T.C.

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BEHÇET HASTALARINDA SERUM İNTERLÖKİN 36 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ VE SERUM İNTERLÖKİN 36 ALFA'NIN PATOGENEZDEKİ ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

DR.PELİN ÜNSAL

ANKARA 2017

T.C.

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BEHÇET HASTALARINDA SERUM İNTERLÖKİN 36 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ VE SERUM İNTERLÖKİN 36 ALFA'NIN PATOGENEZDEKİ ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

DR.PELİN ÜNSAL

DANIŞMAN

PROF. DR. GÖKSAL KESKİN

ANKARA 2017

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Pelin Ünsal	**Sınav tarihi:** 19 /01 / 2017
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Göksal Keskin	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Behçet Hastalarında Serum İnterlökin 36 Reseptör Antagonisti ve Serum İnterlökin 36 Alfa'nın Patogenezdeki Önemi			
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1	☒ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Ümit ÖLMEZ
Jüri Başkanı
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

Prof.Dr.Murat TURGAY
Jüri Üyesi
Romatoloji Bilim Dalı

Prof.Dr.Göksal KESKİN
Jüri Üyesi
Tez Danışmanı
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

TEŞEKKÜRLER

İç hastalıkları asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen, başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kenan ATEŞ ve tüm Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübesi ile bana yol gösteren ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim çok değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Göksal Keskin'e çok teşekkür ederim.

Katkılarından dolayı, Semahat Akbay ve tüm Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji 1 Laboratuvarının çalışanlarına teşekkür ederim.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Multidisipliner Behçet Hastalığı polikliniğinin sorumlu öğretim üyeleri ve poliklinikte çalışan tüm hekim arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezim gerçekleşmesinde büyük katkısı olan arkadaşım Uzm. Dr. Serap Boz'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma, hayatımın her anında yanımda olduklarını bildiğim sevgili eşime, anneme, babama, ve ablama çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR iv
TABLOLAR DİZİNİ vi
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1 Behçet Hastalığı 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Tarihçe 3
2.1.3 Epidemiyoloji 4
2.1.4. Etyopatogenez 5
2.1.4.1. Genetik Faktörler 5
2.1.4.2 Enfeksiyöz Ajanlar 6
2.1.4.3 İmmunolojik Bozukluklar 7
2.1.5. Klinik Bulgular 9
2.1.5.1. Deri ve Mukoza Belirtileri 9
2.1.5.2. Göz Tutulumu 11
2.1.5.3. Nörolojik Tutulum 12
2.1.5.4. Vasküler Tutulum 12
2.1.5.5. Eklem Tutulumu 13

2.1.5.6. Gastrointestinal Sistem Tutulumu 13
2.1.5.7.Genitoüriner Sistem Tutulumu 13
2.1.6. Tanı 14
2.1.7 Hastalık Aktivitesi 15
2.1.8 Prognoz 16
2.2 İnterlökin 36 Reseptör Antagonisti ve İnterlökin 36 alfa 16
3.GEREÇ VE YÖNTEM 19
3.1 İstatistiksel Yöntemler 20
4.BULGULAR 21
5. TARTIŞMA 34
6. ÖZET 38
7. SUMMARY 39
8. KAYNAKLAR 40
9. EKLER 47

SİMGELER VE KISALTMALAR

BH: Behçet Hastalığı

Th: T helper

IL: İnterlökin

TNF-α: Tümör nekrozis faktör - alfa

INF-γ: İnterferon-gama

Ra: Reseptör antagonisti

DVT: Derin ven trombozu

MHC: Majör histokompatibilite kompleks

HLA: Human lökosit antijeni

NK: Doğal öldürücü

KIR: Killer-cell immunglobulin-like receptor

MICA: Majör histokompatabilite kompleks: MHC klas 1 ilişkili gen A

ICAM-1: İntasellüler adezyon molekülü 1

eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentaz

MBL: Mannoz bağlayıcı lektin

SNP: Single nükleotid polimorfizm

sST2: Soluble ST2

Ig: İmmunglobulin

PMNL: Polimorfonükleer lökositler

NO: Nitrik oksit

MR: Manyetik rezonans görüntüleme

BDCAF: Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu

BSAS: Behçet Sendromu Aktivite Skoru

CRP: C reaktif protein

IL-1RAcP: IL-1 aksesuar reseptör dizisi

MyD 88: Miyeloid diferansiasyon faktörü 88

IRAK: IL-1Reseptör-ilişkili kinaz

TRAF 6: TNF reseptör ilişkili faktör 6

NF κB: Nükleer faktör kappa B

MAPK: Mitojen aktive edici protein kinaz

JNK: c-Jun N-terminal kinaz

ERK: Ekstrasellüler signal regule edici kinaz

DITRA: IL 36 Reseptör antagonisit yetmezlik sendromu

PPE: Papülopüstüler erüpsiyon

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Behçet Hastalığının Uluslararası Sınıflama Kriterleri 14
Tablo 2.2: Yeni Behçet Hastalığı Uluslararası Kriterleri 15
tablo 4 1: Behçet Hastaları ve kontrol grubunun yaş dağılımı 21
tablo 4 2: Behçet Hastaları ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı 21
tablo 4 3: Behçet Hastalarının klinik bulgularına göre sınıflandırması 22
tablo 4 4: Tüm Behçet hastaları ve kontrol grubunun IL-36α ve IL-36Ra düzeyleri 23
tablo 4 5: Hastalık aktivitesine göre IL 36α ve IL 36Ra düzeyleri 24
tablo 4 6: Behçet Hastalarında cinsiyet ile IL-36α ve IL-36Ra düzeyleri arasındaki ilişki 24
Tablo 4 7: Behçet hastalarında klinik bulgular ve IL-36α düzeyleri 26
Tablo 4 8: Aktif Behçet Hastalarında Klinik Bulgular ve IL-36α Düzeyleri 28
Tablo 4 9: behçet hastalarında klinik bulgular ve ıl-36ra düzeyleri 30
Tablo 4 10: aktif behçet hastalarında klinik bulgular ve ıl-36ra düzeyleri 32
Tablo 4 11: IL 36α ve IL-36 Ra'nın sedimentasyon ve CRP ile ilişkisi 33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: İnterlökin-36 reseptörü 17

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH), ilk olarak 1937 yılında Türk dermatoloğu Prof Dr. Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan oral aft, genital ülser ve üveit ile üçlü semptom gösteren bir hastalık olarak tarif edilmiştir [1]. Sonraki çalışmalarda hastalığın vasküler, artiküler, gastrointestinal, nörolojik, pulmoner ve kardiyak birçok sistemi tutabildiği; ataklar ve remisyonlarla seyrettiği ortaya konulmuştur [2].

Behçet hastalığı etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hücresel immünite ve sitokinlerin rolünün aydınlatılabilmesi için yapılan çalışmalarda, Behçet hastalarında T helper (Th) 1 lenfositlerinden salınan interlökin (IL)-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) ve interferon gama (IFN-γ) düzeylerinde artış olduğu saptanmış ve bunun da nötrofil hiperaktivasyonuna yol açtığı ileri sürülmüştür [3-6]. Ayrıca, Th 17, IL-17 ve IL-23'ün de hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu düşündüren çalışmalar vardır [4, 7].

IL-36α, IL-36β, IL-36γ ve IL-36 reseptör antagonisti (Ra) IL-1 ailesinin yeni tanımlanan üyeleridir [8]. IL-36α monosit, T ve B lenfosit, dalak, kemik iliği, lenf nodları ve cilt; IL-36Ra ise monosit, B lenfosit, dendritik hücreler, keratinosit, cilt, uterus, plasenta, kalp, beyin ve böbrek tarafından eksprese edilir [9]. IL-36 agonistlerinin ilk olarak psöriaziste eksprese edildiği görülmüştür. Ayrıca IL-36Ra yetmezliğinin de psöriazisin ciddi bir boyutu olan jeneralize püstüler psöriazise neden olduğu belirtilmiştir [10-13]. Frey S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada psöriatik artrit ve romatoid artritte IL-36α düzeylerinin osteoartrite göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve IL-36α'nın IL-6 ve IL-8 salınımını uyardığı gözlenmiştir [14]. Ciccia F. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada primer Sjögren sendromu nedeniyle takipli hastaların serumlarında ve minör tükrük bezlerinde IL-36α ekspresyonun arttığı ve IL-36α düzeylerinin IL-17, IL-22 ve IL-23 düzeyleri ile korele olduğu saptanmıştır [15]. Aktif sistemik lupus eritematozuslu hastalarda da IL-36α ve IL-36γ düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur [16].

Tüm bunlardan yola çıkarak, biz de bu çalışmada serum IL-36α ve IL-36Ra düzeylerinin Behçet Hastalığının etyopatogenezindeki rolünü, hastalığın aktivitesi ve klinik bulguları üzerine etkisi olup olmadığını araştırdık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Behçet Hastalığı

2.1.1. Tanım

Behçet hastalığı, ilk olarak 1937 yılında Türk dermatoloğu Prof Dr. Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan oral aft, genital ülser ve üveit ile üçlü semptom gösteren bir hastalık olarak tarif edilmiştir [1]. Temel patolojisi vaskülit olan, alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden hastalık deri ve mukoza belirtilerine ek olarak artiküler, gastrointestinal, nörolojik, pulmoner ve kardiyak birçok sistemi tutabilir [2, 17].

2.1.2. Tarihçe

Prof. Dr. Hulusi Behçet, bu yeni hastalığı "Dermatologische Wochenschrift" dergisinde yayınlamıştır. Aynı yıl Paris'te bir dermatoloji toplantısında olgularını sunmuş ve hastalığın etyolojisinde bir dental enfeksiyonun rol oynayabileceğini belirtmiştir [1, 17].

Bununla birlikte Behçet hastalığı ile ilişkilendirilebilecek olgular ilk olarak 2500 yıl öncesinde Hipokrat'ın (M.Ö.460-377) Epidemion isimli kitabında yer almaktadır. Bu kitapta Küçük Asya'da aftöz ülserler, genital bölgede akıntı, görme bozukluğu, büyük herpetik lezyonlarla seyreden endemik bir hastalık tanımlanmıştır [18].

1908'de Bluthe, 1923'de Planner ve Remenovsky, 1924'de Shigeta hastalıkla ilişkili tekrarlayan orogenital ülser, üveit veya iridosiklit ve artrit izlenen olgular bildirmişlerdir. Bu bulgular ilk başta sifiliz manifestasyonu olarak değerlendirilmiş ve özellikle tekrarlayıcı üveit veya iridosiklite vurgu yapılmıştır. Yunan bilim adamı Adamantiades 1930 yılında bir erkek hastada tekrarlayıcı üveitin yanı sıra deri,

mukoza ve artrit bulguları olduğunu tespit etmiş ve 1931 yılında "Annales d'Oculistique" dergisinde yayınlamıştır [17, 19].

İlk dönemlerde "Behçet's Syndrome, Trisymptom Behçet" gibi farklı isimler verilen bu hastalık günümüz tıp literatüründe Behçet hastalığı olarak geçmektedir [17, 20, 21].

2.1.3 Epidemiyoloji

BH, başta Akdeniz ülkeleri, Orta Asya ve Uzak Doğu ülkeleri olmak üzere tüm dünyada görülebilen bir hastalıktır. Hastalık dağılımı nedeniyle "İpek Yolu Hastalığı" olarak adlandırılmaktadır. Hastalık prevelansı 14-20/100.000 olarak saptanmıştır [2, 22].

Türkiye yapılan beş farklı sürveyans çalışmasında, 20-421/100.000 prevelans ile bu hastalığın en sık görüldüğü yerdir [23-28]. BH prevelansı Türkiye içinde de coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Çölgeçen E. ve arkadaşlarının, 2014 yılında Kayseri'de yaptığı çalışmada hastalık prevelansı 17/100.000 bildirilmiştir. Bu çalışma daha önce yapılan çalışmalara göre bildirilen en düşük prevelanstır [28].

BH prevelansı İran'da 10/100.000, Suudi Arabistan'da 20/100.000, Çin'de 14/100.000, Japonya'da 30,5/100.000, İtalya'da 3,8 – 15,9/100.000, İngiltere'de 0,64/100.000, Amerika'da 0,33/100.000'dir [2, 22, 29, 30].

BH en sık 3. ve 4. dekatta görülür [2]. Çocukluk döneminde oldukça az görülmekle birlikte literatürde neonatal dönemde bildirilen olgular vardır [31-33]. Genç yaşta tanı alan olgularda hastalığın daha ciddi seyrettiği ve majör organ tutulumlarının daha sık olduğu görülmüştür [34]. Tunus'ta yapılan bir çalışmada, 20 yaşından önce ve 40 yaşından sonra tanı alan hastalar karşılaştırılmıştır. Genç hastalarda kutanöz tutulum, psödofolikülit ve vena cava trombozu sık saptanırken; oküler, vasküler, santral sinir sistemi tutulumu yaşlı ve genç hastalarda benzer oranlarda görülmüştür [35].

Epidemiyolojik çalışmalar kadın erkek dağılımının eşit olduğunu göstermektedir. Hastalık Japon ve Kore gibi Uzak Doğu ülkelerinde kadın, Akdeniz ve Orta Doğu ülkelerinde ise erkeklerde daha sık görülmektedir [2, 36]. Türkiye'de erkek/kadın oranı 1.03 olarak bildirilmiştir [37].

Cinsiyet hastalık için önemli bir prognostik faktördür. Erkek hastalarda majör organ tutulumu ve mortalite daha fazladır [29]. Almanya'da yapılan bir çalışmada erkek olgularda göz bulguları, papülopüstüler lezyon, süperfisial ve derin ven trombozu (DVT) daha sık görülmüştür. Kadın hastalarda ise genital ülser ve eklem tutulumu daha sık gözlenmiştir [38]. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise kadın hastalarda eritema nodosum sıklığı erkeklerden daha fazla bulunmuştur [37, 39].

Behçet hastalığının klinik bulguları bölgesel değişiklik gösterebilir. Gastrointestinal sistem tutulumu Türkiye'de %5,6 – 6,6, Çin'de %10, Tayvan'da %32, Japonya'da ise %50-60 oranında görülmektedir [39, 40].

2.1.4. Etyopatogenez

Hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. BH için genel kabul gören hipotez genetik yatkınlığa sahip bireylerde enfeksiyöz bir ajan veya ısı şok proteinleri ile inflamasyonun tetiklenmesi ve aktive olmasıdır [41].

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Behçet hastalığında genetik etkinin kanıtlarını gösteren dört ölçüt vardır. Kendine özgü coğrafi dağılım, ailesel geçiş, klas I human lökosit antijeni ile korelasyon göstermesi ve immün cevabı kontrol eden genlerdeki polimorfizimdir [42].

Behçet hastalığında genetik yakınlık araştırmaları, majör histokompatibilite kompleks (MHC) klas 1 gen bölgesi ürünü olan human lökosit antijen (HLA) 5 molekülünün bir alt tipi HLA B51 ile başlamıştır. Bu ilişki hastalığın sık olduğu Akdeniz ülkeleri ve Japonya'da daha kuvvetli iken hastalığın daha nadir görüldüğü ülkelerde daha zayıf bulunmaktadır [41]. Behçet hastalığında en sık HLA B51-01 ve HLA B51-08 moleküllerinin bulunduğu gösterilmiştir [43]. HLA-B51 varlığında BH gelişme riski 1,3-16 kat arasında değişmektedir [42]. Bir meta-analizde 4800 Behçet hastası ve 16.289 sağlıklı kontrol değerlendirilmiş ve HLA-B51/B5 taşıyıcılarında BH gelişme riski belirgin olarak artmıştır [44]. HLA-B51 varlığının kötü prognozla ilişkili olduğunu düşündüren çalışmalar vardır [45-48]. HLA B51, doğal öldürücü (NK) hücreler üstündeki KIR (killer-cell immunglobulin-like receptor) için ligand görevi yapar ve hücresel sitotoksisiteyi uyarır [29].

MICA (Majör histokompatabilite kompleks: MHC klas 1 ilişkili gen A) geni 6.kromozomda HLA-B bölgesi ve TNF-α geni arasında yerleşen bir gendir. MICA endotelyal hücreler, fibroblast, monosit ve epitelyal hücrelerde eksprese olmakta ve stresle ekspresyonu indüklenmektedir. MICA γδ T hücrelerine yönlendirilmiş hücrelerin hasarlandırılmasında önemli rol oynamaktadır [49]. Behçet hastalarında MIC-A009 alelinin B51 ile ilişkisi bazı etnik gruplarda gösterilmiştir. Ancak, bu genin BH patogenezinde doğrudan sorumlu olmadığı, HLA B51 ile güçlü bağlantısı nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmüştür [41].

TNF geni de, BH ile ilişkisi araştırılan genlerden birisidir. Behçet hastalığı ile en güçlü ilişki TNF α-1031C aleli ile gösterilmiştir. Türkiye'den yapılan iki çalışmadan birincisinde TNF α-1031 C aleli hastalığa yatkınlıkla ilişkili bulunurken, bir diğer çalışmada ise TNF α gen polimorfizmlerinin hasta ve kontrol grubunda benzer olduğu gözlenmiştir [41, 50, 51].

MHC bölgesi dışındaki genlerden IL-1, koagülasyon faktör V, intrasellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) genleri de hastalıkla ilişkili saptanmıştır ama hiç biri hastalık için spesifik değildir [41, 42].

Ailevi Akdeniz ateşi ve Behçet hastalığı bazı klinik bulguları ve coğrafi dağılımları açısından benzerlik göstermektedir. Çalışmalarda MEFV gen mutasyonları sağlıklı kontrollere göre Behçet hastalarında daha yüksek oranda görülmüştür. Özellikle vasküler tutulumu olan hastalarda MEFV gen mutasyonu daha sıktır [52].

2.1.4.2 Enfeksiyöz Ajanlar

Behçet hastalığında rolü olduğu kesin kanıtlanan bir enfeksiyon ajanı gösterilememiştir. Bakteriyel (streptokokus, stafilokok, helikobakter pylori), viral (herpes simpleks virüs, sitomegalovirus, ebstein barr virüs) ve mikobakteri gibi birçok farklı mikroorganizma patogenezde suçlanmıştır [17, 41, 53].

Yapılan çalışmalarda streptokokus sangius ve streptokokus pyogenese karşı oluşan antikorlar Behçet hastalarında daha sık bulunmuştur. Ayrıca T lenfositlerin ve mononükleer hücrelerin streptokoklar ile in vitro stimülasyonu ile IL-1, IL-6, IL-8,

interferon-gama (INF-γ), TNF-α gibi inflamatuvar sitokinlerin üretiminin arttığı gösterilmiştir [17, 53].

Bakteriyel antijenlerle, insan peptitleri arasındaki moleküler benzerlik hastalık patogenezinde önemli bir rol oynar. 60-90 kDA ısı şok proteinleri; mikobakterilerde, gram (-) ve (+) bakterilerde ortak olarak bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu mikroorganizmalardaki ısı şok proteinlerine karşı gelişen antikorların Behçet hastalarında çapraz otoimmün reaksiyona yol açtığına işaret etmektedir [17]. Yapılan bir çalışmada 33 Behçet hastasının 25'inde mikobakteriyel ısı şok protienleri ile maruziyet sonrasında γδ T hücrelerinde artış izlenmiştir [54].

2.1.4.3 İmmunolojik Bozukluklar

Behçet Hastalığında, doğal ve kazanılmış immün yanıttaki karmaşık anormalliklerin hastalıkta önemli rolü olduğunu destekleyen çalışmalar yapılmaktadır [55].

BH patogenezinde doğal bağışıklık fonksiyonlarında azalmanın rol aldığı düşünülmüştür. Mannoz bağlayıcı lektin (MBL) düzeyi Behçet hastalarında düşük bulunmuş ve MBL düzeyinin hastalık ciddiyeti ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır [56].

IL-1 ailesi 1990 yılından beri BH etyopatogenezinde en çok araştırılan sitokin ailesidir. Yapılan bir çalışmada Behçet hastalarının sinoviyal sıvılarında IL-1β düzeyi osteoartrit hastalarına göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur [57]. IL-1 single nükleotid polimorfizm (SNP) çalışmalarında IL-1α-889C ve IL-1β+588T Behçet Hastalarında yüksek saptanmıştır [58, 59]. IL-1 ailesinin yeni üyesi IL-33 ve reseptörü sST2 (soluble ST2) Behçet hastalarının epidermis ve dermislerinde sağlıklı kontrollere göre daha fazla eksprese edilmektedir [60]. IL-1 reseptör antagonisti anakinra, anti IL-1β monoklonal antikoru kanakinumab ve rekombinant insan anti-IL-1β gevokizumab standart tedavilere refrakter Behçet hastalarında denenmiş ve hastalarda klinik yanıt elde edilmiştir [61].

TNF-α BH patogenezinde araştırılan sitokinlerden bir diğeridir. Yapılan bir meta analizde -101C, -238A, -857T BH için risk faktörü oluşturur [55]. Aktif üveiti olan Behçet hastalarının oküler sıvıları incelendiğinde IFN-γ, IL-2, IL-6, IL-17 ve

TNF-α düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu hastalar anti-TNF-α infliksimab tedavisinden fayda görmüşlerdir [62].

IL-6 özellikle nöroBehçet'te rol oynayan bir sitokindir. Aktif nöroBehçet'li hastalarla, sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında nöroBehçet'li hastaların beyin omurilik sıvılarında IL-6 düzeyi yüksek saptanmıştır [63]. Diğer bir çalışmada ise aktif nöroBehçet'li hastaların IL-6 düzeyleri, kronik progresif nöroBehçet hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur [64]. IL-6'nın nöroBehçet patogenezinde rol aldığını gösteren diğer bir çalışma da, anti-TNF tedavisine refrakter 3 nöroBehçet hastası IL-6 reseptör antikoru olan tosilizumab ile tedavi edilmiş ve yanıt alınmıştır [65].

Serum IL-8 düzeyi de aktif hastalarda, inaktif hastalara ve sağlıklı kontrollere göre yüksek düzeyde bulunmuştur. IL-8 düzeyi, semptomların süresi ve hastalık süresi ile de koreledir [66].

Aktif Behçet hastalarında IL-12 ve IFN-γ salgılayan Th1 hücrelerinin arttığı gösterilmiştir [67]. Aynı zamanda Th2 kaynaklı IL-4, IL-10, IL-13 gibi sitokinlerin arttığını rapor eden çalışmalar da vardır [6].

Son yıllarda Behçet hastalığında anormal T hücre yanıtları ile ilgili güçlü kanıtlar elde edilmiştir. Sağlıklı kontrollere göre dolaşımda yüksek oranda γδ T hücreleri saptanmıştır. Bu hücreler erken aktivasyon belirteçlerini taşır ve inflamatuvar sitokinleri üretir. αβ T hücrelerinde yüksek oranda IFN-γ sentezlendiği, dolaşımdaki dominant T hücre tipinin Th1 hücreler olduğu gösterilmiştir [43].

Th17, IL-17 ve IL-23'de BH patogenezinde araştırılmıştır. IL-23 düzeyinin üveit şiddeti ile ilişkili olduğu ve IL-17 mRNA'sının eritema nodosumda arttığı saptanmıştır. Th17 / regülatuvar T hücre balansında IL-21'in rolünü gösteren bir çalışmada da IL-21 ile Th17 cevabının korelasyon gösterdiği ve regülatuvar T hücrelerinin azaldığı gösterilmiştir [41]. Çin'de yapılan bir çalışmada Behçet hastalarının serum ve oküler sıvılarında IL-23 ve IL-17 düzeyleri yüksek saptanmıştır. Siklosporin A ve IFN-γ tedavisiyle de IL-17 düzeylerinde azalma görülmüştür [55, 68].

Behçet hastalığında humoral immünitenin de rolü olduğu düşünülmektedir. Oral mukoza antijenleri, endotelyal hücreler, T hücre ko-stimulatuvar molekülü CTLA-4, killer immunglobulin benzeri reseptör, okside düşük dansiteli lipoprotein ve kinektin otoantikorları Behçet hastalarında saptanmıştır [69-74]. Poliklonal

immunglobulin (Ig) düzeylerinde artış görülmüştür. Behçet hastalarında %44 - 60 oranında Ig G, Ig M ve Ig A içeren immünkompleksler bulunmaktadır. Poliklonal B hücre aktivasyonu sonucu oluşan immünkomplekslerin nötrofil hiperfonksiyonu aracılığıyla doku hasarına neden olabileceği düşünülmektedir [75].

Polimorfonükleer lökositler (PMNL) Behçet hastalığında aktive olmuşlardır ve PMNL motilitesi artmıştır. Aktivasyonun göstergesi olan hücre yüzey belirteci CD64, aktif Behçet hastalarında sepsisteki hastalarla benzer oranda yüksek saptanmıştır [76]. E-selektin ve ICAM-1 düzeyleri de Behçet hastalığında yüksek saptanmıştır [77, 78]. Behçet artritindeki sinoviyal inflamasyonda nötrofil yüzdesi lenfositlere göre yüksek bulunmuştur [79].

Behçet hastalığında tromboz ve vasküler inflamasyonun nedeni etkilenen damarlardaki endotel aktivasyonudur. Endotel fonksiyonunda ve inflamatuvar aktivitede önemli rol oynayan nitrik oksit (NO) düzeyi Behçet hastalarının serum, eritrosit ve sinoviyal sıvılarında artmıştır [80, 81]. Homosistein, vasküler endotelyal büyüme faktörü düzeyleri de Behçet hastalığında yüksek bulunmuştur [82, 83]. Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonları ile hastalık arasında istatiksel olarak anlamlı olmayan ilişkiler saptanmıştır [41]. Yapılan çalışmalarda Behçet hastalığındaki tromboza eğilimin nedeninin hiperkoagülabiliteden çok intrinsik endotel disfonksiyonuna ve inflamatuvar vasküler yıkıma bağlı olduğu düşünülmüştür [84].

2.1.5. Klinik Bulgular

Behçet hastalığı, rekürren oral ülser, genital ülser, oküler tutulum, eklem, deri, gastrointestinal, nörolojik, vasküler sistem tutulumuyla seyreden multisistemik bir hastalıktır. BH arter ve venleri, her çapta damarı tutan, ataklar ve remisyonlarla seyreden sistemik bir vaskülittir [42].

2.1.5.1. Deri ve Mukoza Belirtileri

Mukokutanöz lezyonlar Behçet hastalığında en sık görülen bulgular olup, sistemik tutulumdan önce ortaya çıkar. En sık görülen deri ve mukoza bulguları oral

ülser, genital ülser, papülopüstüler lezyon, eritema nodozum benzeri lezyonlar ve yüzeyel trombofilebittir [85].

2.1.5.1.1. Oral Ülserler

Rekürren oral ülser %47-68 hastada hastalığın ilk bulgusu olarak görülebilir. Oral ülserler görüldükten yıllar sonra diğer bulgular ortaya çıkabilir [42].

Yuvarlak veya oval, etrafı eritemli bir halo ile çevrili, üzeri gri-beyaz bir psödomembran veya merkezi sarımsı bir tabanla çevrili yüzeyel ülserasyonlar şeklinde görülür. Dudaklar, bukkal mukoza, gingiva ve dilde sıklıkla lokalize olurlar. Minör ülserler, 1 cm'nin altında 4-14 gün içinde skar bırakmadan iyileşirler. Majör ülserler, 1 cm'nin üstünde daha ağrılı ve 2-6 hafta içinde, skar bırakarak iyileşirler. Herpetiform ülserler ise daha nadir görülür. Çapları 0,2-0,3 cm arasında değişen, çok sayıda, ağrılı ve birleşme eğiliminde olan ülserlerdir [42, 85].

2.1.5.1.2. Genital Ülserler

Genital ülserler %60-90 oranında hastalarda bulunur. Morfolojik olarak oral ülserlere benzeyen genital ülserler, daha geniş, derin, ağrılı ve düzensiz kenarlıdır. Yuvarlak veya oval, zımba ile delinmiş gibi görünen ülserlerin zemini gri-beyaz bir fibrinle örtülüdür, lezyon etrafında ödem ve endurasyon bulunur. Beyaz ya da pigmente bir skar bırakarak iyileşirler. Erkeklerde en sık skrotumda, daha nadir perianal bölge ve penis lokalizasyonunda görülürler. Kadınlarda ise sıklıkla labium majör ve minörlere yerleşirler. Kadınlarda vulvar, vajinal ve servikal lezyonlar görülebilir ve mesane ya da üretra arasında fistüllere neden olabilir [42, 85].

2.1.5.1.3. Diğer Deri Bulguları

Cilt tutulumu %38-99 Behçet hastasında görülür. Behçet hastalığında papülopüstüler lezyonlar, eritema nodosum benzeri lezyonlar, yüzeyel tromboflebit, Sweet sendromu benzeri lezyonlar, piyoderma gangrenosum, deri ülserleri, palpable purpura, subungal infarktlar ve hemorajik büllere rastlanabilir. Cilt lezyonları tromboz ve vaskülitle karakterizedir. Erken lezyonlar lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyon gösterirken, matur lezyonlar lenfositik vaskülitle karakterizedir [85].

Papülopüstüler lezyonlar en sık görülen deri lezyonlarıdır. Sıklıkla alt ve üst ekstremitelere yerleşmekle birlikte gövde, yüz ve boyunda da lokalize olabilirler. Lezyonlar papül halinde başlayıp, 24-48 saatte püstüle dönüşürler. Yüzeyel tromboflebiti ve artriti olan vakalarda daha sık görülürler [2, 42, 85].

Eritema nodosum benzeri lezyonlar %15-78 oranında görülür. Sıklıkla kadın hastalarda izlenir ve alt ekstremite de yerleşirler. Bu lezyonlar ülsere olmadan, 2-3 hafta içinde pigmentasyon bırakarak iyileşirler. Rekürrens bu lezyonlarda sıktır. Bu lezyonlarda %50 oranında arteriyol ve venülleri tutan nötrofilik ve lenfositik vaskülit saptanır [2, 42, 85].

Yüzeyel tromboflebit Behçet hastalarının %10-20'sinde izlenir. Erkeklerde daha sık görülür. Görünüm olarak eritemli, hassas, lineer yerleşimli, subkutan nodüller şeklindedir. Ven önce tromboze olur, sonra skleroze olma eğilimindedir [86]. Yüzeyel tromboflebit vasküler tutulumun bir göstergesidir ve derin ven trombozu ile yakın ilişkilidir [85]. 2319 Behçet hastasının vasküler tutulumunun incelendiği bir çalışmada %53,3 oranıyla en sık yüzeyel tromboflebit görülmüştür [87].

Ekstragenital ülserler görünüm olarak genital ülsere benzer. En sık inguinal bölge, aksiller bölge, göğüsler, boyun ve ayaklarda interdigital bölgede yer alır. Skar bırakarak iyileşirler [2, 85].

Sweet sendromu ve BH arasında benzerlikler bulunmaktadır. Behçet hastalığında görülen Sweet sendromu benzeri lezyonlar, yüz, boyun ve ekstremitelerde 1-4 cm çaplı eritemli plak ve nodüller şeklinde izlenebilir. Olgularda ateş ve lökositoz görülebilir [85].

2.1.5.2. Göz Tutulumu

BH tanısı alanlarda oküler tutulum sıklığı %50 civarındadır. Genç erkeklerde bu oran %70-80'e kadar yükselebilir ve hastalık ciddiyetiyle ilişkilidir [88]. Agresif kortikosteroid tedavisi uygulanmazsa %25 hastada körlüğe neden olabilir. Genelde oral ve genital ülserlerin ortaya çıkmasından 2-3 yıl sonra görülürken, %10 hastada hastalığın ilk belirtisi olabilir. Hastalıkta tipik göz tutulumu kronik, tekrarlayıcı, bilateral non-granülamatoz üveittir. Ön segment, arka segment ve her ikisi birlikte (panüveit) etkilenebilir [42, 89].

İnflamatuvar eksudasyonun ön kamarada seviye oluşturmasıyla hipopiyon gelişir. Behçet Hastalarının %20'sinde görülür. Behçet hastalığında görülen hipopiyonun beyaz bir gözde görülebilmesi, düzgün seviye yapması, yerçekimi ile yer değiştirebilmesi ve kendiliğinden gerileyebilmesi belirgin özelliklerindendir [89].

Arka segment tutulumu ise retina vasküliti ile tanımlanmaktadır. Beraberinde vitreusta hücre infiltrasyonu her zaman vardır ve atağın şiddetine göre değişkendir. Behçet hastalığında, belirgin vitreus bulanıklığı olmadan retinal ven ve arter tıkanıkları görülebilir. Son dönem hastalıkta retinal ve optik atrofi görülür [89].

2.1.5.3. Nörolojik Tutulum

Behçet hastalığında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olan nörolojik tutulum %5-10 oranında görülmektedir. NöroBehçet erkeklerde kadınlara göre daha sıktır [42]. Nörolojik tutulum daha çok merkezi sinir sistemini etkiler. Periferik sinir sistemi tutulumu ile Behçet hastalığının direk ilişkili olduğu şüphelidir [90]. Baş ağrısı %70 hastada görülen en sık nörolojik semptomdur [2, 90].

NöroBehçet parankimal ve non-parankimal tutulum şeklinde ikiye ayrılır [91]. Beyin omurilik sıvısında protein, hücre sayısı ve IL-6 düzeyleri artar [90, 92]. NöroBehçet tanısı için nörolojik muayenede objektif nörolojik bulguların varlığı, MR'da nöroBehçet ile uyumlu bulguların varlığı veya beyin omurilik sıvısında nöroBehçet ile uyumlu kabul edilebilecek anormal bulguların varlığı gerekmektedir [92].

2.1.5.4. Vasküler Tutulum

Behçet hastalığı, vaskülit zemininde her çapta arter ve veni etkileyebilmektedir. Vasküler sistem tutulumu %7- 49 arasında değişmektedir. Vasküler tutulum daha çok erkekleri etkiler. Erkeklerde kadınlara göre daha genç yaşta ortaya çıkar [93].

Vasküler tutulum daha çok venöz sistem tutulumu şeklinde olmaktadır. Venöz tutulum en sık yüzeyel tromboflebit ve derin ven trombozu şeklinde görülür [93].

Arteriyel tutulum, venöz tutuluma göre daha az görülür. En yaygın patoloji pseudoanevrizma ve arteriyel trombozlardır [93].

2006 yılında yayınlanan, 2319 Behçet hastasının değerlendirildiği bir çalışmada vasküler tutulum prevalansı %14,3 saptanmıştır. Vasküler tutulum erkeklerde daha sık gözlenmiştir. Bu çalışmada en sık yüzeyel ven trombozu, ardından derin ven trombozu en az sıklıkla da arteriyel tutulum izlenmiştir [87].

2.1.5.5. Eklem Tutulumu

Behçet hastalarında eklem tutulumu %45-60 oranında görülmektedir. Eklem tutulumu monoartrit veya oligoartrit şeklinde olabilir. En çok tutulan eklemler diz, ayak bileği ve el bileğidir. Artrit birkaç hafta içinde erozyon ve deformiteye yol açmadan gerileme eğilimindedir. Behçet hastalığında mukozal lezyonların aksine sinoviyal sıvı sterildir. Sinoviyumda nötrofillerde ve kemokinlerde artış olduğu gösterilmiştir [94].

2.1.5.6. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Gastrointestinal sistem tutulumu önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Prevelansı ülkelere göre değişiklik göstermektedir; Türkiye'de %5,6 – 6,6, Çin'de %10, Tayvan'da %32, Japonya'da ise %50-60 oranında görülmektedir [39, 40]. En çok görülen semptomlar, karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare ve gastrointestinal kanamadır. BH gastrointestinal sistemin tüm organlarını tutabilse de en sık ileoçekal bölgede görülür. Özefagus, mide ve duodenum lezyonları Behçet hastalığında en az görülen lezyonlardır [40].

2.1.5.7.Genitoüriner Sistem Tutulumu

Behçet hastalığında üriner anormalliklerin sıklığı % 7,5 – 32 arasında bildirilmektedir [95]. Altıparmak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada üriner anormallik sıklığı %10,8 saptanmıştır [96]. Böbrek tutulumu; glomerülonefrit, amiloidoz, renal vasküler tutulum, tubulointerstisyel nefrit ve ilaç toksisitesi şeklinde görülebilir. Glomerüler hastalığı düşündüren bulgular; proteinüri ve mikroskobik

hematüridir. Sıklıkla Ig A, mezengial proliferatif ve fokal segmental glomerüloskleroz görülebilir [95].

AA tipi amiloidoz da böbrek tutulumu nedenlerinden biridir. Nefrotik düzeyde proteinürinin temel bulgu olduğu amiloidoz, son dönem böbrek yetmezliğine gidişin ana sebeplerinden birisidir. Renovasküler tutulum, renal arter anevrizması, renal arter stenozu, renal ven trombozu ve intrarenal mikroanevrizmalarla seyreden küçük damar hastalığı şeklinde görülebilir [95].

Genitoüriner tutulum; genital ülserler, epididimit, infertilite, nöropatiye bağlı nörojenik mesane ve erektil disfonksiyon olarak görülebilir. Epididimit %5-8 vakada görülür, kendini sınırlar ve sekelsiz iyileşir [97].

2.1.6. Tanı

Behçet Hastalığında klinik bulguların hiçbiri hastalık için spesifik değildir, ayrıca patognomonik histopatolojik ve laboratuvar bulgusu yoktur. Bu nedenlerle hastalığın tanısı klinik bulguların bir arada değerlendirilmesiyle konulur [98].

Hastalığın tanısında paterji testi de önemli bir yer tutar. Cildin minör travmaya verdiği non-spesifik hiperreaktivite cevabıdır [98].

Behçet hastalığının tanısında en sık kullanılan kriter, 1990 yılında yayınlanan "Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu" tanı kriterleridir [99].

Tablo 2.1: Behçet Hastalığının Uluslararası Sınıflama Kriterleri

1.Yılda en az 3 kez, hekim veya hasta tarafından gözlenmiş, minör aft, majör aft veya herpetiform ülserler
Oral afta ek olarak aşağıdakilerden en az ikisi
2. Hekim veya hasta tarafından gözlenmiş, tekrarlayan genital ülser veya skarı
3. Göz lezyonları anterior veya posterior üveit veya oftalmolog tarafından gözlenmiş retinal vaskülit
4.Cilt lezyonları: Hekim veya hasta tarafından gözlenmiş eritema nodozum, psödofollikülit, papülopüstüler lezyonlar, post adelosan dönemde ve steroid kullanmayan hastalarda akneiform nodüller
5. Paterji testi: 24-48 saatte değerlendirme

Bu kriterlerden tekrarlayan oral ülserler ile birlikte diğer kriterlerden en az ikisinin olması tanı için yeterlidir. Oral ülserlerle birlikte diğer bulgulardan birinin varlığı inkomplet BH olarak değerlendirilir [99].

Yıllar içinde bu tanı kriterinin sensitivitesinin düşük olması nedeniyle tanı için yeni kriterler oluşturulmaya çalışılmıştır. 2013 yılında 27 ülkenin katıldığı, Behçet Hastalığı Uluslararası Kriterleri Revizyon Takımı; 2556 Behçet hastasını ve 1163 kontrol grubunu incelenmiştir. Çalışmada Behçet hastalığına benzer hastalıkları olan ya da en az bir majör BH semptomu bulunan kişiler kontrol grubuna alınmıştır [100].

Tablo 2.2: Yeni Behçet Hastalığı Uluslararası Kriterleri

Bulgular	Puan
Okuler lezyon	2
Genital ülser	2
Oral aft	2
Cilt lezyonu	1
Nörolojik tutulum	1
Vasküler tutulum	1
Pozitif paterji testi*	1*

*Paterji testi opsiyoneldir, primer puanlama sisteminde yer almaz. Paterji testi yapılırsa bir ekstra puan verilir.

Tablo 2.2'de gösterilen puanlama sistemine göre 4 puan alan hastalar Behçet hastalığı tanısını alır. Bu yeni tanı kriterinin sensitivitesi %93,9, spesifitesi ise %92,1'dir [100].

2.1.7 Hastalık Aktivitesi

Behçet hastalığınının spesifik bir laboratuvar verisi olmaması ve hastalığın ataklar ve remisyonlarla seyretmesi nedeniyle hastalık aktivitesini tanımlamak zordur. Son çalışmalarda hastalık aktivasyon indeksleri ve total aktivasyon skorları kullanılmaktadır [101].

Türk Behçet hastalığı aktivite indeksi, İran Behçet hastalığı dinamik aktivite değerlendirmesi, Avrupa hastalık aktivite indeksi, BDCAF (Behçet Hastalığı Anlık

Aktivite Formu) ve BSAS (Behçet Sendromu Aktivite Skoru) kullanılan yöntemlerin bazılarıdır [101]. Yapılan bir çalışmada BDCAF etkinliği değerlendirilmiş ve orogenital ülser, deri belirtileri, artiküler belirtiler ve genel belirtiler için oldukça kullanışlı, oküler aktiviteyi değerlendirmede orta dereceli kullanışlı, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi ve büyük damarları değerlendirmede düşük derecede kullanışlı olduğu gözlenmiştir [102].

Kore'de yapılan bir çalışmada da BDCAF kullanımının yoğun çalışma ortamında zor olduğu, BSAS yönteminin ise hastaların kendi kendilerini değerlendirdikleri bir skorlama yöntemi olduğu belirtilmiştir [103]. Ek-1 'de Behçet Sendromu Aktivite Skoru yer almaktadır.

Klinikte en sık kullanılan akut faz proteinlerinden C reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon artışının hastalık aktivitesini yansıtmada anlamlı olmadığını gösteren çalışmalar vardır [101].

2.1.8 Prognoz

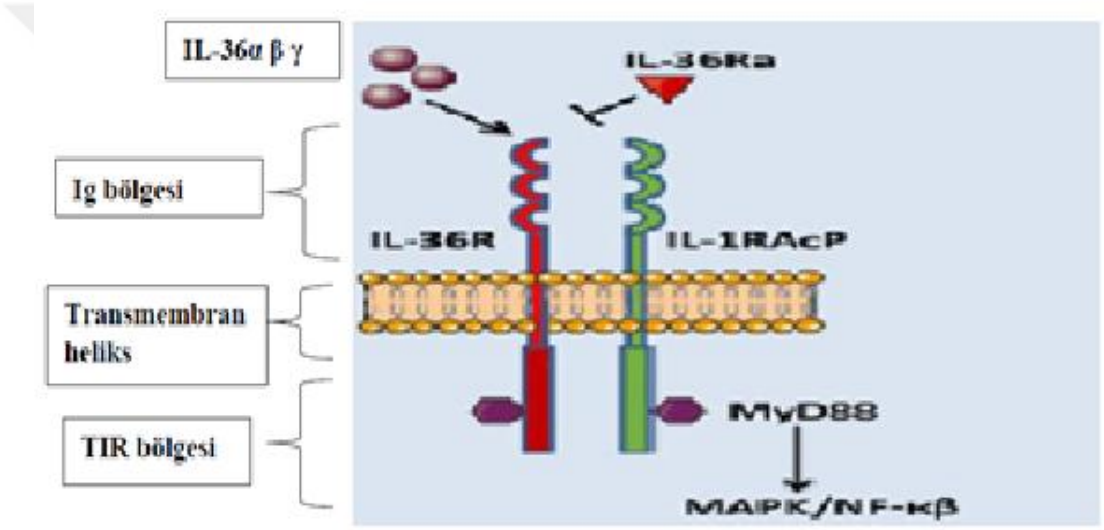
Behçet hastalığının prognozu yaş ve cinsiyetle ilişkilidir. Juvenil Behçet hastalarında göz, artralji, gastrointestinal sistem tutulumu ve nöroBehçet riski artmıştır. Erkek Behçet hastalarında da göz, vasküler, pulmoner tutulum ve nöroBehçet daha sık görülmektedir. Ailesel Behçet olguları da daha ağır seyretmektedir. Göz ve santral sinir sistemi tutulumu en önemli morbidite sebepleri arasındadır. Mortalitenin en sık nedenleri ise kardiyovasküler sistem, pulmoner sistem, gastrointestinal sistem tutulumu ve amiloidozdur [101].

2.2 İnterlökin 36 Reseptör Antagonisti ve İnterlökin 36 alfa

IL-1 ailesinin 11 üyesi; IL-1α, IL-1β, IL-1Ra, IL-18, IL-33, IL-36Ra (IL-1F5), IL-36α (IL-1F6), IL-36β (IL-1F8), IL-36γ (IL-1F9), IL-37 ve IL-38'dir. Bu sitokinleri kodlayan genler, insan ve farelerde 2. kromozom üzerinde bulunur. Bu sitokinler ortak bir üç boyutlu C-terminal yapıyı paylaşır [104]. IL-1 sitokinleri, hidrofobik öncü sekans olmadan ve klasik endoplazmik retikulum golgi yolunu kullanmadan sekrete edilirler [105]. IL 36 sitokinlerinin aktivasyonu için N- terminal bölgesinde işleme uğraması gerekmektedir. Bunu gerçekleştiren enzimin kaspaz-1 dışındaki bir proteaz olduğu düşünülmetedir [9, 106].

IL-36α kendisi için spesifik IL-36 reseptörüne (eski adıyla IL-1Rrp2) bağlanır. Ardından ko-reseptör olan IL-1RAcP (IL-1 aksesuar reseptör dizisi) ile etkileşime geçer. İntrasellüler sinyal molekülleri; miyeloid diferansiasyon faktörü 88 (MyD 88), IL-1 reseptör-ilişkili kinaz (IRAK), TNF reseptör ilişkili faktör 6 (TRAF6) ile kompleks oluşturup, nükleer faktör kappa B (NF κB), mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK), p38, c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve ekstrasellüler sinyal regüle edici kinazı (ERK) aktive eder (Şekil-1) [106] .

Şekil 2.1: İnterlökin-36 reseptörü



Walsh P. T. ve ark [113] 'den alınmıştır

IL-36α, IL-1 Ra ile %24, IL-1β ile %30 benzerlik gösterir. IL-36 Ra ise IL-1 Ra ile %52, IL-1β ile %26 oranında benzerlik gösterir [9].

IL-36 reseptörü, akciğer, epididimis, testis, nöron dışı serebral korteks, cilt, prostat, over, tiroid, uterus, karaciğer, böbrek, akciğer ve trakea gibi birçok organda eksprese edilir [107]. IL-36 Ra; monosit, B lenfosit, dendritik hücreler, keratinosit, cilt, uterus, plasenta, kalp, beyin ve böbrekte eksprese edilir. IL-36 α ise monosit, T ve B lenfositler, dalak, kemik iliği, tonsiller, lenf nodları ve cilt tarafından eksprese edilir [9].

IL-36 doğal ve kazanılmış bağışıklıkla önemli rol oynar. IL-36, doğal ve kazanılmış bağışıklığın ana hücrelerinden olan dendritik hücreleri uyarır [108]. Fare

kemik iliği dendritik hücreleri, IL-36 ile uyarıldıktan sonra, IL-12, IL-23, IL-1β, TNF-α, IL-6, CCL1, CXCL1, GM-CSF üretir. CD4 (+) T hücreler ve splenositler de IL-36 ile uyarıldığında IFN-γ, IL-4 ve IL-17 eksprese ederler [109]. İnsan mürin dendritik hücreleri de IL-36 ile uyarıldığında IL-1, IL-6, IL-23, IL-12 ve IL-18 salınımını uyarır ve hücre yüzeyinde CD83, CD86 ve MHC II ekspresyonunu arttırır. Ayrıca IL-36 stimulasyonu, allojenik T hücre proliferasyonunu ve IFN-γ salınımını arttırır. İzole nötrofillerde ise IL-36 reseptörü bulunmaz [108, 110, 111].

IL-36Ra'nın tam antagonistik aktivite gösterebilmesi için N-terminal bölgesindeki methioninin aminoasitinin kaldırılması gerekmektedir [112]. IL- 36Ra, IL 36 reseptörünün ekstrasellüler Ig bölgesine bağlanıp, IL-RAcp ile etkileşime geçmesini engelleyerek antagonistik özelliğini gösterir [113]. 2011 yılında, Marrakchi ve arkadaşları IL 36Ra'yı kodlayan gen olan IL 36RN'deki mutasyonların nadir görülen otoinflamatuvar bir hastalığa neden olduğunu görmüşlerdir [13].

IL-36'nın psöriazis, romatoid artrit, Sjögren sendromu ve sistemik lupus eritematozus gibi inflamatuvar hastalıkların patogenezinde önemli olduğunu düşündüren çalışmalar vardır [9, 15]. Behçet hastalığı patogenezinde proinflamatuvar sitokinlerin önemli rolleri vardır. Hastalığın başlangıcında, ilerleyişinde ve organ hasarında sitokinler rol oynar. Behçet hastalığındaki inflamasyonda IL-1 sitokin ailesinin önemli olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bunlardan biri de, IL-1 tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) Behçet hastalığı ile ilişkili olduğu gösteren çalışmadır [55].

Biz de, bu çalışmada Behçet hastalığında proinflamatuvar sitokinlerin ve inflamasyonun öneminden yola çıkarak, IL-1 sitokin ailesinin yeni üyesi proinflamatuvar bir sitokin olan IL-36α ve onun antagonisti IL-36Ra'nın Behçet hastalığı patogenezindeki rolünü belirlemeyi amaçladık.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı polikliniği, Behçet hastalığı klinikler arası tanı ve tedavi ünitesine bağlı Behçet Hastalığı polikliniğinde Mayıs 2016 - Kasım 2016 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışma protokolü Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca kabul edildi.

Çalışmaya Behçet Hastalığı polikliniğine başvuran, ‟Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'' tanı kriterlerini karşılayan, 18 yaş ve üstü, 60 Behçet hastası dahil edildi [99]. Kontrol grubu olarak Ankara Üniversitesi Allerji ve İmmünoloji polikliniğine çeşitli şikayetler ile başvuran ancak rutin testler sonucunda herhangi bir romatolojik veya immünolojik patoloji saptanmayan ve bilinen kronik hastalık tanısı olmayan 20 kişi dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundan çalışmamıza katılmayı kabul ettiklerine dair bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri ve semptomları sorgulandı, hastalık başlangıcından bu yana olan sistemik tutulumları değerlendirildi. Hastalık aktivitesi için ‘‘Behçet Sendromu Aktivite Skorlaması'' (BSAS) skorlama sistemi kullanıldı [103]. Ayrıca kan örneklerinin alınması sırasında bulunan klinik bulgulardan en az iki tanesinin varlığında aktif hastalık, daha az semptom varlığında ise inaktif hastalık olarak değerlendirildi.

Katılımcılardan rutin istenen kan tetkikleri için kan alınırken, aynı seansta enjektörle 3 mililitre (ml) kan alınarak %10'luk etilendiamin tetraasetik asitli (EDTA) tüp içerisine konuldu. Venöz kan örnekleri 5000 devir/dakika hızında 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar -20 ºC'de saklandı.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji 1 Laboratuvarında IL-36α (MyBioSource, Human IL36A (Interleukin-36 alpha) ELİSA kit) ve IL-36 Ra (MyBioSource, Human IL-36 Receptor Antagonist Protein (IL1F5) ELİSA kit) kitleri kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle çalışıldı. IL-36α kit duyarlılığı <0,094 ng/ml olması nedeniyle <0,094 ng/ml'nin altındaki değerler 0,09 olarak hesaplandı. IL-36Ra kit duyarlılığı 1,95 pg/ml olarak hesaplandı. IL-36α ve IL-36Ra kitleri Ankara Tıplılar Vakfı tarafından temin edildi.

3.1 İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizi için SPSS 15 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için ortanca (minimum-maksimum), normal değişkenler ise vaka sayısı ve % olarak ifade edildi.

Grup sayısı ikiden fazla olduğunda, normal dağılıma uyan değerler arasındaki istatistiksel anlamlılığı karşılaştırmak için tek yönlü varyans analizi, normal dağılıma uymayan değerler arasındaki istatistiksel anlamlılığı karşılaştırmak için Kruskall Wallis testi kullanıldı. Grup sayısı iki olduğunda ise normal dağılıma uyan değişkenler için t testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki incelenirken Spearman korelasyon sabitleri kullanıldı. Hasta, hasta kontrol ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki kategorik değişkenler arasındaki farklılık ki-kare(x^2) testi ile araştırılmıştır.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 60 Behçet hastası ve 20 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 80 kişi alındı. Hasta grubunun yaş ortalaması 41 ± 11,1 (18-65)/ yıl, kontrol grubunun ise 40,2 ± 13 (21-64)/ yıl olarak izlendi. Hasta ve kontrol grubunun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p= 0,777) (Tablo 4.1).

Tablo 4 1: Behçet Hastaları ve kontrol grubunun yaş dağılımı

	Hasta (n:60)		Kontrol (n:20)		
	Ortalama ± SS	Ortanca (min –maks)	Ortalama ± SS	Ortanca (min –maks)	p
Yaş (yıl)	41 ± 11,1	42 (18- 65)	40,2 ± 13	41 (21- 64)	0,777

Behçet hastası grubunda 31 kadın (%51,7), 29 erkek (%48,3); kontrol grubunda ise 10 kadın (%50) , 10 erkek (%50) vardı. Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,897) (Tablo 4.2).

Tablo 4 2: Behçet Hastaları ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

	Hasta	Kontrol	p
	n (%)	n (%)	
Kadın	31 (%51,7)	10 (%50)	0,897
Erkek	29 (%48,3)	10 (%50)	

Hastaların hastalık aktivitesi ‘‘Behçet Sendromu Aktivite Skorlaması’’ (BSAS) skorlama sistemine ve hastaların klinik bulgularına göre değerlendirilmiş olup hastaların 31’i aktif (% 51,7), 29’u inaktiftir (%48,3). Çalışmaya katılan hastaların

hastalık süreleri 1 ile 28 yıl arasında değişmekle birlikte ortalama hastalık süresi 10 ± 7,5 yıl olarak bulunmuştur.

Behçet hastalarının, tanı anından çalışmaya alındıkları süre arasındaki tüm klinik bulgularına baktığımızda; hastalarımızın 59'unda oral aft (%98,3), 48'inde (%80) genital ülser, 46'sında (%76,6) papülopüstüler erüpsiyon (PPE), 30'unda (%50) üveit, 18'inde (%30) derin ven trombozu, 14'ünde (%23,3) tromboflebit, 22'sinde (%36,6) artrit, 21'inde (%35) paterji pozitifliği, 5'inde (%8,3) nörolojik tutulum, 2'sinde (%3,3) gastrointestinal sistem tutulumu, 2'sinde (%3,3) epididimit mevcuttu. Aktif Behçet hastaları, çalışmaya alındıkları andaki klinik bulgularında göre değerlendirildiğinde ise 31 hastanın, 25'inde oral aft (% 80,6), 23'ünde (%74,2) genital ülser, 15'inde (%48,4) papülopüstüler erüpsiyon (PPE), 11'inde (%35,5) üveit, 6'sında (%19,4) derin ven trombozu, 7'sinde (%22,6) tromboflebit, 11'inde (%35,5) artrit, 11'inde (%35,5) paterji pozitifliği, 4'ünde (%12,9) nörolojik tutulum, 1'inde (%3,2) epididimit mevcuttu (Tablo 4.3).

Tablo 4 3: Behçet Hastalarının klinik bulgularına göre sınıflandırması

Klinik Bulgular	Tüm Behçet Hastaları* n:60 (%100)	Aktif Behçet Hastaları n:31 (%51,6)
Oral aft	59 (%98,3)	25 (%80,6)
Genital ülser	48 (%80)	23 (%74,2)
PPE	46 (%76,6)	15 (%48,4)
Üveit	30 (%50)	11 (%35,5)
Derin ven trombozu	18 (%30)	6 (%19,4)
Tromboflebit	14 (%23,3)	7 (%22,6)
Artrit	22 (%36,6)	11 (%35,5)
Paterji testi (+)	21 (%35)	11 (%35,5)
Nörolojik tutulum	5 (%8,3)	4 (%12,9)
Gastrointestinal semptom	2 (%3,3)	-
Epididimit	2 (%3,3)	1(%3,2)

*Tanı anından çalışmaya alındıkları süre arasındaki tüm klinik bulgular

Hasta ve kontrol grubunda serum IL-36α ve IL-36Ra düzeyleri karşılaştırıldı. Hasta grubunda serum IL-36α düzeyi 0,39 ± 1,30 ng/ml, kontrol grubunda ise 0,13 ± 0,08 ng/ml olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0,058). Hasta grubunda serum IL-36Ra düzeyi 15,36 ± 13,26 pg/ml,

kontrol grubunda ise 17,90 ± 13,03 pg/ml olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p= 0,677) (Tablo 4.4).

Tablo 4 4: Tüm Behçet hastaları ve kontrol grubunun IL-36α ve IL-36Ra düzeyleri

	Tüm Behçet Hastaları (n:60)		Kontrol (n:20)		
	Ortalama ± SS	Ortanca (min –maks)	Ortalama ± SS	Ortanca (min –maks)	p
IL-36α ng/ml	0,39 ±1,30	0,11 (0,09 – 10,08)	0,13± 0,08	0,09 (0,09 – 0,42)	0,058
IL-36 Ra pg/ml	15,36 ± 9,37	13,26 (3,17 – 45,77)	17,90±13,03	13,62 (7,21 – 52,03)	0,677

Behçet hastaları aktif ve inaktif olarak 2 gruba ayrıldı. Bu iki grup kendi arasında ve kontrol grubu ile serum IL-36α ve IL-36Ra düzeylerine göre karşılaştırıldı (Tablo 4.5).

Aktif hasta grubunda serum IL-36α düzeyi 0,53 ± 1,78 ng/ml, inaktif hasta grubunda ise serum IL-36α düzeyi 0,25 ± 0,34 ng/ml bulundu. Aktif hasta, inaktif hasta ve kontrol gruplarında serum IL-36α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (sırası ile p= 0,804, p= 0,069 ve p= 0,106).

Aktif hasta grubunda serum IL-36Ra düzeyi 17,80 ± 10,63 pg/ml, inaktif hasta grubunda serum IL-36 Ra düzeyi 12,77 ± 7,12 pg/ml saptanmıştır. Aktif ve inaktif hasta grubunda IL-36Ra düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur **(p= 0,037).** Aktif hasta ve inaktif hasta grubuyla, kontrol grubu arasında IL-36Ra düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırası ile p= 0,636 ve p= 0,207).

Tablo 4 5: Hastalık aktivitesine göre IL 36α ve IL 36Ra düzeyleri

	Aktif (n:31)		İnaktif (n:29)		
	Ortalama ± SS	Ortanca (min –maks)	Ortalama ± SS	Ortanca (min –maks)	p*
IL-36α ng/ml	0,53 ±1,78	0,11 (0,09 – 10,08)	0,25 ± 0,34	0,09 (0,09 – 1,55)	0,804
IL-36 Ra pg/ml	17,80 ± 10,63	15,88 (3,17 – 45,77)	12,77 ± 7,12	12,80 (3,32- 28,54)	**0,037***

*p < 0,05

Behçet hasta grubunda serum IL-36α ve IL-36Ra düzeyleri cinsiyet ile karşılaştırıldı (Tablo 4.6). Kadın hastalarda serum IL-36α düzeyi 0,52 ± 1,78 ng/ml iken, erkek hastalarda 0,26 ± 0,35 ng/ml bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0,698). Kadın hastalarda serum IL-36Ra düzeyleri 15,92 ± 10,89 pg/ml iken, erkek hastalarda 14,77 ± 7,57 pg/ml saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p= 0,641).

Tablo 4 6: Behçet Hastalarında cinsiyet ile IL-36α ve IL-36Ra düzeyleri arasındaki ilişki

	Kadın (n:31)		Erkek (n:29)		
	Ortalama ± SS	Ortanca (min –maks)	Ortalama ± SS	Ortanca (min –maks)	P
IL-36α ng/ml	0,52 ± 1,78	0,12 (0,09 – 10,08)	0,26 ± 0,35	0,09 (0,09 – 1,55)	0,698
IL-36 Ra pg/ml	15,92 ± 10,89	12,98 (3,17 – 45,77)	14,77 ± 7,57	13,53 (3,92 – 32,18)	0,641

Behçet hastalarında klinik bulgulara göre, serum IL-36α düzeyleri değerlendirildi (Tablo 4.7). Oral aftı olan hasta grubunda serum IL-36α düzeyleri 0,57 ± 1,83 ng/ml saptandı. Oral aftı olmayan hasta grubunda serum IL-36α düzeyleri 0,23 ± 0.33 ng/ml saptandı. Oral aftı olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0,167).

Genital ülseri olan hasta grubunda serum IL-36α düzeyleri 0,23 ± 0,30 ng/ml iken genital ülseri olmayan grupta 0,93 ± 2,63 ng/ml saptandı. Genital ülseri olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p= 0,219).

Papülopüstüler erüpsiyon olan hasta grubunda serum IL-36α düzeyleri 0,18 ± 0,21 ng/ml, olmayan grupta ise 0,69 ± 1,98 ng/ml bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p= 0,171).

Üveiti olan hasta grubunda serum IL-36α düzeyleri 0,51 ± 1,82 ng/ml, olmayan grupta ise 0,28 ± 0,31 ng/ml bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p= 0,103).

Geçirilmiş derin ven trombozu öyküsü olan hasta grubunda serum IL-36α düzeyleri 0,25 ± 0,30 ng/ml bulunmuştur. Derin ven trombozu olmayan hastalarda ise serum IL-36α düzeyleri 0,46 ± 1,54 ng/ml'dir. Derin ven trombozu öyküsü olan ve olmayan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p= 0,946).

Tromboflebit öyküsü olan hasta grubunda serum IL-36α düzeyleri 0,20 ± 0,19 ng/ml, olmayan grupta ise 0,44 ± 1,45 bulunmuştur. Tromboflebit öyküsü olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p= 0,438).

Artriti olan hasta grubunda serum IL-36α düzeyleri 0,77 ± 2,40 ng/ml, olmayan grupta ise 0,25 ± 0,29 ng/ml bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (p= 0,618).

Paterji pozitifliği saptanan grupta serum IL-36α düzeyleri 0,78 ± 2,39 ng/ml, paterjisi negatif olan grupta ise 0,24 ± 0,31 ng/ml bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (p= 0,564).

Nörolojik tutulumu olan hastalarda serum IL-36α düzeyleri 0,10 ± 0,01 ng/ml, nörolojik tutulumu olmayan hastalarda ise serum IL-36α düzeyleri 0,42 ± 1,35 ng/ml olarak değerlendirildi. Nörolojik tutulumu olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p= 0,237).

Tablo 4 7: Behçet hastalarında klinik bulgular ve IL-36α düzeyleri

	IL- 36α ng/ml Ortalama ± SS		
Klinik bulgular	Olan	Olmayan	p
Oral aft	0,57 ± 1,83	0,23 ± 0.33	0,167
Genital ülser	0,23 ± 0,30	0,93 ± 2,63	0,219
PPE	0,18 ± 0,21	0,69 ± 1,98	0,171
Üveit	0,51 ± 1,82	0,28 ± 0,31	0,103
DVT	0,25 ± 0,30	0,46 ± 1,54	0,946
Tromboflebit	0,20 ± 0,19	0,44 ± 1,45	0,438
Artrit	0,77 ± 2,40	0,25 ± 0,29	0,618
Paterji	0,78 ± 2,39	0,24 ± 0,31	0,564
Nörolojik tutulum	0,10 ± 0,01	0,42 ± 1,35	0,237

Aktif Behçet hastaları klinik bulguları ve IL-36α düzeylerine göre değerlendirildi (Tablo 4.8). Oral aftı olan grupta serum IL-36α düzeyleri 0,64 ± 1,97 ng/ml; oral aftı olmayan grupta serum IL-36α düzeyleri 0,10 ± 0,01 saptandı (p=0,271).

Genital ülseri olan aktif hasta grubunda serum IL-36α düzeyleri 0,19 ± 0,20 ng/ml, genital ülseri olmayan hasta grubunda serum IL-36α düzeyleri 1,51 ± 3,46 ng/ml saptandı (p= 0,72).

Papülopüstüler erüpsiyonu olan aktif Behçet hastalarında serum IL-36α düzeyleri 0,17 ± 0,12 ng/ml, olmayan grupta 0,88 ± 2,46 saptandı (p= 0,395).

Aktif Behçet hastalarında, üveiti olan grupta serum IL-36α düzeyleri 1,07 ± 2,98 ng/ml, üveti olmayan grupta serum IL-36α düzeyleri 0,24 ± 0,23 ng/ml saptandı (p= 0,634).

Aktif Behçet hastalarında, derin ven trombozu öyküsü olan grupta serum IL-36α düzeyleri 0,25 ± 0,21 ng/ml, derin ven trombozu öyküsü olmayan grupta serum IL-36α düzeyleri 0,61 ± 1,98 ng/ml bulundu (p= 0,937).

Tromboflebiti olan aktif Behçet hastalarında serum IL-36α düzeyleri 0,22 ± 0,20 ng/ml, olmayan grupta 0,63 ± 2 ng/ml bulundu (p= 0,980).

Aktif Behçet hastalarında, artriti olan grupta serum IL-36α düzeyleri 1,10 ± 2,98 ng/ml, olmayan grupta 0,22 ± 0,16 ng/ml saptandı (p= 0,488).

Paterji pozitifliği saptanan aktif Behçet hastalarında, serum IL-36α düzeyleri 1,13 ± 2,97 ng/ml saptandı. Paterji pozitifliği olmayan aktif hasta grubunda serum IL-36α düzeyleri 0,20 ± 0,22 bulundu (p= 0,475).

Nörolojik tutulumu olan aktif Behçet hastalarında, serum IL-36α düzeyleri 0,10 ± 0,01 ng/ml, nörolojik tutulumu olmayan hasta grubunda 0,6 ± 1,9 ng/ml saptandı (p= 0,387).

Tablo 4 8: Aktif Behçet Hastalarında Klinik Bulgular ve IL-36α Düzeyleri

	IL- 36α ng/ml Ortalama ± SS		
Klinik bulgular	Olan	Olmayan	p
Oral aft	0,64 ± 1,97	0,10 ± 0,01	0,271
Genital ülser	0,19 ± 0,20	1,51 ± 3,46	0,72
PPE	0,17 ± 0,12	0,88 ± 2,46	0,395
Üveit	1,07 ± 2,98	0,24 ± 0,23	0,634
DVT	0,25 ± 0,21	0,61 ± 1,98	0,937
Tromboflebit	0,22 ± 0,20	0,63 ± 2	0,980
Artrit	1,10 ± 2,97	0,22 ± 0,16	0,488
Paterji	1,13 ± 2,97	0,20 ± 0,22	0,475
Nörolojik tutulum	0,10 ± 0,01	0,6 ± 1,9	0,387

Behçet hastalarında klinik bulgulara göre serum IL-36Ra düzeyleri değerlendirildi (Tablo 4.9). Oral aftı olan hasta grubunda serum IL-36Ra düzeyleri 18,29 ± 10,49 pg/ml, oral aftı olmayan hasta grubunda 12,63 ± 7,35 pg/ml saptandı. Oral aftı olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu **(p=0,018).**

Genital ülseri olan hasta grubunda serum IL-36Ra düzeyleri 16,09 ± 8,64 pg/ml iken genital ülseri olmayan grupta 12,99 ± 11,51 pg/ml saptandı. Genital ülser olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,093).

Papülopüstüler erüpsiyon olan hasta grubunda serum IL-36Ra düzeyleri ise 14,69 ± 8,72 pg/ml, olmayan grupta 16,31 ± 10,33 pg/ml bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p= 0,512).

Üveiti olan hasta grubunda serum IL-36Ra düzeyleri 13,78 ±10,16 pg/ml, olmayan grupta ise 16,95 ± 8,38 pg/ml bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p= 0,058).

Geçirilmiş derin ven trombozu öyküsü olan hasta grubunda serum IL-36Ra düzeyleri 11,93 ± 8,75 pg/ml bulunmuştur. Derin ven trombozu olmayan hasta grubunda serum IL-36Ra düzeyleri 16,84 ± 9,34 pg/ml bulunmuştur. Derin ven trombozu öyküsü olan ve olmayan hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p= 0,062).

Tromboflebit öyküsü olan hasta grubunda serum IL-36Ra düzeyleri 14,30 ± 11,11 pg/ml iken tromboflebiti olmayan hasta grubunda serum IL-36Ra düzeyleri 15,63 ± 9 pg/ml bulunmuştur. Behçet hastalarında tromboflebit öyküsü olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p= 0,411).

Artriti olan hasta grubunda serum IL-36Ra düzeyleri 15,69 ± 10,05 pg/ml, olmayan grupta ise 15,23 ± 9,21 pg/ml bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (p= 0,866).

Paterji pozitifliği saptanan grupta serum IL-36Ra düzeyleri 17,06 ± 11,39 pg/ml, paterjisi negatif olan grupta ise 14,70 ± 8,51 pg/ml bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (p= 0,384).

Nörolojik tutulumu olan hastalarda serum IL-36Ra düzeyleri 25,45 ± 11,58 pg/ml, nörolojik tutulumu olmayan hastalarda ise serum IL-36Ra düzeyleri 14,45 ± 8,71 pg/ml olarak saptandı. Nörolojik tutulumu olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi **(p= 0,011).**

Tablo 4 9: Behçet hastalarında klinik bulgular ve IL-36Ra düzeyleri

	IL- 36Ra pg/ml Ortalama ± SS		
Klinik bulgular	Olan	Olmayan	p
Oral aft	18,29 ± 10,49	12,63 ± 7,35	**0,018***
Genital ülser	16,09 ± 8,64	12,99 ± 11,51	0,093
PPE	14,69 ± 8,72	16,31 ± 10,33	0,512
Üveit	13,78 ± 10,16	16,95 ± 8,38	0,058
DVT	11,93 ± 8,75	16,84 ± 9,34	0,062
Tromboflebit	14,30 ± 11,11	15,63 ± 9	0,411
Artrit	15,69 ± 10,05	15,23 ± 9,21	0,866
Paterji	17,06 ± 11,39	14,70 ± 8,51	0,384
Nörolojik tutulum	25,45 ± 11,58	14,45 ± 8,71	**0,011***

*p <0,05

Aktif Behçet hastaları klinik bulguları ve IL-36Ra düzeylerine göre değerlendirildi (Tablo 4.10). Aktif Behçet hastalarında, oral aftı olan grupta serum IL-36Ra düzeyleri 18,84 ± 10,83 pg/ml, oral aftı olmayan grupta ise serum IL-36Ra düzeyleri 13,44 ± 9,28 pg/ml saptandı (p= 0,271).

Aktif Behçet hastalarında, genital ülseri olan grupta serum IL-36Ra düzeyleri 18,06 ± 9,91 pg/ml, genital ülseri olmayan grupta serum IL-36Ra düzeyleri 17 ± 13,21 pg/ml saptandı (p= 0,816).

Papülopüstüler erüpsiyonu olan aktif Behçet hastalarında, serum IL-36Ra düzeyi 17,14 ± 10,62 pg/ml, olmayan grupta 18,41 ± 10,94 pg/ml bulundu (p=0,744).

Aktif Behçet hastalarında, üveiti olan grupta serum IL-36Ra düzeyleri 18,71 ± 13,70 pg/ml, üveiti olmayan grupta serum IL-36Ra düzeyleri 17,29 ± 8,88 pg/ml saptandı (p= 0,773).

Aktif Behçet hastalarında, derin ven trombozu öyküsü olan grupta serum IL-36Ra düzeyleri 16,98 ± 12,79 pg/ml saptandı. Derin ven trombozu olmayan aktif Behçet hastalarında serum IL-36Ra düzeyleri 17,99 ± 10,34 bulunmuştur (p= 0,839).

Aktif Behçet hastalarında, tromboflebiti olan grupta serum IL-36Ra düzeyleri 18,63 ± 12,46 pg/ml, tromboflebiti olmayan grupta serum IL-36Ra düzeyleri 17,55 ± 10,32 pg/ml saptandı. Aktif Behçet hastalarında tromboflebit öyküsü olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (p= 0,817).

Artriti olan aktif Behçet hastalarında serum IL-36Ra düzeyleri 17 ± 11,84 pg/ml, artriti olmayan hasta grubunda serum IL-36Ra düzeyleri 18,23 ± 10,2 pg/ml bulunmuştur (p= 0,764).

Paterji pozitifliği saptanan aktif Behçet hastalarında serum IL-36Ra düzeyleri 18,84 ± 13,11 pg/ml, paterji pozitifliği olmayan aktif hasta grubunda serum IL-36Ra düzeyleri 17,22 ± 9,32 pg/ml bulunmuştur (p= 0,693)

Nörolojik tutulumu olan aktif Behçet hastalarında IL-36Ra düzeyi 26,9 ± 12,84 pg/ml, nörolojik tutulumu olmayan grupta ise 16,45 ± 9,83 pg/ml bulunmuştur (p=0,141).

Tablo 4 10: Aktif Behçet hastalarında klinik bulgular ve IL-36Ra düzeyleri

	IL- 36Ra pg/ml Ortalama ± SS		
Klinik bulgular	Olan	Olmayan	p
Oral aft	18,84 ± 10,83	13,44 ± 9,28	0,271
Genital ülser	18,06 ± 9,91	17 ± 13,21	0,816
PPE	17,14 ± 8,72	18,41 ± 10,94	0,744
Üveit	13,78 ± 10,62	17,29 ± 8,88	0,773
DVT	18,71 ± 13,70	17,99 ± 10,34	0,839
Tromboflebit	16,98 ± 12,79	17,55 ± 10,32	0,817
Artrit	17 ± 11,84	18,23 ± 10,2	0,764
Paterji	18,84 ± 13,11	17,22 ± 9,32	0,693
Nörolojik tutulum	26,9 ± 12,84	16,45 ± 9,83	0,141

Serum IL-36α ve IL-36Ra düzeyleri ile sedimentasyon ve CRP düzeyleri karşılaştırıldı. IL-36α düzeyleriyle sedimentasyon ve CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (sırası ile p= 0,601, r=0,069 ve p= 0,769, r= 0,039). IL-36Ra ile sedimentasyon arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (r= 0,206 p= 0,115). Ancak, IL-36Ra ile CRP arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır **(r= 0,261 p= 0,044)** (Tablo 4.11).

Tablo 4 11: IL-36α ve IL-36 Ra'nın sedimentasyon ve CRP ile ilişkisi

	IL 36α		IL-36 Ra	
	Spearman Korelasyon Katsayısı (r)	p	Spearman Korelasyon Katsayısı (r)	p
Sedimentasyon	0,069	0,601	0,206	0,115
CRP	0,039	0,769	0,261	**0,044***

*p< 0,05

5. TARTIŞMA

BH arter ve venleri, her çapta damarı tutan, ataklar ve remisyonlarla seyreden, rekürren oral ülser, genital ülser, oküler tutulum, eklem, deri, gastrointestinal, nörolojik, vasküler sistem tutulumu yapabilen sistemik bir vaskülittir. Hastalığın etyolojisi hala belli değildir [42].

IL-1 sitokin ailesi, immün sistemin düzenlenmesinde ve proinflamatuvar mediatörlerin, integrinlerin ekspresyonunu düzenleyerek inflamasyonda önemli rol oynar [114, 115]. IL-1α ve β gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımıyla vazodilatasyon tetiklenir ve doku hasarı olan bölgelere nötrofil ve monosit göçü gerçekleşir. Ayrıca, IL-1β prostoglandin E2 sentezini arttırır, Th 17 diferansiyasyonunu ve sitokin salınımını uyarır. Kıkırdak ve kemik dokuda da katabolik etki gösterir [116].

IL-1'in patogenezinde rol oynadığı düşünülen hastalıklar arasında; nadir görülen herediter otoinflamatuvar hastalıklar (ailesel akdeniz ateşi, kriyoprin ilişkili periyodik sendrom, piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum ve akne sendromu), gut, pseudogut, osteoartrit ve Still hastalığı sayılabilir [106, 116]. IL-1 romatoid artritdeki, immün cevapta, inflamasyonda ve doku hasarında rol oynar [114]. Sjögren hastalığı, tip 2 DM ve interstisyel akciğer hastalığı IL-1'in hastalık patogenezinde rol oynadığı düşünülen diğer hastalıklardır [117].

Behçet hastalığındaki inflamasyonda da IL-1 ailesi önemlidir. Behçet hastalarının serumlarında ve sinoviyal sıvılarında IL-1 düzeyleri artmıştır [117]. Ayrıca, IL-1 tek nüklotid polimorfizmleri (SNP) de Behçet hastalığı patogenezinde IL-1'in rol aldığını göstermiştir [55]. IL-1 ailesi üyesi, IL-33 de aktif Behçet hastalarında, inaktif ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur [60, 118]. IL-1 reseptör antagonisti, anakinra tedavisiyle Behçet hastalarının semptomlarında düzelme görülmüştür [117].

IL-1 ailesinin yeni tanımlanan üyelerinden, IL-36α, IL-36β, IL-36γ ve IL-36Ra, doğal ve kazanılmış bağışıklıkta rol oynar. IL-36 stimulasyonu sonucu, çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ve T hücre proliferasyonu artar [9]. IL-36'nın psöriazis, inflamatuvar artritler, sistemik lupus eritematozus, Sjögren ve inflamatuvar

bağırsak hastalıklarının patogenezinde rolü olup olmadığını aydınlatmak için birçok çalışma yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar; IL-36α'nın psöriaziste ve inflamatuvar artritlerde rolü olduğunu düşündürürken, IL-36γ'nın hava yolu inflamasyonunda, IL-36β'nın ise obezite ilişkili inflamasyonda rol oynadığını düşündürmektedir [119].

Sjögren hastalarında yapılan bir çalışmada serum IL-36α düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. IL-36Ra ise kontrol grubuna göre daha düşük izlenmiştir [15]. Sistemik lupus eritematozus hastalarında serum IL-36α düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca IL-36α düzeyleri ve hastalık aktivitesi arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur [16].

Bu çalışma Behçet hastalarında serum IL-36α ve IL-36 Ra düzeylerini, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştıran ilk çalışmadır. Behçet hastalığı etyopatogenezinde IL-36α ve IL-36Ra'nın rolü araştırılmıştır.

Bizim çalışmamızda IL-36α düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. IL-36Ra düzeyi Behçet hastalarında kontrol grubuna göre daha düşüktür ama arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalık aktivitesine göre değerlendirildiğinde ise aktif hasta grubunda IL-36Ra düzeyi inaktif hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Hastalık aktivitesi ile IL-36α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aktif hasta ile kontrol grubu, inaktif hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında da IL-36α ve IL-36 Ra düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Çalışmalarda psöriazisli hastalarda IL-36 ailesinin üyelerinin ekspresyonun eksikliğinde, IL 17 üreten γδ T hücrelerinde ve nötrofil ve makrofaj göçünde azalma görülmüş ve IL 36 reseptör -/- olan fareler psöriazisten korunmuştur [120]. IL -36α ve IL-36γ düzeyleri ile IL-17, IL-23, TNF-α ve IFN-γ arasında güçlü bir ilişki izlenmiştir [108]. Psöriazisli hastalarda, kontrol grubuna göre IL-36Ra, IL-36α, IL-36β ve IL-36γ düzeylerinin arttığı gösterilmiştir [121]. Bizim çalışmamızda kutanöz tutulumu olan Behçet hastalarında IL-36α düzeyleri diğer gruplara göre yüksek bulunmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Psöriazisli hastalarda IL-17 ile stimule edilen keratinositlerin IL-36Ra ekspresyonu sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuştur [9]. Bizim çalışmamızda

da oral aftı olan hasta grubunda IL-36Ra düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ancak papülopüstüler erüpsiyon gibi mukokutanöz bulgular ve IL-36 Ra arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

Düzgün N ve arkadaşlarının IL-1 ve IL-1Ra'nın Behçet hastalığındaki rolünü belirlemeyi amaçladıkları bir çalışmada; kontrol grubuna göre aktif ve inaktif Behçet hastalarında serum IL-1β ve IL-1Ra düzeyleri yüksek bulunmuştur [122]. Bir diğer çalışmada da Behçet hastalarının sinoviyal sıvılarında sitokin düzeyleri romatoid artrit ve osteoartritli hastalarla karşılaştırılmıştır. Behçet hastalarının, IL-1β ve IL-1Ra düzeyleri osteoartritli hastalardan yüksek saptanmıştır [123]. Bizim çalışmamızda ise IL-1 ailesinin yeni üyesi olan IL-36α ve IL-36Ra Behçet hastaları ve kontrol grubunda benzer saptanmıştır.

Frey S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada psöriatik artrit ve romatoid artritli hastaların sinoviyumundaki IL-36α ekspresyonu, osteoartritli hastalarınkinden daha yüksek saptanmıştır. IL-36 reseptörü ve IL-36 Ra ekspresyonu arasında üç grup arasında fark izlenmemiştir [14]. Farelerde yapılan bir çalışmada, kollajenle uyarılmış artrit modellemesinde IL-36α, β, γ ve IL-36Ra mRNA düzeyleri yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada romatoid artritli hastaların IL-36α, β ve IL-36Ra protein düzeyleri incelenmiş ve osteoartritli hastalardan yüksek bulunmuştur [124]. Buna karşılık yapılan diğer bir çalışmada; insan sinoviyal fibroblast ve insan artiküler kondrositlerinde IL-36 reseptörünün eksprese edildiği gözlenmesine rağmen, inflame insan ve fare eklem dokusunda IL 36β düzeylerinde artış görülmemiştir. Romatoid artrit, osteoartrit ve septik şoktaki hastalarla sağlıklı kontrollerin serum IL-36β düzeyleri de benzer izlenmiştir [125]. Derer A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada farelerde TNF ile indüklenmiş artrit modellemesinde IL-36 düzeyleri incelenmiştir. TNF ile indüklenmiş artritli farelerde IL-36α ve IL-36 reseptör düzeyleri normal farelere göre yüksek, IL-36Ra düzeyleri ise benzer bulunmuştur. TNF ile indüklenmiş artritli farelere anti-IL-36 reseptör antagonisti verildikten sonra hastalık ciddiyetinde herhangi bir değişiklik izlenmemiştir [126]. Bunlar sonucunda IL-36'nın sinoviyal inflamasyonun bir mediatörü olmadığı düşünülmüştür [127]. Bizim çalışmamızda da artriti olan hastalarda olmayanlara göre IL-36α düzeyleri yüksek olmasına rağmen arada

istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. IL-36Ra düzeyleri ise artriti olan ve olmayan grupta benzerdir.

Beyin hücrelerinde yapılan bir çalışmada astrosit ve mikroglialarda IL-1Rrp2 (IL-36 reseptörü) eksprese edilirken, nöronlarda bu ekspresyon izlenmemiştir [128]. Karumbaiah L. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, beyin mikromotionunun simule edildiği bir hayvan modelinde; IL-36Ra düzeyinde astrositlerde 1018 kat, mikroglialarda 236 kat artış gözlenmiştir. Aynı çalışmada erişkin farelere mikrodalga elektrot yerleştirildikten sonra IL-36Ra düzeylerinde artış görülmüştür [129]. Bizim çalışmamızda da nörolojik tutulumu olan Behçet hastalarında IL-36Ra düzeyi, nörolojik tutulumu olan hastalarda, nörolojik tutulumu olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Literatürdeki tek hayvan çalışması ile benzerlik göstermektedir.

Nishida A. ve arkadaşları inflamatuvar bağırsak hastalığı nedeniyle takipli hastaların inflame mukozalarında IL-36α ve IL-36γ düzeylerinin arttığını göstermiştir [130]. Russel S. E. ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada da ülseratif kolitli hastalarda IL-36α düzeyleri yüksek bulunmuştur [131]. Bizim çalışmamızda enteroBehçet ve diğer hastalık grupları arasında IL-36α ve IL-36Ra düzeyler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

IL-1 ailesinin yeni üyeleri olan IL-36α ve IL-36Ra'nın pek çok inflamatuvar hastalığın patogenezinde rolü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [108, 113]. Her ne kadar etyolojisi ve patogenezi aydınlatılamamışsa da, Behçet hastalığında IL-1 ailesinin patogenezde rolü olduğu ileri sürülüyor [117]. Bu bağlamda IL-36α ve IL-36Ra'nın da patogenezde rolü olabileceği göz ardı edilemez. Her ne kadar bu çalışmada klinik ve laboratuvar sonuçlarla olan kuvvetli ilişkisi gösterilememiş olsa da vaka sayısının daha fazla olduğu bir çalışmada, farklı sonuçlar elde edilebilir.

Bu çalışma Behçet hastalarında serum IL-36α ve IL-36Ra düzeylerini araştıran literatürdeki ilk çalışmadır. Bizim sonuçlarımıza göre, IL-36α ile klinik bulgular ve hastalık aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak IL-36Ra ile oral aft, nörolojik tutulum, hastalık aktivitesi ve CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. IL-36α ve IL-36Ra'nın Behçet hastalığının patogenezindeki öneminin belirlenmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. ÖZET
BEHÇET HASTALARINDA SERUM İNTERLÖKİN 36 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ VE SERUM İNTERLÖKİN 36 ALFA'NIN PATOGENEZDEKİ ÖNEMİ

Giriş: Behçet Hastalığı (BH), rekürren oral ülser, genital ülser, oküler, eklem, deri, gastrointestinal, nörolojik, vasküler sistem tutulumu yapabilen sistemik bir vaskülittir. Etyopatogenezde hücresel ve humoral immünitenin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmada interlökin (IL)-1 sitokin ailesinin yeni üyelerinden IL-36α ve IL-36 reseptör antagonistinin (Ra) BH patogenezindeki önemi araştırıldı.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya ‟Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'' tanı kriterlerini karşılayan 60 Behçet hastası ve 20 sağlıklı kontrol dahil edildi. Serum IL-36α ve IL-36Ra düzeyleri sandviç ELISA yöntemiyle değerlendirildi.

Bulgular: Behçet hastalarında serum IL-36α düzeyi 0,39 ±1,30 ng/ml, kontrol grubunda ise 0,13± 0,08 ng/ml, serum IL-36Ra düzeyi ise Behçet hastalarında 15,36 ± 9,37 pg/ml, kontrol grubunda ise 17,9 ± 13,03 pg/ml saptandı. Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında IL-36α ve IL-36Ra düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Aktif Behçet hastalarında IL-36α düzeyi 0,53 ± 1,78 ng/ml, inaktif Behçet hastalarında 0,25 ± 0,34 ng/ml saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Aktif Behçet hastalarında IL-36Ra düzeyi (17,80 ± 10,63 pg/ml), inaktif Behçet hastalarına (12,77 ± 7,12 pg/ml) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p= 0,037). Oral aftı ve nörolojik tutulumu olan Behçet hastalarında IL-36Ra düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırası ile p= 0,018 ve p= 0,011). C-reaktif protein ve IL-36Ra arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki ortaya çıktı (r=0,261 p=0,044).

Sonuç: Aktif Behçet hastalarında serum IL-36Ra düzeyleri yüksektir. Özellikle oral aftı ve nörolojik tutulumu olan hastalarda IL-36Ra düzeylerinin yüksekliği belirgindir. Bu nedenlerle IL-36Ra'nın Behçet hastalığı patogenezinde rol oynadığı düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: IL-36 alfa, IL-36 reseptör antagonisti, Behçet hastalığı

7. SUMMARY

THE IMPORTANCE OF THE PATHOGENESIS THE SERUM LEVELS OF INTERLEUKIN-36 RECEPTOR ANTAGONIST AND INTERLEUKIN-36 ALPHA IN BEHCET'S PATIENTS

Introduction: Behcet's disease (BD) is a systemic vasculitis characterized by recurrent oral ulcers, genital ulcers, ocular lesions and others manifestations, including joint, skin, gastrointestinal, neurological and vascular involvement. It is thought that cellular and humoral immunity plays an important role in etiopathogenesis. We also investigated the importance of IL-36α and IL-36 receptor antagonist (Ra) in the pathogenesis of BD from new members of the interleukin (IL) -1 cytokine family.

Materials and Methods: This study included 60 patients with Behcet's disease, who met the criteria of "International Behçet Disease Study Group" diagnostic criteria. 20 people were selected as the control group. Serum IL-36α and IL-36Ra levels were assessed by sandwich ELISA.

Results: In patients with Behcet's disease serum IL-36α level was 0,39 ± 1,30 ng/ml, whereas in the control group 0,13 ± 0,08 ng/ml was detected. Serum IL-36Ra levels were 15,36 ± 9,37 pg /ml in Behçet's patients and 17,9 ± 13,03 pg /ml in the control group. There was no statistically significant difference between IL-36α and IL-36Ra levels in patients with Behcet's disease and control group. Serum IL-36α levels were 0.53 ± 1.78 ng/ml in active Behcet's disease and 0,25 ± 0,34 ng/ml in patients with inactive Behçet's disease and no statistically significant difference was observed between them. The levels of IL-36Ra were significantly higher in patients with active Behçet's disease (17,80 ± 10,63 pg/ml) than those with inactive Behçet's disease (12,77 ± 7,12 pg/ml) (p = 0,037). IL-36Ra levels were significantly higher in Behçet's patients with oral ulcers and neurological involvement (p = 0.018 and p = 0.011, respectively). There was a statistically significant relationship between C-reactive protein and IL-36Ra (r = 0.261 p = 0.044).

Conclusion: Serum IL-36Ra levels are high in patients with active Behçet's disease. Particularly,the level of IL-36Ra were higher in patients with oral ulcers and neurological involvement. For these reasons, it may be thought that IL-36Ra plays a role in the pathogenesis of Behçet's disease.

Key words: IL-36 alpha, IL-36 receptor antagonist, Behcet's disease

8. KAYNAKLAR

1. Behcet H. Uber rezidivierende, aphthose, durch ein Virus verursachte Geschwure, am Mund, am Auge und an den Genitalien. Dermatol Wochenschr. 1937; 105: 1152–1157.
2. Alpsoy E. Behcet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. J Dermatol. 2016; 43(6): 620-32.
3. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. Surv Ophthalmol. 2005; 50(4): 297-350.
4. Hamzaoui K, et al. Cytokine profile in Behcet's disease patients. Relationship with disease activity. Scand J Rheumatol, 2002; 31(4): 205-10.
5. Karadağ R, K.C., Totan Y, et all. Comparison of serum levels of IL-6, IL-8, TNF-α, C reactive protein and heat shock protein 70 in patients with active or inactive Behçet's disease. Turk J Med Sci. 2010; 40 (1): 57-62.
6. Raziuddin S, a.-D.A., Bahabri S, et al. Divergent cytokine production profile in Behçet's disease. Altered Th1/Th2 cell cytokine pattern. J Rheumatol. 1998; 25: 329-33.
7. Chi W., et al. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behcet patients with active uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008; 49(7): 3058-64.
8. Smith D.E., et al. Four new members expand the interleukin-1 superfamily. J Biol Chem. 2000; 275(2): 1169-75.
9. Gresnigt MS, v.d.V.F. Biology of IL-36 cytokines and their role in disease. Semin Immunol. 2013; 25: 458-465.
10. Carrier Y., et al. Inter-regulation of Th17 cytokines and the IL-36 cytokines in vitro and in vivo: implications in psoriasis pathogenesis. J Invest Dermatol. 2011; 131(12): 2428-37.
11. Song H.S., et al. Immunohistochemical Comparison of IL-36 and the IL-23/Th17 Axis of Generalized Pustular Psoriasis and Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. Ann Dermatol. 2016; 28(4): 451-6.
12. Towne J.E. and J.E. Sims. IL-36 in psoriasis. Curr Opin Pharmacol. 2012; 12(4): 486-90.
13. Marrakchi S., et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. N Engl J Med. 2011; 365(7): 620-8.
14. Frey S., et al. The novel cytokine interleukin-36alpha is expressed in psoriatic and rheumatoid arthritis synovium. Ann Rheum Dis. 2013; 72(9): 1569-74.
15. Ciccia F., et al. Interleukin-36alpha axis is modulated in patients with primary Sjogren's syndrome. Clin Exp Immunol. 2015; 181(2): 230-8.
16. Chu M., et al. Elevated Expression and Pro-Inflammatory Activity of IL-36 in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Molecules. 2015; 20(10): 19588-604.
17. Alpsoy E. Behçet Hastalığı. Turkderm. 2009; 23 Özel Sayı 2: 21-3.
18. A., F. Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. Br J Ophthalmol. 1956; 40(6): 355-357.

19. Zouboulis CC, Keitel W. A historical review of early descriptions of Adamantiades-Behcet's disease. J Invest Dermatol. 2002; 119(1): 201-5.
20. Gürler A, T.B. Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet 20 Şubat 1889 – 18 Mart 1948. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2011; 64(Ek 3): 1-4.
21. Düzgün N, Behçet hastalığının tarihçesi. Aktüel tıp Dergisi. 1997; Behçet Hastalığı sayısı 2: 62-65.
22. Önder M., Behçet Hastalığı Epidemiyolojisi. TURKDERM. 2009; 43 Özel Sayı 2: 28-31.
23. Demirhindi O, Y.H., Binyıldız P,et al. Silivri Fener Koyu ve yoresinde Behcet Hastalıgı sıklıgı ve bu hastalıgın toplum icinde taranmasında kullanılabilecek bir yontem. Cerrahpasa Tıp Fak Derg. 1981; 12: 509–514.
24. Yurdakul S, G.I., Tuzun Y, et al. The prevalence of Behcets syndrome in a rural area in northern Turkey. J Rheumatol. 1988; 15: 820-822.
25. Idil A., et al. The prevalence of Behcet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. Ophthalmic Epidemiol. 2002; 9(5): 325-31.
26. Azizlerli G., et al. Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey. Int J Dermatol. 2003; 42(10): 803-6.
27. Cakir N., et al. Prevalence of Behcet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. Clin Exp Rheumatol. 2004; 22(4 Suppl 34): S53-5.
28. Colgecen E., et al. The prevalence of Behcet's disease in a city in Central Anatolia in Turkey. Int J Dermatol. 2015; 54(3): 286-9.
29. Hatemi G., et al., Behcet's syndrome: a critical digest of the 2014-2015 literature. Clin Exp Rheumatol. 2015; 33(6 Suppl 94): S3-14.
30. Moghimi N., et al., WHO-ILAR COPCORD study (stage 1, urban study) in Sanandaj, Iran. Clin Rheumatol. 2015; 34(3): 535-43.
31. Fain O., et al. Neonatal Behcet's disease. Am J Med. 1995; 98(3): 310-1.
32. Chang Y.S., Y.H. Yang, and B.L. Chiang, Neonatal Behcet's disease without maternal history. Clin Rheumatol. 2011; 30(12):1641-5.
33. Antonelou M. and N. Braha, Transient neonatal Behcet's disease. BMJ Case Rep. 2013; 2013.
34. Yazici H., et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. Ann Rheum Dis. 1984; 43(6): 783-9.
35. Hamzaoui A., et al. Comparison of clinical features of Behcet disease according to age in a Tunisian cohort. Acta Med Iran. 2014; 52(10): 748-51.
36. Cho S.B., S. Cho, and D. Bang. New insights in the clinical understanding of Behcet's disease. Yonsei Med J. 2012; 53(1):35-42.
37. Tursen U., A. Gurler, and A. Boyvat. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. Int J Dermatol. 2003; 42(5): 346-51.
38. Bonitsis N.G., et al. Gender-specific differences in Adamantiades-Behcet's disease manifestations: an analysis of the German registry and meta-analysis of data from the literature. Rheumatology (Oxford). 2015; 54(1): 121-33.
39. Balta I., et al. Demographic and clinical features of 521 Turkish patients with Behcet's disease. Int J Dermato. 2014; 53(5): 564-9.

40. Skef W., M.J. Hamilton, and T. Arayssi, Gastrointestinal Behcet's disease: a review. World J Gastroenterol. 2015; 21(13): 3801-12.
41. Düzgün N. Behçet Hastalığı Patogenezi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2011; 64: 7-12
42. Zeidan, M.J., et al. Behcet's disease physiopathology: a contemporary review. Auto Immun Highlights. 2016; 7(1): p. 4.
43. Özbalkan Z, Ş.A.B. Behçet Hastalığı. Hacettepe Tıp Dergisi. 2006; 37: 14-20.
44. de Menthon, M., et al. HLA-B51/B5 and the risk of Behcet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. Arthritis Rheum. 2009; 61(10): p. 1287-96.
45. Sakane T. and M. Takeno. Novel approaches to Behcet's disease. Expert Opin Investig Drugs. 2000; 9(9): 1993-2005.
46. Ermakova N.A., et al. Frequency of HLA in patients with Behcet's disease and association with occlusive retinal vasculitis. Adv Exp Med Biol. 2003; 528: 231-3.
47. Choukri F., et al. HLA-B phenotype modifies the course of Behcet's disease in Moroccan patients. Tissue Antigens. 2003; 61(1): 92-6.
48. Gul A., et al. Lack of association of HLA-B*51 with a severe disease course in Behcet's disease. Rheumatology (Oxford). 2001; 40(6): 668-72.
49. Rajendram R. and N.A. Rao. Molecular mechanisms in Behcet's disease. Br J Ophthalmol. 2003; 87(10): 1199-200.
50. Akman A., et al. TNF-alpha gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behcet's disease. Br J Dermatol. 2006; 155(2): 350-6.
51. Ates A., et al. Lack of association of tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms with disease susceptibility and severity in Behcet's disease. Rheumatol Int. 2006; 26(4): 348-53.
52. Atagunduz P., T. Ergun, and H. Direskeneli. MEFV mutations are increased in Behcet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. Clin Exp Rheumatol. 2003; 21(4 Suppl 30): S35-7.
53. Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. Ann Rheum Dis. 2001; 60(11): 996-1002.
54. Suzuki Y., et al. Increased peripheral blood gamma delta+ T cells and natural killer cells in Behcet's disease. J Rheumatol. 1992; 19(4): 588-92.
55. Zhou Z.Y., et al. Cytokines and Behcet's disease. Autoimmun Rev. 2012; 11(10): 699-704.
56. Mazzoccoli G., et al. Behcet syndrome: from pathogenesis to novel therapies. Clin Exp Med. 2016; 16(1): 1-12.
57. Pay S., et al. Synovial proinflammatory cytokines and their correlation with matrix metalloproteinase-3 expression in Behcet's disease. Does interleukin-1beta play a major role in Behcet's synovitis? Rheumatol Int. 2006.; 26(7): 608-13.
58. Karasneh J., et al., Association of specific interleukin 1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behcet's disease. Rheumatology (Oxford). 2003; 42(7): 860-4.
59. Akman A, E.N.C., Kacaroglu H, et al. Relationship between periodontal findings and specific polymorphisms of interleukin-1 and -1 in Turkish patients with Behçet's disease. Arch Dermatol Res. 2008; 300: 19-26.

60. Kim D.J., et al., Serum level of interleukin-33 and soluble ST2 and their association with disease activity in patients with Behcet's disease. J Korean Med Sci. 2013; 28(8): 1145-53.
61. Vitale A., et al. Interleukin-1 Inhibition in Behcet's disease. Isr Med Assoc J. 2016; 18(3-4): 171-6.
62. Sugita S., et al. Inhibition of Th17 differentiation by anti-TNF-alpha therapy in uveitis patients with Behcet's disease. Arthritis Res Ther. 2012; 14(3): R99.
63. Borhani Haghighi, A., et al., CSF levels of cytokines in neuro-Behcet's disease. Clin Neurol Neurosurg. 2009; 111(6): 507-10.
64. Akman Demir G., et al. Interleukin-6 in neuro-Behcet's disease: association with disease subsets and long-term outcome. Cytokine. 200;. 44(3): 373-6.
65. Addimanda O., et al. Tocilizumab for severe refractory neuro-Behcet: three cases IL-6 blockade in neuro-Behcet. Semin Arthritis Rheum. 2015; 44(4): 472-5.
66. Akkurt Z.M., et al. Serum Cytokine Levels in Behcet's Disease. J Clin Lab Anal. 2015; 29(4): 317-20.
67. Frassanito M.A., et al. Th1 polarization of the immune response in Behcet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. Arthritis Rheum. 1999; 42(9): 1967-74.
68. Chi W., et al. Production of interleukin-17 in Behcet's disease is inhibited by cyclosporin A. Mol Vis. 2010; 16: 880-6.
69. Aydintug A.O., et al. Antibodies to endothelial cells in patients with Behcet's disease. Clin Immunol Immunopathol. 1993; 67(2): 157-62.
70. Direskeneli H., et al. Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behcet's disease. Clin Rheumatol. 1995; 14(1): 55-61.
71. Matsui T., et al. Autoantibodies to T cell costimulatory molecules in systemic autoimmune diseases. J Immunol. 1999; 162(7): 4328-35.
72. Matsui T., et al. Detection of autoantibodies to killer immunoglobulin-like receptors using recombinant fusion proteins for two killer immunoglobulin-like receptors in patients with systemic autoimmune diseases. Arthritis Rheum. 200;. 44(2): 384-8.
73. Orem A., et al. The evaluation of autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein (LDL), susceptibility of LDL to oxidation, serum lipids and lipid hydroperoxide levels, total antioxidant status, antioxidant enzyme activities, and endothelial dysfunction in patients with Behcet's disease. Clin Biochem. 2002; 35(3):. 217-24.
74. Feng X.G., et al. Antikinectin autoantibody in Behcet's disease and several other autoimmune connective tissue diseases. Clin Exp Rheumatol. 2007; 25(4 Suppl 45): S80-5.
75. Ozoran K., et al. Fibronectin and circulating immune complexes in Behet's disease. Rheumatol Int. 1996; 15(6): 221-4.
76. Ureten K., et al. Neutrophil CD64 expression in Behcet's disease. J Rheumatol. 2005; 32(5): 849-52.
77. Ateş A., et al. Serum-soluble selectin levels in patients with Behcet's disease. Clin Rheumatol. 2007; 26(3): 411-7.

78. Lee M.T., et al. Interferon-beta and adhesion molecules (E-selectin and s-intracellular adhesion molecule-1) are detected in sera from patients with retinal vasculitis and are induced in retinal vascular endothelial cells by Toll-like receptor 3 signalling. Clin Exp Immunol. 2007; 147(1): 71-80.
79. Canete J.D., et al. Distinct synovial immunopathology in Behcet disease and psoriatic arthritis. Arthritis Res Ther. 2009; 11(1): R17.
80. Everekliogl C., et al. Increased nitric oxide production in patients with Behcet's disease: is it a new activity marker? J Am Acad Dermatol. 2002; 46(1): 50-4.
81. Everekliogl C., et al. The pathophysiological significance of red blood cell nitric oxide concentrations in inflammatory Behcet's disease. Mediators Inflamm. 2003; 12(4): 255-6.
82. La Regina M., et al. Homocysteine in vascular Behcet disease: a meta-analysis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010; 30(10): 2067-74.
83. Cekmen M., et al. Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behcet's syndrome. Int J Dermatol. 2003; 42(11): 870-5.
84. Leiba M. et al. Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behçet's disease. Ann Rheum Dis. 2004; 63(11): 445-9.
85. Boyvat A. Behçet Hastalığında Mukokutanöz Belirtiler. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2011; 64 (ek3): 19-26.
86. Alpsoy E. Behçet Hastalığının Deri ve Mukoza Belirtileri. Turkderm. 2003; 37: 92-99.
87. Sarica Kucukoglu R., et al. Vascular involvement in Behcet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. Int J Dermatol, 2006. 45(8): 919-21.
88. Özyazgan Y. Behçet Hastalığında Göz Tutulumu Turkderm. 2009; 43 özel sayı 2: 48-53.
89. Batıoğlu F. Behçet Hastalığında Göz Tutulumu. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2011; 64 (Ek 3): 27-31.
90. Yücesan C. Nöro-Behçet Hastalığı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2011; 64 (Ek 3): 53-57.
91. Benamour S., et al. [Neurological involvement in Behcet's disease. 154 cases from a cohort of 925 patients and review of the literature. Rev Neurol. 2006; 162(11): 1084-90.
92. Kalra S., et al. Diagnosis and management of Neuro-Behcet's disease: international consensus recommendations. J Neurol. 2014; 261(9): 1662-76.
93. Köksoy C, U.B. Behçet Hastalarındaki Vaskuler Sistem Tutulumu. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2011; 64 (Ek 3): 45-48.
94. Kınıklı G. Behçet Hastalığında Kas-İskelet Sistem Bulguları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2011; 64 (Ek 3): 49-51.
95. Nergizoğlu G. Behçet Hastalığı ve Böbrek. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 2011; 64 (Ek 3): 69-72.
96. Altiparmak M.R., et al. Glomerulonephritis in Behcet's disease: report of seven cases and review of the literature. Clin Rheumatol. 2002; 21(1): 14-8.
97. Gökçe M. İ., Ç.G. Behçet Hastalığının Ürogenital Sistem Üzerine Etkileri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2011; 64 (Ek 3) 67-68.
98. Boyvat A. Behçet Hastalığında Tanı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2011; 64 (Ek 3): 73-78.

99. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. Lancet. 1990; 335(8697): 1078-80.
100. International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's, D. The International Criteria for Behcet'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.
101. Türsen Ü. Behçet Hastalığında Aktivite Belirteçleri. Turkderm. 2009; 43 özel sayı 2: 74-86.
102. Neves FS, M.J., Kowalski SC, Goldenstein-Schainberg C, Lage LV, Gonçalves CR. Cross-cultural adaptation of the Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF) to Brazilian Portuguese language. Clin Rheumatol. 2007. 26: p. 1263-7.
103. Hyo Jin Choi, M.R.S., Hee Jung Ryu, Han Joo Baek, Validation and reliability of a Behçet's Syndrome Activitiy Scala in Koreas. Korean J Intern Medicine, 2016; 31: 170-175.
104. Garlanda C., C.A. Dinarello, and A. Mantovani. The interleukin-1 family: back to the future. Immunity. 2013; 39(6): 1003-18.
105. Gabay C., C. Lamacchia, and G. Palmer. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. Nat Rev Rheumatol. 2010; 6(4):. 232-41.
106. Palomo J., et al. The interleukin (IL)-1 cytokine family--Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. Cytokine. 2015; 76(1): 25-37.
107. Boraschi D. and A. Tagliabue. The interleukin-1 receptor family. Semin Immunol. 2013; 25(6): 394-407.
108. Gabay C. and J.E. Towne. Regulation and function of interleukin-36 cytokines in homeostasis and pathological conditions. J Leukoc Biol. 2015; 97(4): 645-52.
109. Vigne S., et al. IL-36R ligands are potent regulators of dendritic and T cells. Blood. 2011; 118(22): 5813-23.
110. Foster A.M., et al. IL-36 promotes myeloid cell infiltration, activation, and inflammatory activity in skin. J Immunol. 2014; 192(12): 6053-61.
111. Mutamba S., et al. Expression of IL-1Rrp2 by human myelomonocytic cells is unique to DCs and facilitates DC maturation by IL-1F8 and IL-1F9. Eur J Immunol. 2012; 42(3): 607-17.
112. Towne J.E., et al. Interleukin-36 (IL-36) ligands require processing for full agonist (IL-36alpha, IL-36beta, and IL-36gamma) or antagonist (IL-36Ra) activity. J Biol Chem. 2011; 286(49): 42594-602.
113. Walsh P.T. and P.G. Fallon. The emergence of the IL-36 cytokine family as novel targets for inflammatory diseases. Ann N Y Acad Sci. 2016.
114. Barksby H.E., et al., The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. Clin Exp Immunol, 2007. 149(2): 217-25.
115. Cantarini L., et al., Effectiveness and tuberculosis-related safety profile of interleukin-1 blocking agents in the management of Behcet's disease. Autoimmun Rev, 2015. 14(1): 1-9.
116. Schett G., J.M. Dayer, and B. Manger, Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol, 2016. 12(1): 14-24.

117. Lopalco G., et al., Interleukin-1 as a common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: premises, perils, and perspectives. Mediators Inflamm, 2015. 2015: 194864.
118. Hamzaoui K., et al., Serum IL-33 levels and skin mRNA expression in Behcet's disease. Clin Exp Rheumatol, 2013. 31(3 Suppl 77): 6-14.
119. Hahn, M., S. Frey, and A.J. Hueber. The novel interleukin-1 cytokine family members in inflammatory diseases. Curr Opin Rheumatol. 2016.
120. Tortola, L., et al. Psoriasiform dermatitis is driven by IL-36-mediated DC-keratinocyte crosstalk. J Clin Invest. 2012; 122(11): 3965-76.
121. Johnston, A., et al. IL-1F5, -F6, -F8, and -F9: a novel IL-1 family signaling system that is active in psoriasis and promotes keratinocyte antimicrobial peptide expression. J Immunol. 2011; 186(4): 2613-22.
122. Duzgun, N., et al., Cytokine inhibitors: soluble tumor necrosis factor receptor 1 and interleukin-1 receptor antagonist in Behcet's disease. Rheumatol Int, 2005. 25(1): 1-5.
123. Ertenli, I., et al., Synovial fluid cytokine levels in Behcet's disease. Clin Exp Rheumatol, 2001. 19(5 Suppl 24): S37-41.
124. Marie-Astrid Boutet, G.B.e.a., Distinct expression of IL-36α, β, γ and their antagonists IL-36RA and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis (RA) and crohn's disease (CD). Annals of the Rheumatic Diseases, February 2016. (Suppl 1):A60.3-A61
125. Magne D., et al., The new IL-1 family member IL-1F8 stimulates production of inflammatory mediators by synovial fibroblasts and articular chondrocytes. Arthritis Res Ther, 2006. 8(3): R80.
126. Derer A, et al. Blockade of IL-36 receptor signaling does not prevent from TNF-induced arthritis. PLoS One. 2014; 9(8): e101954.
127. Dietrich D. and C. Gabay. Inflammation: IL-36 has proinflammatory effects in skin but not in joints. Nat Rev Rheumatol. 2014; 10(11): 639-40.
128. Berglof E., et al. IL-1Rrp2 expression and IL-1F9 (IL-1H1) actions in brain cells. J Neuroimmunol. 2003; 139(1-2): 36-43.
129. Karumbaiah L., et al. The upregulation of specific interleukin (IL) receptor antagonists and paradoxical enhancement of neuronal apoptosis due to electrode induced strain and brain micromotion. Biomaterials. 2012; 33(26): 5983-96.
130. Nishida, A., et al. Increased Expression of Interleukin-36, a Member of the Interleukin-1 Cytokine Family, in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2016; 22(2): 303-14.
131. Russell, S.E., et al. IL-36alpha expression is elevated in ulcerative colitis and promotes colonic inflammation. Mucosal Immunol. 2016; 9(5): 1193-204.

9. EKLER

Ek-1:Behçet Hastalığı Aktivite Skalası (BSAS)

1. Ağzınızdaki ülserler son 4 haftada sizi ne kadar rahatsız etti (0-10)

2. Son 4 haftada ağzınızda yeni veya eski kaç tane ülser vardı?
   0 ☐
   1-3 ☐
   3'ten fazla ☐

3. Genital bölgenizdeki ülserler son 4 haftada sizi ne kadar rahatsız etti? (0-10)

4. Son 4 haftada genital bölgenizde yeni veya eski kaç tane ülser vardı?
   0 ☐
   1-3 ☐
   3'ten fazla ☐

5. Cildinizde akne veya akne benzeri lezyonlar son 4 haftada sizi ne kadar rahatsız etti? (0-10)

6. Son 4 haftada cildinizde yeni veya eski kaç tane sivilce veya sivilce benzeri lezyon vardı?
   0 ☐
   1-3 ☐
   3'ten fazla ☐

7. Son 4 haftada günün büyük kısmında süren karın ağrısı veya ishal şikayetiniz oldu mu?
   Hayır ☐ Evet ☐

8. Son 4 haftada gözlerinizde ağrı, kızarıklık ve/veya bulanık görme veya görmede azalma şikayetiniz oldu mu?
   Hayır ☐ Evet ☐

9. Son 4 haftada bacak veya uyluk bölgenizde şişlik/renk değişikliği veya kan pıhtılaşması oldu mu?
   Hayır ☐ Evet ☐

10. Son 4 haftada Behçet hastalığınızın aktivitesini değerlendirdiğinizde (ağızdaki ülserler, genital ülserler, cilt problemleri, eklem ağrıları, göz ,nörolojik problemler) durumunuzun ne kadar aktif olduğunu söyleyebilirsiniz ? (0-10)