı olmayanlar da ayrı bir grup yapılmıştır. Belki aynı hastanın aftı olduğu ve olmadığı dönemlerde serum ve tükürük örnekleri alınsaydı sonuçlar daha farklı çıkabilirdi. Behçet grubunda özellikle immunsupresif tedavilerin kullanılması sonuçları etkilemiş olabilir. Daha da önemlisi herkesin farklı kombinasyonlarda immunsupresif tedavi alması da hem serum hem de tükürük calprotectin düzeylerini değiştirmiş olabilir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamızda aktif Behçet hastalığını rekürren aftöz stomatit hastalarından ayırımında serum ve tükürük calprotectin düzeylerinin yeri olmadığı saptandı. Ancak her ne sebeple olursa olsun calprotectin oral ülserli hastalarda anlamlı olarak ülsersiz hastalara göre yüksektir. Calprotectin inflamasyonu gösteren bir marker olduğu için Behçetin kendi içinde aktif hastalığı ve remisyonu ayırt etmede etkili bir belirteç olduğu gösterildi. Ancak daha çok hasta ve farklı klinik tablolarda çalışmanın tekrarlanması fayda olabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis G. Behcet's disease. *Semin Arthritis Rheum.* 1998; 27:197-217.
2. Kone-Paut I, Geisler I, Weschler B, et al. Familial aggregation in Behcet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *Journal of Pediatrics.* 1999; 135:89-93.
3. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. *Surv Ophthalmol.* 2005; 50:297-350.
4. Matsumoto T, Uekusa T, Fukuda Y. Vasculo-Behcet's disease: a pathologic study of eight cases. *Hum Pathol.* 1991 ;22:45-51.
5. Ünür M, Ofluoglu D, Koray M, et al. Comparison Of A New Medicinal Plant Extract And Triamcinolone Acetonide In The Treatment Of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Balk J Stom.* 1995: 52-61.
6. Jurge S, Kuffer R, Scully C, et al. Mucosal diseases series number IV. Recurrent aphthous stomatitis *Oral Dis.* 2006; 12:1-21.
7. Akintoye SA, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin N Am.* 49: 2005; 31-47.
8. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, et al. Recurrent Aphthous stomatitis. *Quintessence Int.* 2000: 31: 95-112.
9. Laskaris G: Pocket atlas of oral diseases, New York, Thieme. 1998, 114-16.
10. Tanyeri H. Oral Mukozanın İmmünolojik Hastalıkları ve Tedavileri, İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri. 2000:15-35.
11. Greenberg MS. Ulcerative, vesicular, and bullous lesions. *Oral Biol.* 2003; 37; 63-7.
12. Oh SH, Han EC, Lee JH, et al. Comparison of the clinical features of recurrent aphthous stomatitis and Behçet's disease. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2009;34: 208-12.
13. Benezra D, Cohen E. Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol.* 1986;70: 589-92.
14. Al-Otaibi LM, Porte SR, Poite TWJ. Behçet's Disease: A Review. *J Dent Res.* 2005; 84: 209-22.
15. Kido J, Abe K, Yatsushiro S, et al. Determination of calprotectin in gingival crevicular fluid by immunoassay on a microchip, *Clin Biochem.* 2012.5-9.

16. Becerik S, Gürkan A, Afacan B, et al. Gingival Crevicular Fluid Osteocalcin, N-Terminal Telopeptides, and Calprotectin Levels in Cyclosporin A-Induced Gingival Overgrowth. *J. Periodontol.* 2011. 9:109-12.
17. Eversole LR, Miyasaki KT, Christensen RE. The distribution of the antimicrobial protein, calprotectin in oral keratinocytes. *Arch. Oral Biol.* 1992; 37, 963-96.
18. Mendes D, Correia M, Barbedo M, et al. Behçet's disease-a contemporary review. *Journal of Autoimmunity.* 2009; 32: 178-9.
19. Alpsoy E. Behçet hastalığı. *Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği.* 2009; 43: 21-3.
20. Yazıcı H, Fresko I, Tunç R, et al. Behçet's Syndrome: Pathogenesis, Clinical Manifestations and Treatment. *Vasculitis, Oxford. Oxford University Pres.* 2002:406-32.
21. Zouboulis CC. Epidemiology of Behçet's disease. *Ann Med Intern.* 1999;150:488-98.
22. Kontogiannis V, Powel RJ. Behcet's disease. *Postgrad Med J.* 2000; 76: 629-37.
23. Saylan T, Mat C, Melikoglu M. Behçet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol.* 1999;17(2):209-23.
24. Kötter I, Vonthein R, Müller CA, et al. Behçet's disease in patients of German and Turkish origin living in Germany: a comparative analysis. *J Rheumatol.* 2004;31(1):133-9.
25. Zoubolis CC, Kötter I, Djawari D, et al. Epidemiologic features of Admantiades- Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J.* 1997;38(6):411-22.
26. Pamuk ÖN, Çakır N. Behçet hastalığı epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med.* 2005;1:3-9.
27. Cakir N, Dervis E, Benian O: Prevalence of Behcet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22:53-5.
28. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Prac Res Clin Rheumatol.* 2004;18 (3): 291-311.
29. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H. Behçet syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(1):38-42
30. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet's syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine.* 2003;82(1):60-76.
31. Bang D, Oh S, Lee K-H, et al. Influence of sex on patients with Behçet's disease in Korea. *J Korean Med.* 2003;18(2):231-5.

32. Gül A, Inanç M, Öcal L, et al. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(8):622-5.
33. Srivastava N, Chand S, Bansal M, et al. Familial Behçet's disease. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007;73(4):260-1.
34. Akman A, Alpsoy E. Behçet hastalığı: Etyopatogeneizde güncel bilgiler. *Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği.* 2009; 43: 32-8.
35. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S. Close association of HLABw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol.* 1982;100:1455-8.
36. Sano K, Yabuki K, Imagawa Y, et al. The absence of disease-specific polymorphisms within the HLA-B51 gene that is the susceptible locus for Behçet's disease. *Tissue Antigens.* 2001; 58(2): 77-82.
37. Fresko I. Behçet hastalığı ve genetik. *Aktüel Tıp Dergisi.* 1997; 680-9.
38. Verity DH, Marr JE, Ohno S, et al. Behçet's disease, the silkroad and HLA-B51. *Tissue Antigens.* 1999; 54:213-20.
39. Alpsoy E, Yilmaz E, Savas A, et al. HLA antigens and linkage disequilibrium patterns in Turkish Behçet's patients. *J Dermatol.* 1998;25:158-162.
40. Önder M. Epidemiology of Behçet's Disease. *Turkderm.* 2009;43(2):28-31.
41. Hamzaoui K, Ayed K, Slim A, et al. Natural killer cell activity, interferon-gamma and antibodies to herpes viruses in patient's with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol.* 1990;79:28-34.
42. İmirzalıoğlu N, Dursun A, Taştan B et al: MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behçet's disease. *Scand J Rheumatol.* 2005;34:56-8.
43. Atagündüz P, Ergun T, Direskeneli H: MEFV mutations are increased in Behçet's disease and are associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:35-7.
44. Saylan T. Live story of Dr. Hulusi Behçet. *Yonsei Med J.* 1997; 38:327-32.
45. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA B51. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(11):996-1002.
46. Ghate JV, Jarizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol.* 1999, 40 (1): 1-18.
47. Gürler A, Boyvat A. Behçet hastalığının immunopatogenezi. II. Ege Dermato-immunoloji Sempozyum Kitabı. 1997,29-38.

48. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease. *Int Immunol.* 1997;14 (1): 21-32.
49. Lee S, Bang D, Cho YH, et al. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res.* 1996;288 (4): 179-83.
50. Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, et al. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease. A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 1996; 39(12): 2062-5.
51. Calgüneri M, Ertenli I, Kiraz S, et al: Effect of prophylactic benzathine penicilline on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology.* 1996, 192:125-8.
52. Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behçet's disease: immunological aspects. *Yonsei Med J.* 1997, 38 (6): 350-8.
53. Gürler A, Boyvat A, Behçet hastalığının immunopatogenezi. II. Ege Dermatolojisi Sempozyum Kitabı. İzmir 1997, 55-9.
54. Ergun T, Ince U, Eksioğlu-Demiralp E, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45(6): 904-9.
55. Stanford MR, Kasp E, Whiston R, et al. Heat shock protein peptides reactive in patients with Behçet's disease are uveitogenic in Lewis rats. *Clin Exp Immunol.* 1994; 97(2): 226-31.
56. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21(4 Suppl 30): S44- 8.
57. Boyvat A. Behçet hastalığının etyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.* 2004; 14: 15-21.
58. Gul A, Esin S, Dilsen N, et al. Immunohistology of skin pathergy reaction in Behçet's disease. *Br J Dermatol.* 1995; 132(6): 901-7.
59. Razuidin S, al-Dalaan A, Bahabri S, et al. Divergent cytokine production profile in Behçet's disease. Altered Th1/Th2 cell cytokine pattern. *J Rheumatology.* 1998; 25(2):329-33.
60. Pay S. Behçet Hastalığı: Etiyoloji ve Patogenez. *Türkiye Klinikleri J Int Med.* 2005;1(25):10-8.
61. Borlu M. Behçet hastalığında etyopatogenez. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2007; 16: 63-72.

62. Çınar M, Pay S. Behçet hastalığı immünopatogenezi. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2011; 4: 22-31.
63. Yıldırım M, Kılınç Y, Ceyhan A M. Behçet hastalığı patogenezindeki yenilikler. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2009; 16: 29-34.
64. Hirohata S, Kikuchi H. Behcet's disease. Arthritis Res Ther. 2003; 5(3): 139-46.
65. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, et al. Human genome and diseases: Review immunology and functional genomics of Behçet's disease. Cellular and Molecular Life Sciences. 2003; 60: 1903-22.
66. Evereklioglu C, Türköz Y, Er H, et al. Increased nitric oxide production in patients with Behçet's disease: Is it a new activity marker? Journal of the American Academy of Dermatology. 2002; 46: 50-4.
67. Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. Nat Clin Prac Rheumatol. 2007;3(3):148-55.
68. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. Aphthous ulcerations. Dermatol Ther. 2002;15:185-205.
69. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza bulguları. Türkderm. 2003;37:92-9.
70. Kim B, LeBoit P. Histopathologic features of erythema nodosum-like lesions in Behçet's disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. Am J Dermatopathol. 2000;22:379-90.
71. Alpsoy E, Zouboulis C.C, Ehrlich G.E. Mucocutaneous Lesions of Behçet's Disease. Yonsei Med J. 2007; 573-85.
72. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, et al. Randomized controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. Int J Dermatol. 1998;37:839-43.
73. Alpsoy E, Dönmez L, Önder M, et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: A multicentre study. British Journal of Dermatology. 2007; 157: 901-9.
74. Boyvat A. Behçet hastalığında deri ve mukoza belirtileri. Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği. 2009; 43: 42-7.
75. Tüzün Y, Gürer M A, Serdaroğlu S, et al. Bölüm Ed: Tüzün Y, Fresko İ, Mat C, et al. Dermatoloji. Nobel Tıp Kitapevleri. 2008. 913-21.
76. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease Lancet. 1990; 5, 335(8697), 1078-80.

77. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, et al. Behçet Sendromu. Dermatoloji Kitabı. II. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. 1994, 393-9.
78. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R et al: Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(3): 373-80.
79. Özyazgan Y: Behçet Hastalığında Göz Tutulumu. *Türkderm. Özel Sayı.* 2009;43 2:48-53.
80. Yurdakul S. Behçet's syndrome. *Best Prac Res Clin Rheumatol.* 2008;22(5):793-809.
81. Kurokawa MS, Suzuki N. Behçet's disease. *Clin Exp Med.* 2004;3:10-20.
82. Calamia K, Schimer M, Melikoğlu M: Major vessel involvement in Behcet disease. *Current Opinion in Rheuma.* 2005;17:1-8.
83. Tursen, UA. Gurler, and A. Boyvat, Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol.* 2003. 42(5): 346-51.
84. Lee, S.H, et al. MRI findings in neuro-behçet's disease. *Clin Radiol.* 2001. 56(6): 485-94.
85. Örmeci N. Behçet hastalığında gastrointestinal tutulum. *Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği.* 2009; 43: 65-8.
86. Sağlam F, Çamsarı T. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: Böbrek tutulumuyla Behçet hastalığı. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.* 2007; 3: 44-6.
87. Yurdakul S, Yazıcı H, Tuzun Y, Pazarli et al. The arthritis of Behcet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis.* 1983;42:505-15.
88. Caporn N, Higgs ER, Dieppe PA, et al. Arthritis in Behcet's syndrome. *Br J Radiol.* 1983;56:87-91.
89. Dilşen N, Koniçe M, Aral O: Why Behcet's disease should be accepted as a seronegative arthritis. In: Lehner T, Barnes CD, editors. *Recent advances in Behçet's disease.* London: Royal Society of Medicine Services. 1986:281-4.
90. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet.* 1990; 335: 1078-80.
91. Yazıcı H, Başaran G, Hamuryudan V. The ten year mortality in Behçet's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1996;35:139-41.
92. Seyahi E. Behçet Hastalığında Prognoz. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Dergisi.* 2005;59-63.

93. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet's disease: report of a taskforce of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2008;67(12):1656-62.
94. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, et al. Recurrent aphthous stomatitis, *Quintessence Int.* 31(2),95-112.
95. Tanyeri H. Oral Mukozanın İmmünolojik Hastalıkları ve Tedavileri, 1. baskı, Nobel Tıp Kitabevi. 18-29.
96. Messadi DV, Younai F. Aphthous ulcers. *Dermatologic Therapy.* 2010;23:281-90.
97. Boulingez S, Reix S, Bedone C, et al. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study, *Br J Dermatol.* 143, 1261-5.
98. Ünür M, Onur ÖD. Ağız Hastalıklarının Teşhis ve Tedavisi, 1. baskı, İstanbul, 2003. 47-51.
99. Heft M, Wray D. Anxiety levels in recurrent aphthous stomatitis (RAS) patients, *J Dent Res.* 61,1982. 264.
100. Kvam E, Gjerdet NR, Bondevik O. Traumatic ulcers and pain during orthodontic treatment, *Community Dent Oral Epidemiol.* 1987;15. 104-7.
101. Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9(3):306-21.
102. Stanley HR. Aphthous lesions, *Oral Surg.* 1972: 33,407-16.
103. Stoopler ET, Sollectio TP. Recurrent aphthous stomatitis. Update for the general practitioner, *N Y State Dent J.* 2003: 69(2), 27-9.
104. Zunt SL. Recurrent aphthous stomatitis, *Dermatol Clin.* 2003;21(1),33-9.
105. Scully C. Aphthous Ulceration. *The new england journal of medicine.* 2006;355(2): 165-72.
106. Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T, et al. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *J Clin Pathol: Mol Pathol.* 1997;50:1 13-123.
107. Wilkinson MM, Bussuttil A, Hayward C, et al. Expression pattern of two related cystic fibrosis associated calcium binding proteins in normal and abnormal tissues. *J Cell Sci.* 1988: 91: 221-30.
108. Fagerhol MK. Nomenclature for proteins: is calprotectin a proper name for the elusive myelomonocytic protein? *J Clin Pathol: Mol Pathol.* 1996;49:M74-M79



109. Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK, et al. Distribution of a new myelomonocytic antigen (L1) in human peripheral blood leukocytes *Am J Clin Pathol.* 1985; 84: 24-34.
110. Stříž I, Trebichavsky I. Calprotectin- a Pleiotropic molecule in Acute and Chronic Inflammation. *Physiol Res* 2004; 53: 245-53.
111. Clohessy PA, Golden BE. Calprotectin-mediated zinc chelation as biostatic mechanism in host defence. *Scand J Immunol.* 1995; 42: 551-6.
112. Brun JG, Ulvestad E, Fagerhol MK, et al. Effects of human calprotectin (LI) on in vitro immunoglobulin synthesis. *Scand J Immunol.* 1994;40: 675-80.
113. Ryckman C, Vandal K, Rouleau P et al. Proinflammatory activities of S100: proteins S100A8, S100A9, and S100A8/A9 induce neutrophil chemotaxis and adhesion. *J Immunol.* 2003;170:3233-42.
114. Madland TM, Hordvik M, Haga HJ, et al. Leukocyte protein calprotectin and outcome in rheumatoid arthritis. A longitudinal study. *Scand J Rheumatol.* 2002;31: 351-4.
115. Sohnle PG, Collins-Lech C, Wiessner J H. The zinc-reversible antimicrobial activity of neutrophil lysates and abscess fluid supernatants. *J. Infect. Dis.* 1991; 164: 136-42.
116. Sander J, Fagerhol MK, Bakken JS, et al. Plasma levels of the leucocyte L1 protein in febrile conditions: relation to aetiology, number of leucocytes in blood, blood sedimentation reaction and C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest.* 1984. 44. 357-62.
117. von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol .* 2007;102:803-13
118. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterol.* 2002;123:450-60.
119. Shitrit AB, Braverman D, Stankiewics H, et al. Fecal calprotectin as a predictor of abnormal colonic histology. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(12):2188-93
120. van Rheenen PF, Van de Vijyer E, Fidler V. Faecal calprotevtin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ.* 2010;341.
121. Berni Canani R, Rapacciulo L, Romano MT, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practise. *Dig Liver Dis.* 2004;36:467-70.

122. Embery G, Waddington R. Gingival Crevicular Fluid: Biomarkers of Periodontal Tissue Activity. *Adv Dent Res*. 1994;8(2):329-36.
123. Lamster IB, Oshrain R, Harper D.S, et al. August Enzyme Activity in Crevicular Fluid for Detection and Prediction of Clinical Attachment Loss in Patients with Chronic Adult Periodontitis. 1988. 59:8. 516-23.
124. Farina R, Guarnelli ME, Figuero E, et al. Microbiological profile and calprotectin expression in naturally occurring and experimentally induced gingivitis. *Clin Oral Invest*. 2011;8, 125-31.
125. Sun X, Meng H, Shi D, et al. Analysis of plasma calprotectin and polymorphisms of S100A8 in patients with aggressive periodontitis. *J Periodont Res*. 2011; 46: 354-60.
126. Seoudi N, Bergmeier LA, Hagi-Pavli E, et al. The seroprevalence and salivary shedding of herpesviruses in Behçet's syndrome and recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Microbiol*. 2015. 5;7:256-71.
127. Seoudi N, Bergmeier LA, Drobniewski F, et al. The oral mucosal and salivary microbial community of Behçet's syndrome and recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Microbiol*. 2015. 1;7:27-50.
128. Kucukkolbasi H, Kucukkolbasi S, Ayyildiz HF. Evaluation of hbetaD-1 and hbetaD-2 levels in saliva of patients with oral mucosal diseases. *West Indian Med J*. 2013.62(3):230-8.
129. Hazzaa HH, Rashwan WA, Attia EA. IL-18 gene polymorphisms in aphthous stomatitis vs. Behçet's disease in a cohort of Egyptian patients. *J Oral Pathol Med*. 2014. 43(10):746-53.
130. Ekiz O, Balta I, Sen BB. Mean platelet volume in recurrent aphthous stomatitis and Behçet disease. *Angiology*. 2014. 65(2):161-5.

## **8. EKLER**

Ek:1- Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                               |   |   |                                    |  |  |
|-------------------------------|---|---|------------------------------------|--|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ             | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                               | Calprotectin'in Behçet Ve İdiopatik Oral Aftöz Stomatit Ayrımındaki Rolü' |                                    |  |  |
|                               | ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU                             | 403   |                                    |  |  |
|                               | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI   | Doç.Dr.Bünyamin Kısacık   |                                    |  |  |
|                               | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI   | İç Hastalıkları Anabilim  |                                    |  |  |
|                               | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim             |                                    |  |  |
|                               | DESTEKLEYİCİ  |   |                                    |  |  |
|                               | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                    |   |                                    |  |  |
|                               | ARAŞTIRMANIN FAZİ                                   | FAZ 1   | <input type="checkbox"/>           |  |  |
|                               |   | FAZ 2   | <input type="checkbox"/>           |  |  |
|                               |   | FAZ 3   | <input type="checkbox"/>           |  |  |
| FAZ 4                         |   | <input type="checkbox"/>  |                                    |  |  |
| ARAŞTIRMANIN TÜRÜ             | Yeni Bir Endikasyon                                 | <input type="checkbox"/>  |                                    |  |  |
|                               | Yüksek Doz Araştırması                              | <input type="checkbox"/>  |                                    |  |  |
|                               | Diğer ise belirtiniz:                               |   |                                    |  |  |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ<br><input checked="" type="checkbox"/>   | ÇOK MERKEZLİ<br><input type="checkbox"/>                                  | ULUSAL<br><input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI<br><input type="checkbox"/> |  |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER       | Belge Adı                           | Tarihi                   | Versiyon Numarası | Dili  |
|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------|---|
|                                | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                 |                          |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU |                          |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | OLGU RAPOR FORMU                    |                          |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                   |                          |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı                           | Açıklama                 |                   |   |
|                                | TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ                | <input type="checkbox"/> |                   |   |
|                                | SİGORTA                             | <input type="checkbox"/> |                   |   |
|                                | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                   | <input type="checkbox"/> |                   |   |
|                                | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU   | <input type="checkbox"/> |                   |   |
|                                | HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ              | <input type="checkbox"/> |                   |   |
|                                | ILAN                                | <input type="checkbox"/> |                   |   |
|                                | YILLIK BİLDİRİM                     | <input type="checkbox"/> |                   |   |
|                                | SONUÇ RAPORU                        | <input type="checkbox"/> |                   |   |
|                                | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ             | <input type="checkbox"/> |                   |   |
| DİĞER:                         | <input type="checkbox"/>            |                          |                   |   |

*(Handwritten signatures and marks)*

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

|                        |   |                               |
|------------------------|---|-------------------------------|
| <b>KARAR BİLGİLERİ</b> | <b>Karar No: 06.11.2012/403</b>   | <b>Tarih:06.11.2012</b>       |
|                        | Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir |                               |
|                        | Sağlık Bakanlığına Bildirilecek   | Evet <input type="checkbox"/> |

| <b>GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b> |   |
|---|---|
| <b>ÇALIŞMA ESASI</b>  | Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| <b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>                        | Doç.Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ   |

| Unvanı/Adı/Soyadı         | Uzmanlık Alanı               | Kurumu                               | Cinsiyet                     |                              | Araştırma ile ilişki       |                              | Katılım *                    |                            | İmza |
|---------------------------|------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|------|
|                           |                              |                                      | E <input type="checkbox"/>   | K x <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H x <input type="checkbox"/> | E x <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ  | FARMAKOLOJİ                  | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/>   | K x <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H x <input type="checkbox"/> | E x <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Vedat DAVUTOĞLU   | KARDİYOLOJİ                  | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi | E x <input type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>   | E <input type="checkbox"/> | H x <input type="checkbox"/> | E x <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.Ercan SIVASLI      | PEDİATRİ                     | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi | E x <input type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>   | E <input type="checkbox"/> | H x <input type="checkbox"/> | E x <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.Yasemin ZER        | MIKROBİYOLOJİ                | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/>   | K x <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H x <input type="checkbox"/> | E x <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.Nejdet ADANIR      | DIŞ HEKİMLİĞİ                | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi | E x <input type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>   | E <input type="checkbox"/> | H x <input type="checkbox"/> | E x <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Yrd.Doç.Dr.Beyhan CENGİZ  | FİZYOLOJİ                    | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi | E x <input type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>   | E <input type="checkbox"/> | H x <input type="checkbox"/> | E x <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Yrd.Doç.Dr. Arif TÜRKMEN  | Plastik Rek. ve Est. Cerrahi | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi | E x <input type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>   | E <input type="checkbox"/> | H x <input type="checkbox"/> | E x <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Yrd.Doç.Dr.Seval KUL      | BİYOİSTATİSTİK               | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/>   | K x <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H x <input type="checkbox"/> | E x <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Uzm.Dr. Cahide Elif ORHAN | FARMAKOLOJİ                  | Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü        | E <input type="checkbox"/>   | K x <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H x <input type="checkbox"/> | E x <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Eyüp ÇELİK                | AVUKAT                       | Gaziantep Barosu                     | E x <input type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>   | E <input type="checkbox"/> | H x <input type="checkbox"/> | E x <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Baha Günhan GÜNGÖRDÜ      | İNŞ.MÜH (sivil Üye)          | GASKİ                                | E x <input type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>   | E <input type="checkbox"/> | H x <input type="checkbox"/> | E x <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |

\* :Toplantıda Bulunma

Elden Teslim aldı  
 Muhammet Siltro  
  
 13.12.12