



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALIĞINDA SERUM ELAFİN DÜZEYLERİNİN
HASTALIK AKTİVİTESİ VE SİSTEMİK TUTULUM İLE
İLİŞKİSİNİN KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Armağan KUTLAY

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Afet AKDAĞ KÖSE

İSTANBUL-2020

ÖNSÖZ

Gerek uzmanlık eğitimim boyunca, gerek tez yazım sürecinin her aşamasında bana yol gösteren, ilgi ve desteğini esirgemeyen, kendisiyle çalışmış olmaktan büyük mutluluk duyduğum tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Afet AKDAĞ KÖSE'ye en derin minnet duygularımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini içtenlikle paylaşan, öğrencisi olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum saygıdeğer hocalarım, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Can BAYKAL, Prof. Dr. Güzin ÖZARMAĞAN, Prof. Dr. Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU, Prof. Dr. Esen ÖZKAYA, Doç. Dr. K. Didem YAZGANOĞLU, Doç. Dr. Algün POLAT EKİNCİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmış olmaktan mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Goncagül BABUNA KOBANER'e, dört yıl boyunca birlikte çalıştığım, dostluklarını paylaştığım bütün asistan arkadaşlarıma,

Tez sürecinin laboratuvar aşamalarında büyük katkıları olan M. Osman KÖKSAL ve Pervin AKDAĞ'a,

Berber çalıştığımız, kliniğimizin tüm hemşire ve personellerine içtenlikle ayrı ayrı teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında bana destek veren, varlıklarını hep hissettiren aileme, her zaman yanımda olan eşime içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	IV
TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ	VI
ÖZET	1
ABSTRACT	3
I. GİRİŞ VE AMAÇ	5
II. GENEL BİLGİLER	7
A. Behçet hastalığı	7
1. Tanım	7
2. Tarihçe	7
3. Epidemiyoloji	7
4. Etiyopatogenez	8
a. Genetik faktörler	8
b. İmmünite	9
c. Enfeksiyöz ajanlar	10
d. Isı şok proteinleri	11
e. Endotelial disfonksiyon ve koagülasyon sistemi bozuklukları	11
5. Klinik özellikler	12
a. Oral ülserler	12
b. Genital ülserler	12
c. Deri bulguları	13
(1). Papülopüstüler lezyonlar	13
(2). Eritema nodozum benzeri lezyonlar	13
(3). Ekstragenital ülser	13
(4). Paterji fenomeni	13
(5). Diğer deri bulguları	14
d. Göz tutulumu	14
e. Eklem tutulumu	14
f. Vasküler sistem tutulumu	14
g. Nörolojik tutulum	15
h. Gastrointestinal sistem tutulumu	15

i. Diğer sistemlerin tutulumu	16
6. Histopatoloji	16
7. Direkt immünfluoresan	16
8. Tanı	16
9. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi	18
a. Laboratuvar bulguları	18
b. Hastalık aktivite indeksleri	19
10. Tedavi	19
a. Topikal tedavi	20
b. Sistemik tedavi	20
B. Elafin.....	22
1. Giriş	22
2. Ekspresyon	23
3. Biyolojik fonksiyonlar	23
4. Elafinin çeşitli hastalıklarla ilişkisi	24
III. GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
A. Hasta seçimi	26
B. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi	28
C. Laboratuvar incelemeleri	28
D. İstatistiksel analiz	31
IV. BULGULAR	32
A. Araştırma gruplarının genel özellikleri	32
B. Araştırma gruplarının laboratuvar bulguları	36
C. Araştırma gruplarının serum elafin düzeyleri	38
V. TARTIŞMA	44
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
VII. KAYNAKLAR	58
VIII. EKLER	75
IX. ÖZGEÇMİŞ	80

KISALTMALAR

AMP	Antimikrobiyal peptid
ACA	Antikardiyolipin antikoru
ANA	Antinükleer antikor
ANCA	Antinötrofil sitoplazmik antikor
ARDS	Akut respiratuar distres sendromu
CRP	C-reaktif protein
EAA	Eğri altında kalan alan
EGFR	Epidermal büyüme faktörü
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ERAP1	Endoplazmik retikulum ilişkili aminopeptidaz-1
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA	İnsan lökosit antijenleri
HSP	Isı şok proteinleri
HSV	Herpes simpleks virüs
ICAM-1	Hücreler arası adhezyon molekülü
ICBD	Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri
IFN	İnterferon
Ig	İmmünoglobulin
IL	İnterlökin
ISG	Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu
KIR	Öldürücü immünoglobulin-benzeri reseptörler
KOAH	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
MHC	Majör doku uygunluk kompleksi
MICA	MHC-I polipeptid ilişkili sekans A
MMP	Matriks metaloproteinaz
NPD	Negatif prediktif değer
PAI	Plazminojen aktivatör inhibitörü
PI3	Peptidaz inhibitör-3
PPD	Pozitif prediktif değer
PR3	Proteinaz 3
ROC	'Receiver operating characteristic'

SCAR	Ciddi kütanöz advers etki
SKALP	'Skin-derived antileukoproteinase'
TGF	Transforme edici büyüme faktörü
TLR	Toll-like reseptör
TNF	Tümör nekrozis faktör
tPA	Doku plazminojen aktivatörü
VCAM	Vasküler hücre adhezyon molekülü
VKİ	Vücut kitle indeksi
vWF	von Willebrand faktör



TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

Tablo 1. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri (1990)

Tablo 2. Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (2014'te revize edilen)

Tablo 3: Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

Tablo 4: Behçet hastalarının aktif kabul edilme kriterleri

Tablo 5: Araştırma ve kontrol grubunun vücut kitle indeksi ve kan basıncı dağılımı

Tablo 6. Araştırma ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri

Tablo 7: Behçet hastalığının güncel semptomları ile serum elafin düzeyinin ilişkisi

Tablo 8: Elafin düzeyinin diğer aktivite parametreleriyle korelasyonu

Tablo 9: Araştırma ve kontrol grubunda bazı belirteçlerin kıyaslaması

Tablo 10: Aktif, inaktif Behçet hastaları ve kontrollerde bazı belirteçlerin kıyaslaması

Şekil 1. Trappin-2 molekülü

Şekil 2. Standart eğrisi

Şekil 3: Araştırma ve kontrol grubunun sayısal dağılımı

Şekil 4: Araştırma ve kontrol grubunun yaşlarının dağılımı

Şekil 5: Araştırma ve kontrol grubunun cinsiyetlerinin dağılımı

Şekil 6: Araştırma ve kontrol grubunun komorbiditeleri

Şekil 7: Araştırma grubunun güncel klinik bulguları

Şekil 8: Aktif, inaktif Behçet hastaları ve kontrollerde bazı laboratuvar değerlerinin dağılımı

Şekil 9: Araştırma ve kontrol grubunda serum elafin düzeyleri

Şekil 10: Aktif, inaktif Behçet hastaları ve kontrollerde serum elafin düzeyleri

Şekil 11: ROC eğrisi

Şekil 12: Araştırma grubunun hastalık süresince ortaya çıkan klinik bulguları

Şekil 13: Serum elafin düzeyinin kesim noktası

Şekil 14: Behçet hastalarında artrit ve üveit bulgularının serum elafin seviyeleri ile ilişkisi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Behçet hastalığı, tekrarlayan oral aft, genital ülser ve üveit başta olmak üzere çok çeşitli klinik bulgularla seyreden, hemen her organ sistemini etkileyebilen, vaskülit grubunda yer alan bir hastalıktır. Behçet hastalığının tanı ve takibinde klinik bulgulardan faydalanılmaktadır, fakat bu amaçla kullanılan, yaygın kabul görmüş bir laboratuvar testi yoktur. Hastalık aktivitesi ve organ tutulumuna işaret edebilecek belirteçleri saptama amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır, fakat bu alanda yeni verilere ihtiyaç hala devam etmektedir. Elafin, respiratuvar, gastrointestinal ve genitoüriner epitelde devamlı olarak eksprese edilen, ayrıca inflamatuvar durumlarda deride de üretilen bir serin proteaz inhibitörüdür. PI3 (peptidaz inhibitör-3) ve SKALP (skin-derived antileukoproteinase) olarak da adlandırılır. Behçet hastalığının da aralarında olduğu, dermal nötrofilik infiltrasyonla seyreden bazı hastalıklarda, epidermal elafin miktarının arttığı saptanmıştır. Çalışmamız, Behçet hastalığının bu histopatolojik bulgusu göz önüne alınıp, bu tabloya eşlik eden inflamasyondan yola çıkarak, Behçet hastalarında serum elafin seviyelerinde bir değişim olabileceği hipotezi üzerine kurgulanmıştır. Yaptığımız literatür araştırmasında, Behçet hastalığında serum elafin düzeylerinin değişimi ile ilgili bir veri bulunamamıştır. Bunun üzerine, Behçet hastalığının varlığı, aktivitesi ve organ tutulumuyla serum elafin değerlerinin ilişkisini değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı planladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, prospektif, tek merkezli, gözlemsel, bir vaka kontrol çalışması olarak planlandı. Mayıs - Eylül 2019 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Behçet Hastalığı Polikliniği'ne başvuran, Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı almış, 29'u aktif, 25'i inaktif dönemde olmak üzere 54 erişkin Behçet hastası, araştırma grubu olarak; aynı tarihlerde İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Genel Polikliniği'ne sadece lokal dermatolojik lezyonları için başvurup sistemik inflamatuvar hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 30 hasta, kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Araştırmaya katılanlar demografik bilgileri, hastalıkları, kullandıkları ilaçlar ve alışkanlıkları, güncel ve geçmiş semptomları açısından sorgulandı, ayrıntılı fizik muayene yapıldı. Hemogram, ESR, CRP ve diğer rutin laboratuvar incelemelerine ek olarak ELISA yöntemiyle serum elafin düzeyleri ölçüldü. Elafin düzeylerinin Behçet hastalığının aktivitesi ve çeşitli sistemlerin tutulumuyla ilişkisi incelendi. Behçet hastalığının takibinde kullanılabileceği geçmiş çalışmalarda önerilmiş olan ESR, CRP, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı gibi

parametrelerle elafin düzeylerinin korelasyonu değerlendirildi. Sonuçlar literatürdeki verilerle kıyaslanarak tartışıldı.

Bulgular: Behçet hastalarında ortalama serum elafin değeri (1581 ± 469 pg/ml), kontrollere kıyasla (1098 ± 283 pg/ml) anlamlı olarak yüksek olarak saptandı ($p < 0,001$).

Araştırmaya katılanlar; aktif Behçet hastalığı grubu, inaktif Behçet hastalığı grubu ve kontrol grubu olmak üzere üç grupta incelendiğinde de serum elafin ortalamaları sırasıyla 1736 ± 492 , 1401 ± 376 ve 1098 ± 253 olarak hesaplandı, aralarındaki farklılık anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Artiritle başvuran Behçet hastalarının serum elafin değerleri, artriti olmayanlara göre belirgin olarak yüksekti (sırasıyla 1935 ± 609 , 1510 ± 409 pg/ml, $p = 0,008$). Benzer şekilde üveiti olan hastaların serum elafin seviyeleri de olmayanlara kıyasla yüksekti, fakat fark istatistik olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla 1903 ± 282 ve 1548 ± 474 pg/ml, $p = 0,068$).

Oral aft, genital ülser, eritema nodozum gibi mukokütanöz bulgularla elafin seviyeleri arasında belirgin bir korelasyon saptanmadı. ROC eğrisi kullanılarak belirlenen ideal serum elafin kesim noktası 1235 pg/ml olarak saptandı. Bu değer baz alındığında serum elafin seviyesinin hastalık varlığını saptamadaki sensitivitesi %72,2, spesifisitesi %70,0 olarak hesaplandı. Ortalama ESR ve CRP düzeylerinin de hastalık aktivitesiyle artış gösterdiği saptandı ($p < 0,001$). Behçet hastalığı takibinde kullanılabileceği geçmiş çalışmalarda önerilmiş olan nötrofil/lenfosit oranı ($p = 0,023$), trombosit/lenfosit oranı ($p = 0,010$) gibi parametrelerin de hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğu tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda serum elafin seviyeleri Behçet hastalığı olan ve olmayan bireyler arasında belirgin farklılık gösterdiğinden dolayı, bu laboratuvar testi Behçet hastalığı tanısında klinik bulguların yanında destekleyici bir unsur olarak kullanılabilir. Ayrıca aktif ve inaktif evredeki Behçet hastalarının serum elafin seviyeleri arasında belirgin bir farklılık olması da hastalık aktivasyonunun bir belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Özellikle artrit ve üveit şeklinde tutulum, serum elafin seviyelerinde yükselmeye neden olmaktadır. Elafinin hastalık aktivitesiyle ilişkisinin istatistiksel anlamlılık gücü, ESR ve CRP ile benzer düzeyde, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı gibi parametrelerden ise daha yüksek olarak saptanmıştır. Özet olarak, serum elafin değerlerinin ölçümü, Behçet hastalığının tanı ve aktivitesinin belirlenmesinde destekleyici bir laboratuvar testi olarak umut vaatmektedir.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, aktivite, belirteç, elafin, PI3, SKALP

ABSTRACT

Background and Objective: Behçet's disease is a vasculitic disease characterized by recurrent oral aphthous ulcers, genital ulcers, and uveitis, along with a diverse range of symptoms associated with the involvement of almost every organ system. The diagnosis and follow-up of Behçet's disease are based on clinical symptoms, there are no laboratory tests that are widely accepted and utilized for this purpose. Numerous studies have been made to identify possible biomarkers of disease activity and specific organ involvement, however, there is still a need for new biomarkers and more data in this subject. Elafin is a serine protease inhibitor that is constitutively expressed in respiratory, gastrointestinal and genitourinary epithelia and also produced in the skin under inflammatory conditions. It is also known as PI3 (peptidase inhibitor-3) or SKALP (skin-derived antileukoproteinase). An increase in the amount of epidermal elafin has been detected in various skin diseases that are characterized by dermal neutrophilic infiltration, including Behçet's disease. Based on this histopathologic feature, along with the inflammatory nature of Behçet's disease, we hypothesized that there may be a change in the serum elafin levels of patients with Behçet's disease. In our literature search, we could not find any data regarding the relationship between Behçet's disease and serum elafin levels. Therefore, we planned this study to assess the relationship between serum elafin levels and the presence, activity and organ involvement of Behçet's disease.

Materials and Methods: This study was planned as a prospective, single-center, observational case-control study. 54 adult patients with Behçet's disease -29 in active and 25 in inactive phase-, diagnosed according to the International Study Group criteria, seen at the Istanbul Medical Faculty Dermatology and Venereology Department, Behçet's Disease Clinic, between May - September 2019 were included in the study. 30 age and sex-matched healthy controls seen in the same period at Istanbul Medical Faculty Dermatology and Venereology Department, General Dermatology Clinic were also included. The participants were questioned regarding their demographic information, known diseases, medications and habits, current and past symptoms. A detailed physical examination was performed. In addition to complete blood count, ESR, CRP, and other routine laboratory investigations, serum elafin levels were measured using the ELISA method. The relationship between serum elafin levels and the activity and various symptoms of Behçet's disease were analyzed. The correlation of serum elafin levels and parameters such as ESR, CRP, neutrophil/lymphocyte ratio, and platelet/lymphocyte ratio, which have been suggested to be used in the follow-up of Behçet's

disease was assessed. The results were discussed through comparison with existing data in the literature.

Results: Mean elafin levels were found to be significantly higher in the Behçet's disease group (1581 ± 469 pg/ml) compared to the control group (1098 ± 283 pg/ml) ($p < 0,001$).

When the participants were grouped as active Behçet's disease, inactive Behçet's disease and control group, mean serum elafin levels were calculated as 1736 ± 492 , 1401 ± 376 and 1098 ± 253 respectively, the difference was found to be statistically significant ($p < 0,001$). Mean elafin levels of patients with current arthritis was found to be significantly high compared to the patients without (1935 ± 609 , 1510 ± 409 pg/ml respectively, $p = 0,008$). Similarly, mean elafin levels of patients with current uveitis was higher than the patients without, however, this was not statistically significant (1903 ± 282 ve 1548 ± 474 pg/ml respectively, $p = 0,068$). Mucocutaneous symptoms such as oral aphthous ulcers, genital ulcers, and erythema nodosum were found not to be associated with an increase in the serum elafin levels. Through the utilization of an ROC curve, the ideal cut-off to support the diagnosis of Behçet's disease was found to be 1235 pg/ml. Based on this value, the calculated sensitivity of serum elafin levels was %72,2, and specificity was %70,0 for the detection of Behçet's disease. Mean ESR and CRP levels were also found to be correlated with disease activity ($p < 0,001$).

Neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio parameters were also found to be correlated with disease activity ($p = 0,023$, $p = 0,010$ respectively).

Conclusion: Serum elafin levels differ significantly between patients with Behçet's disease and controls, therefore, it may be used as supporting evidence for the diagnosis of Behçet's disease alongside clinical symptoms. Moreover, the difference between the elafin levels of active and inactive stage Behçet's disease suggests it may be used as a marker of disease activity. Especially arthritis and uveitis symptoms cause a bigger rise in the elafin levels. The statistical significance of the association between elafin levels and disease activity seems to be similar to ESR and CRP levels, and stronger than neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio. In short, serum elafin measurement seems promising as a potential supportive laboratory test for diagnosing and assessing the activity of Behçet's disease.

Keywords: Behçet's disease, activity, marker, elafin, PI3, SKALP

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı, tekrarlayan oral aft, genital ülser ve üveit başta olmak üzere çok çeşitli klinik bulgularla seyreden, hemen her organ sistemini etkileyebilen, vaskülit grubunda yer alan bir hastalıktır. Etyopatogenezi henüz net olarak aydınlatılamamış olmakla beraber genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan kontrolsüz bir inflamasyonun hastalığa neden olduğu düşünülmektedir (1). Görece nadir bir hastalık olmasına rağmen dünyada en sık görüldüğü ülke Türkiye'dir (2). Zamanında tedavi edilmediği takdirde ciddi morbidite riski taşımaktadır.

Behçet hastalığının tanı ve takibinde klinik bulgulardan faydalanılmaktadır, fakat bu amaçla kullanılan, yaygın kabul görmüş bir laboratuvar testi yoktur. Hastalık aktivitesi ve organ tutulumuna işaret eden belirteçlerin saptanması, hastalığın erken tanı, takip ve uygun tedavisine yardımcı olacaktır. Bu amaçla yapılan çeşitli çalışmalarda, bir takım belirteçler öne çıkmış olmasına rağmen, yeni ve daha güvenilir belirteçlere ihtiyaç vardır (3,4).

Bir serin proteaz inhibitörü olan elafin, özellikle nötrofilik inflamasyonla seyreden durumlarda elastazların yıkıcı etkilerine karşı epitelyal hücreler tarafından üretilen bir "alarm antiproteazı" olup doku hasarını sınırlayıcı etkiye sahiptir. Antiproteaz etkisinin yanı sıra antimikrobiyal ve immünmodülatuar özellikleri de vardır (5).

Behçet hastalığının da aralarında olduğu, dermal nötrofilik infiltrasyonla seyreden bazı hastalıklarda, epidermal elafin miktarının arttığı saptanmıştır (6). Çeşitli hastalıklarda elafinin serum seviyesindeki değişiminin hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğu, hatta bazen prognostik değer taşıdığı saptanmıştır (6,7). Behçet hastalığının sistemik inflamasyonla giden bir hastalık

olduğunun bilinmesi ve nötrofillerin patogeneizde önemli rol oynaması nedeniyle, bu hastalıkta da serum elafin seviyelerinde değişim olabileceği, bu değişimin hastalık aktivitesi ve organ tutulumunu yansıtabileceği tarafımızca düşünüldü.

Bu ilişkiyi değerlendirmek amacıyla planlanan bu çalışmada, Behçet hastalığında; aktif dönemdeki Behçet hastaları, inaktif dönemdeki Behçet hastaları ve sağlıklı kontrollerin serumunda elafin düzeylerinin enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle ölçülüp kıyaslanması, elde edilen değerlerin hastalık aktivitesi, belirli bir organ ve/veya sistem tutulumuyla ilişkili olup olmadığının saptanması hedeflendi. Ayrıca elafin düzeyindeki değişimin, günlük pratikte sıkça test edilen ve Behçet hastalığının aktivitesiyle ilişkili olduğu geçmiş çalışmalarda gösterilmiş olan belirteçlerden serum C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve başta nötrofil/lenfosit oranı olmak üzere bazı hemogram parametreleriyle korelasyonunun değerlendirilmesi planlandı (3,4).

Bu çalışma ile Behçet hastalığının halen tam aydınlatılamamış olan etyopatogeneizinde yer alması muhtemel bir molekül hakkında veri elde edilmesi beklentilerimiz arasındadır.

Elafin, antiproteaz, antimikrobiyal ve immünmodülatuar etkileriyle doku koruyucu etkiye sahip bir molekül olduğundan çeşitli hastalıklarda terapötik olarak kullanabileceği düşünülmüş, bu amaçla prelinik çalışmalar yapılmıştır (8,9). Behçet hastalığı ve elafin ilişkisi hakkında yeterince veri olmadığından henüz bu konuda yorum yapmak mümkün olmamakla birlikte, bir ilişkinin saptanması durumunda gelecekte Behçet hastalığının tanı ve takibinde yardımcı bir test olması, terapötik bir hedef olarak kullanılma ihtimalinin bulunması ümidindeyiz.

Özet olarak, bu çalışmayla Behçet hastalığının etyopatogeneizinde rol aynama ihtimali olan, gelecekte hastalığın tanısı, aktivitesinin belirlenmesi ve tedavisinde kullanılabilecek bir molekülün saptanması amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

A. BEHÇET HASTALIĞI

1. Tanım

Behçet hastalığı, çeşitli organ sistemlerini etkileyebilen, geniş bir klinik spektruma sahip, atak ve remisyonlarla seyreden, etyolojisi net olarak bilinmeyen, inflamatuvar ve otoimmün özellikler taşıyan vaskülitik bir hastalıktır (10). En sık bulguları olan orogenital ülserler ve üveitin yanı sıra eklem tutulumu, vasküler ve nörolojik sistem başta olmak üzere hemen her organ sisteminin tutulumu ve buna bağlı çok çeşitli semptomlar görülebilmektedir. Ülkemizde gastrointestinal, ürogenital ve kardiyopulmoner sistem tutulumları yok denecek kadar azdır.

2. Tarihçe

Behçet hastalığı ile uyumlu semptomların Hippocrates dönemindeki yazınlarda tariflendiği görülmüştür. 1900'lü yılların başlarında yayınlanan çeşitli çalışmalarda Behçet hastalığına ait bulguların bahsi geçmektedir. Bu bulguların bir hastalık olarak tanımlanması, ilk olarak 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan oral, genital ülserler ve üveitin birlikteliğiyle seyreden 'üçlü semptom kompleksi' olarak bildirilmesiyle gerçekleşmiştir (11).

3. Epidemiyoloji

Behçet hastalığı en sık Türkiye, İran, İsrail gibi Akdeniz ve Yakın Doğu ülkelerinin yanı sıra, Orta Asya ve Uzak Doğu'da görülmektedir. En yüksek prevalans Türkiye'de saptanmış olup bölgesel farklılıklarla 20-421/100.000 arasında değişmektedir (2,12). Hastalık prevalansı İran'da 80/100.000, Japonya'da 22/100.000, ABD'de 5.2/100.000 olarak bildirilmiştir (13–15). Pik insidans (hastalık tanı kriterlerinin karşılanıp tanı konması) 20-35 yaşlar arasındadır (16).

Behçet hastalığı Türkiye ve diğer Akdeniz ülkelerinde erkeklerde daha sık görülürken, Japonya ve Kore'de kadınlardaki sıklığı hafifçe daha fazladır. Erkek:Kadın oranı Japonya'da 1:0,80 iken, kliniğimizde 1,05:1 olarak bildirilmiştir (16,17). Hastalık genellikle erkeklerde daha şiddetli seyretme eğilimindedir. Eritema nodozum ve genital ülser gibi mukokütanöz lezyonlar kadınlarda daha sık görülürken, ciddi morbiditeye neden olan vasküler ve oküler tutulum sıklığı erkeklerde daha yüksektir. Hastalık özellikle genç erkeklerde daha şiddetli seyreder, genellikle ilerleyen yaşla hastalık aktivitesinin azaldığı görülür (18).

4. Etiyopatogenezi

Behçet hastalığının gelişiminden sorumlu tek bir gen, patojen ya da otoantijen saptanamamış olup, genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan anormal bir immün yanıtın hastalığa neden olduğu düşünülmektedir. Behçet hastalığında saptanan antijen-antikor kompleksleri ve vaskülit nedeniyle otoimmün bir hastalık olarak değerlendirilmesini öneren çalışmaların yanı sıra, doğal immün sistemin disregülasyonu ile karakterize otoinflamatuvar hastalıklar grubuna dahil edilmesi gerektiğini belirten görüşler de vardır (10,19).

a. Genetik faktörler

Majör doku uygunluk kompleksi (MHC) ya da diğer adıyla insan lökosit antijenleri (HLA), hücre yüzeyinde antijen sunumundan sorumlu olan moleküller ve bunları kodlayan gen grubuna verilen isimdir. Behçet hastalığı için bugüne kadar saptanan en güçlü genetik risk faktörü HLA-B5 ve bunun bir alt tipi olan HLA-B51 allelinin varlığı olup, bu allelin Behçet hastalığı ile ilişkisi çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (20). Behçet hastalığının sık görüldüğü Uzak Doğu ve Akdeniz ülkelerinde HLA-B51 allelinin varlığı normal popülasyonda %20-25, Behçet hastalarında %55-65 civarında bildirilmiştir. Bu ülkelerde HLA-B51 alleli varlığının Behçet hastalığı oluşumu için rölatif riski 6-13 aralığında saptanmıştır (21,22). Batı Avrupa ve ABD'de ise HLA-B51 varlığı hem normal popülasyonda hem Behçet hastalarında daha düşük oranda görülmekte olup, bu allelin varlığının hastalıkla

ilişkisi daha zayıf olarak saptanmıştır. HLA-B51 varlığının daha şiddetli hastalık kliniği ve daha erken hastalık başlangıcıyla ilişkili olduğuna dair bir takım kanıtlar ortaya konmuştur, fakat bu ilişkiyi desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (21,23,24).

Güncel çalışmalarda, bazı MHC-I ve MHC-I polipeptid ilişkili sekans A (MICA) tek nükleotid polimorfizmlerinin de Behçet hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Çeşitli popülasyonlarda belirli HLA-A, B, C alt tiplerini kodlayan genlerin Behçet hastalığı ile ilişkili olduğu, öte yandan bazı HLA-A ve B alt tiplerini kodlayan genlerin ise hastalık için koruyucu olabileceği bildirilmiştir (26). HLA moleküllerinin hangi mekanizmayla Behçet hastalığı oluşumunda rol aldığı net olmamakla birlikte, NK hücrelerindeki öldürücü immünoglobulin-benzeri reseptörler (KIR) ile etkileşimlerinin NK hücre aracılı hücre sel sitotoksite ve nötrofil aktivasyonunu tetiklediği, ayrıca HLA molekülleri aracılığıyla CD8⁺ T hücrelerine antijen sunumunun da immüniteyi uyardığı düşünülmektedir (27,28).

Çeşitli çalışmalarda, başta MHC-I ile yakın bir genetik lokusta bulunan tümör nekrozis faktör (TNF)- α olmak üzere interlökin (IL)-1, IL-10 gibi sitokinler, IL-23R/IL-12RB2 gibi sitokin reseptörleri, CCR1, CCR3 gibi kemokin reseptörlerini kodlayan genlerdeki bazı polimorfizmlerin de Behçet hastalarında daha sık saptandığı bildirilmiş, bu durumun inflamasyona yatkınlık teşkil edebileceği belirtilmiştir. (27,29,30). Yine inflamasyonda önemli rolü olan endotelyal nitrik oksit sentetaz gen polimorfizmlerinin Behçet hastalığı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (31). Ayrıca MHC-I ile antijen sunumunda görev alan endoplazmik retikulum ilişkili aminopeptidaz-1 (ERAP1) gen polimorfizmlerinin Behçet hastalarında daha sık saptandığı bildirilmiştir (32). Bu polimorfizmlerin görülme sıklığı çeşitli popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir.

Genetik çalışmalar, Behçet hastalığına yatkınlık yaratan birden çok faktör olduğu, bunların içinde en öne çıkanın ise HLA ve TNF- α genlerinin yanı sıra muhtemelen tanımlanmamış başka yatkınlık genlerinin de bulunduğu ‘MHC-I lokusu’ olduğuna işaret etmektedir (33).

b. İmmünite

Behçet hastalığı patogeneğinde immün sistemin çeşitli elemanları görev almaktadır. Bunların içinde en öne çıkan hücre sel immünite olmakla beraber, güncel çalışmalar humoral ve doğal immüntenin de rol aldığını göstermektedir. İmmün reaksiyonda T hücre aktivasyonu ve bu hücrelerden salınan sitokinlerin nötrofilleri uyarması kilit rol oynamaktadır.

T-helper-1 tipi hücre sel immünitede önemli görev alan IL-1, sIL-2R, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, interferon (IFN)- γ ve TNF- α gibi sitokin ve sitokin reseptörlerinin

serum/plazma seviyelerinin Behçet hastalarında özellikle hastalığın aktif döneminde arttığı gösterilmiştir (34,35). Bu sitokinlerin etkisi ve hücreler arası adhezyon molekülü (ICAM)-1, vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM)-1, E-selektin, L-selektin, P-selektin gibi moleküllerin nötrofil ve endotel yüzeyinde ekspresyonunun artmasıyla nötrofil kemotaksisi uyarılır (36,37). Behçet hastalarında özellikle mukozal lezyonlarda yoğun şekilde görülen nötrofil infiltrasyonunun bu mekanizmalarla uyarıldığı ve doku hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Artmış nötrofil aktivitesi ve sitokin ekspresyonunda hem genetik yatkınlık, hem de tekrarlayan mikrobiyal uyarının rol alması olasıdır.

Behçet hastalarının periferik kanında ve aktif inflamasyon olan dokularında $\gamma\delta$ + T lenfositlerin arttığı tekrarlayan çalışmalarla gösterilmiştir (38,39). Bu hücreler, sitokin üretimi ve nötrofil aktivasyonunun yanı sıra çeşitli antijenik uyarılara karşı $\alpha\beta$ + T lenfosit yanıtını düzenlemede de rol almaktadır. Behçet hastalarındaki $\gamma\delta$ + T lenfositlerin insan ve mikrobiyal kaynaklı ısı şok proteinlerine karşı reaksiyon gösterdiği ve bu reaksiyonun $\alpha\beta$ + T lenfosit proliferasyonunu tetiklediği saptanmıştır (40,41). Bu mekanizmayla gelişen otoimmünitenin patogeneze önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Hatta bu reaksiyonun Behçet hastalığının tanısında kullanılabilecek bir laboratuvar testi olarak değerlendirilmesi önerilmiştir (42).

T hücre profilindeki bir diğer değişiklik, $CD4^+/CD8^+$ T hücre oranının düşmesidir, bu düşüşün $CD4^+CD45RA^+$ (baskılayıcı-indükleyici) fenotipe, immün toleransta rol alan T hücrelerindeki azalmaya bağlı olabileceği belirtilmiştir (43). Ayrıca, süpresör T hücre aktivitesinin aktif hastalık sırasında azalıp remisyon dönemlerinde normale döndüğü gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında Behçet hastalığı patogenezinde bozulmuş immün toleransın önemli olabileceği belirtilmiştir (44).

Behçet hastalığında damar duvarında biriken immün komplekslerin varlığı, periferik kanda endotelial hücrelere karşı otoantikorların saptanması, humoral immünitenin de patogeneze rol aldığına işaret etmektedir (45). İmmün komplekslerin tetiklediği nötrofil infiltrasyonu ve inflamasyon, lökositoklastik vaskülite neden olmaktadır. Öte yandan, antinükleer antikor (ANA), antinötrofil sipolazmik antikor (ANCA), antikardiyolipin antikoru (ACA) gibi otoantikorlar Behçet hastalığı ile ilişkili bulunmamıştır (46).

Son dönemde toll-like reseptörler (TLR), antimikrobiyal peptidler (AMP) ve mannoz bağlayan lektinler gibi doğal immünite elemanlarının da özellikle mikroorganizmalara yanıt ve buna bağlı inflamasyonun tetiklenmesi aşamasında rol aldığına dair veriler ortaya çıkmıştır (1,40).

c. Enfeksiyöz ajanlar

Etyolojide başta streptokoklar olmak üzere çeşitli bakteriler ve başta herpes simpleks virüs (HSV)-1 olmak üzere çeşitli virüsler suçlanmaktadır. Behçet hastalarının tükrüğünde, genital ve intestinal ülserlerinde kontrollere göre daha yüksek miktarda HSV-1 DNA saptanması ve Behçet hastalarının lezyonel derisinde parvovirüs B19 DNA'sı saptanması örnek olarak gösterilebilir (47,48). Kliniğimizden yapılan bir çalışmada, oral asiklovir tedavisi verilen hastalarda mukokütanöz lezyonların sıklığı ve şiddetinin azaldığı gösterilmiştir (49). Behçet hastalarının serumunda *Streptococcus sanguis* ve *Streptococcus pyogenes*'e karşı antikorların normal popülasyona göre daha sık saptanması, streptokok antijenleriyle yapılan hipersensitivite testlerinde Behçet hastalığı bulgularına benzer bulguların ortaya çıkması ve benzatin penisilin tedavisiyle özellikle oral mukozal lezyonların gerilemesi etyolojide streptokokların rolünü destekleyen bulgulardır (50,51). Behçet hastalarında oral sağlığın genel popülasyondan daha kötü olduğu ve bu durumun hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (52).

Günümüzde öne çıkan görüş, Behçet hastalığı bulgularının bu mikroorganizmalarla enfeksiyonun doğrudan sonucu olmadığı, fakat genetik yatkınlığı olan bireylerde bu enfeksiyonların kontrolsüz bir immün yanıtı tetikleyerek hastalığın ortaya çıkması ya da mevcut hastalığın alevlenmesinde rol aldığı yönündedir (53).

d. Isı şok proteinleri

Isı şok proteinleri (HSP), ısı, travma, enfeksiyon gibi uyaranlarla üretimi artan stres proteinleridir. İnsan ve bakteri HSP'leri arasındaki homolojinin çapraz otoimmün aktivasyona yol açtığı düşünülmektedir. Çeşitli etnik popülasyonlarda yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında insan ve mikobakteri kökenli HSP'lere karşı artmış T ve B hücre reaktivitesi saptanmıştır (54). Ayrıca, HSP'ler TLR2 ve 4 aracılığıyla doğal immünitenin uyarılmasında da rol almaktadır (54). Bir diğer çalışmada mikobakteri HSP'sine karşı antikorların oral florada bulunan *S.sanguis* ile çapraz reaksiyon verdiği gösterilmiştir (55). Behçet hastalarının oral mukozasında streptokokları da içeren mikroorganizmaların sürekli bir antijenik uyarıyla mikrobiyal HSP'lere karşı immün yanıtı neden olduğu, bu yanıtın da endojen HSP'ler ile çapraz reaksiyona girmesi sonucu inflamasyonun tetiklendiği düşünülmektedir. Erken evrede rekürren oral ülserler şeklinde olan lokal cevabı, uzun vadede hastalığın sistemik semptomlarının takip etmesi de bu görüşle uyumlu olarak değerlendirilmiştir (1). Bu bulgular ışığında HSP'lerin Behçet hastalığı patogenezinde önemli bir rol aldığı düşünülmektedir.

e. Endotelyal disfonksiyon ve koagülasyon sistemi bozuklukları

Endotel disfonksiyonu ve koagülasyon sistemi bozuklukları, hem lökosit migrasyonu ve vasküler geçirgenlik artışıyla dokuda inflamasyona, hem de tromboza yatkınlık nedeniyle vasküler tutulumu neden olarak Behçet hastalığının patogenezinde rol alır.

Subendotelyal alanda bulunan ve koagülasyon kaskadında yer alan von Willebrand faktör (vWF)'ün plazma düzeyinin Behçet hastalarında arttığı gösterilmiştir. Bu durumun vaskülit ve endotel hasarının göstergesi olarak değerlendirileceği belirtilmiştir (56). Ayrıca Behçet hastalarında doku plazminojen aktivatörü (tPA) seviyesinin azalıp plazminojen aktivatör inhibitör (PAI) seviyesinin artmasının fibrinolitik aktivitede azalmaya neden olarak, hastalık seyrinde görülen trombotik olaylara yatkınlığa neden olabileceği öne sürülmüştür (56). Endotel kökenli bir molekül olan, vazodilatasyonun yanı sıra inflamatuvar cevapta da rol alan nitrik oksit, bilinen en güçlü vazokonstriktör olan endotelin-1, protrombotik ve aterojenik bir molekül olan homosistein seviyelerinin Behçet hastalığında arttığı, bu artışın hastalık aktivitesiyle korele olduğu gösterilmiştir (57–59). Bunun yanında, Behçet hastalarında süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesinin azaldığı, oksidatif ve nitrozatif stresin arttığı da bildirilmiştir (60–62).

5. Klinik özellikler

a. Oral ülserler

Behçet hastalığının en sık görülen, çoğunlukla ilk ortaya çıkan bulgusudur. 1990 yılında yayınlanan Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (ISG) tanı kriterlerine göre konan tanılarda %100, diğer kriterlere göre konan tanılarda ise yaklaşık %95 sıklığında görülmektedir (63,64). En sık görülen tipi, minör aft olarak da adlandırılan, 0,5-1 cm çaplı, tabanı fibrin kaplı olduğu için beyaz renkli, kenarı eritemli, ağrılı, birkaç hafta içinde skar bırakmadan iyileşen ülserler şeklindedir. 1 cm'den büyük ve daha uzun sürede skar bırakarak iyileşen aftlar ise majör aft olarak adlandırılır. Daha nadir görülen bir varyant ise, 1-2 mm çaplı onlarca ülserin görüldüğü herpetiform afttır (65). Aftöz ülserler orofarinksin herhangi bir yerinde, kişiye göre haftada/ayda/yılda birkaç kez arasında değişen sıklıkta görülebilir.

b. Genital ülserler

Behçet hastalığında oral ülserden sonra en sık gözlenen bulgu olup genellikle hastaların %65-95'inde görülür, kliniğimizden yapılan bir çalışmada hastaların %87,3'ünde görüldüğü bildirilmiştir (17,63). Erkeklerde skrotum, kadınlarda ise labiumlar en sık tutulan bölgedir. Genellikle 1 cm'den büyük, zımba ile delinmiş gibi derin, sınırı düzensiz ve

eritemli, tabanı fibrin kaplı, ağrılı ülserlerdir. Çoğunlukla skar bırakarak iyileşirler, bu skarlar hastalığın aktif olmadığı dönemde tanısız açıdan yol göstericidir.

Bipolar aftozis olarak da tanımlanan, sadece oral ve genital ülserlerin varlığı ile seyreden, Behçet hastalığının diğer bulgularının görülmediği klinik bir varyant da mevcut olup, bu durum ISG tanı kriterlerini karşılamazken 2014 yılında yayınlanan Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (ICBD)'ne göre Behçet hastalığı tanısı alabilmektedir (66,67).

c. Deri bulguları

(1). Papülopüstüler lezyonlar: Eritemli papül olarak başlayıp püstüle dönüşen, en sık gövde ve ekstremitelerde görülen lezyonlardır. Psödofolikülit olarak da adlandırılır. Farklı çalışmalarda %39-90 arasında değişen sıklıklarda bildirilmiştir (63). Kliniğimizde ise görülme sıklığı %67,4 olarak saptanmıştır (17). Seboreik bölgelerde görüldüğünde akne ve folikülitten klinik olarak ayırımı zor olmakla birlikte histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülit veya perivasküler nötrofilik infiltrasyon saptanması tanıda destekleyicidir. Behçet hastalarının deri lezyonlarında direk immünfluoresan yöntemle immünoglobulin birikimi saptanması da tanıyı destekleyici olarak kullanılmaktadır (10).

(2). Eritema nodozum benzeri lezyonlar: Behçet hastalarının yaklaşık yarısında, kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görülür (65). Görülme sıklığı kliniğimizde %57,8 olarak saptanmıştır (17). En sık tibia ön yüzü, daha az sıklıkta üst ekstremiteler, gluteal bölge ve yüzde görülen; subkütan yerleşimli, eritemli, palpasyonla ağrılı, fındık veya nohut büyüklüğünde nodüler lezyonlardır. Klinik olarak klasik eritema nodozumdaki ayırımı mümkün olmayıp histopatolojide görülen lökositoklastik veya lenfositik vaskülit varlığı ayırımı yardımcı olmaktadır (68). Birkaç hafta içinde, kendiliğinden, bazen postinflamatuar pigmentasyon bırakarak iyileşir.

(3). Ekstragenital ülser: Genellikle intertrijinal bölgelerde yerleşimli, klinik olarak genital ülserlere benzeyen ve sıklıkla skar bırakarak iyileşen lezyonlardır. Histopatolojisi vaskülit ile karakterizedir. Görece nadir fakat Behçet hastalığı için oldukça spesifik bir bulgudur (69).

(4). Paterji fenomeni: Minör travmayı takiben 24-48 saat içinde papül, püstül, bül, nadiren ülser oluşumuyla karakterize bir deri hiperreaktivitesi durumudur. Behçet hastalığının

yanı sıra Sweet sendromu, pyoderma gangrenozum gibi diğer nötrofilik dermatozlarda da görülebilir. Kliniğimizde test edilen Behçet hastalarının %78,4'ünde paterji pozitifliği saptanmıştır (17).

(5). Diğer deri bulguları: Behçet hastalarında daha nadir olarak vaskülitik büller, ülserler, Sweet sendromu benzeri eritemli plak ve nodüller, nekrotizan küçük damar vaskülit bulguları ve pannikülit de saptanabilir (70,71).

d. Göz tutulumu

Behçet hastalığında %30-50 sıklıkta görülen göz tutulumu, hastalığın en önemli morbidite nedenlerinden biridir. Kliniğimizdeki hastaların %34,6'sında göz tutulumu olduğu saptanmıştır (17). Hastaların yaklaşık %20'sinde başlangıç bulgusu olarak ortaya çıkar. Erkeklerde daha sık görülüp daha şiddetli seyretme eğilimindedir, remisyon ve relapslarla seyreder (72). Akut başlangıçlı konjonktival enjeksiyon, ağrı, fotofobi, lakrimasyon gibi bulgularla karakterize iridoksiklit genellikle unilateral anterior üveit olarak başlayıp tedavi edilmediği takdirde bilateral panüveite ilerleyebilmekte ve kalıcı görme kaybına neden olabilmektedir. En sık görülen tipi panüveit olup onu sırasıyla posterior ve anterior üveit takip etmektedir (72).

Anterior üveitin muayene bulguları ön kamarada hareket eden lökosit kümeleri ve bunların kornea iç yüzünde birikmesiyle oluşan korneal presipitatlar, artan protein içeriğine bağlı bulanık iris görünümü olarak özetlenebilir. Posterior segment tutulumu ise retinal vasküler sızıntı, kanama ve neovaskülarizasyon ile karakterizedir. Optik atrofi, makülopati, retina dekolmanı ve glokom uzun vadede görülen başlıca komplikasyonlar arasındadır (73).

e. Eklem tutulumu

Behçet hastalarının %40-70'inde görülen artrit, kliniğimizde hastaların %38,8'inde saptanmıştır (17). Genellikle rekürren, non-eroziv, deformite bırakmayan karakterdedir (74). Histopatolojik olarak sinovyumda nötrofil ağırlıklı inflamatuvar infiltrasyon görülür (75). En sık diz eklemi olmak üzere dirsek, el ve ayak bilekleri gibi büyük eklemler tutulur, aksiyal tutulum nadirdir. En sık asimetrik oligoartiküler tutulum görülür, bunların yaklaşık üçte ikisi monoartiküler tutulum şeklindedir. Daha az sıklıkta romatoid artrit benzeri simetrik poliaritiküler tutulum da görülebilir (76).

f. Vasküler sistem tutulumu

Behçet hastalığı arteriyel ve venöz her çapta damarda inflamasyona neden olabilir. Venöz sistem arteriyel sisteme göre daha sık etkilenir. Büyük damar tutulumu, erkeklerde daha sık olmak üzere Behçet hastalarının %10-20'sinde görülen bir bulgudur, kötü prognostik belirtilerdendir (65). Kliniğimizde %14,3 sıklığında saptanmıştır. Vasküler tutulum olan hastaların %53.3'ü yüzeysel tromboflebit, %29,8'i derin ven trombozu ile prezente olurken arteriyel tutulum %3,6 ile görece nadir olarak gözlenmiştir (17).

Yüzeysel tromboflebit, sıklıkla alt ekstremitede, yüzeysel bir ven trasesi boyunca eritem, endürasyon ve ağrı ile karakterizedir. Gezici tromboflebit olarak da görülebilir, eritema nodozumdan ayırımında yüzeysel ultrasonografi yardımcıdır.

Başta alt ekstremitenin derin venleri olmak üzere vena kava superior ve inferior, portal ven, hepatik ven gibi damarlarda tromboz görülebilir (77). Diğer nedenlere bağlı oluşan trombozların aksine, Behçet hastalığında görülen derin ven trombozunun embolizasyon riski oldukça düşüktür. Tekrarlayan ataklar nedeniyle hastalarda kronik venöz yetmezlik bulguları saptanabilir (78).

Arteriyel tutulum ise sıklıkla pulmoner arter anevrizması ya da oklüzyon oluşumuyla karakterizedir (79). Aort ve pulmoner arter anevrizmalarının rüptürü önemli bir mortalite nedenidir.

g. Nörolojik tutulum

Behçet hastalığında %5-7 ile görece nadir ortaya çıkan, erkeklerde daha sık görülen ve kötü prognostik kabul edilen nörolojik sistem tutulumu Nöro-Behçet olarak da adlandırılır. Kliniğimizde takip edilen hastaların %3'ünde görüldüğü bildirilmiştir (17). Hastaların yaklaşık %80'inde parankimal merkezi sinir sistemi tutulumu görülür, bu durum ağır sekel ve mortaliteye neden olabilir (80). Merkezi sinir sisteminde en sık beyin sapı ensefalitine neden olur, daha az sıklıkta medulla spinalis ve serebral hemisfer tutulumu da görülebilir. Hastaların yaklaşık %20'sinde ise non-parankimal tutulum söz konusudur, en sık dural sinüs trombozu ve buna bağlı gelişen intrakraniyal hipertansiyon ile prezente olur. Prognozu parankimal tutulumu ve diğer nedenlere bağlı dural sinüs trombozlarına göre daha iyidir (81).

h. Gastrointestinal sistem tutulumu

Entero-Behçet olarak da adlandırılan gastrointestinal sistem tutulumu kötü prognostik bulgulardan olup sıklığı ülkeler arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. En sık görüldüğü ülke olan Japonya'da sıklığı %50-60 düzeyindeyken Türkiye'de %2.8 ile görece nadirdir. En sık tutulum yeri ileoçekal bölge olmakla birlikte gastrointestinal sistemin herhangi bir

segmenti etkilenebilir (82). İntestinal küçük damarların vaskülit ve buna sekonder gelişen iskemi, intestinal mukozada ülserasyonlara neden olur, bunlar lokal ya da diffüz, yüzeysel ya da derin olabilir, perforasyona ve mortaliteye neden olabilir. Karın ağrısı, ishal, kusma, melana gibi semptomlarla karakterizedir (83). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarından ayrımının yapılması önemlidir.

i. Diğer sistemlerin tutulumu

Behçet hastalığı her dokuda vasküler inflamasyona neden olabilmesi nedeniyle çok çeşitli bir semptomatolojiye sahiptir. Yukarıda bahsedilenlere ek olarak genütoüriner sistemde glomerülonefrit, sekonder amiloidoz, epididimoorşit; pulmoner sistemde vasküler tutulumun yanı sıra pnömoni ve plevrit; kardiyak sistemde koroner tromboz ve endomyokardiyal fibroz, valvüler patolojiler ve perikardit gibi bulgular da nadir olmakla beraber gözlenebilen bulgulardan bazılarıdır (84–88).

6. Histopatoloji

Tanı kriterleri arasında kabul edilen papülopüstüler lezyonların akne ve folikülitten ayrımında, eritema nodozum benzeri lezyonların klasik eritema nodozumdan ayrımında dönem dönem histopatolojik ve direk immünfluoresan incelemelere başvurulmaktadır (10,68). Histopatolojide erken lezyonlarda perivasküler nötrofil infiltrasyonu, lökositoklazi ve eritrosit ekstrasvazasyonu, geç lezyonlarda ise perivasküler lenfosit infiltrasyonu baskındır (53).

7. Direkt immünfluoresan

Behçet hastalarının mukokütanöz lezyonlarında immünkompleks birikiminin saptanması tanıda yardımcı bir faktördür. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada, Behçet hastalarında perilezyonel deriden, paterji test bölgesinden ve lezyonsuz deriden alınan biyopsilerde, direkt immünfluoresan incelemede fibrinojen (%83.3), immünoglobulin (Ig)M (%70.3), C3 (%62.9) ve IgA (%20,3) birikimi gözlenirken, IgG birikiminin görülmediği bildirilmiştir (10).

8. Tanı

Behçet hastalığının tanısal spesifik bir laboratuvar testi ya da histopatolojik bulgusu yoktur. Tanı belirli klinik bulguların bir arada görülmesiyle koyulur. Bu amaçla çeşitli tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bunların içinden en çok kabul gören ve en sık kullanılanı 1990 yılında yayınlanan Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (ISG) kriterleridir. Buna göre,

tekrarlayan oral ülserlere eşlik eden iki kriterin daha varlığıyla Behçet hastalığı konulmaktadır (Tablo 1). Bu kriterlerin sensitivitesi %85.0, spesifitesi %96.0 olarak saptanmıştır (64). Bazı hastalarda ilk semptomun ortaya çıkmasından ancak yıllar sonra tanı kriterlerini karşılayacak ek semptomlar tabloya eklenmektedir, bu nedenle klinik şüphe varlığında uzun dönem takip gerekebilir.

Tablo 1: Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri (1990)

Tekrarlayan oral ülserasyon	Hasta ya da hekim tarafından saptanan, 12 aylık bir periyotta en az 3 kez tekrarlayan minör aftöz, majör aftöz veya herpetiform ülserasyon
Yukarıdaki kritere ek olarak aşağıdaki kriterlerden herhangi ikisi	
Tekrarlayan genital ülserasyon	Hasta ya da hekim tarafından saptanan aftöz ülser veya skar
Göz lezyonları	Oftalmolog tarafından saptanan anterior üveit, posterior üveit, biyomikroskopik muayenede vitrede hücre varlığı veya retinal vaskülit
Deri lezyonları	Hasta ya da hekim tarafından saptanan eritema nodozum, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar veya kortikosteroid tedavisi almayan post-adölesan hastada hekim tarafından saptanan akneiform nodüller
Paterji testi pozitifliği	Uygulamadan 24-48 saat sonra hekim tarafından saptanan paterji testi pozitifliği

2006 yılında yayınlanan ve 2014 yılında revize edilen Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (ICBD)'nde, 1990 kriterlerinde bulunmayan fakat önemli morbiditeye neden olan vasküler ve nörolojik tutulum gibi bulgular da tanı kriterlerine eklenmiştir. Bu kriterlerde her bulguya belirli bir puan verilip toplam 4 puana ulaşılması durumunda Behçet hastalığı tanısı konulmaktadır (Tablo 2). Bu kriterlerin sensitivitesi %94.8, spesifitesi %90.5 olarak bildirilmiştir (66). Son dönemde yapılan çalışmalarda bu kriterler de tanıda esas kabul edilmektedir.

HLA-B51 allelinin varlığı, spesifik olmamakla beraber Behçet hastalığıyla ilişkilendirilen bir bulgudur. Tanı kriterleri arasında olmamasına rağmen tanıyı destekleyici olarak kullanılabilir (20). Behçet hastalarında sıklıkla oral mukozada bulunan *S. sanguis*'e karşı hipersensitivite varlığının da tanıda yardımcı olabileceği, ölü streptokok antijenleriyle yapılan prick testte eritematöz reaksiyon görülmesinin tanıyı destekleyebileceği öne sürülmüştür (89).

Tablo 2: Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (2014'te revize edilen)

Belirti/Bulgu	Puan
Oküler lezyonlar	2
Genital aftozis	2
Oral aftozis	2
Deri lezyonları	1
Nörolojik bulgular	1
Vasküler bulgular	1
Paterji testi pozitifliği	1 (opsiyonel)

9. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi

a. Laboratuvar bulguları

Behçet hastalığının tanı ve takibinde kullanılan özgül bir laboratuvar bulgusu yoktur, fakat özellikle aktif hastalıkta çeşitli inflamatuvar belirteçlerin seviyelerinde değişiklikler saptanmaktadır.

Aktif hastalıkta, rutinde sıkça test edilen değerlerden ESR ve serum CRP düzeyinde artışın özellikle eritema nodozum, artrit ve tromboflebit ataklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (3,90). Öte yandan mukokütanöz, oküler ve nörolojik tutulumun bu değerlerle belirgin ilişkisinin olmadığı belirtilmiştir (3). Behçet hastalarında saptandığı bildirilen lökositoz, trombositoz, nötrofil/lenfosit ve trombosit/lenfosit oranında artış gibi bulguların değerlendirildiği bir meta-analizde, özellikle nötrofil/lenfosit oranında artışın hastalık aktivitesiyle korelasyon gösterdiği, trombosit/lenfosit oranının ise istatistik olarak anlamlı olmamakla birlikte hastalık aktivitesiyle ilişkili bir eğilim gösterdiği belirtilmiştir (4). Yine aktif hastalıkta akut faz reaktanı olarak kabul edilen anti-streptolizin-O, amiloid-A, β 2-

mikroglobulin, α 1-antitripsin gibi maddelerin serum düzeylerinde artış, öte yandan glutatyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerinde azalma tanımlanmıştır (60,91–93).

Çeşitli çalışmalarda, daha çok hücrel immünitede rol alan IL-1, sIL-2R, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IFN- γ ve TNF- α gibi sitokin ve sitokin reseptörlerinin serum/plazma seviyelerinin; ICAM-1, VCAM-1, E-selektin, L-selektin, P-selektin gibi adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun hastalık aktivasyonu sırasında arttığı gösterilmiştir (34–37).

Serum nitrik oksit, endotelin-1, homosistein seviyelerinin hastalık aktivitesiyle ve özellikle göz tutulumuyla korele olduğu (57,58), homosistein seviyesinin ayrıca vasküler tutulumla ilişkili olduğu (94) bildirilmiştir. Vasküler tutulum varlığında serumda vWF, trombomodulin ve PAI seviyesinde artış, tPA seviyesinde azalma olduğu saptanmıştır (56,95).

Bir çalışmada, Behçet hastalığı tanı kriterlerinden olan paterji testi pozitifliğinin hastalığın şiddetiyle ilişkili olmadığı, fakat aktif fazıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (96).

Yukarıda bahsedilen belirteçlerin hiçbiri tek başına aktif hastalık varlığını ya da belirli bir organ tutulumunu kanıtlamak için yeterli değildir, fakat ilgili klinik bulguların varlığında tanıyı destekleme açısından değerli olabilir.

b. Hastalık aktivite indeksleri

Behçet hastalığında laboratuvar bulgularının hastalık aktivitesini belirlemede tek başına yeterli olmamasından dolayı klinik bulguları baz alan çeşitli hastalık aktivite indeksleri geliştirilmiştir.

İlk ortaya konan indekslerden Türk Behçet hastalığı aktivite indeksi ve İran Behçet hastalığı dinamik aktivite değerlendirmesi yalnızca klinik bulguları baz alırken, Behçet hastalığı anlık aktivite formunda hasta ve hekimin hastalık aktivitesi hakkındaki görüşünü belirttiği Likert skalasından da faydalanılmıştır (97–99). Japon Behçet hastalığı aktivite kriterlerinde ise klinik bulgulara ek olarak laboratuvar bulguları da aktivite kriterine dahil edilmiştir (89). Özellikle ilaç çalışmaları ve klinik çalışmalarda hastalık aktivitesinin objektif olarak değerlendirilmesinde bu indekslerden faydalanılmaktadır.

10. Tedavi

Behçet hastalığının küratif bir tedavisi olmayıp tedavide atakların ve buna bağlı oluşan geri dönüşümsüz organ hasarının önlenmesi, semptomların hafifletilmesi hedeflenmektedir.

a. Topikal tedavi

Deri ve mukoza lezyonların tedavisinde öncelikle topikal ajanlar tercih edilir. Topikal steroidler oral ve genital ülserlerin tedavisinde en sık kullanılan ajanlardır. Ağrının şiddetini azaltıp iyileşmeyi hızlandırırlar (100). Antiseptik özelliği olan klorheksidin gargaranın minör aftların ağrısını azaltıp iyileşmesini hızlandırdığı, antibakteriyel ve antifungal özellikleri olan triklozan gargaranın aftöz ülser oluşum sıklığını azalttığı gösterilmiştir (101,102). Tetrasiklin topikal uygulandığında anti-inflamatuar etkisi sayesinde oral aftların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (103). Ülsere lezyonların tabanında koruyucu bir katman oluşturarak etki eden sükralfatın oral ve genital ülserlere uygulandığında ağrıyı azaltıp iyileşmeyi hızlandırdığı saptanmıştır (104). Bunların dışında non-steroidal antiinflamatuar preparatlar, lokal anestezikler, Burrow solüsyonu ve Eau de Goullard kullanılan diğer topikal tedaviler arasındadır (100). Ayrıca oral hijyenin sağlanması, muhtemelen bakteriyel antijenik uyarıyı azaltarak oral aft oluşumunun azaltılmasında etkilidir (52).

b. Sistemik tedavi

Kolşisin, mikrotübül polimerizasyonunu inhibe eden bir bitkisel alkaloiddir. Behçet hastalığının patogenezinde önemli rol alan nötrofillerin dokulara migrasyonunu inhibe ederek etki göstermektedir. 0,5-2 mg/gün dozunda kullanılır. Birden fazla plasebo kontrollü çalışmada mukokütanöz lezyon ve artrit sıklığını azalttığı gösterilmiştir (105,106). Bulantı, ishal gibi gastrointestinal yan etkilerin yanı sıra parestezi ve kas güçsüzlüğü gibi semptomlara da neden olabilir.

Dapson, sülfon grubu bir antibiyotik olup antiinflamatuar etkisi nedeniyle çeşitli dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu etkisini nötrofil kemotaksisini inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir (107). Behçet hastalığı tedavisinde 50-100 mg/gün dozunda kullanılır, plaseboya üstünlüğü kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (108).

Behçet hastalığı patogenezinde streptokokal antijenlerin yer almasından yola çıkarak yapılan bir çalışmada, kolşisin tedavisine ek olarak profilaktik intramüsküler benzatin penisilin kullanımının mukokütanöz lezyonları ve artrit ataklarını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (109,110).

Talidomid, 100mg/gün dozunda kullanıldığında Behçet hastalığında görülen oral, genital ülserler ve papülopüstüler lezyonların tedavisinde plaseboya üstün bulunmuştur (111). Fakat teratojenik etkisi nedeniyle kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Levamisol, immünmodülatuar etkileri olan antihelmintik bir ilaçtır. Behçet hastalığının tedavisinde haftada 1-3 gün, günde 150 mg kullanımda mukokütanöz lezyonlar, artrit ve üveit üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (112).

Topikal tedaviye dirençli deri ve mukoza lezyonlarında sıklıkla sistemik kortikosteroidlere başvurulmaktadır. Bunun dışında hemen her organ tutulumunun tedavisinde sistemik steroidlerin yeri vardır, ancak yan etkileri nedeniyle kısa dönem kullanılması tercih edilir. Uzun süre tedavi gerektiren durumlar söz konusu olduğuunda steroid kullanımını azaltmak için diğer sistemik tedaviler ile kombine kullanım gerekebilir. Nörolojik ve arteryal tutulum gibi durumlarda yüksek doz pulse steroid kullanılırken, mukokütanöz lezyonlarda kısa süreli düşük doz kullanımı tercih edilir (113).

Azatioprin, hem hem hücresel hem de hümoral immüniteyi baskılayan bir p rin sentez inhibitörüdür. Behçet hastalığında mukokütanöz lezyonlar, artrit ve göz tutulumunda etkili olduğu gösterilmiştir (114). Göz tutulumu söz konusu olduğuunda ilk önerilen sistemik ajandır, ayrıca gastrointestinal, nörolojik ve vasküler tutulumun tedavisinde de yeri vardır (113). 2-3 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. Myelos presyon ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik sık görülen yan etkilerindendir. Tiyop rin metiltransferaz enzim aktivitesi düşük olan bireylerde toksisite riski daha yüksektir.

Siklosporin A, T hücreleri üzerinden immünsüpresan etki gösteren bir kalsin rin inhibitörüdür. Mukokütanöz lezyonlar üzerine de etkili olmasına rağmen nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı genellikle sistemik tutulum olan vakalara sınırlanmaktadır. Yine nörotoksik etkisi nedeniyle nörolojik tutulumu olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (113). Azatioprine dirençli göz tutulumu, vasküler tutulum gibi durumlarda, 2-5 mg/kg/gün dozunda kullanılması önerilir.

Siklofosamid, alkileyici etkisiyle immünsüpresan ve kemoterapötik olarak kullanılan bir ajandır. Steriliteyi de kapsayan geniş yan etki profili nedeniyle kullanımı arteryal tutulum, diğer ajanlara dirençli venöz tutulum ve şiddetli nörolojik tutulumla sınırlıdır (113). Sıklıkla aylık 500-1000 mg pulse tedavi şeklinde kullanılır.

Metotreksat, folat metabolizmasını inhibe ederek immünsüpresan etki gösteren bir moleküldür. Behçet hastalığının mukokütanöz lezyonları ve nörolojik tutulumunun tedavisinde haftalık düşük dozda başarılı kullanımı anektodal olarak bildirilmiştir (115,116).

 nterferonlar, vücudun yabancı mikroorganizmalara ve tümöral hücrelere verdiği immün yanıtın mediat rleridir. IFN- , Behçet hastalığının mukokütanöz ve eklem bulgularının tedavisinde etkili olmakla birlikte en dramatik etkisini göz tutulumunda gösterir (117-119). En sık bu endikasyonla, 3x3-9 milyon ünite/hafta dozunda kullanılmaktadır. En

sık yan etkileri ateş, halsizlik, bulantı gibi grip benzeri bulgulardır, nötropeni açısından dikkatli olunmalıdır. İmmünmodülatuar, neovasküler proliferasyonu inhibe edici ve patogeneizde yer alan HSV'ye karşı antiviral etkiyle Behçet hastalığının tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir (118).

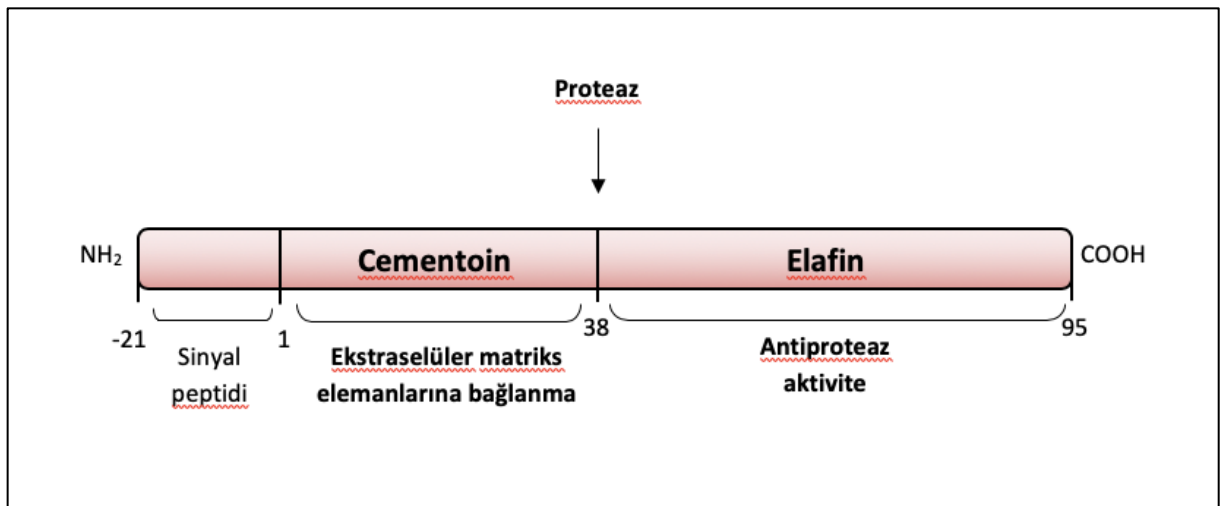
TNF- α inhibitörleri etanersept, infliksimab ve adalimumab, Behçet hastalığının gastrointestinal ve nörolojik tutulumunun tedavisinde sıklıkla başvuru alan ajanlardır (120,121). Daha az sıklıkta diğer tedavilere dirençli oküler ve mukokütanöz lezyonların tedavisinde de kullanılabilirler (113).

B. ELAFİN

1. Giriş

Elafin, ilk defa 1981 yılında bronşiyal mukustan, sonrasında 1990 yılında psöriatik epidermisten izole edilmiş bir serin proteaz inhibitörüdür (122–124). PI3 (peptidaz inhibitör-3) ve SKALP (skin-derived antileukoproteinas) olarak da adlandırılır. *PI3* geni tarafından kodlanır. Bu genin ürünü olan ve trappin-2 adıyla da bilinen pre-elafin, 2 bölümden oluşmaktadır: 38 aminoasitlik N-terminal cementoin bölümü ve 57 asitlik C-terminal elafin bölümü. Cementoin bölümü, transglutaminaz aracılığıyla ekstraselüler matriks elemanlarına bağlanmayı ve polimerizasyonu sağlarken elafin bölümü antiproteaz aktiviteden sorumludur. Triptaz başta olmak üzere çeşitli proteazlarla bu iki bölümün ayrıldığı ve elafinin serbestleştiği düşünülmektedir (125). Trappin-2 ve elafinin fonksiyonları arasındaki farklılıklar henüz net olarak belirlenememiştir (5).

Şekil 1. Trappin-2 molekülü



2. Ekspresyon

Elafin; respiratuar, gastrointestinal ve genitoüriner epitelde, plasenta ve fetal membranlarda devamlı olarak eksprese edilmektedir (126–129). Normal şartlarda deride eksprese edilmez, fakat inflammatuar durumlarda hem derinin epidermis tabakasında, hem de yukarıda bahsedilen dokularda ekspresyonu belirgin olarak artmaktadır (123). İnflamasyona cevaben üretiminin artması nedeniyle ‘alarm antiproteazı’ olarak da sınıflandırılmaktadır. Esas üretim keratinositler ve epitelyal hücreler tarafından yapılır, fakat özellikle inflammatuar tablolarda makrofajlar, $\gamma\delta$ + T hücreleri, fibroblastlar ve endotelyal hücreler tarafından da üretildiği bildirilmiştir (130,131). İn-vitro deneylerde elafin ekspresyonunun IL-1, IL-8 ve TNF- α gibi proinflammatuar sitokinler tarafından uyarıldığı gösterilmiştir (6,131). Sıkça inflammatuar ve enfektif uyarılara maruz kalan dokularda üretilen elafin, immün cevabın homeostazını sağlamakta rol almaktadır. Nötrofillerden salınan IL-1 β ve TNF- α ile ekspresyonu artan elafinin, nötrofil elastazının tahrip edici etkilerine karşı dokuları koruyucu etki gösterdiği düşünülmektedir.

3. Biyolojik fonksiyonlar

Elafin, başlıca üç proteazı inhibe eder: nötrofil elastazı, pankreatik elastaz ve proteinaz 3 (PR3). Özellikle nötrofil aracılı inflammatuar olaylarda elafin hem nötrofil elastazını inhibe ederek doğrudan, hem de (nötrofil elastazı aracılığıyla aktiflenen) matriks metaloproteinaz (MMP)-2 ve MMP-9 inhibisyonu aracılığıyla dolaylı olarak doku hasarı oluşumunu azaltır (8).

Antiproteaz etkisinin yanı sıra, elafin antimikrobiyal, immünmodülatuar ve antiproliferatif etkilere de sahiptir (5,132). *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* başta olmak üzere çeşitli gram pozitif ve negatif bakteriler, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* gibi mantarlara karşı doğal immünitede rol almaktadır. Bu etkisini patojenlerin hücre membranına doğrudan hasar vererek ve opsonizasyon aracılığıyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir (133,134). Ayrıca, elafinin genital epitel hücrelerine insan immün yetmezlik virüsü (HIV) bağlanmasını engelleyerek enfeksiyon bulaşına karşı dirençle ilişkili olduğu gösterilmiştir (135,136). Doğal immünitedeki bu etkileri nedeniyle antimikrobiyal peptidler (AMP) arasında kabul edilmektedir.

Öte yandan, elafin enfeksiyona verilen cevabı sınırlayarak antiinflammatuar etki de gösterir. Elafinin, bakteriyel bir ürün olan lipopolisakkarit tarafından tetiklenen makrofaj aktivasyonu ve proinflammatuar sitokin üretimini NF- κ B inhibisyonu aracılığıyla doğrudan engellediği ortaya konmuştur (137). Dolaylı olarak ise elastaz aracılı kemotaktik peptid

salınımı, proinflatuar sitokinlerin indüksiyonu ve proteolitik aktivasyonunu engelleyerek antiinflatuar etki gösterir (138).

Hayvan modellerinde topikal elastaz uygulamasının transforme edici büyüme faktörü (TGF)- α ve epidermal büyüme faktörü (EGFR) aktivasyonu aracılığıyla epidermal kalınlaşmayı tetiklemesi, topikal elafin uygulamasının ise bu elastin aracılı keratinosit proliferasyonunu ortadan kaldırması antiproliferatif etkisine örnek olarak gösterilebilir (139,140).

4. Elafinin çeşitli hastalıklarla ilişkisi

Başta nötrofilik inflamasyonla seyredenler olmak üzere, çeşitli hastalıklarda elafinin doku veya serum seviyelerinde değişimler saptanmıştır.

Normal deride elafin eksprese edilmezken, psoriasiste lezyonel deride suprabazal tabakanın üst kısımları ve stratum korneumda eksprese edildiği gösterilmiştir (141). Psoriasis hastalarında serum elafin seviyelerinin ELISA yöntemiyle değerlendirildiği bir çalışmada, elafin seviyesinin hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu, ayrıca hastalık aktivitesi, ESR ve CRP ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (142). Benzer bir başka çalışmada psoriasisin siklosporinle tedavi edilmesini takiben serum elafin seviyelerinin anlamlı olarak düştüğü gösterilmiştir (143).

İlginç olarak, püstüler psoriasis ve plak psoriasis hastalarının kıyaslandığı bir çalışmada, püstüler psoriasis hastalarında derideki elafin ekspresyonunun çok daha az olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda aynı zamanda dokuda serbest elastaz aktivitesinin de saptanmasından yola çıkarak elafinin elastaz tarafından satüre edildiği ve yetersiz kaldığı noktada püstül oluşumunun tetiklendiği öne sürülmüştür (144). Püstüler psoriasiste dokuda elafin miktarının azaldığı bildirilmesine karşın, bir başka çalışmada serumda elafin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (145).

Çeşitli deri hastalıkları nedeniyle alınmış deri biyopsilerinde elafin varlığının immünohistokimyasal yöntemle incelendiği bir çalışmada, deride nötrofil infiltrasyonu ile seyreden Behçet hastalığı, Sweet sendromu, pyoderma gangrenozum, kütanöz allerjik vaskülit ve selülitte anti-elafin antikörlerinin dokuyla güçlü reaksiyon verdiği gözlenmiştir. Öte yandan lenfosit infiltrasyonu ön planda olan kronik prurigo ve diskoid lupus eritematozus gibi hastalıklarda benzer bir reaksiyon görülmemiştir (6). Yine immünohistokimyasal yöntemin kullanıldığı bir başka çalışmada, nötrofil aracılı kütanöz vaskülitte damar duvarında elafin birikimi olduğu saptanmıştır (131).

Dermatitis herpetiformis hastalarından alınan deri biyopsilerinde ve Çölyak hastalarından alınan intestinal biyopsilerde elafin ekspresyonu beklenenin aksine düşük saptanmıştır. Defektif elafin ekspresyonun, nötrofillerin destüktif etkilerine karşı dokuları korumasız bırakarak hastalık patogenezinde yer alabileceği öne sürülmüştür (146,147).

Akut graft-versus-host hastalığında deri biyopsilerinde elafin ekspresyonunun arttığı, plazma elafin seviyesinin hastalık şiddetiyle ve ölüm riskiyle korele olduğu ortaya konmuş, elafinin tanısal ve prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (148). Bir başka çalışmada, ciddi kütanöz advers etki (SCAR) yaşayan kanser hastalarında, artmış elafin düzeylerinin kötü prognostik bir gösterge olduğu saptanmıştır (149). Akciğerde nötrofil aracılı doku hasarı görülen akut respiratuar distres sendromunda (ARDS), plazma nötrofil elastaz seviyelerinin artışı ve elafin seviyelerinin azalışı kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Bu iki parametrenin rutinde kullanılan APACHE II kriterleriyle kombine edilmesi halinde prognostik gücün belirgin olarak arttığı vurgulanmıştır (7). Elafin/trappin-2'nin serum seviyelerinin sistemik sklerozda, özellikle vaskülopati ve pulmoner tutulum olan hastalarda arttığı gösterilmiştir (150,151).

Çeşitli kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde doku hasarı ve remodeling yer almaktadır. Preklinik çalışmalarda, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve arteriyel hasar tablolarında elafinin inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve düz kas proliferasyonunu azaltarak vasküler remodelingi önlediği gösterilmiştir (8,9). Deneysel bir myokardiyal iskemi modelinde, elafin ekspresyonunun daha küçük infarkt boyutu ve daha az ventriküler fibrozisle ilişkili olduğu gösterilmiştir (152). Bu bulgular ışığında gelecekte elafinin terapötik amaçla kullanılabileceği öne sürülmüştür.

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma; prospektif, tek merkezli, gözlemsel bir vaka kontrol çalışması olarak planlandı. Aktif Behçet hastaları, inaktif Behçet hastaları ve sağlıklı kontrollerde serum elafin düzeylerinin ölçülüp kıyaslanması, bu düzeylerin belirli sistem tutulumlarında farklılık gösterip göstermediğinin değerlendirilmesi amaçlandı. Ayrıca serum elafin seviyelerinin CRP, ESR, nötrofil/lenfosit oranı gibi inflamatuvar yanıtı yansıtan parametrelerle korelasyonunun değerlendirilmesi hedeflendi.

Çalışma öncesinde, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındı (Ek 1).

A. HASTA SEÇİMİ

Mayıs - Eylül 2019 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Behçet Hastalığı Polikliniği'ne başvuran, Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı almış 18 yaş üstü hastalardan çalışmaya katılmayı kabul edenler araştırma grubunu oluşturdu (64). Geriye dönük yapılan değerlendirmede, hastaların hepsinin aynı zamanda Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (ICBD)'ni de karşıladığı görüldü (66). Kontrol grubunu ise, aynı tarihler arasında İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Genel Hastalığı Polikliniği'ne lokal dermatolojik lezyonları için başvuran, bilinen Behçet hastalığı ya da başka inflamatuvar hastalığı olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 18 yaş üstü hastalar oluşturdu. Araştırma ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımının uyumlu olmasına dikkat edildi.

Çalışmada gereken örneklem büyüklüğünü saptamak için, Dhand ve Khatkar'ın geliştirdikleri “Statulator” adlı programda iki bağımsız oranın kıyaslanması hesaplaması kullanıldı (153). Daha önce Behçet hastalığında serum elafin seviyesini belirlemeye yönelik çalışma yapılmadığından, bu çalışmada araştırma ve kontrol gruplarında beklenen elafin düzeyleri çeşitli inflamatuvar hastalıklarda bulunan sonuçlara benzer oranlarda belirlendi. Buna göre elafin düzeylerinin yüksek saptanma oranı kontrol grubunda 0,2, araştırma grubunda 0,5, çalışmanın istenen gücü 0,80, anlamlılık seviyesi 0,05, araştırma grubu/kontrol grubu oranı 2 kabul edilip iki yönlü analiz yapılması planlandığında araştırma grubuna 60, kontrol grubuna 30 katılımcının dahil edilmesi gerektiği hesaplandı. Araştırma grubu kendi içinde aktif ve inaktif olarak ikiye ayrılıp değerlendirileceği için araştırma grubu/kontrol grubu oranı 2 olarak seçildi.

Elafin, primer olarak böbrek tarafından elimine edilen ve böbrek yetmezliğinde serum seviyesi yükselen bir molekül olduğundan dolayı, GFR<60 ml/dk olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi (151). Akut faz reaksiyonuna neden olabileceği için lokal veya sistemik enfeksiyon varlığı, karıştırıcı rol oynayabileceği düşünülen hepatik disfonksiyon, malignensi öyküsü, transplant öyküsü ve gebelik varlığı da dahil edilmeme kriteri olarak kabul edildi. Behçet hastalığının tedavisinde kullanılan immünsüpresif ilaçların serum elafin düzeyini değiştirme ihtimali nedeniyle son 3 ay içinde kolşisin ve benzatin penisilin dışında sistemik tedavi alan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

İnflamatuvar hastalık öyküsü
Lokal ve/veya sistemik enfeksiyon varlığı
Transplant öyküsü
Malignite öyküsü
Renal disfonksiyon (GFR<60)
Hepatik disfonksiyon (Serum ALT ve/veya AST değerlerinin referans üst sınırının 3 katından yüksek olması)
Gebelik
Behçet hastalığı tedavisi amacıyla son 3 ay içinde kolşisin ve benzatin penisilin dışında sistemik tedavi kullanımı*

*sadece çalışma grubu için geçerli

Çalışmaya davet edilen hastalar çalışmanın amacı hakkında bilgilendirildi, katılmayı kabul eden hastalar aydınlatılmış onam formu imzalatıldıktan sonra çalışmaya dahil edildi (Ek 2). Araştırmaya katılanlar, hasta takip formunda yer alan demografik bilgiler, bilinen hastalıklar, kullanılan ilaçlar, sigara-alkol gibi alışkanlıklar, boy, kilo bilgileri açısından sorgulandı. Ayrıntılı fizik muayene ve kan basıncı ölçümü yapıldı. Bu özelliklerin Behçet hastaları ve kontrollerde araştırmaya konu olan serum elafin düzeylerinde farklılıkla ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesi planlandı.

Behçet hastaları ayrıca hastalık tanısı, hastalık süresi, ilk ortaya çıkan semptom, ailede Behçet hastalığı öyküsü açısından sorgulandı. Behçet hastalarında bugüne kadar hastalığın hangi klinik bulgularının görüldüğü ve güncel muayenede hangi bulguların mevcut olduğu takip formuna kaydedildi (Ek 3).

B. HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalık aktivitesi, son 1 ay içinde belirli klinik bulguların olup olmamasına göre değerlendirildi. Hastalık aktivitesi değerlendirilirken, 2003'te Japon Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi tarafından önerilen Behçet hastalığı aktivite kriterleri baz alındı (89). Buna göre, oral, genital ve ekstragenital ülserlerin varlığında, eritema nodozum gibi deri lezyonlarının varlığında ve göz tutulumunda semptom süre ve sıklığı puanlanarak 2 puan ve üstü alan hastalar aktif, daha düşük puan alan hastalar inaktif kabul edildi. Ayrıca, mukokütanöz ve oküler tutulumdan bağımsız olarak, son 1 ay içinde artrit, subkütan venöz tromboz, intestinal ülserasyon, progresif santral sinir sistemi tutulumu, progresif vaskülit veya epididimit atağı yaşayan hastalar da aktif kabul edildi (Tablo 4). Hastaların tamamı bahsedilen belirtiler açısından sorgulandı ve muayene edildi, klinik şüphe oluşan durumlarda ilgili branşlara (göz hastalıkları, nöroloji vb.) konsulte edildi.

C. LABORATUAR İNCELEMELERİ

Araştırmaya katılanlardan, 12 saatlik açlığı takiben, aseptik yöntemle hemogram incelemesi için 1 adet EDTA'lı tüpe, ESR incelemesi için 1 adet sodyum sitratlı tüpe, serum CRP, ALT, AST, kreatinin düzeyi incelemeleri için 1 adet jelli serum tüpüne kan alındı. Ek olarak elafin incelemesi için ayrı bir adet jelli serum tüpüne kan alındı.

Hemogram, Coulter LH 780 cihazı ile (Beckman Coulter Inc, Kaliforniya, ABD); CRP, türbidimetrik yöntemle Cobas C702 modüler sistem ile (Roche Diagnostics, Indianapolis, ABD); ESR düzeyi, Westergren metoduyla ölçüldü. Glomerüler filtrasyon hızı CKD-EPI formülü ile hesaplandı.

Tablo 4: Behçet hastalarının aktif kabul edilme kriterleri

Oral aftöz ülserler Genital ülserler Deri ülserleri	0: Ülser yok 1: Son 4 haftada 2 haftadan kısa süren ülserler 2: Son 4 haftada 2 haftadan uzun süren ülserler 3: Son 4 haftada neredeyse sürekli olan ülserler
Deri lezyonları (eritema nodozum, papülopüstüler lezyonlar vb.)	0: Lezyon yok 1: Son 4 haftada 2 haftadan kısa süren lezyonlar 2: Son 4 haftada 2 haftadan uzun süren lezyonlar 3: Son 4 haftada neredeyse sürekli olan lezyonlar
Oküler lezyonlar	0: Üveit yok 1: Son 4 haftada yalnızca 1 atak 2: Son 4 haftada 2 atak 3: Son 4 haftada 3 ve daha fazla atak
Artrit	
Subkütan venöz tromboz	
İntestinal ülserasyon	
Progresif santral sinir sistemi lezyonları	
Progresif vaskülit	
Epididimit	

Elafin incelemesi için alınan kanlar, oda sıcaklığında 2-4 saat bekletildikten sonra 10 dakika süreyle 1000 devir/dakika hızında santrifüj edildi. Ayrışan serum kısmı polipropilen tüplere alınıp ELISA protokolünde tarif edildiği üzere -20°C’de saklandı.

Serum örneklerinde elafin düzeyinin kantitatif değerlendirmesi amacıyla Boster Biological Technology (Kaliforniya, ABD) firmasının EK1117 katalog numaralı insan elafin/PI3 PicoKine™ ELISA kiti kullanıldı (kit özel harcama ile temin edildi).

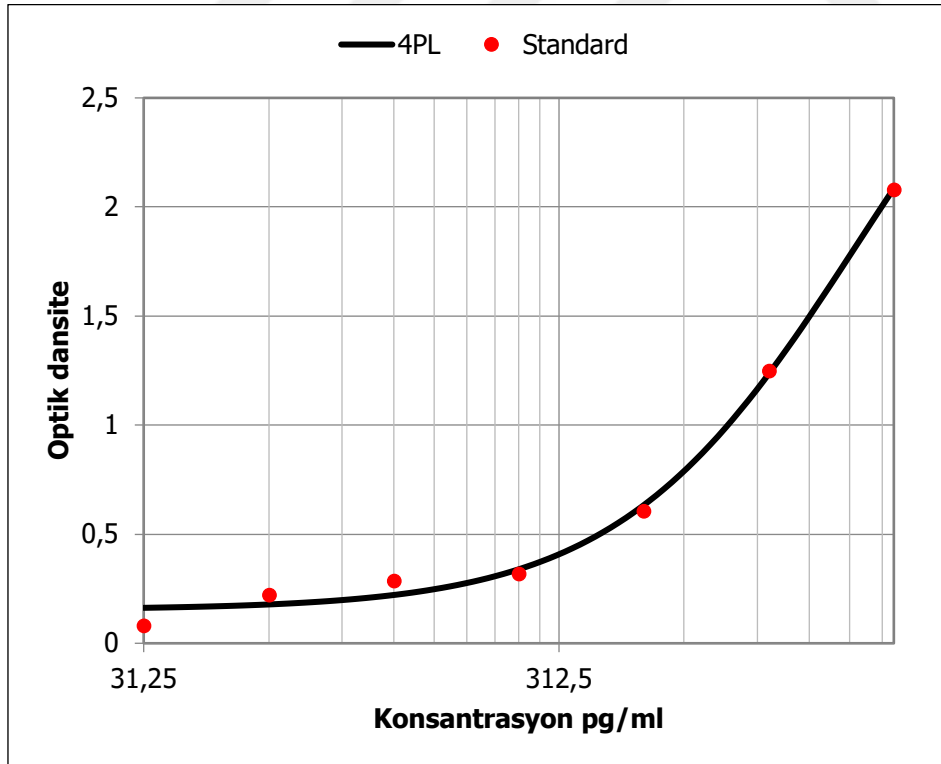
Tetkik çalışma prensibi sandviç ELISA olarak da tariflenen, antikor-antijen-enzim işaretli antikor komplekslerinin oluşması ve sonrasında eklenen substratla bağlı enzim arasındaki tepkime sonucunda ortaya çıkan ürünün kantitatif olarak ölçülmesi esasına dayalıydı.

Protokolde tarif edildiği üzere, monoklonal anti-elafin antikorlarıyla kaplı microplate kuyucuklarına katılımcıların serumları eklendi. ELISA kitinde temin edilen standart elafin

seri dilüsyonlarla hazırlanarak 7 kuyucuğa eklendi, 2 kuyucuk da negatif kontrol olarak kullanıldı. 2 saat süreyle oda sıcaklığında inkübe edildi. Ardından kuyucuklar boşaltılıp biyotinle işaretli poliklonal anti-elafin antikoru eklenerek 90 dakika daha inkübe edildi. Antikor-antijen-antikor komplekslerinin oluşumu sağlandı. Sürenin sonunda microplate yıkılarak bağlanmayan antikorlar temizlendi. Kuyucuklara Avidin-Biyotin-Peroksidaz kompleksi eklenerek 40 dakika inkübe edildi ve sonrasında tekrar microplate yıkandı. Sonrasında renklendirici ajan eklenerek 30 dakika süreyle karanlıkta inkübe edildi, mavi renk oluştuğu görüldü. Sürenin sonunda tepkimeyi durdurucu solüsyon eklendi ve mavi rengin sarıya dönüştüğü gözlemlendi. Kuyucuklarda oluşan sarı rengin dansitesi 450nm’de spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

Standart elafin ile hazırlanan dilüsyon serisi baz alınarak, MyAssays yazılımı (MyAssays Ltd, Sussex, Birleşik Krallık) aracılığıyla bir standart eğrisi oluşturuldu (Şekil 2). Bu standart eğri kullanılarak, yine aynı programla katılımcıların serum elafin seviyesi hesaplandı.

Şekil 2. Standart eğrisi



D. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için 'Statistical Package for the Social Sciences' (SPSS) programının 23. versiyonu kullanıldı. Gerekli yerlerde ortalama, ortanca, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistik incelemeler yapıldı. Kategorik değerlendirmelerde ki-kare testi kullanıldı.

Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testiyle kontrol edildi. Behçet hastaları ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin kıyaslandığı değerlendirmelerde normal dağılım varsa Student t-testi, yoksa Mann-Whitney U testi kullanıldı. Aktif, inaktif Behçet hastaları ve kontrol grubunun kıyaslandığı durumlarda ise normal dağılım varsa ve Levene testiyle varyansların homojen olduğu saptandıysa ANOVA testi, bu iki koşulun sağlanmadığı durumlarda Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan parametreler arasındaki korelasyon Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tanısal metodların sensitivite ve spesifisitesini saptamaya yarayan 'receiver operating characteristic' (ROC) eğrisi oluşturularak elafinin hastalık varlığı ve hastalık aktivitesini saptama kapasitesi incelendi. Sonuçların istatistik anlamlılık düzeyi $p = 0,05$ ve $p = 0,001$ baz alınarak değerlendirildi.

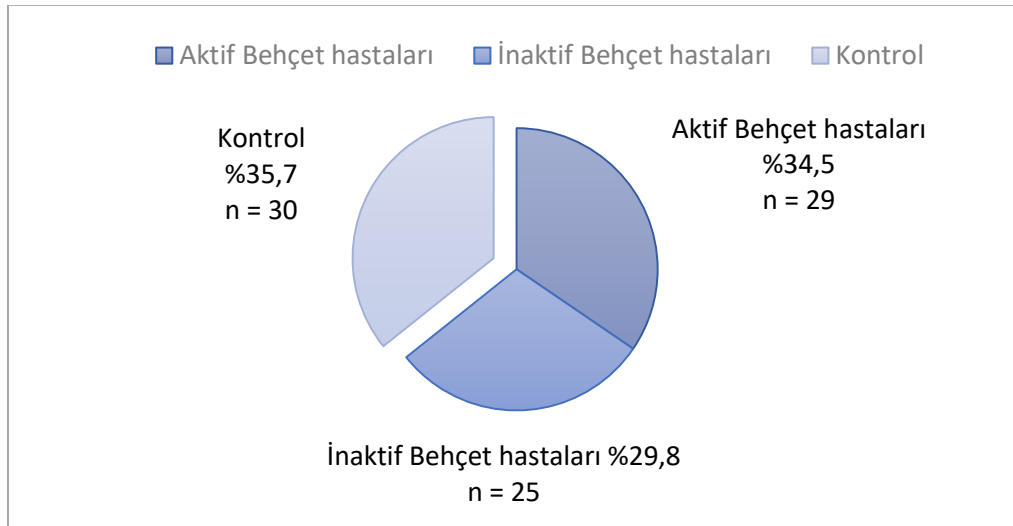
IV. BULGULAR

A. ARAŞTIRMA GRUPLARININ GENEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmada ilk aşamada 57 Behçet hastası ve 30 sağlıklı kontrol olmak üzere 87 kişi araştırıldı, serum örnekleri incelendi. Üç Behçet hastasının serum optik dansitesi spektrofotometrik ölçüm aralığının dışında bulundu, değerlendirilmesi mümkün olmadığı için çalışmadan çıkarıldı.

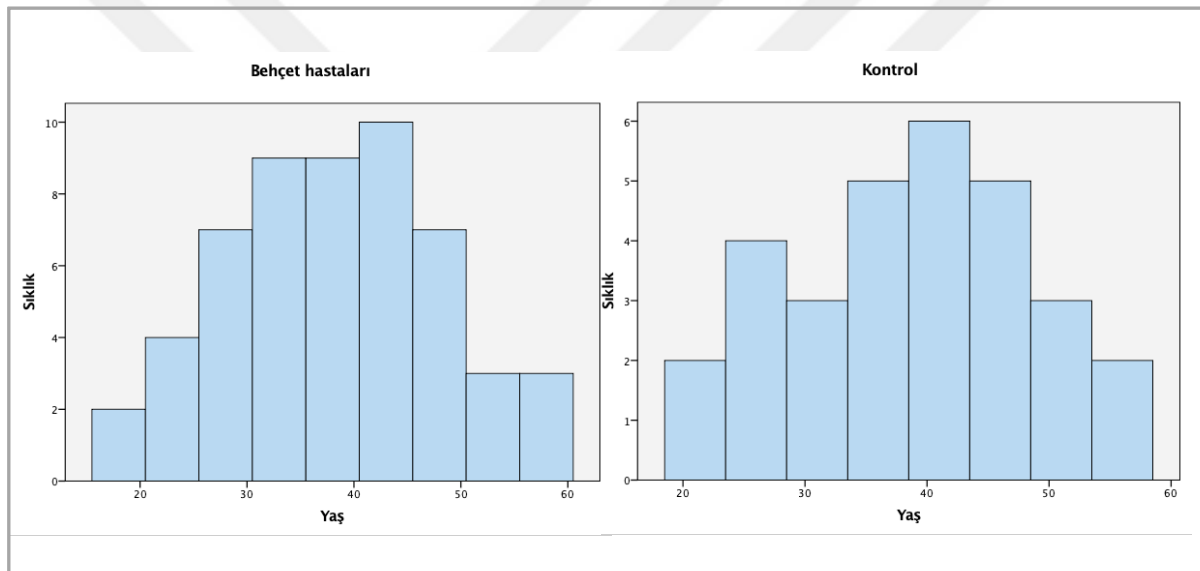
Çalışmaya toplam 84 kişi dahil edildi. 29'u aktif, 25'i inaktif dönemde olmak üzere 54 Behçet hastası, araştırma grubu; 30 sağlıklı kontrol, kontrol grubu olarak isimlendirildi (Şekil 3).

Şekil 3: Araştırma ve kontrol grubunun sayısal dağılımı

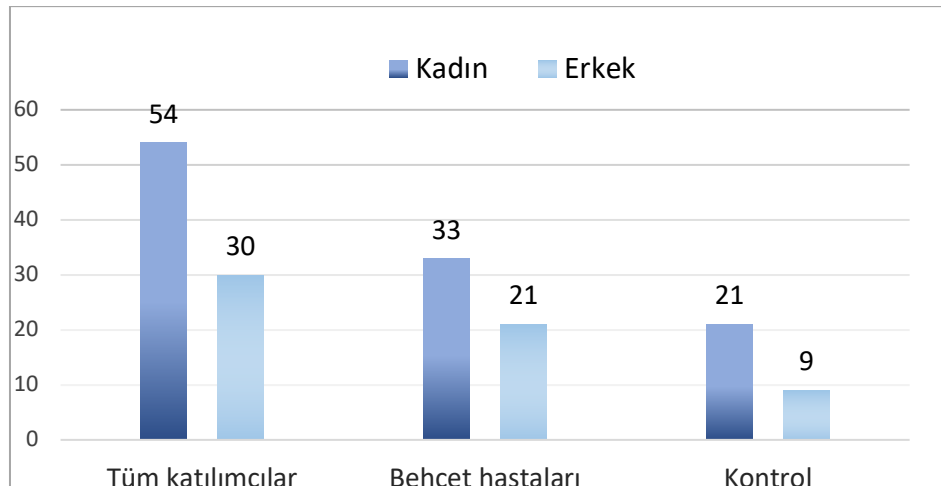


Araştırma grubunun yaş ortalaması $38,4 \pm 10,2$ olarak, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $38,4 \pm 9,6$ olarak hesaplandı (Şekil 4). Araştırmayı oluşturanların 54'ü kadın, 30'u erkekti. Tüm grup ($n = 84$) içinde kadınların oranı %64,3 iken, araştırma grubunda bu oran %61,1 ($K/E = 33/21$), kontrol grubunda %70,0 ($K/E = 21/9$) olarak saptandı (Şekil 5). İki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p = 0,992$, $p = 0,481$). Aktif-inaktif Behçet hastaları ve kontrol grubu olarak üç grupta değerlendirme yapıldığında da, yaş ve cinsiyet dağılımında gruplar arasında istatistik açıdan anlamlı fark olmadığı görüldü (sırasıyla $p = 0,154$, $p = 0,659$).

Şekil 4: Araştırma ve kontrol grubunun yaşlarının dağılımı



Şekil 5: Araştırma ve kontrol grubunun cinsiyetlerinin dağılımı



Araştırma grubu ve kontrol grubunda vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamaları sırasıyla $25,2 \pm 5,4$ ve $26,2 \pm 4,6$ olarak hesaplandı, aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,277$). Araştırma grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı ortalaması sırasıyla 117,0 ve 76,5 mm/hg iken, bu değerler kontrol grubunda 117,2 ve 74,2 mm/hg olarak belirlendi (Tablo 5).

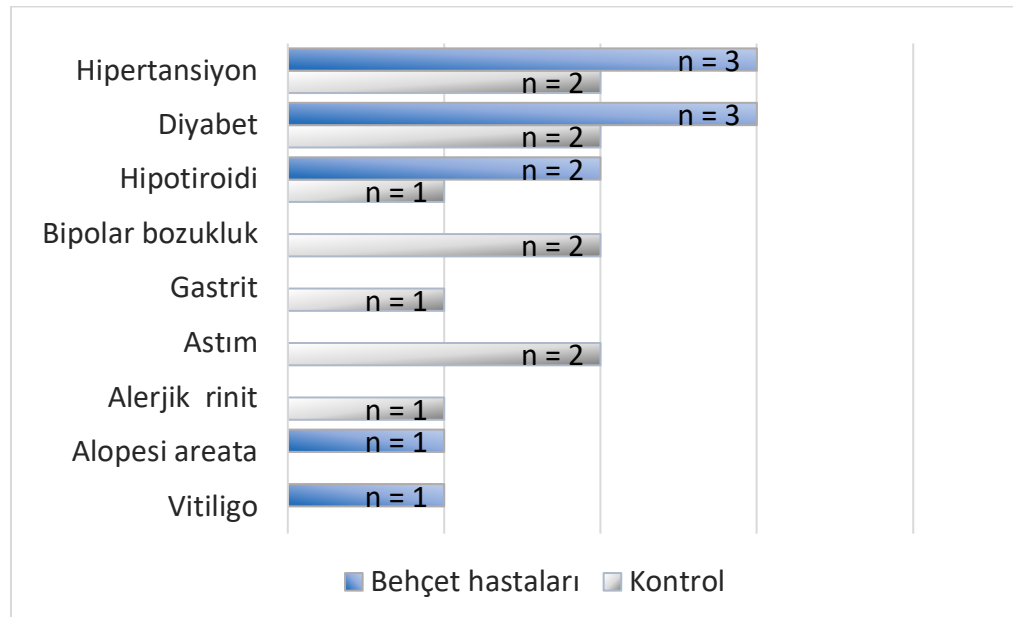
Tablo 5: Araştırma ve kontrol grubunun vücut kitle indeksi ve kan basıncı dağılımı

	Behçet hastaları		Kontrol		p*
	Ortalama $\pm$ SS	Medyan	Ortalama $\pm$ SS	Medyan	
VKİ	$25,2 \pm 5,4$	24,1	$26,2 \pm 4,6$	25,5	0,277
Sistolik kan basıncı (mm/hg)	$117,0 \pm 11,8$	120,0	$117,2 \pm 10,8$	120,0	0,894
Diastolik kan basıncı (mm/hg)	$76,5 \pm 10,1$	80,0	$74,2 \pm 5,4$	75,0	0,393

*Mann-Whitney U testi

Araştırma grubunun %31,5'i ($n = 17$), kontrol grubunun ise %30,0'unun ($n = 9$) sigara kullanım öyküsü vardı. Alkol kullanım sıklığı araştırma grubunda %5,6 ($n = 3$), kontrol grubunda ise %16,7 ($n = 5$) olarak saptandı. En sık rastlanan komorbiditeler, hipertansiyon ($n = 5$), diyabet ($n = 5$) ve hipotiroidi ($n = 3$) olarak belirlendi (Şekil 6).

Şekil 6: Araştırma ve kontrol grubunun komorbiditeleri

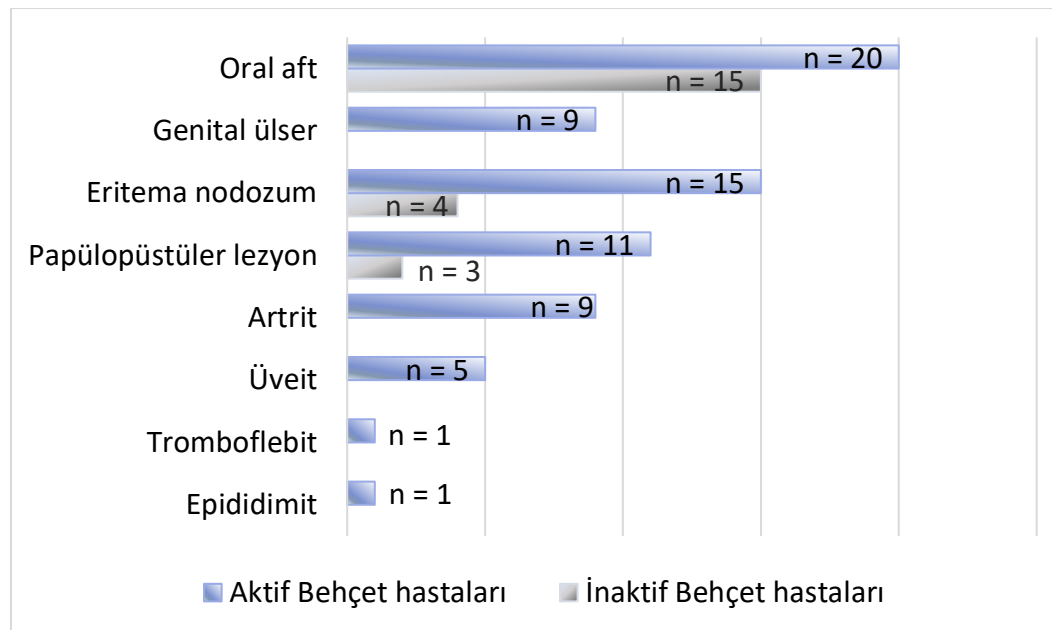


Behçet hastalarının ortalama tanı yaşı $30,5 \pm 8,5$ olarak hesaplandı. Hastalık süresi ortalama 7,9, ortalama 6 yıldır. Behçet hastalığı öyküsü %25,9'unun ailesinde vardı. Behçet hastalarının 45'i (%83,3), 0,5-2 mg/gün arası değişen dozlarda kolşisin tedavisi almaktaydı, ayrıca 5 hasta periyodik olarak intramüsküler 1,2 - 2,4 mU penisilin G tedavisi alıyordu.

Araştırma grubunun tamamı güncel ve geçmişte yaşadıkları semptomlar açısından sorgulandı. Hepsinde güncel muayene dahil olmak üzere tanıdan itibaren geçen süre içinde oral aft öyküsü, %87,0 genital ülser (n = 47), %88,9 (n = 48) papülopüstüler lezyon, %74,1 (n = 40) eritema nodozum öyküsü vardı. Paterji pozitifliği öyküsü %70,4 (n = 38) olarak saptandı. Yine güncel muayene dahil olmak üzere tanıdan itibaren geçen süre içinde 16 hastanın (%29,6) artrit, 10 hastanın (%18,5) oküler tutulum, 8 hastanın (%14,8) vasküler tutulum, 1 hastanın da epididimit öyküsü vardı. Vasküler tutulumun tamamı yüzeysel ve/veya derin ven trombozu şeklinde olup arteriyel tutulum öyküsü olan hasta yoktu. Nörolojik ya da gastrointestinal tutulum öyküsü olan hasta da yoktu.

Hastalar sadece güncel bulguları açısından değerlendirildiğinde, inaktif olarak sınıflandırılan hastalarda hafif şiddette oral aft, eritema nodozum ve papülopüstüler lezyonların olduğu saptandı. Aktif Behçet hastalarında ise aynı semptomların daha fazla hastada görüldüğü ve daha şiddetli olduğu, ayrıca genital ülser (n = 9), artrit (n = 9), üveit (n = 5) tromboflebit (n = 1) ve epididimiti (n = 1) olan hastaların da olduğu saptandı (Şekil 7).

Şekil 7: Araştırma grubunun güncel klinik bulguları



B. ARAŞTIRMA GRUPLARININ LABORATUAR BULGULARI

Araştırma ve kontrol grubunun hemogram ve biyokimya parametreleri değerlendirildiğinde, iki grup arasında hepatik ve renal fonksiyon testlerinde belirgin farklılık olmadığı gözlemlendi (Tablo 6). Hemogram parametreleri içinden lenfosit sayısının araştırma grubunda kontrol grubuna göre hafifçe fakat istatistiksel açıdan anlamlı şekilde düşük olduğu saptandı (sırasıyla 1,9 ve 2,2 $10^3/\mu\text{l}$). Bununla uyumlu şekilde, nötrofil/lenfosit oranının ve trombosit/lenfosit oranının araştırma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla $p = 0,008$, $p = 0,007$).

Ayrıca ortalama ESR değerinin araştırma grubunda 20,2 mm/saat iken, kontrollerde 8,5 mm/saat olduğu; ortalama CRP değerinin araştırma grubunda 9,9 mg/dl iken, kontrollerde 2,1 mg/dl olduğu görüldü. Her iki değerdeki farklılık da istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < ,001$).

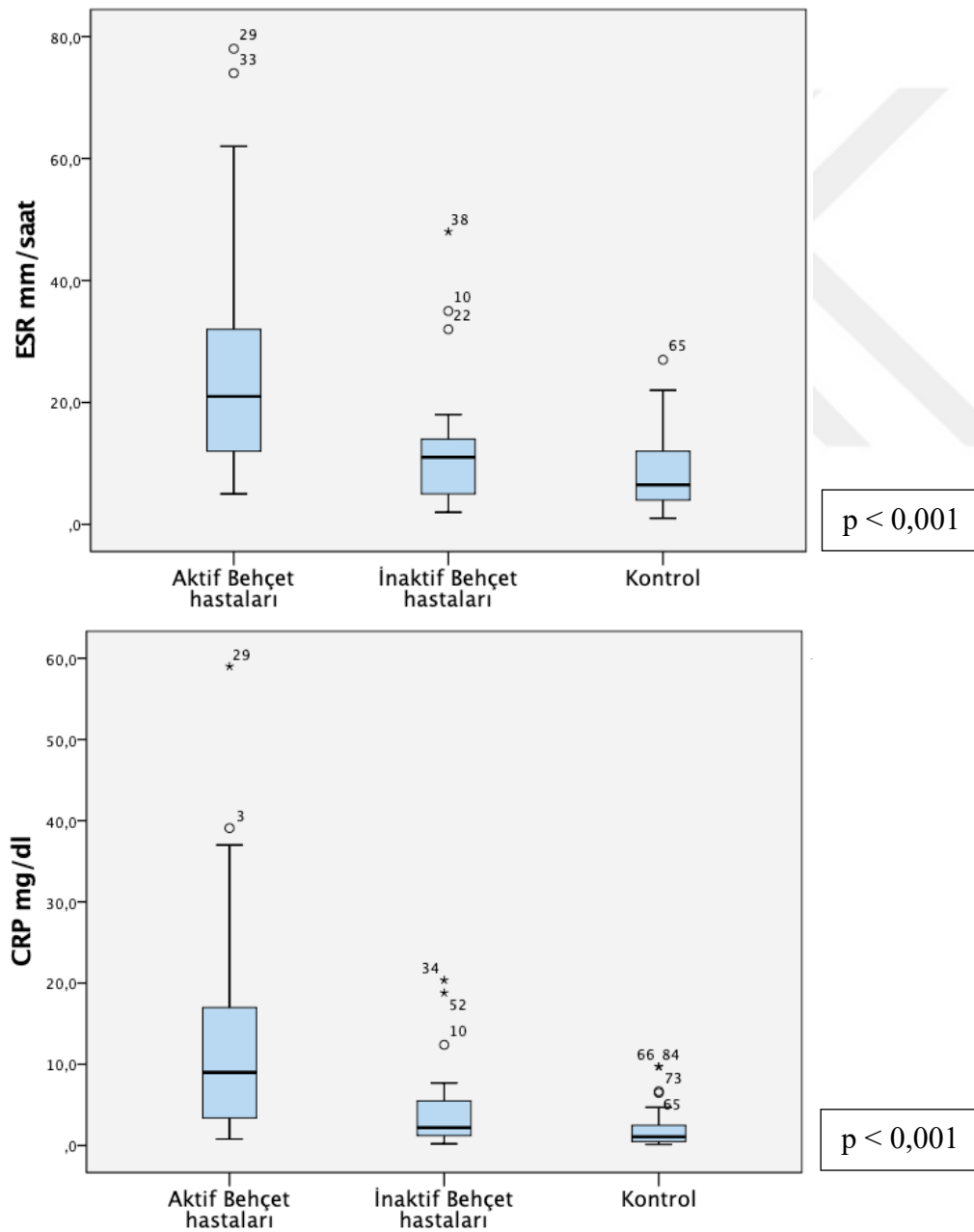
Tablo 6. Araştırma ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri

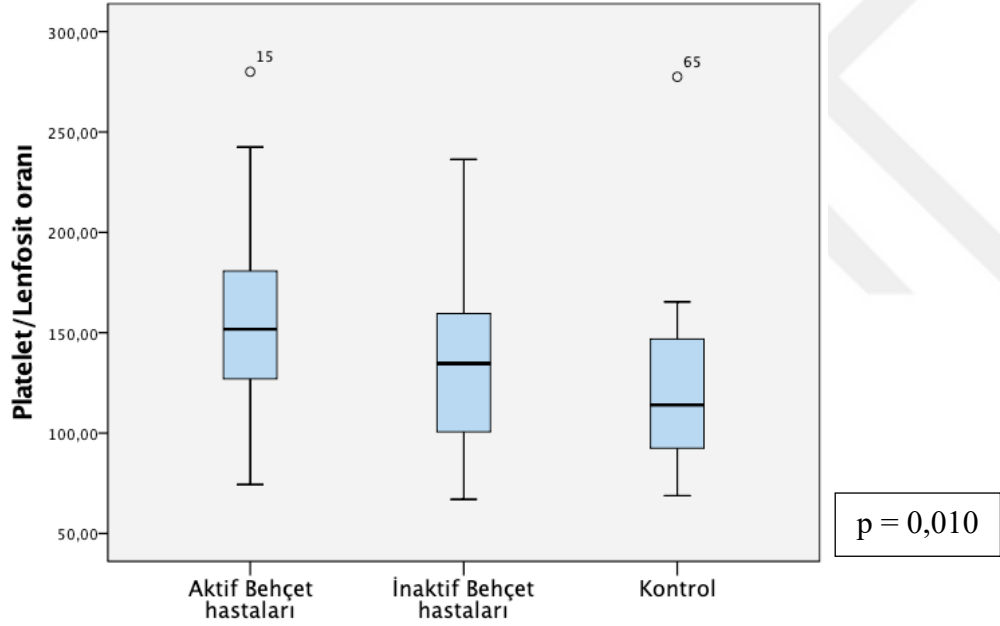
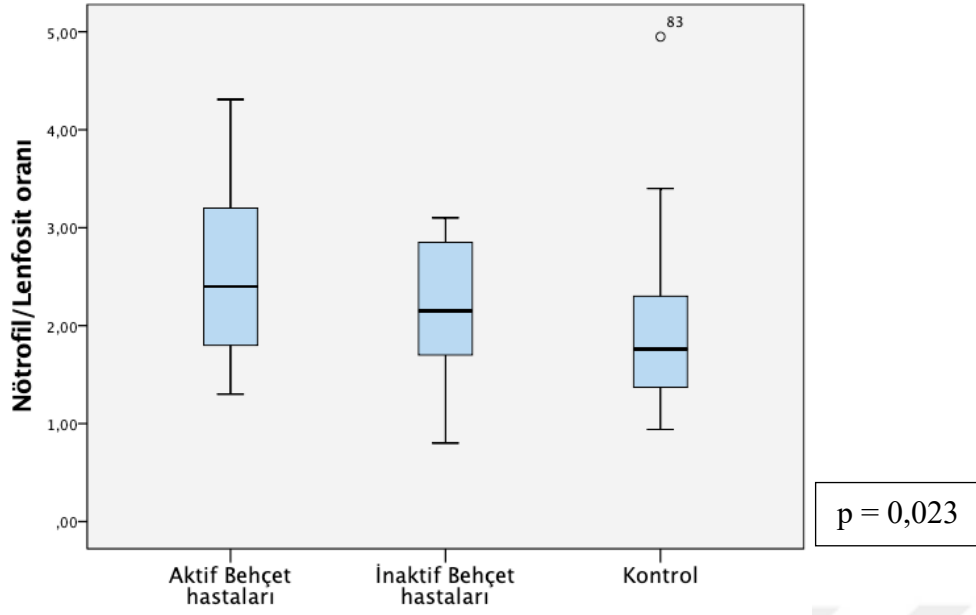
	Behçet hastaları		Kontrol		p*
	Ortalama $\pm$ SS	Aralık	Ortalama $\pm$ SS	Aralık	
Hemoglobin g/dl	13,0 $\pm$ 1,8	8,7 - 16,6	13,4 $\pm$ 2,0	9,2 - 16,7	0,418
Trombosit $10^3/\mu\text{l}$	269,0 $\pm$ 60,4	134 - 390	251,3 $\pm$ 40,7	185 - 349	0,114
Lökosit $10^3/\mu\text{l}$	7,1 $\pm$ 1,9	4,2 - 13,4	7,1 $\pm$ 1,8	3,9 - 13,7	0,744
Nötrofil $10^3/\mu\text{l}$	4,5 $\pm$ 1,5	2,4 - 9,5	4,1 $\pm$ 1,5	2,4 - 9,5	0,329
Lenfosit $10^3/\mu\text{l}$	1,9 $\pm$,5	1,2 - 3,5	2,2 $\pm$,6	1,2 - 3,5	0,022
Nötrofil/Lenfosit oranı	2,4 $\pm$,8	,8 - 4,3	2,0 $\pm$,8	,9 - 5,0	0,008
Trombosit /Lenfosit oranı	146,0 $\pm$ 46,3	67,0 - 280,0	120,8 $\pm$ 41,4	68,9 - 277,5	0,007
ESR mm/saat	20,2 $\pm$ 17,7	2 - 78	8,5 $\pm$ 6,1	1 - 27	0,001<
CRP mg/dl	9,9 $\pm$ 11,7	,2 - 59,0	2,1 $\pm$ 2,7	,1 - 9,7	0,001<
ALT U/l	16,6 $\pm$ 7,8	5 - 39	15,4 $\pm$ 6,4	10 - 29	0,650
AST U/l	18,3 $\pm$ 4,2	10 - 29	18,7 $\pm$ 4,9	13 - 34	0,885
Kreatinin mg/dl	,7 $\pm$,1	,4 - 1	,7 $\pm$,1	,4 - 1	0,487
GFR ml/dk	114,9 $\pm$ 12,0	89 - 141	111,9 $\pm$ 10,7	90 - 130	0,259

* Student t-testi, Mann-Whitney U testi

Daha önceki çalışmalarda Behçet hastalığının aktivitesiyle korelasyon gösterdiği bildirilmiş olan nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ESR ve CRP değerleri; aktif Behçet hastaları, inaktif Behçet hastaları ve kontroller olmak üzere üç grupta incelendi. Kruskal-Wallis testiyle söz konusu değerlerin bu gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptandı (sırasıyla $p = 0,023$, $p = 0,010$, $p < 0,001$, $p < 0,001$). Dağılımlar arasındaki farklılık, kutu grafiği (box plot) ile incelenerek de tespit edildi (Şekil 8).

Şekil 8: Aktif, inaktif Behçet hastaları ve kontrollerde bazı laboratuvar değerlerinin dağılımı

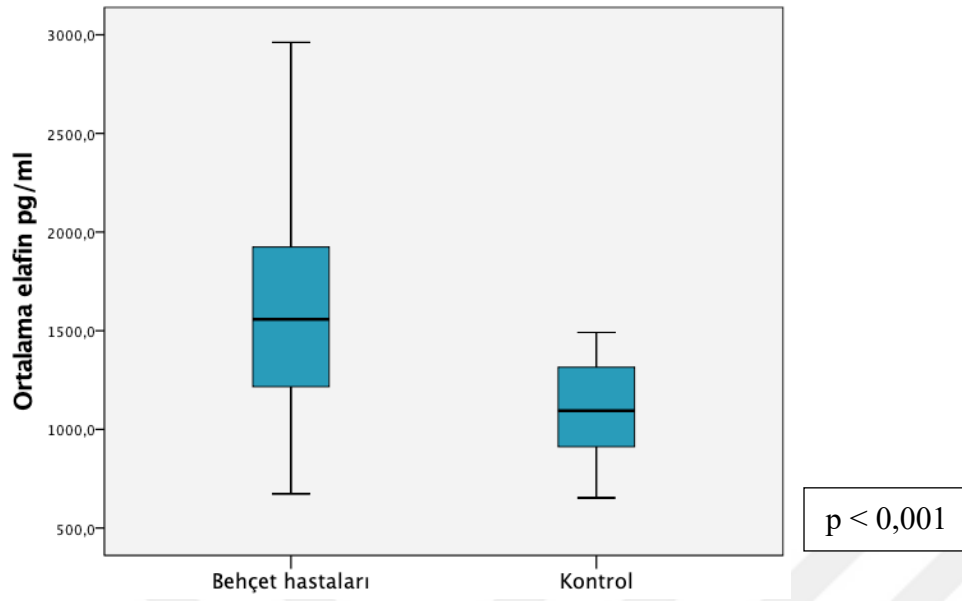




C. ARAŞTIRMA GRUPLARININ SERUM ELAFİN DÜZEYLERİ

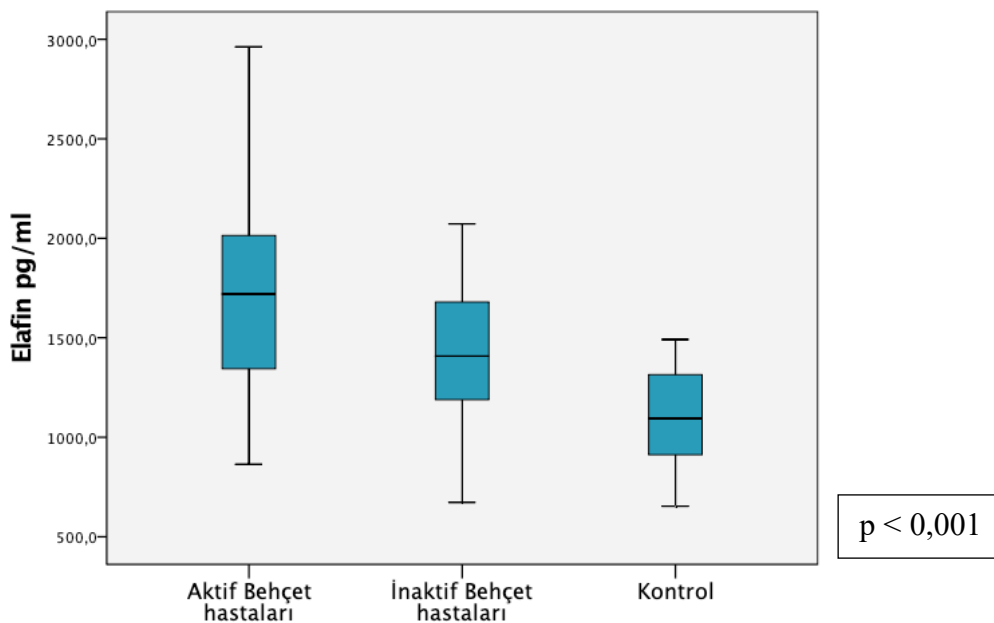
Araştırma ve kontrol grubunda serum elafin seviyelerinin dağılım paterni değerlendirildiğinde, normal dağılıma uydukları saptandı. Bunun üzerine yapılan Student t-testinde araştırma grubunda ortalama serum elafin değerinin 1581 ± 469 pg/ml (değer aralığı: 673 - 2962, medyan: 1558), kontrollerde ise 1098 ± 283 pg/ml (değer aralığı: 652 - 1491, medyan: 1095) olduğu saptandı (Şekil 9). Ortalama değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

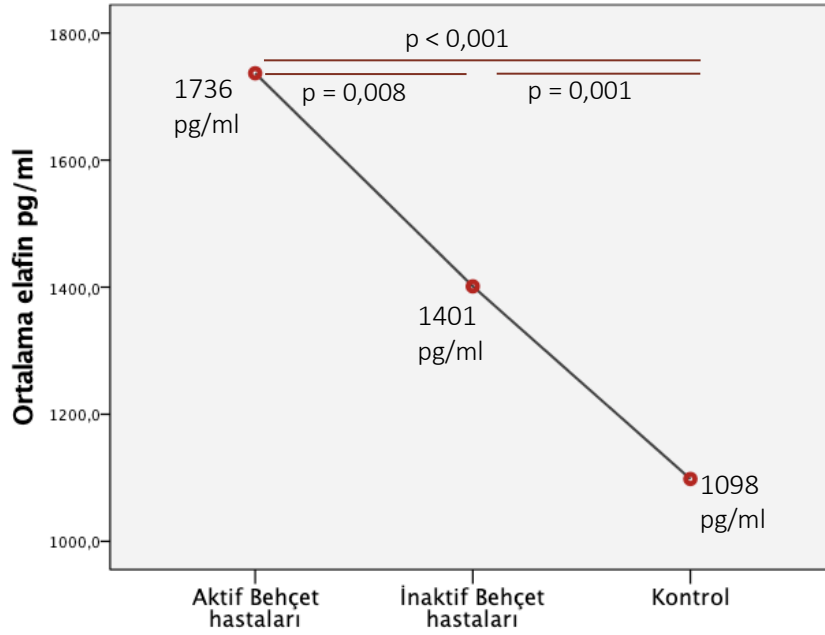
Şekil 9: Araştırma ve kontrol grubunda serum elafin düzeyleri



Aktif Behçet hastaları, inaktif Behçet hastaları ve kontrol grubu olmak üzere üç grupta inceleme yapıldığında, serum elafin seviyesi dağılım paterninin normal dağılıma uyduğu, fakat varyansların homojen olmadığı saptandı. Bunun üstüne yapılan Kruskal-Wallis testinde, bu üç gruptaki değerler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,001$). Ortalama serum elafin seviyesi aktif Behçet hastalarında 1736 ± 492 , inaktif Behçet hastalarında 1401 ± 376 , kontrollerde ise 1098 ± 253 pg/ml olarak hesaplandı (Şekil 10).

Şekil 10: Aktif, inaktif Behçet hastaları ve kontrollerde serum elafin düzeyleri





Ayrıca, aktif ve inaktif Behçet hastalarının ortalama serum elafin seviyeleri arasındaki farklılık Student t-testi ile incelendiğinde istatistik açıdan anlamlı bulundu ($p = 0,008$). Aynı testle inaktif Behçet hastaları ile kontrol grubu arasındaki fark ve aktif Behçet hastaları ile kontrol grubu arasındaki fark da anlamlı bulundu (sırasıyla $p = 0,001$, $p < 0,001$).

Serum elafin seviyelerinin Behçet hastalığının özellikle belirli bir bulgusuyla değişim gösterip göstermediğini değerlendirmek amacıyla, Behçet hastaları güncel muayenelerinde her bir semptomun varlığı ve yokluğuna göre gruplandı. Buna göre, Behçet hastalarında güncel başvurusunda oral aft olanlar ve olmayanlar arasında serum elafin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Genital ülser, eritema nodozum ve papülopüstüler lezyonu olan Behçet hastalarının ortalama serum elafin seviyeleri bu şikayeti olmayan hastalara kıyasla hafifçe yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p = 0,341$, $p = 0,742$, $p = 0,228$) (Tablo 7).

Artirale başvuran hastaların ($n = 9$) ortalama serum elafin seviyeleri 1935 ± 609 pg/ml, bu şikayeti olmayan hastaların ise 1510 ± 409 pg/ml olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel açıdan da anlamlı bulundu ($p = 0,012$). Üveitle başvuran hastaların ($n = 5$) da serum elafin seviyeleri bu şikayeti olmayan hastalara kıyasla daha yüksekti (sırasıyla 1903 ± 282 ve 1548 ± 474 pg/ml), fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,068$) (Tablo 7).

Tablo 7: Behçet hastalığının güncel semptomları ile serum elafin düzeyinin ilişkisi

			Elafin pg/ml	p*
Oral aft	var	n = 35	1569 ± 442	0,772
	yok	n = 19	1587 ± 490	
Genital ülser	var	n = 9	1719 ± 419	0,341
	yok	n = 45	1553 ± 478	
Eritema nodozum	var	n = 19	1610 ± 479	0,742
	yok	n = 35	1565 ± 471	
Papülopüstüler lezyon	var	n = 13	1719 ± 396	0,228
	yok	n = 41	1537 ± 487	
Artrit	var	n = 9	1935 ± 609	0,012
	yok	n = 45	1510 ± 409	
Üveit	var	n = 5	1903 ± 282	0,068
	yok	n = 49	1548 ± 474	

* Student t-testi, Mann-Whitney U testi

Tromboflebit ve epididimit bulgusu olan birer hastanın serum elafin düzeyleri sırasıyla 1560 ve 1422 pg/ml idi. Sayı azlığı nedeniyle istatistik değerlendirme yapmak mümkün olmadı.

Araştırma ve kontrol grubunun tamamı değerlendirildiğinde, kadınlarda ortalama serum elafin seviyesinin $1390,6 \pm 400,9$ pg/ml, erkeklerde $1441,7 \pm 572,5$ pg/ml olduğu, aradaki farkın anlamlı olmadığı saptandı ($p = 0,667$). Yaş ve serum elafin düzeyi arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü ($p = 0,404$).

Sigara kullanan ($n = 26$) ve kullanmayan ($n = 58$) bireyler arasında serum elafin düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,786$). Behçet hastaları kendi içinde, kontrol grubu kendi içinde değerlendirildiğinde de sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında ortalama serum elafin düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla $p = 0,746$, $p = 0,847$). Benzer şekilde, alkol kullanan ($n = 8$) ve kullanmayan ($n = 76$) bireylerin serum elafin düzeyleri arasında da anlamlı farklılık yoktu ($p = 0,266$).

Behçet hastalığının aktivitesini değerlendirmede kullanılabilen ESR, CRP, nötrofil/lenfosit oranı gibi parametrelerle serum elafin seviyelerinin korele olup olmadığı Spearman testiyle değerlendirildi. Serum elafin seviyesi ve ESR arasında belirgin bir korelasyon olduğu saptandı ($p = 0,001$) (Tablo 8). Öte yandan, CRP, nötrofil/lenfosit oranı ve

trombosit/lenfosit oranı ile korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p = 0,052$, $p = 0,642$, $p = 0,075$).

Tablo 8: Elafin düzeyinin diğer aktivite parametreleriyle korelasyonu

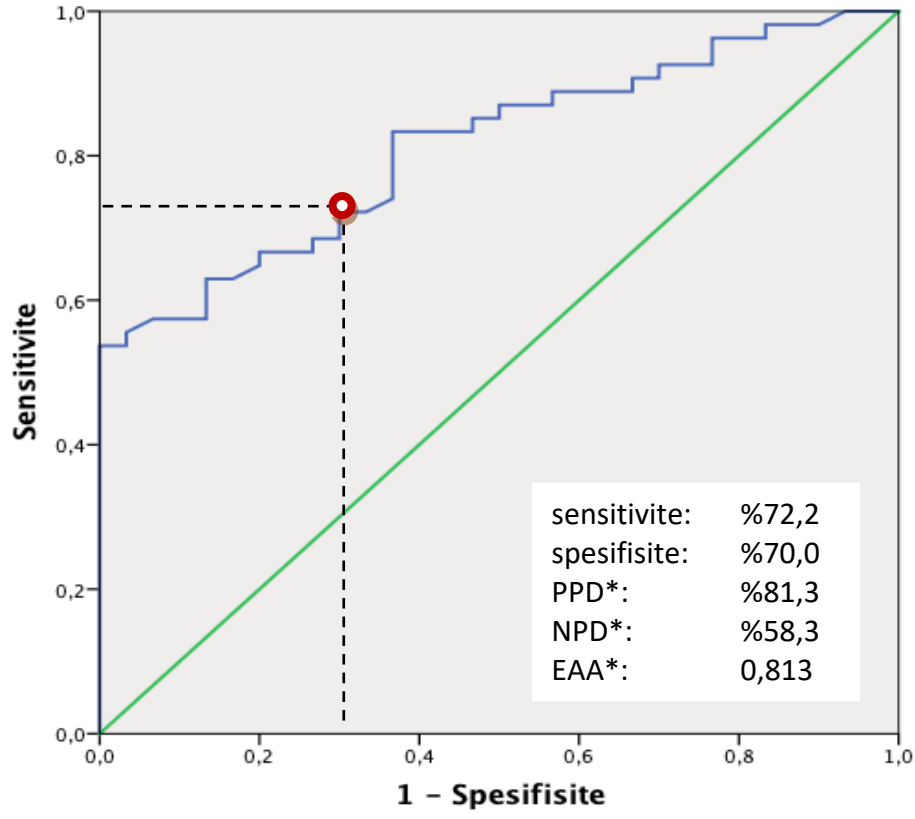
	Spearman korelasyon katsayısı	p
ESR	,365	0,001
CRP	,213	0,052
Nötrofil/Lenfosit	,052	0,642
Trombosit/Lenfosit	,195	0,075

Tanısal testlerin ayırt etme gücünün belirlenmesinde kullanılan ROC eğrisi analiziyle, serum elafin düzeylerinin Behçet hastalığı varlığını tespit etmedeki sensitivite ve spesifisitesi değerlendirildi. Horizontal aksta yanlış pozitiflik (1-spesifisite), vertikal aksta ise doğru pozitiflik (sensitivite) değerlerini yansıtan bir eğri oluşturularak hastalığın tanısını koymak için uygun bir kesim noktası belirlenmesi hedeflendi (Şekil 11).

Testin başarısını ölçen kriterlerden biri olan ve 1'e yaklaştıkça artan ayırt etme gücünü temsil eden eğri altında kalan alan; 0,813 olarak hesaplandı (güven aralığı: 0,724 - 0,902, $p < 0,001$).

ROC eğrisi kullanılarak belirlenen ideal serum elafin kesim noktası 1235 pg/ml olarak saptandı. Bu değer baz alındığında serum elafin seviyesinin hastalık varlığını saptamadaki sensitivitesi %72,2, spesifisitesi %70,0 olarak hesaplandı. Bu kesim noktasında pozitif prediktif değer %81,3 olarak, negatif prediktif değer ise %58,3 olarak hesaplandı.

Şekil 11: ROC eğrisi



*PPD: pozitif prediktif değer, NPD: negatif prediktif değer, EAA: eğri altında kalan alan

V. TARTIŞMA

Behçet hastalığının tanı ve takibinde kullanılan kendine özgü bir laboratuvar bulgusu olmayıp öncelikle klinik bulgulardan faydalanılmaktadır. Belirli bir hastalığa ya da dokuya özgü olmayan inflamatuvar belirteçler olan akut faz reaktanlarının özellikle aktif hastalık sırasında yükselmesi takipte yardımcı olmaktadır. Hastalık tanı ve takibinde kullanılabilecek, özellikle belirli bir organ tutulumuna işaret edebilecek belirteçlere yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır, fakat bu alanda yeni verilere ihtiyaç hala devam etmektedir. Ayrıca yeni belirteçlerin saptanması, hastalığın patogenezinin aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

Elafin, respiratuar, gastrointestinal ve genitoüriner epitellerde devamlı olarak eksprese edilen, inflamatuvar durumlarda ayrıca deride de üretilen bir proteaz inhibitörüdür. Nötrofil elastazının tahrip edici etkilerine karşı dokuları koruyucu etki gösterdiği düşünülmektedir.

Tanaka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, aralarında Behçet hastalığının da olduğu, dermal nötrofilik infiltrasyonla seyreden bazı hastalıklarda, immünohistokimyasal yöntemle anti-elafin antikorları kullanılarak epidermal elafin miktarının arttığı saptanmıştır (154). Bu histopatolojik bulgu, ve Behçet hastalığının inflamatuvar doğasından yola çıkarak, Behçet hastalarının serum elafin seviyelerinde bir değişim olabileceği hipotezini test etmek amacıyla bu çalışmayı planladık. Behçet hastalığının varlığı, aktivitesi ve organ tutulumuyla serum elafin değerlerinin ilişkisini değerlendirdik. Behçet hastalığı ile elafin ilişkisini, hastalık takibinde kullanılabileceği önerilmiş olan bazı inflamatuvar parametrelerle kıyasladık.

Behçet hastalığı, genellikle genç erişkinlik döneminde tanı alan, genç yaşta daha şiddetli seyredip zamanla şiddeti azalan bir hastalıktır (97). Bu bilgiyle uyumlu olarak, bizim çalışmamızdaki Behçet hastalarının da ortalama tanı yaşı $30,5 \pm 8,5$ idi. Çalışma yapıldığı sırada araştırma grubunun ortalama yaşı $38,4 \pm 10,2$; yaş ve cinsiyet uyumlu olarak seçilen kontrol grubunun yaş ortalaması ise $38,4 \pm 9,6$ idi. Bu açıdan, çalışmaya alınan hastalar, Behçet hastalığının aktif olması beklenen yaşlardaydı.

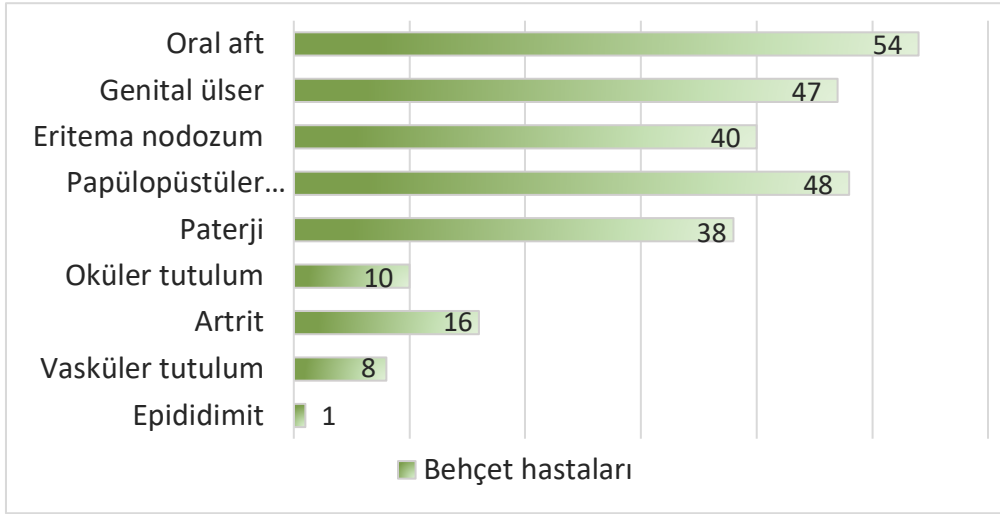
Araştırma grubu güncel muayeneleri dahil olmak üzere tanıdan itibaren geçen süre içindeki bulguları açısından değerlendirildi. Behçet hastalığı tanısında ISG kriterleri kullanıldığından dolayı tüm hastalarda oral aft öyküsü olduğu saptandı (Şekil 12). Hastalarda var olan %87,0 sıklıkta genital ülser, %88,9 sıklıkta papülopüstüler lezyon ve %74,1 sıklıkta eritema nodozum öyküsünün, literatürde bildirilen sıklıklarla benzer olduğu, fakat üst sınıra daha yakın olduğu görüldü (63,65). Tanı sırasında paterji pozitifliği de %70,4 ile literatürle benzer sıklıktaydı (65).

Araştırma grubunun %18,5'inde ($n = 10$) var olan oküler tutulum öyküsünün, literatürde bildirilen %30-50 aralığından, ve daha önce kliniğimizde saptanan %34,6 seviyesinden düşük olduğu dikkat çekiciydi (17,72). Benzer şekilde hastaların %29,6'sında ($n = 16$) olan artrit öyküsü de literatürdeki %40-70 aralığından ve kliniğimizde bildirilmiş olan %38,8 seviyesinden düşüktü (17,74). Vasküler tutulum öyküsü yüzeysel ve/veya derin venöz tromboz şeklindeydi ve hastaların %14,8'inde ($n = 8$) vardı, literatürde bildirilen %10-20 aralığıyla ve kliniğimizde geçmişte bildirilen %14,3 sıklığıyla uyumluydu (17). Arteriyel tutulum, nörolojik ya da gastrointestinal tutulum öyküsü olan hasta yoktu.

Göz ve eklem tutulumu gibi önemli organ tutulumu olan hastaların çalışmada görece az sayıda olması, çalışmaya dahil edilmeme kriterlerinin bir sonucu olarak değerlendirildi. Göz ve eklem tutulumu söz konusu olduğunda sıklıkla uzun süre azatioprin gibi immünsüpresif ajanların veya sistemik steroidlerin kullanılması nedeniyle, bu hastaların çalışmaya alınması mümkün olmadı.

Arteriyel, nörolojik ve gastrointestinal tutulum öyküsü olan hasta olmaması ise, hem bu tutulumların görece nadir olması, hem de bu hastaların da sıklıkla immünsüpresif tedavi altında olması nedeniyle çalışmaya alınamamasıyla açıklandı.

Şekil 12: Araştırma grubunun hastalık süresince ortaya çıkan klinik bulguları*



*Behçet hastalarının takip süresi ortalama 7,9 yıl olarak hesaplandı.

Literatüre bakıldığında, Behçet hastalığında serumdaki bazı belirteçleri saptamak amacıyla yapılan çeşitli çalışmalarda, bazen bizim çalışmamızda olduğu gibi immünsüpresif ilaç kullanımının bir dışlama kriteri olarak kabul edildiği, bazen de sadece anti-TNF ajan kullanımının dışlama kriteri olarak alındığı görüldü (155,156). Öte yandan, sistemik skleroz hastalarında serum elafin seviyelerinin incelendiği bir çalışmada immünsüpresif kullanımının bir dışlama kriteri olarak kabul edilmediği görüldü (150). Serum elafin seviyelerinin immünsüpresif tedavilerle değişim gösterip göstermediği net olarak bilinmediğinden dolayı, bizim çalışmamızda bu tedavileri alan hastalar dahil edilmedi. Sadece Behçet hastalığının tedavisinde en sık kullanılan ajan olan kolşisin ve immünsüpresif etkisi olmayan, anitimikrobiyal etkisi için kullanılan benzatin penisilin bu kısıtlamanın dışında bırakıldı.

Kolşisinin, mikrotübül polimerizasyonu ve nötrofil kemotaksisini inhibe edici özelliğiyle antiinflamatuvar etki göstererek elafin seviyelerini etkileyebileceği göz önünde bulunduruldu. Behçet hastalığında hem aktif, hem inaktif dönemdeki hastalarda yaygın olarak kolşisin kullanılması nedeniyle Behçet hastalarının ortalama elafin seviyesini etkileyebileceği, fakat aktif-inaktif Behçet hastalığı grupları arasında belirgin farklılık yaratma ihtimalinin düşük olduğu yorumu yapıldı. Ayrıca, kolşisin kullanan hastaların çalışmaya alınmaması halinde, çalışmaya alınanların önemli bir kısmını yeni tanı alıp henüz tedavi başlanmamış hastaların ve uzun süre semptomsuz olduğu için kolşisin tedavisi kesilen hastaların oluşturacağı, bu durumun da bir seçim yanlılığı oluşturabileceği düşünüldü. Bu nedenle kolşisin kullanımı çalışmaya dahil edilmeme kriterleri arasına alınmadı.

Araştırma grubunda 45 hasta (%83,3) 0,5-2 mg/gün arası değişen dozlarda kolşisin tedavisi almaktaydı, ayrıca 5 hasta periyodik olarak intramüsküler 1,2 - 2,4 mU penisilin G tedavisi alıyordu. Kolşisin kullanımı aktif Behçet hastalarında %86,2, inaktif Behçet hastalarında %80,0 ile birbirine yakın oranlardaydı. Oranların birbirine yakın olması, kolşisin kullanımının iki grup arasındaki farkı etkileme ihtimalinin düşük olduğu şeklinde yorumlandı.

Araştırma grubunun %25,9'unun birinci veya ikinci derece akrabalarında Behçet hastalığı öyküsü vardı. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda, aile öyküsünün %18-31 arasında sıklıklarda bildirildiği görüldü (157,158). Çalışmamızdaki verilerin ülkemizdeki literatürle uyumlu olduğu saptandı.

Araştırma ve kontrol grubu beraber değerlendirildiğinde, ortalama vücut kitle indeksi 25,5 olup normal sınırlar içindeydi. Araştırmayı oluşturan 84 kişiden 4'ü düşük kilolu ($VKİ < 18,5$), 12'si ise obez sınıflamasına uyuyordu ($VKİ \geq 30$). Çalışmamızda saptanan obezite oranının (%14,3), Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde yetişkinlerde görülen obezite oranından (%30,3) daha düşük olduğu saptandı (159).

Sistolik ve diastolik kan basıncı ortalaması sırasıyla 117,1 ve 75,7 ile normal aralıktaydı. Toplam 5 kişi hipertansiyon hastası olmasına rağmen, fizik muayene sırasında sistolik kan basıncı > 140 mm/hg olarak saptanan sadece bir kişi vardı. En sık görülen komorbiditeler 5'er kişiyle hipertansiyon ve diyabet olarak saptandı, literatürde bu hastalıklarla serum elafin seviyesi arasında bir ilişki gösteren veri tespit edilmedi.

Behçet hastalığının hemogram parametreleriyle ilişkisi açısından yapılan literatür araştırmasında, çok sayıda çalışmada, aralarında lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranının olduğu çeşitli parametrelerin incelendiği görüldü. Bu parametrelerden özellikle nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranının birden fazla çalışmada anlamlı olarak saptandığı dikkat çekiciydi. Alan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranının Behçet hastalarında kontrollere göre daha yüksek olduğu ($p < 0,001$) bildirilmiştir (160). Avcı ve arkadaşları, üveitle başvuran Behçet hastalarında nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranının sağlıklı kontrollere göre arttığını (sırasıyla $p = 0,040$, $p < 0,001$) saptayıp, bu değerlerin tanıda yardımcı olabileceğini belirtmiştir (161). Bu alanda yapılmış 14 çalışmayı derleyen bir meta-analizde, nötrofil/lenfosit oranının Behçet hastalarında kontrollere göre yüksek olduğu ($p = 0,003$), ayrıca hastalık aktivitesiyle de korele olduğu ($p = 0,029$) trombosit/lenfosit oranının ise Behçet hastalığıyla ilişkili bir trend göstermekle beraber istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Söz konusu çalışmada ortalama trombosit hacmi ile Behçet hastalığı arasında bir ilişki saptanmamıştır (4). Lökosit, nötrofil, lenfosit ve

trombosit sayısıyla Behçet hastalığı ilişkisi daha az sayıda çalışmada incelenmiş, bazı çalışmalarda anlamlı değişimler saptanmıştır, fakat tekrarlayan çalışmalara desteklenen belirgin bir ilişki ortaya konmamıştır (160).

Literatürdeki verilerden yola çıkarak, biz de çalışmamızda öncelikli olarak nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit /lenfosit oranının Behçet hastalığıyla ilişkisini araştırdık. Literatürle uyumlu olarak, Behçet hastalarında ortalama nötrofil/lenfosit oranının $2,4 \pm ,8$ kontrollerde $2,0 \pm ,8$ olduğu, aradaki farkın anlamlı olduğu saptandı ($p = 0,008$). Behçet hastalarında ortalama trombosit/lenfosit oranı $146,0 \pm 46,3$ iken kontrol grubunda $120,8 \pm 41,4$ idi, aradaki fark istatistik olarak anlamlıydı ($p = 0,007$). Öte yandan, aynı gruplarda serum elafin seviyelerinin ortalama değerleri arasındaki istatistiksel farkın, bu parametrelere göre daha belirgin olduğu dikkat çekiciydi ($p < 0,001$) (Tablo 9).

Aktif Behçet hastaları, inaktif Behçet hastaları ve kontrol grubu olmak üzere üç grupta inceleme yapıldığında da nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranının üç grup arasında anlamlı farklılık gösterdiği ortaya kondu (sırasıyla $p = 0,023$, $p = 0,010$). Fakat, aynı gruplarda serum elafin seviyelerinin ortalama değerleri arasındaki istatistiksel farkın, bu parametrelere göre daha belirgin olduğu saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 10).

Bu verilere dayanarak, serum elafin seviyelerinin Behçet hastalığı varlığı ve aktivitesiyle ilişkisinin, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı gibi parametrelerden daha güçlü olduğu yorumu yapıldı.

Tablo 9: Araştırma ve kontrol grubunda bazı belirteçlerin kıyaslaması

	Behçet hastaları Ortalama $\pm$ SS	Kontrol grubu Ortalama $\pm$ SS	p*
Elafin pg/ml	1581 ± 469	1098 ± 283	$0,001 <$
ESR mm/saat	$20,2 \pm 17,7$	$8,5 \pm 6,1$	$0,001 <$
CRP mg/dl	$9,9 \pm 11,7$	$2,1 \pm 2,7$	$0,001 <$
Nötrofil/Lenfosit oranı	$2,4 \pm ,8$	$2,0 \pm ,8$	$0,008$
Trombosit/Lenfosit oranı	$146,0 \pm 46,3$	$120,8 \pm 41,4$	$0,007$

* Student t-testi, Mann-Whitney U testi

Tablo 10: Aktif, inaktif Behçet hastaları ve kontrollerde bazı belirteçlerin kıyaslaması

	Aktif Behçet hastaları Ortalama $\pm$ SS	İnaktif Behçet hastaları Ortalama $\pm$ SS	Kontrol grubu Ortalama $\pm$ SS	p*
Elafin pg/ml	1736 $\pm$ 492	1401 $\pm$ 376	1098 $\pm$ 283	0,001<
ESR mm/saat	26,6 $\pm$ 20,1	12,9 $\pm$ 10,8	8,5 $\pm$ 6,1	0,001<
CRP mg/dl	14,0 $\pm$ 13,9	4,7 $\pm$ 5,4	2,1 $\pm$ 2,7	0,001<
Nötrofil/Lenfosit oranı	2,5 $\pm$,9	2,2 $\pm$,6	2,0 $\pm$,8	0,023
Trombosit/Lenfosit oranı	154,4 $\pm$ 47,8	136,3 $\pm$ 43,3	120,8 $\pm$ 41,4	0,010

*Kruskal Wallis testi

Çalışmamızda, Behçet hastaları ve kontrol grubunun lökosit, nötrofil, trombosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken, Behçet hastalarında lenfosit sayılarının kontrol grubuna göre hafifçe, fakat anlamlı şekilde düşük olduğu saptandı (sırasıyla 1,9 $\pm$,5 ve 2,2 $\pm$,6 $10^3/\mu\text{l}$, p = 0,022). Nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı parametrelerinde bu faktörün etkili olduğu düşünüldü. Literatürde bazı çalışmalarda Behçet hastalarında lenfosit sayısının kontrollere göre daha düşük, nötrofil ve trombosit sayısının daha yüksek olduğu, fakat bunu desteklemeyen çalışmaların da olduğu görüldü (160,162).

Belirli bir hastalığa spesifik olmayan, çeşitli inflamatuvar ve enfeksiyöz olaylarda yükselen belirteçlerden ESR ve CRP değerlerinin de Behçet hastalığı ile ilişkisi geçmiş çalışmalarda incelenmiştir. Uzkeser ve arkadaşları, Behçet hastalarında ESR değerlerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğunu (p = 0,032), CRP seviyelerinde ise anlamlı bir fark olmadığını saptamıştır (92). ESR ve CRP seviyelerinin hastalık aktivitesiyle ilişkisini inceleyen birden fazla çalışmada, ESR ve CRP artışının eritema nodozum, tromboflebit ve artritle ilişkili olduğu, öte yandan mukokütanöz bulgularla belirgin korelasyon göstermediği bildirilmiştir (3,90). Bununla birlikte, bu bulgular Behçet hastalığından bağımsız olarak ortaya çıktığında da bu belirteçlerde artış olabilmesi, Behçet hastalığı açısından anlamlılıklarını kısıtlamaktadır.

Bizim çalışmamızda da, Behçet hastalarının ortalama CRP seviyeleri kontrol grubundan daha yüksekti (sırasıyla 9,9 $\pm$ 11,7 ve 2,1 $\pm$ 2,7 mg/dl, p < 0,001). Benzer şekilde, Behçet hastalarının ESR düzeyi kontrol grubundan daha yüksek saptandı (sırasıyla 20,2 $\pm$ 17,7 ve 8,5 $\pm$ 6,1 mm/saat, p < 0,001) (Tablo 9). Aktif Behçet hastaları, inaktif Behçet

hastaları ve kontrol grubu olmak üzere üç grupta inceleme yapıldığında da ESR ve CRP seviyelerinin üç grup arasında anlamlı farklılık gösterdiği ortaya kondu ($p < 0,001$) (Tablo 10). Aynı gruplarda serum elafin seviyelerinin ortalaması arasındaki istatistiksel farkın, ESR ve CRP düzeyleriyle benzer olduğu görüldü ($p < 0,001$).

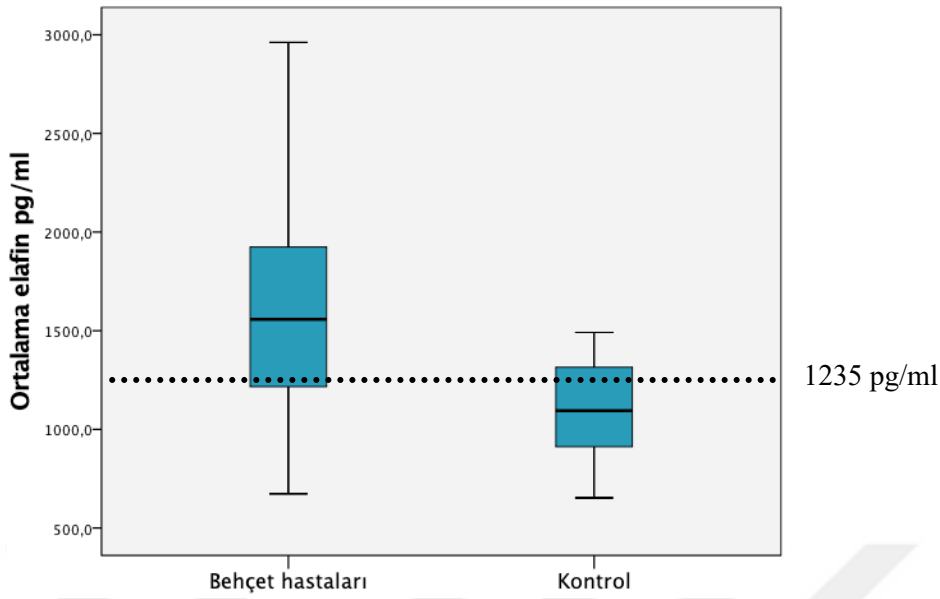
Sonuçlar, serum elafin düzeylerinin Behçet hastalığı varlığı ve aktivitesiyle ilişkisinin ESR ve CRP düzeyleriyle benzer olduğu şeklinde yorumlandı. Daha önce bahsedildiği gibi, elafin sadece Behçet hastalığına spesifik bir belirteç değildir, özellikle rutin olarak eksprese edildiği respiratuar ve gastrointestinal mukozaya ait patolojilerde ve bazı başka kütanöz patolojilerde de doku ve serum seviyelerinde değişim görülmektedir (7,148,163). Fakat ESR ve CRP gibi hemen her enfeksiyöz ve inflamatuvar durumda artan akut faz reaktanlarına kıyasla daha dokuya spesifik olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle hastalık takibinde değerli bir belirteç olabileceğini düşünüyoruz.

Araştırma ve kontrol grubunda serum elafin seviyeleri kıyaslandığı zaman, Behçet hastalarında ortalama seviyenin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0,001$). Aktif Behçet hastaları, inaktif Behçet hastaları ve kontrol grubu olmak üzere üç grupta elafin ortalamaları değerlendirildiğinde de üç grup ortalaması arasında anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ($p < 0,001$).

Daha önce bahsedilen nedenlerle, Behçet hastalığının sistemik tutulumu olan görece az sayıda hasta çalışmaya dahil edilmiş olmasına, ve aktif kabul edilen hastaların önemli bir kısmı sadece mukokütanöz bulgularla başvurmuş olmasına rağmen, serum elafin değerlerinin hem Behçet hastalığının varlığı, hem de aktivitesiyle belirgin değişim göstermesi dikkat çekici bulundu.

Elafin düzeyinin Behçet hastalığı için tanısal bir test olarak kullanılması halinde ne kadar etkin olacağını değerlendirmek için ROC eğrisinden faydalanıldı. Horizontal aksta yanlış pozitiflik (1-spesifisite), vertikal aksta ise doğru pozitiflik (sensitivite) değerlerini yansıtan bir eğri oluşturuldu. Bu eğride, farklı elafin kesim noktalarına göre değişen sensitivite ve spesifisite değerleri hesaplandı. Behçet hastalığını saptamak için ideal serum elafin kesim noktası 1235 pg/ml olarak kabul edildi (Şekil 13). Bu değer baz alındığında, Behçet hastalığı tanısını koymada sensitivite %72,2, spesifisite %70,0 olarak hesaplandı. Pozitif prediktif değer %81,3, negatif prediktif değer ise %58,3 olarak hesaplandı.

Şekil 13: Serum elafin düzeyinin kesim noktası



Testin başarısını ölçen kriterlerden biri olan ve 1'e yaklaştıkça artan, 0,5'e yaklaştıkça azalan ayırt etme gücünü temsil eden eğri altında kalan alan; 0,813 olarak hesaplandı (güven aralığı: 0,724 - 0,902, $p < 0,001$). Literatürde, 0,7 - 0,8 arasındaki değerlerin kabul edilebilir, 0,8 - 0,9 arasındaki değerlerin çok iyi, 0,9 üstündeki değerlerin mükemmel olarak sınıflandığı görüldü (164). Buna göre, çalışmamızda saptanan eğri altında kalan alan değerinin "çok iyi" sınıflamasına uyduğu görüldü.

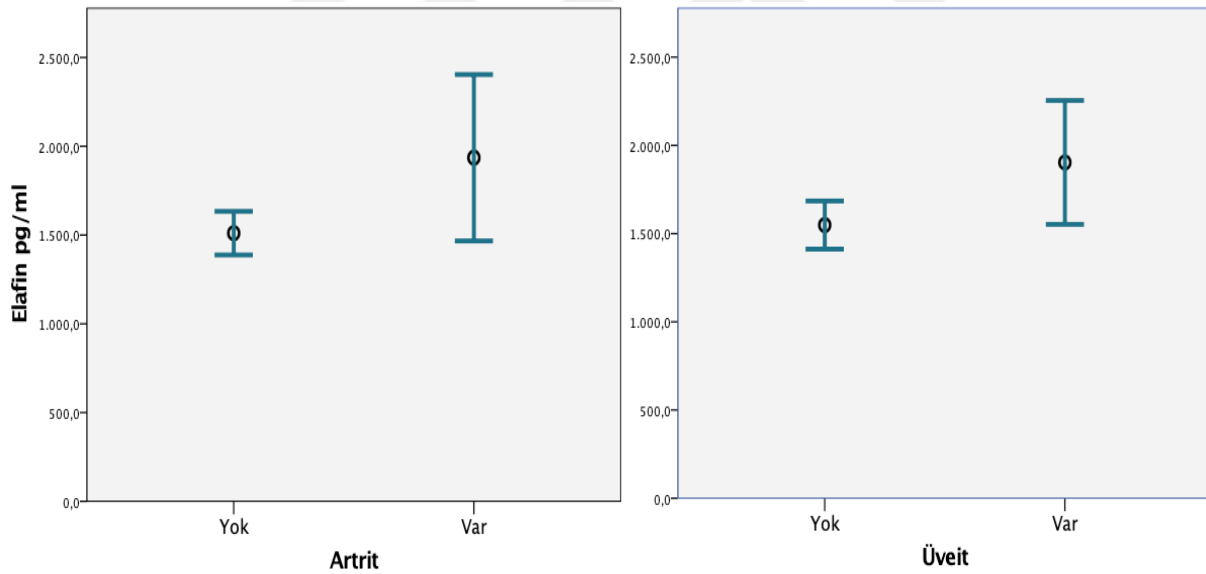
Araştırma ve kontrol grubunda serum elafin düzeylerinin dağılımı değerlendirildiğinde, Behçet hastalarında bazen kontrol grubuna benzer şekilde düşük elafin seviyelerinin saptandığı, fakat kontrol grubunda Behçet hastalarında gözlenen yüksek değerlerin saptanmadığı dikkat çekiciydi. Bu açıdan, düşük elafin seviyelerinin Behçet hastalığını ekarte etmede çok etkin olmadığı, fakat özellikle yüksek seviyelerin hastalığı doğrulamada etkili olduğu yorumu yapıldı (Şekil 13).

Elafin düzeylerinin Behçet hastalığının belirli bir semptomuyla ilişkili olup olmadığı değerlendirildiğinde, oral aft ile anlamlı bir ilişki olmadığı, ortalama elafin değerlerinin oral aftı olanlar ve olmayanlarda benzer seviyelerde olduğu görüldü (Tablo 7). Aktif dönemde olmayan hastalarda da ara sıra oral aft çıkabilmesinin bu durumda etkili olduğu düşünüldü. Genital ülser, eritema nodozum ve papülopüstüler lezyonu olan hastalarda, ortalama elafin seviyelerinin bu semptomları olmayanlara göre hafifçe daha yüksek olduğu dikkat çekiciydi, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Serum elafin seviyelerinin özellikle artrit varlığıyla belirgin ilişkisinin olduğu saptandı. Artriti olan hastaların serum elafin seviyeleri 1935 ± 609 pg/ml, bu şikayeti olmayan hastaların ise 1510 ± 409 pg/ml olarak saptandı ($p = 0,012$) (Şekil 14). Üveitle başvuran hastaların da serum elafin seviyeleri bu şikayeti olmayan hastalara kıyasla belirgin olarak yüksekti (sırasıyla 1903 ± 282 ve 1548 ± 474 pg/ml), fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,068$) (Şekil 14). Ortalama değerlerin arasında belirgin fark olmasına rağmen sonucun istatistiksel olarak anlamlı saptanmamasında esas etkili olan faktörün, üveiti olan az sayıda hastanın ($n = 5$) varlığı olduğu düşünüldü.

Aynı şekilde sadece birer tane tromboflebit ve epididimite olan hasta olması nedeniyle bu bulguların da istatistiksel değerlendirilmesi yapılamadı. Gelecekte yapılacak daha geniş çalışmalarda, Behçet hastalığının sistemik tutulumu olan daha fazla hastanın değerlendirilmesi halinde aradaki ilişkinin netleşebileceği yorumu yapıldı.

Şekil 14: Behçet hastalarında artrit ve üveit bulgularının serum elafin seviyeleri ile ilişkisi



Behçet hastalığı takibinde dönem dönem faydalanılan, bizim de çalışmamızda incelediğimiz değerlerden ESR'nin serum elafin düzeyleriyle korelasyon gösterdiği ($p = 0,001$), CRP, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı ile korelasyon göstermediği saptandı (sırasıyla $p = 0,052$, $p = 0,642$, $p = 0,075$).

Literatürde, sigara kullanan ve kullanmayan bireylerden alınan nazal lavajda elafin düzeyinin ölçüldüğü bir çalışmada, sigara kullanan bireylerde daha yüksek seviyede elafin

saptandığı bildirilmiştir ($p = 0,007$) (165). Öte yandan, aynı yazar grubunun bronkoalveolar lavaj sıvısında elafin düzeyini değerlendirdiği bir çalışmada, sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında belirgin farklılık olmadığı, fakat kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) hastalarında elafin düzeyinin diğer iki gruptan yüksek olduğu saptanmıştır ($p = 0,041$) (166). Ayrıca, psoriasis hastalığı ve serum elafin düzeylerinin ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, sigara kullanan bireylerde serum elafin seviyesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (142). Bunun üzerine kendi çalışma grubumuzda yapılan incelemede, sigara kullanan ve kullanmayan bireylerin serum elafin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p = 0,786$). Ek olarak, Behçet hastaları kendi içinde, kontrol grubu kendi içinde değerlendirildiğinde de sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında serum elafin düzeyleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla $p = 0,746$, $p = 0,847$).

Zhang ve arkadaşları, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve elafin ilişkisini araştırdıkları bir çalışmada, hem ülseratif kolit, hem de Crohn hastalığında serum elafin seviyelerinin azaldığını saptamışlardır. Ayrıca her iki hastalıkta lezyonel kolon mukozasındaki elafin ekspresyonunun, sağlam mukozaya kıyasla azaldığını tespit etmişlerdir (163). Çölyak hastalarından alınan intestinal biyopsilerde de elafin ekspresyonunun sağlıklı kontrollere kıyasla düşük olduğu saptanmıştır (146). Bu hastalıklarda, elafin yokluğunda dokuların nötrofillerin destütif etkilerine karşı korumasız kalarak hasarlandığı öne sürülmüştür. Gastrointestinal tutulumu olan Behçet hastalığında da serum ve dokuda elafin düzeylerinin değişim göstermesinin muhtemel olduğunu düşünmekle beraber, çalışmamızda gastrointestinal tutulumu olan hasta olmadığından dolayı bu konuda yorum yapmamız mümkün değildir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda bu konunun aydınlatılmasının faydalı olacağı görüşündeyiz.

Miyagawa ve arkadaşları, sistemik sklerozda, özellikle vaskülopati eşlik eden hastalarda serum elafin seviyesinin arttığını göstermiştir (151). Vaküler inflamasyon ya da iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında artan elastaz aktivitesinin kardiyovasküler sistemde istenmeyen bir remodelinge neden olduğu, elafinin bu süreci durdurup koruyucu etki gösterebileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (167). Myokard infarktı geçiren hastalarda, artmış elafin seviyesinin spontan reperfüzyon ve daha iyi prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (168). Bu verilere dayanarak geliştirilen bazı hayvan modellerinde, vasküler hasar sonrası terapötik amaçlı elafin verilmesinin vasküler remodeling ve kardiyak hasarı azalttığı gösterilmiştir (8). Behçet hastalığının vasküler tutulumunda da özellikle anevrizma oluşumunda artmış elastaz aktivitesinin yer alma ihtimali olabileceğini düşünüyoruz, fakat çalışmamızda arteriyel tutulumu olan hasta olmadığı için bu konuda bir çıkarım yapmamız

mümkün olmadı. Gelecekte yapılacak çalışmalarda bu konunun aydınlatılması halinde elafinin Behçet hastalığında da vasküler hasarı azaltma amacıyla kullanılma ihtimali doğabilir görüşündeyiz.



VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamız, literatürde Behçet hastalığı ve serum elafin seviyesi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.
2. Behçet hastaları, aktif-inaktif ayrımı yapılmadan bütün olarak değerlendirildiğinde, ortalama serum elafin seviyelerinin (1581 ± 469 pg/ml) kontrollere kıyasla (1098 ± 283 pg/ml) anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0,001$).
3. Araştırmaya katılanlar; aktif Behçet hastalığı grubu, inaktif Behçet hastalığı grubu ve kontrol grubu olmak üzere üç grupta incelendiğinde de ortalama serum elafin seviyeleri arasında belirgin farklılık saptandı (sırasıyla 1736 ± 492 , 1401 ± 376 , 1098 ± 253 pg/ml, $p < 0,001$).
4. Aktif ve inaktif Behçet hastalarının elafin seviyeleri arasındaki fark ($p = 0,008$), inaktif Behçet hastalarıyla kontroller arasındaki fark ($p = 0,001$) ve aktif Behçet hastalarıyla kontroller arasındaki fark ($p < 0,001$) da kendi içinde değerlendirildiğinde anlamlı bulundu.
5. Bu bulgularla, serum elafin seviyelerinin hem hastalık tanısında, hem de aktif Behçet hastalığının inaktif hastalıktan ayrımında yardımcı olabileceği yorumu yapıldı.
6. Behçet hastalığının mukokütanöz bulgularıyla serum elafin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Fakat genital ülser, eritema nodozum ve papülopüstüler lezyonu

olan hastalarda, bu semptomları olmayanlara göre elafin seviyelerinin hafifçe yüksek olduğu tespit edildi.

7. Serum elafin seviyelerinin, artriti olan Behçet hastalarında (1935 ± 609 pg/ml), olmayanlara göre (1510 ± 409 pg/ml) belirgin olarak yüksek olduğu saptandı ($p = 0,012$).
8. Üveitle başvuran Behçet hastalarında serum elafin seviyelerinin (1903 ± 282 pg/ml), üveiti olmayan hastalara kıyasla (1548 ± 474 pg/ml) daha yüksek olduğu saptandı, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,068$).
9. Bu bulgularla, gelecekte daha geniş çalışmalarla da desteklenmesi halinde, serum elafin seviyelerinin özellikle göz ve eklem gibi organ tutulumlarının bir belirteci olarak kullanılabileceği yorumu yapıldı.
10. Sigara kullanımı ile serum elafin düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı.
11. Yaş ve cinsiyet ile elafin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.
12. Aktif Behçet hastaları, inaktif Behçet hastaları ve kontrollerin ESR ve CRP düzeyleri arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı. İstatistiksel anlamlılık gücü elafin ile benzer bulundu (her iki parametre için $p < 0,001$).
13. Aktif Behçet hastaları, inaktif Behçet hastaları ve kontrollerin nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı parametreleri arasında da anlamlı farklılık saptandı. İstatistiksel anlamlılık gücü elafinden daha zayıf bulundu (sırasıyla $p = 0,023$, $p = 0,010$).
14. Çalışmamızda, Behçet hastaları ve kontrollerde lökosit, nötrofil, trombosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmezken, Behçet hastalarında lenfosit sayılarının kontrollere göre hafifçe, fakat anlamlı şekilde düşük olduğu saptandı ($p = 0,022$).
15. Serum elafin seviyesi ile ESR değerleri arasında bir korelasyon saptandı ($p = 0,001$), fakat CRP, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı parametreleriyle korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p = 0,052$, $p = 0,642$, $p = 0,075$).
16. Elafin değerinin Behçet hastalığını saptama gücünü değerlendirmek için oluşturulan ROC eğrisinde eğri altında kalan alan ,813 olarak hesaplandı (güven aralığı: 0,724 - 0,902, $p < 0,001$) ve Behçet hastalığını saptamada başarılı bulundu.
17. ROC eğrisi kullanılarak belirlenen ideal kesim noktası 1235 pm/ml olarak saptandı. Bu kesim noktasında sensitivite %72,2, spesifisite %70,0, pozitif prediktif değer %81,3, negatif prediktif değer ise %58,3 olarak hesaplandı.
18. Negatif prediktif değer düşük olması nedeniyle düşük elafin değerlerinin Behçet hastalığını ekarte ettiremeyeceği, fakat pozitif prediktif değer yüksek olması nedeniyle,

özellikle yüksek elafin değerlerinin Behçet hastalığını destekleyici bir unsur olarak kullanılabileceği yorumu yapıldı.

19. Çalışmamızda, Behçet hastalarında, özellikle aktif hastalıkta elafin seviyelerinin arttığı saptanması, hastalık patogenezinde nötrofil elastazları ve elastaz inhibitörlerinin yerini desteklemektedir.
20. Çalışmamızın en önemli sınırlılığı, vasküler ve oküler tutulumla aktivasyona giren az sayıda Behçet hastasının olması, nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulumu olan Behçet hastasının olmamasıydı. Bu nedenle oküler tutulum ile serum elafin düzeyi ilişkisi istatistik açıdan güçlü bir şekilde desteklenemedi, vasküler, nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulumuyla elafin ilişkisi hakkında yorum yapılamadı.
21. Gelecekte yapılacak olan daha geniş çalışmalarda, Behçet hastalığının farklı sistemik tutulumları olan daha çok sayıda hastanın incelenmesi, Behçet hastalığı ve elafin ilişkisinin netleşmesi açısından faydalı olacaktır.

VII. KAYNAKLAR

1. Akman A, Alpsoy E. Behçet hastalığı: Etyopatogeneizde güncel bilgiler. *Türkderm*. 2009;43(2):32-8.
2. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, vd. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol*. 2003;42(10):803-6.
3. Müftüoğlu AU, Yazici H, Yurdakul S, Tüzün Y, Pazarlı H, Güngen G, vd. Behçet's disease. Relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to disease activity. *Int J Dermatol*. 1986;25(4):235-9.
4. Lee YH, Song GG. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume and platelet-to-lymphocyte ratio in Behçet's disease and their correlation with disease activity: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(12):2180-7.
5. Verrier T, Solhonne B, Sallenave J-M, Garcia-Verdugo I. The WAP protein Trappin-2/Elafin: a handyman in the regulation of inflammatory and immune responses. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012;44(8):1377-80.
6. Tanaka N, Fujioka A, Tajima S, Ishibashi A, Hirose S. Elafin is induced in epidermis in skin disorders with dermal neutrophilic infiltration: interleukin-1 beta and tumour necrosis factor-alpha stimulate its secretion in vitro. *Br J Dermatol*. 2000;143(4):728-32.
7. Wang T, Zhu Z, Liu Z, Yi L, Yang Z, Bian W, vd. Plasma neutrophil elastase and elafin as prognostic biomarker for acute respiratory distress syndrome: A multicenter survival and longitudinal prospective observation study. *Shock*. 2017;48(2):168-74.
8. Zaidi SH, You XM, Ciura S, O'Blenes S, Husain M, Rabinovitch M. Suppressed smooth muscle proliferation and inflammatory cell invasion after arterial injury in elafin-overexpressing mice. *J Clin Invest*. 2000;105(12):1687-95.
9. Zaidi SHE, You X-M, Ciura S, Husain M, Rabinovitch M. Overexpression of the serine elastase inhibitor elafin protects transgenic mice from hypoxic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2002;105(4):516-21.

10. Kose AA. Direct immunofluorescence in Behçet's disease: A controlled study with 108 cases. *Yonsei Med J.* 2009;50(4):505-11.
11. Behçet H. Über rezidivierende aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Derm Wschr.* 1937;105:1151-63.
12. Cakir N, Dervis E, Benian O, Pamuk ON, Sonmezates N, Rahimoglu R, vd. Prevalence of Behçet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(4 Suppl 34):S53-55.
13. Davatchi F, Sandoughi M, Moghimi N, Jamshidi A-R, Tehrani Banihashemi A, Zakeri Z, vd. Epidemiology of rheumatic diseases in Iran from analysis of four COPCORD studies. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(11):1056-62.
14. Kaneko F, Nakamura K, Sato M, Tojo M, Zheng X, Zhang J-Z. Epidemiology of Behçet's disease in Asian countries and Japan. *Adv Exp Med Biol.* 2003;528:25-9.
15. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM. Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(5):600-4.
16. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG. Behçet's Disease. *Semin Arthritis Rheum.* 1998;27(4):197-217.
17. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabalı M, Yazganoglu KD, Disci R, Erzengin D, vd. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol.* 2006;45(8):919-21.
18. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol.* 2003;42(5):346-51.
19. Hedayatfar A. Behçet's disease: Autoimmune or autoinflammatory? *J Ophthalmic Vis Res.* 2013;8(3):291-3.
20. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum.* 2009;61(10):1287-96.

21. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol.* 1982;100(9):1455-8.
22. Houman MH, Neffati H, Braham A, Harzallah O, Khanfir M, Miled M, vd. Behçet's disease in Tunisia. Demographic, clinical and genetic aspects in 260 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(4 Suppl 45):S58-64.
23. Krause L, Köhler A-K, Altenburg A, Papoutsis N, Zouboulis CC, Pleyer U, vd. Ocular involvement is associated with HLA-B51 in Adamantiades-Behçet's disease. *Eye (Lond).* 2009;23(5):1182-6.
24. Gül A, Uyar FA, Inanc M, Ocal L, Tugal-Tutkun I, Aral O, vd. Lack of association of HLA-B*51 with a severe disease course in Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(6):668-72.
25. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, vd. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nat Genet.* 2010;42(8):698-702.
26. Wallace GR. HLA-B*51 the primary risk in Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(24):8706-7.
27. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. Behçet's syndrome: a critical digest of the 2014-2015 literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(6 Suppl 94):S3-14.
28. Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker PIW, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. Behçet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(24):8867-72.
29. Liang Y, Xu W-D, Zhang M, Qiu L-J, Ni J, Wang X-S, vd. Meta-analysis of association between cytokine gene polymorphisms and Behcet's disease risk. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(6):616-24.
30. Xavier JM, Shahram F, Davatchi F, Rosa A, Crespo J, Abdollahi BS, vd. Association study of IL10 and IL23R-IL12RB2 in Iranian patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2761-72.

31. Salvarani C, Boiardi L, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, vd. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease. *J Rheumatol.* 2002;29(3):535-40.
32. Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, vd. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet.* 2013;45(2):202-7.
33. Song YW, Kang EH. Behçet's disease and genes within the major histocompatibility complex region. *Mod Rheumatol.* 2012;22(2):178-85.
34. Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, Cekmen M. Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm.* 2002;11(2):87-93.
35. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, Ayed K. Cytokine profile in Behçet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(4):205-10.
36. Haznedaroglu E, Karaaslan Y, Büyükaşık Y, Koşar A, Özcebe O, Haznedaroglu I, vd. Selectin adhesion molecules in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(1):61-3.
37. Verity DH, Wallace GR, Seed PT, Kanawati CA, Ayesh I, Holland-Gladwish J, vd. Soluble adhesion molecules in Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 1998;6(2):81-92.
38. Fortune F, Walker J, Lehner T. The expression of gamma delta T cell receptor and the prevalence of primed, activated and IgA-bound T cells in Behçet's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 1990;82(2):326-32.
39. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Hentati F, Kahan A, Ayed K, Chabbou A, vd. Phenotype and functional profile of T cells expressing gamma delta receptor from patients with active Behçet's disease. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2301-6.
40. Direskeneli H, Ekşioglu-Demiralp E, Yavuz S, Ergun T, Shinnick T, Lehner T, vd. T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein derived peptides in Turkish patients with Behçet's disease. *J Rheumatol.* 2000;27(3):708-13.

41. Kaneko S, Suzuki N, Yamashita N, Nagafuchi H, Nakajima T, Wakisaka S, vd. Characterization of T cells specific for an epitope of human 60-kD heat shock protein (hsp) in patients with Behcet's disease (BD) in Japan. *Clin Exp Immunol*. 1997;108(2):204-12.
42. Hasan A, Fortune F, Wilson A, Warr K, Shinnick T, Mizushima Y, vd. Role of gamma delta T cells in pathogenesis and diagnosis of Behcet's disease. *Lancet*. 1996;347(9004):789-94.
43. Kahan A, Hamzaoui K, Ayed K. Abnormalities of T lymphocyte subsets in Behcet's disease demonstrated with anti-CD45RA and anti-CD29 monoclonal antibodies. *J Rheumatol*. 1992;19(5):742-6.
44. Sakane T, Kotani H, Takada S, Tsunematsu T. Functional aberration of T cell subsets in patients with Behcet's disease. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1343-51.
45. Aydıntug AO, Tokgöz G, D'Cruz DP, Gürler A, Cervera R, Düzgün N, vd. Antibodies to endothelial cells in patients with Behcet's disease. *Clin Immunol Immunopathol*. 1993;67(2):157-62.
46. Ben Hmida M, Hachicha J, Kaddour N, Makni H, Aydel FZ, Chakroun N, vd. ANCA in Behcet's disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(11):2465-6.
47. Lee S, Bang D, Cho YH, Lee ES, Sohn S. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behcet's disease. *Arch Dermatol Res*. 1996;288(4):179-83.
48. Baskan EB, Yilmaz E, Saricaoglu H, Alkan G, Ercan I, Mistik R, vd. Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behcet's disease. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(2):186-90.
49. Azizlerli G, Sarica R, Kose AA, Ovul C, Erkan F, Singer R, vd. Results of acyclovir treatment in Behcet's disease. *Nouv Dermatol*. 1995;14(7):428-31.
50. Isogai E, Ohno S, Takeshi K, Yoshikawa K, Tsurumizu T, Isogai H, vd. Close association of *Streptococcus sanguis* uncommon serotypes with Behcet's disease. *Bifidobacteria Microflora*. 1990;9(1):27-41.

51. Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu Y, Miura Y. Immunological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum-like eruptions in Behçet's disease. *Br J Dermatol.* 1985;113(3):303-12.
52. Mumcu G, Ergun T, Inanc N, Fresko I, Atalay T, Hayran O, vd. Oral health is impaired in Behçet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(8):1028-33.
53. Bologna J, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology.* 4. ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
54. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(4 Suppl 30):S44-48.
55. Lehner T, Lavery E, Smith R, van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behçet's syndrome. *Infect Immun.* 1991;59(4):1434-41.
56. Ozoran K, Dügün N, Gürler A, Tutkak H, Tokgöz G. Plasma von Willebrand factor, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, and antithrombin III levels in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol.* 1995;24(6):376-82.
57. Er H, Evereklioglu C, Cumurcu T, Türköz Y, Ozerol E, Sahin K, vd. Serum homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(6):653-7.
58. Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, Inaloz HS, Ozbek E, Cekmen M. Increased nitric oxide production in patients with Behçet's disease: is it a new activity marker? *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(1):50-4.
59. Bekpınar S, Koçak H, Unlüçerçi Y, Genç S, Akdağ-Köse A, Göğüş F. The evaluation of C-reactive protein, homocysteine and vitamin B6 concentrations in Behçet and rheumatoid arthritis disease. *Clin Chim Acta.* 2003;329(1-2):143-5.
60. Sağlam K, Serce AF, Yılmaz MI, Bulucu F, Aydın A, Akay C, vd. Trace elements and antioxidant enzymes in Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 2002;22(3):93-6.
61. Erkiliç K, Evereklioglu C, Cekmen M, Ozkiris A, Duygulu F, Dogan H. Adenosine deaminase enzyme activity is increased and negatively correlates with catalase,

- superoxide dismutase and glutathione peroxidase in patients with Behçet's disease: original contributions/clinical and laboratory investigations. *Mediators Inflamm.* 2003;12(2):107-16.
62. Bekpınar S, Kiliç N, Ünlüçerçi Y, Akdag-Köse A, Azizlerli G, Özbek-Kir Z. Evaluation of nitrosative and oxidative stress in Behçet disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19(2):167-71.
63. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M, vd. Behçet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(1):57-65.
64. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet.* 1990;335(8697):1078-80.
65. Boyvat A. Behçet hastalığında deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm.* 2009;43(2):42-7.
66. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(3):338-47.
67. Boyvat A, Ekmekçi P, Gürgey E. Bipolar aphthosis. A forme fruste of Behçet's disease. Long term follow-up of 26 cases. *Adv Exp Med Biol.* 2003;528:321-2.
68. Misago N, Tada Y, Koarada S, Narisawa Y. Erythema nodosum-like lesions in Behçet's disease: a clinicopathological study of 26 cases. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(6):681-6.
69. Azizlerli G, Ozarmağan G, Ovül C, Sarica R, Mustafa SO. A new kind of skin lesion in Behçet's disease: extragenital ulcerations. *Acta Derm Venereol.* 1992;72(4):286.
70. Rustin MHA, Gilkes JJH, Robinson TWE. Pyoderma gangrenosum associated with Behçet's disease: Treatment with thalidomide. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(5):941-4.
71. Mizoguchi M, Chikakane K, Goh K, Asahina Y, Masuda K. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) in Behçet's disease. *Br J Dermatol.* 1987;116(5):727-34.

72. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(3):373-80.
73. Cunningham ET, Tugal-Tutkun I, Khairallah M, Okada AA, Bodaghi B, Zierhut M. Behçet Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(1):2-6.
74. Can M, Direskeneli H. Behçet hastalığında kas, iskelet sistemi ve damar tutulumu. *Türkderm*. 2009;43(2):54-60.
75. Vernon-Roberts B, Barnes CG, Revell PA. Synovial pathology in Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1978;37(2):139-45.
76. Yurdakul S, Yazici H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yalçın B, Altaç M, vd. The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 1983;42(5):505-15.
77. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, Caglar E, Yazici H. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(11):2018-22.
78. Akdağ Köse A, Kayabali M, Sarica R, Kaymaz R, Azizlerli G. The clinical outcome and treatment in Behçet's disease with deep vein thrombosis. *Adv Exp Med Biol*. 2003;528:495-501.
79. Akdag Köse A, Kayabali M, Sarica R, Sağlık E, Azizlerli G. Pulmonary artery involvement in Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol*. 2003;528:419-22.
80. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Taşçı B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain*. 1999;122(Pt 11):2171-82.
81. Akman-Demir G. Behçet hastalığında nörolojik tutulum. *Türkderm*. 2009;43(2):61-4.
82. Skef W, Hamilton MJ, Arayssi T. Gastrointestinal Behçet's disease: a review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(13):3801-12.
83. Örmeci N. Behçet hastalığında gastrointestinal tutulum. *Türkderm*. 2009;43(2):65-8.

84. Altıparmak MR, Tanverdi M, Pamuk ON, Tunç R, Hamuryudan V. Glomerulonephritis in Behçet's disease: report of seven cases and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2002;21(1):14-8.
85. Kosemehmetoglu K, Baydar DE. Renal amyloidosis in Behçet's disease: clinicopathologic features of 8 cases. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(3):785-94.
86. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Markomichelakis N, Kaklamanis P. Recurrent epididymo-orchitis in patients with Behçet's disease. *J Urol*. 2000;163(2):487-9.
87. Edrees A, Naguib S, El Menyawi M, Ismail I, Nagah H. Pulmonary manifestations in a group of patients with Behçet's disease. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(2):269-75.
88. Demirelli S, Degirmenci H, Inci S, Arisoy A. Cardiac manifestations in Behçet's disease. *Intractable Rare Dis Res*. 2015;4(2):70-5.
89. Suzuki Kurokawa M, Suzuki N. Behçet's disease. *Clin Exp Med*. 2004;4(1):10-20.
90. Melikoglu M, Topkarcı Z. Is there a relation between clinical disease activity and acute phase response in Behçet's disease? *Int J Dermatol*. 2014;53(2):250-4.
91. Vitale A, Rigante D, Lopalco G, Brizi MG, Caso F, Franceschini R, vd. Serum amyloid-A in Behçet's disease. *Clin Rheumatol*. 2014;33(8):1165-7.
92. Uzkeser H, Karatay S, Yildirim K, Karakuzu A, Uyanık MH. Antistreptolysin O levels in patients with Behçet's disease. *Eurasian J Med*. 2011;43(3):169-72.
93. Aygündüz M, Bavbek N, Öztürk M, Kaftan O, Koşar A, Kirazlı S. Serum beta 2-microglobulin reflects disease activity in Behçet's disease. *Rheumatol Int*. 2002;22(1):5-8.
94. Ateş A, Aydıntuğ O, Olmez U, Düzgün N, Duman M. Serum homocysteine level is higher in Behçet's disease with vascular involvement. *Rheumatol Int*. 2005;25(1):42-4.
95. Düzgün N, Ayaşlıoğlu E, Tutkak H, Sahin M, Aydıntuğ O, Olmez U. Plasma thrombomodulin levels in patients with Behçet's disease. *Rheumatol Int*. 2003;23(3):130-3.

96. Chang HK, Cheon KS. The clinical significance of a pathergy reaction in patients with Behcet's disease. *J Korean Med Sci.* 2002;17(3):371-4.
97. Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdoğan H, vd. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1984;43(6):783-9.
98. Davatchi F, Akbarian M, Shahram F, Tebbi M, Chams C, Chams H. Iran Behcet's disease dynamic activity measure. Abstracts of the XIIth European congress of rheumatology. *Hungarian Rheumatol.* 1991;32:134.
99. Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA, Noble BA, Silman AJ. Behçet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38(8):728-33.
100. Alpsoy E, Akman A. Behçet's disease: an algorithmic approach to its treatment. *Arch Dermatol Res.* 2009;301(10):693-702.
101. Hunter L, Addy M. Chlorhexidine gluconate mouthwash in the management of minor aphthous ulceration. A double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *Br Dent J.* 1987;162(3):106-10.
102. Skaare AB, Herlofson BB, Barkvoll P. Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU). *J Clin Periodontol.* 1996;23(8):778-81.
103. Graykowski EA, Kingman A. Double-blind trial of tetracycline in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol.* 1978;7(6):376-82.
104. Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol.* 1999;135(5):529-32.
105. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, vd. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001;44(11):2686-92.
106. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banihashemi A, Shahram F, Nadji A, Shams H, vd. Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol.* 2009;19(5):542-9.

107. Debol SM, Herron MJ, Nelson RD. Anti-inflammatory action of dapsone: inhibition of neutrophil adherence is associated with inhibition of chemoattractant-induced signal transduction. *J Leukoc Biol.* 1997;62(6):827-36.
108. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol.* 2002;29(5):267-79.
109. Calgüneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology (Basel).* 1996;192(2):125-8.
110. Calgüneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaarslan Y, Celik I. 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.
111. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, vd. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998;128(6):443-50.
112. de Merieux P, Spitler LE, Paulus HE. Treatment of Behcet's syndrome with levamisole. *Arthritis Rheum.* 1981;24(1):64-70.
113. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, vd. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(12):1656-62.
114. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Özyazgan Y, Silman A, vd. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Eng J Med.* 1990;322(5):281-5.
115. Hirohata S, Suda H, Hashimoto T. Low-dose weekly methotrexate for progressive neuropsychiatric manifestations in Behcet's disease. *J Neurol Sci.* 1998;159(2):181-5.
116. Jorizzo JL, White WL, Wise CM, Zanolli MD, Sherertz EF. Low-dose weekly methotrexate for unusual neutrophilic vascular reactions: cutaneous polyarteritis nodosa and Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(6 Pt 1):973-8.
117. Kötter I, Vonthein R, Zierhut M, Eckstein AK, Ness T, Günaydin I, vd. Differential efficacy of human recombinant interferon-alpha2a on ocular and extraocular

- manifestations of Behçet disease: results of an open 4-center trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33(5):311-9.
118. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, Ermis O, Yazar S, vd. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol*. 2002;138(4):467-71.
 119. Azizlerli G, Sarica R, Köse A, Ovül C, Kavala M, Kayabali M, vd. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet's disease. *Dermatology (Basel)*. 1996;192(3):239-41.
 120. Alty JE, Monaghan TM, Bamford JM. A patient with neuro-Behçet's disease is successfully treated with etanercept: further evidence for the value of TNFalpha blockade. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109(3):279-81.
 121. Kram MT, May LD, Goodman S, Molinas S. Behçet's ileocolitis: successful treatment with tumor necrosis factor-alpha antibody (infliximab) therapy: report of a case. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(1):118-21.
 122. Hochstrasser K, Albrecht GJ, Schönberger OL, Rasche B, Lempart K. An elastase-specific inhibitor from human bronchial mucus. Isolation and characterization. *Biol Chem Hoppe-Seyler*. 1981;362(10):1369-75.
 123. Schalkwijk J, Chang A, Janssen P, De Jongh GJ, Mier PD. Skin-derived antileucoproteases (SKALPs): characterization of two new elastase inhibitors from psoriatic epidermis. *Br J Dermatol*. 1990;122(5):631-41.
 124. Wiedow O, Schröder JM, Gregory H, Young JA, Christophers E. Elafin: an elastase-specific inhibitor of human skin. Purification, characterization, and complete amino acid sequence. *J Biol Chem*. 1990;265(25):14791-5.
 125. Guyot N, Zani M-L, Berger P, Dallet-Choisy S, Moreau T. Proteolytic susceptibility of the serine protease inhibitor trappin-2 (pre-elafin): evidence for tryptase-mediated generation of elafin. *Biol Chem*. 2005;386(4):391-9.
 126. Pfundt R, van Ruissen F, van Vlijmen-Willems IM, Alkemade HA, Zeeuwen PL, Jap PH, vd. Constitutive and inducible expression of SKALP/elafin provides anti-elastase defense in human epithelia. *J Clin Invest*. 1996;98(6):1389-99.

127. Sallenave JM, Marsden MD, Ryle AP. Isolation of elafin and elastase-specific inhibitor (ESI) from bronchial secretions. Evidence of sequence homology and immunological cross-reactivity. *Biol Chem Hoppe-Seyler*. 1992;373(1):27-33.
128. Ghosh M, Shen Z, Fahey JV, Cu-Uvin S, Mayer K, Wira CR. Trappin-2/Elafin: a novel innate anti-human immunodeficiency virus-1 molecule of the human female reproductive tract. *Immunology*. 2010;129(2):207-19.
129. Suzuki Y, Furukawa M, Abe J, Kashiwagi M, Hirose S. Localization of porcine trappin-2 (SKALP/elafin) in trachea and large intestine by in situ hybridization and immunohistochemistry. *Histochem Cell Biol*. 2000;114(1):15-20.
130. Marischen L, Wesch D, Schröder J-M, Wiedow O, Kabelitz D. Human gammadelta T cells produce the protease inhibitor and antimicrobial peptide elafin. *Scand J Immunol*. 2009;70(6):547-52.
131. Muto J, Fujimoto N, Ono K, Kobayashi T, Chen KR, Suzuki S, vd. Deposition of elafin in the involved vascular wall of neutrophil-mediated cutaneous vasculitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(9):1544-9.
132. Williams SE, Brown TI, Roghanian A, Sallenave J-M. SLPI and elafin: one glove, many fingers. *Clin Sci*. 2006;110(1):21-35.
133. Simpson AJ, Maxwell AI, Govan JR, Haslett C, Sallenave JM. Elafin (elastase-specific inhibitor) has anti-microbial activity against gram-positive and gram-negative respiratory pathogens. *FEBS Lett*. 1999;452(3):309-13.
134. Baranger K, Zani M-L, Chandenier J, Dallet-Choisy S, Moreau T. The antibacterial and antifungal properties of trappin-2 (pre-elafin) do not depend on its protease inhibitory function. *FEBS J*. 2008;275(9):2008-20.
135. Drannik AG, Nag K, Yao X-D, Henrick BM, Jain S, Ball TB, vd. Anti-HIV-1 activity of elafin is more potent than its precursor's, trappin-2, in genital epithelial cells. *J Virol*. 2012;86(8):4599-610.

136. Iqbal SM, Ball TB, Levinson P, Maranan L, Jaoko W, Wachihi C, vd. Elevated elafin/trappin-2 in the female genital tract is associated with protection against HIV acquisition. *AIDS*. 2009;23(13):1669-77.
137. Butler MW, Robertson I, Greene CM, O'Neill SJ, Taggart CC, McElvaney NG. Elafin prevents lipopolysaccharide-induced AP-1 and NF-kappaB activation via an effect on the ubiquitin-proteasome pathway. *J Biol Chem*. 2006;281(46):34730-5.
138. Shaw L, Wiedow O. Therapeutic potential of human elafin. *Biochem Soc Trans*. 2011;39(5):1450-4.
139. Rogalski C, Meyer-Hoffert U, Proksch E, Wiedow O. Human leukocyte elastase induces keratinocyte proliferation in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol*. 2002;118(1):49-54.
140. Meyer-Hoffert U, Wingerts Zahn J, Wiedow O. Human leukocyte elastase induces keratinocyte proliferation by epidermal growth factor receptor activation. *J Invest Dermatol*. 2004;123(2):338-45.
141. Schalkwijk J, van Vlijmen IM, Alkemade JA, de Jongh GJ. Immunohistochemical localization of SKALP/elafin in psoriatic epidermis. *J Invest Dermatol*. 1993;100(4):390-3.
142. Elgharib I, Khashaba SA, Elsaid HH, Sharaf MM. Serum elafin as a potential inflammatory marker in psoriasis. *Int J Dermatol*. 2019;58(2):205-9.
143. Alkemade HA, de Jongh GJ, Arnold WP, van de Kerkhof PC, Schalkwijk J. Levels of skin-derived antileukoproteinase (SKALP)/elafin in serum correlate with disease activity during treatment of severe psoriasis with cyclosporin A. *J Invest Dermatol*. 1995;104(2):189-93.
144. Kuijpers AL, Zeeuwen PL, de Jongh GJ, van de Kerkhof PC, Alkemade HA, Schalkwijk J. Skin-derived antileukoproteinase (SKALP) is decreased in pustular forms of psoriasis. A clue to the pathogenesis of pustule formation? *Arch Dermatol Res*. 1996;288(11):641-7.

145. Tanaka N, Fujioka A, Tajima S, Ishibashi A, Hirose S. Levels of proelafin peptides in the sera of the patients with generalized pustular psoriasis and pustulosis palmoplantaris. *Acta Derm Venereol.* 2000;80(2):102-5.
146. Galipeau HJ, Wiepjes M, Motta J-P, Schulz JD, Jury J, Natividad JM, vd. Novel role of the serine protease inhibitor elafin in gluten-related disorders. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(5):748-56.
147. Ollague JE, Nousari CH. Expression of elafin in dermatitis herpetiformis. *Am J Dermatopathol.* 2018;40(1):1-6.
148. Paczesny S, Braun TM, Levine JE, Hogan J, Crawford J, Coffing B, vd. Elafin is a biomarker of graft-versus-host disease of the skin. *Sci Transl Med.* 2010;2(13):13ra2.
149. Mori S, Hickey A, Dusza SW, Lacouture ME, Markova A. Markers of systemic involvement and death in hospitalized cancer patients with severe cutaneous adverse reactions. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(3):608-16.
150. Olewicz-Gawlik A, Trzybulska D, Graniczna K, Kuznar-Kaminska B, Katulska K, Batura-Gabryel H, vd. Serum alarm antiproteases in systemic sclerosis patients. *Hum Immunol.* 2017;78(9):559-64.
151. Miyagawa T, Asano Y, Saigusa R, Hirabayashi M, Yamashita T, Taniguchi T, vd. A potential contribution of trappin-2 to the development of vasculopathy in systemic sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(4):753-60.
152. Ohta K, Nakajima T, Cheah AYL, Zaidi SHE, Kaviani N, Dawood F, vd. Elafin-overexpressing mice have improved cardiac function after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287(1):H286-92.
153. Dhand N, Khatkar M. Statulator: an online statistical calculator. Sample Size Calculator for Comparing Two Independent Proportions [Internet]. 4 Nisan 2019. Erişim adresi: <http://statulator.com/SampleSize/ss2P.html>
154. Tanaka N, Fujioka A, Tajima S, Ishibashi A, Hirose S. Elafin is induced in epidermis in skin disorders with dermal neutrophilic infiltration: interleukin-1 beta and tumour

- necrosis factor-alpha stimulate its secretion in vitro. *Br J Dermatol*. 2000;143(4):728-32.
155. Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, vd. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):291-6.
156. Sarıyıldız MA, Yazmalar L, Batmaz İ, Alpaycı M, Burkan YK, Sula B, vd. Serum GDF-15 level in Behçet's disease: relationships between disease activity and clinical parameters. *Int J Dermatol*. 2016;55(11):1289-94.
157. Ozyurt K, Colgecen E, Baykan H. Does familial occurrence or family history of recurrent oral ulcers influence clinical characteristics of Behçet's disease? *Acta Dermatovenerol Croat*. 2013;21(3):168-73.
158. Gül A, Inanç M, Öcal L, Aral O, Koniçe M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2000;59(8):622-5.
159. Türkiye'de Obezitenin Görülme Sıklığı [Internet]. 29 Aralık 2019. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/turkiyede-obezitenin-gorulme-sikligi.html>
160. Alan S, Tuna S, Türkoğlu EB. The relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume with the presence and severity of Behçet's syndrome. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015;31(12):626-31.
161. Avci A, Avci D, Erden F, Ragip E, Cetinkaya A, Ozyurt K, vd. Can we use the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume values for the diagnosis of anterior uveitis in patients with Behçet's disease? *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:881-6.
162. Elden MS, Hammad G, Farouk H, Fawzy RM, Abdelwhaba B. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: relation to disease activity and carotid intima-media thickness in Behçet's disease. *Egypt Rheumatol Rehabil*. 2018;45:133-9.
163. Zhang W, Teng G, Wu T, Tian Y, Wang H. Expression and clinical significance of elafin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(12):2134-41.

164. Hosmer Jr DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied logistic regression. 3. ed. New Jersey: Wiley; 2013.
165. Bouloukaki I, Tsiligianni IG, Tsoumakidou M, Mitrouska I, Prokopakis EP, Mavroudi I, vd. Sputum and nasal lavage lung-specific biomarkers before and after smoking cessation. BMC Pulm Med. 2011;11:35.
166. Tsoumakidou M, Bouloukaki I, Thimaki K, Tzanakis N, Siafakas NM. Innate immunity proteins in chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. Exp Lung Res. 2010;36(6):373-80.
167. Alam SR, Newby DE, Henriksen PA. Role of the endogenous elastase inhibitor, elafin, in cardiovascular injury: from epithelium to endothelium. Biochem Pharmacol. 2012;83(6):695-704.
168. Shavadia JS, Granger CB, Alemayehu W, Westerhout CM, Povsic TJ, Brener SJ, vd. High-throughput targeted proteomics discovery approach and spontaneous reperfusion in ST-segment elevation myocardial infarction. Am Heart J. 2020;220:137-44.

EK-1



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 544

Konu: Prof. Dr. Afet AKDAĞ KÖSE hk.

Tarih : 16.04.2019

Sayın Prof. Dr. Afet AKDAĞ KÖSE
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

İlgi: Deri ve Zührevi Hast. Anabilim Dalının 21/03/2019 gün ve 59812 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Armağan KUTLAY'ın yürüteceği 2019/518 dosya numaralı "Behçet hastalığında serum elafin düzeylerinin hastalık aktivitesi ve sistemik tutulum ile ilişkisinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı bir çalışması" başlıklı çalışma kurulumuzun 12/04/2019 tarih ve 07 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

EK-2

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Açıklama:

Bu bilgilendirilmiş gönüllü onam formu, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran yetişkin hastaları "Behçet hastalığında serum elafin düzeylerinin hastalık aktivitesi ve sistemik tutulum ile ilişkisinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı bir çalışması" isimli araştırmaya davet etmek üzere hazırlanmıştır.

Sorumlu Araştırmacı adı-soyadı: Prof. Dr. Afet Akdağ Köse

Yardımcı Araştırmacı adı-soyadı: Dr. Armağan Kutlay

Araştırmayı yürütecek kuruluşlar:

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Araştırmanın adı: Behçet hastalığında serum elafin düzeylerinin hastalık aktivitesi ve sistemik tutulum ile ilişkisinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı bir çalışması

Birinci bölüm: Araştırma Hakkında Bilgi:

Giriş

"Behçet hastalığında serum elafin düzeylerinin hastalık aktivitesi ve sistemik tutulum ile ilişkisinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı bir çalışması" isimli çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla ve nasıl yapılacağını anlamanız ve katılıp katılmama doğrultusundaki kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Araştırma hakkında sözlü olarak size aktaracağımız bilgiler yazılı olarak da size bir sonraki bölümde sunulacaktır. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu belgedeki son bölüm onay işlemleri ile ilgilidir. Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz lütfen bu bölümü imzalayınız. Okuma ve yazma konusunda engelleriniz olduğu takdirde bir tanığın gözetiminde bu belgeyi onaylamanız istenecek ve gerektiğinde parmak iziniz alınacaktır.

Araştırma hakkında bilgi

"Behçet hastalığında serum elafin düzeylerinin hastalık aktivitesi ve sistemik tutulum ile ilişkisinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı bir çalışması" isimli çalışma; ağızda ve genital bölgede tekrarlayan aftlar başta olmak üzere çeşitli fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile Behçet hastalığı tanısı alan hastaları konu almaktadır. Bu hastalıkta kandaki "elafin" adlı maddenin düzeylerinin değişebileceği ve bunun hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu ilişkiyi belirlemek amacıyla:

Behçet hastalığı tanısı olan ve olmayan iki katılımcı grubunda kanda "elafin" düzeyinin belirlenip birbiriyle kıyaslanması,

Katılımcıların demografik özellikleri, hastalık öyküleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ve hastalık aktivitesinin belirlenmesi,

"Elafin" düzeyinin Behçet hastalık aktivitesiyle kıyaslanması planlanmaktadır.

Bu çalışmada yer almayı kabul etmeniz durumunda kliniğimizde size ait takip dosyasında bulunan bilgilerden yararlanılacak, eksik bilgiler için size sorular sorulacaktır. Yine onayınız olması halinde Dr. Armağan Kutlay tarafından bir defaya mahsus sizden kan örneği

alınacaktır. Bu kan örneği İstanbul Tıp Fakültesi'nde laboratuarda değerlendirilerek "elafin" adlı maddenin düzeyi ölçülecektir. Sizden alınan kan örneği herhangi bir şekilde ticari kazanç amacıyla kullanılmayacaktır, analizlerin tamamlanmasını takiben kan örnekleri imha edilecektir. Çalışmada yer almanın riskleri kan alınması ile oluşabilecek riskler ile sınırlıdır. Bu riskler; iğne batmasına bağlı hafif bir acı duyulması, nadiren iğne batması sonrası kanamanın uzaması ya da enfeksiyon olarak özetlenebilir. Bu risklerden en az zararı görmeniz için azami çaba sarf edilecektir. Herhangi bir sağlık sorunu ile karşılaştığınızda tarafımıza başvurabilir ya da telefonla ulaşabilirsiniz.

Çalışmanın süresi yaklaşık üç ay olarak tasarlanmıştır. Behçet hastalığı tanısı olan yaklaşık 60, olmayan yaklaşık 30 katılımcının çalışmaya dahil edilmesi planlanmaktadır. Bu çalışmayla Behçet hastalığının tanı ve tedavi sürecine katkıda bulunmak hedeflenmektedir. Çalışmada yer almak sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz, bu durum tedavinizde bir aksamaya yol açmaz. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirsiniz. Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Size ait tüm kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Çalışma yayınlansa dahi kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak etik kurullar, araştırmanın izleyicileri yoklama yapanlar ve resmi makamlar gerektiğinde bilgilerinize ulaşabilir. Çalışmada elde edilen sonuçlar bilimsel amaçla kullanılacaktır. Çalışma hakkında bilgi almak için 02124142000-31728 numaralı telefonda Dr. Armağan Kutlay'a ulaşabilirsiniz.

İkinci bölüm: Katılımcının/Hastanın Beyanı:

Sayın Prof. Dr. Afet Akdağ Köse ve Dr. Armağan Kutlay tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, doktorumu 02124142000-31728 numaralı telefonda arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllü olarak kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Bilgilendirilmiş gönüllü onam formundaki tüm açıklamaları okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum, istediğim zaman gerekçe göstermeden ayrılabileceğimi biliyorum.

Gönüllünün

Adı-soyadı:

Adresi:

Telefon no:

Faks no:

Tarih:

İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin

Adı-soyadı:

Adresi:

Telefon no:

Faks no:

Tarih:

İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı-soyadı:

Adresi:

Telefon no:

Faks no:

Tarih:

İmza:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı:

Görevi:

Adresi:

Telefon no:

Faks no:

Tarih:

İmza:

EK-3

Hasta takip formu

Form no:

Dosya no:

İsim:

Cinsiyet:

Yaş:

Doğum tarihi:

Diyabet:

Hipertansiyon:

Diğer hastalıklar:

Enfeksiyon:

Malignensi, transplantasyon öyküsü:

Kullanılan ilaçlar:

Sigara kullanımı:

Alkol kullanımı:

Boy:

Kilo:

Vücut kitle indeksi:

Kan basıncı:

Behçet hastalığı tanı yaşı:

Hastalık süresi:

İlk ortaya çıkan semptom:

Ailede Behçet hastalığı öyküsü:

Geçmiş hastalık öyküsü:

Oral aft:

Genital ülser:

Eritema nodozum:

Diğer deri bulguları:

Artralji/Artrit:

Göz bulguları:

Vasküler bulgular:

Nörolojik bulgular:

Gastrointestinal bulgular:

Epididimit:

Hastalık aktivitesi:

Oral aft:

Genital ülser:

Eritema nodozum:

Diğer deri bulguları:

Artralji/Artrit:

Göz bulguları:

Vasküler bulgular:

Nörolojik bulgular:

Gastrointestinal bulgular:

Epididimit:

Laboratuvar:

Hemogram:

Lökosit:

Nötrofil:

Sedimentasyon:

CRP:

Kreatinin:

ALT:

Serum elafin düzeyi:

Hemoglobin:

Lenfosit:

GFR:

AST:

Platelet:

Nötrofil/Lenfosit oranı:

IX. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler:

Adı-Soyadı: Armağan (Akarca) Kutlay

Doğum tarihi: 12.06.1991

e-mail: armaganakarca@gmail.com

Eğitim Bilgileri:

2005-2009: Arı Fen Lisesi

Dönem birinciliğiyle mezun

2009-2015: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)

Yüksek onur derecesi ile mezun

Yabancı Diller:

İngilizce: Çok iyi

2014 YDS: İngilizce puanı: A

Çalışma Deneyimi:

2016 - : İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Araştırma görevlisi

Üye Olduğu Mesleki Dernek ve Kuruluşlar:

Türk Dermatoloji Derneği (2016 -)

Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği (2016 -)

European Academy of Dermatology and Venereology (2016 -)

Katıldığı Toplantı, Kongre ve Kurslar:

12. Dermatoloji Kış Okulu, 11-14 Aralık 2019, Antalya Türkiye

16. Euroderm Excellence Eğitim Programı, 19-22 Kasım 2019, Roma, İtalya

28. Ulusal Dermatoloji Kongresi, 24-28 Eylül 2019, Antalya

- Temel biyoistatistik kursu katılımı

24th World Congress Dermatology, 10-15 Haziran 2019, Milano, İtalya

4th INDERCOS Dermatology and Cosmetology Congress, 27-30 Mart 2019, İstanbul

27. Ulusal Dermatoloji Kongresi, 16-20 Ekim 2018, Antalya

- Dermoskopi kursu katılımı

EADV, Mohs Cerrahi Kursu, 12-14 Temmuz 2018, Valensiya, İspanya

Türk Dermatoloji Derneği, 3. Dermatoloji Beceri Okulu, 10-11 Mart 2018, İstanbul

23. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu, 22-26 Kasım 2017, Ankara

- Lazer kursu katılımı

Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği, Olgularla Alerji Kursu, 22 Ekim 2017, İstanbul

9. Dermatoloji Bahar Sempozyumu, 12-15 Nisan 2017, Antalya

- Dolgu kursu katılımı

Uluslararası Yayınlar:

1. The spectrum of underlying causes of iatrogenic Kaposi's sarcoma in a large series: A retrospective study. Baykal C, Atci T, Buyukbabani N, Kutlay A. Indian J Dermatol 2019; 64(5): 392-9.
2. Doxepin in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective, cross-sectional study from Turkey. Özkaya E, Babuna Kobaner G, Yılmaz Z, Kutlay A. Dermatol Ther 2019; 32(4): e12993.
3. Complete healing of basal cell carcinoma under bendamustine and brentuximab vedotin therapy in a patient with cutaneous lymphoma. Baykal C, Kutlay A, Buyukbabani N. Dermatol Ther 2019; 32(4): e12934.
4. Varenicline-induced acute generalized exanthematous pustulosis confirmed by patch testing. Özkaya E, Yazganoglu K D, Kutlay A, Mahmudov A. Contact Dermatitis 2018; 78(1): 97-9.
5. Treatment of recalcitrant generalized morphea with mycophenolate mofetil and intravenous immunoglobulin. Küçükoglu R, Yılmaz Z, Kutlay A. Dermatol Ther 2018; 31(5): e12674.
6. Suppositories for fever as a major risk for phenobarbital-induced fixed drug eruption in children. Özkaya E, Kutlay A. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31(10): e443-4.

Sözlü Bildiriler:

1. Kliniğimizde 1996-2019 yılları arasında takip edilen atopik dermatitli olguların epidemiyolojik yönden değerlendirilmesi: Retrospektif, kesitsel, gözlemsel bir çalışmanın ön bulguları. Özkaya E, Babuna Kobaner G, Polat Ekinci A, Kutlay A, Çopur S, Günay B, ve ark. 28. Ulusal Dermatoloji Kongresi, 24-28 Eylül 2019, Antalya.
2. Allergic and photoallergic contact dermatitis to topical non-steroidal anti-inflammatory drugs: a case series from Turkey. Özkaya E, Kutlay A. 24th World Congress Dermatology, 10-15 Haziran 2019, Milano, İtalya.

3. Long-term efficacy and safety of infliximab for psoriasis: Twelve-year experience in a single tertiary center. Babuna Kobaner G, Kutlay A. 4th INDERCOS Congress, 27-30 Mart 2019, İstanbul.
4. Kronik ürtikerde doksepin tedavisi: 41 hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesi. Özkaya E, Babuna Kobaner G, Yılmaz Z, Kutlay A. 27. Ulusal Dermatoloji Kongresi, 16-20 Ekim 2018, Antalya.

Poster Bildirileri:

1. Complete healing of basal cell carcinoma under bendamustine and brentuximab vedotin therapy in a patient with cutaneous lymphoma. Baykal C, Kutlay A, Buyukbabani N. 24th World Congress Dermatology, 10-15 Haziran 2019, Milano, İtalya.
2. Gövde lezyonları ile tanı konulan iki aplaziya kutis konjenita olgusu. Çopur S, Kutlay A, Baykal C. 8. Ulusal Pediatrik Dermatoloji Günleri, 25-29 Nisan 2018, Kayseri.
3. Nötrofilik ürtikeryal dermatozlu üç hastada doksepin tedavisi sonuçları. Babuna Kobaner G, Yılmaz Z, Kutlay A, Özkaya E. 10. Dermatoloji Bahar Sempozyumu, 10-13 Nisan 2019, İstanbul.
4. Epiteliyoma künikülatum: ayak tabanının kronik hiperkeratotik lezyonlarında ihmal edilmemesi gereken bir tanı olasılığı. Baykal C, Kutlay A, Büyükbabani N. 23. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu, 22-26 Kasım 2017, Ankara.
5. Efficacy of mycophenolate mofetil and intravenous immunoglobulin in a case of recalcitrant generalized morphea. Kucukoglu R, Yılmaz Z, Kutlay A. 26th EADV Congress, 13-17 Eylül 2017, Cenevre, İsviçre.
6. Golimumab tedavisi sonrası dermatitis herpetiformis. Polat Ekinci A, Babuna Kobaner G, Yılmaz Z, Kutlay A, Küçükoglu R. 9. Dermatoloji Bahar Sempozyumu, 12-15 Nisan 2017, Antalya.

Ödül ve Başarılar:

1. 16. Euroderm Excellence Eğitim Programı, 19-22 Kasım 2019, Roma, İtalya
En başarılı 3 asistan ödülü
2. Long-term efficacy and safety of infliximab for psoriasis: Twelve-year experience in a single tertiary center. Babuna Kobaner G, Kutlay A. 4th INDERCOS Congress, 27-30 Mart 2019, İstanbul.
En iyi abstract ödülü
3. 2015, Tıpta Uzmanlık Sınavı 3.lüğü
4. 2013, Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Prof. Dr. Şeref Zileli Yılın Başarılı Öğrencisi Ödülü
5. 2009, ÖSYS 12.liği, İngilizce Dil Sınavı 7.liği