

T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ

FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALIĞI OLAN HASTALARDA SERUM IL-23 VE IL-17 DÜZEYLERİNİN EKLEM
BULGULARI VE DİĞER BULGULARLA OLAN İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Serkan ŞİMŞEK

DANIŞMAN

Prof. Dr. Şirzat ÇOĞALGİL

BOLU

2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini sevgi ve özveriyle aktararak yetişmemde büyük katkısı olan ve tez danışmanım olan değerli hocam Fizik tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr. Şirzat Çoğalgil'e;

Hekimlik becerilerinin kazanılmasında bilgi ve deneylerinden yararlandığım değerli hocam Doç.Dr. Selma Yazıcı'ya;

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen yetişmemde değerli katkıları olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Şükrü Burak Tönük'e;

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım Dr. Pınar Mavi Bayram'a, Dr. Ahmet Yıldız'a, Dr.Hilal Çağlar'a, Dr.Emine Hilal Hösükler'e, Dr.Ali Ertu Mutlu'ya, Dr.Umut Güven'e, Dr. Hilal Özkan'a; Dr.Güven Kılıç'a, Dr.Semih Akar'a

Tezimin hazırlanmasında büyük emek ve özveri gösteren, hastaların toplanmasında, tez yazımında, her türlü desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Mualla Polat'a;

Teziminin hazırlanmasında biyokimyasal testlerin çalışılmasında emeği olan değerli hocam Doç. Dr.Güler Buğdaycı'ya ve biyokimya laboratuvarı personeline;

Birlikte çalıştığım hemşire, memur ve yardımcı personellere;

Hayatım boyunca yanımda olan canım aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Serkan Şimşek 2013

İÇİNDEKİLER	Sayfa
Teşekkür	III
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
ŞEKİLLER	XI
TABLolar	XII
ÖZET	XIII
ABSTRACT	XV
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Behçet Hastalığı	2
2.1.1 Epidemiyoloji	2
2.1.2 Etyopatogenez	3
2.1.2.1 Genetik Faktörler	3
2.1.2.2 Enfeksiyöz Ajanlar	4
2.1.2.2.1 Viral Etkenler	4

2.1.2.2.2 Bakteriyal Etkenler	5
2.1.2.3 Isı Şok Proteinleri	6
2.1.2.4 İmmünolojik Sistem	6
2.1.2.4.1 Nötrofil Aktivasyonu	6
2.1.2.4.2 Hücresel ve Hümorale İmmünite	7
2.1.2.4.2.1 T Hücre Fonksiyonları	7
2.1.2.4.2.2 Hümorale İmmünite	9
2.1.2.4.2.3 Monosit Fonksiyonları	9
2.1.2.5 Vasküler-Endotelyal Disfonksiyon	10
2.1.2.6 Çevresel Faktörler	12
2.1.3 Klinik Bulgular	12
2.1.3.1 Oral Aft	12
2.1.3.2 Genital Ülser	13
2.1.3.3 Deri Bulguları	14
2.1.3.3.1 Papülopüstüler Lezyonlar	14
2.1.3.3.2 Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar	15

2.1.3.4 Paterji Testi	15
2.1.3.5 Oküler Bulgular	16
2.1.3.6 Nörolojik Tutulum	17
2.1.3.7 Kardiyak ve Vasküler Tutulum	17
2.1.3.7.1 Kardiyak Tutulum	17
2.1.3.7.2 Vasküler Tutulum	18
2.1.3.8 Eklem Tutulumu	19
2.1.3.9 Gastrointestinal Tutulum	20
2.1.3.10 Pulmoner Tutulum	20
2.1.3.11 Genitoüriner Sistem Tutulumu	21
2.1.4 Tanı	21
2.1.5 Tedavi	23
2.2 C-Reaktif Protein	25
2.3 Eritrosit Sedimentasyon Hızı	27
2.4 İnterlökin-17	30
2.5 İnterlökin-23	33

3. MATERYAL ve METOD	35
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
7. KAYNAKLAR	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

BH: Behçet Hastalığı

CRP: C-Reaktif Protein

CTLA-8:Cytotoxic T lymphocyte associated-8

C3:Kompleman 3

DVT: Derin ven trombozu

EDTA: Etilendiaminotetraasetik asid

EN: Eritema nodozum

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

GİS: Gastrointestinal sistem

G-CSF: Granülosit Koloni stimüle faktörü

GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni-Stimüle Edici Faktör

GÜ: Genital ülser

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

HSV: Herpes Simpleks Virüs

ICAM: Intercellular Adhesion Molecule

Ig: İmmünglobülin IL-17R: IL-17 reseptörü

INF- γ :İnterferon-gama

IŞP: Isı Şok Proteinleri

İBH: İnflamatuar Barsak Hastalığı

İL: İnterlökin

kDa: Kilodalton

MICA: Majör Histocompatibility Complex Class I Chain Related Gene A

MR: Manyetik Rezonans

MS: Multiple skleroz

NK: Natural killer

OA: Oral aft

PBL: Periferik Kan lenfositleri

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PFAPA: Periyodik ateş, Aftöz stomatit, Farenjit ve Servikal Adenit

PMBC: Periferik Mononükleer Kan Hücreleri

PPL: Papulopüstüler lezyonlar

RAS: Rekürren Aftöz Stomatit

(r):Rekombinant

RNA: Ribonükleik asit

STAT: Transkripsiyon Aktivatör ve Transdüksör sinyali

TCR: T Hücre Reseptörü

TGF- β : Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta

Th: T helper

TLR: Toll Like Receptor

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör-alfa

Treg: T regülatuar hücreler

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

$\Gamma\delta$: Gama/Teta

Cu: Bakır

Fe: Demir

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1: Thücrelerinin farklılaşma mekanizması

30

Şekil 2: Hasta ve kontrol grubundaki CRP ve ESH değerlerinin ortalaması

45

Şekil 3: Hasta ve kontrol grubundaki IL-17 ve IL-23 değerlerinin ortalaması

45

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo-1: ESH'nı etkileyen başlıca durumlar

29

Tablo 2: Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri

35

Tablo 3: Hasta grubunun klinik bulguları ve IL-17, IL-23 ve ESH, CRP değerleri

41

Tablo 4: Kontrol grubunun yaş, cinsiyet, IL-17,IL-23 ve ESH, CRP değerleri

42

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubu cinsiyet ve yaş ortalamaları

43

Tablo 6: Hasta ve kontrol grubu arasındaki yaş ve cinsiyet ortalamaları

43

farklılığının karşılaştırılması

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubundaki IL-17, IL-23, ESH ve CRP ortalamaları

44

ve farklılığının karşılaştırılması

Tablo 8: Aktif ve inaktif hasta grubu arasındaki IL-17, IL-23, ESH ve CRP

46

ortalamaları ve farklılığının karşılaştırılması

ÖZET

Serkan Şimşek. Behçet hastalığı olan hastalarda serum IL-23 ve IL-17 düzeylerinin eklem bulguları ve diğer klinik bulgularla olan ilişkisinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi Bolu, 2013

Behçet hastalığı, uzun seyirli, tekrarlayıcı, sistemik bir vaskülitir. Deri ve mukoza bulgularının yanında göz, eklemler ve damarlar başta olmak üzere pek çok organı tutabilir. Etiyolojisi ve patogenezi günümüzde tam olarak aydınlatılamamıştır. Ailesel yatkınlık olmakla birlikte enfeksiyöz bir ajanın hastalığı başlattığı düşünülmektedir. Biz bu çalışmada romatoid artirt, multiple skleroz, sistemik lupus eritematozis gibi gibi otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıklarda rol oynadığı saptanan IL-23/IL-17 ortak yolunun Behçet hastalığının eklem bulguları ve diğer klinik bulgularla olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamız 22 Haziran 2012- 22 Şubat 2013 tarihleri arasında Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ve Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran 36 Behçet hastası ve 36 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubuyla gerçekleştirildi. BH tanısı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterlerine göre kondu. Behçet hastalarında ve kontrol grubunda IL-17, IL-23, C- Reaktif Protein ve Eritrosit Sedimentasyon hızı ölçüldü. Parametrik test varsayımlarını sağlayan değişkenlerin analizinde 2 grup arasındaki farkı incelemek için bağımsız örneklem için T test kullanıldı. Parametrik test varsayımlarını sağlamayan değişkenler için ise 2 bağımsız grup arasındaki farkı incelemek için non-parametrik testlerden Mann-Whitney U kullanıldı.

Hasta grubunun serum IL-17, IL-23, C- Reaktif Protein ve Eritrosit Sedimentasyon hızı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında IL-17, IL-23, C- Reaktif Protein düzeyleri ve Eritrosit Sedimentasyon hızı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Hasta grubunda aktif ve inaktif hastalardaki IL-17, IL-23, C- Reaktif Protein düzeyleri ve Eritrosit Sedimentasyon hızı karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızın sonuçları IL-17, IL-23 gibi sitokinlerin Behçet hastalığının patogenezinde rol aldığını ve IL-23/IL-17 ortak yolunun Behçet hastalığında etkili olduğu bir kez daha saptanmıştır. Bulgularımızın daha geniş çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

ABSTRACT

Research: Relationship between serum IL-23/IL-17 levels in individuals with Behcet's disease and other clinical and joints related findings in individuals with Behcet's disease. (Master's Thesis in Physical Medicine and Rehabilitation, Bolu, 2010)

Behcet's disease is a protracted, recurring and systemic vasculitis. It can be found primarily in skin and mucous membranes, eyes, joints and blood veins; however; it can be found in a number of other organs such as and so forth. Etiology and pathogenesis of Behcet's disease have not been fully elucidated yet. Besides familial predisposition being a cause, it is commonly believed that an infectious agent initiates the disease. The aim of this study is to examine the relationship between IL-23/ IL-17 common pathway, which is known to play a role in rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, autoimmune and autoinflammatory diseases; and findings of Behcet's disease related to joints and other clinical findings.

This research was carried out on 36 individuals with Behcet's disease (patient group) and a control group of 36 healthy individuals, who attended Department of Physical Medicine and Rehabilitation, as well as, Department of Dermatology and Venereal Diseases polyclinics between June 22, 2012- February 22, 2013. Diagnostics of BH was done according to the diagnostics criteria of International Working Group. IL -17, IL-23, C - reactive protein and Erythrocyte Sedimentation rates were measured in the patient group and the control group. In the analysis of variables that provide

Parametric test assumptions, T test was adopted for the independent samples so that we could examine the difference between the two groups. As for the variables that do not provide parametric test assumptions, one of the non-parametric tests, Mann-Whitney U, was adopted so that the difference between the two independent groups could be examined.

Compared with the control group, IL-17, IL-23, C-reactive protein levels and Erythrocyte Sedimentation Rate was statistically found to be significantly higher in the patient group. On the other hand, there was no significant statistical difference was found when IL-17, IL-23, C-reactive protein levels and Erythrocyte Sedimentation rates of the active and inactive individuals within the patient group were compared to one another.

Findings of this research: That cytokines such as IL-17 and IL-23 play a role in the pathogenesis of Behcet's disease has been once again confirmed. The effect of IL-17 / IL-23 common pathway in Behcet's disease has been confirmed. These findings need to be strengthened by more comprehensive studies.

1.GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH) etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamış olup, toplumda görülme sıklığı 80-300/100.000 dir. Klinik olarak tekrarlayıcı oral aft, genital ülser, papülo püstüler lezyonlar, eritema nodozum, gözde üveit, eklem bulgularıyla seyreden, otoinflamatuvar bir hastalıktır. Behçet hastalığının ortaya çıkmasında genetik faktörler, enfeksiyöz ajanlar, immün sistem bozukluklarının etkili olabileceği belirtilmektedir (1).

Son yıllarda Behçet hastalığındaki hücrel immünitenin rolünü aydınlatabilmek için T hücrelerine ve T hücrelerinden salgılanan sitokinlere yönelik çalışmalar giderek artmaktadır. Bu çalışmalar Behçet hastalığının etyopatogenezinin anlaşılmasında önemli bilgiler sağlamıştır. Bu sitokinlerden olan IL-17 ve IL-23'ün BH'nda rol alan önemli sitokinlerdir.

Biz bu çalışmamızda serum IL-17 ve IL-23 seviyelerinin hastalığın eklem bulguları ve diğer klinik bulgularla olan ilişkisini kontrol grubuyla karşılaştırarak incelemeyi amaçladık. IL-17 ve IL-23 serum seviyelerinin hastalık aktivitesiyle olan ilişkisini incelemek için hastaları aktif ve inaktif olarak iki gruba ayırdık. IL-17 ve IL-23 serum seviyelerinin incelenmesinin hastalığın patogenezinin aydınlatılmasında faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 BEHÇET HASTALIĞI

(BH), oral aft (OA), genital ülser (GÜ), deri lezyonları, artrit-artralji, damarsal tutulum, göz tutulumu ve nörolojik tutulumla karakterize sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1).

BH ilk defa 1937 yılında bir Türk doktor Ord. Prof. Dr Hulusi Behçet tarafından kronik gidişli, tekrarlayıcı OA ve GÜ ve hipopiyonlu iridosiklitin oluşturduğu bir triad olarak tanımlanmıştır. Daha sonra bu üçlü triada ek olarak artrit, dermal infiltratların veya vaskülitin, arteryal anevrizmaların, flebit ve gastrointestinal sistemde ülserasyonların, santral sinir sistemi tutulumunun da eklenebileceği bildirilmiştir (2).

2.1.1 EPİDEMİYOLOJİ

BH, tüm dünyada yaygın olarak görülebilmekle birlikte özellikle eski ipek yolu boyunca Türkiye, Irak, Suudi Arabistan, İran, Afganistan, Pakistan, kuzey Çin, Moğolistan, Kore ve Japonya gibi ülkelerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Yine Akdeniz Ülkeleri'nde görülme sıklığı armıştır. Prevelans, Japonya'da 10/100.000 iken Türkiye'de 80-300/100.000 olarak bildirilmiştir (3). İngiltere, İspanya, İsveç, Portekiz, Amerika gibi ülkelerde görülme sıklığı 0.3-6.4 % 100.000 gibi daha düşük bildirilmiştir (4-7).

Kadınlarda ve erkeklerde eşit oranda tutulum görülmektedir. Türkiye'de ise erkek/kadın oranının (1.9/1) daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Hastalık başlangıcı 20-40 yaş arası, daha çok 3. dekatta sıktır. Hastaların % 10,6'sında başlangıç yaşı 16'dan küçüktür (1,2,8).

2.1.2 ETYOPATOGENEZ

BH'nın etyopatogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. BH'nın etyopatogenezinde birden fazla faktörün sorumlu olduğu düşünülmektedir. Genetik olarak yatkın kişilerde çevresel faktörlerin tetikleyici rolü olduğu benimsenmektedir. Çeşitli etkenler araştırılmış ve enfeksiyöz ajanlar, damar endotel patolojileri, immünolojik ve çevresel faktörler, hormonlar ve pıhtılaşma faktörleri, ısı şok proteinleri (İŞP) ve genetik gibi birçok nedene ait kanıtlara ulaşılmıştır (9).

2.1.2.1 GENETİK FAKTÖRLER

Behçet hastaları arasında çok sık olmasa da ailevi olguların bildirilmesi etyopatogenezde genetik faktörlerin rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir (10,11,12). Literatürde BH'da ailevi olgu sıklığı % 4-17 arasında bildirilmektedir (13). Çocukluk döneminde tanı konmuş hastalarda ailesel yatkınlık daha yüksek oranda bildirilmektedir (14). HLA B5 ve bunun bir alt grubu olan B51, Behçet hastalarında kontrollere göre 3-6 kat daha fazla görülmektedir (15). Bu HLA molekülünün 27 aleli arasında HLAB5101 ve HLA-B5108 Behçet hastalarında en sık bulunan moleküller olarak tanımlanmıştır (16,17).

HLA B51'in Türkiye'deki Behçet hastalarındaki pozitifliği % 77 ve sağlıklı popülasyonda ise % 26 olarak bulunmuştur (18). Dünyada ise HLA-B51 geni hastaların yaklaşık % 60'ında saptanabilmektedir. Yine toplumlar arasında HLA-B51 geni sıklığında farklılıklar vardır. İpek yolu üzerindeki ülkelerde Japonya, Ortadoğu ve Akdeniz

ülkelerinde HLA B51 pozitifliği fazlayken, kuzey Avrupa ülkelerinde ise bu oran daha düşük olarak bildirilmektedir (18,19).

HLA B51 pozitifliğinin hastalığın klinik belirtilerinin daha şiddetli olmasına ve artmış üveit ile korelasyonunun olduğu belirtilmektedir (20). BH'nda HLA-B12'nin mukokutanöz form, HLA-B5,-DR7'nin oküler form, HLA-B27'nin ise eklem tutulumu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (21). Ayrıca tromboflebiti olan Behçet hastalarında HLA-B51 in arttığı, HLA-B 35'in azaldığı, eriteme nodozum varlığında ise HLA-Cw2'nin azaldığı gösterilmiştir (22). HLA-B bölgesi ile BH arasındaki bağlantıyı gösterilmesine karşın bu bölgenin hastalığa olan genetik yatkınlıktaki rolünün % 12-19 dolayında olduğu, HLA-B51'in tek başına patogenezi açıklayamayacağı, çevresel faktörlerin ya da başka genlerin de rolü olabileceği belirtilmektedir (23,24).

Son çalışmalar B51'in yakında yer alan ve Japon ve Kafkasya kökenli hastalarda görülme sıklığı artmış olan MICA (majör histocompatibility complex class I chain related gene A) geninin patojenik gen olabileceğini destekler niteliktedir. Ancak bu bulgu orta doğulu hastalarda teyit edilmemiştir. Japon hastalarda yapılan çalışmalar şüpheli gen lokusunun MICA ile HLA-B genleri arasında lokalize olabileceğini düşündürmektedir (25-28)

2.1.2.2 ENFEKSİYÖZ AJANLAR

2.1.2.2.1 Viral Etkenler

Prof Dr. Hulusi Behçet oral ve genital ülserlerde inklüzyon cisimcikleri tespit ederek viral etkenlerin hastalık oluşumunda etkili olabileceğini bildirmiştir. Herpes Simplex virüs (HSV) Tip -1 antikorlarının bulunması ile HSV-1'den şüphelenilmiştir (29).

Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda HSV antikorlarının sadece Behçet hastalarında pozitif olmaması ve anti viral tedavinin yararsız bulunması nedeniyle HSV etyolojisinden uzaklaşmıştır (30,31).

HSV'den başka hepatit virüsleri, parvo virüs ve sitomegalo virüsten şüphelenilmiş ama kesin kanıtların bulunmamış olması viral etyolojiden uzaklaşılmasına neden olmuştur (32,33,34).

2.1.2.2.2 Bakteriyel Etkenler

BH'nın etyolojisinde çeşitli bakteriler suçlanmıştır. En çok araştırılanlar streptokoklardır (35). *S.sanguis*, *S. pyogenes*, *S.faecalis* ve *S. salivarius* ile BH arasında ilişki kurulmuştur. Streptokok antijenleri ile Behçet hastalarında yapılan hipersensitivite testlerinde hastalığın bazı klinik bulgularının ortaya çıktığı görülmüştür. *S.sangius* ve *S.pyogenes'e* karşı oluşan antikorlar Behçet hastalarının serumlarında kontrol grubuna göre belirgin derecede daha sık bulunmuştur (36). Hastalarda oral aftların, tonsillit ve diş çürükleri sonrası arttığı görülmüştür (37). Ayrıca T lenfositlerin ve mononükleer hücrelerin streptokoklar ile in vitro stimülasyonu ile interlökin (IL) -1, IL-6, IL-8, interferon-gama (INF-γ), tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) gibi inflamatuvar sitokinlerin üretiminin arttığı gösterilmiştir (38).

Behçet hastalarında *Stafilococcus aureus* süperantijenlerinin INF-γ salınımına neden olduğu ve Stafilokok enfeksiyonun BH olanlarda T hücre hiperaktivitesinden sorumlu olabileceği düşünülmüştür (39).

Günümüzde BH'nda ortaya çıkan vaskülitin enfeksiyöz ajandan kaynaklanmadığı, ancak bu enfeksiyöz ajanlara bağlı olarak, genetik yatkınlığı olan bireylerde gelişen immün düzensizliklerin hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (36).

2.1.2.3 ISI ŞOK PROTEİNLERİ (İŞP)

İŞP tüm prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde enfeksiyon, travma hipoksi gibi stres durumlarında sentezlenen immün reaktif proteinlerdir. İŞP'nin BH'nın patogeneğinde rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. 65 kilodalton (kDa) ısı şok proteini başlıca mikobakterilerde olmakla birlikte Gram (-) ve Gram (+) bakterilerde ortak olarak bulunmaktadır. Bu proteinlerin çok sayıda işlevinin yanısıra antijen taklitçiliği üzerinden otoimmünite oluşmasında da rol oynadığı düşünülmektedir. İŞP'nin BH patogeneğinde rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. BH etyolojisinde suçlanan streptokok suşlarında da 65- kDa'luk İŞP'nin bulunduğu gösterilmiştir (39,40).

2.1.2.4 İMMÜNOLOJİK SİSTEM

2.1.2.4.1 Nötrofil Aktivasyonu

Nötrofiller immün sistemde önemli rol oynarlar. BH'ndaki papulopüstüler lezyonlar (PPL) ve eritema nodozum (EN) gibi lezyonlarının histopatolojisinde damar duvarında fibrin depozitleri, nötrofil, mononükleer hücre infiltrasyonu ve perivasküler lenfositlerin birlikte olduğu damar vaskülitisi görülmüştür. Nötrofillerin yüzeyinde endotel hücrelerine adezyonda rol oynayan CD11a/CD18, endotel hücre yüzeyinde ise Intercellular Adhesion Molecule -1 (ICAM-1) BH'nda artmış olarak bulunmuştur. TNF- α , GM-CSF ve IL-8 gibi sitokinler nötrofillerin çeşitli sitokinlere karşı daha duyarlı hale

gelmelerine neden olurlar. Nötrofil hiperaktivitesi artmış kemotaksis, fagositoz, süperoksit yapımı ve hücre yüzeylerinde artmış oranda eksprese olan CD 11a, CD 10a ve CD 14 ile gösterilmiştir (41,42).

Aktive olmuş nötrofillerden salınan miyeloperoksidaz ve süperoksit gibi faktörler ve TNF- α , IL-1 β ve IL-8 gibi çeşitli nötrofilleri uyaran sitokinlerin Behçet hastalarının serumlarında arttığı saptanmıştır. Bulgular, nötrofillerde artmış süperoksit üretiminin HLA-B51 varlığında ortaya çıktığını göstermektedir. HLA-B51 pozitif olan Behçet hastalarında nötrofillerin kemotaksisinde önemli bir artış saptanmıştır. Başka bir çalışmada Behçet hastalarında aktif lenfositlerin, nötrofilleri daha güçlü uyardığı, nötrofil kemotaksisinin daha yoğun olduğu gösterilmiştir. Th17 hücreleri T hücre alt grupları içinde nötrofil aktivitesini en belirgin etkileyen hücrelerdir. Bu bulgular BH'nın etyopatogeneizde nötrofillerin rolü olduğunu göstermektedir (42-44).

2.1.2.4.2 HÜCRESEL ve HÜMORAL İMMÜNÜTE

2.1.2.4.2.1 T Hücre Fonksiyonları

Antijen sunan hücreler tarafından uyarılan naif T hücreleri, Natural killer (NK) hücrelerden salgılanan IFN- γ uyarısıyla Th1 hücrelerine dönüşürler (45). Th1 hücrelerinden salgılanan IL-6, IL-8, IL-12 ve IFN- γ gibi sitokinlerin BH'nda artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu sitonkinlerin artışı hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (46). İntestinal ve kutanöz lezyonlardaki doku çalışmalarında BH'ndaki Th1 tip yanıtı IL-12 ve IL-23'ün yönlendirdiği düşünülmüştür (47). Th2 hücreleri ise IL-4, IL-5 ve IL-13 aracılığı ile ekstrasellüler patojenlere karşı olan humoral immüniteyi düzenlediği bilinmektedir (48). Son yapılan çalışmalarda Th2 hücrelerinin ürettiği bu sitokinlerin BH'nın remisyon

döneminde arttığı hastalık döneminde ise azaldığı gösterilmiştir (46,49). 2005 yılında Th17 olarak adlandırılan yeni bir Th hücre grubu tanımlanmıştır (50). Th17 hücreleri ekstrasellüler patojen bakterilere ve mantarlara karşı koruyucu hücresel immün yanıt oluştururken, otoimmün hastalıklarda patojenik rol alırlar ve doku hasarına aracılık ederler (51). Th9, Th17, Th22, regülatuar T (Treg) hücreleri ve onların sitokinlerinin inflamatuvar bozukluklarda etkili olduğunu göstermiştir (49,52-55). Th17 hücreleri başta IL-17 (IL-17A, IL-17F) olmak üzere TNF- α , IL-10, IL-21, IL-22 ve IL-26 gibi sitokinleri salgırlar (56). Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak Th1 ve Th17 hücrelerinin artmış olduğu ve Treg hücrelerin ise düşük olduğu görülmüştür. BH'nda kontrol grubuna göre periferik Th17 hücre kaynaklı sitokinler IL-17, IL-6, TGF- β 1, ve IL-23'ün arttığı, Treg hücrelerinden salınan IL-10 'un ise azaldığı gösterilmiştir. Th17 hücreleri, Th1 ve Th2'lerden sonra tanımlan CD4 efektör hücreler olsalar da IL-17 ile ilişkili tek hücre grubu değildir. IL-17 ailesine ait sitokinler, CD8 T hücreleri, NK hücreleri, $\gamma\delta$ T hücreleri ve granülositler tarafından da üretilebilirler (57). IL-17, BH'nda proinflamatuvar sitokinler olan IL-1,TNF- α , IL-6, IL-8, ve prostaglandin E2'nin artışına neden olur. Yapılan çalışmalarda IL-17'nin BH'nda göz tutulumunda arttığı gösterilmiştir (44,58,59,60). Th17 hücrelerinin farklılaşması CD4+ naif T hücrelerin antijen sunan hücreler tarafından uyarılması ve TGF- β , IL-6, IL-21'in etkisiyle gerçekleşir. IL-21 ve IL-6, Th17 hücrelerinin üzerinde IL-23R ekspresyonunu indüklerler. IL-23 de Th17 hücrelerini stabilizasyonunu sağlar ve bu hücrelerin IL-17 üretimini artırır (61).

IL-23'ün BH'nın patogeneizindeki rolünü gösteren çalışmalar yapılmıştır. Aktif üveitli Behçet hastalarında IL-23'ün IL-17 salgılanmasını artırdığı, IFN- γ 'nın ise azalttığı görülmüştür (58). Yapılan diğer bir çalışmada katarakt operasyonu olan Behçet

hastalarının operasyon sonrası IL-23 ve Th17 ilişkili sitokinlerin arttığı görülmüştür (62). IL-23'ün eklem inflamasyonunda, (Romatoid artrit, Behçet hastalığı vb) CD4+ T hücrelerinde üretimini arttırdığı IL-17 ile birlikte gerekli bir mediatör olduğu ve IL-23 /IL-17 ortak yolunun BH gibi otoinflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (58,63,64).

2.1.2.4.2 Hümmoral İmmünite

BH'nda hümmoral immünite anormallikleri de bildirilmiştir. Behçet hastalarındaki oral ülser ve eritema nodozum benzeri lezyonlarda IgM ve C3 depolanması gösterilmiştir (65). Periferik kandaki immünglobinleri üreten B lenfositler spontan olarak artmıştır. Serumda antinükleer ve anti-endotelyal antikorlar artmış olduğu rapor edilmiştir (66,67,68). Yapılan bir çalışmada Behçet hastalarında total B hücre sayısı normal olarak bulunurken CD13, CD33, CD45RO, CD80 B lenfositlerin oranlarının arttığı belirtilmektedir. Bir başka çalışmada Behçet hastalarının eklem sinovyumlarındaki incelemede B lenfositlerin antijen bağımlı olarak sinovyumda arttığı bildirilmektedir (69).

2.1.2.4.3 Monosit Fonksiyonları

Monositler salgıladıkları sitokinler ile BH'nın patogenezinde önemlidir. İnflamasyonun kronik döneminde rol aldıkları düşünülmüştür. Monositlerin salgıladığı IL-12 T hücrelerinin farklılaşmasında önemli rol oynar. Yine ürettiği IL-8, IFN- γ ve TNF- α ile hem T hücrelerinin hem de nötrofillerin fonksiyonunda etkilidir (70). BH'nda nötrofillerin endotele adezyonunu arttırdığı saptanmıştır (71).

2.1.2.5 VASKÜLER ENDOTELYOL DİSFONKSİYON

BH'nın en önemli komplikasyonlarından biri de vasküler tutulumdur. Vasküler tutulum vaskülit, tromboemboli ve pulmoner arter anevrizmasıyla kendini gösterir (72). Hastalık semptomlarının tümünde, primer olarak venler, venüller, kapiller ve arterleri de içine alan, küçük ve büyük damarların özgül olmayan vaskülitisi görülmektedir. Son yapılan çalışmalar desteklemiştir ki BH'ndaki artmış inflamatuvar yanıt vaskülopati ile sonuçlanan endotelial disfonksiyon için açıklayıcı olabilir (73).

Yapılan bir çalışmada vasküler Endotelial Growth Factor (VEGF) nöro-behçetli hastalarda ölçülmüş ve anlamlı olarak artmış olarak tespit edilmiştir. VEGF düzeyinin, artmış CD4 T hücrelerinin alt grubuyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (74).

BH'ndaki vaskülit sınıflandırılmayan bir vaskülitir. BH'ndaki vasküler tutulum için iki farklı görüş mevcuttur. Birincisi kronik inflamatuvar bir hastalık sürecinde geliştiği; ikincisi ise immünite ilişkili olduğudur. BH'ndaki endotelial disfonksiyon sistemik inflamatuvar ilerleyişin bir manifestasyonudur. Endotel bağımlı vasküler dilatasyonda azalma Behçet hastalarında vasküler bozulma olmadan da mevcuttur. Behçet hastalarında karotis arter intima-media kalınlığı normal kontrollere göre anlamlı farklılık göstermemiştir (72).

Yapılan başka çalışmalarda ise intima- media kalınlığı Behçet hastalarında artmış olarak bulunmuştur (75,76).

Yine yapılan başka bir çalışma göstermiştir ki Behçet hastalarında endotelial disfonksiyon vasküler lezyonlar ortaya çıkmadan gözlenebilir (10). Diğer bir görüşe göre

de Behçet hastalarında endotel hücrelerine karşı oluşmuş immün yanıt vasküler patolojiden sorumludur (77). Yapılan bir çalışmada BH'nın kliniğinde olan venöz tromboz için risk faktörü olan Faktör V Leiden mutasyonu tromboz öyküsü olan Behçet hastalarında % 33, tromboz öyküsü olmayan Behçet hastalarında ise % 9 bulunmuştur. Sağlıklı popülasyonda ise % 7 dir. Yine aynı çalışmada tromboz açısından risk faktörü olan protrombin G20210A mutasyonu ve plasminojen aktivatör inhibitörü-1 4G/5G polimorfizmi ise tromboz öyküsü olan ve olmayan Behçet hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda farklı bulunmamıştır (78).

BH'ndaki tromboza eğilimin mekanizması tam bilinmemesine rağmen birkaç faktör ileri sürülmüştür.

- Endotel hücrelerin iskemisi veya bozulması (79,80,81).
- Vakaların % 18'inde rapor edilen antifosfolipid antikorlar (79,80,81).
- Protein S, protein C ve antitrombin gibi protrombotik faktörlerin varlığı (82).
- BH'nda yüksekliği gözlenen von Willebrand faktör antijenin yüksekliği (83).
- İmmün komplekslere bağlı endotel hasarının yol açtığı anormal fibrinolizis (84).
- Faktör 6 ve 3'ü etkileyerek tromboz riskini arttıran faktör V Leiden ve protrombin genindeki mutasyon (81,82).

2.1.2.6 ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Çevre kirliliğine neden olan organik klorür, organik fosfat, inorganik bakır benzeri maddelerle yapılan hayvan deneylerinde BH'na benzer sonuçlar oluşmuştur. Serum Cu ve Fe düzeylerinde yükseklik, selenyum düzeylerinde düşüklük tespit edilmiştir (85,86).

2.1.3 KLİNİK BULGULAR

BH'nda tanı klinik bulgularla konulur. Laboratuvar ve patolojik incelemeler hastalığın aktivitesini değerlendirmek için kullanılır (87).

2.1.3.1 ORAL AFT (OA):

OA, BH'nın tanısı için olması zorunlu bir semptomdur (88). Vakaların % 98-100'ünde görülür. Hastaların % 66-76'sında ilk semptom olarak bildirilmiştir (89). OA, BH'nın en sık karşılaşılan semptomudur. Tipik olarak eritemli bir zeminde başlayan, merkezinde ülser oluşan ve üzeri psödomembran ile kaplı, ağrılı ülserlerdir. En sık dudak ve yanak mukozası, ağız tabanı ve dilin yan-alt kısımlarında yerleşir (31). Sıklıkla 1-4 hafta içerisinde lezyonlar geriler ve skar bırakmazlar. Lokal travmalar yeni lezyonların çıkmasını indükleyebilir. Klinik olarak rekürren aftöz stomatit (RAS) ile benzer olmakla birlikte, daha sık tekrarlama ve yaygın seyretme eğilimi gösterirler (90,91,92). Oral mukoza ülserleri üçe ayrılır.

Minör Aft: Tek ya da çok sayıda, çapları 10 mm'den küçük aftlardır. Sıklıkla 3-6 mm kadardır. Yüzeyel yerleşim gösterirler. En sık karşılaşılan lezyon tipidir. Genellikle 1-2 hafta içerisinde sikatris bırakmadan iyileşirler. Sıklıkla dudak ve yanak mukozası,

yumuşak damak ve dilin ventral yüzüne daha seyrek olarak da diş eti, sert damak ve dil dorsal yüzüne yerleşim gösterirler.

Major Aft: Morfolojik olarak minör ülserlere benzerler ama çapları 10 mm'den büyüktür. Daha derin ve ağrılıdır. Ağızın herhangi bir yerinde çıkabilir. Genellikle 10-40 gün gibi bir sürede yavaşça, sikatris bırakarak iyileşir.

Herpetiform Aft: Sayıları 100'e ulaşan, 1-2 mm çaplı, yüzeysel ve birbirleriyle birleşme eğilimi olan ülserlerdir. Genellikle sikatris bırakmadan iyileşir (93).

2.1.3.2 GENİTAL ÜLSERLER (GÜ):

Prof.Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış orijinal üç semptomdan birisi olan genital ülserler (GÜ), BH'nı karakterize eden en önemli bulgulardandır ve hastaların % 57-93'ünde gözlenir (94).

GÜ'ler (% 0-18) ilk semptom olabilir. Genellikle papülopüstül şeklinde başlar ve hızla ülser olurlar. Görünüm olarak oral ülserlere çok benzerler ancak daha derin daha ağrılı, geç iyileşen ve iyileşirken skar bırakan ülserlerdir. Erkeklerde en sık skrotumda, daha sonra glans penis, perianal bölge, kadınlarda ise en sık labiumlarda, vulva ve vajende görülebilir (95). Nadiren ekstra genital ülserler de izlenebilir. Şüpheli hastalarda o an GÜ olmasa bile önceki lezyonlara ait sikatris araştırılması gerekir. Kadınlardaki GÜ'ler erkeklerinkine göre daha az semptomatik olabilir (31,92,96,97).

GÜ'ler oral ülserlere göre daha az tekrarlar. Vulva ve skrotumdaki ülserlerin histopatolojik incelemesinde vaskülite ait bulgular izlenebilir (98). Oral ve genital

HSV infeksiyonları BH ülserlerine benzer bu nedenle ilk başvuru esnasında polimeraz zincir reaksiyonu PCR veya kültür ile ekarte edilmelidir (99).

2.1.3.3 DERİ BULGULARI

BH'nda cilt bulguları hastaların % 33-100' ünde görülmektedir (89).

2.1.3.3.1 Papülopüstüler Lezyonlar (PPL):

Eritemli zeminde yerleşmiş folikülit veya akneye benzer steril papül-püstüllerle karakterizedir. Klinikte en sık gözlenen deri belirtisidir (100). PPL hastalarda % 65-96 sıklıkla rastlanır. Papül olarak başlayan lezyonlar 24-48 saat içerisinde püstüle dönüşürler. PPL foliküler ya da nonfoliküler yerleşim gösterebilirler. Folliküler tip yüzde, saçlı deride, göğüs ve interskapüler bölgede sık rastlanırken; nonfolliküler PPL tip ise sıklıkla alt ekstremitelere lokalize steril papül ve püstüllerle seyrederek. Morfolojik olarak akne vulgarise benzemelerine rağmen histopatolojik incelemede dermal vaskülit saptanarak akne vulgaristen ayrılır (88,101,102).

Folliküler yerleşimli PPL hastalık için spesifik değildir. Bu nedenle, sadece folliküler yerleşim göstermeyen PPL'ın dikkate alınması ve özellikle bu lezyonların varlığında BH tanısı alacak hastalarda, histolojik olarak lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyon varlığının gösterilmesi durumunda bu belirtinin tanı kriteri olarak değerlendirilmesi doğru bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (103,104,105).

2.1.3.3.2 Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar (EN):

EN lezyonları % 47.6 ile % 55.3 sıklıkta subkutan indürasyon ve hassasiyet ile birlikte, deriden kabarık, 1-5 cm çapları arasında değişen, açık kırmızı renkte, ağrılı, eritem alanları şeklindedir. En çok alt ekstremitelerde gözlenirler. EN lezyonları ortalama 2-3 hafta içerisinde ülserleşmeksizin gerilerler ve gerilediğinde pigmentasyon bırakırlar. Bazen de skuamlanarak kayboldukları gözlenir (106). Kadınlarda daha sık gözlenen deri belirtisidir. Lezyonlar daha az sıklıkla kalça, yüz ve boyunda görülebilir. Klinik olarak klasik eritema nodozumdan ayırt edilemezler (107). Histopatolojik özellikleri dermiste ve subkutan dokuda nötrofilik vasküler reaksiyon veya vaskülit, lenfohistiyositik septal ve lobuler pannikülit, granülomatöz pannikülit ve perivasküler lenfosit inflamasyonunu alternatif olarak lokal gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunun damarları da içine alan şekli olarak değerlendirilebilir (94).

2.1.3.4 PATERJİ TESTİ:

BH için tanı koymada kullanılan paterji testi, kutanöz bir hipersensitivite olarak kabul edilmektedir (108). Steril bir iğne ile avasküler bir bölgeye, genellikle ön kol medial bölgeye, dermis içine batırılarak yapılır. Yirmidört-kırksekiz -48 saat sonra eritamatöz kenarlı, 3-10 mm çapında bir papül veya steril bir püstül meydana gelmesi pozitif olarak değerlendirilir. Testin pozitifliği coğrafik farklılık gösterir. (% 6-71) Japonya ve Akdeniz ülkelerinde pozitiflik daha yüksektir. Testin pozitifliği erkeklerde daha yüksektir (109,110).

Paterji testi duyarlılığı son yıllarda steril iğnelerin daha az iritan olması nedeniyle % 30-50 civarına inmiştir. Negatif paterji testi tanıyı dışlamaz. Test aktif hastalık dönemlerinde daha yüksek pozitiflik göstermektedir. Ancak RAS, stomatit, EN, piyoderma gangrenozum, RA, spondiloartropatiler ve kronik miyelositik lösemide de pozitif bulunabilir (111).

2.1.3.5 OKÜLER BULGULAR

BH'nda göz tutulumu % 66-85 arasında bildirilmekte olup, morbiditenin en önemli nedenidir (89,112,113). Göz tutulumundaki manifestasyonlar anterior-posterior üveit, korneal ülser, katarakt, glokom, vitritis, retinitis, panüveit, retinal ödem, kistik makuler dejenerasyon, venöz ve arteryal oklüzyonlar disk ödemi ve retina dekolmanıdır. Behçet hastalarının % 70-85 üveitis gelişebilmektedir. Hipopiyonlu anterior üveit ilk semptom olmasına rağmen ilk tanı için nadirdir. Anterior üveit geçici ve göreceli olarak iyi prognozludur. Anterior üvetitte sineşi ve glokom gibi komplikasyonlar gelişebilir. Posterior üveit en sık körlük nedenidir. Koroid ilk tutulandır ve nekrozla beraberdir. Lezyonlar periferaldir ve pigmentasyona yol açabilir. Vitroz cisim ikincil olarak tutulur. Işık geçirgenliğini kaybeder ve retina üzerinde retraksiyon ve traksiyonlara neden olabilir. Fluoresein anjiyografide kapiller dilatasyon, damarsal oklüzyon ve sızıntı görülür. Japonyada görülen üveitis olgularının % 20-30'u BH'na bağlıyken bu oran İngiltere'de % 3, Amerikada % 2,5'tur. Japonya'daki körlük vakalarının % 11-12'si BH'na bağlıdır (114). Arter ve venlerdeki primer vaskülit tromboza yatkınlık sağlar. Uzun dönemdeki kötü prognoz oküler hipertansiyon, katarakt, retinal vaskülitte bağlıdır. Vakaların % 25-30'unda 5 yıl içinde körlükle

sonuçlanır. Göz tutulumu kranial sinir tutulumu, optik nöropati, benign intrakraniyal hipertansiyon gibi nörolojik manifestasyonlarla ilişkili olabilir (87).

2.1.3.6 NÖROLOJİK TUTULUM:

BH'nda santral sinir sistemi tutulumu % 5 sıklıkla bildirilmiştir ve olguların % 5'inde hastalığın başlangıcında görülmektedir (115). Santral sinir sistemi tutulumu parankimal ve non-parankimal lezyonlar şeklindedir. Nörobeçetin parankimal lezyonları sıklıkla hafif ilerleyici seyirden ziyade bir atak olarak başlar. Semptom ve kliniğinde baş ağrısı, menenjit ve meningoensefalit, nöbet, hemipleji ya da kranial sinir felci bulunur. Benign intrakranial hipertansiyon venöz tromboz ile ilişkilidir. Kliniğinde baş ağrısı, bulanık görme ve göz dibi muayenesinde papil ödemi gözlenir (116). Santral sinir sistemi lezyonlarının patolojik incelemesinde erken dönemlerde perivasküler lenfositik hücre birikimi görülürken, daha geç dönemde multiple skleroza benzer demiyelinizan sendrom izlenebilir (117). Hastalarda kişilik değişikliğini içeren psikiyatrik semptomlar gelişebilir (118) .

Tipik MR bulgusu basal gangliyonlarda, internal kapsül, kortekste dağınık lezyonlar görülür ve prognoz kötüdür. İnatçı ve hızlı bir tedavinin faydalı olabileceği bildirilmektedir (87,117).

2.1.3.7 KARDİYAK ve VASKÜLER TUTULUM:

2.1.3.7.1 Kardiyak Tutulum

Behçet hastalarındaki kardiyak tutulum % 5-10 olarak bildirilmektedir. BH'ndaki kardiyak patolojiler perikardit, miyokardit, endokardit, kapak yetmezliği, intrakardiyak

trombüs, endomiyokardiyal fibrozis, koroner arterit, miyokard enfarktüsü, büyük damar tutulumu olarak belirtilmektedir (118). Kardiyak tutulumlu hastaların büyük çoğunluğu erkektir ve erkeklerde arteriyel ve damarsal tutulum daha yüksek olarak bulunmuştur. BH'nda kardiyak tutulumun prognozu kötüdür. Kardiyak tutulumu olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım % 83.6 iken kardiyak tutulumu olmayan hastalarda % 95.8 olarak bulunmuştur. Oral antikoagülan ve immünsupresif tedavi ile prognoz bir miktar iyileştirilebilir (119).

2.1.3.7.2 Vasküler Tutulum

BH'ndaki vasküler tutulum değişik popülasyonlarda % 7.7-% 43 sıklıkla görülür (120). Ülkemizde yapılmış çalışmalarda Behçet hastalarında vasküler tutulum oranı % 24.3-% 38.4 arasında değişmektedir (121). Türkiye'de yapılan çalışmada venöz tutulum arteriyel tutulumdan daha sık gözlenirken Amerika ve Avrupadaki hastalarda tersi bir patern görülmektedir (122,123). BH arterleri ve tüm çaptaki venleri etkileyebilmektedir. Büyük arter tutulumu ise sık değildir (124).

BH'nda arteriyel tıkanma, arteriyel anevrizma, venöz tıkanma ve varis gelişmesi olarak dört tip lezyon tanımlanmıştır. BH serebral venöz tıkanıklık oluşturan en önemli nedenlerden biridir. BH pulmoner arter anevrizmasına yol açan tek vaskülit olarak kabul edilmektedir ve pulmoner anevrizma BH'nın en önemli mortalite nedenleri arasında kabul edilmektedir (125). Büyük venalarda tıkanma sonrasında ortaya çıkan Budd-chiari sendromu asit ile beraber seyreden kaval tromboza bağlı olarak gelişir ve bazı durumlarda hepatik nekroza ilerleyerek ölüme neden olabilir (126).

Alt ekstremitte derin ven trombozu (DVT) vasküler lezyonların % 60-80'ini oluşturur. BH dışı DVT ile kıyaslandığında klinik daha şiddetlidir. Venöz klaudikasyo daha sıklıkla görülür (127-129).

Tromboflebit de önemli klinik özelliklerindendir. Yüzeysel tromboflebit, EN benzeri lezyonlar ile karakterizedir. Ayırırmda Doppler USG yardımcı olur. Vena cava inferior ve alt ekstremitte venlerinde DVT gelişebilir. Büyük veya küçük venleri tutabilir (139).

2.1.3.8 EKLEM TUTULUMU:

BH'nda eklem tutulumu % 5-76 arasında bildirilmiştir. Atralji ve artrit, sık ve belirgin semptomlar arasındadır. Artraljiler artrite göre daha sık görülmekle beraber, artrit de vakaların yaklaşık % 50 kadarında gelişebilmektedir (131). En sık tutulan eklem dizdir, bunu sırası ile ayak bileği, dirsek ve el bileği takip etmektedir (118). Spondilit ve sakroiliak eklem tutulumu çok nadirdir. Artritin başlangıcı anidir ve semptomlar birkaç günden birkaç aya kadar devam edebilir. Artritte ağrı, şişlik, hareket kısıtlılığı belirgin olup, kızarıklık hemen hemen yoktur (132). Genellikle monoartiküler veya simetrik oligoartikülerdir (110). Subakut ve kendi kendini sınırlayıcı şekilde giden bu tablo tipik olarak deformite veya eklem harabiyeti oluşturmaz. Eroziv eklem hasarı % 1'den az görülür (118). Sinoviyal sıvıda hücre sayısı ortalama 5000-10000 mm³tür ve nötrofiller hakimdir (114). Eklem şikayetlerinde alevlenme genellikle ateş, deri lezyonları ve akut faz reaktanlarındaki artış ile beraber seyreder (89). Eklem tutulumunun Tc 99-M metilen difosfonat sintigrafisi ile incelendiği 32 hastalık bir çalışmada, dizler % 62,5, ayak bilekleri % 59,4, sakroiliaklar % 25, el bilekleri % 21,9, omuzlar % 18,7, dirsekler % 12,5 oranında tutulmuştur. Aynı çalışmada, eklem

tutulunun % 12,5 oranında monoartiküler, diğerlerinin oligoartiküler olduğu bildirilmiştir. Hiçbir semptomu olmayıp, direkt grafisi de normal olanlarda sintigrafik olarak % 25 oranında sakroiliak eklem tutulumu tespit edilmiştir (133).

2.1.3.9 GASTROİNTESTİNAL TUTULUM:

BH'nın gastrointestinal sistem (GİS) tutulum prevalansı doğu kökenli toplumlarda daha yüksektir. Çeşitli ülkeler çapında yapılan çalışmalarda BH'nın GİS tutulum sıklığı Japonya'da % 12, İran'da % 7.4, Kore'de % 7.3 Çin'de % 6.5 Türkiye'de % 1,4, Amerikalı hastalarda % 0.006 olarak belirtilmiştir (134-136). BH'nda GİS tutulumu olan olgular, bazı araştırmacılar tarafından entero-behçet olarak tanımlanmıştır (137). BH'nın aktif dönemlerinde % 40-50 hastada bulantı, kusma, karın ağrısı ve karında şişlik hissi yanında diyare ve konstipasyona rastlanmaktadır. Bu şikayetleri olan hastaların % 20'sinde GİS'de lezyon tespit edilir (138). BH, Reiter hastalığı, Stevens-Johnson sendromu, sistemik lupus eritematozis, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi hastalıklarla benzer semptomlara sahiptir. Histopatolojik incelemelerde ven ve venüllerde perivasküler lenfositit infiltrasyonun olduğunun gösterilmesi BH için kanıt niteliği taşımaktadır(139). İntestinal ülserasyonların oral ve genital bölgelerdekine benzer şekilde ve özellikle sağ kolonda görüldüğü bildirilmektedir (118).

2.1.3.10 PULMONER TUTULUM

BH'nda pulmoner tutulum tüm hastaların % 5-10'unda rastlanmaktadır(140). Hastaların % 77'sinde majör semptom hemoptizi olup, bronş ile ilişkide olan pulmoner arter anevrizmalarından şüphelenilmelidir (141). Dispne, plöritik göğüs ağrısı ve öksürük % 60 hastada bildirilmiştir. Akciğer grafisi ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemidir.

Toraksik aort, pulmoner arter veya ven anevrizmasına bağlı mediastinal genişleme görülebilir. Parankimal tutulum nonspesifik opak görünümler olarak radyografide görülebilir. Göğüs grafileri tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabilir (142). Ventilasyon-perfüzyon sintigrafilerinde % 80 hastada anomaliye rastlanmıştır ancak kesin tanının pulmoner arteriogramlar ile konulması önerilmektedir (118).

2.1.3.11 GENİTO R NER SİSTEM TUTULUMU

BH'nda böbrek tutulumu görülebilmektedir. Glomerülonefrit, renal vasküler tutulum, sekonder amiloidoz, tub lointertisyel tutulum şeklinde olur. Glomerülonefrit en sık karşılaşılan lezyondur. Genelde tesadüfen bulunur. Bir çok tip glomerülonefrit olabilir. En sık rastlanan tip kresentrik glomerülonefrit ve IgA nefropatisidir (143-145). Ayrıca sekonder amiloidoz önemli bir komplikasyondur. AA-tip amiloid fibrillerin birikimi gözlenir. En sık vasküler tutulum arteriyel anevrizmadır. İntrarenal anevrizma, renal arter stenozu ve renal ven trombozu gösterilmiştir. Renal arter anevrizması veya stenozu olan hastalarda hipertansiyonun en sık karşılaşılan bulgu olduğu belirtilmektedir (146).

2.1.4 TANI:

BH sınıflamasında "International Study Group for Behçet 's Disease" tarafından ortaya atılan kriterler son zamanlarda en çok kabul görmektedir. Bu kriterlere göre tekrarlayıcı oral ülserlere ilave olarak aşağıdakilerden iki tanesinin daha bulunması ile tanı konur (1).

1. Tekrarlayan genital ülserasyonlar
2. Üveit ve retinal vaskülit
3. Kutanöz püstüller
4. Pozitif paterji testi

Detaylı bir öykü BH'nda ayırıcı tanı için gereklidir. İzole rekürrent oral ve genital aft BH'nın tanı kriterlerini tam olarak karşılamasa da BH'nın früst bir formu olabilir (147). Sarkoidozis de kendini eritema nodozum, üveit, artralji ile gösterebilir. Ancak oral ülser yokluğu ve göğüs gafisi bulguları ayırıcı tanı için kullanışlıdır (148). Oral ve genital lezyonlar Reiter sendromunda da olabilir. Ama Reiter sendromundaki artrit tipik olarak erozif ve sakroiliak eklem tutulumuyla beraber olması ve sirsinat balanitin, üretritin olmaması BH'ndan ayrılma da önemlidir. Stevens-Johnson sendromunda deri mukozal yüzeyler tutulabilir ve konjunktival lezyonlar görülebilir. Cilt lezyonlarının annüler olması ve posterior üveitin görülmemesi ile BH'ndan ayrılır. İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) oral ülser ve üveitle kendini gösterebilir. İBH'ndaki üveit genişleyici değil ve retinal vaskülit yoktur. BH'nın diğer klinik bulguları yok ise multiple sklerozun nörobeçet ile ayırıcı tanısı zor olabilir (149). Vogt-Koyanagi-Harada sendromu granülomatoz panüveit ile ilişkili, polipozis, vitiligo, alopesi, işitsel ve santral sinir sistemi bulgularının bulunabileceği bir sendromdur. Vogt- Koyanagi-Harada sendromu HLA-DR4 ile ilişkilidir. Sıklıkla katarkt ve glokom ile komplikedir. Steroide çok iyi bir yanıt verir (150). PFAPA sendromu (Periyodik ateş, Aftöz stomatit, Farenjit ve

Servikal adenit) çocukları etkileyen bir durumdur. Tekrarlayıcıdır ve steroid veya simetidin gibi basit bir tedaviye çok iyi yanıt verir (151,152).

2.1.5 TEDAVİ:

BH'nın ağrılı oral ve genital ülserleri ile anterior üveit ve dirençli monoartiküler eklem tutulumu için lokal tedaviler önerilmektedir (89). Prodromal dönemde hem oral hem de genital ülserlerde topikal olarak kortikosteroid tedavisi uygulanabilir. Daha şiddetli veya geniş ülser ülserlerde 5-10 mg/ml triamcinolone intralezyonel olarak enjekte edilebilir (111). Sistemik kortikosteroid tedavisi ise daha ağır semptom olan hastalarda 1-2 mg/kg/gün dozda kullanılmaktadır. Ağır oküler veya santral sinir sistemi tutulumu olan hastalarda ise pulse intravenöz kortikosteroid tedavisi uygulanabilir (89).

Kolşisin tedavisi nötrofil kemotaksisini inhibe edici etkisi nedeniyle özellikle mukokutanöz lezyonlarda faydalıdır. Oral ve genital ülserler için günde 2-3 defa 0.5 mg olarak kullanılır (111).

Dapson nötrofillerin kemotaksisini inhibe etmektedir. 100 mg/gün dozda kullanılan dapson tedavisinin orogenital ülserler ve eritema nodozum üzerine faydalı etkileri yanısıra paterji testideki cevabı da zayıflattığı bildirilmiştir (111).

Levamisolun özellikle hücresel immün sistemdeki bozulmuş cevabı normalleştirdiği öne sürülmektedir. Daha önceden yapılan çalışmalara göre haftada 2 gün 150 mg levamisol tedavisi ile oral ve genital ülserler yanı sıra artrit semptomlarında da düzelmeler bildirilmiştir (89,111).

Pentoksifilin reseptör aracılıklı hücrel fonksiyonları düzenleyen bir ajandır (111). Aynı zamanda bir vazodilatör olarak viskoziteyi azalttığı ve dolaşımı arttırdığı da bilinmektedir. (89) Günde 3 defa 400 mg dozda kullanıldığında oral ve genital ülser şiddet ve sıklığında azalma meydana getirmektedir (111).

Talidomid hızlı etki gözteren immün modölatör bir ilaçtır. Etkisini kısmen TNF- α düzeylerini düşürmesiyle göstermektedir (99). Yapılan çalışmalarda mukokutanöz lezyonlar (100 mg/gün, gastrointestinal ülserler (300 mg/gün) ve artırt üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (89,111).

Sistemik tutulum olarak ağır oküler, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler bulguları olan hastalarda kortikosteroid tedavisine ilave olarak sitostatik ilaçlar tedaviye eklenebilir. Bu ilaçlardan azatiyopirin, klorambusil, siklofosamid veya siklosporin ilavesi prognozu düzeltebilir (89,111).

2.2 C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

CRP, 125000 kDa molekül ağırlıklı, beş alt birimden oluşan bir proteindir. Akut faz yanıtının önemli bir mediyatörüdür. Pnömonokların C polisakkaritine bağlanma yeteneğinden dolayı C-reaktif protein olarak adlandırılmıştır. CRP inflamasyonun nonspesifik göstergesi olmasının yanı sıra enfeksiyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi bir çok durum bu proteinin düzeyinde artışa yol açmaktadır (153,154).

TNF, IL-1, IL-6 ve prostaglandinler CRP yapımını stimüle ederler. CRP'nin biyolojik etkinliği kompleman sisteminin aktivasyonu, opsonizasyona etkisi, bazı bakterilerde kalsiyum bağımlı membran hasarı proinflamatuvar sitokin indüksiyonu, L-selektin ekspresyonunun inhibisyonu, endotele lökosit adesyonunun önlenmesi IL-1R antagonistlerinin stimülasyonu olarak bilinmektedir (155).

Salınımı başlıca karaciğerde, inflamasyonlu dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile gerçekleşir. Sağlıklı genç bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1 mg/L'dir. Yaşlanma ile CRP'nin normal kişilerdeki değeri 2.0 mg/L'ye çıkar. CRP kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksektir. Sağlıklı bireylerin % 90'ında CRP <3.0 mg/L olarak saptanır (156). CRP, inflamasyonu çok iyi kantite eder. Dolaşımdaki CRP'nin hemen tamamı hepatositlerden salgılanır. İnflamasyondan sonra kısa sürede yükselmeye başlayıp, 6 saat sonra CRP düzeyi >5 mg/L olur. CRP 48 saatte maksimuma ulaşır. Yarı ömrü 19 saat kadardır (157). CRP'nin belirlenmesi organik hastalıkların tanınmasında, inflamatuvar hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde, sistemik lupus eritematozis, lösemi veya cerrahi sonrası araya giren enfeksiyonların saptanmasında ve

bakteriyolojik inceleme için örnek alımının güç olduğu neonatal sepsis ve menenjit takibinde klinik olarak yararlıdır (158).

CRP düzeyi mevsimle, diüurnal ritimle, açlık veya toklukla değişmez. Ayrıca CRP ölçümü eritrositlerin şekil ve sayısından, immünglobulin seviyelerinden, renal fonksiyonlardan etkilenmez. Karaciğerden sentezlendiğinden, karaciğer yetmezliği olanlarda beklenenden daha az yükselebilir (159).

CRP'nin akut faz proteini olarak diğer akut faz proteinlerinden farkları sentezinin erken uyarılması, yarı ömrünün kısa olması, artış miktarının 1000 kat olmasıdır. Bu farklar klinik kullanımda avantaj olarak değerlendirilmektedir (160) .

CRP klasik kompleman yolunu, C1q'dan başlamak üzere aktive eder. Antikora bağlı hücrel sitotoksitede olduğu gibi CRP ile opsonizasyon, fagositoz ve bakteri/virüs gibi patojenlerin lizisini başlatır. Opsonizasyondan sonra CRP katabolize olmaktadır. Enfeksiyon, inflamasyon, malignansi ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durum CRP düzeylerinde artışa yol açar. Akut faz yanıtında ilk olarak (12 saat içinde) artan akut faz proteindir. Otoimmün hastalıklar ve malignansilerde CRP artışı uzun süre kalıcı olabilmektedir (161).

2.3 ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI (ESH)

ESH, akut faz yanıtının ölçülmesi, doku hasarı varlığının belirlenmesi, ayrıca inflamasyonun yaygınlığı ve derecesi, tedavi sonrası takip hakkında da bilgi verici bir incelemedir. Akut faz reaksiyonu, bir uyaran varlığında yanıt veren hücrelerden (polimorf nüveli lökositler, antijen sunan hücreler ve endotel) açığa çıkan sitokinlerle bir takım eş zamanlı ya da birbirini izleyen reaksiyonların gelişmesi ile karakterize olayları (inflamasyon, koagulasyon, kompleman aktivasyonu, endotel aktivasyonu) kapsar. ESH, klinikte tanı koydurucu bir test olmamasına karşın, hastalık varlığının anlaşılmasında, bilinen hastalığın seyrini ve sürecini izlemekte, tedaviye yanıtı değerlendirmede basit, ucuz ve yaygın kullanılabilir bir yöntem olarak hala güncelliğini korumaktadır (162,163).

Testin çalışılması Westergren yöntemiyle yapılır. Basit olması nedeni ile en yaygın kullanılan yöntemdir. Kullanılan tüp 30 cm uzunluğunda 2.55 mm iç çapı olan düz camdan bir tüptür. İçeriği 1 ml kadardır. 0'dan 200'e kadar üzerinde işaretler bulunur. Tüpün içi temiz ve kuru olmalıdır. Kullanıldıktan sonra musluk suyu ile yıkanmalı, aseton ile çalkalanmalıdır. Kullanmadan önce tüpün kuruması sağlanmalıdır. Kan örneği antikoagulanlı tüpe alınır. Antikoagulan olarak sodyum sitrat (109 mmol/l) kullanılır. Sitrat solüsyonu 4°C'de aylarca saklanabilir. Test antikoagulanlı kan alındıktan sonra en geç 4 saat içinde ya da 4°C'de saklanırsa en geç 6 saat içinde yapılmalıdır. Antikoagulan olarak Etilendiaminotetraasetik asid (EDTA) kullanıldığında kan örneği 4°C'de saklanırsa bu süre 12-24 saat kadar uzayabilir. Antikoagulan ve kan oranı 1 ml/4 ml'dir. Kan örneği tüp alt üst edilerek karıştırılır, sonra Westergren tüpüne 200 mm çizgisine kadar

doldurulur. Oda ısısında (18-25°C) delikli tutucuda dik pozisyonda yerleştirilir. Güneş ışığına maruz kalmamasına ya da sarsılmamasına dikkat edilmelidir. 60 dakika sonra plazma kesimi üst kısmından eritrosit kitlesinin tepesine kadar olan uzaklık ölçülür.

Sonuç, ESH= x mm/saat olarak belirtilir. Eğer plazma ile eritrosit kitlesinin üst sınırı net değil ise en yoğun gözüken kısım üst sınır olarak alınır. Bu durum retikülositoz varlığında olur. Westergren yönteminde üst sınır düşüktür (erkeklerde 10 mm/saat, kadınlarda 20 mm/saat)(164).

Günümüzde ESH otomatik cihazlarda ölçülmektedir.

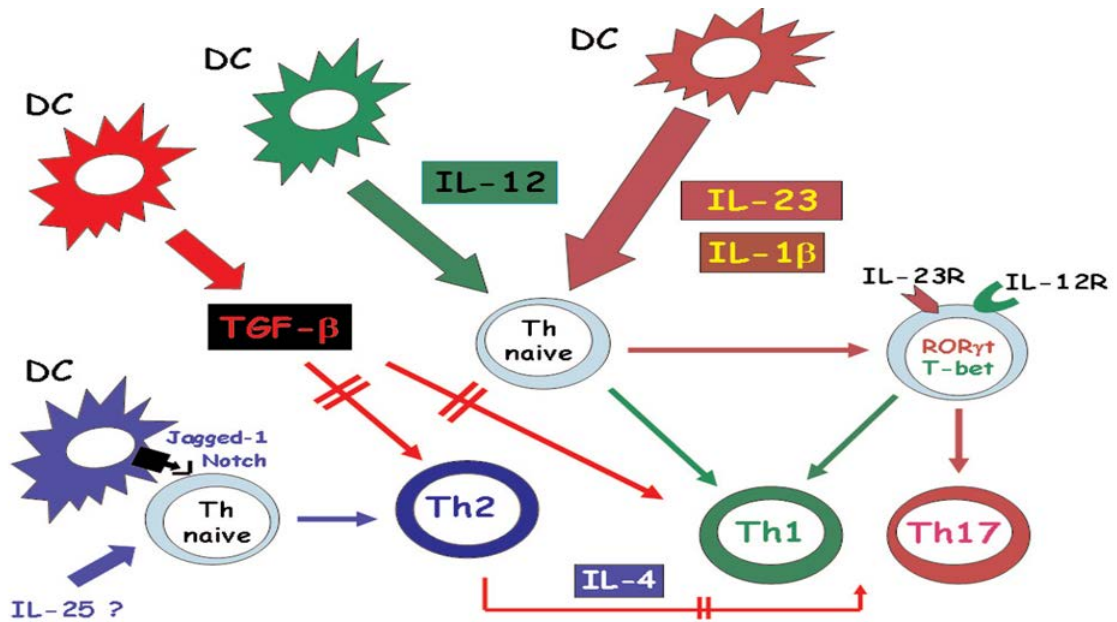
ESH yaşla birlikte giderek yükselir. Yenidoğan döneminde ESH genellikle düşüktür, çocukluk çağı ve ergenlik döneminde erişkin bir insandaki değerlere rastlanır. Kız ve erkek çocuklar arasında sonuçlar farklı değildir (165). ESH'nı etkileyen durumlar tabloda belirtilmiştir. (Tablo-1)

Tablo-1: ESH'nı etkileyen başlıca durumlar

ESH artışı	
Yanlış sonuçlar	Klinik durumlar
• Testin oda ısısından yüksek sıcaklıkta yapılması	• Hematolojik habis hastalıklar: Multiple myelom, lösemi,
• Buzdolabında bekletilmiş kanın ısısının oda ısısına inmeden test edilmesi	• Romatizmal hastalıklar, kollagenozlar, gut artriti, romatoid artrit, akut romatizmal ateş, polimiyaljiya, romatika, temporal arterit, sistemik lupus eritematozus, Behçet Hastalığı
• Bazı ilaçlar: Dekstran, metildopa, metilserjid, doğum kontrol hapları, penisilamin, prokainamid, teofilin,	• Kanserler: Böbrek ve karaciğer tümörleri
• Gebelik	• Enfeksiyonlar
• Makrositoz	• Nefrit
• Menstruasyon	• Toksemi
	• Travma
	• Ağır metal zehirlenmesi
	• Myokard infarktüsü, pulmoner emboli
ESH yavaşlaması	
• Bazı moleküllerin artışı: Safra asitleri, fosfolipidler, kortikosteroidler, hiperglisemi, hiperalbuminemi	• Konjestif kalp yetersizliği
• Birtakım ilaçlar: ACTH, kortizon, etambutol, kinin, salisilat	• Polisitemi
• Yenidoğan	• Orak hücreli anemi
• Mikrositoz	
• Lökositoz	
• Kanın pıhtılaşması	

2.4 İNTERLÖKİN -17 (IL-17)

Son yıllarda bilinen Th1 ve Th2 hücrelerine ek olarak çoğunlukla IL-17 üreten Th17 hücre alt grubu tanımlanmıştır. Th17 hücreleri ekstrasellüler patojenlere karşı savunmada ve inflamatuvar hastalıklarda rol alırlar. Th17 hücreleri IL-17 gibi farklı sitokinleri üreterek inflamasyonu regüle ederler. Th17 hücreleri naif T hücrelerinde çeşitli antijen ve sitokinlerin etkisi sonucu farklılaşırlar. Th17 hücrelerinin oluşumunda rol alan sitokinler IL-1B, IL-6, IL-21, IL-23 ve TGF-β'dır. (Şekil 1)



Şekil 1:Th17 hücrelerinin farklılaşma mekanizması

Th17 hücreleri, naif T hücrelerin Th17 hücrelerine farklılaşmasını indükleyen IL-17A-F, IL-22, TNF-α. IL-6 ve TGF-β gibi sitokinleri üretirler (166,167).

IL-17 ailesi altı tane üyesi olan bir ailedir. IL-17A-F olarak sıralanırlar. İlk bulunan üyesi IL-17A'dır. İlk olarak sitotoksik T lenfositlerden elde edildiği için cytotoxic T

lymphocyte associated-8 (CTLA-8) olarak adlandırılmıştır (168). IL-17A homodimerik yapıda bir glikoproteindir (169). IL-17F ile % 55 homoloji gösterir. IL-17A ve IL-17F dışındaki diğer IL-17 üyeleri farklı kromozomlarda lokalize olmuşlardır. IL-17A ve IL-17F yüksek oranda aktive olmuş CD4+ TH17 efektör T hafıza hücrelerinden salgılanırlar ve benzer etkilere sahiptirler. IL-17F, IL-17AR reseptörüne bağlanır (58,170) .

IL-17A, bunun dışında fibroblastlar, CD8+ T hücreler, NK hücreler, nötrofiller, epitel hücreler, vasküler endoelyal hücreler, B ve T hücreler, monositlerden ve kemik iliği stromal hücrelerinden salgılanır (169,171-173).

IL-17A ve IL-17F reseptörleri (IL-17R) bütün dokularda mevcuttur. IL-17AR aktivasyonu, monositlerden, stromal, epitel ve endotel hücrelerinden proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinlerin, koloni stimüle faktörlerin (GM-CSF ve G-CSF), kemokinlerin ve matrik metalloproteinazların (MMP) salınımını indükler. Böylece üretilen bu proinflamatuvar sitokinler inflamasyonun olduğu alana nötrofillerin hızla gelmesini sağlar (44,57,174).

IL-17A ve IL-17F enfeksiyonların dışında RA, MS, İBH, psöriazis, deneysel otoimmün ensefalomyelit gibi otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rol alırlar (175-178).

Astma gibi alerjik hastalarda IL-6 ve IL-11 gibi profibrotik sitokinleri salınımını arttırdığı düşünülmektedir (179).

Th17 hücrelerinin ve ürettikleri IL-17'nin Behçet hastalarında ve özellikle de aktif üveitlilerde artmış olarak bulunması inflamasyondan sorumlu olduğunu göstermektedir (58).

IL-17B, IL-17A'nın aksine immün sistem hücrelerinden salgılanmaz. IL-17B spinal kord, testis, ince bağırsak, pankreas, mide prostat, over ve kolon mukozasında tespit edilmiştir (180,181).

IL-17B, immün sistem hücrelerinden TNF- α ve IL-1 β 'nin salınımını stimüle eder. Bundan dolayı IL-17B'nin, IL-17A gibi inflamatuvar yanıtın bir parçası olduğunu kanıtlar (189). IL-17C, CD4+ T hücrelerden, CD11B+ MHC class II+ makrofajlardan ve CD11C+ MHC class II+ dendritik cell (DC)'lerden salgılanır. IL-17C'nin konak savunmasında rol aldığı gösterilmiştir. IL-17C'nin IL-17A'nın reseptörünün olmadığı dokularda IL-17A benzeri fonksiyon gösterdiği düşünülmektedir (182).

IL-17D yüksek oranda iskelet kası, beyin, yağ dokusu, kalp, akciğer ve pankreastan salgılanır. CD4+ T hücreler, CD19+ B hücreler CD8+ T hücreler ve CD14+ monositlerden az miktarda salgılanır. IL-17D, IL-6, IL-8, ve GM-CSF'ün salgılanmasını stimüle ederken, miyeloid progenitor hücrelerin proliferasyonunu ve hemotopoezi suprese eder (183).

IL-17E, IL-25 olarak da bilinir. IL-17E Th2 hücreler, mast hücreler, epitelyal hücrelerden ve atopik kişilerde eozinofil ve bazofillerden salgılanır. IL-17E, IL-17 ailesinin diğer üyelerinin aksine antiinflamatuvar sitokinler olan IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi Th2 tip sitokinlerin ve IgE ve IgG1 in salınımını artırır (57,184-187).

2.5 İNTERLÖKİN -23 (IL-23)

IL-23, p19 ve IL-12 ile homolog olan p40'tan oluşan heterodimerik yapıda bir moleküldür (188). IL-23, IL-12 ailesinin bir üyesidir. İnsan 1. kromozomda lokalizedir. IL-12 ile aynı reseptöre bağlanırlar. Farklı subünitleri nedeniyle fonksiyonları farklılık gösterir (189). IL-23, başlıca fagositik hücrelerden (makrofajlar, deri, intestinal mukoza ve akciğerdeki aktive dendritik hücrelerden) salgılanır. Bu hücrelerin membranlarındaki Toll benzeri reseptörlerin (TLR, Toll Like Receptor) lipopolisakkarit, peptidoglikan, ekstrasellüler nükleotidler tarafından uyarılması sonucu IL-23 salınımı stimüle edilir (190).

IL-23 bellek ve efektör T hücrelerini etkileyerek görev yapar. Bellek T hücrelerinin üzerinde yüksek oranda IL-23 reseptörü eksprese edilir. Buna ek olarak NK hücreler, eozinofiller, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler üzerinde de IL-23 reseptör kompleksi eksprese edilir (188,189). IL-23 stimülasyonundan sonra IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-22, TNF, CXCL1, ve alfa-3 integrin gibi moleküllerin üretimi artar. Bundan dolayı IL-23, Th 17 hücre aktivatörü olarak adlandırılmıştır (189,191). IL-23 ve TGF- β , T hücrelerinde IL-17 salınımını arttıran, ROR gama delta ekspresyonunu arttırırlar. IL-23, IL-6 ve TGF- β ile beraber naif T hücrelerinin Th17 hücrelerine dönüşmesinde rol oynar. Buna ek olarak IL-23, Th17 hücrelerinin gelişimine ek olarak, NK hücrelerin aktivasyonu, T hücrelerin çoğalması ve antikorların üretimini regüle eder (192).

IL-23/IL-17 ortak yolu dokudaki lokal inflamasyonda şişlik, ısı artışı, gibi immün yanıtların yükselmesine neden olur. Ayrıca IL-23'ün patojenlere ya da yaralanmaya bağlı erken inflamatuvar yanıtta IL-17 üretimini ve nötrofillerin toplanmasını direkt

olarak uyarır. IL-23/IL-17 ortak yolunun bozukluğu imm nopatoloji ve otoimmün inflamasyona neden olur (193). IL-23 etkisiyle IL-17  retimi deneysel ensefalit gibi santral sinir sistemi patolojilerini potent olarak indüklenir (194).

IL-23 defisitli farelerde yapılan çalışmalarda CD4+ T hücrelerde IL-17'nin üretiminin yokluğu nedeniyle eklem patolojisinin gelişmediği gösterilmiştir (63).

BH'nda aktif üveiti olan hastalarda IL-23p19 mRNA, IL-23, IL-17, ve IFN- 'nın arttığı gösterilmiştir (58).

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ve Deri ve Zührevi hastalıklar Anabilim Dalında 2012/113 nolu etik kurul onayıyla gerçekleşmiştir. Çalışmaya 22 Haziran 2012- 22 Şubat 2013 tarihleri arasında Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine ve Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 36 Behçet hastası ve 36 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubuyla gerçekleştirildi. BH tanısı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterlerine göre kondu (88). (Tablo 2)

Tablo 2: Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri

Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterlerine göre Behçet Hastalığı tanısı
Ana Kriter: Tekrarlayan oral aft (Yılda en az üç kez)
Yardımcı Kriterler 1- Tekrarlayan genital ülserasyon: Aftöz ülser veya skarın hasta veya hekim tarafından görülmesi. 2- Göz lezyonları: Anterior veya posterior üveit, yarıklı lamba muayenesinde vitreusta hücre görülmesi veya retinal vaskülit izlenmesi. 3- Deri lezyonları: ENB lezyonlar, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar veya steroid tedavisi almayan postadölesan hastalarda akneiform nodüller. 4- Pozitif paterji testi: 24. ve 48. saatte değerlendirilir.

Hastalar çalışmaya alınırken, IL-17, IL-23, CRP ve ESH değerlerinde değişiklik yaratabilecek durumlar dışlandı ve aşağıdaki kriterleri taşımayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hasta ve kontrol grubunda dışlama kriterleri:

1. Sistemik tedavi (Kolşisin, Sulfasalazin, Azatyoprin, Kortikosteroid) alıyor olmak,
2. Sistemik Lupus eritematozis, Romatoid artirit, Multiple skleroz, İnflamatuvar Barsak Hastalığı, Otoimmün ensefalomyelit gibi hastalıkların varlığı,
3. Son bir ay içinde herhangi bir enfeksiyon (üst solunum yolu, alt solunum yolu, idrar yolu) geçirmiş olmak.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan detaylı öykü alındı. Tutulan organlar ve ilgili semptomlar gözden geçirilip daha önceden hazırlanmış olan formlara işlendi. Tüm hastalara detaylı fizik muayene yapıldı. BH aktivitesinin belirlenmesinde hastaların o anki klinik bulgularından faydalanıldı. Oral aft, genital ülser, eritema nodozum, papülopüstüler lezyon, üveit, DVT ve paterji pozitifliği gibi klinik bulgulardan en az üç tanesinin varlığı durumunda hasta aktif olarak kabul edildi (195). Daha az semptom varlığı inaktif olarak değerlendirildi ve hastalar bu şekilde aktif hasta grubu ve inaktif hasta grubu olarak ikiye ayrıldı.

Kontrol grubu, yukarıda belirtilen dönem içinde polikliniğine başvuran yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş hastalardan oluşmaktaydı. BH için kullanılan çalışmaya dahil edilmeme kriterleri kontrol hastalarına da uygulanarak değerlendirme yapıldı.

Laboratuvar İncelemeleri:

Kan Örneği Alım Prosedürü: Çalışmaya katılan bireylerin oniki saatlik gece açlığını takiben, saat 9:00'da oturur vaziyette venöz kan örnekleri alındı. Serum eldesi için pıhtı aktivatörü içeren kuru tüpler (Vacuette, Greiner Bio-one GmbH, Kremsmünster, Avusturya) ve hemogram için K2EDTA'lı tüpler (Vacuette, Greiner Bio-one GmbH, Kremsmünster, Avusturya) ve sedimentasyon için 1.5 ml 4NC sodyum sitrat içeren plastik tüpler (Vacuette, Greiner Bio-one GmbH, Kremsmünster, Avusturya) kullanıldı. Hemogram ve sedimentasyon bekletilmeden aynı gün çalışıldı. Alınan kan örnekleri elde edilecek olanlar oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra, 1250 X g de 15 dakika santrifüj elde edilerek serumlar ayrıldı. IL-17 ve IL-23 çalışılmak üzere deney gününe kadar -80 C 'de bekletildi. Deney günü tüm standartlar, kontroller, kitler ve serumlar kullanılmaya başlamadan önce aşamalı olarak soğutularak oda ısısına getirildi.

IL-17 ve IL-23 ölçümü

Serum IL-17 düzeyi ölçümü için Human IL-17 Platinum ELISA kit (Katalog No: BMS2017/BMS2017TEN, eBioscience, Bender MedSystem GmbH, Viyana, Avusturya) kullanıldı. Analitik sensitivitesi 4 pg/ml olan, kalibrasyon eğrisi 2000-1000-500-250-125-62,5-31,3-15,6 pg/ml konsantasyonlarda standartlar kullanılarak çizildi. Gün içi ve günler arası % CV sırasıyla % 5,9 ve 6,3 olarak bildirilmiştir. Sonuçlar pg/ml olarak verildi. Serum IL-23 düzeyi ölçümü için Human IL-23 Platinum ELISA kit (Katalog No: BMS2017/BMS2017TEN, eBioscience, Bender MedSystem GmbH. Viyana, Avusturya) kullanıldı. Analitik sensitivitesi 0,5 pg/ml olan, kalibrasyon eğrisi 100-50-25-12,5-6,3-

3,1-1,6 pg/ml konsantasyonlarda standartlar kullanılarak çizildi. Gün içi ve günler arası % CV sırasıyla % 7,1 ve 9,1 olarak bildirilmiştir. Sonuçlar pg/ml olarak verildi.

Hem IL-17 hem de IL-23 reaksiyonların oluştuğu kolorimetrik plak BioRAD Benchmark Plus mikropalak ELISA okuyucu (BioRad Laboratories, CA, ABD) ile 450 nm de 620 nm referans dalga boyu olarak kullanılarak ölçülmüştür.

Eritrosit Sedimentasyon Hızı ve C-reaktif Protein Ölçümü:

Serum CRP kantitatif immunturbidimetrik yöntem ile CRP VARIO (Katalog No: 6K26-30) ; Abbott Ticari kiti kullanılarak Abbott Biyokimya Oto Analizörde (Abbott Architect C8000, IL, ABD) çalışılmıştır. Gün içi ve günler arası % CV sırasıyla % 0,35 ve 0,85 olarak bildirilmiştir. Sonuçlar 0,5-5 mg/L referans aralık kullanılarak verildi.

Sedimentasyon hızının ölçümünde Sed Rate Screener 100 VACUETTE (Greiner Bio-One GmbH, Viyana, Avusturya). Hemogram testleri optik saçılım yöntemi kullanarak BC 6800 Mindray kan sayım cihazında (Mindray Headquarters, Shenzhen, Çin) ölçülmüştür.

İstatistik

İstatistiksel analizler “Statistical Package for the Social Sciences” yazılımının 17. versiyonu kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede tanımlayıcı istatistik, Student-t testi, Mann-Whitney U testi, ki-kare testi kullanıldı. Parametrik test varsayımlarını sağlayan değişkenlerin analizinde 2 grup arasındaki farkı incelemek için bağımsız örneklemeler için T test kullanıldı. Parametrik test varsayımlarını sağlamayan

değişkenler için ise 2 bağımsız grup arasındaki farkı incelemek için non-parametrik testlerden Mann-Whitney U kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde chi-square testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Behçet hastalığı tanısı olan 36 hasta ve 36 kontrol hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri, Klinik bulguları, IL-17, IL-23 ve ESH, CRP değerleri tespit edilmiştir. (Tablo 3)(Tablo 4)

Tablo 3: Hasta grubunun klinik bulguları ve IL-17, IL-23 ve ESH, CRP değerleri

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	OA	GÜ	EN	PPL	Göz-Üveit	DVT	Paterji	Eklem	IL-17	IL-23	CRP	ESH	HA
1	44	1	1	2	2	2	2	2	2	2	19,37	161	7	2	2
2	49	2	1	2	1	2	2	2	2	2	18,66	196	8,65	20	2
3	32	2	1	2	2	1	2	2	2	2	14,20	127	5,95	19	2
4	43	2	2	2	2	2	2	2	2	1	15,16	149	2,24	20	2
5	40	2	1	2	2	2	2	2	2	2	17,21	162	1,68	8	2
6	47	2	1	2	2	2	2	2	2	2	21,22	221	3,94	8	2
7	29	1	1	2	2	2	1	2	1	2	18,36	125	1,12	2	1
8	16	2	1	1	2	1	2	2	1	1	12,46	203	30	38	1
9	26	1	1	2	2	1	2	2	1	2	23,22	185	6,31	2	1
10	26	2	1	1	1	1	1	2	1	2	8,16	163	39,4	61	1
11	58	2	2	2	2	2	1	2	2	2	16,29	146	11,98	31	2
12	34	1	1	2	2	1	2	2	2	2	31,22	189	3,76	1	2
13	44	1	2	2	2	1	2	2	2	2	17,42	182	3,86	12	2
14	34	2	1	1	1	2	2	2	1	1	16,12	121	5,08	16	1
15	29	2	1	2	2	2	2	2	2	2	17,14	162	20,59	24	2
16	43	2	1	2	2	2	2	2	2	2	22,16	248	0,87	26	2
17	32	2	1	1	1	2	2	2	2	2	22,81	261	7,7	11	1
18	31	2	1	2	2	2	2	2	2	1	28,56	165	1,57	47	2
19	51	2	2	2	1	2	2	2	2	1	23,41	142	4,78	22	2
20	52	2	1	2	2	2	2	2	2	2	12,29	168	10,54	47	2
21	42	2	2	2	2	2	2	2	1	2	13,59	189	1,29	11	2
22	31	1	2	2	2	1	2	2	2	2	18,81	125	1,9	6	2
23	39	2	1	2	2	2	2	2	2	2	19,50	145	39,56	45	2
24	18	2	1	1	2	2	2	2	1	2	25,44	228	2,5	2	1
25	29	1	2	2	2	2	2	2	2	2	23,61	191	1,29	11	2
26	40	1	1	2	2	1	2	2	2	2	12,11	97	2	6	1
27	48	1	1	2	2	2	1	2	2	1	24,16	233	60,5	53	1
28	51	1	2	2	2	2	2	2	2	2	23,54	226	8,98	58	2
29	52	1	1	2	2	2	2	2	1	1	27,37	297	2,68	1	1
30	48	1	2	1	1	1	2	2	2	1	18,42	175	1,87	5	1
31	35	1	1	1	2	1	2	2	1	1	12,14	145	9,87	24	1
32	51	2	1	2	2	1	2	2	2	2	25,23	174	7,49	27	2
33	63	1	1	2	2	2	2	2	2	2	28,34	301	13,69	11	2
34	37	1	2	2	2	2	2	2	2	2	30	251	1,29	4	2
35	41	2	2	2	1	2	2	2	2	2	23,49	184	5,56	51	2
36	35	2	1	1	1	2	2	2	1	1	28,15	117	20,8	37	1

Cinsiyet:1:Erkek, 2:Kadın **Klinik Bulgular:**1:Var, 2-Yok **Hastalık Aktivitesi:** 1:Aktif, 2 :İnaktif

Tablo 4: Kontrol grubunun yaş, cinsiyet, IL-17, IL-23 ve ESH, CRP değerleri.

Hasta no	Yaş yıl	Cinsiyet	IL-17 pg/ml	IL-23 pg/ml	CRP mg/dl	ESH mm/saat
1	36	2	6,33	129	0,33	8
2	27	1	5,95	96	0,44	2
3	36	1	5,15	125	0,99	2
4	37	2	6,12	113	0,2	5
5	56	1	8,18	119	3,3	16
6	44	1	3,45	117	1,42	3
7	48	2	8,89	122	3,12	15
8	30	2	9,92	104	0,28	7
9	45	2	6,72	88	0,48	14
10	33	1	4,45	163	2,1	8
11	47	2	9,21	105	2,83	9
12	59	1	11,12	98	1,58	7
13	44	1	6,23	154	7,75	17
14	38	2	12,1	165	3	12
15	40	1	5,65	141	4,16	4
16	39	1	16,85	197	0,88	7
17	30	1	8,21	129	1,64	4
18	26	2	4,11	123	0,47	6
19	43	1	5,45	164	0,97	11
20	52	1	7,61	181	4,2	31
21	43	1	7,98	122	0,34	11
22	39	2	8,54	132	2,45	17
23	35	2	9,45	97	0,21	6
24	66	1	11,23	108	3,13	8
25	41	1	10,44	127	3,65	15
26	30	1	3,56	128	0,52	1
27	43	2	15,19	99	0,23	16
28	47	2	2,46	127	2,11	18
29	42	2	4,89	82	1,99	6
30	36	2	5,75	154	0,17	2
31	34	1	4,52	121	0,22	2
32	48	2	9,16	149	0,8	15
33	33	1	7,64	132	2,3	18
34	26	2	3,22	152	3,09	10
35	36	2	8,37	142	1,3	31
36	26	2	8,37	163	5,02	7

Hasta grubunda 15 erkek (% 41.7) 21 kadın (% 58.3), kontrol grubunda 17 erkek (% 47.2) 19 kadın (% 52.8) mevcuttu. Hasta grubunda yaş ortalaması 39.44 ± 10.748 yıl, kontrol grubunda yaş ortalaması 39.86 ± 9.329 yıl idi. Hastalar ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. (Yaş $p=0.64$, cinsiyet $p=0.86$)(Tablo 5)

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubu cinsiyet ve yaş ortalamaları

	Sayı	Yüzde (%)	Yaş Ortalaması (Yıl)	Standart Sapma
Hasta	36		39.44	10.748
Erkek	15	41.7	40.32	11.361
Kadın	21	58.3	38.81	10.120
Kontrol	36		39.86	9.329
Erkek	17	47.2	39.20	9,148
Kadın	19	52.8	40.45	9,541

Tablo 6: Hasta ve kontrol grubu arasındaki yaş ve cinsiyet ortalamaları farklılığının karşılaştırılması.

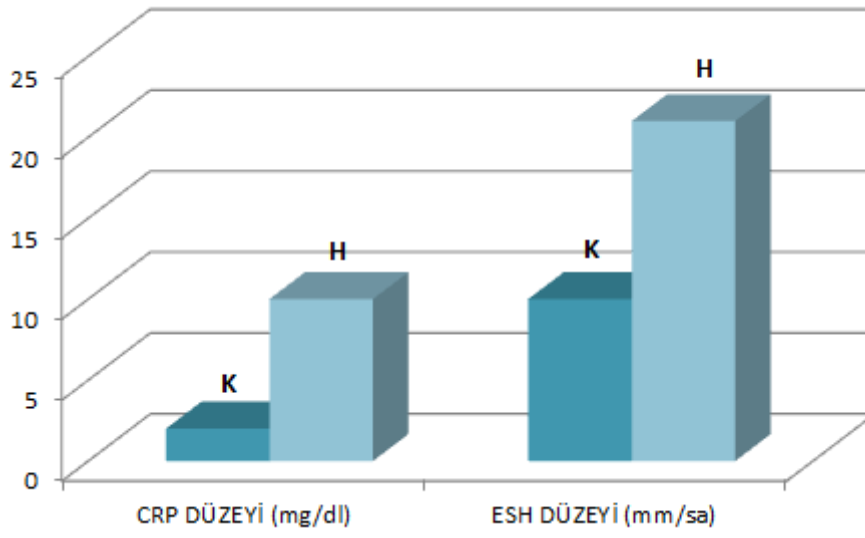
	Cinsiyet	Yaş
P	0.64	0.86
Test	Ki-kare	T –Test

ESH ve CRP değerleri hasta grubunda ESH ortalama 21.36 ± 18.229 mm/saat, kontrol grubunda ortalama 10.31 ± 7.277 mm/saat, CRP değeri hasta grubunda

ortalama 9.941 ± 13.170 mg/L, kontrol grubunda ortalama 1.880 ± 1.699 mg/L'di. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında ESH ve CRP değerleri farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (ESH $p=0.02$) (CRP $p=0.000$) (Şekil 2) Bu çalışmada hastalık aktivite belirteci olduğunu düşündüğümüz IL-17 değerleri hasta grubunda ortalama 20.259 ± 19.435 pg/ml, kontrol grubunda ortalama 7.568 ± 3.209 pg/ml, IL- 23 değerleri hasta grubunda ortalama 182.06 ± 49.386 pg/ml, kontrol grubunda 129.67 ± 26.664 pg/ml olarak bulunmuştur. IL-17 ve IL-23 değerlerinin hasta ve kontrol grubundaki farkı istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. (IL-17 $p=0.000$) ve (IL-23 $p=0.000$) (Tablo 7) (Şekil 3)

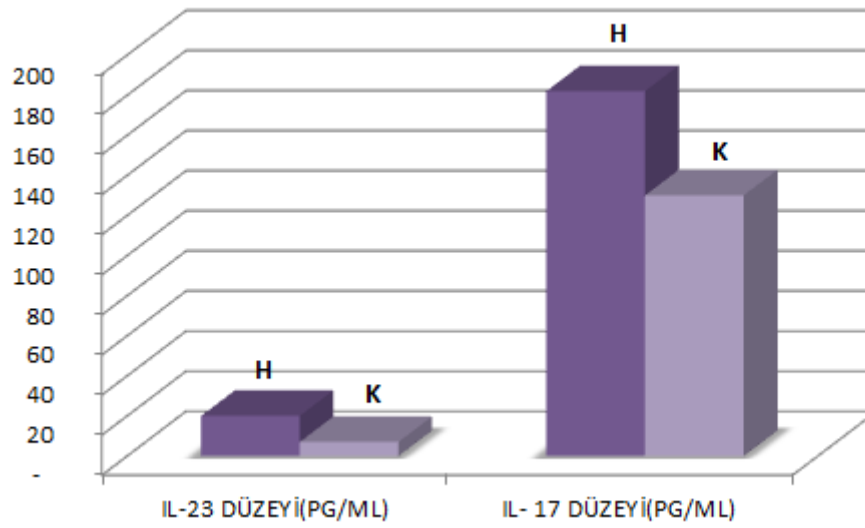
Tablo 7: Hasta ve kontrol grubundaki IL-17, IL-23, ESH ve CRP ortalamaları ve farklılığının karşılaştırılması

	IL-17 (pg/ml)	IL-23 (pg/ml)	ESH (mm/saat)	CRP (mg/dl)
Hasta	20.259 ± 19.435	182.06 ± 49.386	21.36 ± 18.229	9.941 ± 13.170
Kontrol	7.568 ± 3.209	129.67 ± 26.664	10.31 ± 7.277	1.880 ± 1.699
P	0,0001	0,0001	0,02	0.0001
Test	T Test	T Test	Mann-Whitney Test	Mann-Whitney Test



H: Hasta K:Kontrol

Şekil 2 : Hasta ve kontrol grubundaki CRP ve ESH değerlerinin ortalaması



Şekil 3 : Hasta ve kontrol grubundaki IL-17 ve IL-23 değerlerinin ortalaması

BH tanılı hastalardan aktif kabul edilen 13 hastanın IL-17 değeri ortalama 19.147 ± 6.568 pg/ml, inaktif kabul edilen 21 hastanın IL-17 değeri ortalama 20.887 ± 5.356 pg/ml; aktif hastalarda IL-23 ortalaması 182.06 ± 49.386 pg/ml, inaktif hastalarda IL-23 ortalaması 182.78 ± 42.915 pg/ml idi. Aktif ve inaktif hastalardaki IL-17 ve IL-23 seviyeleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. ($p=0.394$ ve $p=0.908$) Aktif hastaların ESH değeri ortalama 16.58 mm/saat ve inaktif hastaların ESH değeri ortalama 19.59 idi. Aktif hastaların CRP değerleri ortalama 20.77 mg/dl, inaktif hastaların CRP değerleri ortalama 17.22 mg/dl idi. Aktif ve inaktif hastaların ESH ve CRP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. (ESH $p=0.410$ ve CRP $p=0.331$) (Tablo 8)

Tablo 8: Aktif ve inaktif hasta grubu arasındaki IL-17, IL-23, ESH ve CRP ortalamaları ve farklılığının karşılaştırılması

	IL-17 (pg/ml)	IL-23 (pg/ ml)	ESH (mm/saat)	CRP (mg/dl)
Aktif Hasta	19.147 ± 6.568	182.06 ± 49.386	16.58 ± 7.801	20.77 ± 1.652
İnaktif Hasta	20.887 ± 5.356	182.78 ± 42.915	19.59 ± 1.341	17.22 ± 2.429
P	0.394	0,908	0,410	0,331
Test	T Test	T Test	Mann-Whitney Test	Mann-Whitney Test

5. TARTIŞMA:

BH etyolojisi henüz tam olarak bilinmeyen, alevlenme ve iyileşme dönemleri ile seyreden, histopatolojik özelliği tanımlanamayan bir vaskülit olduğu düşünülen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (72). Son yıllarda BH'nın patogenezi ile ilgili bir çok bilgi elde edilmesine rağmen BH'nın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır (196,197).

Suçlanan etkenler arasında genetik yatkınlık, enfeksiyonlar, damar endotel patolojileri, immünolojik ve çevresel faktörler, hormonlar ve pıhtılaşma bozuklukları sayılabilir. Bugün için üzerinde en çok durulan hipotez, hastalığın viral, bakteriyel veya diğer bir antijenle tetiklenen ve genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkan otoinflamatuvar bir reaksiyon olduğu yönündedir (7,23,198,199).

Behçet hastalarının % 60'ından fazlasında HLA-B51 geninin pozitif olması genetik yatkınlığın önemli rol oynadığını gösterir. İmmünite ilişkili mekanizmalar ve inflamatuvar mediyatörler de majör rol oynarlar (196, 197,200).

Suçlanan ekstrensek faktörlerden biri ağız hijyen bozukluğudur. Periodontitis, diş çürükleri, kronik tonsillit Behçet hastalarının oral kavitesinde sıkça not edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda *Streptococcus sanguinis* ve *S. Mitis* Behçet hastalarının oral florasında önemli derecede artmış olarak bulunmuştur (201,202,203).

S. sanguinista tespit edilen ve insandaki 60 kDa IŞP ile benzerliği olan 65 kDa IŞP'nin Behçet hastaların serumlarında ve lezyonlarında tespit edilmiştir (204,205).

Streptokoklara karşı oluşmuş antikorlar ve gecikmiş tipteki hipersensitivite oral floarasında *Streptococcus sanguis* saptanan Behçet hastalarında kontrol grubuna göre

anlamalı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuca göre streptokokların BH'ndaki klinik semptomları alevlendirebileceği düşünülmüştür (206). Viral etyoloji açısından en çok HSV-1 üzerinde durulmuştur. Hastaların kanında HSV-1 antijeni içeren immün kompleksler gösterilmiştir, ancak Behçet hastalarının oral ülserlerinden alınan biyopsilerde virüse özgü DNA saptanmamıştır (204,207).

Günümüzde vaskülitin doğrudan infeksiyöz ajandan kaynaklanmadığı ancak bu infeksiyöz ajanlara bağlı olarak, genetik yatkınlığı olan bireylerde gelişen immün düzensizliklerin hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (208).

Vaskülit olduğu düşünülen BH'nın etyopatogenezinde vasküler disfonksiyon suçlanmış ve bu yönde çeşitli kanıtlar elde edilmiştir. Behçet hastalarında Faktör V leiden mutasyonunun sık rastlanması, endotel hücrelerin disfonksiyonu, protrombotik faktörlerin artmış olması, fibrinolizis bozuklukları ve dolaşımdaki immün komplekslerin varlığı patogenezin anlaşılmasına yardımcı olacak değerli bilgiler sağlamıştır (209).

Oral mukoza homojenatlarına karşı T hücrelerinin proliferatif ve sitotoksik yanıtları BH'nda otoinflamasyonun rolüne işaret etmektedir. BH'nın etyopatogenezinde hücrel ve humoral immünitinin etkili olduğunu gösteren çalışmalar giderek artmaktadır. Hücrel immünitinin önemli unsurları olan T hücrelerinin BH'ndaki rolleri araştırılmış ve önemli kanıtlara ulaşılmıştır (59,166,210,211,212).

BH'nda T hücrelerinin etkisini araştıran az sayıda çalışmada proinflamatuvar sitokinlerden IL-23'ün etkili olduğu gösterilmiştir. IL-23'ün BH'nda aktif dönemde arttığı ve özellikle IL-17'nin salınımını arttırdığı görülmüştür. Ayrıca IL-23, IL-17 üreten Th17

hücrelerinin farklılaşmasında görev alarak IL-17 salınımı da arttırdığı belirtilmektedir (58).

IL-17 yeni tanımlanmış bir T hücre alt grubu olan Th17 hücrelerinden salgılanır. Th17 hücreleri salgıladıkları sitokinler aracılığıyla diğer inflamatuvar hücreleri aktive ederler. IL-17 proinflamatuvar bir sitokindir ve BH'nın aktif döneminde arttığı ve inflamasyonu arttırdığı gösterilmiştir. Bu artış IL-23 ile koreledir. Bu yüzden IL-17 ve IL-23'ün ortak bir yol oluşturduğu düşünülmektedir (62).

Hamzaoui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IL-17 ve ROR γ 'nin rolü araştırılmıştır. Çalışmaya 75 BH olan hasta alınmıştır. Bu hastalardan 45 tanesi aktif olarak kabul edilmiştir. IL-17A seviyeleri aktif Behçet hastalarında inaktif Behçet hastalarına ve kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek olduğu belirtilmiştir. İnaktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında ise IL-17 seviyeleri farkının anlamlı bulunmadığı bildirilmiştir. IL-17'nin başlıca kaynağı olan Th17 hücrelerinin dolaşımdaki oranları aktif Behçet hastalarında remisyondaki Behçet hastalarına ve kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada IL-17A yüksekliği ICAM-1, VCAM-1 ve E-kadherin gibi adezyon moleküllerinin yüksekliği ile korele olduğu belirtilmiştir. IL-17A'ya yönelik antikor tedavisiyle bu adezyon moleküllerinin üretiminin baskılandığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar ile IL-17A'nın vasküler inflamasyonda rol aldığı savunulmuştur (213).

Geri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada santral sinir sistemi tutulumu olan aktif Behçet hastalarındaki Th17 hücrelerinin seviyesi, remisyondaki Behçet hastalarındaki ve sağlıklı kontrol grubundaki Th17 hücrelerinin periferik kandaki oranları

karşılaştırıldığında aktif hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Remisyonadaki hastaların yüzdesi ise kontrol grubuna göre yükseklik bildirilmemiştir. Ayrıca santral sinir sistemi tutulumu olan Behçet hastalarının beyin omirilik sıvısındaki IL-17A miktarı dolaşımdaki miktarından yüksek olduğu belirtilmiştir (214).

Chi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda IL-17, IL-23 ve IFN- γ seviyeleri incelenmiş ve aktif göz inflamasyonu olan Behçet hastalarında IL-17 ve IL-23 ve IFN- γ seviyeleri üveiti olmayan Behçet hastalarından ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Aktif üveiti olan Behçet hastalarında periferik kandaki T hücrelerinde IL-23p19 seviyesi artmış olduğu ifade edilmiştir. rIL-23'ün stimüle edici etkisiyle hasta ve kontrol grubunda IL-17 ve IFN- γ üretiminin arttığı bildirilmiştir. rIL-12'nin ve IFN- γ 'nın ise IL-17 üretimini azalttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada artmış IL-23 seviyesinin BH'ndaki intraoküler inflamasyonla ilişkili olduğu ve IL-23'ün otoinflamatuvar hastalıklarda majör rol oynadığı düşünülmüştür (58).

Yine Chi ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada intraoküler inflamasyonu olan Behçet hastaları ile göz tutulumu inaktif olan Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılmıştır. Göz tutulumu olan Behçet hastalarında IL-17 düzeyi inaktif Behçet hastalarından ve kontrol grubundan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. IL-17 üreten CD4+ T hücrelerinin seviyesinin yine aktif hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir. IL-23'ün IL-17 üretimini arttırdığı, IL-12'nin ise azalttığı düşünülmüştür. Çalışma sonucunda IL-23/IL-17 ortak yolunun BH'nın göz tutulumunda rol aldığını savunmuşlardır (215).

Ekinci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IL-17A'nın Behçet hastalarında akut atak esnasında yükseldiğini bildirmişlerdir. Ayrıca aktif Behçet hastalarında IL-17A seviyesi inaktif hastalardan yüksek olduğu ifade edilmiştir. İnaktif hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Ekici ve arkadaşları bu durumu IL-17A'nın sadece akut inflamatuvar atakta yükseliyor olabileceğini ileri sürmüşlerdir ve bu etkinin sadece BH'ndaki oküler atakta değil; BH'nın OA, GÜ ve artiküler semptomlarında da olabileceğini göstermişlerdir (60).

Jiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inaktif durumda olan sekiz kataraklı Behçet hastası ile katarktı olan 9 kontrol hastasının katarakt operasyonu sonrası serum IL-23 ve Th17 hücrelerinden üretilen IFN- γ ve IL-27 seviyeleri karşılaştırılmıştır. Behçet hastalarında operasyon sonrası IFN- γ ve IL-27 seviyelerindeki artış kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir. IL-23'te ise anlamlı bir fark bildirilmemiştir. Bu çalışmada kısmi olarak T17 hücrelerinden salgılanan IFN- γ ve IL-27'nin Behçet hastalarında katarakt operasyonu sonrası gelişen inflamasyonunla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (62).

Bizim yaptığımız bu çalışmadaki amacımız serum IL-17 ve IL-23 seviyelerinin Behçet hastalarındaki eklem ve diğer klinik bulgularla olan ilişkisini incelemektir. Ancak çalışmamıza katılan hastaları ilaç tedavisi almayan hastalardan seçtiğimiz için eklem tutulumu olan hasta sayımız sınırlı kaldı. Çalışmaya dahil edilen Behçet hastaları ile kontrol grubunda serum IL-17 ve IL-23 seviyeleri arasında belirgin derecede fark vardı. Hasta grubundaki aktif ve inaktif Behçet hastalarını arasında ise IL-17 ve IL-23 arasında anlamlı fark görülmedi. Hasta ve kontrol grubunda ve hastalık aktivite belirteçleri olan

ESH ve CRP için de benzer sonuçlar elde edildi. Hasta grubundaki ESH ve CRP değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Hasta grubunda ise ESH ve CRP değerleri farklı değildi. Hasta grubu ile kontrol grubunda IL-17 ve IL-23 seviyesinin farklı çıkması bu sitokinlerin BH'nın patogenezinde rol aldığını desteklemektedir. Bu bulgumuz yapılmış olan diğer çalışmalarla uyumludur. Hasta grubunda aktif ve inaktif hastalarda IL-17 ve IL-23 seviyelerinin farklı çıkmamasında BH'nın sadece mukokutanöz lezyonlarla sınırlı olmadığını, multisistemik bir hastalık olmasından kaynaklanıyor olabilir. ESH ve CRP değerleri normal olan inaktif hastalarla kontrol grubu arasında da IL-17 ve IL-23 değerlerinin farklı çıkması bu sitokinlerin BH'nın ve hastalık aktivitesini değerlendirmede daha duyarlı olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızın sonuçları BH'nın patogenezinde IL-17 ve IL-23'ün rol aldığını, gelecekte tedavide IL-17 ve IL-23'e ilişkin kullanılabilecek ajanlar olabileceğini düşündürmektedir. Ancak çalışmamızın klinik bulguların daha çeşitli olduğu hasta ve daha geniş kontrol grubuyla yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma Abant İzzet baysal Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ve Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran 36 Behçet hastası ve 36 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubuyla gerçekleştirildi.

1- Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

2- Behçet hastalarında kontrol grubuna göre ESH değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.

3- Behçet hastalarında kontrol grubuna göre serum CRP değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.

4- Behçet hastalarında kontrol grubuna göre serum IL-17 değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.

5- Behçet hastalarında kontrol grubuna göre serum IL-23 değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.

6- Aktif ve inaktif Behçet hastalarında ESH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

7- Aktif ve inaktif Behçet hastalarında serum CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

8- Aktif ve inaktif Behçet hastalarında serum IL-17 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

9- Aktif ve inaktif Behçet hastalarında serum IL-23 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamı fark saptanmadı.

10- Hasta grubunda serum IL-17 düzeyiyle serum IL-23 düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Sonuç olarak çalışmamız hücrel immünitede rol oynayan T hücre sitokinlerinden IL-17 ve IL-23'ün Behçet Hastalığının patogeneğinde rol aldığını desteklemektedir. Serum IL-17 ve IL-23'ün yüksekliğinin korele olması daha önce yapılan çalışmalarda belirtilen IL-23/IL-17 ortak yolu düşüncesini desteklemektedir. Serum IL-17 ve IL-23 değerlerinin hasta grubundaki serum CRP ve ESH değerleriyle korele olması IL-17 ve IL-23'ün Behçet hastalığında hastalık aktivite belirteci olduklarını desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. O'Duffy JD. Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol*. 1994;6:39–43.
2. McGonagle D, McDermott MF: A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006, 3(8):e297
3. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M: Close association of HLA- Bw51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982, 100(9):1455–1458
4. Chamberlain MA. Behçet's syndrome in 32 patients in Yorkshire. *Ann Rheum Dis* 1977;36:491-9
5. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behçet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. *Int J Rheum Dis* 2010;13:367-73
6. Yurdakul S, Günaydin I, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarli H, Ozyazgan Y, et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988;15:820-2
7. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284-91
8. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. . *Int J Dermatol*. 2003 May;42(5):346-51
9. Behçet's Disease. *Lancet* 1989;1:761-762
10. Gül A. Behçet's disease: an update on the pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol* 19: 6-12, 2001
11. Gül A, Inanç M, Öcal L, Aral O, Koniçe M Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey
12. Nishiyama M, Nakae K, Kuriyama T, Hashimoto M, Hsu ZN. A study among related pairs of Japanese patients with familial Behçet's disease: group comparisons by interval of disease onsets. *J Rheumatol* 29: 743-747, 2002
13. Tursen U, Gürler A. Behçet Hastalığı ve Genetik. *T Klin Dermatoloji*. 2000; 10: 37-43

14. Borlu M, Ukşal U, Ferahbaş A, Evereklioglu C. Clinical features of Behçet's disease in children. *Int J Dermatol*. 2006 Jun;45(6):713-6.
15. Koné-Paut I, Geisler I, Wechsler B, Ozen S, Ozdogan H, Rozenbaum M, et al. Familial aggregation in Behçet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr* 1999;135:89–93
16. Aral O, Dilsen N, Konice M. Positive skin pathergy reactivity as a genetic marker of Behçet's disease. In: Lehner T, Barnes CG, eds. *Recent advances in Behçet's disease*. London: Royal Society of Medicine Services, 1986:173–5.
17. Mizuki N, Inoko H, Ando H, Nakamura S, Kashiwase K, Akaza T, Fujino Y, Masuda K, Takiguchi M, Ohno S: Behçet's disease associated with one of the HLA-B51 subantigens, HLA-B*5101. *Am J Ophthalmol*. 1993;116:406-9
18. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behçet's Disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 54: 213-220, 1999
19. Tüzün Y, Yurdakul S, Cem Mat M, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Tüzün B, Yazici H. Epidemiology of Behçet's syndrome in Turkey. *Int J Dermatol*. 1996 Sep;35(9):618-20.
20. Zoubolis CC, Vaiopoulos G, Marcomichelakis N, et al. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behecet's disease in Greece. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(4 Suppl30):S19-26.
21. Falco OB, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. second edition. Berlin, Springer-Verlag , 2000;1187-1189
22. Kaya TI, Dur H, Tursen U, Gurler A. Association of class I HLA antigens with the clinical manifestations of Turkish patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol*. 2002 Sep;27(6):498-501
23. Alpsoy E, Yilmaz E, Savas A, Coskun M, Yegin O. HLA antigens and linkage disequilibrium patterns in Turkish Behçet's patients. *J Dermatol* 1998;25:158-162.

24. Önder M. Epidemiology of Behçet's Disease. *Turkderm* 2009;43(2):28-31.
25. Mizuki N, Inoko H, Ohno S. Molecular genetics (HLA) in Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38:333-49.
26. Amoura Z, Caillat-Zucman S, Wechler B, et al. Strong association between mica 6 allele and Behçet's disease in caucasoids (abstract). 8th International congress on Behçet's disease. Reggio Emilia: Prex srl, 1998:
27. Verity D, Delamaine L, Vaughan R, et al. MHC class I related gene A9 (MICA 9) is associated with Behçet's disease (BD) in middle eastern patients (abstract). 8th International congress on Behçet's disease. Reggio Emilia: Prex srl, 1998
28. Ohno S, Goto K. HLA association in Behçet's disease (abstract). 8th International congress on Behçet's disease. Reggio Emilia: Prex srl, 1998: 44.
29. Behçet H, Über rezidivierende, aphthöse, durch ein, virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;105:1152-7
30. Prieto J, Suárez J, Civeira P. Acyclovir and Behçet's disease. *Ann Intern Med.* 1984 Oct;101(4):565-6.
31. Ghatge JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex herpes. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Jan;40(1):1-18; quiz 19-20
32. Wong RC, Ellis CN, Diaz LA Behçet's disease. *Int J Dermatol.* 1984 Jan-Feb;23(1):25-32
33. Kiraz S, Öztürk MA, Ertenli I, Calgüneri M. Parvovirus B19 infection in Behçet's disease *Ann Rheum Dis.* 2001 Aug;60(8):814-5
34. Pişkin G, Gürler A, Behçet Hastalığında viral etyoloji. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji dergisi* 1997;7:60-4
35. Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K, Ohno S Induction of Behçet's disease symptoms after dental treatment and streptococcal antigen skin test. *J Rheumatol.* 1988 Jun;15(6):1029-30.

36. Önder M, Gurer MA. The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereal* 2001; 15: 126-136
37. Tsuchiida M, Mineshita S, Okonogi H et al The role of an uncommon type of *Streptococcus sanguis* in the etiology of Behçet disease. *Environ Health Prev Med* 1997;59-63
38. Hirohata S, Oka H, Mizushima Y. Streptococcal related antigens stimulate production of IL-6 and interferon- γ by T cells from patients with Behcet's disease. *Cell Immunol* 1992; 140: 410-419
39. Hirohata S, Hashimoto T Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behçet's disease (BD). *Clin Exp Immunol*. 1998 May;112(2):317-24.
40. Onder M, Gürer MA. Behçet's disease: an enigmatic vasculitis. *clin Dermatol*. 1999 Sep-Oct;17(5):571-6
41. Hisanaga K. Neuro-Neutrophilic Disease: Neuro-Behcet Disease and Neuro- Sweet Disease *Intern. Med*. 2007;46(4) :153-4
42. Sahin S, Akoglu T, Direskeneli H, Sen LS, Lawrence R. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 55:128-133, 1996
43. Sensi A, Gavioli R, Spisani S, Balboni A, Melchiorri L, Menicucci A, Palumbo G, Traniello S, Baricordi OR HLA B51 antigen associated with neutrophil hyper-reactivity. *Dis Markers*. 1991 Nov-Dec;9(6):327-31
44. Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR. Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmun Rev*. 2007 Jan;6(3):169-75. Epub 2006 Nov 14.
45. Scharton TM, Scott P. Natural killer cells are a source of interferon gamma that drives differentiation of CD4+ T cell subsets and induces early resistance to *Leishmania major* in mice. *J Exp Med*. 1993 Aug 1;178(2):567-77.

46. Razuiddin S, al-Dalaan A, Bahabri S, Siraj AK, al-Sedairy S. Divergent cytokine production profile in Behçet's disease. Altered Th1/Th2 cell cytokine pattern. *J Rheumatology* 1998; 25(2):329-333
47. Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12..*Arthritis Rheum.* 1999 Sep;42(9):1967-74.
48. Kaplan, M. H., Schindler U., Smiley, S. T. and Grusby, M. J. 1996. Stat6 is required for mediating responses to IL-4 and for development of Th2 cells. *Immunity* 4:313
49. Yamaguchi Y, H. Takahashi, T. Satoh, Y. Okazaki, N. Mizuki, K. Takahashi et al. Natural killer cells kontrol a T-helper 1 response in patients with Behcet's disease *Arthritis Res Ther*, 12 (2010), p. R80
50. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, Weaver CT. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages *Nat Immunol.* 2005 Nov;6(11):1123-32. Epub 2005 Oct 2.
51. Deenick EK, Tangye SG. Autoimmunity: IL-21: a new player in Th17-cell differentiation. *Immunol Cell Biol.* 2007 Oct;85(7):503-5. Epub 2007 Sep4
52. Glimcher, L.H. and K.M. Murphy, Lineage commitment in the immune system: the T helper lymphocyte grows up. *Genes Dev*, 2000. 14(14): p. 1693-711
53. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:18–27
54. Akdis M, Burgler S, Crameri R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon-gamma: receptors, functions, and roles in diseases
55. Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2291–2295

56. Annunziato F, Cosmi L, Liotta F, Maggi E, Romagnani S., The phenotype of human Th17 cells and their precursors, the cytokines that mediate their differentiation and the role of Th17 cells in inflammation. *Int Immunol*, 2008. 20(11): p. 1361-8
57. Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004;21:467–476
58. Chi W, Zhu X, Yang P, Liu X, Lin X, Zhou H, Huang X, Kijlstra A (2008) Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet patients with active uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:3058–3064
59. Shimizu J, Takai K, Fujiwara N, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, Yoshikawa H, Kaneko F, Suzuki T, Suzuki N. Excessive CD4+ T cells co-expressing interleukin-17 and interferon- γ in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol*. 2012 Apr;168(1):68-74
60. Ekin NS, Alpsoy E, Karakas AA, Yilmaz SB, Yegin O. IL-17A has an important role in the acute attacks of Behçet's disease. *J Invest Dermatol*. 2010 Aug;130(8):2136-8. doi: 10.1038/jid.2010.114. Epub 2010 May 6
61. Awasthi A, Kuchroo VK Th17 cells: from precursors to players in inflammation and infection. *Int Immunol*. 2009 May;21(5):489-98. doi: 0.1093/intimm/dxp021. Epub 2009 Mar 4.
62. Jiang S, Liu X, Luo L, Qu B, Huang X, Lin Y, Ye S, Liu Y. Serum levels of Th17-related cytokines in Behcet disease patients after cataract surgery. *Mol Vis*. 2011;17:1425-30. Epub 2011 May 31
63. Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein RA, et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2003;198:1951-7.
64. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, Ayed K Cytokine profile in Behcet's disease: relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol*. 2002;31(4):205–210.

65. Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu Y, Miura Y. Immunological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum-like eruptions in Behcet's disease. *Br J Dermatol* 1985;113:303–12
66. Suzuki N, Sakane T, Ueda Y, Tsunematsu T. Abnormal B cell function in patients with Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 1986; 29:212–9.
67. Taylor PV, Chamberlain MA, Scott JS. Autoreactivity in patients with Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1993;32:908–10
68. Ekşioğlu-Demiralp E, Kibaroglu A, Direskeneli H, Yavuz S, Karsli F, Yurdakul S, Yazici H, Akoglu T. Phenotypic characteristics of B cells in Behçet's disease: increased activity in B cell subsets. *J Rheumatol.* 1999 Apr;26(4):826-32.
69. Suh CH, Park YB, Song J, Lee CH, Lee SK. Oligoclonal B lymphocyte expansion in the synovium of a patient with Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2001 Jul;44(7):1707-12.
70. Köse O. Development of immunopathogenesis Strategies to Treat Behçet's Disease. *Patholog Res Int.* 2012;2012:261989. doi: 10.1155/2012/261989. Epub 2012 Apr 3.
71. Sahin S, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazici H, Akoğlu T. Monocyte activity in Behçet's disease. *Br J Rheumatol.* 1996 May;35(5):424-9.
72. Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V, Behçet Syndrome İn: Klippel JH, Dieppe PA, Editors. *Rheumatology Vol.2 London Mosby; 1998 p.7.26.1-7.26.6*
73. Yurdakul S, Erdemir VA, Yıldırım Türk O, Gürel MS, Aytekin S. Monocyte activity in Behcet's disease without overt vascular involvement. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2012 Oct;40(6):518-22. doi: 10.5543/tkda.2012.43078.
74. Hamzaoui K, Ayed K, Hamza M, Hamzaoui A. VEGF and mRNA VEGF expression in CSF from Behçet's disease with neurological involvement. *J Neuroimmunol.* 2009 Aug 18;213(1-2):148-53. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.05.005. Epub 2009 Jun 2.
75. Alan S, Ulgen MS, Akdeniz S, Alan B, Toprak N. . Intima-media thickness and arterial distensibility in Behçet's disease *Angiology.* 2004 Jul-Aug;55(4):413-9

76. Öztürk MA, Oktar SO, Unverdi S, Ureten K, Göker B, Haznedaroglu S, Sungur G, Reis KA, Onat AM. Morphologic evidence of subclinical atherosclerosis obtained by carotid ultrasonography in patients with Behcet's disease *Rheumatol Int*. 2006 Aug;26(10):867-72. Epub 2006 Jan 10
77. Öztürk MA Behçet hastalığında laboratuvar bulguları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2005;1(25)55-8
78. Gurgey A, Balta G, Boyvat A Factor V Leiden mutation and PAI-1 gene 4G/5G genotype in thrombotic patients with Behcet's disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003 Feb;14(2):121-4.
79. Wechsler B, Du LT, Kieffer E. Cardiovascular manifestations of Behcet's disease [in French]. *Ann Med Interne (Paris)* 1999;150(7):542–54.
80. Baykan M, Celik S, Erdol C, Baykan EC, Durmus I, Bahadir S, et al. Behcet's disease with a large intracardiac thrombus: a case report. *Heart* 2001;85(4)///
81. Mogulkoc N, Burgess MI, Bishop PW. Intracardiac thrombus in Behcet's disease: a systematic review. *Chest* 2000;118 (2):479–87.
82. Akar N. Site specific mutagenesis: usage for the mutation detection in thrombosis. *Turk J Haematol* 1998;15:123–4
83. Kiraz S, Ertenli I, Ozturk MA, Haznedaroglu IC, Celik I, Calguneri M. Pathological haemostasis and “prothrombotic state” in Behcet's disease. *Thromb Res* 2002;105(2):125–33
84. Gül A, Ozbek U, Ozturk C, Inanc M, Konice M, Ozcelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1996;35 (11):1178–80
85. Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, Inaloz HS, Ozbek E, Cekmen M. Increased nitric oxide production in patients with Behçet's disease: is it a new activity marker? *J Am Acad Dermatol*. 2002 Jan;46(1):50-4.

86. Bos JD, Kapsenberg ML. The skin immune system: progress in cutaneous biology. *Immunol Today*. 1993 Feb;14(2):75-8
87. Saadoun D, Wechsler B. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Apr 12;7:20. doi: 10.1186/1750-1172-7-20
88. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*. 1990;335:1078–1080
89. Al-Mutawa SA, Hegab SM. Behcet's disease. *Clin Exp Med*. 2004 Dec;4(3):103-31.
90. Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulcerations of Behçet's disease: A randomised, placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 1999;135:529-532
91. Main DM, Chamberlain MA. . Clinical differentiation of oral ulceration in Behçet's disease. *Br J Rheumatol*. 1992 Nov;31(11):767-70
92. Schreiner DT, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *Dermatol Clin*. 1987;5:769–778.
93. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease *Yonsei Med J*. 2007 Aug 31;48(4):573-85.
94. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. *Ann Med Interne* 1999;150(6):488-498
95. Jerray M, Benzarti M, Rouatbi N. Possible Behçet's disease revealed by pulmonary aneurysms. *Chest*. 1991 May;99(5):1282-4.
96. Chajek T, Fainaru M. Behcet's disease. Report of 41 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975;54(3):179- 196
97. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al. Interferon alpha-2a in the treatment of Behçet's disease: A randomised, placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002;138:467-71.

98. O'Duffy JD. Vasculitis in Behçet's disease Rheum Dis Clin North Am. 1990 May;16(2):423-31
99. Lin P, Liaang G: Behçet's disease J Rheumatol 1992;19:341-342
100. Alpsöy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yılmaz E. Randomized controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. Int J Dermatol 1998;37:839- 843.
101. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroglu S, Oguz O, Aksungur VL. Dermatoloji, 3 edn. İstanbul: Nobel tıp kitapevi 913-928, 2008
102. Tüzün Y, Katağyon A, Aydemir EH, Baransü O. Dermatoloji. 2 nd ed. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 1994: 393-9
103. Alpsöy E, Uzun S, Akman A, Acar MA, Memişoğlu HR, Baflaran E. Histologic and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular lesions in patients with Behçet's disease. Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology
104. Lakhanpal S, O'DuVy JD, Lie J. Pathology. In: Plotkin G, Calabro J, O'DuVy J, eds. Behçet's disease: a contemporary synopsis. New York: Futura Publishing Company, 1988:102-42
105. Evreklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet Disease. Survey of ophthalmology 2005;50:297-350.
106. Azizlerli G. Behçet hastalığında deri bulguları. Aktuel Tıp Dergisi 1997;2(2):94.
107. Yamamoto S, Toyokawa H, Matsubara J, et al. A nation-wide survey of Behçet's disease in Japan. 1. Epidemiological survey. Jpn J Ophthalmol 1974;18:282-290.
108. I Fresko, H Yazici, M Bayramiçli, S Yurdakul, C Mat. Effect of surgical cleaning of the skin on the pathergy phenomenon in Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis. 1993 August; 52(8): 619-620.
109. Ergun T, Gürbüz O, Harvell J, Jorizzo J, White W. The histopathology of pathergy: a chronologic study of skin hyperreactivity in Behçet's disease. Int J Dermatol. 1998;37:929-933

- 110.Yurdakul S, H Yazici, Y Tüzün, H Pazarli, B Yalçın, M Altaç, Y Ozyazgan, N Tüzüner, A Müftüoğlu The arthritis of Behçet's disease: a prospective study.mAnn Rheum Dis. 1983 October; 42(5): 505–515.
- 111.Lin P, Liaang G: Behçet's disease J Rheumatol 2006;12:282-286
- 112.Saadoun D, Cassoux N, Wechsler B, Boutin D, Terrada C, Lehoang P, Bodaghi B, Cacoub P: Ocular manifestations of Behcet's disease. Rev Med Interne 2010, 31(8):545–550.
- 113.Saadoun D, Wechsler B, Terrada C, Hajage D, Le Thi Huong D, Resche-Rigon M, Cassoux N, Le Hoang P, Amoura Z, Bodaghi B, Cacoub P: Azathioprine in severe uveitis of Behcet's disease. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010, 62(12):1733–1738.
- 114.Sterling West Romatolojinin Sırları 2. Basım Behçet sendromu. S: 244-249.
- 115.Nüssel F, Wegmüller H, Laseyras F, Posse S, Herschkowitz N, Huber P.Neuro-Behçet: acute and sequential aspects by MRI and MRS. Eur Neurol. 1991;31(6):399-402
- 116.Saadoun D, Wechsler B, Resche-Rigon M, Trad S, Le Thi Huong D, Sbai A, Dormont D, Amoura Z, Cacoub P, Piette JC: Cerebral venous thrombosis in Behcet's disease. Arthritis Rheum 2009, 61(4):518–526.
- 117.Herskovitz S, Lipton RB, Lantos G. Neuro-Behçet's disease: CT and clinical correlates. Neurology. 1988 Nov;38(11):1714-20
- 118.Shimizu T Ehrlich GE, İnaba G Hayashi K:Behçet's Disease. Semin Arthritis Rheum 1979;8:223-260
- 119.Geri G, Wechsler B, Thi Huong du L, Isnard R, Piette JC, Amoura Z, Resche-Rigon M, Cacoub P, Saadoun D. Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease: a series of 52 patients and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2012 Jan;91(1):25-34.
- 120.Ames PR, Steuer A, Pap A, Denman AM. Thrombosis in Behcet's disease: a retrospective survey from a single UK centre. Rheumatology (Oxford) 2001;40(6):652-5.

- 121.Oktay A, Oto A, Dündar S, Arıoğlu S, Sözen T, Sandıkçı T, Biberoglu K. Behçet hastalığı olgusunun retrospektif olarak incelenmesi. Uluslararası Behçet Sempozyumu. 19-23 Ağustos 1991; Toronto-Kanada.
- 122.Koç Y, Güllü I, Akpek G et al. Vascular involvement in Behçet's disease. J Rheumatol 1992;19:402–10.
- 123.James DG, Thomson A. Recognition of the diverse cardiovascular manifestations in Behçet's disease. Am Heart J 1982;103:457–8
- 124.Hamza M. Large artery involvement in Behçet's Disease. J Rheumatol 1987; 14:55
- 125.Adler OB, Rosenberger A. Vascular aspects of Behcet disease. Case presentations and review of literature. Ann Radiol (Paris). 1984 Apr-May;27(4):371-5
- 126.Al-Dalaan A, al-Balaa S, Ali MA, Huraib S, Amin T, al-Maziad A, al-Fadda M. Budd-Chiari syndrome in association with Behçet's disease. J Rheumatol. 1991 Apr;18(4):622-6.
- 127.Melikoglu M, Ugurlu S, Tascilar K. et al. Large Vessel, Involvement in Behcet's Syndrome: A Retrospective Survey. Ann Rheum Dis. 2008;67(Suppl II):67
- 128.Cakmak OS, Seyahi E, Kantarci F et al. Venous severity assessment in Behçet's syndrome. Clin Exp Rheumatol 2010, 28:Suppl 60: S-139.
- 129.Ugurlu S, Seyahi E, Yazici H. Prevalence of angina, myocardial infarction and intermittent claudication assessed by Rose Questionnaire among patients with Behcet's syndrome. Rheumatology 2008; 47: 472-5.
- 130.Seyahi E , Yurdakul S. Behçet's Syndrome and Thrombosis, Mediterr J Hematol Infect Dis 2011; 3)
- 131.James DG. Behcet's disease.QJM. 2010 Mar;103(3):205. doi: 10.1093/qjmed/hcp06
- 132.Karaoğlu B. Behçet Hastalığında Klinik Bulgular ve Lokomotor Sistem Tutulumu. Türk Fiz. Tıp Rehab Derg 2008: 54 Özel Sayı 1; 34-7

- 133.Şahin M, Yıldız M, Tunç SE. The usefulness of Tc-99 M-MDP bone scintigraphy in detection of articular involvement of Behçet's disease. *Ann Nucl Med* 2006;20:649-53.
- 134.Wu QJ, Zhang FC, Zhang X. Adamantiades-Behcet's disease-complicated gastroentero. *World pathy J Gastroenterol.* 2012 Feb 21;18(7):609-15.
- 135.O'Duffy JD. Behçet syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322:326-328.
- 136.O'Duffy JD. Summary of international symposium on Behçet's disease. *J Rheumatol* 1978; 5:229-233
- 137.Akhan O, Haliloglu M, Ozmen M. Diagnosis of enterobehcet's disease from a pseudo-kidney appearance in ultrasonography. *J Clin Ultrasound.* 1991 Sep;19(7):451-2
- 138.Uzunaliimoğlu Ö Aydınтуğ O: Gastrointestinal sistemde Behçet Hastalığı. *Türkiye Klinikleri Behçet Özel sayısı*;1985:416-422
- 139.Smith GE, Kime LR, Pitcher JL. The colitis in Behçet's disease: a separate entity? Colonoscopic findings and literature review. *Dig Dis* 1973; 18:987-1000.
- 140.Aktoğu S, Erer OF, Ürpek G, Soy Ö, Tibet G, Behçet Hastalığında Multipl Pulmoner Arter Anevrizmaları: Siklofosfamid ve Kortikosteroid Tedavisinden Sonra Klinik ve Radyolojik Remisyon. *Türk Toraks Dergisi Ağustos 2001, Cilt 2, Sayı 2, Sayfa(lar) 35-38*
- 141.Lie JT. Vascular involvement in Behçet's disease: arterial and venous and vessels of all sizes. *J Rheumatol.* 1992 Mar;19(3):341-3./// aneurysms. *Chest.* 1991 May;99(5):1282-4.
- 142.Tunaci A, Berkmen YM, Gökmen E. Thoracic involvement in Behçet's disease: pathologic, clinical, and imaging features. *AJR* 1995; 164:51-56
- 143.Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, Dilek M, Odabas AR, Ozen S. Renal Behçet's disease: a cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31:317-337
- 144.Akutsu Y, Itami N, Tanaka M, Kusunoki Y, Tochiaru H, Takekoshi Y. IgA nephritis in BD: case report and review of literature. *Clin Nephrol.* 1990;34:52-55.

- 145.Sakemi T, Yoshiyuki T, Ikeda Y, Suzuki N, Nagasawa K. End stage renal failure due to crescentic GN in a patient with Behçet syndrome. Review of literature. *Am J Nephrol*. 1998;18:321–324.
- 146.Odabas AR, Ozen S. Renal Behçet's disease: a cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;31:317–337.
- 147.Pfrommer C, Hadlish S, Kohl P, et al. Bipolar aphthosis Neumann: a report of two cases (abstract). 8th International congress on Behçet's disease. Reggio Emilia: Prex srl, 1998:124.
- 148.Nussenblatt R, Whitcup SM, Palestine A. Behçet's disease. In: Nussenblatt R, Whitcup SM, Palestine A, eds. *Uveitis*. 2nd Ed. St Louis: Mosby, 1996: 334–53
- 149.Kontogiannis V, Powell RJ. Behçet's disease *Postgrad Med J*. 2000 Oct;76(900):629-37
- 150.Moorthy R, Inomata H, Rao N. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol* 1995;39:265–92.
- 151.Schibler A, Birrer P, Vella S. FPAPA syndrome: periodic fever, adenitis, pharyngitis and aphthous stomatitis. *Journal Suisse de Medecine* 1997;127:1280–4.
- 152.Marshall G, Edwards K, Lawton A. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:186–7.
- 153.Visser M, Bouter m, Mcmillian GM Wener MH, Harris TB, Elevated C-reaktif protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131-2135
- 154.Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC, Hofman A, Witteman JC. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Aug;19(8):1986-91.
- 155.Kılıçturgay K. Enflamasyonun Akut Faz Cevabıyla izlenmesi. *İmmünoloji* 2003;226-227
- 156.Hutchinson WL, Koe GW, Frochlich M, et al. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: Age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46 :34-38

157. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein, in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91: 1351-1357.
158. Sacks DB, Burtis C.A, Ashwood E.R. Tietz(editors) *Fundamentals of clinical chemistry*:5. Baski. Philadelphia:W.B. Saunders, 2001:427-462
159. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem*. 2001 Mar;47(3):426-30
160. Pepys M.B. Hirschfield G.M.; C-reactive protein: critical update; *The Journal of Clinical Investigation*; 200;111:1805-1812
161. Wolbink GJ. CRP-mediated activation of complement in vivo *J. Immunology* 1996;157:473-479)
162. Saadeh C. The erythrocyte sedimentation rate: old and new clinical applications. *South Med J* 1998;91(3):220-5.
163. Sox HC Jr, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate: guidelines for rational use. *Ann Intern Med* 1986; 104(4):515-23
164. Caswell M. Effect of patient age on tests of the acute-phase response. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 906-909.
165. Beşışık SK. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD. Eritrosit Sedimentasyon Hızı. <http://www.nobelmedicus.com/contents/200511/04-09.htm>
166. K. Hamzaoui, "Th17 cells In Behçet's disease: a new immunoregulatory axis," *Clinical and experimental Rheumatology*, vol. 29, no. 4, supplement 67, pp. S71–S76, 2011
167. Pay S, Simsek İ, Erdem H, and Dinç A, "Immunopathogenesis of Behçet's disease with special emphasize on the possible role of antigen presenting cells," *Rheumatology International*, vol. 27, no. 5, pp. 417–424, 2007.

168. Rouvier E, Luciani MF, Mattei MG, Denizot F, Golstein P. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol* 1993;150:5445-56
169. Moseley TA, Haudenschild, D. R., Rose, L. and Reddi, A. H. 2003. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 14:155
170. Hymowitz SG, Filvaroff EH, Yin JP, Lee J, Cai L, Risser P, et al. IL-17s adopt acystine knot fold: structure and activity of a novel cytokine, IL-17F, and implications for receptor binding. *EMBO J* 2001;20:5332-41.
171. Happel KI, Zheng M, Young E, Quinton LJ, Lockhart E, Ramsay AJ, et al. Cutting edge: roles of Toll-like receptor 4 and IL-23 in IL-17 expression in response to *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Immunol* 2003;170:4432-6.
172. Ferretti S, Bonneau O, Dubois GR, Jones CE, Trifilieff A. IL-17, produced by lymphocytes and neutrophils, is necessary for lipopolysaccharide-induced airway neutrophilia: IL-15 as a possible trigger. *J Immunol* 2003;170:2106-12.
173. Michel ML, Keller AC, Paget C, Fujio M, Trottein F, Savage PB, et al. Identification of an IL-17-producing NK1.1(neg) iNKT cell population involved in airway neutrophilia. *J Exp Med* 2007;204:995-1001.
174. Ye P, Garvey PB, Zhang P, Nelson S, Bagby G, Summer WR, et al. Interleukin-17 and lung host defense against *Klebsiella pneumoniae* infection. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25:335-40
175. Ziolkowska M, Koc A, Luszczkiewicz G, Ksiezopolska-Pietrzak K, Klimczak E, Chwalinska-Sadowska H, Maslinski W. High levels of IL-17 in rheumatoid arthritis patients: IL-15 triggers in vitro IL-17 production via cyclosporin A-sensitive mechanism. *J Immunol.* 2000 Mar 1;164(5):2832-8

- 176.Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2003 Jan;52(1):65-70
- 177.Kurasawa K, Hirose K, Sano H, Endo H, Shinkai H, Nawata Y, Takabayashi K, Iwamoto I. Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2000 Nov;43(11):2455-63.
- 178.Arıcan O, Aral M, Sasmaz S, Cıragil P. Serum levels of TNF- α , IFN γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2005;2005:273-9
- 179.Toda M, Leung DY, Molet S, Boguniewicz M, Taha R, Christodoulopoulos P, et al. Polarized in vivo expression of IL-11 and IL-17 between acute and chronic skin lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:875-81.
- 180.Shi Y, Ullrich SJ, Zhang J, Connolly K, Grzegorzewski KJ, Barber MC, et al. A novel cytokine receptor-ligand pair: identification, molecular characterization, and in vivo immunomodulatory activity. *J Biol Chem* 2000;275:19167-76.
181. Li H, Chen J, Huang A, Stinson J, Heldens S, Foster J, et al. Cloning and characterization of IL-17B and IL-17C, two new members of the IL-17 cytokine family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:773-8.
- 182.Yamaguchi Y, Fujio K, Shoda H, Okamoto A, Tsuno NH, Takahashi K, et al. IL-17B and IL-17C are associated with TNF- α production and contribute to the exacerbation of inflammatory arthritis. *J. Immunol* 2007;179:7128-36
- 183.Starnes T, Broxmeyer HE, Robertson MJ, Hromas R. Cutting edge: IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemopoiesis. *J Immunol* 2002;169:642-6.
- 184.Fort MM, Cheung J, Yen D, Li J, Zurawski SM, Lo S, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity* 2001;15: 985-95

185. Ikeda K, Nakajima H, Suzuki K, Kagami S, Hirose K, Suto A, et al. Mast cells produce interleukin-25 upon Fc epsilon RI-mediated activation. *Blood* 2003; 101:3594-6.
186. Angkasekwinai P, Park H, Wang YH, Chang SH, Corry DB, Liu YJ, et al. Interleukin25 promotes the initiation of proallergic type 2 responses. *J Exp Med* 2007;204:1509-17.
187. Hammad H, Chieppa M, Perros F, Willart MA, Germain RN, Lambrecht BN. House dust mite allergen induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells. *Nat Med* 2009;15:410-6.
188. Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity* 2000;13:715-25.
189. Parham C, Chirica M, Timans J, Vaisberg E, Travis M, Cheung J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol* 2002;168:5699-708.
190. Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ, de Waal Malefyt R, Kastelein RA, Cua DJ. IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev* 2004;202:96-105.
191. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2005;201(2):233–240.
192. Beadling C, Slifka MK. Regulation of innate and adaptive immune responses by the related cytokines IL-12, IL-23, and IL-27. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2006;54:15-24.
193. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, Lucian L, To W, Kwan S, Churakova T, Zurawski S, Wiekowski M, Lira SA, Gorman D, Kastelein RA, Sedgwick JD. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain *Nature*. 2003 Feb 13;421(6924):744-8

194. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005;201:233-40.
195. Etem A, Yıldırım ST, Önal EE, Baran F, Seval H, Koldaş M, Çakmak M, Gürel MS, Yenice N. Serum Interleukin-6 and Adiponectin Levels in Patients with Active or Inactive Behçet's Disease *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(6):1837-44.
196. Kaneko F, Togashi S, Saito et al. "Behçet's disease," *Clinical and Developmental Immunology*, vol. 2011, Article ID 681956, 2011 .
197. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Jimenez-Hernandez et al., "Etiopathogenesis of Behçet's disease," *Autoimmunity Reviews*, vol. 9, no. 4, pp. 241–245, 2010.
198. Lehner T. Immunopathogenesis of Behçet's disease. *Ann Med Interne (Paris)* 1999;150:483-487.
199. Alpsoy E, Cayirli C, Er H, Yılmaz E. The levels of plasma interleukin-2 and soluble interleukin-2r in Behçet's disease; as a marker of disease activity. *J Dermatol* 1998;25(8):513-516
200. Kapsimali VD, M. A. Kanakis, G. A. Vaiopoulos, and P. G. Kaklamanis, "Etiopathogenesis of Behçet's disease with emphasis on the role of immunological aberrations," *Clinical Rheumatology*, vol. 29, no. 11, pp. 1211–1216, 2010
201. Yokota K, Hayashi S, Araki Y, et al., "Characterization of *Streptococcus sanguis* isolated from patients with Behçet's disease," *Microbiology and Immunology*, vol. 39, no. 9, pp. 729–732, 1995.
202. Isogai E, S. Ohno K, Takashi K et al., "Close association of *Streptococcus sanguis* uncommon serotypes with Behçet's disease," *Bifidobacterium Microflora*, vol. 9, pp. 27–41, 1990.

- 203.E. Isogai, S. Ohno, and S. Kotake, "Chemiluminescence of neutrophils from patients with Behçet's disease and its correlation with an increased proportion of uncommon serotypes of *Streptococcus sanguis* in the oral flora," *Archives of Oral Biology*, vol. 35, pp. 43–48, 1990.
204. Lehner T, "The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease," *International Reviews of Immunology*, vol. 14, no. 1, pp. 21–32, 1997.
- 205.S. Kaneko, N. Suzuki, N. Yamashita et al., "Characterization of T cells specific for an epitope of human 60-kD heat shock protein (hsp) in patients with Behçet's disease (BD) in Japan," *Clinical and Experimental Immunology*, vol. 108, no. 2, pp.
- 206.Yoshikawa K, Kotake S, Matsuda H. Behçet's disease and streptococcal antigens. *Acta Societatis Ophthalmologicae Japonicae* 1996;100:173–80
- 207.Studd M, McCance DJ, Lehner T: Detection of HSV-1 DNA in patients with Behcet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol* 1991;34:39-43.
- 208.Akman A, Alpsoy E. Behcet's Disease: Current Aspects in the Etiopathogenesis. *TURKDERM*. 2009; 43(Ek: 2): 32-38
- 209.Louali FE, Tamdy A, Soufiani A, Oukerraj L, Omari D, Bounjoum F, Mekouar F, Tazi-Mezalek Z, Bouhouch R, Zarzur J, Cherti M. Cardiac thrombosis as a manifestation of Behçet syndrome. *Tex Heart Inst J*. 2010;37(5):568-71.
- 210.Shimizu J, Izumi T, Arimitsu N, Fujiwara N, Ueda Y, Wakisaka S, Yoshikawa H, Kaneko F, Suzuki T, Takai K, Suzuki N. . Skewed TGFβ/Smad signalling pathway in T cells in patients with Behçet's disease.*Clin Exp Rheumatol*. 2012 May-Jun;30(3 Suppl 72):S35-9. Epub 2012 Sep 25.
- 211.Tian Y, Wang C, Ye Z, Xiao X, Kijlstra A, Yang P. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on Th17 and Th1 response in patients with Behçet's disease *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Sep 21;53(10):6434-41

- 212.Djaballah-Ider F, Chaib S, Belguendouz H, Talbi D, Touil-Boukoffa C. T cells activation and interferon- γ /nitric oxide production during Behçet disease: a study in Algerian patients Ocul Immunol Inflamm. 2012 Jun;20(3):215-7. doi: 10.3109/09273948.2012.671882. Epub 2012 Apr 10.
- 213.Hamzaoui K, Bouali E, Ghorbel I, Khanfir M, Houman H, Hamzaoui A. Expression of Th-17 and ROR γ t mRNA in Behçet's Disease. Med Sci Monit. 2011 Apr;17(4):CR227-34.
- 214.Geri G, Terrier B, Rosenzweig M, Wechsler B, Touzot M, Seilhean D, Tran TA, Bodaghi B, Musset L, Soumelis V, Klatzmann D, Cacoub P, Saadoun D. Critical role of IL-21 in modulating TH17 and regulatory T cells in Behçet disease. J Allergy Clin Immunol. 2011 Sep;128(3):655-64. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.029. Epub 2011 Jul 2.
- 215.Chi W, Zhou S, Yang P, Chen L. CD4+ T Cells from Behcet Patients Produce High Levels of IL-17. Yan Ke Xue Bao. 2011 Jun;26(2):6-13.