



T.C.

D CLE ÜN VERS TES

SA LIK B L MLER ENST TÜSÜ

**AKT F ve NAKT F OKÜLER BEHÇET HASTALARINDA
SERUM IL-4, IL-12, IL-13, IL-27 VE IL-33 DÜZEYLER N N
ARA TIRILMASI**

DOKTORA TEZ

Dr. ABDULLAH KÜR AT C NGÜ

DANI MAN

Prof. Dr. MEHMET ORHAN AYYILDIZ

Ç HASTALIKLARI (MMÜNOLOJ) ANAB L M DALI

Tıp Fakültesi

D YARBAKIR 2016



T.C.

D CLE ÜN VERS TES

SA LIK B L MLER ENST TÜSÜ

**AKT F ve NAKT F OKÜLER BEHÇET HASTALARINDA
SERUM IL-4, IL-12, IL-13, IL-27 VE IL-33 DÜZEYLER N N
ARA TIRILMASI**

DOKTORA TEZ

Dr. ABDULLAH KÜR AT C NGÜ

DANI MAN

Prof. Dr. MEHMET ORHAN AYYILDIZ

Ç HASTALIKLARI (MMÜNOLOJ) ANAB L M DALI

Tıp Fakültesi

D YARBAKIR 2016

T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

“Aktif ve İnaktif Oküler Behçet Hastalarında Serum IL-4, IL-12, IL-13, IL-27 ve IL-33 Düzeylerinin Araştırılması” başlıklı Doktora Tezi 21.04.2016 tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mehmet Orhan AYYILDIZ

Tezi Teslim Eden : Doç. Dr. Abdullah Kürşat CİNGÜ

Jüri Üyesinin	Ünvanı	Adı Soyadı	Üniversitesi
Başkan :	Prof. Dr.	Mehmet Orhan AYYILDIZ	Dicle Üniversitesi
Üye :	Prof. Dr.	Ali Kemal Kadiröglü	Dicle Üniversitesi
Üye :	Prof. Dr.	Kemal Nas	Sakarya Üniversitesi
Üye :	Doç. Dr.	M. Akif Sarıyıldız	Dicle Üniversitesi
Üye :	Doç. Dr.	Tuba Tuncel	Kâtip Çelebi Üniversitesi

Yukarıdaki imzalar tasdik olunur.

21/04/2016

Prof. Dr. ALİ CEYLAN

Dicle Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TE EKKÜR

Doktora eitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma olanağı bulduğum, bu tez çalışmamın planlanması ve gerçekleştirilmesinde değerli katkıları olan Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, hocam Prof. Dr. M. Orhan Ayyıldız'a minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlamam için yönettiği Uvea Behçet Polikliniğinin imkânlarını bana sunan, çalışmaya dâhil edilecek hastalar ve hastalardan alınacak örnekler dâhil çalışmamda dizaynında desteğini esirgemeyen arkadaşım Doç. Dr. Fatih Mehmet Türkçü'ye teşekkürlerimi sunarım.

Tez yazım aşamasında geniş immünoloji bilgisinden faydalandığım Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Bilimler İmmünoloji Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Savaş Kaya'ya teşekkür ederim.

Bu tezin laboratuvar çalışmalarındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Hatice Yüksel'e teşekkür ederim.

Doktora eitimimizi birlikte uyum içinde sürdürdükümüz Prof. Dr. Remzi Çevik, Prof. Dr. Kemal Nas ve Dr. Bilal Elbey'e teşekkür ederim.

Babam Ayhan Cingü, şu an aramızda olmayan fakat hep hayatımın bir parçası olan annem Nurhayat Cingü, her zaman fedakârca yanımda olan ve beni destekleyen sevgili eğim Sinem Kübra Cingü, evimizin neşesi kızlarımız Zeynep Hayat Cingü ve Meryem Dilal Cingü'yü burada anar ve teşekkür ederim.

Ç NDEK LER

1.Ön Sayfalar

1.1.Kapak.....	
1.2. ç Kapak.....	
1.3.Onay Sayfası.....	I
1.4.Te ekkür.....	II
1.5. çindekiler	III
1.6. ekiller Listesi.....	VIII
1.7.Tablo Listesi	VIII
1.8.Simgeler ve Kısatmalar	VIII

2. Özet Sayfaları

2.1.Türkçe Özet.....	XII
2.2. ngilizce Özet	XIII

3.Tez Metni

3.1. Giri ve Amaç	1
3.2. Genel Bilgiler.....	2
3.2.1. Behçet Hastalı ının Tarihçesi.....	2
3.2.2. Behçet Hastalı ının Epidemiyolojik Özellikleri.....	4
3.2.2.1. Co rafi Da ılım.....	4
3.2.2.2. Prevalans ve nsidans.....	5
3.2.2.3. Cinsiyet.....	5
3.2.2.4. Ya	6
3.2.3. Behçet Hastalı ının Etiyopatogenezi.....	6
3.2.3.1. Genetik.....	6
3.2.3.2. Patogenez.....	8
3.2.3.2.1. Çevresel Faktörler.....	8
3.2.3.2.2. nfeksiyon Ajanları.....	9
3.2.3.2.3. mmunite.....	10

3.2.3.2.3.1. Hücresel İmmünite.....	10
3.2.3.2.3.2. T Lenfositler ve Sitokinler.....	10
3.2.3.2.3.3. İmmünglobulinler, İmmün Kompleksler ve Antikardiyolipinler.....	12
3.2.3.2.3.4. Nötrofiller, Monositler ve Kompleman.....	12
3.2.3.2.4. Endotel Hücresi, Nitrik Oksit (NO) ve Yeni Enflamatuar Moleküller.....	13
3.2.3.2.5. Koagülasyon ve Fibrinoliz.....	13
3.2.4. Behçet Hastalığının Histolojik ve İmmunohistolojik Özellikleri.....	14
3.2.5. Behçet Hastalığının Tanısı.....	16
3.2.6. Behçet Hastalığının Klinik Özellikleri.....	17
3.2.6.1. Deri ve Mukoza Bulguları.....	18
3.2.6.1.1. Rekürren Oral Aftlar.....	18
3.2.6.1.1.1. Minör Aftöz Lezyonlar.....	18
3.2.6.1.1.2. Majör Aftöz Lezyonlar.....	19
3.2.6.1.1.3. Herpetiform Ülserler.....	19
3.2.6.1.2. Genital Ülserler.....	19
3.2.6.1.3. Deri Lezyonları.....	20
3.2.6.1.3.1. Papülo-Vezikülo-Püstüler Lezyonlar.....	20
3.2.6.1.3.2. Akneiform Lezyonlar.....	20
3.2.6.1.3.3. Eritema Nodosum ve Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar.....	20
3.2.6.1.3.4. Yüzeysel Gezici Tromboflebit.....	21
3.2.6.1.4. Deri Paterji Testi.....	21
3.2.6.1.5. Deri ve Mukoza Lezyonlarının Genel Histopatolojik Özellikleri.....	21
3.2.6.2. Lokomotor Sistem.....	22
3.2.6.3. Vasküler Sistem.....	22
3.2.6.4. Kardiyak Tutulum.....	23
3.2.6.5. Nöropsikiyatrik Bozukluklar.....	23
3.2.6.6. Gastrointestinal Tutulum.....	25
3.2.6.7. Ürogenital Sistem.....	25
3.2.6.8. Pulmoner Tutulum.....	26
3.2.6.9. Göz Tutulumu.....	26
3.2.6.9.1. Ön Segment Tutulumu.....	27
3.2.6.9.2. Arka Segment Tutulumu.....	27

3.2.6.9.2.1. Vitreus.....	27
3.2.6.9.2.2. Retina.....	28
3.2.6.9.2.3. Retina Damarları.....	28
3.2.6.9.2.4. Makula.....	29
3.2.6.9.2.5. Papilla.....	29
3.2.6.9.2.6. Di er.....	29
3.2.6.9.3. Komplikasyonlar.....	29
3.2.6.9.4. Görme Prognozu.....	31
3.2.6.9.5. Tedavi.....	32
3.2.6.9.5.1. Kortikosteroidler.....	32
3.2.6.9.5.2. Sitotoksik Ajanlar.....	33
3.2.6.9.5.2.1 Antimetabolitler.....	33
3.2.6.9.5.2.1.1. Azatioprin.....	33
3.2.6.9.5.2.1.2 Metotreksat.....	33
3.2.6.9.5.2.1.3 Mikofenolat Mofetil.....	33
3.2.6.9.5.2.2 mmunmodülatörler.....	34
3.2.6.9.5.2.2.1 Siklosporin A (CSA).....	34
3.2.6.9.5.2.2.2 FK506 (Takrolimus).....	35
3.2.6.9.5.3. Alkilleyici Ajanlar.....	35
3.2.6.9.5.3.1 Klorambusil.....	35
3.2.6.9.5.3.2 Siklofosfamid.....	35
3.2.6.9.5.3.3. Kol isin.....	36
3.2.6.9.5.4. Biyolojik Ajanlar.....	36
3.2.6.9.5.4.1. nterferon-Alfa (IFN-).....	36
3.2.6.9.5.4.2. Anti-TNF.....	37
3.2.6.9.5.4.2.1. nflksimab (Anti-TNF- Monoklonal Antikor).....	37
3.2.6.9.5.4.2.2. Etanersept (Çözünür TNF Reseptörü).....	37
3.2.6.9.5.5. Di er laçlar.....	37
3.2.6.9.5.5.1. Talidomid.....	37
3.2.6.9.5.5.2 Pentoksifilin.....	38
3.2.6.9.5.5.3 Antikoagulanlar ve Fibrinolitikler.....	38
3.2.7. nterlökinler Hakkında Genel Bilgiler.....	38

3.2.7.1. IL-1 Ailesi.....	41
3.2.7.1.1. IL-1 Ve IL-1 Reseptör Antagonistleri.....	41
3.2.7.1.2. IL-18.....	42
3.2.7.1.3. IL-33.....	42
3.2.7.1.4. IL-37.....	43
3.2.7.2. Ortak -Zincir Sitokin Ailesi.....	43
3.2.7.2.1. IL-2.....	43
3.2.7.2.2. IL-4.....	44
3.2.7.2.3. IL-7.....	44
3.2.7.2.4. IL-9.....	45
3.2.7.2.5. IL-15.....	45
3.2.7.2.6. IL-21.....	45
3.2.7.3. IL-10 Ailesi.....	46
3.2.7.3.1. IL-10.....	46
3.2.7.3.2. IL-19.....	46
3.2.7.3.3. IL-20.....	47
3.2.7.3.4. IL-22.....	47
3.2.7.3.5. IL-24.....	48
3.2.7.3.6. IL-26.....	48
3.2.7.3.7. IL-28a, IL-28b Ve IL-29.....	49
3.2.7.4. IL-12 Ailesi.....	49
3.2.7.4.1. IL-12.....	49
3.2.7.4.2. IL-23.....	50
3.2.7.4.3. IL-27.....	50
3.2.7.4.4. IL-35.....	51
3.2.7.5. Th2 Tipi Sitokinler.....	51
3.2.7.5.1. IL-5.....	51
3.2.7.5.2. IL-13.....	52
3.2.7.5.3. IL-25.....	52
3.2.7.5.4. IL-31.....	53
3.2.7.6. Kemokin Aktiviteye Sahip IL'ler.....	53
3.2.7.6.1. IL-8.....	53

3.2.7.6.2. IL-16.....	54
3.2.7.7. IL-17 Ailesi.....	54
3.2.7.8. Di er IL'ler.....	55
3.2.7.8.1. IL-3.....	55
3.2.7.8.2. IL-6.....	56
3.2.7.8.3. IL-11.....	56
3.2.7.8.4. IL-14.....	57
3.2.7.8.5. IL-32.....	57
3.2.7.8.6. IL-34.....	58
3.2.7.8.7. IFN-	58
3.2.8. Behçet Hastalığı nda Sitokinler.....	58
3.2.8.1. Proinflamatuvar Sitokinler.....	58
3.2.8.1.1. IL-1 Ailesi.....	58
3.2.8.1.2. TNF	59
3.2.8.1.3. IL-6	59
3.2.8.1.4.IL-33	59
3.2.8.1.5. IL-37	60
3.2.8.2. Th1 Tipi Sitokinler.....	60
3.2.8.2.1. IL-12 ve IFN	60
3.2.8.2.2. IL-18.....	62
3.2.8.3. Th2 Tipi Sitokinler.....	62
3.2.8.4. Th17 Tipi Sitokinler.....	64
3.2.8.5. Kemokinler ve Reseptörler.....	65
3.2.8.5.1. Tipi Kemokin Ailesi.....	65
3.2.8.5.2. Tipi Kemokin Ailesi.....	65
3.3.Gereç ve Yöntem.....	66
3.3.1.Çalışma Protokolü.....	67
3.3.2.Diyetle İlgili Kriterleri.....	67
3.3.3.Biyokimyasal Analizler.....	69
3.3.4. istatistiksel De ğerlendirme.....	69
3.4.Bulgular.....	69
3.5.Tartışma.....	74

3.6.Sonuç.....	79
4. Kaynaklar.....	80
5. Ekler.....	104
5.1. ntihal Raporu.....	104
6. Özgeçmi	105

EK LLER

ekil-1: nterlökin-2 ailesinin reseptörleri	39
ekil-2: Dendritik hücrenin antijen sunumu ve di er faktörlerin etkisiyle naif T hücrelerinin interlökin sentezlemek üzere TH1, TH2, TH9, TH17, TH22 veya foliküler TH (TFH) hücrelerine dönü ümü.....	40
ekil-3: IL-33'ün preinflamatuvar rolünün ematik prezentasyonu.....	60

TABLO L STES

Tablo 1: Çalı maya dâhil edilen hastaların demografik özellikleri, görme keskinlikleri, üveit tipi ve lateralitesi.....	70
Tablo 2: Ya , hastalık süresi ve DE GK açısından gruplar arası ikili kar ıla tırmaların istatistiksel anlamlılık de erleri.....	71
Tablo 3: Grup A'nın ba vuru anında yapılan oftalmolojik muayene bulguları.....	71
Tablo 4: Grupların IL serum seseviyeleri.....	72
Tablo 5: Serum IL13, IL27 ve IL33 seviyeleri açısından gruplar arası ikili kar ıla tırmaların istatistiksel anlamlılık de erleri.....	73
Tablo 6: IL serum seviyeleri ve ya , hastalık süresi, ön kamarada hücre ve flare sürekli de i kenleri arasındaki korelasyon analizi.....	73

KISALTMALAR

BH: Behçet Hastalı 1

IL: nterlökin

IFN : nterferon Gamma

TNF : Tümör Nekroz Faktörü-

EN: Eritema Nodozum

VKH: Vogt-Koyanagi-Harada

HLA: İnsan Lökosit Antijeni (Human Leukocyte Antigen)

CD: Bağımlılık Kümesi (Cluster of Differentiation)

ICAM: İnterasetüler Adezyon Molekülü (Intercellular Adhesion Molecule)

VCAM-1: Vasküler Hücre Yüzey Adezyon Molekülü (Vascular Cell Adhesion Molecule)

MHC: Temel Doku-uygunluk Kompleksi (Major Histocompatibility Complex)

MICA: MHC Sınıf I Zincirine İlişkili Gen A (MHC Class I Chain-Related Gene A)

HSV: Herpes Simpleks Virusü

PCR: Polimeraz Zincirleme Tepkimesi (Polymerase Chain Reaction)

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

RNA: Ribo Nükleik Asit

mRNA: Mesajcı Ribo Nükleik Asit

Th: Yardımcı T Hücre

NK: Doğal Köldöl (Natural Killer)

CXCR: C-X-C Kemokin Reseptörü

sIL-2R: Solubl IL-2 Reseptörü

ADA: Adenozin Deaminaz

LDL: Dölük Yoğunluklu Lipoprotein (Low Density Lipoproteins)

Ig: İmmünoglobölün

BOS: Beyin Omurilik Sıvısında

GM-CSF: Granölösit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor)

MPO: Myeloperoksidaz

NO: Nitrik Oksit

VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)

vWF: von Willebrand Faktör

ET-1: Endotelin-1

UBHÇG: Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

CRP: C-Reaktif Protein

PAN: Poliarteritis Nodozaya

PMNL: Polimorfonükleer Lökosit

BT: Bilgisayarlı Tomografi

EEG: Elektroensefalografi

MR: Manyetik Rezonans

SPECT: Bilgisayarlı Tek Foton Emisyon Tomografisi (Single Photon Emission Computed Tomography)

HSP: Isı şok Proteini (Heat Shock Protein)

CSA: Siklosporin A

FK506: Takrolimus

Fc: İmmünoglobülinin Kristalize Olabilen Fragmanı (Crystallisable Fragments)

Gp: glukoprotein

EB: Epstein-Barr

TGF- β : (Transforming Growth Factor Beta)

Treg: Regülatuar T hücre

FoxP3: Forkhead box protein 3

RA: Romatoid Artrit

CH: Crohn Hastalığı

LPS: Lipopolisakkarit

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

CSF: Koloni Uyarıcı Faktör (Colony Stimulating Factor)

AICD: aktivasyonla uyarılmış hücre ölümü (Activation-induced cell death)

CTL: Sitotoksik T Lenfosit

OSMRb: Oncostatin-M Receptor b

STAT1: Signal Transducer and Activator of Transcription 1

TRP: Ardı ardına Tekrar Polimorfizmleri (Tandem Repeat Polimorphism)

C: Kompleman Faktör

NF- κ B: Nükleer Faktör κ B

IPP: Isopentenyl Pyrophosphate

PPD: Purified Protein Derivative

BC: B-crystallin

MIP-1 α : Macrophage Inflammatory Proteins-1

RANTES: (Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted)

MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1

DÜTF: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

G B: Göz İçi Basıncı

logMar: Logaritmik En Düşük Rezolüsyon Açısı (Logarithm of The Minimum Angle of Resolution)

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

DE GK: Düzeltilmiş En İyi Görme Keskinliği

RDVT: Retina Ven Dal Tıkanıklığı

KMÖ: Kistoid Makula Ödemi

FFA: Fundus Florescein Anjiyografi

HF: Hiperfloresans,

VK: Vasküler Kaçak,

MÖ: Makula Ödemi

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

KVS: Kardiyovasküler Sistem

G S: Gastrointestinal Sistem

SS: Solunum sistemi

ANOVA: Varyans Analizi (Analysis of Variance)

OCT: Optical Coherence Tomography

ÖZET

Amaç: Behçet hastalığında (BH) Th1 sitokinlerden interlökin (IL)-12, Th1 yolunun inhibitörü IL-27 ve Th2 sitokinlerden IL-4, IL-13 ve IL-33'ün serum seviyelerinin araştırılması ve oküler BH aktivitesi arasındaki ilişkilerinin değerlendirilmesi.

Yöntem: Ocak 2014–Aralık 2014 tarihleri arasında başvuran 20 aktif oküler Behçet hastası (grup A), remisyondaki 20 oküler Behçet hastası (grup B), sistemik açıdan remisyonda 20 nonoküler Behçet hastası (grup C) ve 20 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu (grup D) çalışmaya dâhil edildi. Ayrıntılı anamnez sonrası hastalara tam oftalmolojik muayene ile gerekli konsültasyonlar yapıldı ve tüm hastalardan 5 cc venöz kan alındı. Serum IL düzeyleri enzyim-linked immunosorbent assay (ELISA) metodu ile belirlendi. Sürekli değişkenler Kruskal-Wallis testi, kategorik veriler ki-kare, sürekli değişkenler arasındaki ilişki ise Spearman korelasyon analiziyle analiz edildi.

Bulgular: Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Grup A ve D diğer 2 gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha gençti ($p=0,02$) fakat yapılan kovaryans analizine göre yaşın IL seviyeleri ve görme keskinliği üzerinde etkisi yoktu. Görme keskinliği aktif oküler tutulumu olan grup A'da en kötü idi ($p=0,001$). Göz tutulumu bilinen grup A ve B'de tüm hastalar binoküler tutulumlu ve panüveit idi. IL-13 ($p=0,001$) ve IL-33 ($p=0,002$) grup A'da en yüksek düzeyde iken IL-4 ($p=0,74$) ve IL-12 ($p=0,96$) tüm gruplarda benzer düzeylerde idi. IL-27 ($p=0,047$) ise grup D'de en yüksek seviyede idi. Ayrıca IL-13 ve IL-33 ön kamara hücre ve flare düzeyleriyle anlamlı pozitif korelasyon göstermekte idi.

Sonuç: Çalışmamıza göre Th2 sitokinleri uyaran IL-33 ve bir Th2 sitokin olan IL-13 serum düzeyleri BH patogenezinde Th2 sitokin baskınlığını savunan görüşü destekler şekilde aktif oküler BH grubunda artmış, Th1 düzenleyici hücre uyarısı ve IL-17'yi baskılanması ile BH'nda koruyucu etkisi olduğu bilinen IL-27 ise BH gruplarında düşük bulunmuştur. Proinflamatuvar özelliği iyi bilinen bir Th1 sitokin olan IL-12 serum seviyesinin birçok çalışmanın aksine bu çalışmada tüm gruplarda benzer düzeyde bulunması BH patogenezinde Türk toplumunda bu sitokin açısından bazı genetik farklılıklar olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Oküler Behçet Hastalığı, interlökinler, hastalık aktivitesi.

ABSTRACT**Investigation of Serum IL-4, IL-12, IL-13, IL-27 and IL-33 Levels in Active and Inactive Ocular Behçet's Disease**

Aim: To investigate interleukin (IL)-12 as a classical Th1 cytokine, IL-27 as an inhibitor of IL-17 and IL-4, IL-13, IL-33 as a Th2 cytokines levels in serum and relationship between their levels and the disease activity in Behçet's Disease (BD).

Material-Method: 20 active ocular BD patients (group 1), 20 ocular BD patients in remission (group 2), 20 nonocular BD patients in remission (group 3) and 20 healthy control subjects (group 4) were enrolled between January 2014 and December 2014. Following a detailed history taking and required consultations 5cc venous blood is collected from every subject. IL levels were measured via enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Kruskal-Wallis test was used to test differences in the continuous variables between the groups. Categorical data were analyzed with the chi-square test. Spearman correlation was used to determine the strength of the relationship between the variables.

Results: There was no difference among the groups by means of gender. Group A and D were significantly younger ($p=0.02$) than the other groups whereas there was no effect of age on the visual acuity or IL levels according to the covariance analysis. Visual acuity was worse in group A ($p=0.001$). All patients in group A and B were diagnosed as panuveitis and binocular involvement. Serum levels of IL-13 ($p=0.001$) and IL-33 ($p=0.002$) were higher in group A, whereas IL-4 ($p=0.74$) and IL-12 ($p=0.96$) were similar in all groups. IL-27 ($p=0.047$) was higher in group D. Additionally, there was significant positive correlation between the levels of IL-13 and IL-33 and the anterior chamber cell count and the flare levels.

Discussion: According to our results IL-33 as a stimulatory signal for Th2 cytokines and a Th2 cytokine IL-13 was higher in active ocular BD patients supporting the idea claiming the dominance of Th2 cytokines in the pathogenesis of the BD. IL-27 having protective effect via inhibition of IL-17 and induction of Tr1 regulatory cells was lower in BH groups. On the other hand, a well-known Th1 cytokine IL-12 serum level was similar in all groups in contrast to several studies that may suggest some genetic differences in IL-12 in Turkish BD patients.

Key words: Ocular Behçet's Disease, interleukins, disease activity.

3.1. G R ve AMAÇ

Behçet hastalığı (BH) kronik, tekrarlayıcı, multisistemik ve immün kökenli bir küçük damar vaskülitidir olup ilk olarak 1937'de Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından ayrı bir antite olarak tanımlanmıştır (1, 2). Hastalığın patogenezi ile ilgili tüm sorular aydınlatılmamış olması ve farklı toplumlarda farklı özellikler sergilemesi nedeni ile "Behçet Sendromu" olarak da anılmaktadır. Hastalığın ortaya çıkmasında genetik yatkınlığı olan bireyler üzerinde çevresel faktörlerin ve bazı immunolojik fonksiyon bozukluklarının etkili olduğu bilinmektedir. Sistemik bir hastalık olan BH, gastrointestinal, pulmoner, kas-kemik, kardiyovasküler ve nörolojik sistemleri tutabilmekte ve tutulan organ ve sistemlerle ilişkili olacak şekilde de en seviyelerde morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir.

Göz tutulumu hastalığın morbiditesi en yüksek tutulum çeşitlerindedir ve göz tutulumunun şiddeti ve görme kaybı riski hastadan hastaya farklılık gösterebilmektedir(3).

Farklı hastalarda farklı klinik tablolara yol açması ve her bir hastada klinik seyir ve hastalık şiddetinin farklılık göstermesi gibi nedenlerle hastalığın tedavisi konusunda konsensus olmamıştır ve farklı araştırmacılar farklı tedavi yaklaşımlarını benimsemişlerdir.

Tedavi yöntemlerinde yenilikçi arayışlar son zamanlarda araştırmacıları hastalığın immünoopatogenezi üzerine yoğunlaşmıştır, bu da sitokinlerin hastalık aktivitesi ile ilişkileri konusunda araştırmaların artmasına sebep olmuştur. İndiye kadar bilinen 37 interleokinden (IL) birçoğunun ve interferonların BH'nda serum düzeyleri çalışılmış ve bu IL ve interferon çeşitlerinden bir kısmı veya reseptör agonistleri hastalığın tedavisinde kullanıma girmiştir.

İndiye kadar BH'nda üzerinde en çok çalışılan sitokinler IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-23, interferon (IFN)- γ ve Timör nekroz faktörü (TNF)- α olup; daha az miktarda da IL-4, IL-13, IL-15, IL-18, IL-27, IL-33 ve IL-37 üzerine çalışmalar mevcuttur(4-79). Bu çalışmada IL-4, IL-12, IL-13, IL-27 ve IL-33'ün serum seviyeleri ile BH aktivitesi arasındaki ilişki araştırılmıştır.

3.2. GENEL B LG LER

3.2.1. Behçet Hastalığının Tarihçesi

Günümüzden yaklaşık 2500 yıl önce Hipokrat, “ağızda ve genital organlarda aftöz yaralar gösteren ateşli bir hastalık ve gözlerin sulu iltihabı”nı tanımlamıştır (80, 81). M.S. 1871’de Quagliano, 1872’de Janin tekrarlayan hipopiyonlu iritis, 1895’te Neumann orogenital aftlar, 1898’te Mikulicz ve Kümmel tekrarlayan orogenital aftlardan bahsetmişlerdir. 1906’da Reis tekrarlayan hipopiyonlu iritis, eritema nodozum (EN), furonküloz, periferik artrit birlikteliği gösteren vakalar bildirmişlerdir. 1908’de Blüthe, Behçet’in tanımladığı üçlü semptom kompleksine uyan; göz, ağız ve genital lezyonların tesadüfen bir arada olduğunu yayınlamıştır. Ardından 1912’de Lipschütz “ulcus vulvae acutum”, Gilbert 1919’da “iritis septica” (ophthalmia lenta) olarak adlandırdıkları vakaları yayınlamışlardır. 1921’de Gilbert hipopiyonlu iritis, püstüller ve furonküloz; 1923’de Chauffard stomatit, aftöz vulvit ve demans gösteren vakalar bildirmişlerdir. Yine 1923’de Planner ve Remenovskiy ağız, göz ve genital lezyonlarını, 1924’de Shigeta tekrarlayan hipopiyonlu iritis, mukokütanöz ve genital lezyonları bildirmiştir (82). Bunlar Behçet’in tarif ettiği klasik triada en yakın örneklerdir. Adamantiades 1931’de tekrarlayan hipopiyonlu iritis, mukokütanöz semptomlar ve aritri olan bir vaka bildirmiştir fakat üçlü semptom kompleksi yerine rekürren hipopiyonlu iritisi vurgulamıştır (82). 1934’de Whitwell tekrarlayan ağız ve vulva ülserleri ile deri ve gözde embolik olayların birlikteliğini bildirmiştir. Fakat tüm araştırmacılar bu semptomların tesadüfen bir arada olduğunu veya tüberküloz, sifiliz, sepsis, stafilokok infeksiyonları ya da alerjiye bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (83).

1937’de Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet 1924, 1930 ve 1936 yıllarında gördüğü ikisi erkek, biri kadın üç hastada tekrarlayan oral aftlar, genital ülserler ve hipopiyonlu iridosiklitis bulunduğunu yayınlamıştır. Hastaların aft ve hipopiyonlarından yayma yapması; gördüğü inklüzyon cisimcikleri nedeniyle etyolojide virütik bir infeksiyonun rolü olabileceğini düşünmüştür (84). Gözlemlerini Fransız, Alman ve İngiliz dergilerinde yayınlamış ve 1938’de hastalığın ayrı bir “entite morbid” olduğunu ileri sürmüştür. 1947’de Cenevre’de yapılan Uluslararası Dermatoloji Kongresi’nde bu görüşü onaylanmıştır; “triad” veya “trisemptom” isimleri yerine “morbus Behçet” adının kullanılması kabul edilmiştir (82). Bu

tarihten sonra tüm dünyada hastalıktan “morbus Behçet”, “Behçet sendromu” veya “Behçet Hastalığı” isimleriyle bahsedilmiştir.

Blobner 1937’de tekrarlayan iritide deri paterji testini yayınlamıştır (82), 1938’de N. smet Gözcü, “neuroretinitis serosa” olarak adlandırdığı BH’ndaki arka segment bulgularını bildirmiştir (83, 85). Sonraları hastalığın üçlü semptom kompleksinden ibaret olmayıp, birçok organ tutulumunun olabileceğine dair çeşitli ülkelerden çeşitli yayınlar yapılmıştır. 1941’de Knapp nörolojik tutulumdan, Schmitt ülseröz hemorajik kolitten bahsetmiştir, Berlin 1944’de sinir sistemi bozukluğu ile giden bir Behçet hastasında yaptığı otopsi bulgularını yayınlamıştır. 1944’de Ephraim eklem ağrıları ve EN’den bahsetmiştir. 1946’da Adamantiades retina ve periferik tromboflebitin triadalarını tanımlamıştır. 1945’de Alm ve Oberg iritis, retinit, hipopiyonlu üveit ve meningoensefalit birlikteliğini göstererek hastalığın viral kökenli olabileceğini bildirmiştir. Curth 1946’da ilk tanı kriterlerini yayınlamıştır. 1947’de Thomas vasküler komplikasyonları bildirirken, 1949’da Grignolo spondilitis ankilozans ile BH birlikteliğini bildirmiştir. 1951’de France ve diğerleri arter lezyonlarından, Kenet ise kortizon tedavisi ve larinks tutulumundan bahsetmiştir. Necdet Sezer 1956’da Behçet hastası olan 3 erkek kardeşi bildirmiştir ve ilk kez ailevi sıklıktan bahsetmiştir. Dowling 1961’de hastalığın “komplet” ve “inkomplet” tiplerini tariflemiştir (83).

Shimizu 1963’de ilk epidemiyolojik çalışmayı yayınlamıştır. 1967’de Oshima hastalığın patogenezinde otoimmün teoriyi ortaya atmıştır. 1973’de Ohno Behçet hastalarında yüksek HL-A5 sıklığını bildirmiştir (86). 1969’da Mason ve Barnes ile Hewitt; 1974’de Japon BH Araştırma Komitesi, O’Duffy, Hubault ve Hamza; 1986’da Dilsen, kendi adları ile anılan BH tanı kriterlerini yayınlamışlardır (87). Şu anda yaygın olarak kullanılmakta olan BH tanı ve sınıflandırma kriterleri ise 1990’da Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tarafından oluşturulmuştur (88). 2003’te Japon BH Araştırma Komitesi 1990 kriterlerini revize etmiştir (89). Fakat bu revize kriterler yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Hastalığın etyopatogenezi ve tedavisi ile ilgili araştırmalar hala devam etmektedir.

3.2.2. Behçet Hastalığının Epidemiyolojik Özellikleri

3.2.2.1. Co rafi Da ılım

BH tüm dünyada görülebilir. Fakat özellikle Uzak Do u'da ve Akdeniz bölgesinde yaygındır. Türkiye, Irak, İran, Kore ve Japonya hastalığın en çok görüldü ü ülkelerdir. 30–45. kuzey paralelleri arasında Asya ve Avrupa nüfusunda oldukça sık olması, co rafik faktörlerin hastalığın patogenezinde rol oynayabilece ini akla getirmi tir. Bu alan, tarihte “pek Yolu” olarak bilinen bölgeye uydu undan, geçmi te bu bölgedeki toplumsal hareketlerin hastalığın bugünkü da ılımında rolü oldu u dü ünülmektedir(90).

Yakın dönemde Türkiyede yapılan geni kapsamlı bir epidemiyolojik çalı mada(91), 1 Ocak 2004 – 31 Aralık 2004 tarihleri arasında İstanbul, Ankara, Kayseri, Adana ve Antalya'da ilgili kliniklere başvuran toplam 761 hastanın % 56,8'ine ilk başvurularında etyolojik sınıflama yapılabildi i veya tanı konabildi i bildirilmi tir. Bu çalı mada Türkiyedeki en sık üveit nedeninin %32,1 oranla BH oldu u belirtilmi tir. Engün ve ark.(92) ise endojen üveit nedenleri arasında ilk sırada % 28,3 oranla idyopatik üveitlerin oldu unu; BH'nın ise % 26 oranla ikinci sırada oldu unu bildirmi lerdir. Japonyada ise yakın dönemde yapılan bir çalı mada tüm endojen üveitlerin % 8,4'ünün Behçet üveiti oldu u ve %8,6 orana ula an sarkoidozun, endojen üveit etyolojik nedenleri sıralamasında Behçet üveitinin önüne geçti i bildirilmi tir(93). Daha sonra yine Japonyada yapılan çok merkezli di er bir çalı mada ise endojen üveit etyolojik nedenleri sıralamasında BH'nın (% 6,2), sarkoidoz (% 13,3) ve Vogt-Koyanagi-Harada'dan (VKH) (% 6,7) sonra üçüncü sırada oldu u bildirilmi tir(94). Bu oran Amerika Birle ik Devletleri'nde (ABD) sadece % 0,2'dir. Almanya'da ya ayan Türklerin Türkiye'deki eski ya am alanlarına oranla hastalık açısından daha az risk ta ıdıkları gösterilmi tir. Behçet üveiti, Suudi Arabistan'da tüm üveitlerin yakla ık üçte birini olu tururken ABD'de, İngiltere'de ve Afrikalı siyah ırkta daha az görülür. Kızılderililerde ise neredeyse hiç görülmez. Hastalığın da ılımı aynı ülkede dahi de i kenlik gösterebilmektedir. Örne in Japonya'nın daha ılıman kuzey bölgelerinde, subtropik iklimin hâkim oldu u güney bölgelerine göre hastalık daha siktir(95).

Hastalığın sıklığının yanı sıra klinik ekilerinin de ülkeler arasında farklılık gösterdi i bilinmektedir. Mesela Orta Do u ve Uzak Do u'da göz tutulumu iddetli

olup, nörolojik tutulum nadir görülmekte iken, Kuzey Avrupa ve Amerika nüfusunda nörolojik tutulum daha sıktır(96).

3.2.2.2. Prevalans ve insidans

Hastalık prevalansı eski ipek yolu üzerinde; özellikle bu yolun başlangıç ve son noktalarındaki Japonya (10/100 000) ve Türkiyede (8–30/10 000) en yüksek oranlarda bildirilmiştir(97).

Orta Doğu, Uzak Doğu ve Akdeniz ülkelerinde BH'nın tahmini prevalansı 1/10 000 ile 1/1000 arasındadır. Türkiye'de hastalığın coğrafi dağılıma göre prevalansı 2–42/10.000 arasında değişmektedir. Hastalığın insidansı (100 000 kişide) ABD'de 0,12–0,33, Alman ırkında 0,42–0,55, İngiltere'de 0,64 ve Almanya'da yaşayan Türklerde 21 olarak bildirilmiştir(95).

BH prevalansının Japonya'da 1972'de 7–8,5/100 000; 1984'de 8,3–10/100 000 olduğu ve bu dönemlerde giderek artı gösterdiği kaydedilmiştir. Hastalığın sıklığı 1991 yılında 13,5/100 000 kişide olarak bildirilmiştir. Buna karşılık insidansın 1984'de 0,89/100 000; 1990'da ise 0,75/100 000 olduğu ve dümeç ilimi gösterdiği belirtilmiştir(98).

Hastalığın İran'daki sıklığının 1993'de 16–100/100 000 olduğu ve her yıl 300 yeni Behçet hastasına tanı konduğunu bildirilmiştir(90).

Hindistan'da 1991 yılına kadar sadece 19 Behçet hastası bildirilmiştir, 1995'de ise 58 hastayı içeren bir seri yayınlanmıştır(99).

Almanya'da son 10 yılda hastalığın prevalansının artarak 4,16/100 000'e ulaştığı ayrıca 1989'dan beri hastalığın insidansının ikiye katlanarak 1,0/100 000'e ulaştığı bildirilmiştir(87).

3.2.2.3. Cinsiyet

BH'nda erkek/kadın oranı İpek Yolu ülkelerinde 2–10/1 iken Batı Avrupa ülkelerinde ve ABD'de bu eğilim tersine döner. Türkiye, Orta Doğu, İran ve Kuveyt'te erkek predominansı; ABD ve Almanya'da ise kadın predominansı bildirilmiştir(95). Atmaca iki ayrı çalışmada erkek/kadın oranını 4,8 ve 5,2 olarak yayınlamıştır(85, 100). Tugal-Tutkun ve ark. göz tutulumu olan 880 Behçet hastasını incelemiştir ve erkek/kadın oranını 2,1 olarak bildirmiştir(3). Türkiye ve

Japonyadan yapılmı eski yayınlarda erkek/kadın oranı yüksek olsa da son yıllarda yapılan yayınlarda bu oran birbirine daha yakın görülmektedir(87).

Genital ülserler ve EN kadınlarda daha sık olsa da erkeklerde hastalının tüm belirtileri kadınlara göre daha a ırdır. Göz enflamasyonu, papülopüstüler erupsiyonlar, anevrizmalar, tromboflebit; akci er, vasküler sistem ve muhtemelen nörolojik tutulum erkeklerde daha yüksek oranda görülmektedir(101, 102). Göz tutulumunun kadınlarda % 60-75, erkeklerde % 83-95 oranında oldu u bildirilmi tir(87).

3.2.2.4. Ya

BH her ya ta ortaya çıkabilse de; özellikle 20'li, 40'lı ya lar arasındaki genç eri kinleri etkilemektedir. Puberte öncesi ve 50 ya sonrasında nadirdir(95). Hastaların % 1-2'si pediatrik ya grubundadır(103). Çocukluk ça ı BH; eri kin tip BH'na benzer. Erkek çocuklarında kızlara oranla daha sık görülür ve ba langıç ya ı 4-13 aralı ndadır (104, 105).

Türkiyede tüm çocukluk ça ı üveitleri arasında juvenil idyopatik artrit ve okuler toksoplazmozis (% 12,5) e it oranlarda ilk sırada yer alırken BH % 10,4 oranla bu iki üveit sebebini takip etmektedir(91).

3.2.3. Behçet Hastalının Etiyopatogenezi

3.2.3.1. Genetik

BH'nda en önemli ve en güçlü genetik i aretleyici sınıf I HLA genotip B5 ve onun alt sınıfı olan, kromozom 6p21 üzerindeki B51 allelidir ve özellikle pek Yolu üzerindeki bölgelerde BH'na yatkınlı ı gösterir. Bu durum batı ülkeleri için geçerli de ildir(90). İlk kez 1973 yılında Ohno ve ark.(86) tarafından HL-A5 doku grubunun Behçet hastalarında (% 71,4) kontrol grubundakinden (% 30,8) daha yüksek oldu u yayınlanmı tır. Daha sonra çe itli ülke ve topluluklarda HLA-B5 doku grubu pozitifli i ile BH ili kisinin önemi vurgulanmı tır. Ancak HLA-B5 doku grubu pozitifli i, toplumlar arasında de i ik oranlarda görülmektedir. BH'nın sık görüldü ü Japonya, ran, Türkiye, srail, Yunanistan ve Tunus'da hastalının HLA-B5 ile ili kili bulundu u bildirilmi tir(106). Ancak Japonya ile Orta Do u arasında HLA-B51 sıklı ı % 45- 60 arasında de i mekte iken, BH prevalansının 100-3000/1

000 000 olması, HLA-B5 fenotipli her 1 000 ki iden sadece 1'inde BH'nın ortaya çıktığını göstermiştir. Bu da, HLA-B5'in, BH'nın ortaya çıkmasını belirleyen tek genetik faktör olmadığını düşündürmektedir(107). İngiltere'de yakın dönemde yapılan bir çalışmada HLAB51'e benzer oranda rölatif risk taşıdığı iddia edilen HLA-B5701, beyazlarda hastalık yatkınlığı ile alakalı bulunmuştur(108). HLAB51 taşıyıcılarında BH için rölatif risk, taşıyıcı olmayanlarla kıyaslandığında Türkiye'de 13,3, Japonya'da 6,7 ve ABD'de 1,3'tür(95, 109). Ailevi BH vakaları kalıtsal yatkınlığı göstermektedir (110-112). HLA-B5121 farklı bir gen alleli (B5101-B5121) tarafından kodlanır ve CD8+ sitotoksik/supresör T lenfositlerinde sentezlenen endojen antijenlerin sunulmasında görev alır. Ayrıca HLAB51 nötrofil fonksiyonunda BH'nın karakteristik özelliği olan anormal T lenfosit hemostazisinde de önemlidir(107). HLAB51 genotipi BH'nın iddetini etkiler. Posterior üveitlilerde ve ilerleyici sinir sistemi tutulumu olan Behçet hastalarında daha sıktır(113). Yakın dönemdeki çalışmalar, artmış riskin HLAB5101 ve HLAB5102 alt tiplerince taşıdığını bildirmektedir. HLAB5101 "Behçetojenik" allel olarak kabul edilmektedir fakat hastalığın sporadik olduğu Kuzey Avrupa ve ABD'de risk faktörü olarak görülmemektedir(95).

Yeni çalışmalar başka aday genlerin polimorfik varyasyonlarından bahsetmektedir. Bunlar tümör nekroz faktörü (TNF)(114), interselüler adezyon molekülü (ICAM)-1(115, 116), koagülasyon faktörü V ve endotelial nitrik oksit sentazdır. Yakın zamanda yapılmış bir genom taramasında yeni bir üpheli kromozom lokusu olan 6p tanımlanmıştır(95).

Bir majör histokompatibilite kompleksi (MHC) lokusundaki allelin, başka lokustaki diğer bir allel ile birlikte bulunması, normalde her bir allelin popülasyonda görülme sıklığı ile hesaplanabilir. Ancak bir kromozomda birbirine sıkı bağlı genler, popülasyonda genetik dalımda beklenenden daha fazla sıklıkta, bir arada görülebilirler ve bu genler birlikte taşınırlar. Buna "bağlantı dengesizliği" (linkage disequilibrium) denir. Örneğin TNF ve 'nın yapısal genleri, HLA-B51'in genetik bölgesinin bulunduğu MHC sınıf I ile II'nin arasında MHC sınıf III gen lokusunda bulunmaktadırlar ve bu genlerle sınıf I genler arasında bağlantı dengesizliği olduğu gösterilmiştir(107).

HLA-B51(+) ki ilerde Behçet hastası olsun veya olmasın nötrofillerin hiperfonksiyon gösterdiği, transgenik farelerde de bu gözlemin doğrulandığı bildirilmiştir. Nötrofil fonksiyonlarının, normalde aralarında IL-8 ve TNF'nün de bulunduğu çeşitli enflamatuar sitokinler tarafından düzenlendiği bilinmektedir. Ancak BH'nda görülen nötrofil hiperfonksiyonuna HLA-B51 geninin mi yol açtığı yoksa onunla dengesiz bağlantıda bulunan TNF geninin mi yol açtığı tartışmalıdır. Japonya'dakinin aksine beyaz ırkta HLA-B5 ile BH ilişkisinin kesin olmadığı bildirilmiştir(107).

MICA (MHC class I chain-related gene A) adlı bir gen, Japon Behçet hastalarında kromozom 6 üzerinde HLA-B5 genine yakın bir bölgede tanımlanmıştır ve bağışıklık sistemi ile alakalı bir proteinle ilişkilendirilmiştir. MICA lokusu BH'nın patogenezinde rol aldıkları bilinen lenfosit, monosit ve endotel hücrelerinde eksprese olmaktadır(95). Marin ve ark.(117) MICA006'yı Behçet hastalarında kontrol grubuna oranla yüksek bulmuşlardır fakat MICA009 için böyle bir sonuç varamamışlardır. Her iki allel de HLA-B51 ile ilişkilindedir. HLA-B, hastalık yatkınlığında birincil lokustur ve MICA006 ikincil bir risk faktörü olabilir(118). BH ile HLA-Cw1602 geni arasında belirgin ilişki gösterilmiştir(119). Yine yakın dönemde Molinari ve arkadaşları BH'nda ilk kez genetik heterojeniteden bahsetmiş ve pediatrik grupta otozomal resesif kalıtımı göstermiştir(120).

3.2.3.2. Patogenezi

BH'nın tarif edilmesinden bu yana öne sürülen birçok teori ve yapılan birçok çalışmaya rağmen patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın etyolojisinde rol aldığı düşünülen faktörler aşağıdaki başlıklar altında incelenebilir:

3.2.3.2.1. Çevresel Faktörler

Azır metaller, organofosfat gibi bazı toksik maddeler, ceviz vb. bazı yiyecekler ve domuz ile temasın etyolojide rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (121, 122).

Avustralya'da bir çalışmada 426 enflamatuar göz hastası içinde Behçet hastası sayısı sadece 12 (% 2,8) bulunmuştur. Avustralya'da, Akdeniz ülkelerinden göç etmiş birçok insan ya da aynı halde BH'nın nadir görülmesi, muhtemel etyolojik

ajan veya ajanların ülkede bulunmamasına ba lanmı tır. Hastalardan 8'inin di er ülkelerden göç etmi oldu u belirtilerek, ülkede hem genetik, hem de çevresel ve viral faktörlerin az bulundu u öne sürülmü tür(123).

Hastalı n prevalansı Türkiye'de ya ayan Türklere Berlin'de ya ayan Türklere oranla daha yüksektir. Paterji testinin Asya milletlerinde Kuzey Avrupa ve Amerika'ya göre daha yüksek pozitifli i de bilinmektedir(87). Almanya'da ya ayan Türklerin ve Hawaii'de ya ayan Japonların BH açısından azalmı riske sahip olmaları, çevresel faktörlerin etyolojideki önemiyle ili kilendirilmi tir(97).

3.2.3.2.2. nfeksiyon Ajanları

Hulusi Behçet, hastalı ı ilk tarif etti inde etyolojide bilinmeyen bir virüsün rol oynayabilece ini ileri sürmü tür(2).

Parvovirus B19, streptokok su ları (*S. sangius*, *S. fecalis*, *S. pyogenes*, *S. salivarius*), *Helikobacter pilori*, *Borrellia burgdorferi*, Herpes simpleks virus (HSV)-6 ve Hepatit A, B, C, E virüsleri HLA ili kileri sebebi ile BH etyolojisinde bahsedilen ajanlardır. Fakat bu ajanların hiçbirisi Behçet hastalarında tekrarlanabilir ekilde izole edilememi tir(95).

Farelere HSV inoküle edildi inde, BH'ndakine benzer semptomlar geli ti i görülmü tür. Bu semptomların ço unlu unun deri ve göz lezyonları oldu u bildirilmi ; ayrıca genital ülser, artrit ve gastrointestinal ülserlerin de az sayıda gözlendi i kaydedilmi tir (124). Behçet hastaları ve sa lıklı ki ilerden alınan tükürük, periferik kan örne i ve oral sürüntülerde PCR yöntemi ile HSV DNA'sı ara tırılmı , iki grup arasında anlamlı fark bulunmamı tır(95). Bunun yanında Behçet hastalarında asiklovir tedavisinin orogenital ülserler üzerinde etkisi gösterilememi tir(125).

Behçet hastalı ı etyolojisinde suçlanan di er bir ajan streptokoklardır. Behçet hastalarının a ız floralarında streptococcus sanguis'in kontrollerden daha sık bulundu u görülmü , serumda da bazı streptokok su larına kar ı antikorların Behçet hastalarında daha yüksek oldu u bulunmu tur (126). Behçet hastalarında lezyonların sıklıkla oral mukozadan ba laması, hastalarda tonsilit ve di çürü ünün fazla görülmesi, hastaların deri testlerinde streptokok antijenlerine kar ı hipersensitivite göstermeleri, benzatin penisilinle tedavi edildiklerinde eklem ve mukukütanöz

semptomların baskılanması, hastalığın streptokoklarla ilişkisini düşündürmektedir(95). Ayrıca streptokok antijenleri, Behçet hastalarında T lenfositlerinden IL-6, IFN- γ salınımını artırmaktadır(39). Bunun yanı sıra aktif Behçet hastalarında streptokokal antijenlerle alakalı olabilecek şekilde TNF- α , IL-6 ve kemokin IL-8 (nötrofiller için kimyasal çarıkıcı) gibi bazı proinflamatuvar sitokinlerin artışı gösterilmiştir(95). Imamura ve ark. Behçet hastalarının intestinal lezyonlarında Th-1 hücre cevabı ile alakalı T α k mRNA varlığından ve potansiyel infeksiyon odaklarında BH alevlenmeleri ile ilgili kiden bahsetmişlerdir(127).

3.2.3.2.3. İmmünite

BH'nın günümüzde, Lehner'in 1967'de öne sürdüğü tezin aksine otoimmün bir hastalık olmadığını anlamıştır (128). BH'nda bugüne kadar hücrel ve humoral immünite ile alakalı çeşitli bozukluklar tanımlanmış ve bunlara dayanarak patogenezi açıklama amacıyla değişik teoriler ortaya atılmıştır. Yardımcı T hücresi 1 ve 2 (Th1, Th2) dengesini (CD4/CD8) bozduğunu ileri sürülen birçok sitokin tanımlanmıştır(129).

3.2.3.2.3.1. Hücrel İmmünite

Hastalığın aktif döneminde periferik kanda natural killer (NK) hücre sayısının artışı, ancak bu hücrelerin aktivitelerinin azaldığı gözlemlenmiştir(130). Aktif dönemde CD4+ (helper/inducer) T lenfositlerin CD8+ (supressor/sitotoksik) T lenfositlere oranı normal bulunabilir. Hastalığın aktif dönemlerinde ise kanda T lenfositlerin toplam sayısının azaldığı, CD4+ T lenfositlerde azalma, CD8 + T lenfositlerde artışı olduğu ve CD4/CD8 oranının düştüğü bildirilmiştir. Hücre alt grupları incelendiğinde CD4 + CD45RA + alt grubunda azalma, CD8 + CD45RA + ve CD29 + alt grubunda ise artışı olduğu bulunmuştur(131).

3.2.3.2.3.2. T Lenfositler ve Sitokinler

CD8, CD29, CD56 ve CD69 aktivasyonu iaretleyicilerinin yüksek miktarda ekspresyonu T lenfositlerde fonksiyonel sapmalara yol açmaktadır(95). Behçet hastalarında diğer inflamatuvar bozukluklarda olduğu gibi CD8+CD16+ ve CD8+CD56+ T lenfositlerin normal düzeyde olduğu fakat CD4+CD16+, CD4+CD56+, CD8+ α ve CD8+CD11b+ T lenfositlerin belirgin biçimde artması

oldukları gösterilmiştir (132, 133). Ayrıca ön kamarada T lenfositlerin bulunması oküler Behçet patogeneğinde T hücrelerinin önemli rol oynadıklarını göstermektedir (134). Yakın zamanda CD3+ T hücreleri üzerinde yüksek CXCR3 ekspresyonunun santral sinir sistemi ve pulmoner tutulumla alakalı olduğu fakat CCR5 kemokin reseptörünün klinik manifestasyonlardan bağımsız şekilde arttığı gösterilmiştir (127, 135). Yazarlar, CXCR3+ CD3+ T lenfositlerin BH'nda baskın rolü olduğunu iddia etmişlerdir. Th1 lenfositler BH'nda artan proinflatuar sitokinler olan IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF- α ve INF- γ sentezlerler (95). Türk Behçet hastaları üzerinde yapılan yeni bir çalışmada IL-2'yi baskılayan çözümlü (soluble) IL-2 reseptörün (sIL-2R) hastalıkta arttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde TNF- α ve INF- γ salgıladıkları bilinen periferik CD4+ T lenfositlerde de artış tespit edilmiştir; bunların mukokütanöz lezyonlarla alakalı olduğu belirtilmiştir. Bunlar erken aktivasyon indikatörleridir ve enflamasyon sahasında toplanırlar. Fakat hedef antijenleri bilinmemektedir (95).

Primer bozukluğun T hücre sinyal iletiminde bir defekte bağlı olduğu ve bunun sonucunda çoklu antijen cevabı için etkinleştiği bildirilmiştir. *In vitro* ve *in vivo* deneylerde Behçet hastalarından elde edilmiş lenfositlerin spontan olarak TNF- α , IL-6 ve IL-8 salgıladıkları bunun da nötrofil fonksiyonunu artırdığı gözlenmiştir (95, 136, 137). Ayrıca tedavi gören Behçet hastalarında Th-1 fenotip sitokinlerin azaldığı; oküler Behçet hastalarında normalde azalmış olan IL-1 reseptör düzeyinin ise tedavi ile arttığı gösterilmiştir (13).

Adenozin deaminaz (ADA); lenfositlerin proliferasyon, matürasyon ve diferansiasyonunda önemlidir (138). T lenfosit aktivasyon ve proliferasyonunun arttığı durumlarda ADA düzeyi de artar. Bu da yine hastalığın gidiatında T lenfositlerin (özellikle Th1) yerini göstermektedir.

Th2 sitokinler Th1 sitokinlerin reaksiyonlarına tam tersi tepki verirler. Bazı çalışmalar azalmış CD8+ T lenfositleri ve IL-4 ile IL-10 düzeylerinden bahsederken, bazı çalışmalar artmış CD8+ T lenfosit düzeyi ve artmış serum IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 ve dolayısıyla azalmış CD4+/CD8+ oranından bahsetmektedirler (95).

3.2.3.2.3.3. mmunglobulinler, mmun Kompleksler ve Antikardiyolipinler

Özellikle hastalının alevlenme dönemlerinde oral mukoza antijenlerine karşı artmış hücrel sitotoksikite ve dolaşan antijen-antikor kompleksi cevabı BH'nda Th1 ve Th2 tipte immün reaksiyonu destekler(101). BH'nın seyrine birçok otoantijen, uyarıcı moleküller, oksidatif lipoprotein (LDL), katil immunglobulin benzeri reseptörler, tropomyozin, antilenfosit antikorlar (özellikle IgA ve IgM izotipe) gibi maddelere karşı immuno-enflamatuar bir yanıt söz konusudur(95). Antikardiyolipinlerle retinal vaskülit ilişkisi gösterilmiştir fakat antifosfolipid antikorlarla vasküler komplikasyonlar arasında bağlantı gösterilmemiştir(139). BH'na bağlı ensefalitin aktif döneminde, beyin omurilik sıvısında (BOS) immün kompleksler, intratekal IgG, IgM ve IgA üretimi ile BOS'ta C3, C4 ve CD8+ T lenfositlerin artmışlığı gösterilmiştir(95). Vasküler ve non-vasküler Behçet hastalarında antiendotel hücre antikorları mevcuttur ve endotel fonksiyonunun göstergesi olan ICAM-1 ekspresyonu artmıştır(140). Ayrıca Behçet hastalarında VCAM-1 (vasküler hücre yüzey molekülü) düzeyi de artmıştır(141). Bu da göstermektedir ki en azından BH'nın bazı klinik yönleri otoimmün özelliktedir(95). Antinükleer antikorlar genelde Behçet hastalarında negatiftir.

3.2.3.2.3.4. Nötrofiller, Monositler ve Kompleman

BH'nda nötrofil ve lenfosit popülasyonunda genel bir düzensizlik vardır. Periferik kanda beyaz küre artmışlığı mevcuttur. Nötrofillerin motilitesi ve kütanöz lezyonlarla göz lezyonlarına infiltrasyonu artmıştır. Ayrıca dolaşan proteinlerden C3, C4, C5, IgA, haptoglobulin ve orosomuroid artmışlığı mevcuttur. Aktive monositler IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α ve granülosit uyarıcı faktör (GM-CSF) salgırlar. Bu sitokinler PMNL'lerin aktivasyonunu, endotel hücreleri ile etkileşimlerini düzenler ve nötrofilleri kullanarak doku hasarı oluştururlar. Aktif BH'nda periferik kanda nötrofillerin aktivite artmışlığı bulguları olan kemotaksis, aktif oksijen üretimi, lezyon bölgesine infiltrasyon ve fagositoz hiperfonksiyonu bildirilmiştir(95). Nötrofil aktivitesinin bir göstergesi ve oksidatif stresin bir biyolojik göstergesi olan myeloperoksidaz (MPO) aktivitesi Behçet hastalarında artmışlığı bulunmuştur (142).

3.2.3.2.4. Endotel Hücresi, Nitrik Oksit (NO) ve Yeni Enflamatuvar Moleküller

BH'ndaki esas patoloji vaskülit ve endotel hücre disfonksiyonudur. NO; immunolojik uyarılar, enfeksiyöz uyarılar, INF- γ , lipopolisakkarit ve endotoksin gibi enflamatuvar uyarılara karşı endotel hücrelerinden salınan bir serbest oksijen radikalidir. Uveal enflamasyonda önemli yeri vardır. Hastalık aktivitesi ile ilgili olarak serumda, eritrositlerde ve sinovyumda NO konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir(95). İkinci bir endotel spesifik sitokin VEGF'dur (vascular endotel growth factor). Makrofajlar, aktive nötrofiller, monositler ve damar endotel hücreleri tarafından sentezlenir. Angiogenez, endotele bağımlı vazodilatasyon ve NO, VEGF üretimini uyarır. Behçet hastalarında serum VEGF düzeyi yüksek bulunmuştur. Ayrıca oküler tutulumla VEGF gen polimorfizmi arasında ilişki gösterilmiştir. VEGF, NO sentezini artırarak retinal vazo-oklüzif hastalık ve neovaskülarizasyon için ek bir risk faktörü olmaktadır ve bu hastalarda sonuç görme keskinliğinin düşüklüğüne yol açmaktadır(95). Ayrıca TNF'nün leptin düzeyini artırdığı ve bunun da endotel hücrelerinden NO salgılanmasına yol açtığı gösterilmiştir(143). Behçet hastalarında akut dönemde leptin düzeyi yüksek bulunmuştur(95).

3.2.3.2.5. Koagülasyon ve Fibrinoliz

BH'nda venöz trombozlar, arteriyel trombozlar ve artmış kompanseuar fibrinoliz tanımlanmıştır. Diğer tüm oklüzif olaylarda ve trombüs oluşumunda olduğu gibi BH'nda da prokoagülan dengesizliğinin hemostatik aktivasyon belirleyicisi olan Trombin-antitrombin III kompleksi, plazmin-2 antiplazmin kompleksi, trombomodulin ve protrombin 1+2 artmıştır(144). Behçet hastalarında artmış tromboz yatkınlığı, faktör V Leiden (G1691A) ve protrombin geni G20210A mutasyonu olan venöz trombozlu ve retinal vazo-oklüzif tutulumlu hastalar ile desteklenmiştir(145).

BH'nda artmış fibrinojen, von Willebrand faktör (vWF), vWF antijeni, ristostetin, faktör VIII, faktör IX, faktör XI, kolesterol ve trigliserit ile artmış veya azalmış antitrombin III ve protein S seviyesi gösterilmiştir(95). Protein C, solubl trombomodulin ve plazminojen seviyelerinin normal olduğu veya azaldığı yayınları vardır. Tüm bunlar özellikle oküler BH'nda endotel hücre aktivasyonu ile birlikte

generalize bir hiperkoagulabiliteyi göstermektedir(95). Hiperhomosistinemi; sitokin aktivasyonu, damar endotel hasarı, protrombik yüzey olumu, aterotrombogenezis, tromboembolizm sonucunda sistemik ve retinal vasküler okluzif hastalığa yol açar. Hiperhomosistinemi; Protein C inaktivasyonu, faktör V aktivasyonu ve trombomodulin inhibisyonuna da yol açar. Homosistin endotel hücrelerinden NO salgılanmasını uyardığı gösterilmiştir. Homosistin ayrıca potent bir vazokonstriktör ve vasküler endotel disfonksiyonunun göstergesi olan endotelin-1 (ET-1) seviyesini artırır. Bu molekülün iskemiye yol açması ile retinal ven oklüzyonu gelişiyor olabilir(95).

3.2.4. Behçet Hastalığının Histolojik ve İmmunohistolojik Özellikleri

Nekroza yol açan, nötrofilik (lökositoklastik) obliteratif perivaskülit (filebitis) ve venöz tromboz, BH'nın en önemli özelliğidir(1). Venöz tromboz; venlerin, kapillerlerin ve tüm çaplardaki arterlerin damar duvarlarında fibrin depolanması ile birlikte veya tek başına lenfositik ve monositik hücre infiltrasyonu ile karakterizedir.

Mikroskopik olarak nötrofiller ve CD4+T lenfositler vasa vasorum ve perivasküler bölgede birikirler. Bu hücreler IL-1, TNF-, INF- ve IL-2 reseptörlerini ekspres ederler. Lezyonun safhasına göre mononükleer hücre agregatlarının sunduğu IL-12 ve IL-18 düzeyindeki artış sonucu plazma hücresi, monosit, makrofaj ve PMNL birikimi meydana gelir. Akut enflamasyonlu Behçet hastasından alınan enflamasyon konjonktiva örneğinde CD67 ve CD68 granülositler, E-selektin ve ICAM-1 belirgin şekilde artmış olarak bulunmuş fakat CD8+ lenfosit sayısının azalmış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca Behçet hastalarının hem kanda hem deri paterji reaksiyonunda T lenfositlerin artmış miktarda Bcl-2 mesajcı RNA (bir proto-onkogen) bulunduğunu ve bunun Bcl-2 kaynaklı enflamasyon ve apoptozis ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir(95).

Ülserlerden alınan biyopsi örneklerinde immünglobulin ve kompleman depozitleri ile multifokal nekrotizan vaskülit ve fibrinoid nekrozis gösterilmiştir. Ayrıca A13+ hücrelerden oluşan CD4+ T lenfosit reseptörleri de gösterilmiştir(95). Deri paterji testi; endotel hücrelerindeki E-selektin, P-selektin ve endoglin için segmental boyanma gösteren damar duvarı, mukokütanöz ülserlerin bazal membranları ve deri eklerinde, lenfositik ve mononükleer hücre birikimini

göstermektedir(146). Bunun yanı sıra kan damarlarında C3 ve C9 varlığı ile bazal membranda C9 bulunması, kombine Th1 ve Th2 immun reaksiyonuna işaret eder. Sonuç olarak endotel hücre proliferasyonu ile birlikte hücrel adezyon moleküllerinin etkileşimleri Behçet hastalarındaki paterji reaksiyonunda önemli rol oynamaktadır(95). Yeni iki çalışmada androjenlerin erkek Behçet hastalarında deri paterji testinin artmış pozitifliği ile ilişkili olduğu ve püstüller deri lezyonlarının mikrobiyolojik incelemelerde steril olmadığı; vakaların çoğunda S. aureus ve Prevotella cinsi bakterilerin tespit edildiği bildirilmiştir(147, 148).

EN benzeri lezyonlar E ve L-selektinler gibi adezyon moleküllerini ekspresyen eden nötrofil, lenfosit ve histiositlerin bulunduğu periflebit ve arteriolit ile karakterizedir. Gerekli ne prik reaksiyonu gerekse EN benzeri lezyonlarda dermal kan damarları trombüs ile embolize olduğu bulunmuştur(95).

Yakın döneme ait bir çalışmada Behçet hastalarının papülopüstüller lezyonları ile etkilenmemiş deriden alınan örnekler histopatolojik ve immunfloresans yöntemle karşılaştırılmıştır(149). Lezyona ait damarlarda etkilenmemiş bölgenin damarlarına göre daha az IgM depolandığı bildirilmiştir. Ayrıca anlamlı olmasa da lezyon damarlarında lezyonsuz bölge damarlarına göre daha fazla IgG, C3 ve fibrin birikimi tespit edilmiştir. Benzer şekilde Behçet hastalarında mural IgA, IgG, ve C3 düzeyleri episkleral ve koroidal damarlarda serum düzeyine paralel şekilde artmış göstermektedir(150) iken lezyonda deri nitrit düzeyi azalmış bulunmuştur(151).

Oküler BH'nın histopatolojik özelliği; kan damarları etrafında ve içinde bilateral lökosit infiltrasyonu, enfektif olmayan oklüzif retinal vaskülit ile HLA ilişkisi ve sitokin polimorfizmi açısından genetik yatkınlığı olan bireylerde bazı otoantikorlarla kros-reaksiyon veren muhtemel mikrobial infeksiyon sonrası trombüs gelişimidir(152). Bu durum BH'nın aktif döneminde periflebitis, periarteritis, nekrotize edici arteriolitis ve PMNL infiltrasyonu sonucu doku destrüksiyonu ile karakterizedir. Yeni ve eski kanamalar vardır(95). Retinal damarlarda hyalin kalınlaşması, intramural ve perivasküler CD4+ T lenfosit infiltrasyonu, B hücre agregasyonu ve oküler damar endotelinde artmış adezyon molekül ekspresyonu gözlemlenmiştir(1, 153). Alınan klinik bulgu nongranümatöz panuveittir ve vakaların yaklaşık %60'ında görülür. Fakat hastalığın esas hedef dokusu ne koroid ne de retina pigment epitelidir(3). Hastalığın aktif fazında enflamatuvar hücreler

(nötrofiller); ön kamarada altta yerle mi ekilde (sediment; gözle görülebilir eksüda = hipopiyon), kornea endotelinde, iris, silier cisim ve koroidde bulunur. naktif dönemde ise perivasküler lenfosit ve plazma hücre hakimiyeti mevcuttur(154). Hastalı n geç dönemlerinde kollojen lifleri bikrimi ile koroid kalınlaması ve siklitik membran olumu söz konusudur ve sonuçta hipotoni ve ftizis bulbi geli ir(95).

Klinik olarak iris atrofisi iris damarlarında tıkanma sonucu meydana gelir. Ek olarak retinal okluzif perivaskülit, kapiller nonperfüzyon, ve damarlarda yeni ekillenmeler ile neovaskülarizasyon BH'nın karakteristik özellikleridir(155). Ayrıca lokal enfarkt nedeni ile retinada bölgesel ödem de görülebilir.

3.2.5. Behçet Hastalı nın Tanısı

BH'nda tanı koyduracak hiçbir patognomonik test yoktur, tanı klinik bulgulara dayanılarak konur(156). Hastalardan ayrıntılı sistemik öykü alınmalıdır. Oftalmologlar hastalı n göz bulguları dı nda hayati tehlike arz edebilecek sistemik tutulumu da ara tırmalı ve ilgili bran doktorları ile hastayı konsülte etmelidirler. Hastadan en son alevlenme döneminin dı nda eski epizodlar, hastalı n gidi atı, lateralite, geçmi göz ve göz dı ı tutulumlar, eskiden almı oldu u tedaviler ve hastanın tedaviye yanıtı ile ilgili bilgiler alınmalıdır(95).

Uluslararası Behçet Hastalı ı Çalı ma Grubu (UBHÇG)'nun tanı kriterleri öyledir(88):

- Reküran oral ülserasyon

Doktor tarafından gözlenen veya hastanın güvenilir ekilde ifade etti i; yılda 3 kez veya daha fazla sayıda tekrarlayan minör aftöz, majör aftöz veya herpetiform ülserler Bu lezyonlara a a ıdaki bulgulardan en az ikisi e lik etmelidir:

- Reküran genital ülserasyon

Hasta veya doktorun gözledi i, aftöz ülserasyon veya skar dokusu

- Göz lezyonları

Biyomikroskopik muayenede saptanan ön üveit, arka üveit veya vitreusta hücre varlı ı; ya da oftalmolog tarafından gözlenen retinal vaskülit

- Deri lezyonları

Hasta veya doktorun gözledi i eritema nödozum, psödofolikülit veya papülopüstüler lezyonlar; ya da doktorun gözlemledi i, kortikosteroid almayan eri kin hastada akneiform döküntü varlı ı.

- Pozitif paterji testi

Steril artlarda 20G i ne ile oblik insersiyon yapılmalı. Doktor tarafından 24–48 saat sonra okunmalı.

Bu kriterlerde en büyük ele tiri kayna ı, oral aft varlı ının “conditio sine qua non”, yani tanı konabilmesi için art olmasıdır(157). Ayrıca batı ülkelerinde sensitivitesi dü ük oldu undan nadiren kullanılan paterji testinin tanı kriterleri arasına alınması; buna kar ın sistemik tutulumlardan artrit, vasküler tutulum ve merkezi sinir sistemi tutulumunun kriterler dı ında bırakılması ele tiri konusu olmu tur(96). O’Neill ve ark.(158) 7 ülkedeki 300 Behçet hastasında UBHÇG tanı kriterlerinin sensitivitesinin % 97–100 oranında oldu unu, Çin’de 62 Behçet hastasında kriterlerin spesifitesinin % 67 bulundu u bildirmi tir. Brezilya’da aynı kriterlerin sensitivitesi % 95, spesifitesi % 100 bulunmu tur(159). Shimizu ve ark.(160) takip ettikleri bir vakada bir hafta içinde oral aft, genital ülser, nörolojik semptomlar, artralji, gastrointestinal kanama, retinit ve hidrotoraks geli ti ini, UBHÇG kriterlerine göre bu hastada BH tanısı konulabilmesi için, oral aftın 1 yılda 3 kez tekrarladı ının görülmesini beklemek gerekti ini, bunun da tanıyı geciktirece ini belirtmi tir. Birçok yazar gibi oral aftın tanı kriterlerinde ön art olmaması gerekti ini savunmu tur.

UBHÇG kriterleri önceleri tanı kriteri olarak belirlenmi se de, sonradan BH ile ilgili klinik çalı malar ve laboratuvar çalı malarında grupların homojen olmasını sa lamak amacı ile sınıflama kriterleri olarak revize edilmi tir.

Paterji testi ve doku grubu tayini tanıyı desteklemede yardımcıdır. Akut atak sırasında hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) ve periferik lökosit sayısında artı görülebilir(161).

3.2.6. Behçet Hastalı ının Klinik Özellikleri

BH deri, mukozalar ve göz ba ta olmak üzere, nörolojik, lokomotor, gastrointestinal, vasküler ve ürogenital sistem tutulumu yapabilen, çe itli klinik tablolara yol açabilen bir hastalıktır.

3.2.6.1. Deri ve Mukoza Bulguları

BH'nın klasik triadından, UBHÇG'nun 1990'da tarif ettiği tanı kriterlerine kadar tüm tanı kriterlerinde deri ve mukoza bulguları önemli yer tutar. Hastalık sıklıkla iddetli klinik tablolardan çok, oral aft ile başladığından bu lezyonların tanınmaları önemlidir(160). Çocukluk çağı BH'nda oral aft sıklığı % 60'tan fazladır(105) ve hemen her vakada hastalık seyri boyunca ortaya çıkar(104). Kutanöz ve genital semptomlar da sıktır. En son tarif edilen ve günümüzde uygulanan tanı kriterleri olan UHBÇG kriterlerinde deri ve mukoza bulgularından rekürren oral aftlar, rekürren genital ülserler, deri lezyonlarından EN, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar veya erik hastalarda akneiform döküntüler tanı koymada önemlidir. Ancak tanı kriterleri içinde yer almayan, Sweet hastalığı benzeri lezyonlar, piyoderma gangrenozum, afta benzer ekstragenital ülserasyonlar, EN benzeri nodüller, vezikül, püstül, ülserasyon, akneiform folikülit; daha nadir olarak da akral purpurik papülonodüler lezyon, eritema multiforme, eritema annulare, tuberkulosis papulo nekrotika, Weber Christian benzeri lezyonlar ve poliarteritis nodozaya (PAN) benzer lezyonların da BH'nda görülebildiği unutulmamalıdır(162, 163).

3.2.6.1.1. Rekürren Oral Aftlar

UBHÇG'nun BH'nın tanısı için ön art saydığı oral aftların Japonya'da hastaların % 98'inde bulunduğunu bildirilmiştir(161). Sigara içenlerde daha az aft görülür ve nikotin yamalar Behçet hastalarında aft tedavisinde yararlı görülmüştür(164).

3.2.6.1.1.1. Minör Aftöz Lezyonlar

BH'nda görülen aftların %80'i bu tiptedir. zole veya gruplar halinde, 2–6 mm boyutlarında, üzeri gri-sarı renkli psödomembran ile örtülü, yüzeysel ülserlerdir. En sık dudak, yanak mukozası, yumuşak damak ve dilde lokalize olurlar. Aralıkları ve 10–15 günde iz bırakmadan iyileşirler(96, 161).

3.2.6.1.1.2. Majör Aftöz Lezyonlar

Tüm aftların %10'unu oluşturlar. Dudak, yumuşak damak ve farenkste yerleşirler.

Boyutları 10 mm'den büyük, derin lezyonlardır. Ortasında gri-ye il nekroz bulunur ve çok ağrılıdır. Kas ve gland tabakasında skatris bırakarak 2–6 haftada iyileşirler(161, 165).

3.2.6.1.1.3. Herpetiform Ülserler

BH'nda en az görülen aft tipidir. Gruplar halinde olup, sayıları 100'ü bulabilir. 2–3 mm çapında, yüzeysel ülserlerdir. En sık yanak ve dudak mukozasında gelişirler (165, 166). Dejeneratif epitelyal değişiklikler, epitel ve dermal doku kaybı, ülser yüzeyinde

fibrin, lenfosit ve polimorfonükleer lökosit (PNNL) infiltrasyonu gözlenir(162, 166). Lezyonun erken evresinde, nötrofilik vasküler reaksiyon veya dolaşan immün komplekslerin aracılık ettiği damar hasarının ciltteki göstergesi olan lökositoklasik vaskülit görülür(167).

3.2.6.1.2. Genital Ülserler

BH'nın oral afttan sonra ikinci en sık bulgusudur ve hastaların yaklaşık % 80-90'ında görülür(95). Erkeklerde en sık skrotumda, daha az olarak penis korpüsü, glans ve radiksi ile orifisyum üretra eksternada yerleşirler. Kadınlarda ise en çok vulvada, labium majör, labium minör, serviks ve vajinada yerleşirler (96, 166). Kadınlardaki ülserler daha derin ve geniştir. Her iki cinstede büyük skar bırakabilir. Üriner sistem ile rektum arasında fistül gelişimine neden olabilirler. Premenstrüel dönemde vulvada ülserler nüks edebilir(168). BH'nda genital ülserler depigmente skatrisler bırakarak iyileşirler. Özel görünümlerinden dolayı skatrisler hastalığın tanısında önemli yer tutarlar(161, 166, 168).

Ekstragenital ülserler; inguinal sulkuslar, perianal bölge, rektum ve aksillada; kadınlarda meme alanında gelişirler. Çapları daha küçüktür. Daha erken ve skatris bırakarak iyileşirler(166).

Epitidimit BH'nda sık görülse de üretrit varlığı Reiter sendromunu akla getirmelidir(95, 169).

Oral aftlardakine benzer, yüzeyi fibrin ile örtülü, lenfositten zengin ihtihabi hücre infiltrasyonu gözlenir(166).

3.2.6.1.3. Deri Lezyonları

Behçet hastalarının yaklaşık % 80'inde hastalığın farklı dönemlerinde mevcuttur(95).

3.2.6.1.3.1. Papülo-vezikülo-püstüler Lezyonlar

BH'nın sık görülen bulgularındandır.

Papüller, seboreik bölgelerde, yüzde, saçlı deride, göğüs ve interskapuler bölgede görülürler. Az sayıda olup yaklaşık 0,5 cm çapındadırlar. 1 haftada kendiliğinden, hafif pigmentasyon bırakarak iyileşirler. Ekstremitelerde yerleşen, genellikle yazın görülen tipteki papüllerde ise 2-4 gün sonra steril püstüller gelişir ve bu püstüller kabuklanarak iyileşirler. Çapları 1-2 cm'e ulaşabilir(170).

3.2.6.1.3.2. Akneiform Lezyonlar

Hastaların %60'ında görülen akneiform döküntülere kortikosteroid alan hastalarda da rastlanabileceği unutulmamalıdır(131, 161). Görünümleri folikül zemininde gelişen püstüllere benzer ve iyileşirken skar bırakırlar(131, 162). Kıl foliküllerinin tutulumu sonucunda ortaya çıkarlar. Lezyonların histolojisinde granümatöz ve süpüratif folikülit görülür(162). Vaskülitik değişiklikler olmadığından tanı kriterleri arasında yer almaması gerektiğini savunan yazarlar vardır(171).

3.2.6.1.3.3. Eritema Nodosum ve Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar

Hastaların üçte ikisinde bulunurlar. Genellikle alt ekstremitelerde, nadiren de gövdede, yüzde, kalçada olurlar. Düzensiz ve dağınık yerleşimlidirler. Sayıları onlarca olabilir. 1-5 cm çapında, normal deri renginde veya açık kırmızı renktedirler. Ağrılı ve hassastırlar. Tekrarlayıcı karakterdedirler. Nodüller genellikle bir ayda, iz bırakmadan kaybolurlar fakat nadiren ülser olurlar ve hiperpigmentasyonla iyileşirler(161, 168).

3.2.6.1.3.4.Yüzeyel Gezici Tromboflebit

Erkeklerde daha çok görülür. Vena safena magna veya ön kol venlerinde görülür. Damarda skleroza yol açar. nce venler kordon ekinde sertlik olarak palpe edilebilir ve üzerindeki ciltte kızarıklık görülür(168).

3.2.6.1.4. Deri Paterji Testi

Deri paterji reaksiyonu, spesifik olmayan, ciltteki a ırı duyarlılı a ba lı geli en aseptik a ırı duyarlılık reaksiyonudur. İlk kez Blobner tarafından 1937'de yayınlanmı tır(81). BH'nda tanı klinik bulgulara dayanılarak konuldu undan, paterji reaksiyonu önemli bir tanısal göstergedir. Deride travmaya cevap olarak 24–48 saat sonra eritem, papül ve steril püstül geli mesi esasına dayanır. Pozitif olması BH için tanısal açıdan spesifiktir. Deride PMNL ve ardından mononükleer mast hücre infiltrasyonu sonucu artmı nütrofil kemotaksisi ile karakterizedir(101). Avasküler ön kol derisine steril artlarda 20–22 G i ne ile oblik penetrasyondan 48 saat sonra enjeksiyon yerinde, 2mm çapında eritematöz papül geli imini pozitif paterji reaksiyonu olarak bildirilmi tir(131, 146). Lezyon sıklıkla 3-4 günde iyile ir. Test Japon ve Türklerde; ngiliz ve Amerikan Hastalara göre daha yüksek oranda pozitifdir(172). Testin uygulanaca ı saha povidin iyodür veya %100 klorhekzidinle dezenfekte edildi inde ortamdan hastalı ın patogenezinde rol oynadı ı dü ünülen normal flora elemanları ayrılaca ndan test sensitivitesi azalır. Farklı toplumlarda farklı oranlarda pozitiflik gösterdi inden test sonucu hastalı a tanı koyduramaz veya hastalı ı ekarte ettirmez(95).

3.2.6.1.5. Deri ve Mukoza Lezyonlarının Genel Histopatolojik Özellikleri

Dermal damarlarda Ig M ve C3 birikimi, lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu görülmesi lezyonların vaskülit kökenli oldu unu gösterir(173, 174). Jorizzo ve ark.(156) erken deri lezyonları ve paterji reaksiyonlarının histolojik incelemesinde görülen vaskülit bulgularının ya nütrofillerde karyoreksis, küçük damar duvarında nekroz ve dermis içine büyük miktarda eritrosit ekstravazasyonu ile karakterize “lökositoklastik vaskülit” veya vasküler nekrozun, lökositoklazi ve eritrosit ekstravazyonunun minimal oldu u “Sweet benzeri vaskülit” ile uyumlu oldu unu belirtmi , bu bulguların immun komplekslerin aracılık etti i vasküler

hasarın göstergesi oldu unu bildirmi tir. Kienbaum ve ark.(175) çalı malarında lökositoklastik vaskülit kriteri olarak kabul ettikleri endotel hücrelerinde iddetli i me ve/veya fibrinoid nekroz, belirgin perivasküler inflamatuar hücre infiltrasyonu, lökositoklazi ve/veya infiltrasyonda nötrofil hâkimiyetinin klasik deri lezyonlarının %87'sinde, papülopüstüler lezyonların %83'ünde görüldü ünü ve bu biyopsi materyellerinin %82'sinin lökositoklastik vaskülitin özel alt tipi olarak tanımlanan "kemotaktik nötrofilik vaskülit" tipinde oldu unu bildirmi lerdir. Kienbaum UBHÇG'nun tanı kriterleri içine aldı ı papülopüstüler lezyonların vaskülitik kökenli oldu unu do rulamı tır(175). Akneiform lezyonlardaki subkutan mikroapseler vaskülitik de ildir. Süpüratif folikülit tek ba ına veya granülatöz folikülit ile birlikte görülebilir(162, 175). Nadiren nekrotizan vaskülit görülebilir(173). Bazı serilerde lezyonlarda PMNL ve C3 depolanması ile infiltrasyondaki PMNL yo unlu u arasında anlamlı ili ki bildirilmi tir(174). EN benzeri lezyonlar E ve L-selektinler gibi adezyon moleküllerini eksprese eden nötrofil, lenfosit ve histiositlerin bulundu u periflebit ve arteriolit ile karakterizedir. Gerek paterji reaksiyonu gerekse EN benzeri lezyonlarda dermal kan damarları trombus ile embolize olmu bulunmu tur(95).

3.2.6.2. Lokomotor Sistem

Eklem tutulumu hastaların yakla ık yarısında görülür. Behçet hastalarında görülen artrit tipik olarak nonerozif, asimetrik, oligoartriküler ve tekrarlayan karakterdedir. Dizler, el ve ayak bileklerini, dirsekleri ve elleri tutar. Daha az sıklıkla el, ayak, omuz ve kalça eklemleri tutulabilir. Radyografide erozif ya da destrüktif de i iklikler yoktur. Romatoid faktör negatiftir. Seronegatif artritlerin aksine sakroileit nadir görülür. Japonya'da sıklı ı % 0,5–1 olarak bildirilmi tir(165, 168). Nadiren miyozit de görülebilir(131). Yavuz ve ark.(176) kadın Behçet hastalarında fibromiyalji sıklı ının arttı ını bildirmi lerdir. Sinovyal damarlarda lenfositik vaskülit görülür(162). Sinovyal sıvı, inflamatuar özelliktedir ve PNL tipte hücreler görülür(168).

3.2.6.3. Vasküler Sistem

BH edinsel "protrombotik" hastalıklardandır(162). Trombotik komplikasyonlar hastaların yakla ık dörtte birinde görülür. Ancak önemli morbidite

ve mortalite sebebidir(103). Bacak venlerinde tekrarlayan yüzeysel ya da derin tromboflebit, BH'nın önemli özelliklerindedir ve hastaların %25-35'inde görülür; bacaklarda kronik postflebitik ödeme ve üzerindeki ciltte trofik değişikliklere yol açabilir(103, 165, 168). Yüzeysel tromboflebit, venöz kateterizasyonu takiben de gelişebilir; özellikle flebografi, fundus floresein anjiyografi gibi tetkiklerde kontrast madde enjeksiyonu sırasında veya infüzyon alan hastalarda sık görülen bir komplikasyondur(168).

Derin ven trombozu, superior ve inferior vena kava trombozu, hepatik ven trombozu sonucunda Budd-Chiari sendromu gelişimi, serebral venöz trombozlar görülebilir(165, 168). Arteriyel tutulum daha nadirdir. Aortit, periferik arter anevrizması ve arteriyel tromboz ekinde olabilir(177). Pulmoner arter anevrizması nadir görülür. Yüksek doz sitotoksik ve kortikosteroid ilaç tedavisi ile küçüldüğü veya kaybolduğu görülebilir. Ancak BH'nda mortaliteyi arttıran nedenlerden biridir(177-179).

Arteriyel tutulumda vaza vazorumlarda mononükleer hücre infiltrasyonunun görüldüğü vaskülit vardır(162).

3.2.6.4. Kardiak Tutulum

Kardiak tutulum BH'nda sık değildir. Ancak sağlıklı kişiler ve Behçet hastalarında yapılan ekokardiografik incelemeler karıştırıldığında, Behçet hastalarının %50'sinde mitral kapak prolapsusu, %30'unda aort proksimalinde dilatasyon saptanmıştır(103).

BH'nda görülebilen lezyonlar arasında perikardit, miyoperikardit, kalpte büyüme, ileti bozuklukları ve aritmi, aort ve mitral kapak yetmezliği, kalbin sağ yarısını tutan endomiyokardiyal fibrozis ve miyokard infarktüsü bildirilmiştir(180-182).

3.2.6.5. Nöropsikiyatrik Bozukluklar

Hastalarda fokal veya multifokal tutulum görülebilir. Periferik sinir sistemi tutulabilir. Hastalar el ve ayaklarda his kaybı, ağrı, karıncalanma gibi semptomlardan yakınabilirler. Hemiparezi, davranış değişiklikleri, ense sertliği, piramidal ve ekstrapiramidal bulgular, serebellar ataksi, serebral ven trombozu, izole serebral sinüs

trombozu, kranyal sinir felçleri, periferik nöropati, nöbetler, selim intrakranyal hipertansiyon, hayati tehlike arz eden beyin sapı ve spinal kord lezyonları, aseptik menenjit, kronik meningoensefalit, multipl skleroz benzeri hastalık, organik konfüzyonel sendrom, akut myelit, anevrizma, inme ve psödötümör serebriye yol açabilir(95).

Beyin omurilik sıvısı genellikle normaldir. Pleositoz ve protein konsantrasyonunda artı olabilir. Bilgisayarlı Tomografi (BT) genellikle normaldir, elektroensefalografide (EEG)

bazal ritimde yava lama görülebilir. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme en hassas ve güvenilir radyolojik yöntemdir. Behçet hastalarında nörolojik tutulumun MR bulguları unlardır(165):

- serebral korteks, serebellum veya beyin sapında atrofi
- sinüslerde geni leme
- pons, beyin sapı ya da mezensefalonda yüksek sinyal intensitesi
- pons ve medullada demiyelinizasyon

MR, BH'nı multipl skleroz ve di er nörolojik hastalıklardan ayırmada ve tedaviye cevabı izlemede yardımcıdır. Ayrıca "single photon emission computed tomography" (SPECT) de serebral kan akımı hakkında bilgi verir(165). Akman-Demir ve ark.(183) 200 hastalık serilerinde 162 hastada parankim tutulumu (83 beyin sapı, 23 spinal kord, 25 hemisferik, 31 lokalize edilemeyen), 38 hastada ise sekonder tutulum (34 intrakranyal hipertansiyon (20'si dural sinüs trombozu), 1 papilödemle birlikte aseptik menenjit, 3 arteryel tutulum) oldu unu bildirmilerdir. Beyinde parankimal hastalı 1 olan hastalarda beyin omurilik sıvısında mikobakter HSP 65'e kar ı IgG tipi antikorlar yüksek bulunmu tur(103).

1970 öncesi yayınlarda nörolojik tutulumun mortalitesi % 40 civarında iken yakın zamanda prognozun daha iyi oldu unu gösteren yayınlar vardır(165).

Beyin ve menisklerde perivasküler lenfositik infiltrasyon, kortikal nekroz, demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon vardır(162). Medulla spinalis ve optik sinirde de dejeneratif de i imler ve demiyelinizasyon görülebilir(168).

3.2.6.6. Gastrointestinal Tutulum

Japonya'da hastaların yarısında ishal, bulantı, i tahsızlık, distansiyon bildirilmektedir. Ancak Türkiye'de bildirilen gastrointestinal tutulum sıklığı çok daha yüksektir(165, 184). BH'nda gastrointestinal sistemin tüm bölümleri tutulabilir. Ancak ülserlerin özellikle ileoçekal bölgeyi tuttuğu görülür; özafagus nadiren tutulur(87, 185, 186). Radyolojik incelemede esas patoloji ince barsaklardadır. Dilatasyon, gaz ve sıvı retansiyonu segmentasyon ve intestinal pililerde kalınlaşma görülebilir(165). Intestinal ülserasyonlarda mukozal lezyonlar oval, kenarları kırmızı, beyaz ülserasyonlar eklindedir. Bu lezyonlar tekrarlayabilirler ve skar bırakmadan iyileşirler(185, 186). Kolonda tutulum segmenterdir. Klinik, endoskopik görünümü ve patolojik görünümü Crohn hastalığını taklit edebilir. Bazı geniş hasta serilerinde Behçet hastalarının aynı zamanda Crohn hastası olduğu veya bu hastalarda Crohn hastalığının ileride ortaya çıktığı bildirilmiştir(187). Ülserlerde kanama ve perforasyon olabilir. Postoperatif dönemde ülserler sıklıkla nüks ederler. Nadiren anal ülser, peritonit, pilor stenozu, batin içi damarlardaki arteriyel tromboza bağlı intestinal infarkt ve sekonder amiloidoz da bildirilmiştir(187, 188).

Özofagus lezyonlarında ülserler mukoza altında tünel tarzında ilerleyebilir ve sonuçta özellikle özofagus üst kısmında darlık, fistül ve perforasyon gelişimi görülebilir. Biyopside nonspesifik enflamasyon ve nadiren vaskülit görülebilir. Mukozal lezyonlar tedavisiz alevlenme ve sönme gösterebilir. Intestinal ve özofageal ülserlerde sülfasalazin ile birlikte siklosporin A kullanılmaktadır. Özofagus darlıklarında dilatasyon yapılabilir. Fistül ve perforasyon gelişiminde ise cerrahi girişim gereklidir(186). Lenfanjiektazinin geliştiği malabsorpsiyon ve pankreatit de bildirilmiştir(189).

BH'na bağlı ölüm seyrek görülmesine rağmen, intestinal perforasyon önemli mortalite sebeplerindedir(185).

3.2.6.7. Ürogenital Sistem

Nadiren Behçet hastalarında amiloidoz ve glomerülonefrit bildirilmiştir. Ancak lezyonların primer tutulum mu olduğu ya da tesadüfi mi bulunduğunu tartışmalıdır. Bazı hastalarda amiloidoz veya nefrit olmadan da proteinüri ve hematüri olabileceği

bildirilmi tir(165). Epididimit, epididimoor it, üretrit, sistit görülebilir ve bunlar tekrarlayıcı karakterde olabilirler(190, 191).

Ig A nefropati, fokal ve diffüz proliferatif glomerülonefrit ve amiloidoz görülebilir(162).

3.2.6.8. Pulmoner Tutulum

Öksürük, dispne, hemoptizi, plörit, akci er direkt grafisinde geçici radyoopak gölgeler, infiltrasyon ve kavitasyon, akci erlerde fokal veya yaygın fibrozis görüldü ü bildirilmi tir ve tüm bu bulgular pulmoner vaskülitin belirtisi olarak kabul edilir(177, 192, 193). Bazen de bu belirtiler vena kava trombozuna e lik edebilir ve pulmoner embolinin sonucu olarak ortaya çıkarlar. Pulmoner belirtiler BH'nın di er sistemik belirtilerinden yıllar önce ba layabilir ve e lik eden sistemik bulgu olmadı ndan tanı gecikir(193). Venöz tromboz ile pulmoner anevrizma rüptürü ve hemoptizinin görüldü ü Hughes-Stovin sendromu BH'nın bir manifestasyonu olabilir. Histolojide eozinofilik anjitis görülür(192, 193). Behçet hastasında hemoptizi ortaya çıktı nda tüberküloz da daima akla gelmelidir(165).

3.2.6.9. Göz Tutulumu

Her ne kadar göz, BH'nda en çok tutulan iç organ olsa da sıklıkla hastalı ın ba langıcından yakla ık 2–4 yıl sonra tutulur(95) ve hastaların yakla ık be te birinde ba langıç semptomu olabilir. Behçet hastalarının % 50'den fazlasında ve özellikle erkeklerde %70-90'a varabilen oranlarda göz tutulumu bildirilmi tir. Hastaların %20'sinde tutulum unilateral, % 80'inde bilateraldir. Tutulum iridosiklit, hipopiyon veya panüveit ekinde olabilir. Kronik ve tekrarlayıcı karakterdedir. Daha çok Japon ve Türk Behçet hastalarında görülür(3, 101). Sıklıkla ilk ataklar tek taraflı ve ön üveit tarzında olup sonrakiler vitre ve arka segmenti tutar ve bilateraldir(95). Tutulumun ön ve arka olarak sınıflandırılması hastalı ın arka tutulumunun daha kronik seyretmesi ve kümülatif görme kaybı sebebi olması açısından önemlidir. Ön üveit sıklıkla kadınlarda görülürken panüveit erkeklerde daha sıktır(3).

Türkiyede Behçet üveiti tüm arka üveit sebepleri arasında % 41,7 oranla, pan üveit sebepleri arasında % 53,8 oranla, ön üveit sebepleri arasında ise % 31,3 oranla ilk sıradadır(91). Çocukluk ça ı Behçet hastalarında eri kin vakalardaki gibi retinal

perivaskülit ve pan üveitle giden bilateral panüveit, hastaların % 80'inden fazlasında görülür(105).

3.2.6.9.1. Ön segment tutulumu

BH'nda ön üveit nongranülomatöz akut enflamasyon eklindedir. Ön segment tek başına, bazen hipopyonu ve aır ekilde tutulabilse de; sıklıkla kötü görme keskinli ine sebep olmaz. Genelde topikal tedaviyle geriler. Bunun yanında ön segment tutulumu sıklıkla tekrarlayıcı retinal vazooklüsif hastalıkla birlikte görülür(194). Sadece ön segmentin tutuldu u hastalarda görme prognozu daha iyidir. Japonya'da kadınlarda daha çok ön segment tutulumu görüldü ünden, görme porgnozunun kadınlarda daha iyi oldu u kabul edilir(195).

Hipopiyon, ön kamarada gözle görülebilen pü seviyesidir ve BH'nın karakteristik bir özelli idir fakat HLA-B27 ili kili üveitlerde de görülebilir(113). BH'nda hipopiyon tipik olarak hareketlidir ve yer çekimi etkisiyle yer de i tirir(161). BH'nda ön üveit atakları kendili inden gerileyebilse de tekrarlayan ataklar iriste sekonder de i ikliklere veya sekonder glokoma neden olabilir(113).

Ön üveit ataklarında yarıklı lamba muayenesinde ön kamarada de i en miktarda hücre ve flare mevcuttur. Akut dönemde flare, ön kamarada hücre mevcudiyetiyle birlikte ve yüksek olabilse de sıklıkla tedaviyle geriler. Muayenede gerek ön kamarada ve vitreusta hücre miktarı ve gerekse ön kamarada flare miktarı 0'dan 4'e derecelendirilir. Atak sırasında özellikle kornea alt yarısında, tozlanma eklinde endotelde lenfosit ve PMNL'lerin birikimi ile keratik presipiteler olu ur. Lens arkasında, ön vitreusta da hücre görülebilir. Ön üveitte, ön kamarada ön vitredekinden daha fazla hücre mevcuttur. Ayrıca vitritis ve arka üveitte vitrenin visköz özelli inden dolayı hücreler daha arkada yerle irler(95).

3.2.6.9.2. Arka segment tutulumu

3.2.6.9.2.1. Vitreus

Vitreusta hücresel infiltrasyon akut evrede hemen daima mevcuttur. Aır ataklar sırasında vitreus içinde eksüda presipiteleri ve fundus detaylarını engelleyecek derecede vitreus bulanıklı ı olabilir. Arka vitreus dekolmanı, vitreus içi kanama veya membran görülebilir(100, 161, 196)

3.2.6.9.2.2. Retina

Ataklar sırasında retinada diffüz ödem görülür(196). Retinanın yüzeyel tabakalarında sarı-beyaz eksüdalar sekel bırakmadan gerileyebilir. Beyaz fokal retinal infiltrasyonlar izole olabildi i gibi, geni plaklar halinde de olabilir. Retina damarlarındaki obstrüksiyonla birlikte bulanık bir görüntü olu turabilir ve özellikle erkek hastalarda görülür(3). A ır ataklarda eksudatif dekolman görülebilir. skemik ve ödemli retina alanları skar bırakmadan iyile irler. Derin retinadaki eksudalar dı retina katlarına da uzarlar ve vasküler oklüzyonla ili kilidirler. Derin retina lezyonları retinokoroidal skarlarla iyile irler. Retinal hemorajilerin yerle imi, boyut ve da ılımı de i kendir. Hemorajiler tıkalı damarlarla ilgili alanlarda görülebildi i gibi, ba ımsız ekilde farklı alanlarda nokta ve leke tarzında da görülebilirler. Rezorbe olmaları eksüdalardan daha uzun sürer(100, 196). Ayrıca pars planit de görülebilir(161, 168, 196). Tekrarlayan ataklar neticesinde difüz retina atrofisi, yüzeyel retinal gliosis, retinitis pigmentozaya benzer retina pigment epitel de i iklikleri ve pigment göçü görülebilir(100, 196).

3.2.6.9.2.3. Retina Damarları

Retinanın vaskülitik atakları BH'nda en çok çekinilen komplikasyonlardandır. Göz dibindeki klasik bulgu oklüziv tipte vaskülitir. Arka kutupta arter ve venleri tutar. Venöz tutulum daha baskındır. Periflebit en sık görülen belirtidir(85, 161, 197). Venöz dolgunluk, damarlarda kılflanma veya kıvrım artı ı, arterlerde incelme görülebilir(100, 196). Retina veya disk neovaskülarizasyonu görülebilir(161). Neovaskülarizasyon iskemik veya enflamatuar olabilir(198). Santral retina veninde kök veya dal tıkanıklı ı sık görülmektedir. Atmaca hastaların % 8'inde retina ven dal tıkanıklı ı bildirmi tir(100). Tugal-Tutkun ve ark.(3) ven dal tıkanıklı ı oranını % 6,6 olarak bildirmi lerdir. Nadiren santral retina arterinde de kök veya dal tıkanıklı ı görülebilir. Vazooklüziv epizodlar geri dönü ümsüz hasar yapar. Terminal dönemde arterlerde daralma, beyaz kordonlar ekinde bo damarlar ve retina damar a acında kaybolma görülebilir(199).

3.2.6.9.2.4. Makula

Makulada görmenin ileri derecede azalmasına neden olacak şekilde kistoid veya diffüz ödem, hemoraji, eksüda veya infiltrasyon gelişebilir(196). Hastaların bir bölümünde akut evredeki makula lezyonlarının gerilemesi ile görme keskinliği eski düzeyine ulaşabilirken; bir kısmında kronik kistoid ödem sonucunda makula dejenerasyonu, epiretinal membran, makula deliği gelişmekte; bunun sonucunda da görme kalıcı olarak düzelmektedir(100, 196).

3.2.6.9.2.5. Papilla

Papilla ödemi enflamasyona sekonder olabilir. Akut dönemde vakaların dörtte birinde görülür(161, 196). Papillada hiperemi ve sınırlarında silinme akut atak bulguları geriledikten sonra bile devam edebilir. Papilla hiperemisi remisyonda da devam eder(196). Geç dönemde yaygın retinal atrofi ya da akut optik sinir iskemisine bağlı olarak optik atrofi gelişebilir. Kafa içi basınç artışıının sonucunda bilateral papilla ödemi görülebileceği de bilinmelidir(199).

3.2.6.9.2.6. Diğer

Ayrıca BH'nda episklerit, sklerit, konjonktivit, konjonktiva ülseri(200), keratit ve subkonjonktival hemoraji görülebildiği de unutulmamalıdır. Nörolojik tutulumun sonucu olarak ekstraoküler kas felçleri de bildirilmiştir(195).

3.2.6.9.3. Komplikasyonlar

Oküler BH'nın gerek arka segment komplikasyonları ve gerekse tüm komplikasyonları içinde en sık görüleni kistoid makula ödemedir. Kistoid makula ödemi görmeyi etkileyen en önemli komplikasyondur ve hastaların yaklaşık yarısında (% 44,5) görülür(3). Uygun tedavi ile gerileyebilir veya tekrarlayan ataklar neticesinde ilerleyip kalıcı kistoid makula ödeme dönüşebilir. Bazı hastalarda birle en intraretinal kistoid bölükler parsiyel veya tam kat makula deliği (%2,6)(3) ile sonuçlanabilir(201).

BH göz tutulumunda tüm komplikasyonlar arasında ikinci sırada olan ve ön segment komplikasyonları içinde en sık görüleni kataraktır. Katarakt, enflamasyona

veya uygulanan sistemik ve topikal kortikosteroid tedavisine ba lı olarak geli ebilir ve % 38,5 oranda görülür(3). Genelde arka subkapsüler tiptedir fakat ön subkapsüler veya kortikal tipi de görülebilir.

Ön segmentin ikinci en sık komplikasyonu % 26,1 oranda görülen posterior sine idir(3). Ataklar sırasında verilen midriatik ajanlarla ve topikal kortikosteroid tedavisi ile düzelebilir veya tedavisiz vakalarda kalıcı olabilir.

Arka segmentte tekrarlayan enflamasyon atakları; retina damarlarında kılıflanmaya, koryoretinal skar, retinal atrofi, optik atrofi (%23,6), makula dejenerasyonu (% 19,4) ve epiretinal membran geli imine (%17) neden olabilir(3).

Tutkun ve ark.(3) Behçet üveitinde % 13,8 oranında göz içi basıncı (G B) artışı bildirmi lerdir. Elgin ve arkadaşlarının verilerine göre sekonder glokom, Behçet hastalarında % 11 oranındadır(202). Bunların yaklaşık yarısı steroid kullanımına ba lı geli mi açık açılı glokom, dörtte biri periferik ön sine iye ba lı parsiyel açı kapanması glokomu, be te biri pupil blo u sonucu periferik ön sine i ile giden açı kapanması glokomu, geri kalan % 10 vaka ise neovasküler glokom olarak bildirilmi tir.

Son dönemde, tekrarlayan arka segment enflamasyonlarına ve komplikasyonlara ba lı olarak total optik atrofi, damarlarda incelme ve kılıflanma ve de i ken koryoretinal pigmenasyon ile giden retinal atrofiyle karakterize terminal fundus (% 13)(3) geli ir.

Retinal ven tıkanıklığı (% 6,6) veya kronik enflamasyon sonucunda geli en retina ve optik disk neovaskülarizasyonu (% 4,3) vitreus içi kanamaya (% 2,3) neden olabilir. Bu da vitreus kontraksiyonuna ve traksiyonel retina dekolmanı geli imine yol açabilir. Vitreus bantlarının traksiyonuna ba lı olarak retina yırtığı (%1,1) ve regmatojen retina dekolmanı da görülebilir. Tugal-Tutkun ve ark. serilerinde retina dekolmanı oranını traksiyonel veya regmatojen tip ayrımı yapmaksızın (% 1,4) oranında vermi lerdir(3).

Kronik enflamasyon iriste neovaskülarizasyona (%1,2), neovasküler glokom (% 0,9) ve ftizis bulbiye (% 1,8) neden olabilir. Ftizis bulbi sonucu göz enükleasyona gidebilir (3, 95).

Çocukluk ça ı Behçet hastalarında katarakt, makulopati ve optik atrofi en sık görülen komplikasyonlardır ve vakaların neredeyse yarısında görülürler(203)

3.2.6.9.4. Görme Prognozu

BH'nda göz tutulumun prognozu hastadan hastaya büyük fark gösterir. Arka segment tutulumu olan gözlerde akut enflamasyon sırasında görmede ani düme olması remisyonunda görmenin tekrar düzelmesi BH'nın karakteristik özelliklerindedir. Ancak arka segment tutulumu kalıcı tipte de iklıklar de yaptı ından görme kaybının esas nedenlerindedir(100). Sadece ön segmentin tutuldu u hastalarda görme prognozu daha iyidir. Japonya'da kadınlarda daha çok ön segment tutulumu görüldü ünden, görme porgnozunun kadınlarda daha iyi oldu u kabul edilir(195). Yine Japonya'da hastaların % 50'sinde 4 yıl içinde görmenin yasal körlük sınırının altına dü tü ü ve Amerika Birle ik Devletlerin'de hastalı ın yol açtı ı yasal körlük prevalansının % 25 oldu u bildirilmi tir(161, 204). Faydalı görmenin özellikle Türk ve Japon Behçet hastalarında yakla ık % 20 ila 50 oranında, göz semptomlarının ba langıcından ortalama 3,5 yıl sonra 0,1 seviyesine ve 5 yıl içinde legal körlük düzeyine dü tü ü bildirilmi tir(194, 196, 205, 206). Mamo, tutulan gözlerin % 32'sinde oküler semptomların ba lamasından ortalama 3-4 yıl sonra körlük geli ti ini, Yazıcı ve ark. ortalama 5 yıllık takip sonunda hastalardaki körlük oranının % 17 oldu unu, Ben Ezra ve ark. ilk 3 yılda hastaların % 83'ünde, 3-6 yıl arasında hastaların % 54'ünde faydalı görmenin korundu unu ve 6-10 yıl arasında bu oranın % 26'ya dü tü ünü bildirmi lerdir(100, 207-209).

Takeuchi ve ark.(210) yılda 3'ten fazla atak geçirmeyi, atak sırasında iddetli vitre bulanıklı ını ve damar arkları içinde eksuda varlı ını görme prognozunu kötüle tiren risk faktörleri olarak bildirmi lerdir. Trombotik retinal vaskülitlerin de kötü görme prognozu ile ili kili oldu u bildirilmi tir(100).

Tugal-Tutkun ve ark.(3) 880 hastalık serilerinde 0,1'den daha kötü potansiyel vizyona sahip olan erkek hastaların % 39,9, kadın hastaların ise % 24,2 oldu unu bildirmi lerdir. Aynı çalı mada Kaplan-Meier sa kalım analizi ile faydalı görmenin ilk 5 yıl içinde kaybedilme riski erkeklerde % 21, kadınlarda %10 oldu u; 10 yılda faydalı görmeyi kaybetme riskinin ise erkeklerde %30, kadınlarda % 17 oldu u bildirilmi tir. Sık atak geçiren hastalarda göz tutulumunun ba langıcından itibaren 5 yıl içinde körlük geli ti i bildirilmi tir(168). Optik atrofi ve kalıcı makulopati ba ta olmak üzere, retinal atrofi, ftizis bulbi, sekonder retina dekolmanı, neovasküler

glokom ve diğer oküler komplikasyonların tümü görme kaybına yol açabilir(100, 168, 196).

3.2.6.9.5. Tedavi

BH'nda tamamıyla etkili ve güvenilir bir tedavi yoktur. İlaç seçimi ve tedavinin düzenlenmesi, her hastada hastalığın şiddeti ve sistemik tutulum tipine bağlı olarak değişmektedir. Tedavinin amacı, mukökütanöz lezyonları kontrol altına almak, ağrı, fonksiyonel yetersizlik ve rahatsızlığı gidermek, aktif enflamasyonu baskılamak veya kontrol altına almak, reküransların sıklığını ve şiddetini azaltmak ve son organ hasarını engellemektir(211). Oftalmologların tedavi yaklaşımı ise; 1) gözdeki aktif enflamasyonu ortadan kaldırmak, baskılamak veya yeterince kontrol altına almak, 2) akut atakların sıklığını ve şiddetini azaltmak, 3) hastanın rahatsızlığını gidermek, 4) aktif göz enflamasyonu sırasında başlanacak tedaviyle hastanın görme keskinliğini artırmaya çalışmak, 5) hastalık remisyonunda iken hastalığın ilerleyen dönemlerinde de korunmaya çalışarak sabit bir görme elde etmek, 6) retina tutulumunu mümkün olduğunca erken tanıyıp görmeyi tehdit edecek komplikasyonlardan hastayı korumak ve tedavi yan etkilerini en aza indirmek olmalıdır(95). Hastalar erken tanıyı kolaylaştırmak için göz tutulumu belirtilerini tanımları konusunda eğitilmeli ve şikâyet varlığında acil başvurular için cesaretlendirilmelidir(95). BH'nın tedavisinde günümüzde kullanılmakta olan ve deneme amaçlarında bulunan ilaçları şunlardır:

3.2.6.9.5.1. Kortikosteroidler

BH'na ait sistemik tutulumların bir çoğunun tedavisinde sistemik veya lokal kortikosteroidler ilk başvurulan ilaçlardır. Tedaviye dirençli olgularda immunsupresif ilaçlarla birlikte kullanılırlar(161, 212). Kortikosteroidler; siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarını inhibe ederek geni ve nonselektif bir immunsupresyon yaparlar. Fosfolipaz A2 inhibisyonu ile arakidonik asit oluşumunu azaltırlar ve sonuçta prostaglandinlerin, lökotrienlerin ve tromboksanın oluşumunu durdururlar. Ayrıca lenfosit göçü ve kemotaksisini, dolağımdaki monosit düzeyini, makrofaj aktivitesini; kompleman ve IL seviyesini düşürürler. Göz tutulumunda akut alevlenmelerin tedavisinde kullanılırlar. Ancak yeni atakların ortaya çıkmasını önlemezler. Bu nedenle sık atak geçiren hastalarda immunsupresifler ile kombine

kullanımları önerilir(213). Sistemik kortikosteroid kullanımından sistemik yan etkileri nedeni ile özellikle Japonya’da mümkün oldu unca kaçınılmaktadır. BH’nda kombine siklosporin ve kortikosteroid tedavisinin bu ilaçların yan etkilerini azalttı ı gösterilmi tir(89, 214).

3.2.6.9.5.2. Sitotoksik Ajanlar

3.2.6.9.5.2.1 Antimetabolitler

3.2.6.9.5.2.1.1. Azatioprin

Azatioprin bir merkaptopurin analo udur, pürin halkası sentezini engelleyerek hücrelerdeki DNA ve RNA sentezini bozar. Günlük 50-150 mg veya kilo ba ına 2,5 mg/gün tek ba ına ya da di er immunsupresif ilaçlarla kombine olarak kullanılabilir. Göz tutulumu insidansını, atak sıklı ını ve iddetini azaltır. Ayrıca plasebo ile kar ıla tırıldı ında artrit ve orogenital aftlar üzerinde gayet olumlu etkileri gösterilmi tir(184). Azatioprinle erken tedavinin posterior oküler enflamasyon ve vaskülitini kontrol altına aldı ı ve yeni atakları önleyerek uzun dönem görme sonuçlarını olumlu yönde etkiledi i gösterilmi tir(215, 216).

Azatioprin kullanan hastalarda gastrointestinal bozukluklar, hepatotoksisite ve kemik ili i supresyonu görülebilir. Bu yüzden hastaların takibinde tam kan sayımı ve karaci er fonksiyon testleri istenmelidir. Ayrıca di er antimetabolitler gibi reproduktif organları etkileyerek, azospermi ve amenoreye yol açabilece i unutulmamalıdır(161).

3.2.6.9.5.2.1.2 Metotreksat

Bir folat antagonisti olup pürin sentezini bozar. Oküler BH’nda zayıf etkilidir ve ciddi posterior üveitte kullanımı önerilmez. Daha çok nöro-Behçet, ciddi mukokütanöz tutulum ve ön üveitte haftada 1 gün 7,5–25 mg gibi dü ük dozda kullanılmaktadır(95). Hastalar hepatotoksisite, renal toksisite, kemik ili i supresyonu ve gastrointestinal yan etkiler açısından gözlenmelidir.

3.2.6.9.5.2.1.3 Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetil; nonkompetitif geri dönü ümlü inozin monofosfat dehidrogenaz inhibisyonu ile guanozin nükleotid sentezini engeller. Lenfositler alternatif pürin sentezi yoluna sahip de ildir. Her ne kadar Mikofenolat mofetilin

BH'nda kullanımıyla ilgili kontrollü çalımlar yapılmamısa da ilacın üveit tedavisinde steroidle baımlılı ı azalttı ı bildirilmiştir. Önerilen dozu günde 2 kez 1 gr eklindedir(217, 218).

3.2.6.9.5.2.2 İmmunmodülatörler

3.2.6.9.5.2.2.1 Siklosporin A (CSA)

Bir fungus metabolitidir. Selektif olarak yardımcı T lenfosit aktivasyonunu baskılar. Siklosporin-A; IL-2, IL-3 ve IFN- sentezini önler. Supresör T lenfosit popülasyonunun gelişmesine yardımcı olur. Ancak infeksiyon etkenlerine karşı olan istirahatteki bellek hücrelerini etkilemez(219). Görmeyi tehdit eden ciddi göz tutulumlu; kolisin, kortikosteroid ve azatioprin tedavisine cevapsız oküler Behçet hastalarının % 70-80'inde ana tedavi Siklosporin-A'dır. Akut üveit tedavisinde en hızlı ajanın siklosporin olduğunu bildiren yayınlar vardır. Azatioprinle kombine kullanımı daha etkilidir. Fakat zamanla ilaca tolerans gelişebilir ve ilaç kesildiğinde hastalıkta alevlenme görülebilir. 5-10 mg/kg/gün dozda tek başına veya kortikosteroidle kombine edilde tüm Behçet manifestasyonlarında etkilidir ve özellikle göz tutulumunda hastalığın sıklığı ve alevlenmelerin şiddetini azaltarak görme keskinliğini iyileştirir(95). Bayraktar ve ark.(220). kortikosteroid, kolisin ve siklofosfamid kombinasyonu alan hastalarla karşılaştırıldığında, siklosporin A ve kortikosteroid kombinasyonu tedavisi alan hastalarda üveit atağı sıklığının anlamlı derecede azaldığını, ancak görme kaybının her iki grupta benzer bulunduğunu bildirmiştir. Özyazgan ve ark.(221) da aylık pulse siklofosfamid kullanımı ile karşılaştırıldığında düşük doz (5 mg/kg/gün) siklosporin tedavisinin erken dönemde görmeyi artırdığını, geç dönemde ise iki ilaç arasında fark bulunmadığını bildirmiştir.

Nörolojik yan etkiler, hipertizm, jineküler hiperplazisi, gastrointestinal bozukluklar, meme hassasiyeti, hiperglisemi, hepatotoksisite, ve hipertansiyona yol açabilir. 10 mg/kg/gün kullanımı ile hastaların yaklaşık % 75'inde ciddi bir komplikasyon olan nefrotoksisite görüldüğü bildirilmiştir(95). Fakat 5 mg/kg/gün kullanımının nefrotoksisite açısından daha güvenli ve göz tutulumunda yeterince etkili olduğu görülmüştür(221).

3.2.6.9.5.2.2.2 FK506 (Takrolimus)

Streptomyces tsukubaensis adında bir fungusun metabolitidir. Calcineurin inhibitörü bir makrolid antibiyotiktir. Yapısı siklosporinden farklı olmakla birlikte, çok benzer bir antilenfositik aktivite gösterir. TNF- ve GM-CSF inhibitörüdür(95). Siklosporinde olduğu gibi nefrotoksik ve nörotoksik yan etkileri vardır(131, 222). Son yıllarda görmeyi tehdit eden oküler tutulumlu Behçet hastalarında gerek siklosporin-A tedavisine yanıt alınamadığında ve gerekse bu ilacın hipertansiyon ve hipertansiyon gibi yan etkileri nedeniyle kullanılmadığı durumlarda alternatif olarak kullanılmaktadır(95).

3.2.6.9.5.3. Alkilleyici Ajanlar

3.2.6.9.5.3.1 Klorambusil

Çapraz bağlanırları olarak DNA replikasyonunu engeller. B ve T hücre fonksiyonunu bozar. Yavaş etkili alkilleyici bir ajan olup ağızdan tedavi olarak verilebilir(223). 2 mg/gün dozda başlanıp ağız duyarlılık reaksiyonu görülmezse 5-12 mg/gün dozuna çıkarılır. Azatioprin gibi santral sinir sistemi tutulumu ve göz tutulumunda tek başına veya kortikosteroidle kombine kullanımı önerilir(113, 194, 224). Takipte beyaz kürenin 3 000/mm³'ün altına düşmesine özen gösterilmelidir.

3.2.6.9.5.3.2 Siklofosfamid

Siklofosfamid ise hızlı etkili bir alkilleyicidir. Etki mekanizması klorambusile benzer. Hızlı etkili olması ile klorambusilden daha toksiktir ve görmeyi tehdit eden dirençli vakalar için saklanmalıdır. Tedaviye başlana 2 mg/kg/gün dozda başlanır. Retinal vaskülit tedavisinde prednizolonla kombine biçimde 200 mg/hafta dozda intravenöz pulse uygulanabilir(156). BH'nda enflamasyonu kontrol etmede kortikosteroidlere üstünlüğü vardır. Doza bağlı; pulmoner fibroz, renal toksisite, hemorajik sistit gibi komplikasyonlar kullanımını sınırlar. Anti-TNF ajanlar gibi yeni jenerasyon ilaçlar siklofosfamidin yerini almaya başlamıştır. Ayrıca son 20 yılda siklofosfamid kullanımını belirgin şekilde azalmıştır(89, 95).

3.2.6.9.5.3.3. Kol isin

Bir bitki alkaloididir. Mikrotübül fonksiyonunu engelleyerek nötrofillerde fonksiyon bozuklu una yol açar. Yan etkilerinin azlığı ve sistemik kortikosteroid kullanımında gözlenen kötü prognoz nedeniyle Japonya'da kol isinin tedavide ilk seçilecek ilaç olması kabul edilmiştir(161). Göz tutulumu üzerine etkisi gösterilmemi olup Japonya dışında kol isinin BH göz tutulumu için kullanımının faydasına inanılmamaktadır. Kol isin ve Levamizolün birlikte kullanımı sonucu serum IL-6, IL-8 ve TNF- düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Bu durumun mukokütanöz BH'nda kol isinin antimitotik etkisiyle yardımcı ve sitotoksik T hücrelerin proliferasyonunu baskılaması sonucu sistemik ve lokal T hücreli immünitenin baskılanması, antiinflamatuvar etkisiyle lokal inflamasyonu baskılamasına bağlanmıştır. Levamizolün de benzer şekilde T hücre kaynaklı immüniteyi regüle edici etkisi gösterilmiştir. Levamizolün ayrıca IL-6, IL-8 ve TNF- üreten aktive makrofajlar, lenfositler, NK hücreler, mast hücreler, fibroblastlar, Langerhans hücreleri, vasküler endotel hücreleri ve keratinositlerin sayısını azaltarak da etkili olabileceği düşünülmektedir(64).

3.2.6.9.5.4. Biyolojik Ajanlar

3.2.6.9.5.4.1. İnterferon-alfa (IFN-)

İmmunomodülatuar etkiyle T lenfosit ve NK hücrelerin aktivitesini artırarak yabancı antijenlerin uzaklaştırılmasını sağlar(95). Pahalıdır ve ateş, miyalji, alopesi, kemik iliği supresyonu, otoantikor gelişimi gibi yan etkileri bilinmektedir(53, 103). Dozajı hususunda yazarlar çelişmektedir.

Kötter ve ark.(225) pubmed vasıtasıyla ulaşılabildikleri 32 orijinal yayın ve BH ile alakalı kongre kitapçıklarından seçtikleri 4 abstraktı derlemiştir. Bu seride toplam 338 hastanın 264'üne IFN- 2a, 74'üne IFN- 2b uygulandı, hastaların 162'sinin akut okuler Behçet tutulumu vakası olduğu ve göz tutulumu olan hastaların % 94'ünde tedaviye kısmi veya tam yanıt alındığı bildirilmiştir. Ayrıca yüksek doz IFN- kullanan hastalarda daha uzun süre remisyon elde edildiği ve IFN- 2a'nın, IFN- 2b'den daha yüksek oranda tam remisyon sağladığı fakat bunun IFN- 2a ile tedavi edilen hasta sayısının daha fazla olması ile alakalı olabileceği bildirilmiştir.

3.2.6.9.5.4.2. Anti-TNF

3.2.6.9.5.4.2.1. nfliksimab (Anti-TNF- monoklonal antikor)

nfliksimab, insan-murineimerik anti-TNF IgG1 monoklonal antikorudur. İnsan TNF-’sına ba lanıp nötralize eder. Tip-1 yardımcı T hücreleri, TNF de dâhil BH patogenezinde rolü bilinen birçok sitokin salgırlar. BH aktif tutulumunda monosit ve T lenfositler yüksek miktarda TNF salgırlar. Ayrıca hastalığın aktif döneminde periferik kanda TNF ile birlikte TNF reseptörlerinin de sayısı artmaktadır. TNF geni sınıf III HLA kompleksinde, HLA-B bölgesine yakın bir bölgeden sentezlenir. Yakın dönemde TNF-1031C allelinin BH yatkınlılıyla ili kisi gösterilmiştir. nfliksimab tedavisi ile IFN- üreten hücrelerin sayıca arttı ı gösterilmiştir(95).

3.2.6.9.5.4.2.2. Etanersept (çözünür TNF reseptörü)

Etanersept p75kD TNF- reseptör ve insan IgG1 Fc parçasının dimerik füzyon proteinidir. Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir. iyi tolere edilir ve subkutan enleksiyon ekinde uygulanır. Dirençli oküler Behçet hastalarında etkisi uzun süre devam etmese de faydalı etkileri gözlenmiştir(95).

Avunduk ve ark.(226) sıçanlarda endotoksinle olu turulmuş üveit modeli üzerinde yaptıkları çalı mada, etanercept tedavisi uygulanan sıçanların klinik üveit skoru açısından etanercept verilmeyen gruba göre daha iyi olduklarını bildirmişlerdir.

3.2.6.9.5.5. Diğer ilaçlar

3.2.6.9.5.5.1. Talidomid

Glutamik asidin siklik bir türevidir. Güçlü ve hızlı etkili bir ilaç olmasına karşın, teratojenik etkisi ile polinöropati ve a rını sedasyon gibi ciddi yan etkilerinin olması kullanımını sınırlandırmaktadır ve yaklaşık 40 yıl önce piyasadan kaldırılmıştır(168, 227). Mukokutanöz tutulumda etkilidir(103). Hamuryudan ve ark.(228) talidomid kullanımı ile EN sıklığında artı gözlediklerini, diğer deri lezyonlarının sıklığının ise azaldığını, ancak ilacın kesilmesi ile lezyonların hızla nüks ettiğini bildirmiştir. İmmunomodulator, antiinflamatuvar ve antianjiyogenik etkileri nedeniyle BH tedavisinde son zamanlarda tekrar gündeme gelmiştir. PMNL’lerin

fagositoz özelliklerini azaltır, nötrofillerin enflamasyon sahasına göçünü yava latır ve mRNA degradasyonu ile birçok çe it hücrede TNF- gibi proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu yava latır. Ayrıca CD8+ T hücrelerini uyarır. 50 g/gün dozda kullanımı eri kinlerde mukokütanöz lezyonlara etkili bulunurken; bir pediatrik vakada 1 mg/kg/hafta dozda kullanımı ile güvenli şekilde tam remisyona ulaşmıştır. Fakat göz ve eklem tutulumunda etkisi çok iyi bilinmemektedir(95).

3.2.6.9.5.5.2 Pentoksifilin

Pentoksifilin TNF de dâhil birçok proinflamatuvar sitokinini üretimini inhibe edebilen anti-TNF aktivitesi olan bir ajandır(229). Yasui ve ark.(230) oküler tutulumlu 3 Behçet hastasında pentoksifilin tedavisi ile başarı elde ettiklerini ve yan etki görmediklerini bildirmişlerdir fakat pentoksifilin BH göz tutulumunda kullanımı ile ilgili randomize ve kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

3.2.6.9.5.5.3 Antikoagulanlar ve Fibrinolitikler

Vasküler komplikasyonların tedavisinde antikoagulanların yeri tartışmalıdır. BH'ndaki vaskülit oklüziv tipte olduğundan teorik olarak heparinin yararlı olacaktır. Ünlü de, yeni tromboflebit odaklarına yol açacağından kullanımı kontrendikedir(96, 168).

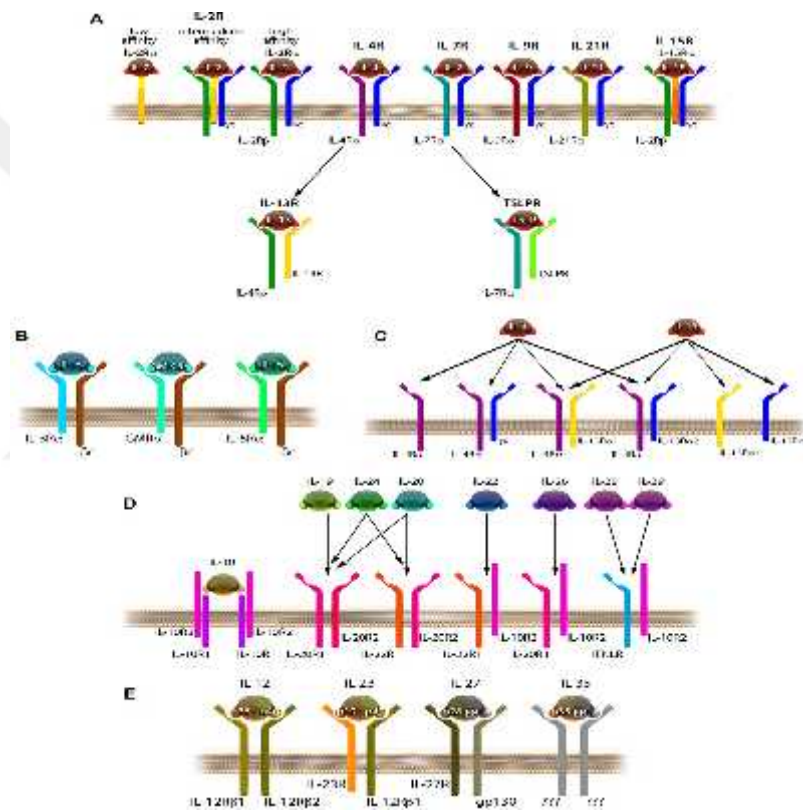
3.2.7. İnterlökinler Hakkında Genel Bilgiler

Beyaz hücreler arasında spesifik reseptörler üzerinden iletişimde görev alan solubl moleküller interlökin olarak adlandırılmaktadırlar. İlk olarak 1977'de IL-1'in keşfi ile başlayan araştırmalar halen devam etmekte ve bu güne kadar 37 interlökin tanımlanmış bulunmaktadır. İnterlökinler sekans homolojisi, reseptör benzerlikleri veya fonksiyonel özelliklerine göre gruplandırılarak farklı IL aileleri şeklinde sınıflanmışlardır (ekil-1).

Yardımcı T hücreleri de sitokin profillerine göre farklı gruplara ayrılmaktadır. Burada sitokin ekspresyonu; maruz kalınan antijene, T hücrelerinin durumuna dolayısıyla antijen sunan hücre (APH) tipine ve mikroçevredeki sitokinlere bağlıdır. CD4⁺ naive T_H hücreler Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 ve foliküler T hücrelerine dönüşebilirler ve bu hücreler sitokin profillerine, kemokin cevabına ve hücreler arası

etkile imlere göre farklı inflamatuvar yanıtlar verebilirler (ekil-2). Allerjik hastalıklarda efektör Th2 hücreler IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 üretirler. IL-25, IL-31 ve IL-33 Th2 cevabı ve inflamasyona katkıda bulunur(231-234). Bu sitokinler alerjen spesifik IgE, eozinofili ve mukus olu umunda rol oynarlar. Th1 hücreleri hücre içi patojenlere kar ı savunmada görevli olan ve aynı zamanda cilt keratinositleri, mukozal epitel hücreleri ve T hücrelerinin aktivasyon-uyarılını ölümünü tetikleyen IFN- 'yı üretirler(235, 236).

ekil-1: nterlökin-2 ailesinin reseptörleri(237)



A) IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 ve IL-21'den olu an IL-2 ailesinin reseptörleri. Reseptörler ortak sitokin reseptör zincirini (CD132, c) ihtiva ederler. IL-13R, IL-4 ile IL-4R 'yı payla ır ve TSLPR, IL-7 ile IL-7R'yi payla ır.

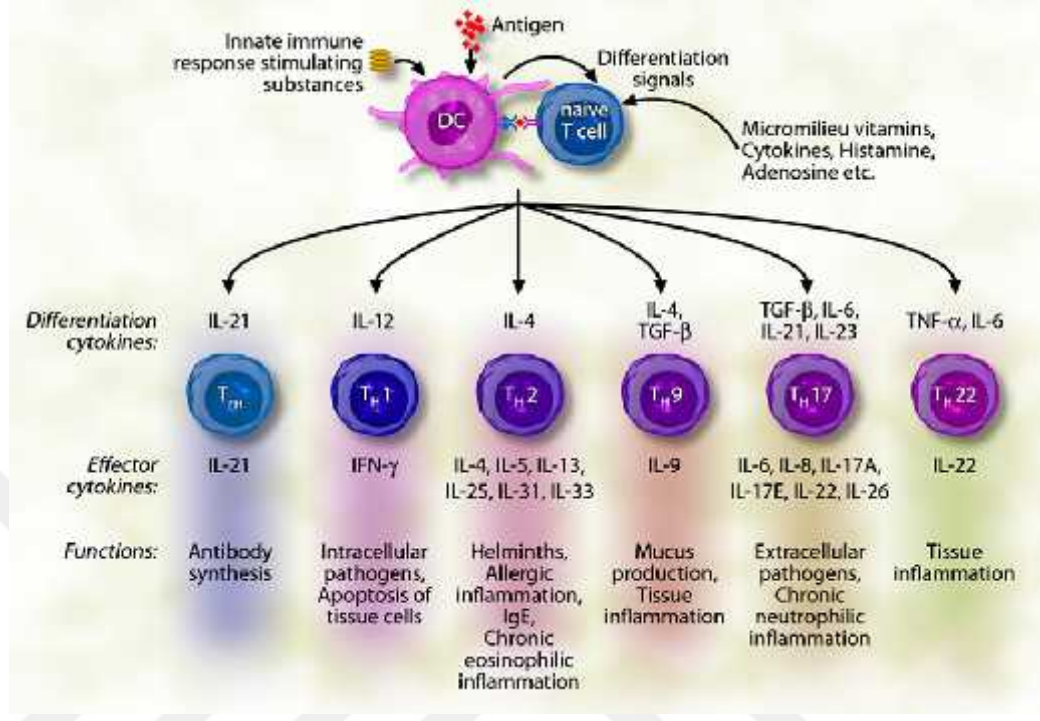
B) IL-3, IL-5 ve GM-CSF (GMR) reseptörleri özgün bir -zinciri ve ortak -zinciri (c, CD131) alt ünütelerinin heterodimeridir.

C) IL-4 ve IL-13 reseptörleri 2 reseptör zincirinden olu ur; IL-4R (CD124) ve ortak c. IL-4 ve IL-13 IL-4R ve IL-13R 1 zincirlerinden olu an IL-4R'e ba lanırlar. IL-13R IL-13R 1 ve IL-13R 2 olacak ekilde 2 alt birimden olu ur ve sinyal iletimi IL-4R ve IL-13R 'dan olu an IL-4R kompleksi tip II tarafından gerçekte tirilir.

D) ntron-ekson yapısındaki benzerlikleri temelinde, korunmuş sekonder protein yapıları ve benzer tip reseptörleri ile a a udaki sitokinler IL-10 ailesi olarak tanımlanmıştır; IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28 ve IL-29. Gösterildi i gibi ortak reseptör ünütelerini payla ırlar.

E) IL-12R, IL-12R 1 ve IL-12R 2'den olu an 2 alt birimden mütte ekkildir. Bir IL-12R 1 ve IL-23R heterodimeri bind IL-23'e ba lanır. IL-12R 2, IL-27R'nin gp130 alt birimi ile homoloji gösterir. EBV3, Epstein-Barr virus-induced.

ekil-2: Dendritik hücrenin antijen sunumu ve diğer faktörlerin etkisiyle naif T hücrelerinin interlökin sentezlemek üzere Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 veya follicular Th (FTh) hücrelerine dönüşümü. (237)



DC tarafından naif T hücrelerine antijen sunumu ve diğer faktörlerin (ortamdaki innate immün cevap maddeleri, vitaminler, sitokinler) T hücrelerini IL üretimi ve Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 veya foliküler Th (FTh) hücrelerine de i imini uyarması. Bu T-hücre alt grupları ilgili sitokin profilleri, kemokine cevapları ve diğer hücrelerle ilişkileri üzerinden farklı tipte inflammatuar cevapları yönetirler.

Th17'nin ke fi inflamasyon süreciyle ilgili bilgimizi artırmı tır. Th17 hücreleri of IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-8, TNF- , IL-22 ve IL-26 ekspresyonu ile karakterizedirler(238, 239). TGF- ve IL-4'nın birlikte yeniden programlaması ile Th2 hücreleri Th9 hücrelerine dönüşürler ve IL-9 ve IL-10 üretirler(240). Foliküler Th hücreleri efektör T hücrelerinin lenfoid dokulardaki en fazla ve en önemli subtipini oluştururlar ve B hücreleri için yardımcılık görevini üstlenirler(241). Regülatuar T (Treg) hücreleri immün cevabı dengeler ve regüle ederler. Bu hücreler timusta üretilen CD41CD251 Forkhead box protein 3 (FoxP3)⁺ Treg hücreler ve tip 1 Treg (Tr1) gibi farklı fenotipe ve çalışma mekanizmasına sahip alt hücre tiplerine sahiptir(242, 243). Bununla birlikte CD8⁺ T hücreler, T hücreler, IL-10–üreten B hücreleri, IL-10–üreten NK hücreler, dendritik hücreler ve makrofajlar da immün supresyon veya regülasyonda rol oynayabilmektedir(244). immün ve inflammatuar

hücreler ve çalı ma mekanizmaları ile ilgili ara tırmalar sürekli kabaran bir IL listesi ve birbiri üzerinde efektör veya baskılayıcı özellikte etki gösteren farklı hücre çe itlerini ortaya koymaktadır.

3.2.7.1. IL-1 Ailesi

3.2.7.1.1. IL-1 ve IL-1 reseptör antagonistleri

IL-1 ilk olarak ate i uyaran bir protein olarak ke fedilmi ve insan lökositik pirojen olarak adlandırılmı tır. IL-1 ve IL-1 majör protein alt ünitelerinden olu ur(245, 246). L ailesinin u an 11 üyesi mevcuttur. IL-1 ve IL-1 proteinleri minimal sekans homolojisine sahip olsalar da benzer biyolojik özelliklere sahiptirler. Yine de lokalizasyonları, maturasyonları ve sekresyonları ile ilgili önemli farklılıklar mevcuttur. IL-1 biyolojik olarak aktif forma çevrilirken IL-1 pro- IL-1 'ya çevrilir ve ancak caspase-1 ile i lendikten sonra aktifle ir. IL-1 ve IL-1 IL-1 tip-I reseptörü IL-1RI üzerinden benzer etkiler gösterirler. IL-1 ve IL-1 ayrıca sinyal iletiminde görev almayan tuzak reseptörü IL-1RII'e de ba lanabilirler. IL-1 endojen pirojen etkisi sergileyen potent bir proinflamatuvar sitokindir. IL-1 do al ve spesifik ba ıklık hücrelerinin proliferastonu, diferansiasyonu ve fonksiyonarı üzerinde farklı ekillerde potansiyelize edici etkilere sahiptir. IL-1 aynı zamanda immün ve inflamatuvar cevabı artırarak birçok inflamatuvar hastalı ın geli iminde rol oynamaktadır.

IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) IL-1 olu umuna sebep olan aynı uyarana cevap olarak sentezlenmektedirler(247). The IL-1Ra, IL-1 reseptör akseuar protein ile etkile en domainden yoksundur. Böylece IL-1Ra'nın IL-1RI'e ba lanması IL-1 sinyal olu umunu inhibe eder(245). IL-1Ra'nın en az 4 çe it izoformu bulunmaktadır. Bunların üçü hücre içinde lokalize olurken dördüncüsü bir sinyal peptidine sahiptir ve ve sekresyon öncesi maturasyon gereksinimi yoktur. Bazı inflamatuvar hastalıkların tedavisindeki yeni çalı malarda IL-1 aktivitesini nötralize etmek için IL-1Ra ve anti-IL-1 nötralizan antikorlar kullanılmaktadır(248). IL-1Ra–yoksun farenin kendili inden kronik inflamatuvar poliartropati geli tirdi i tespit edilmi tir. IL-1, IL-1R , IL-1RI ve IL-1RII ekspresyon düzeyleri arasındaki denge proinflamatuvar veya hoeostatik durumlar arasındaki dengeyi belirlemektedir(249).

3.2.7.1.2. IL-18

IL-18, IL-1 ailesinin bir üyesi olup makrofajlar, kupfer hücreleri, keratinositler, osteoblastlar, astrositler ve dendritik hücreler gibi birçok hücre tipi tarafından sentezlenmektedir(250). IL-18, IL-1 ile bazı yapısal benzerlikler gösterir. Biyolojik olarak inaktif formda 24-kd'lık bir prekursor olarak sentezlenip caspase-1 tarafından kesilerek biyolojik aktif molekül haline alır(251). IL-18 reseptör (R) kompleksi iki zincirli bir heterodimerdir. İlk olarak IFN- γ sentezini tetikleyici olarak kefedilmi şekilde aslında tek başına az miktarda INF- γ sentezlettiği ancak IL-12 ile kombine halde T hücrelerinden yüksek miktarda INF- γ sentezlettiği fark edilmiştir. Matür IL-18 molekülüne yüksek afinite ile bağlanabilen IL-18 bağlayıcı protein tarafından IL-18 biyolojik aktivitesi etkin bir şekilde bloke edilebilmektedir. IL-18 ekspresyonu romatoid artrit (RA) ve Crohn Hastalığı (CH) aktivitesiyle korele bulunmuştur(251). IL-18-yoksun farelerin bakteriyel infeksiyonlara daha yatkın oldukları ve azalmış Th1 hücre cevabına bağlı olarak hastalık progresyonu kontrolü bozulmuştur(252).

3.2.7.1.3. IL-33

IL-1 ailesinin bir ferdi olarak IL-33, reseptörü üzerinden potansiyel bir Th2 hücre indükleyicisidir(253). IL-33'ün ST2'ye bağlanması IL-1R aksesor proteinin (IL-1RAcP) homodimerizasyonuna ve ortamda toplanmasına yol açar(254). In vitro polarize edilmiş Th2 hücreler IL-33 varlığında Th2 sitokinlerini artmış oranda sentezlerler. Fibroblastlar, makrofajlar ve monositler tarafından LPS, TNF- α , IL-1 veya Th2 hücre klonları varlığında ST2'nin çözünür formu sentezlenir. ST2'nin çözünür formu IL-33'ün reseptörüne bağlanmasını engelleyerek aktivitesini negatif yönde regüle eder(255). SLE, RA, idiyopatik pulmoner fibrozis, astım, progresif sistemik skleroz, BH, Wegener granülomatozu, ciddi travma ve sepsis gibi inflamatuvar durumlarda ST2'nin çözünür formu artmaktadır. ST2'den yoksun farelerde Th2 hücre maturasyonu normal iken antijen-spesifik Th2 tipi cevapta da önemli gözlenmiş, ventriküler basınç artmasına cevaben artmış oranda ventriküler fibrozis ve artmış kardiyomiyosit hipertrofisi cevabı görülmüştür.

3.2.7.1.4. IL-37

IL-1 ailesi (IL-1F) üyeleri IL-1-F yapısal olarak ekinde dizayna sahip olsalar da fonksiyonel olarak farklı IL'ler olarak davranabilirler. IL-37 orijinal olarak IL-1F'nin 7 numaralı üyesidir (IL-1F7) (256). IL-37 transkriptleri, lenf dü ümleri, timus, kemik ili i, plasenta, akci er, testis ve uterusu tespit edilmi tir(256, 257). Bu protein monositler, tonsil plazma hücreleri ve meme kanseri hücrelerinde bulunmu tur(258, 259). IL-37 5 farklı kesim varyantına sahiptir (IL-1F7a-e)(260). IL-37b (IL-1F7b) en büyük izoformu olup IL-18 ile belirgin sekans homolojisi gösterir. IL-18 reseptörünün zincirine (IL-18R) ba lanır ve IL-18'i antagonize etmez(259). TGF- ve birçok Toll-like reseptör (TLR) ligandları IL-18, IFN- , IL-1 ve TNF gibi periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC) tarafından yüksek miktarda IL-37 üretilmesini sa larlar. IL-37b transgenik fareler proinflamatuvar sitokinlerdeki azalma ve DC aktivasyonunun inhibisyonu sayesinde LPS aracılıklı soka kar ı korunmu bulunmu lardır(261).

3.2.7.2. Ortak -zincir sitokin ailesi

Ortak -zincir (c) sitokin ailesi ortak c reseptöre (CD132) ba lanmalarına göre adlandırılacak ekinde IL-2,4,7,9,15 ve 21'den olu maktadır (ekil-1). Bunlar genelde Progenitör ve matür hücreler için büyüme ve proliferasyon faktörü olarak görev alırken aynı zamanda soy spesifik hücre diferansiasyonunda rol oynarlar.

3.2.7.2. IL-2

IL-2 30 yıldan uzun zaman önce özellikle CD4+ ve CD8+ T hücreleri ve daha az oranda aktive DC ve NK T (NKT) hücreleri olmak üzere aktive T hücrelerinin süpernatantı olarak ke fedilmi tir. IL-2R 3 alt üniteden müte ekkildir. Bunlar ligand-spesifik zincir IL-2Ra (CD25), -zincir IL-2Rb (CD122, aynı zamanda IL-15R kompleksinin de parçasıdır) ve c'dir (ekil-1). Yüksek afiniteli IL-2R olu umu için bu 3 alt ünitenin hepsine ihtiyaç vardır. T hücre aktivasyonunda IL-2R hızlıca yüksek afiniteli dörütlü kompleksin olu umunu hem tetikler hem de olu umda görev alır ve böylece birçok sinyal iletimini aktive eder(262). IL-2 T-reg hücrelerinin geli imi için esansiyeldir. Aynı zamanda B-hücre büyüme faktörü olarak da görev alır, antikor sentezini uyarır ve NK hücrelerinin proliferasyon, diferansiasyon ve

sitolitik fonksiyonlarını uyarır(263). Rekombinant insan IL-2 kanser ve AIDS immünoterapisinde kullanılmaktadır. Anti-IL-2R otoimmün hastalıklarda immün cevabı baskılar ve transplante edilen organların reddedilmesini önler(264).

3.2.7.2.2. IL-4

IL-4 Th2 hücreler, bazofiller, mast hücreleri ve eozinofiller tarafından üretilen 17-kd bir monomerdır (129 aa). İnsan IL-4R vardır (geniştirilmiş). Tip I IL-4R sadece IL-4'e bağlanır ve 2 reseptör zincirinden oluşmaktadır. Bunlar; IL-4R (CD124) ve ortak β 'dir (CD132). Tip II IL-4R IL-4 ve IL-13'e bağlanır ve IL-4R ile IL-13R 1 chains(262). Bir pleiotropik sitokin olan IL-4 allerjik durumları düzenler ve helmintlerle diğer hücre dışı parazitlere karşı koruyucu immün cevabı oluşturur(265). IL-4 Th2 hücre gelişiminde ana uyarıcı olup aynı zamanda Th1-hücre gelişimini baskılamakta ve B hücrelerinde IgE sınıf gelişimini uyarılmaktadır. IL-4 B hücrelerinde sınıf 2 MHC moleküllerinin ekspresyonunu artırır, B-hücre reseptörlerini artırır, CD23 ekspresyonunu artırır, kültürde B ve T hücrelerinin yaşam sürelerini uzatır ve doku adezyonu ve inflamasyona aracılık eder. IL-4 ve IL-4R knockout farede Th2-hücre diferansiasyonunda defekt ve IgG1 ve IgE serum seviyelerinde düşüklük gösterilmiştir(266).

3.2.7.2.3. IL-7

IL-7 aynı zamanda pre-B- hücre büyüme faktörü veya bir homeostatik sitokin olan lymphotoietin-1 olarak da bilinir(267). IL-7R birçok T hücresi, progenitör B hücreleri ve kemik iliği makrofajları üzerinde bulunmaktadır. IL-7R (CD127) zinciri ve ortak β 'den (CD132) oluşmaktadır(262). T lenfositlerde mutlaka bulunduğu için IL-7 cevabı IL-7R zincirinin ekspresyonuna bağlıdır. IL-7R timik stromal lenfoprotein (TSLP) reseptörü ile ortak bir alt ünedir. IL-7 sinyali timositlerin sağ kalımı ve proliferasyonunda rol alır ve naif ve hafıza B ve T hücreleri, matür T hücreleri ve NK hücrelerinin gelişimini sağlar. IL-7 ve IL-7R knockout farelerde yapılan çalışmalar IL-7'nin B ve T hücre gelişiminde önemli bir homeostatik faktör olduğunu göstermiştir(268). IL-7 veya IL-7 sinyalini baskılayan reaktifleri HIV iliği immünyetmezlik ve kemoterapiye sekonder immünyetmezlik, otoimmün hastalıklar ve lenfoid malignansilerde kullanılmaktadır.

3.2.7.2.4. IL-9

IL-9 ilk olarak farelerde T hücreleri ile mast hücreleri için potent bir antijen bağımsız büyüme faktörü şeklinde keşfedilmiştir(269, 270). Th2 hücreleri IL-9 için ana kaynak olsalar da mast hücreleri (özellikle astımlı bireylerin hava yollarında) ve eozinofiller daha az miktarda IL-9 sekresyonu yaparlar. IL-9 Th1 hücrelerinin sitokin üretimini baskılar, B hücrelerince IgE sentezini uyarır, bronş epitel hücrelerinden kemokin ve mukus sekresyonunu uyarır ve mast hücre proliferasyonunu sağlar(269). IL-9R ligand-spesifik α -zincir (IL-9R α) ve ortak β 'den müteekkildir (ekil-1). IL-9R α IL-9'un yüksek afinite ile bağlanması için yeterli olsa da sinyal oluşumunu tek başına sağlayamaz. IL-9 astım ve alerjik durumların patogenezinde ve helmint infeksiyonlarıyla mücadelede önemli role sahiptir. Yeni tanımlanmış bir T hücre popülasyonu olan Th9 hücreleri IL-9 ve IL-10 üretirler ve enflamasyona katkıda buldukları düşünülmektedir (ekil-2)(240).

3.2.7.2.5. IL-15

IL-15, IL-2'nin yapısal homoloğudur ve IL-2 gibi T-hücre proliferasyonu yapıyor olması özelliği ile keşfedilmiştir(271). IL-2 tarafından gerçekleştirilen birçok biyolojik etki IL-15 tarafından da gerçekleştirilebilmektedir. IL-15R, IL-15R α zinciri, IL-2R β zinciri ve ortak γ 'den müteekkildir (ekil-1)(262). IL-15 do albağımsız uyarıcı sinyaller varlığında immün olmayan hücreler (keratinositler, iskelet kas hücreleri) ve immün hücrelerce (monositler ve aktive CD4⁺ T hücreler) sentezlenmektedir. Her ne kadar IL-15 IL-2 ile T-hücre aktivasyonu, NK-hücre proliferasyonunun uyarılması ve sitolitik aktivite gibi bazı fonksiyonel özellikleri paylaşsa da biyolojik özellikleri arasındaki farklılıklar IL-2 ve IL-15 nakavt farelerin fenotipleri üzerinden gözlemlenmiştir(272).

3.2.7.2.6. IL-21

IL-21, T hücreleri, NKT hücreler ve CD4⁺ T hücrelerinin Th17 alt tipi tarafından sentezlenir(273, 274). IL-21 reseptörü birçok farklı hücre üzerinde eksprese edilmektedir ve geniş bir etki spektrumu vardır. IL-21 B hücre fonksiyonlarını antikor izotip dengesi, proliferasyon, apoptozis ve plazma hücrelerine dönüşümü üzerinden etkilemektedir. CD8⁺ T hücreleri, NK hücreler ve NKT

hücrelerin sitotoksik aktiviteleri ve proliferasyonları IL-21 uyarısı ile artar(275, 276). IL-21 antikanser ilaç olarak denenmiş ve metastatik melanomada tümör gelişimini yavaşlatıcı olarak gözlenmiştir(277). Antikanser etkisinin aksine IL-21 Th17-ilişkilili bir sitokin olması sebebiyle birçok bozuklukta inflamasyona katkıda bulunmaktadır.

3.2.7.3. IL-10 Ailesi

3.2.7.3.1. IL-10

IL-10 antiinflamatuvar bir faktördür ve immün cevapta farklı yönlerden önemli bir düzenleyicidir. IL-10 gen haritasında IL-19, IL-20, IL-24 ve IL-26 genlerinin bulunduğu kromozom 1q31-32 üzerindedir(278). Özellikle monositler, T hücreleri (özellikle Tr1 hücreler), B hücreleri, NK hücreler, makrofajlar ve DC hücreler tarafından üretilmektedir(279). Mast hücrelerinin kendileri de kontakt dermatit veya kronik UVB ışını maruziyetine bağlı travma gibi cilt bozukluklarında lökosit infiltrasyonu ve inflamasyonu baskılamak için IL-10 üretirler(280). IL-10 her biri 178 aa'lık 2 alt ünitelerden oluşan ve yaklaşık 18 kDa ağırlığında bir heterodimer olarak sekrete edilir(281). IL-10'un reseptör kompleksi 2 IL-10R1 ve 2 IL-10R2 zincirinden oluşmaktadır (ekil-1)(282). IL-10 antijen sunan hücrelerin fonksiyonlarını direkt olarak makrofaj ve monositlerde MHC sınıf II ve kostimülatuar molekülleri baskılayarak etkilemektedir(283). IL-10 birçok proinflamatuvar sitokin, kemokin ve kemokin reseptörünün ekspresyonunu inhibe eder. Ayrıca alerjen spesifik immünoterapide ve yüksek doz alerjene maruziyette alerjene karşı toleransta görev alır(242, 284, 285). Bunların dışında IL-10 T-hücre fonksiyonlarını CD28, CD2 ve tirozin fosfataz SHP-1 üzerinden çalıştıran uyarılabilir T-hücre kostimülatuar sinyalini baskılayarak etkilemektedir(286). T hücreleri üzerindeki baskılayıcı etkisine karşın IL-10, B hücreleri üzerinin sağ kalım, proliferasyon ve diferansiasyonunu sağlar ve IgG4 üretimini artırır(283). Birçok fare modeli IL-10'un enflamasyonu düzenlemedeki önemini göz önüne sermektedir. IL-10 nakavt fareler normal lenfosit ve antikor cevabına sahipse de bu farelerde büyümede yavaşlama, anemi ve spontan kronik kolit gelişimi gözlenmiştir(287).

3.2.7.3.2. IL-19

IL-19 ilk olarak EBV-transforme B-hücrelerden izole edilmiş monomer olarak fonksiyon gösteren 35-40 kDa ağırlığında glikolize bir proteindir(288). IL-19,

IL-20R1 ve IL-20R2'den olu an bir heterodimerik reseptördür. Bu kompleks aynı zamanda IL-20 ve IL-24'e de ba lanır(282). IL-19 LPS ile uyarılmı monositler ve daha az miktarda B hücrelerince üretilir(288). Fare IL-19 IL-6 ve TNF- üretimini artırır. Ayrıca apoptozisi ve monositlerde reaktif oksijen türlerini artırarak proinflamatuvar cevapta rol alır(289). IL-19 aktive T hücrelerinde IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 ekspresyonunu artırması sebebiyle muhtemelen Th2-hücre cevabını desteklemektedir(290). Astım hastalarında IL-19 seviyeleri artmış bulunurken, psöriazis hastalarında kan seviyelerinde azalma ve epidermal ekspresyonunda artma gözlenmiştir(291).

3.2.7.3.3. IL-20

İnsan IL-20 geni 176 aa'lık fonksiyonel monomer bir protein kodlar. IL-20, IL-20R1 ve IL-20R2'den olu an bir kompleks üzerinden (aynı zamanda IL-19 ve IL-24'ye de ba lanır) veya IL-22R1 ve IL-20R2'den olu an bir kompleks üzerinden (aynı zamanda IL-24) sinyal iletimi yapar (ekil-1)(282). IL-20 esas olarak LPS-uyarılmı monositlerce ve dendritik hücrelerce olu turulur fakat epitel hücreleri, endotel hücreleri ve keratinositlerce de sentezlenmektedir. Farede transgenik overekspresyonu hiperkeratoz, kalınlasmı epidermis ve yo un stratum korneum gibi cilt anomalilerine, büyüme gerili ine ve ya amın ilk günlerinde ölüme yol açmaktadır(292). IL-19 ile birlikte IL-20 psöriazis patogenezinde rol oynuyor görünmektedir. Bu L'lerin mRNA'ları psoriatik lezyonlarda tespit edilmiştir fakat etkilenmemi cilt bölgelerinde görülmemiştir. Dahası, psoriatik ciltlerde tüm reseptör zincirlerinin ekspresyonu ile IL-20 ve IL-19 ba lanması upregüle edilmektedir(293). Psöriazisteki potansiyel rolü dışında IL-20 RA, aterosklerozis ve anjiyogenezisle de ilgili bulunmuştur(294). Sıçan modelinde iskemik hastalıklarda bir anjiyojenik faktör olduğu gösterilmiştir ve iskemik bozuklu u olan hastalarda kullanımını mümkün olabilir(295).

3.2.7.3.4. IL-22

IL-22 farelerde T hücrelerinde IL-9 ile uyarılan gen olarak tanımlanmıştır. IL-22R1 ve IL-10R2'den olu an komplekse ba lanır (ekil-1). IL-22 aktive T-hücreleri ve daha az oranda aktive NK hücrelerince (Th17 ve Th22 hücreler ile NK-22

hücreler) sentezlenmektedir(296-300). Diğer sitokinler için de ortak olan IL-10R2 zinciri her halükarda eksprese olur. IL-22R1 zinciri aksine immün hücrelerde bulunmazken böbrek, ince barsak, karaciğer, kolon, akciğer ve özellikle pankreas ve ciltte bulunur(301). IL-20 keratinositler içinde antimikrobial korunma mekanizması ile ilgili genleri uyarır(299). IL-20, bakteriyel infeksiyonlar, psöriazis ve atopik dermatitte artışı gösterir(297, 302, 303). IL-22 enflamatuar durumlarla ilişkili görülse de anti-enflamatuar etkileri de olabilir(304-306).

3.2.7.3.5. IL-24

IL-24 ilk olarak melanom diferansiasyon ilişkili gen-7 (melanoma differentiation associated gene-7) olarak tanımlanmıştır(307). Salgılanan insan IL-24 molekülü yonun N-bağlı glikolizasyona sahiptir ve yüksek molekül ağırlığındadır (~35 kd)(308). IL-24 IL-22R1 ve IL-10R2 ve IL-20R1'den oluşan komplekse ve IL-20R2'ye bağlanır (ekil-1). Normal melanositler, T hücreleri ve monositlerce eksprese edilir(307-309). IL-24 spesifik olarak tümör büyümesini engeller(310). Tümör içine replike olamayan adenovirüs vektör aracılığıyla enjekte edildiği faz 1 klinik çalışmalarda iyi tolere edilmiş ve geniş çaplı bir tümör hacminde apoptozisi uyarır(311).

3.2.7.3.6. IL-26

IL-26 insan T hücrelerinin Herpes virüs saimiri maruziyeti sonrası transformasyonu ile meydana gelen fenotipik değişikliklerin izlendiği bir çalışmada keşfedilmiştir(312). İğaç olarak zebra balıkları, tavuklar ve kurbağalar sahipken; fareler ve sıçanlar IL-26 genine sahip değildir(313). IL-26 ekspresyonu hafıza T-hücreleri, NK hücreler ve Th17 hücrelerle sınırlıdır(300, 314). IL-26 reseptörü, bu sitokin ailesindeki diğer reseptörlerin de bir parçası olan IL-10R2 zinciri ve IL-20R1 zincirinden oluşur (ekil-1)(315). IL-10R2'in aksine IL-20R1 immün hücrelerde tespit edilmemiştir. IL-20R1 birçok epitel hücresi tipinde, cilt, testis, kalp, plasenta salgı bezleri ve prostat hücrelerinde eksprese edilmektedir(292, 309). Farelerde IL-26 geni olmaması dolayısıyla IL-26'nın fizyolojik fonksiyonları ve hastalık gelişimi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bununla birlikte Th17

hücrelerince exprese olması Crohn hastalığı gibi hastalıklarda proinflamatuar etkisinin olabileceğini akla getirmektedir(316).

3.2.7.3.7. IL-28A, IL-28B ve IL-29

IL-28A, IL-28B, ve IL-29 (alternatif olarak sırasıyla IFN-12, IFN13 ve IFN-11 ekinde de adlandırılabilirler) genlerindeki intron-exon yapıları IL-10 ailesi ile yakın benzerlik gösterse de tip 1 IFN'lar ile homolojiye sahiptirler(317, 318). IL-28A, IL-28B ve IL-29, IL-28R1 tek zinciri ve bir IL-10R2 zincirinden oluşan aynı reseptör kompleksi üzerinden sinyal iletilirler (ekil-1)(315). IL-28 ve IL-29 ekspresyonu polyribonucleic:polyribocytidylic acid (poly I:C) veya viral enfeksiyona maruziyette uyarılmaktadır. Bu da bu interleokinlerin antiviral aktivitelerine katkıda bulunmaktadır(317). IL-28 ve IL-29 hepatit B ve Hepatit C replikasyonunu engellemektedir. Bu yüzden bu virüslerle enfekte hastaların tedavisinde kullanılabilecekleri düşünülebilir(319). İğnç olarak bu sitokinler tolerojenik DC gelişimine de yol açabilmektedirler.

3.2.7.4. IL-12 Ailesi

IL-12, IL-23, IL-27 ve IL-35 ortak reseptör ve ligand zincirlerine sahiptir (ekil-1). Bunun yanında fonksiyonları farklı hücrelerde ekspresyonlarına ve farklı reseptör zincirlerinin kombinasyonlarına göre değişim gösterir. IL-30 IL-27'nin p28 alt ünitesi için alternatif bir tasarıma sahiptir.

3.2.7.4.1. IL-12

IL-12 ilk olarak NK uyarıcı faktör olarak kefedilmiştir. Bir heterodimerdir ve bir 35-kd hafif zincir (p35) ve bir 40-kd ağır zincirden (p40) oluşmaktadır(320). Aktive monositler, makrofajlar, nötrofiller mikroglia ve Dendritik hücrelerce üretilir. IL-12p70 p35 ve p40 alt ünitelerinde oluşur ve -12Rb1 ve IL-12Rb2'den oluşan bir heterodimerik reseptöre bağlanır(321). Her bir reseptör alt ünitesi aktive T, NK hücreleri ve DC ve B hücre serilerinde eksprese olur(322). IL-12, Th1 ve NK hücrelerince IFN- γ üretimi üzerinde Th1 hücrelerin gelişim ve devamlılığını sağlar. IL-12 dolaylı olarak makrofajların antimikrobiyal, antiparazitik ve antitümör aktivitelerini uyarırken, NK hücrelerinin ve lenfokin aktive öldürücü (killer)

hücrelerin sitolitik aktivitelerini uyarmaktadır(323). IL-12 üretiminde azalma Th1 cevabını bozar ve intraselüler patojenlere duyarlılığı artırır.

3.2.7.4.2. IL-23

IL-23, IL-12p40 alt birimi ve farklı IL-23p19 alt birimini içerir (ekil-1)(324). Özellikle cilt, intestinal mukozaya ve akciğerleri de içerecek şekilde periferik dokulardaki fagositik hücreler, makrofajlar ve aktive DC'lerce sentezlenmektedir. Aynı p40 alt ünitesini kullanmaları sebebiyle IL-23 ve IL-12 reseptör komplekslerinde IL-12Rb1 alt ünitesini bulundurmaktadırlar. İkinci bir alt ünite olan IL-23R p19'un spesifik olarak tanınmasında gereklidir ve bu heterodimer yüksek afiniteli IL-23R'ünü oluşturur. NK, NKT, eozinofiller, monositler, makrofajlar dendritik hücreler ve epitel hücrelerinin yanı sıra aktive olmuş T hücreleri ve hafıza T hücreleri yüksek miktarda IL-23R ekspresyon ederler. Doğal lenfoid hücre popülasyonu IL-23'e cevap verir ve intestinal immün patolojiye yardımcı olur. Bu durum inflamatuvar barsak hastalıklarının (BH) patogenezinde önemli olabilir(324-326).

3.2.7.4.3. IL-27

IL-27 p28 ve EBI3 alt ünitelerinden oluşan bir heterodimerik sitokindir. p28 zinciri IL-12p35 ile ilişkili kılıyla EBI3, IL-12p40 ile ilişkili kılı olup yapısal olarak IL-6R ile benzerlik göstermektedir (ekil-1)(327). IL-27 baskın olarak APH (Dendritik hücreler ve makrofajlar) ve endotel hücrelerince ekspresyon edilmektedir. IL-27 etkisini heterodimerik yapıdaki IL-27Ra (WSX-1, T-hücre sitokin reseptörü) ve birçok sitokinde ortak olan sinyal iletim zinciri gp130'dan oluşan reseptör kompleksi üzerinden gerçekleştirir(316). Naif T hücrelerini Th1 hücre dizisine yönlendirdiği düşünüldüğünde IL-27'nin inflamatuvar aktivitesi oldukça önemlidir(328). IL-27 ilginç olarak Th17 hücre cevabını antagone eder ve CNS'de IL-17 üreten hücrelerin inflamasyonu bastırmasını sınırlar. IL-27 aynı zamanda üveit ve skleriti IL-17 üreten hücreler üzerinden sınırlar, Treg hücrelerce FoxP3 ekspresyonunu uyarır ve muhtemelen immün ayrıcalığa katkıda bulunur(329-331).

3.2.7.4.4. IL-35

IL-35, EB13 ve IL-12'nin p35 alt biriminden olu an bir heterodimerik hematopoiyetindir (ekil-1)(332). EB13 spesifik olarak farelerin FOXP31 Treg hücrelerinde eksprese edilir. EB13/p35 heterodimer esas olarak bu hücreler tarafından salgılanır. Efektör T hücrelerine kıyasla fare FOXP31 Treg hücrelerinde artmış EB13 ve IL-12a (p35) ekspresyonu ve transkripsiyon analizi EB13 ekspresyonunun FOXP3 kontrolünde olduğunu göstermektedir(333, 334). Fare veya insan EB13'ü ile P35 arasındaki kovalent bağ heterodimerik IL-35 proteinini oluşturur. CD4⁺CD25⁺ Treg hücrelerinin IL-35 ile uyarılması IL-10 üretimini uyarır fakat FOXP3 ekspresyonunu etkilemez. Aksine fare CD4⁺CD25⁻ efektör T hücrelerinin IL-35, anti-CD3 ve anti-CD28 antikolar ile uyarılması bu hücrelerin proliferasyonunu uyarır, INF- γ üretimini artırır ve T hücrelerinde (Tbet) T-box ekspresyonunu artırır. IL-35 varlığında CD4⁺CD25⁺ T hücreler çoğalır, CD4⁺CD25⁻ T hücreler baskılanır. Tek başına EB13 için geçerli olmamak kaydıyla IL-35 fare CD41 T hücrelerin IL-17 üreten Th17 hücrelerine dönüşümünü engellemektedir. Dahası, farede kolajenle uyarılmış artritte IL-35 artrit insidansını azaltmakta, tutulan eklem sayısını düşürmekte ve hastalığın patolojik özelliklerini azaltmaktadır. IL-35 aynı zamanda IL-10 ile IFN- γ serum seviyelerini artırmakta ve IL-17 uyarımını azaltmaktadır(335).

3.2.7.5. Th2 Tipi Sitokinler

Th2 indüksiyonu veya cevabı sırasında üretilen sitokinler; IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-25, IL-31 ve IL-33 helmintlere karşı immünite, IgE üretimi ve eozinofiliyi düzenlemektedirler (ekil-2).

3.2.7.5.1. IL-5

IL-5 ilk olarak eozinofil ve B hücre büyüme faktörü olarak tanımlanmış olup özellikle CD4⁺ Th2 hücreler, aktive eozinofiller, mast hücreleri, CD8⁺Tc2 hücreler, T hücreler, NK hücreler ve Payer patch CD4⁻ckit⁻CD3e-IL-2Ra⁺ hücrelerce üretilmektedir. Reseptörü IL-3 ve GM-CSF ile zincirini (CD131) paylaşmaktadır (ekil-1). IL-5 eozinofillerin, proliferasyonu, aktivasyonu, diferansiasyonu, sağ kalımı ve adezyonunu sağlar. IL-5 sekresyonu yapan Th2 hücreler

eozinofilleri ortama a ırırlar ve astım hastalarında hava yolu hiperaktivitesinde görev alırlar(336). IL-5, Th2 hücre ve eozinofil seviyeleri astım iddetiyle korelasyon gösterecek ekilde bronkoalveolar lavajda artı göstermekedir. IL-5-eksik olan fareler normal ekilde büyürler fakat normal farelere kıyasla deneysel astım indüksiyonuna dirençlidirler, Nippostrongylus brasiliensisle mücadelede zayıflama ve lamina propriada IgA⁺ hücre sayısında azalma gösterirler(337). IL-5'i hedef alan klinik çalı malar farklı sonuçlar verse de dirençli eozinofilik astım hastalarında alevlenme sayısının azaldı ı ve balgam ve kanda eozinofil miktarının dü tü ü ve ya am kalitelerinin arttı ı gözlenmi tir(338).

3.2.7.5.2. IL-13

IL-13, Th2 hücreler, mast hücreleri, basofiller, eozinofiller ve NKT hücrelerce eksprese edilen 4-heliks bundle bir proteindir(339). Reseptörleri IL-13R₁ ve IL-13R₂'dir ve sinyalizasyon IL-4R ve IL-13R₁'den olu an IL-4R kompleks tip II tarafından sa lanmaktadır (ekil-1)(340). IL-13R₂, IL-13'ü engeller ve fibrozisle ili kilidir(341). IL-13, IL-4 ile aynı sinyal yola nı aktifler ve IgE üretimini aktive eder. Aynı zamanda mast hücre ve eozinofillerin ortama a rılması, aktive edilmesini ve sa kalımlarını da sa lamaktadır. IL-4 ve IL-13 yolaklarının her ikisinde meydana gelecek bir polimorfizm astım geli me riskini 16,8 kat artırmaktadır. Tek ba ına IL-13 polimorfizmi çocuklarda astım alevlenme riskini artırmaktadır ve kan örneklerinde total IgE ve eozinofil miktarında artı a sebep olmaktadır(342, 343). IL-13 nakavt fareler daha az miktarda IL-4, IL-5, IL-10 ve IgE sentezlendi i ve goblet hücre hiperplazisi olu umunun bozuldu u görülmü tür. Bunlarda IL-13'ün parazitlere kar ı savunmada önemini gösterecek ekilde Nippostrongylus brasiliensisle mücadelede zayıflama görülmü tür. IL-13R₁ nakavt fareler astım ve hava yolu remodeling özelliklerinden yoksun bulunmu tur.

3.2.7.5.3. IL-25

IL-17 ailesi üyeleri arasındaki benzerlik dolayısıyla IL-25 aynı zamanda IL-17E olarak da adlandırılmaktadır. Th2 hücreleri, mast hücreleri, eozinofiller ve bazofillerce üretilir(344). IL-25 nakavt farelerde Th2 sitokin cevabında meydana gelen gizli de i imler dolayısıyla N brasiliensisi mücadelede zayıflama görülmü tür.

Bu fareler otoimmün ensefalomyelite oldukça yatkın bulunmuşlardır. IL-4, IL-5 ve IL-13 üreten, $ckit^+$ $FceR1^-$ non-T-hücre ve non-B-hücre toplulukları Th2 $CD4^+$ hücrelerden önce artmaktadır ve IL-25 ürettikleri düşünülmektedir(345). IL-25'in transgenik ekspresyonu kanda eozinofiliye, IgE, IgG1, IL-13 ve IL-5 seviyelerinde artıma sebep olur. IL-25 muhtemelen astım patogeneğinde yer almaktadır çünkü alerjene maruz bırakılan farelerin akciğerlerinde yüksek düzeyde ekspresyon olur. Sadece akciğerlerinde IL-25 ekspresyon eden transgenik fareler artmış eozinofil ve $CD4^+$ T hücre sayısı sergilemektedir.

3.2.7.5.4. IL-31

IL-31, aktive $CD4^+$ T hücreler (özellikle Th2) ve az miktarda $CD8^+$ T hücrelerce ekspresyon edilir(346). IL-31 sinyal iletimini bir heterodimer reseptör kompleksini oluşturan IL-31RA ve oncostatin-M reseptöründen yapar. Oncostatin-M reseptör asıl olarak keratinositlerce ekspresyon edilir fakat aynı zamanda epitel hücreleri, dorsal kök ganglion hücreleri, eosinofiller, bazofiller ve monositlerce de ekspresyon edilmektedir. IL-31 ekspresyonu atopik dermatit, kontakt dermatit ve prurigo nodularis hastalarında artmış bulunmuştur(347, 348). IL-31'in farelerdeki transgenik artmış ekspresyonu nonatopik dermatiti taklit eder. IL-31'in inflamatuvar barsak hastalıklarında da rol aldığı düşünülmektedir. Alerjene maruz bırakılan farelerin akciğerlerinde IL-31 mRNA'nın up-regüle olduğu görülmüştür(349).

3.2.7.6. Kemokin Aktiviteye Sahip IL'ler

3.2.7.6.1. IL-8

IL-8 nötrofil spesifik kemotaktik faktör olarak tanımlanmıştır fakat sonraları CXC kemokin ailesinin bir üyesi olarak sınıflandırılmıştır(350). IL-8 monosit, makrofaj, nötrofil, lenfositler, endotel ve epitel hücreleri gibi birçok hücre tarafından IL-1- β , IL-1- α , IL-17, TNF- α veya TLR'lerin uyarısı ile üretilmektedir(351). IL-8 reseptörleri CXCR1 (IL-8RA) ve CXCR2'dir (IL-8RB)(352). IL-8'in ana efektör fonksiyonları nötrofillerin aktivasyonu ve enfeksiyon veya yara alanına toplanmasıdır(353). Nötrofillere ek olarak IL-8 aynı zamanda NK hücreleri, T hücreleri, bazofiller ve GM-CSF veya IL-3-primed eozinofilleri de çarpmaktadır.

Psoriasis, RA, RSV infeksiyonu veya KOAH hastalarında enflamasyon sahasında konsantrasyonda oranda IL-8 tespit edilmiştir(354).

3.2.7.6.1. IL-16

IL-16 T-hücre spesifik kemoatraktan olarak tanımlanmıştır(355). Pro-IL-16, IL-16'nın 80-kd prekürsör proteini olup caspas-3 ile kesilir. 60-kd N-terminal fragman ve 14-kd ila 17- kd C-terminal fragmanı oluşur(356). N-terminal fragman hücre siklusunu kontrol ederken C-terminal fragmanı sitokin fonksiyonunu sağlayan homotetramerler (56 kd) oluşur. IL-16 mRNA ve pro-IL-16 are temelde T hücreleri, eozinofiller ve monositlerce eksprese edilirler fakat epitel hücreleri ve fibroblastlar gibi nonimmün hücreler IL-16 mRNA transkripsiyonu için aktive edilmelidir. IL-16 biyolojik aktivitesini CD4 üzerinden gerçekleştirir(357). IL-16, T-hücre proliferasyonunu inhibe eder, Th1-kaynaklı cevabı artırır ve TNF- α , IL-1- ve IL-15 üretimini aktive ederek ve eş zamanlı olarak IL-4 ile IL-5 üretimini inhibe ederek Th2-mediated enflamasyonu azaltır(358, 359).

3.2.7.7. IL-17 Ailesi

İlk zamanla IL-17 olarak adlandırılan IL-17A'nın yapısal olarak farklı bir sitokin ailesine üye olduğu anlaşılmıştır. IL-17F ile reseptörü olan IL-17RA'ya homodimer veya heterodimer olarak bağlanmaktadır. IL-17A aktive CD4⁺ Th17 hücreler tarafından eksprese edilir (ekil-2) fakat aynı zamanda CD8⁺ T hücreler, T hücreler, NK hücreler ve nötrofillerce de eksprese edildiği gözlemlenmiştir(239, 360). Th17 diferansiasyonu sırasında insan naif T hücreleri tarafından yüksek düzeyde IL-17 ekspresyonu sağlanabilmesi için önce IL-1, IL-6, IL-23 ve TGF- β 'ya maruz bırakılmalıdırlar(238). IL-17RA, akciğer, dalak, böbrekler ve karaciğerde eksprese edilmektedir(361). IL-17RA, fibroblastlar, epitel hücreleri, vasküler endotel hücreleri, B ve T hücreleri, myelomonositik hücreler ve kemik iliğinin stromal hücrelerince üretilirler(362). Reseptörünün yaygın ekilde ekspresyonu ile uyumlu olacak şekilde, IL-17RA birçok hücre üzerinde proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve metaloproteinazların ekspresyonunda artış ekilde etki göstermektedir. IL-17RA kemokin ekspresyonu için hücreleri uyararak ve böylece ortama nötrofilleri çağırarak farklı patojenlere karşı koruyucu etki sergiler. IL-17RA ve Th17 hücreler RA ve MS

patogenezi gibi birçok inflamatuvar bozuklukta rol oynamaktadırlar(363, 364). Benzer şekilde IL-17RA farelerde kollajen ile uyarılmış artrit modelinde ve deneysel otoimmün ensefalitte upregüle olmaktadır(365, 366). Psöriazis, BH ve alerjik astım gibi alerjik hastalıklarda IL-17RA seviyesi artmış bulunmuştur.

IL-17B ve onun reseptörü IL-17RB, homologu olduğu IL-17A'nın aksine immün hücrelerce eksprese edilmez fakat bunun yerine spinal kord, testis, ince barsak, pankreas, mide, prostat, over, kolon mukozası ve kıkırdakta eksprese edilmektedir(366). IL-17C veya IL-17D için henüz spesifik bir reseptör tanımlanmamıştır. IL-17C bir kısım hücrelerce proinflamatuvar sitokinlerin ve metaloproteinazların sentezini uyarır ve farelerde kollajen ile uyarılmış artrit modeli gibi patolojik durumlarla ilişkili bulunmuştur(367, 368). IL-17D genellikle ve yüksek oranda iskelet kası, beyin, yağı dokusu, kalp, akciğer ve pankreasta eksprese edilmektedir(369). Daha düşük seviyelerde de kemik iliği, fetal karaciğer, böbrekler, lenf nodları, plasenta, dalak, timus, tonsil hücreleri, dinlenme halindeki CD4+ T hücreler ve dinlenme halindeki B hücrelerce eksprese edilmektedir.

IL-17 ailesi üyelerinden IL-17A ve IL-17F en üst seviyede homolojiye sahiptir. Bu ikisi protein düzeyinde % 50 özdeşdir. IL-17F, IL-17A ile aynı reseptöre (IL-17RA) daha düşük afinite ile bağlanır(370, 371). IL-17A ve IL-17F yapısal benzerliklerinden dolayı tahmin edileceği üzere heterodimerler oluştururlar. IL-17F'nin her biri Th17 tarafından eksprese edilen 2 izoformu mevcuttur. IL-17F de yine homoloji ve ekspresyon özelliklerindeki benzerliklerinden tahmin edileceği üzere IL-17A gibi birçok hücre üzerinde etki göstermektedir ve proinflamatuvar sitokinleri aktive eder(239).

3.2.7.8. Diğer IL'ler

3.2.7.8.1. IL-3

İnsan IL-3 geni, kromozom 5 üzerinde, köken benzerliğini gösterir şekilde IL-5 ve GM-CSF'e yakın bir bölgede bulunmaktadır. T hücreleri, makrofajlar, stromal hücreler, NK hücreleri, mast hücreleri ve eozinofiller tarafından eksprese edilir. IL-3, IL-5 ve GM-CSF ortak reseptör alt ünitesi zinciri (CD131) paylaşımları için kısmi olarak fonksiyonları benzerdir (ekil-1). IL-3'e bağlanırken zincir, sitokin spesifik zincir ile heterodimer oluşturur(372). IL-3

di er sitokinlerle sinerjik çalı acak ekilde hematopoezisin erken dönemlerinde çok kökenli hematopoetik büyüme faktörüdür. Eritropoetin veya GM-CSF ve granulosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ile kombine olarak IL-3 eritroid or granülosit–makrofaj soyunu uyarmaktadır. IL-3 ve TNF- CD34⁺ progenitör hücrelerin proliferasyonunu sa lar. IL-3 aynı zamanda IgE Fc R çapraz ba lanmasına cevap olarak eozinofiller ve bazofillerin aktivitelerinde artı ve mediatorlerinin salınmasına yol açmaktadır(373). zincir üretemeyen fareler IL-3, IL-5 veya GM-CSF sinyalinden mahrumdurlar. Bu hematopoetik sitokinler eozinofil toplanması, hava yolu artımı cevabı, artımı mukus sekresyonu ve IgE üretimiyle Th2-kökenli alerjik hava yolu enflamasyonunu olu tururlar(374, 375).

3.2.7.8.2. IL-6

IL-6, lösemi inhibitör faktör, silier nötrofilik faktör ve onkostatın-M’yi de içeren IL-6 tipi sitokin ailesinin bir ferdidir. Reseptörü bir IL-6–ba layan zincir (IL-6R) ve bir sinyal ileten parçadan olu ur (gp130). IL-6R’nın membrana ba lı ve çözüdür formu mevcuttur(376). IL-6 immun cevabın regülasyonunda, akut faz cevabında, hematopoezide ve enflamasyonda rol alan çok i levli pleyiotrofik bir sitokindir. Sistemik enflamasyon sırasında farklı uyarılara (IL-1, IL-17 ve TNF-) cevap olarak endotel hücreleri, fibroblastlar, monositler ve makrofajlarca üretilmektedir. Do al ba ı klıkta IL-6 lökosit aktivasyonu ve trafi ini ve hepatositlerce akut faz proteinlerinin üretimini kontrol eder. IL-6, T-hücre proliferasyonu, B-hücre diferensiasyonu ve sa kalımı ile plazma hücre IgG, IgA ve IgM üretimini sa lar(377, 378).

3.2.7.8.3. IL-11

IL-11, 199–amino asitlik bir ön proteinin kesilmesiyle olu ur. Ortaya çıkan matür formu olan 19-kd protein IL-6 ailesi üyelerindeki gibi 4 heliksten müte ekkildir(379). IL-11, stromal hücreler, fibroblastlar, epitel hücreleri, endotel hücreleri, osteoblastlar ve birçok tümör hücrelerinde üretilmektedir. IL-11, IL-11R ve gp130’dan olu an bir heterodimerik reseptöre ba lanır(380). IL-11R , IL-11’i yüksek afiniteyle ba larken gp130; IL-11, IL-6, ciliary nörotrofik faktör, lösemi inhibitör faktör, onkostatın-M, ve kardiyotropin-1’in reseptörleri ile ortakdır. IL-11

myeloid, eritroid ve megakaryositik kök hücreleri destekleyerek hematopoiesisi uyarır. Rekombinant IL-11, kanser kemoterapisinin majör ve doz ba ımlı bir komplikastonu olan trombositopeninin tedavisinde kullanılmaktadır(381, 382).

3.2.7.8.4. IL-14

IL-14 ilk olarak yüksek moleköl a ırlıklı B hücre büyüme faktörü olarak tanımlanmıştır. IL-14 geninin iki kar ıt dizisinden IL-14 ve IL-14 transkriptleri üretilir. IL-14 T hücreleri, T ve B lenfoma hücrelerince üretilir(383-385). IL-14 aktive B hücrelerince eksprese edilen 90-kd reseptör üzerinden sinyal iletimi yaparak B hücre proliferasyonunu sağlar. Bu reseptör özellikle germinal merkez B hücrelerince ve B1 ve aktive B2 hücrelerini içeren dü ük yüzey IgD'li insan tonsil B hücrelerince sentezlenmektedir(383, 386, 387). IL-14 a ır ı ekspresyonu yapan transgenik farelerin özellikleri Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) veya Sjögren sendromuna benzer. Ya lı transgenik farelerde B hücre malignensileri (CD51 B hücreli lenfoma), IgG, IgA ve IgM otoantikor ile hipergammoglobulinemi görülmektedir(385).

3.2.7.8.5. IL-32

IL-32 orijinal olarak transkripti citokinlerin birçok özelli ine sahip NK hücre transcript 4 adı altında bir mRNA olarak tanımlanmıştır. IL-32'nin ana kayna ı T hücreleri ve aktive NK hücreleridir. Epitel hücreleri de TNF- , IFN- , IL-1 ve IL-18 uyarısıyla IL-32 eksprese ederler. Proteinaz 3 IL-32 'yı fare ve insanda proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artıran iki peptide keser. IL-32, RA hastalarının sinovyal doku örneklerinde yüksek oranda eksprese edilir ve ekspresyon düzeyi hastal ın iddetiyle do ru orantılıdır(388). IL-32 aynı zamanda keratinosit apoptozisini düzenlemekte ve atopik dermatitli hastalarda egzema olu umunda yer almaktadır. Her ne kadar IL-32 rodentlerce ekprese edilmese de, fare endotel ve hematopoitik hücrelerince transgenik overekspresyonu anartılı vasküler enflamasyon ve sepsisle neticelenir(389, 390).

3.2.7.8.6. IL-34

IL-34 (aynı zamanda tanımlanmamış protein C16orf77 olarak da bilinir) 39-kd monomerlerden oluşan bir homodimer olarak sekrete edilir. IL-34 en çok dalakta olacak şekilde kalp, beyin, karaciğer, böbrek, dalak, timus, testis, overler, ince bağırsak, prostat ve kolon gibi birçok dokuda eksprese olur(391). IL-34'ün reseptörü koloni stimulan faktör (CSF)-1R'dir. IL-34 monosit proliferasyonunu uyarır. İnsan monositlerinde IL-34, CSF-1 gibi (CSF-1R için diğer ligand) ekstraselüler sinyal-düzenleyici kinaz 1 ve 2'yi uyarır. IL-34 aynı zamanda insan kemik iliği kültüründe koloni oluşturan makrofaj ünitelerini, makrofaj progenitörlerinin gelişimini sağlar.

3.2.7.8.7. IFN-

Doğal (örneğin; NK hücreleri, NKT hücreleri, makrofajlar, myelomonositer hücreler) ve adaptif immün sistem (örneğin; Th1 hücreler, sitotoksik T lenfositler ve B hücreleri) hücreleri IFN- γ üretirler. Tek bir IFN- γ molekülü 2 ligand-bağımlı IFNGR1 (veya IFNGR2) zinciri ve 2 sinyal-iletici IFN γ R2 (veya IFN γ R1) zinciri ile ilişkiye girer. Her bir zincir, sınıf II sitokin reseptör ailesi üyesidir(392, 393). Th1 hücreleri tarafından yüksek miktarda eksprese edilen IFN- γ molekülü, mikropları öldürmek için makrofajları aktive eder, diğer hücrelerin sitotoksik aktivitelerini düzenler ve mukozal ve cilt epitel hücrelerinin apoptozisini uyarır (ekil-2) (394, 395). Bu rolünün dışında Th1 cevabının gelişiminde ve B-hücre izotipinin IgG2 γ 'ye gelişiminde IFN- γ , MHC sınıf I ve II protein ekspresyonu ile antijen prezentasyonunu düzenler. IFN- γ aynı zamanda hücre büyümesini engelleyerek ve apoptozis ile CD4 $^{+}$ T hücrelerinin aktivasyon-uyarılması hücre ölümünü uyararak immün cevabın genişlemesini sınırlamaktadır(236).

3.2.8. Behçet Hastalığının Patogenezinde Rol Aldığı Düzenlenen Sitokinler

3.2.8.1. Proinflamatuvar sitokinler

3.2.8.1.1. IL-1 ailesi

IL-1'in tek nükleotid polimorfizmlerinin BH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(77, 396, 397). Anakinra, modifiye, rekombinant, solubl, glikozillenmemiş insan IL-1 reseptörü olan bir IL-1 antagonistidir ve klasik tedaviye dirençli BH'nın tedavisinde olumlu etkileri gösterilmiştir(398).

3.2.8.1.2. TNF

TNF da IL-1 ailesi gibi BH'nda derinlemesine araştırılmı sitokinlerden olup 1990'lardan beri hastalıkla ili kisi bilinmektedir. Birçok çalı mada anti-TNF ajanların ba ta Behçet üveiti olmak üzere BH tedavisinde etkin oldukları gösterilmi tir(399, 400).

3.2.8.1.3. IL-6

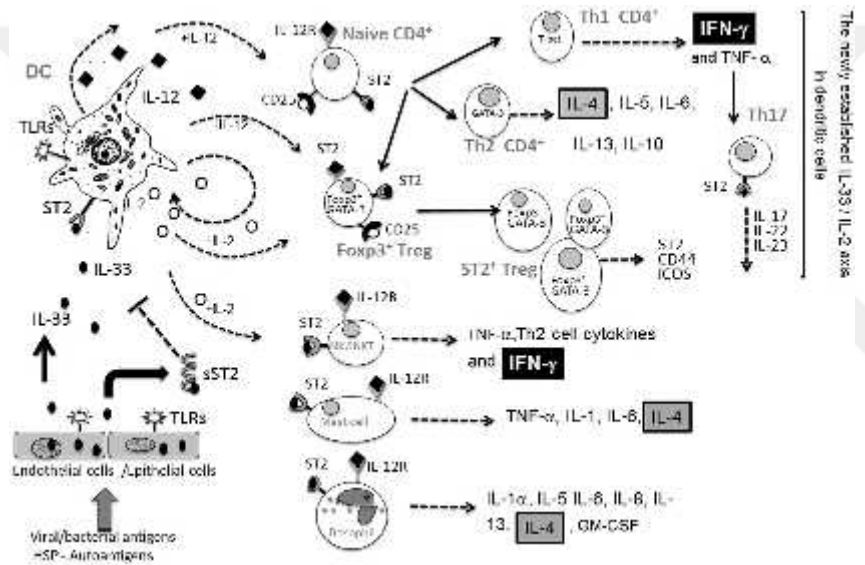
Aktif BH'nda IL-6 plazma seviyesi ile IL-6 mRNA ekspresyonunun arttı ı gösterilmi tir. Farklı varyasyonlarda ardı ık tekrar polimorfizmleri (TRP) ile IL-6 üretiminde artı söz konusu olabilir(401). Behçet hastalarından alınan T hücre kültürü streptococcus sanguis antijeni ile uyarıldı ında IL-6 üretiminde artı gözlenmi tir. Yine IL-6, hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermektedir. IL-6'nın akut faz proteinlerinin salınmasını uyardı nı ve bir pirojen oldu unu dü ünen yazarlar da mevcuttur. IL-6'nın B hücrelerinin Ig sentezleyen son hallerine maturasyonlarında önemli yeri oldu u ve Behçet Hastalarının serumlarında ve oral mukozalarındaki lezyonlarda artımı Ig düzeyi de bilinmektedir. BH'nın aktif döneminde arttı ı bilinen di er bir sitokin TNF ile benzer etkileri olan IL-6, TNF ile birbirlerini kar ılıklı olarak stimüle ederler. Her ikisi de nötrofil kemotaksisinde önem arz etmektedir(73). Artımı IL-6'yı BH'na spesifik bulmak çok do ru görünmese de hastalıktaki inflamatuvar süreçle ili kisi inkar edilemez. Kompleman faktör C4 kopya miktarı, IL-6 ve HLA-B51 arasında pozitif ili ki tespit edilmi tir. MSS tutulumu olan Behçet hastalarında IL-6 BOS sıvısında yüksek bulunmu tur. IL-6 antikoru olan takoluzimab henüz onay almamı olsa da BH tedavisinde immünoterapi olarak denenmeye ba lanmı tır(402, 403).

3.2.8.1.4. IL-33

IL-1 sitokin ailesi üyelerinden olan IL-33, BH'nda iyi çalı ılmı sitokinlerden olup bu çalı maların birbiriyle çeli en sonuçları vardır. Bazı yazarlar IL-33'ün hastalık aktivitesiyle korelasyon gösterdi ini, bazıları da BH geli imine kar ı koruyucu etkisi oldu unu vurgulamı lardır. Bu durum inflamasyon dönemindeki yüksek IL-33 seviyesinin doku hasarını artırırken, iyile me döneminde doku tamirinde rol alabilece i ekinde speküle edilebilir. Ayrıca IL-33'ün resptörü olan

ST2'nin solubl formu sST2 de BH aktivitesiyle korele bulunmu tur(35). Böylece IL-33/ST2 sisteminin hastalı ın patogenezinde önemli olaca ı dü ünülmektedir(404). Hamzaoui K. ve ark. ise aktif Behçet hastalarından retinal vaskülitli olan alt grubun serum IL-33 seviyesini daha yüksek bulmu lardır(37). Hamzaoui ve ark. di re bir çalı masında nörobeçet hastalarının BOS'nda IL-33 mRNA seviyesini ve IL-33 için uyarıcı bir faktör olan nükleer faktor kB (NF-kB)'nin arttı ını bulunmu ve IL-33'ün BH'nın tetikleyicisi oldu u dü ünülen hipotetik patojenle sava ta önemli yeri olabilece i spekülasyonu yapılmı tır(34).

ekil-3: IL-33'ün preinflamatuvar rolünün hematik prezentasyonu. (35)



3.2.8.1.5. IL-37

IL-1 ailesi üyesi ve antiinflamatuvar etkileri bilinen IL-37 aktif BH'nda serumda azalmı bulunmu , kortikosteroid tedavisi sonrası ise arttı ı tespit edilmi tir. Bu durum IL-37'nin BH'nda koruyucu bir etkiye sahip oldu unu göstermektedir. Böylece, IL-37'nin hastalı ın tedavisinde kullanılabilece i ve bu konuda ara tırmalar gerekti i sonucuna varılmı tır(15).

3.2.8.2. Th1 tipi sitokinler

3.2.8.2.1. IL-12 ve INF

IL-12, TNF ve INF klasik Th1 tipi sitokinlerdir. BH'nda visceral organ tutulumu ile Th1 tipi sitokinlerin ili kisi önem arz etmektedir. Behçet üveitinde IL-12

düzeşinin INF gibi arttı ve her ikisinin Behçet üveiti ile spesifitesinin benzer oldu u gösterilmiştir(12, 405). Bununla birlikte farklı etnik gruplar üzerinde yapılan çalı malarda Aktif Behçet Hastalarının serum IL-12 düzeyleri farklı bulunmu tur.

Th1 tipi sitokinlerin tek nükleotid polimorfizmleri BH ile ili kili bulunmu olup genom boyu ba lantı çalı malarında IL-12'nin ve IL-23 reseptörünün tek nükleotid polimorfizmlerinin hastalı nın ba laticı faktörleri olabilece i dü ünülmü tür. Burada altta yatan mekanizma, genetik olarak yatkın bireylerde IL-12 reseptör upregülasyonu neticesinde Th0 hücrelerinde IL-12 etkisiyle INF sentezlenmekte, INF etkisiyle Th0 hücrelerinde Tbet ekspresyonu artmakta, bu da Th1/Th2 dengesini Th1 yönüne kaydırmaktadır. E zamanlı olarak IL-12 ile p40 alt ünitesi ortak olan IL-23 aktivitesi artmakta; bu da belki de Th0- Th17 dönü ümüne ve böylece inflamatuvar reaksiyona sebep olacak sitokinler olan TNF , IL-1 ve IL-6'nın sekresyonuna yol açmaktadır(76). Ayrıca IL-17 de, TNF ve IL-1 ile sinerjistik özelliktedir.

Behçet Hastalarında IL-12B (p40 alt ünitesini kodlayan gen) promotor polimorfizminin daha yüksek oranda oldu u ve bu hastaların streptokok antijenleri ile uyarılması sonucunda kanda IL-12 p40/p70 artı gösterilmiştir. Eskiden beri streptokok enfeksiyonlarının BH için tetikleyici bir faktör olabilece i yönünde görü ler mevcuttur. Behçet Hastalarında IL-12 üzerinden Th1 antibakteriyel host cevabının gerçekleşti inin gösterilmesi streptokok enfeksiyonlarının hastalı nın immünopatolojisiyle ili kisini destekler niteliktedir(78). Japon popülasyonunda yapılan bir çalı mada IL-12B (P40) tek nükleotid polimorfizmi Behçet Hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında farklı bulunmamı tır(74). Nara K. ve ark.'na göre ise IL-12'nin do al ba ı klık elemanı olan TLR'leri eksprese eden hücrelerce üretiliyor olması ve Behçet Hastalarının intestinal lezyonlarından alınan örneklerde TLR-2 ve TLR-4'ün artmı bulunması, bu sitokinin BH'nda do al ba ı klık ın patogenezdaki yeri içinde de ele alınması gerekti ini göstermektedir(52).

Kulaber A. ve ark. BH'nın patogeneğinde dü ünülen farklı proteinlerin [B-crystallin (BC), Streptococcus sanguis KTH-1 BES-1 protein, isopentenyl pyrophosphate (IPP) ve purified protein derivative (PPD)] hücreşel cevap üzerindeki etkilerini ara tırdıkları çalı malarında bu proteinlerle uyardıkları periferik kan

mononükleer hücrelerinde proliferasyon ve proinflatuar sitokinlerden IL-12 ve IFN üretiminde artış tespit edilmiştir(406).

IL-23'ün, IL-12 ile ortak p40 alt ünitesi ve kendine özgü p19 alt ünitesine sahip olduğu belirtilmiştir. Aktif Behçet hastalarının EN benzeri cilt lezyonlarından alınan örneklerde IL-23 p19 mRNA artmış bulunmuştur.

IL-23R geninin rs17375018 tek nükleotid polimorfizmi Behçet Hastalarında üveitle ciddi şekilde ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmaya göre IL-23R'ün rs11209032 AA ve rs17375018 GG genotipleri BH için predispozan özellikte iken AGCG haplotipinin BH'na karşı koruyucu etkiye sahip olduğu düşünülmektedir(41). Behçet hastalarının periferik kan mononükleer hücre kültürlerinde IFN yanı sıra IL-17 üreten T hücrelerinde artış olduğu bilinmektedir. Bunun yanında IL-23R ve IL-17F gen polimorfizimleri BH yatınlılıyla ilişkili bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında BH'nın patogenezinde IL-12-IFN aksı yanında IL-23/IL-17 yolunun da önem arzettiği düşünülmektedir(22, 46).

INF γ , IL-12R sinyali ile TNF α ve IL-6 ise IL-23R sinyali ile üretilmektedir.

3.2.8.2.2. IL-18

IL-18, NK hücrelerini aktive ederek INF γ salgılatır ve buna yanıt olarak T hücrelerince INF γ ve IL-12 sentezi artarken IL-10 sentezi azalır. Sonuçta IL-18 Th0 hücrelerinin Th2 yerine Th1'e dönüşümünü tetiklemektedir. Behçet Hastalarının serumunda IL-18'in TNF α ile korele şekilde artmış gösterilmiş olup bu durum hastalıkta direkt olarak Th1 hücre tipinin hâkimiyetine işaret eder(56). Başka bir açıdan ele alındığında IL-18 hastalık aktivitesiyle ilişkili bulunmuştur ve bu sitokinin gerek hastalığın başlangıcı ve gerekse uzamı enflamasyonda önemli rolü olduğu düşünülmektedir(30, 76). Korelilerde yapılan bir çalışmada IL-18 geni promotor polimorfizmi ile BH arasında ilişki olduğuundan bahsedilmektedir.

3.2.8.3. Th2 tipi sitokinler

Th2 tipi sitokin olan IL-10 Th1 hücrelerin sitokin üretimini engelleyerek Th1 immün cevabı baskılar, makrofajların antijen sunma kapasitelerini azaltır ve B hücre proliferasyonunu ve antikör üretimini artırır. Genel inanca göre, BH'nda Th1 tip cevabın baskın olduğu yönünde ise de Ben Ahmed ve ark. IL-4 seviyesinin sabit bulunmasına

karın aktif BH'nda IL-10 düzeylerinde INF ile benzer düzeyde artış göstermektedir(407). IL-10 artırımının NO üzerinden INF'nin etkilerini baskılayarak koruyucu bir rolü olduğu düşünülmektedir. Genom boyu bağlantılı çalışmaları IL-10'un hastalıkla ilişkili varyantlarının sentezi ve normal IL-10 düzeyinin azalmasıyla ilişkili bazı genetik varyasyonları göstermektedir(51, 58). Diğer Th2 tipi sitokinler olan IL-4, IL-5 ve IL-13 ile BH ilişkisi yeterli çalışılmamıştır. IL-4 ile IL-13 %20-25 yapısal olarak özdeşdir. IL-4 geninin promotor polimorfizminin Türk populasyonunda BH gelişimi için risk olabileceği bildirilmiştir(54). Birçok çalışmada Th1 sitokinler artımı bulunmasına rağmen Aridogan ve ark. Aktif Behçet Hastalarının serumunda IL-4, IL-10 ve IL-13 düzeyinde artış gözlemi ve IL-12 ve IFN- γ düzeyinde azalma tespit etmişlerdir(11).

IL-10'un AT haplotipinin düşük oranda IL-10 üretimiyle, GC haplotipininse yüksek miktarda IL-10 üretimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çin'de yapılan bir metaanalize göre Han popülasyonunda IL-10'un rs1800871 ve rs1518111 tek nükleotid polimorfizmleri BH ile ilişkili bulunmuştur(71). İngiliz popülasyonunda -1082 AA genotipi, Mısır popülasyonunda ise IL-10 -1082 GG genotipi Behçet Hastalarında yüksek frekansta görülürken, yine Mısır popülasyonunda IL-10-1082 GA genotipi düşük frekansta bulunmuştur(65, 68). Aynı çalışmaya göre farklı IL-10 veya IL-6 genotiplerinden bağımsız olarak Behçet Hastalarında IL-10 artımı, IL-6 azalması bulunmuştur(65).

IL-10'un BH'nın patogeneziyle ilişkisi üzerine fikir yürütecek olursak; ilk olarak, IL-10 bakteriyel ve viral infeksiyonların erken döneminde veya hasarlı doku alanlarında NK hücrelerini uyarıp makrofajları bu bölgelere çağırarak potent bir sitokin olarak görev alabilmektedir. Bu seviyede doğal bağışıklık cevabında görülecek bir yetersizlik infektif odakların temizlenmesinde bir yetersizliğe ve uzamı inflamasyona sebep olabilir. İkincisi; adaptif immün cevap gelişirken, Th1 hücre stimülasyonunu sınırlayacak şekilde kostimülatuar moleküllerin ekspresyonunu azaltarak ve proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını antagonize ederek makrofajların proinflamatuvar fonksiyonlarını baskılar. Adaptif bağışıklığın bu amaçla baskılanmasında görülecek bir problem güçlü bir Th1 profili ile neticelenebilir. Son olarak; IL-10 Treg hücreleri için önemli bir araçtır ve AT haplotipi bu hücrelerin sayısında veya etkinliğinde azalmayla sonuçlanabilir. Bu senaryoyu destekleyecek

ekilde BH'nda hem CD4-CD8 T-hücre oranında de i imler hem de T hücre aracılıklı supresyonda defekt ve aktif BH'nda IL-17, IL-18 ve IFN serum seviyelerinde artı görülmektedir. Sonuç olarak, IL-10 819T genotipi Treg hücrelerin etkinli inde azalma ile BH'nın iddetini gösteren bir faktör olarak de erlendirilebilirken bu genotipin hastalı ın ba langıcında önemli bir role sahip olmadı ı dü ünülmektedir(68).

IL-10 ailesinden olan IL-22 BH'nın aktivitesi ve hastalıktaki küçük damar vaskülitini ile ili kili bulunmu tur. Aktif üveiti olan Behçet Hastalarının periferik kanından elde edilen mononükleer hücrelerin ve CD4⁺ hücrelerin uyarılmasıyla IL-22 ekspresyonunda artı görülmü tür. Yine Behçet Hastalarının EN cilt lezyonlarından alınan örneklerde IL-22 mRNA ekspresyonunda artı bulunmu tur(16). IL-6 ve TNF ile uyarılmaları sonucu CD4⁺ yardımcı T hücreleri Th22 hücrelerine dönü ürlenir. Bu hücrelerin IL-22, CCR4, CCR6 ve CCR10 ekspresyonu bilinmektedir. Ek olarak bu hücreler IL-17 (Th17 belirteci), IL-4 (Th2 belirteci) veya IFN- (Th1 belirteci) ekspresyonu yapmazlar. Th22 hücreleri IL-22 ve TNF sentezlerler. IL-22'nin doku rejenerasyonu ve yara iyile mesinde etkili oldu unu bildiren yayınların yanı sıra Behçet Hastalarından elde edilen Th22 hücrelerinin deneysel olarak inflamasyonu artırdı ını gösteren yayınlar da mevcuttur(63).

3.2.8.4. Th17 tipi sitokinler

CD4⁺ T hücrelerin bir alt tipi olan Th17 tarafından üretildi i bilinen IL-17 ailesi, IL-17A-F'den müte ekkil olup IL-17B ve IL-17C'nin fonksiyonları henüz bilinmemektedir. Proinflamatuvar bir sitokindir. IL-23 uyarısının IL-17 seviyesini artırdı ını iyi bilinmektedir. Yeni çalı malar CD8⁺ T hücre alt tipi Tc17 hücrelerin de IL-17 salgılayabildiklerini göstermiştir. Aktif Behçet Hastalarının serum ve aközlerinde IL-17'nin yükseldi ini, siklosporin-A tedavisiyle IL-17'nin INF ile birlikte azaldı ını, CD4⁺ hücrelerin rekombinant IL-23 ve IL-12 ile uyarılmasının sırasıyla IL-17 ve INF seviyelerini artırdı ını gösteren laboratuvar ve klinik çalı malar mevcuttur(20, 76). Spesifik IL-17A, IL-23R ve STAT4 tek nükleotid polimorfizmlerinin Kore ırkında intestinal BH'na yatkınlı a sebep oldu u ve hastalı ın patogenezinde IL-17/23 aksının önemli olabilece i dü ünülmektedir(42). IL-23, TNF- ve IL-6; Th17 diferansiasyonu ve BH patogenezinde önemli role

sahiptir Anti-TNF- terapisinin BH'nda özellikle Th17 diferansiasyonunu engelleyerek inflamasyonu baskıladı ı dü ünülmektedir(408, 409).

3.2.8.5. Kemokinler ve reseptörler

3.2.8.5.1. tipi kemokin ailesi

Bu grupta en çok anılan citokinler IL-10 ve IL-8 olup IL-8'in nötrofil kemotaksisi ve anjiyogenez üzerine etkileri bilinmektedir. Ayrıca BH'nda IL-8 düzeyi aktif dönemde artmakta olup hastalık aktivitesini göstermede ESR ve CRP'den daha iyi bulunmu tur. IL-8 damar tutulumunda BH'nın di er tutulumlarına göre daha fazla artmaktadır(76). IL-8 artı nın endotel hasarıyla ve dolayısıyla venöz tutulumla ili kili oldu unu, vasküler tutulumun erken belirteci olarak ele alınabilece ini belirten çalı malar da mevcuttur(24). IL-8'in nötrofiller üzerinde potent etkileri oldu u bilinmektedir ve BH'nın aktif döneminde serumda artımı bulunmu tur(8). Bir di er çalı mada, Behçet hastalarında IL-8 gen haplotiplerinin da ılımı da normal kontrol bireylerine göre kayma tespit edilmi ve bu genin BH patogenezindeki önemi vurgulanmı tır(44).

3.2.8.5.2. tipi kemokin ailesi

Bu grupta MIP-1 , RANTES and MCP-1 bulunmaktadır.

IL-2 serum ve gözya ı seviyelerinin sa lıklı kontrol ve BH grupları arasında farklı düzeyde olmadı ı gösterilmi tir(67). Yücel A ve ark.'nın yaptı ı bir çalı mada IL-2'nin 330 polimorfizminin BH için risk faktörü oldu u ayrıca IL-2 gen polimorfizminin BH'nda göz tutulumu ile ili kili oldu u vurgulanmı tır(75).

Genom boyu ba lantı çalı malarında HLA-B51 HLA-A bölgesi, IL-10 geni ve IL-23 reseptör-IL-12 reseptör 2 (IL-23R-IL-12RB2) lokusu BH ile ili kili bulunmu tur(51, 58, 410, 411). Alpsy ve ark. serum sIL-2R düzeyinin hastalık aktivitesiyle ili kili oldu unu bildirmi lerdir(9).

IL-27 ile ilgili eski çalı malar onun preinflamatuvar bir sitokin oldu unu iddia etseler de son zamanlarda yapılan çalı malar aslında Th17 ekspansiyonunu inhibe ederek ve tip 1 regülatuar T hücreleri uyararak immünmodülasyon yaptı nı göstermi tir. INF 'nın BH tedavisindeki muhtemel etki mekanizmalarından birinin de immünmodülatuar özellikteki IL-27'nin üretimini artırması olarak tahmin

edilmektedir. IL-27'nin aktif BH'nda azaldığı gösterilmiştir ve bu sitokinin BH tedavisinde umut vaat ettiği düşünülmektedir(69).

Bir çalışmada, Behçet hastalarının serum IL-27, IL-17 ve IFN- γ seviyeleri ile bu hastalardan alınan periferik kan mononükleer hücrelerinin invitro ortamda anti-CD3 ve anti-CD28 ile uyarılması sonucunda ölçülen IL-17 ve IFN- γ seviyeleri ve LPS ile uyarılması sonucunda ölçülen IL-27 seviyeleri normal kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur(61).

Choe JY ve ark. içinde BH'nın da bulunduğu bir grup romatolojik hastalıkta serum IL-15 düzeylerinde artışa mukabil lökositler üzerindeki IL-15R düzeyinde azalma göstermişlerdir. Yazarlar aynı çalışmada IL-15'in özellikle vaskülitik lezyonlarda artışını da belirtmişlerdir(23). Hamzaoui K. ve ark. özellikle vaskülitik serebral lezyonu olan Behçet Hastalarının BOS'nda IL-15'i yüksek oranda bulmuşlardır(36). IL-15'in NK hücreleri ve T hücrelerini aktive ettiği; T hücrelerinin de Behçet Hastalarının oral aftlarından elde edilip kültüre edilen *Streptococcus sanguis* ile uyarılması neticesinde artışının bilinmektedir(23). Fakat BH'nın patogenezindeki yeri tam olarak anlaşılmamıştır. Birbiriyle çelişen birkaç çalışmada birinde IL-15 sadece Behçet hastalarından alınan aköz örneklerinde kontrol hastalarından farklı iken, diğerinde serum IL-15 seviyeleri aktif Behçet Hastalarında remisyondakilere ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur(36, 412). Curnow SJ ve ark.'nın çalışmasında ise Behçet Hastalarının serumunda yüksek çıkarsa da IL-15'in hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığı vurgulanmıştır(413). Evrekliolu ve ark. serum sIL-2R, IL-6, IL-8 ve TNF- α seviyelerini aktif Behçet Hastalarında inaktif gruba göre yüksek bulmuşlar ve bu proinflamatuar sitokinlerin lipid peroksidasyonu ile doku hastası yaptıklarını düşündüklerini belirtmişlerdir(28).

3.3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2014 – Aralık 2014 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Uvea Bölümüne göz tutulumu ile başvuran ve BH tanısı alan 20 aktif üveit hastası, aynı bölümde takipli ve remisyonunda olan 20 oküler BH, aynı hastanede Romatoloji bölümünde BH tanısı ile takipli ve hiç göz tutulumu olmayan sistemik açıdan da remisyonunda 20 hasta ve 20 kişiden oluşan normal kontrol grubu çalışmaya dâhil edildi. Aktif oküler BH olan grup A, inaktif oküler BH

olan grup grup B, nonoküler BH olanlar grup C ve kontrol grubu grup D olarak adlandırıldı.

BH tanısı 1990 UBHÇG kriterlerine göre kondu. Tüm hastaların ve kontrol grubundaki bireylerin ayrıntılı göz muayeneleri yapıldı ve çalı maya dâhil edilen tüm bireylerin sa antekübital venden 5 cc kan alındı. Grup A'da herhangi bir tedavi ba lanmadan kan örnekleri alındı. Grup B ve grup C'deki hastaların tümü remisyonunda idi ve en az 6 aydır immunsupresif tedavi almıyorlardı.

3.3.1. Çalı ma protokolü:

Çalı maya alınan tüm hastaların ba vuruda sistemik anamnezleri alındı; görme keskinli i, biyomikroskopik muayene, göz içi basıncı ölçümü ve oftalmoskopik muayeneyi içeren tam oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Tüm hastalar DÜTF Dermatoloji Anabilim Dalı ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji poliklini ine konsülte edildi.

Hastaların anamnezinde a a ıdaki belirtilen bilgilere ula ılmaya çalı ıldı:

- Daha önce üveit ile uyumlu öyküsü olup olmadığı
 - Tanı için gerekli UBHÇG kriterlerini doldurup doldurmadı nı gösterecek ayrıntılı sistemik hikâyeleri
 - Göz ikayetlerinin ba ladı ı semptom ba langıç ya ı (asemptomatik iken ba vuran ve muayeneyle göz tutulumu tanısı konan hastalar için üveit tanısı ya ı)
 - Önceki tedavileri
 - Cilt tutulumu, oral aft, genital ülser dı nda majör organ ve sistem tutulumları
- Konsültasyonlar

Aktif üveit ile ba vuran hastalar BH tanısının do rulanması ve sistemik tutulum açısından ara tırılmak üzere Dermatoloji ve Romatoloji polikliniklerine yönlendirildiler.

3.3.2. Dı lama kriterleri;

Tüm gruplar için;

- BH dı nda ba ka bir göz veya sistemik hastalı ı olmak,
- Geçirilmiş göz cerrahi hikâyesi olmak,
- Kadın hastalar için gebelik veya menstruasyon döneminde bulunmak.

Hasta gruplar için;

- UBHÇG kriterlerini doldurmuyor olmak
naktif oküler BH grubu için;
- Oftalmolojik muayenede herhangi bir aktivite bulgusu olmak,
- Kol isin dı nda herhangi bir immunsupresif tedavi altında olmak

Nonoküler BH grubu için;

- Geçirilmiş herhangi bir göz hastalığı veya BH tutulumu dü ündürecek hikâye vermek,
- Oftalmolojik muayenede geçirilmiş üveit dü ündürecek herhangi bir sekelle ilgili bulguların varlığı,
- Kol isin dı nda herhangi bir immunsupresif tedavi altında olmak

Kontrol grubu için;

- Herhangi bir göz hastalığı veya açıklanamayan görme azlığı olmak,
- BH dâhil herhangi bir sistemik hastalığı olmak.

Oftalmolojik muayeneye yönelik bulgular kaydedildi:

- Görme keskinliği
- Üveit ata nın tipi;

Ön üveit: aktif grup için, başvuruda arka segment tutulumu bulgusu olmayanlar; remisyonadaki hastalar için ise tüm takip süresi boyunca sadece ön üveit geçirenler.

Pan üveit: aktif grup için başvuruda ön üveitle birlikte veya tek başına, aktif arka segment tutulumu olanlar; remisyonunda olup da takipte en az 1 kez arka segment tutulumu geçiren tüm gözler bu çalışmada pan üveit olarak değerlendirildi.

- Lateralite; göz tutulumu unilateral veya bilateral olarak kaydedildi
- Hastalık süresi: hastaların göz semptomlarının başvuru tarihinden çalışmaya dâhil edildikleri güne kadar geçen süre olarak kaydedildi.
- Aşağıdaki komplikasyon tiplerinin aktif hastalar için başvuruda ve remisyonadaki hastalar için takip süresince tek tek varlıkları araştırıldı.

Sine i, katarakt, glokom; 3 aydan uzun süre antiglokomatöz tedavi veya glokom cerrahisi uygulanması gereken göz içi basıncı (G B) artışı, dekolman (seröz veya regmatojen), retina deliği veya yırtığı, retina ven tıkanıklığı, retina

neovaskularizasyonu, makula ödemi, makula deli i, epiretinal membran, makula dejenerasyonu, optik atrofi (parsiyel ya da total), intraoküler hemoraji, neovasküler glokom, terminal fundus, ftizis bulbi.

Görme keskinli i kar ılı tırması için aktif ve inaktif oküler BH gruplarındaki hastaların en kötü gözleri, nonoküler BH grubu ve kontrol grubundaki hastaların ise sa gözleri alındı.

Görme keskinli i Snellen e eline göre alındı ve bunun logMar de eri kar ılı na göre kaydedildi.

3.3.3. Biyokimyasal Analizler:

Kan örnekleri hemen santrifüj edilerek eppendorf tüplerinde -80°C derin dondurucuya ta ndı ve çalı lı ana kadar orada saklandı. Serum IL-4, IL-13, IL-27, IL-33 (eBioscience; Vienna, Austria) ve IL-12 (Invitrogen Corporation, Camarillo, CA, USA) seviyeleri üretici firmanın belirtti i protokoller do rultusunda enzyeme-linked immunosorbent assay (ELISA) metodu ile belirlendi.

3.3.4. Statistiki De erlendirme:

statistiki de erlendirmeler “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 21 for Windows” programı kullanılarak yapıldı. Sürekli de i kenler Kruskal-Wallis testi ile kar ılı tırıldı. kili kar ılı tırmalar ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Nominal de i kenler ise Ki-kare veya “Fischer’s exact Ki-kare” testi ile kar ılı tırıldı. “p” de eri 0,05’ten küçük olan de erler istatistiki açıdan anlamlı kabul edildi. De i kenler arasındaki ili kinin gücünü belirlemek için Spearman korelasyon testi kullanıldı. IL düzeylerinin ba ımsız prediktörlerinin belirlenmesinde lineer regresyon analizi kullanıldı. Ya ın IL seviyeleri açısından gruplar arasındaki anlamlılı ı etkileyip etkilemedi ini belirlemek için kovaryans analizi kullanıldı.

3.4. BULGULAR

Her grupta 20’ er hasta olmak üzere toplam 80 hasta çalı maya dâhil edildi. Grup A, B, C ve D’nin ortalama ya ları sırasıyla 29,0±6,02, 34,9±9,31, 32,7±8,56 ve 27,4±8,65 yıl idi. Ya ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiki anlamlı fark mevcuttu (p=0,02, Tablo 1). Bu fark grup A - grup B (p=0,038), grup A – grup

C ($p=0,012$) ve grup B – grup D ($p=0,007$) arasındaki farklarından kaynaklanmaktaydı (Tablo 2). Grupların yaş açısından standardize olmayı mın sürekli de i kenler üzerinde etkisi olup olmadığı kovaryans analizi ile kontrol edildi. Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DE GK), IL-4, IL-12, IL-13, IL-27 ve IL-33 ba ımlı de i kenler olarak, grup fiks faktör olarak ve yaş kovaryant olarak alındı ında yaşın bahsi geçen ba ımlı de i kenlerin hiçbirisi üzerinde etkisi olmadığı görüldü.

Grup A, 13 erkek 7 kadın, grup B, 10 erkek, 10 kadın, grup C, 11 erkek 8 kadın, grup D 12 erkek, 8 kadından oluşmakta idi ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,8$, Tablo 1).

Hastalık süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu ($p=0,001$, Tablo 1). Grup A’da hastalar ilk atakta başvurduklarından dolayı hastalık süreleri “0” kabul edildi. Grup A – grup B ($p=0,001$) ve grup A – grup C ($p=0,001$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu (Tablo 2). Grup B ve grup C arasında hastalık süresi açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,32$, Tablo 2).

Tablo 1: Çalışmaya dâhil edilen hastaların demografik özellikleri, görme keskinlikleri, üveit tipi ve lateralitesi.

Özellik		Grup A n=20	Grup B n=20	Grup C n=20	Grup D n=20	p
		Ortalama (SD) Medyan (SEM) Aralık				
Ya (yıl)		29,0 (6,02) 28 (1,34) 20-42	34,9 (9,31) 35 (2,08) 20-53	32,7 (8,56) 34,5 (1,91) 18-47	27,4 (8,65) 25 (1,93) 19-45	0,02 ¹
Hastalık süresi (yıl)		0,00 (0,00) 0,00 (0,00) 0,00-0,00	6,10 (2,97) 5,00 (0,66) 2,00-11,0	6,10 (5,64) 4,00 (1,26) 0,00-19,0	NA	0,001 ¹
DE GK (logMAR)		0,56 (0,30) 0,50 (0,06) 0,20-1,30	0,33 (0,35) 0,25 (0,07) 0,00-1,30	0,02 (0,07) 0,00 (0,01) 0,00-0,3	0,00 0,00 0,00	0,001 ¹
Cinsiyet	Erkek	13	10	11	12	0,8 ²
	Kadın	7	10	9	8	
Lateralite	Unilateral	0	0	NA	NA	
	Bilateral	20	20	NA	NA	
Üveit tipi	Ön üveit	0	0	NA	NA	
	Pan üveit	20	20	NA	NA	

¹: Kruskal-Wallis testi, ²: Ki kare testi. DE GK: Düzeltilmiş En İyi Görme Keskinliği

Grup A, B, C ve D’nin ortalama DE GK’leri sırasıyla $0,56\pm0,30$, $0,33\pm0,35$, $0,02\pm0,07$, $0,00\pm0,00$ idi. DE GK açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu ($p=0,001$, Tablo 1). DE GK açısından gruplar arası ikili karşılaştırmaların anlamlılık değerleri Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2: Ya , hastalık süresi ve DE GK açısından gruplar arası ikili karşılaştırmaların istatistiksel anlamlılık değerleri. Mann Whitney U testi.

	Ya	Hastalık süresi	DE GK (logMAR)
Grup A- Grup B	0,038	0,001	0,007
Grup A - Grup C	0,012	0,001	0,001
Grup A- Grup D	0,18	0,32	0,001
Grup B- Grup C	0,56	-	0,001
Grup B- Grup D	0,007	-	0,001
Grup C- Grup D	0,068	-	0,42

Grup A ve B'deki hastaların tümü bilateral panüveit hastaları idi ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Grup A'nın başvuru anında yapılan oftalmolojik muayenelerindeki bulguları tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Grup A'nın başvuru anındaki oftalmolojik muayene bulguları

		n=20	%
Keratik presipitat	Yok	1	5
	Var	19	95
Ön kamarada hücre	Yok	1	5
	1-2 (+)	1	5
	3-4 (+)	18	90
Ön kamarada flare	Yok	3	15
	1-2 (+)	15	65
	3-4 (+)	2	20
Hipopyon	Yok	8	40
	Var	12	60
Anterior sine i	Yok	17	85
	Var	3	15
Posterior sine i	Yok	3	15
	Var	17	85
Nodül	Yok	11	55
	Var	9	45
Katarakt	Yok	9	45
	Var	11	55
Vitritis	Yok	0	0
	Var	20	100
Kartopu-inci	Yok	9	45
	Var	11	55
Retinit	Yok	9	45
	Var	11	55
Periflebit	Yok	4	20
	Var	16	80
RDVT	Yok	16	80
	Var	4	20
Papillit	Yok	13	65
	Var	7	35
KMÖ	Yok	1	5
	Var	19	95
Optik atrofi	Yok	9	45
	Var	11	55
FFA Bulgusu	Yok	0	0
	Disk HF	1	5
	VK	5	25
	MÖ	7	35
	MÖ+VK	7	35

RDVT: retina ven dal tıkanıklığı, KMÖ: Kistoid maküla ödemi, FFA: fundus floresin anjiyografi, HF: hiperfloresans, VK: Vasküler kaçak, MÖ: makula ödemi.

Grupların IL serum seviyeleri Tablo 4'te verilmi tir. Grup A, B, C ve D'nin ortalama IL-4 serum seviyeleri sırasıyla $44,0 \pm 17,4$, $47,4 \pm 24,3$, $38,9 \pm 9,64$ ve $41,1 \pm 15,2$ olup gruplar arasında IL-4 serum seviyeleri açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,74$) (Tablo 4).

Grup A, B, C ve D'nin ortalama IL-12 serum seviyeleri sırasıyla $87,3 \pm 54,0$, $80,3 \pm 54,2$, $88,1 \pm 62,7$ ve $83,5 \pm 68,8$ 2 olup gruplar arasında IL-12 serum seviyeleri açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,96$) (Tablo 4).

Grup A, B, C ve D'nin ortalama IL-13 serum seviyeleri sırasıyla $38,7 \pm 59,6$, $9,21 \pm 2,03$, $10,3 \pm 1,65$ ve $7,83 \pm 1,85$ olup gruplar arasında IL-13 serum seviyeleri açısından anlamlı fark mevcuttu ($p = 0,001$) (Tablo 4). IL-13 serum seviyeleri açısından gruplar arası ikili karşılaştırmaların anlamlılık değerleri Tablo 5'te verilmi tir.

Grup A, B, C ve D'nin ortalama IL-27 serum seviyeleri sırasıyla $320 \pm 57,5$, $316 \pm 47,3$, $305 \pm 32,4$ ve $347 \pm 50,1$ olup gruplar arasında IL-27 serum seviyeleri açısından anlamlı fark mevcuttu ($p = 0,001$) (Tablo 4). IL-27 serum seviyeleri açısından gruplar arası ikili karşılaştırmaların anlamlılık değerleri Tablo 5'te verilmi tir.

Grup A, B, C ve D'nin ortalama IL-33 serum seviyeleri sırasıyla $15,4 \pm 3,67$, $12,9 \pm 1,41$, $12,8 \pm 1,36$ ve $12,3 \pm 1,27$ olup gruplar arasında IL-33 serum seviyeleri açısından anlamlı fark mevcuttu ($p=0,002$) (Tablo 4). IL-33 serum seviyeleri açısından gruplar arası ikili karşılaştırmaların anlamlılık değerleri Tablo 5'te verilmi tir.

Grup A'da sistemik tutulumla IL seviyeleri arasındaki ili ki regresyon analizi ile incelendi inde hiçbir sistem tutulumunun hiçbir IL seviyesi ile ili kisi saptanmadı ($p>0,05$).

IL serum seviyeleri ve ya , hastalık süresi, ön kamarada hücre ve flare sürekliliği de i kenleri arasındaki ili kiyi saptamak için yapılan korelasyon analizinde IL-13 ve IL-33 arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,249$, $p=0,026$). Diğer IL serum seviyeleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Bunun yanında IL-13 serum seviyesi ile ön kamarada hücre ve flare düzeyleri arasında pozitif korelasyon, IL-27 serum seviyesi ile ya ve hastalık süresi arasında negatif korelasyon ve IL-33 serum

seviyesi ile ön kamarada hücre ve flare düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (tablo 6).

Tablo 4: Grupların IL serum seviyeleri. Kruskal-Wallis testi

	Grup A n=20	Grup B n=20	Grup C n=20	Grup D n=20	p
	Ortalama (SS) Medyan (SEM) Aralık				
IL-4	44,0 (17,4) 39,2 (3,90) 25,2–101	47,4 (24,3) 41,4 (5,44) 28,8–137	38,9 (9,64) 38,7 (2,15) 24,3–56,8	41,1 (15,2) 40,1 (3,40) 21,6–78,4	0,74
IL-12	87,3 (54,0) 73,9 (12,0) 12,8–212	80,3 (54,2) 71,8 (12,1) 0,13–203	88,1 (62,7) 71,4 (14,0) 4,96–230	83,5 (68,8) 62,2 (15,4) 11,2–263	0,96
IL-13	38,7 (59,6) 12,4 (13,3) 7,4–184	9,21 (2,03) 8,80 (0,45) 7,0–16,9	10,3 (1,65) 10,5 (0,36) 6,70–13,0	7,83 (1,85) 7,40 (0,41) 6,00–15,1	0,001
IL-27	320 (57,5) 312 (12,8) 234–442	316 (47,3) 303 (10,5) 243–437	305 (32,4) 301 (7,26) 238–363	347 (50,1) 352 (11,2) 262–423	0,047
IL-33	15,4 (3,67) 15,2 (0,82) 10,4–26,6	12,9 (1,41) 12,8 (0,31) 10,7–16,7	12,8 (1,36) 12,8 (0,30) 10,7–15,2	12,3 (1,27) 12,0 (0,28) 10,7–14,8	0,002

SS: standart sapma, SEM ortalamanın standart hatası, IL: interlökin

Tablo 5: Serum IL13, IL27 ve IL33 seviyeleri açısından gruplar arası ikili karılaştırmaların istatistiksel anlamlılık değerleri. Mann Whitney U testi.

	IL-13	IL-27	IL-33
Grup A- Grup B	0,001	0,9	0,003
Grup A - Grup C	0,08	0,5	0,005
Grup A- Grup D	0,001	0,08	0,001
Grup B- Grup C	0,003	0,4	0,9
Grup B- Grup D	0,001	0,04	0,1
Grup C- Grup D	0,001	0,005	0,2

Tablo 6: IL serum seviyeleri ve yaşı, hastalık süresi, ön kamarada hücre ve flare sürekli değişkenleri arasındaki korelasyon analizi (n=80).

Spearman's korelasyon analizi		IL-4	IL-12	IL-13	IL-27	IL-33	ya	hastalık süresi	ön kamarada hücre	flare
IL-4	r	1,000	0,016	0,036	0,215	0,061	-0,086	-0,098	0,105	0,047
	p	.	0,891	0,751	0,055	0,592	0,448	0,387	0,423	0,719
IL-12	r	0,016	1,000	0,152	0,040	0,174	0,063	0,068	0,054	0,082
	p	0,891	.	0,177	0,725	0,124	0,579	0,548	0,680	0,532
IL-13	r	0,036	0,152	1,000	-0,015	0,249*	0,061	0,041	0,311*	0,337**
	p	0,751	0,177	.	0,896	0,026	0,593	0,721	0,016	0,008
IL-27	r	0,215	0,040	-0,015	1,000	-0,062	-0,258*	-0,270*	0,008	-0,049
	p	0,055	0,725	0,896	.	0,586	0,021	0,015	0,954	0,709
IL-33	r	0,061	0,174	0,249*	-0,062	1,000	0,056	-0,054	0,395**	0,300*
	p	0,592	0,124	0,026	0,586	.	0,624	0,634	0,002	0,020

3.5. TARTI MA

Bu çalı maya göre Th2 sitokinlerinden olan IL-13 ve bir proinflamatuvar sitokin olan ve Th2 tipi sitokinleri uyaran IL-33 aktif oküler BH grubunda hastalık aktivitesi ile pozitif korelasyon gösterecek ekilde yüksek bulunurken bir Th17 antogonisti olan IL-27 sa lıklı kontrol grubuna göre BH tanısı olan aktif ve inaktif gruplarda dü ük bulunmu tur. Bunun yanında yine proinflamatuvar özelli i iyi bilinen ve bir Th1 sitokin olan IL-12'nin serum seviyesi birçok çalı manın aksine bu çalı mada tüm gruplarda benzer düzeyde bulunmu tur.

Bahçet Hastalı nda erkek/kadın oranı literatürde 2-10 arasında de imektedir(95). Kitaichi ve ark.'nın(414) yakın zamanda yaptıkları geni kapsamlı ve çok uluslu çalı mada bu oran 2,15 olarak bildirilmi tir. Aynı çalı maya Türkiye'den dâhil edilen hastalarda ise erkek/kadın oranı 2,5'tur. Bu çalı ma geni serili bir klinik ara tırma olmaması nedeniyle cinsiyet da ılımı konusunda bir yargıya varılması beklenmeyecektir. Çalı mamızda BH tanılı gruplar olan grup A, B ve C'deki toplam 60 hasta içinde erkek/kadın oranı 1,32 olarak bulunmu tur. Bununla birlikte çalı mamızda gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark görülmemi tir.

BH'nın ba langıç ya ı literatürde de im göstermektedir. Kitaichi ve ark.(414) 14 farklı ülkeden toplam 1465 hastayı dâhil ettikleri çalı mada genel olarak hastalı ın ba langıç ya ının $27,4 \pm 10,4$ oldu unu bildirmi lerdir. Ülkemizde yapılmı çalı malarda da 10 yıl öncesine göre semptom ve ba vuru ya ı 1-2 yıl daha azalmı görülmektedir(3, 415, 416). Irklar arasında genetik farklılıklar ve çevresel ko ullardaki de imler ba langıç ya ı üzerine etkili olabilece i gibi hastaların ve hekimlerin BH ile ilgili bilgilerinin artması ve klinikler arası diyalo un tanıyı kolayla tırması ile hastalık daha erken tanınıyor olabilir(416). Bizim çalı mamızda aktif oküler Behçet Hastalarından olu an grup A'nın ya ortalaması inaktif oküler BH olan grup B ve oküler tutulumu olmayan inaktif BH olan Grup C'den istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde küçüktü. Bu durum grup A'daki hastaların ilk atakları sonrası tanı konur konmaz çalı maya dâhil edilmeleri ile ve hastalı ın iddetinin ya la azalması ile ili kilendirilebilir(417). Grupların ya ısından standardize olmayı mın IL seviyeleri üzerinde etkisi olup olmadı ı kovaryans analizi ile kontrol edilmi ve etkisi olmadı ı görülmü tür.

Tugal-Tutkun ve ark. hastaların yaklaşık % 20'sinin unilateral, %80'inin bilateral tutulumlu olduğunu (3), Kitaichi ve ark.(414) hastaların yaklaşık % 85'inin bilateral tutulumlu olduğunu bildirmektedir. Yoshida ve ark.(89) 1980'li ve 1990'lı yıllar arasında kendi serilerinde tutulum tipi açısından gruplar arasında fark olmadığını bildirmektedir. Kitaichi ve ark.(414) erkeklerin % 95,4'ünün, kadınların % 89,9'unun panüveit olduğunu bildirmektedir. Tugal-Tutkun ve ark.'nın 880 hastalık serisinde iridosiklitli göz oranı %11 olarak bildirilmiştir(3). Bizim çalışmamızda göz tutulumu olan grup A ve B'deki hastaların tümünün bilateral ve panüveit olduğu görülmekteydi.

Gruplar DE GK açısından karşılaştırıldığında göz tutulumu olmayan grup C ve kontrol hastalarından oluşan grup D'in ortalama DE GK'lerinin son derece iyi olduğu fakat Aktif ve inaktif oküler BH olan grup A ve B'nin düşük DE GK'ne sahip olduğu görülmüştür. Aktif tutulum anında görme keskinliği alınmış olan grup A'nın grup B'ye göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde kötü görme keskinliğine sahip olduğu görülmüştür. Kitaichi ve ark.(414) 14 farklı ülkeden ortalama $10,3 \pm 8,4$ yıl takip ettikleri toplam 1465 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada sonuç görme keskinlikleri 0,1'in altında olan göz oranını %23,3 olarak bildirmektedir. Yazarlar, farklı ülkelerden topladıkları serileri ayrı ayrı değerlendirirken bu oranın Hindistan'da % 39, İran ve Japonya'da %30, İngiltere'de %21,4, Tunus'ta % 21, Almanya'da %19,4, Yunanistan'da %17,8, Türkiye'de %16,5, İtalya'da % 8,8 oranında olduğunu belirtmektedir. Bizim çalışmamızda hastalar henüz erken yaşlarda oldukları için görme potansiyelleri kritik seviyelere inmemi görülmektedir.

Tugal-Tutkun ve ark.(3) çalışmada veya takip süresince gördükleri komplikasyonların oranlarını aşağıda bildirmektedir; makula ödemi % 44,5, katarakt % 38,5, posterior sine i % 26,1, optik atrofi % 23,6, makula dejenerasyonu % 19,4, G B artışı % 13,8, epiretinal membran %17, terminal fundus %13, ven dal oklüzyonu % 6,6, retina veya disk neovaskülarizasyonu % 4,3, makula deliği %2,6, vitre içi kanama % 2,3, ftizis bulbi % 1,8, retina dekolmanı % 1,4, iris neovaskülarizasyonu %1,2, retina yırtığı %1,1, neovasküler glokom % 0,9. Çalışmamızda yine hastalar BH'nın erken dönemlerinde oldukları için bu kalıcı komplikasyonlardan bahsetmek mantıklı olmasa da aktif göz tutulumu ile başvurmuş

olan grup A'nın oftalmolojik muayene bulguları tablo 3'te verilmiştir. Bu tabloya göre oldukça yüksek oranda olduğu düşünülebilecek ön segment ve arka segment komplikasyonlarının remisyonunda azalma tahmin edilebilir. Fakat çalı mamız kesitsel bir çalı ma olduğu için bu komplikasyonların grup A'da zaman içinde nasıl değiştiğini bulgularımızla net olarak vermemiz mümkün olamamaktadır. Ayrıca makula ödemi gibi fundus değişikliklerinin yüksek oranda görülmesi günümüzde OCT gibi yeni tekniklerin kullanılması ile daha erken ve daha kolay tanı koyabilmemizle ilgili olabileceği düşünülmü tür.

Gerek klasik immüpresif ajanların gerekse biyolojik ajanların serum IL seviyeleri üzerinde etkisi gösterilmiştir(20, 64, 418-421). Çalı mamızın protokolü gereği aktif tutulumla başvuru yapan grupta oftalmolojik değerlendirme tedaviye başlanmadan yapılmı ve serum örnekleri de tedaviye başlanmadan alınmıştır. İnaktif BH gruplarındaki hastalar da Kolisin dışında sistemik tedavi almamayan hastalardan seçilmiştir. O yüzden çalı mamızda tedavinin serum IL seviyeleri üzerindeki etkisi minimuma indirgenmiştir.

IL-4 ve IL-13'ün Th2 hücreler, bazofiller, mast hücreleri, NKT ve eozinofiller tarafından oluşturulduğu, IL-4'ün Th2 hücre gelişiminde ana uyarıcı olduğu, Th1-hücre gelişimini baskıladı ve B hücrelerinde IgE sınıf gelişimini uyardığından bahsetmiştir. Genel inancımız, BH'nda Th1 cevabının baskın olduğu yönünde ise de Ben Ahmed ve ark. IL-4 seviyesinin sabit bulunmasına karşın aktif BH'nda IL-10 düzeylerinde INF ile benzer düzeyde artış göstermişlerdir (407). Birçok çalı mada Th1 sitokinler artmış bulunmasına rağmen Aridogan ve ark. tersine Türk toplumunda aktif Behçet hastalarında Th2 sitokinlerde (IL-4, IL-10 ve IL-13) artış, Th1 sitokinlerde (IL-12 ve IFN- γ) ise azalma tespit etmişlerdir (11). IL-4 geninin promotör polimorfizminin Türk popülasyonunda BH gelişimi için risk olabileceği bildirilmiştir (54). Bizim çalı mamızda ise aktif oküler Behçet hastalarının serum IL-4 seviyeleri inaktif Behçet hasta gruplarından ve sağlıklı kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. IL-13 gen polimorfizimleri daha çok astımla ilişkilidir. Aridogan ve ark.'nın yukarıda bahsettiğimiz çalı mamasına göre aktif BH'nda serum IL-4 seviyesinin yanı sıra IL-13 seviyesi de yüksek bulunmuştur (11). İlginç olarak bizim çalı mamızda IL-4 düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermezken IL-13 serum seviyesi aktif oküler BH grubunda istatistiksel açıdan

anlamli düzeyde yu ksek bulunmu tur. Ayrica bizim çalı mamızda IL-13 serum düzeylerinin ön kamarada hücre ve flare düzeyleri ile anlamli pozitif korelasyonu bu sitokinin hastalık aktivitesiyle ili kili oldu unu dü ündürmektedir. Aktif oküler BH'nda IL-13 artı ı hastalık patogenezinde Th2 hücrelerin baskın oldu unu dü ündürmektedir.

IL-4 ve IL-13'ün inflamasyondaki yerini ara tıran bir çalı mada bu sitokinlerin vasküler endotelde VCAM-1'i artırdı ı bunun da VLA-4 üzerinden eozinofil adezyonunu artırdı ı bildirilmektedir. IL-4 ve IL-13'ün fibroblastlardan periostin sentezini artırdı ı ve periostinin steroid tedavisine sensitivite ile ili kili oldu u bildirilmi tir. Yani steroid tedavisinin etkinli inin bu IL-4 ve IL-13 aracılıklı periostin sentezini baskılaması ile ili kili oldu u dü ünülmektedir. Bu durumda IL-4 ve IL-13, hastanın steroide cevap verip vermeyece i konusunda bir marker olarak kullanılabilir. Ayrica IL-4 ve IL-13'un sistemik olarak nötralizasyonundan ziyade inflamasyon sahasında lokal nötralizasyonunun daha efektif oldu unu gösteren çalı malar da mevcuttur (50). Bu çalı malar daha çok astım ve tedavisi alanında yo unla maktadır. Biz, BH'nda da bu sitokinler üzerine çalı lmaların yo unla tırılması halinde hastalı ın patogenezi ve tedavisi ile ilgili önemli geli meler kaydedilebilece i kanaatindeyiz.

IL-33, yardımcı T hücreler, mast hücreleri, eozinofiller ve bazofillerden Th2 sitokinlerin salınmasını uyarmaktadır. IL-1 sitokin ailesi üyelerinden olan IL-33, BH'nda iyi çalı ılmı sitokinlerden olup bu çalı maların birbiriyle çeli en sonuçları vardır. Bazı yazarlar IL-33'ün ve IL-33 resptörü olan ST2'nin solubl formu sST2'nin hastalık aktivitesiyle korelasyon gösterdi ini, bazıları da IL-33'ün BH geli imine kar ı koruyucu etkisi oldu unu vurgulamı lardır (35). Yine, IL-33/ST2 sisteminin hastalı ın patogenezinde önemli oldu u (404), retinal vaskülitli olan aktif Behçet hastalarının serum IL-33 seviyesinin yu ksek bulundu u (37), ve IL-33'ün BH'nın tetikleyicisi oldu u dü ünülen hipotetik patojenle sava ta önemli yeri olabilece inden (34) bahsetmi tik. Bizim çalı mamızda IL-33 serum seviyesi aktif oküler BH grubunda inaktif BH gruplarına ve sa lıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamli düzeyde yu ksek bulunmu tur. Ayrica bu sitokinin IL-13 gibi serum seviyesinin ön kamarada hücre ve flare düzeyi ile pozitif korelasyon gösternesini hastalık aktivitesiyle do rudan ili kili olabilece ini dü ündürmektedir. Bu

durum Hamzaoui K. ve ark.'nın sonuçlarıyla paralellik arz etmektedir (37). Bizim çalı mamızın bir eksik yönü IL-33'ün solubl reseptörü olan sST2 serum düzeylerinin bakılmamı olmasıdır ve çalı mamızda aktif BH grubunda IL-33 serum düzeyinin artmı olmasının sST2 düzeyi ile ili kili olup olmadı ı çalı mamızın sonuçlarına göre yorumlanamamaktadır.

IL-12'nin klasik Th1 tipi sitokinlerden oldu u, BH'nda visceral organ tutulumu ile ili kisi oldu u, bir kısım çalı malara göre Behçet üveitinde IL-12 düzeyinin INF gibi arttı ı ve her iki sitokinin de Behçet üveiti ile spesifitesinin benzer oldu u, fakat yine de farklı etnik gruplar üzerinde yapılan çalı malarda aktif Behçet hastalarının serum IL-12 düzeylerinin farklılık gösterebildi inden bahsetmi tik (12, 405). IL-12'nin tek nükleotid polimorfizminin hastalı ın ba latıcı faktörleri olabilece i dü ünülmü tür. Aynı genetik polimorfizmin IL-12 ile p40 alt ünitesinin ortak olması nedeniyle IL-23 aktivitesini de artırarak Th0- Th17 dönü ümüne ve böylece inflamatuvar reaksiyona sebep olacak sitokinler olan TNF , IL-1 ve IL-6'nın sekresyonuna yol açtı ı dü ünülmektedir (76). Ayrıca IL-17 de, TNF ve IL-1 ile sinerjistik özelliktedir. Behçet Hastalarında IL-12 üzerinden Th1 antibakteriyel host cevabının gerçekte ti inin gösterilmesi streptokok enfeksiyonlarının hastalı ın immünopatolojisiyle ili kisini destekler niteliktedir (78). Bununla birlikte, Japon popülasyonunda yapılan bir çalı mada IL-12B (P40) tek nükleotid polimorfizmi Behçet Hastaları ve sa lıklı kontrol grubu arasında farklı bulunmamı tır (74). Bizim çalı mamızda da aktif oküler Behçet hastalarının serum IL-12 seviyeleri inaktif Behçet hasta grupları ve sa lıklı kontrol grubu ile benzer düzeyde bulunmu tur. Yine, çalı mamızı bir genetik ara tırma olarak dizayn etmedi imizden hasta popülasyonumuzda IL-12 gen polimorfizmi olup olmadı ı konusunda fikir sahibi olunamamı tır.

IL-27 daha önce de bahsetti imiz üzere Th17 ekspansiyonunu inhibe ederek ve tip 1 regülatuar T hücrelerini uyararak immünmodülasyon yapmaktadır ve IL-27'nin Th1 cevabı üzerinde frenleyici bir etkisi oldu u dü ünülmektedir. Bizim çalı mamızda serum IL-27 seviyesi sa lıklı kontrol grubunda aktif ve inaktif BH gruplarına göre istatistiksel açıdan anlamlı ve literatürü destekleyecek ekilde yüksek bulunmu tur. Bu sonuç IL-27'nin gerçekten de BH üzerinde koruyucu bir etkisi oldu unu destekler niteliktedir ve IL-27 eksikli inin Tip 1 regülatuar hücrelerin

uyarılmasında bir yetersizlik ve böylece Th17 kaynaklı inflamatuvar sürecin frenlenememesine yol açarak BH'na yatkınlığı artabileceği şeklinde yorumlanabilir.

3.6. SONUÇ:

Sonuç olarak bu çalışmada Th2 tipi sitokinlerden IL-13 ve Th2 polarizasyonu yapan IL-33'ün serum düzeyleri aktif oküler BH grubunda artmış, IL-17'yi baskıladığı ve BH'nda koruyucu etkisi olduğu bilinen IL-27 serum düzeyleri ise azalmış bulunmuştur. IL-13 ve IL-33'ün aktif oküler BH grubunda artmış bulunması literatürde BH patogeneğinde Th2 sitokin baskınlığını savunan görüşe paralellik arz etmektedir. Bununla birlikte, yine klasik bir Th2 sitokin olan ve IL-13 ile yapısal ve fonksiyonel açıdan oldukça benzer IL-4'ün serum seviyesinin gruplar arasında benzer düzeyde olması bu çalışmaya göre IL-4'ün hastalık aktivitesiyle ilişkili olmadığını düşündürmektedir. IL-27 serum düzeylerinin aktif oküler BH grubu ve inaktif BH gruplarının tümünde azalmış olması fakat ön kamaradaki hücre sayısı ve flare miktarı ile korelasyon göstermemesinden yola çıkarak IL-27'nin hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilemeyeceği şeklinde BH'nda koruyucu bir faktör olduğu söylenebilir. Proinflamatuvar özelliği iyi bilinen bir Th1 sitokin olan IL-12 birçok çalışmanın aksine bu çalışmada aktif oküler BH grubunda gerek inaktif BH gruplarından gerekse sağlıklı kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Türk toplumunda yapılan diğer bir çalışmada da IL-12 seviyesi aktif BH grubunda düşük çıkmış olması, başka toplumlara kıyasla BH patogeneğinde Türk toplumunda bu sitokin açısından bazı farklılıklar olabileceğini düşündürmektedir.

4. KAYNAKLAR

1. George RK, Chan CC, Whitcup SM, Nussenblatt RB. Ocular immunopathology of Behcet's disease. *Surv Ophthalmol.*1997;42:157-162.
2. Behçet H. Über rezidivierende aphthose, durch ein virus verursachte Geschwure am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;105 1152-1157.
3. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol.*2004;138:373-380.
4. Adam B, Calikoglu E. Serum interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein levels in subjects with active Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*2004;18:318-320.
5. Akdeniz N, Esrefoglu M, Keles MS, Karakuzu A, Atasoy M. Serum interleukin-2, interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and nitric oxide levels in patients with Behcet's disease. *Ann Acad Med Singapore.*2004;33:596-599.
6. Akkurt ZM, et al. Serum Cytokine Levels in Behcet's Disease. *J Clin Lab Anal.*2015;29:317-320.
7. Akman-Demir G, et al. Interleukin-6 in neuro-Behcet's disease: association with disease subsets and long-term outcome. *Cytokine.*2008;44:373-376.
8. al-Dalaan A, et al. Enhanced interleukin 8 secretion in circulation of patients with Behcet's disease. *J Rheumatol.*1995;22:904-907.
9. Alpsyoy E, Cayirli C, Er H, Yilmaz E. The levels of plasma interleukin-2 and soluble interleukin-2R in Behcet's disease: a marker of disease activity. *J Dermatol.*1998;25:513-516.
10. Alpsyoy E, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol.*2002;138:467-471.
11. Aridogan BC, Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Baz K, Kaya S. Serum Levels of IL-4, IL-10, IL-12, IL-13 and IFN-gamma in Behcet's disease. *J Dermatol.*2003;30:602-607.
12. Belguendouz H, et al. [Effect of corticotherapy on interleukin-8 and -12 and nitric oxide production during Behcet and idiopathic uveitis]. *J Fr Ophthalmol.*2008;31:387-395.
13. Benezra D, Maftzir G, Barak V. Blood serum interleukin-1 receptor antagonist in pars planitis and ocular Behcet disease. *Am J Ophthalmol.*1997;123:593-598.
14. Borhani Haghighi A, et al. CSF levels of cytokines in neuro-Behcet's disease. *Clin Neurol Neurosurg.*2009;111:507-510.
15. Bouali E, Kaabachi W, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Interleukin-37 expression is decreased in Behcet's disease and is associated with inflammation. *Immunol Lett.*2015;167:87-94.
16. Cai T, et al. Increased expression of IL-22 is associated with disease activity in Behcet's disease. *PLoS One.*2013;8:e59009.
17. Carapito R, et al. On the genetics of the Silk Route: association analysis of HLA, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions with Behcet's disease in an Iranian population. *Immunogenetics.*2015;67:289-293.

18. Cavus F, Ulusoy C, Orcen A, Gul A, Tuzun E, Vural B. Increased IL-23 receptor, TNF-alpha and IL-6 expression in individuals with the IL23R-IL12RB2 locus polymorphism. *Immunol Lett.*2014;160:96-98.
19. Charrad R, Berraies A, Hamdi B, Ammar J, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Anti-inflammatory activity of IL-37 in asthmatic children: Correlation with inflammatory cytokines TNF-alpha, IL-beta, IL-6 and IL-17A. *Immunobiology.*2015.
20. Chi W, et al. Production of interleukin-17 in Behcet's disease is inhibited by cyclosporin A. *Mol Vis.*2010;16:880-886.
21. Chi W, Zhou S, Yang P, Chen L. CD4(+) T cells from behcet patients produce high levels of IL-17. *Eye Sci.*2011;26:65-69.
22. Chi W, et al. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behcet patients with active uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*2008;49:3058-3064.
23. Choe JY, Lee H, Kim SG, Kim MJ, Park SH, Kim SK. The distinct expressions of interleukin-15 and interleukin-15 receptor alpha in Behcet's disease. *Rheumatol Int.*2013;33:2109-2115.
24. Durmazlar SP, Ulkar GB, Eskioglu F, Tatlican S, Mert A, Akgul A. Significance of serum interleukin-8 levels in patients with Behcet's disease: high levels may indicate vascular involvement. *Int J Dermatol.*2009;48:259-264.
25. Duymaz-Tozgir J, Yilmaz V, Uyar FA, Hajeer AH, Saruhan-Direskeneli G, Gul A. Polymorphisms of the IL-8 and CXCR2 genes are not associated with Behcet's disease. *J Rheumatol.*2005;32:93-97.
26. Ekinci NS, Alpsoy E, Karakas AA, Yilmaz SB, Yegin O. IL-17A has an important role in the acute attacks of Behcet's disease. *J Invest Dermatol.*2010;130:2136-2138.
27. Ertenli I, et al. Synovial fluid cytokine levels in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol.*2001;19:S37-41.
28. Evereklioglu C, Er H, Turkoz Y, Cekmen M. Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behcet's disease. *Mediators Inflamm.*2002;11:87-93.
29. Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F. Th1 polarization of the immune response in Behcet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. *Arthritis Rheum.*1999;42:1967-1974.
30. Freire Ade L, Bertolo MB, de Pinho AJ, Jr., Samara AM, Fernandes SR. Increased serum levels of interleukin-8 in polyarteritis nodosa and Behcet's disease. *Clin Rheumatol.*2004;23:203-205.
31. Geri G, et al. Critical role of IL-21 in modulating TH17 and regulatory T cells in Behcet disease. *J Allergy Clin Immunol.*2011;128:655-664.
32. Gheita TA, et al. Clinical significance of serum interleukin-23 and A/G gene (rs17375018) polymorphism in Behcets disease: Relation to neuro-Behcet, uveitis and disease activity. *Joint Bone Spine.*2015;82:213-215.
33. Gur-Toy G, Lenk N, Yalcin B, Aksaray S, Alli N. Serum interleukin-8 as a serologic marker of activity in Behcet's disease. *Int J Dermatol.*2005;44:657-660.
34. Hamzaoui K, Borhani-Haghighi A, Kaabachi W, Hamzaoui A. Increased interleukin 33 in patients with neuro-Behcet's disease: correlation with MCP-1 and IP-10 chemokines. *Cell Mol Immunol.*2014;11:613-616.
35. Hamzaoui K, Bouali E, Hamzaoui A. Interleukin-33 and Behcet disease: Another cytokine among others. *Hum Immunol.*2015;76:301-306.

36. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Ghorbel I, Khanfir M, Houman H. Levels of IL-15 in serum and cerebrospinal fluid of patients with Behcet's disease. *Scand J Immunol.*2006;64:655-660.
37. Hamzaoui K, Kaabachi W, Fazaa B, Zakraoui L, Mili-Boussen I, Haj-Sassi F. Serum IL-33 levels and skin mRNA expression in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol.*2013;31:6-14.
38. He Y, Huang C, Wu BM, Li J. Interleukin-15 and its receptor (IL-15Ralpha) serve as new therapeutic implications for Behcet's disease. *Rheumatol Int.*2014;34:1173-1174.
39. Hirohata S, Oka H, Mizushima Y. Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon-gamma by T cells from patients with Behcet's disease. *Cell Immunol.*1992;140:410-419.
40. Hu J, et al. Interleukin-10 gene polymorphisms are associated with Behcet's disease but not with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in the Chinese Han population. *Mol Vis.*2015;21:589-603.
41. Jiang Z, et al. IL-23R gene confers susceptibility to Behcet's disease in a Chinese Han population. *Ann Rheum Dis.*2010;69:1325-1328.
42. Kim ES, et al. Interactions between IL17A, IL23R, and STAT4 polymorphisms confer susceptibility to intestinal Behcet's disease in Korean population. *Life Sci.*2012;90:740-746.
43. Kotter I, Eckstein AK, Stubiger N, Zierhut M. Treatment of ocular symptoms of Behcet's disease with interferon alpha 2a: a pilot study. *Br J Ophthalmol.*1998;82:488-494.
44. Lee EB, Kim JY, Zhao J, Park MH, Song YW. Haplotype association of IL-8 gene with Behcet's disease. *Tissue Antigens.*2007;69:128-132.
45. Lee YJ, et al. Interleukin-18 promoter polymorphisms in patients with Behcet's disease. *Hum Immunol.*2006;67:812-818.
46. Leng RX, Chen GM, Pan HF, Ye DQ. The role of IL-23/IL-17 axis in the etiopathogenesis of Behcet's disease. *Clin Rheumatol.*2010;29:1209.
47. Lew W, Chang JY, Jung JY, Bang D. Increased expression of interleukin-23 p19 mRNA in erythema nodosum-like lesions of Behcet's disease. *Br J Dermatol.*2008;158:505-511.
48. Mantas C, Direskeneli H, Oz D, Yavuz S, Akoglu T. IL-8 producing cells in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol.*2000;18:249-251.
49. Matos M, et al. IL10 low-frequency variants in Behcet's disease patients. *Int J Rheum Dis.*2014.
50. May RD, Fung M. Strategies targeting the IL-4/IL-13 axes in disease. *Cytokine.*2015;75:89-116.
51. Mizuki N, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behcet's disease susceptibility loci. *Nat Genet.*2010;42:703-706.
52. Nara K, et al. Involvement of innate immunity in the pathogenesis of intestinal Behcet's disease. *Clin Exp Immunol.*2008;152:245-251.
53. O'Duffy JD, et al. Interferon-alpha treatment of Behcet's disease. *J Rheumatol.*1998;25:1938-1944.
54. Oral HB, et al. Interleukin-4 gene polymorphisms confer Behcet's disease in Turkish population. *Scand J Immunol.*2011;73:594-601.

55. Ozoran K, Aydintug O, Tokgoz G, Duzgun N, Tutkak H, Gurler A. Serum levels of interleukin-8 in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis.*1995;54:610.
56. Oztas MO, Onder M, Gurer MA, Bukan N, Sancak B. Serum interleukin 18 and tumour necrosis factor-alpha levels are increased in Behcet's disease. *Clin Exp Dermatol.*2005;30:61-63.
57. Pekiner FN, Aytugar E, Demirel GY, Borahan MO. Interleukin-2, interleukin-6 and T regulatory cells in peripheral blood of patients with Behcet's disease and recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med.*2012;41:73-79.
58. Remmers EF, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behcet's disease. *Nat Genet.*2010;42:698-702.
59. Saitoh T, et al. T cell large granular lymphocyte (LGL) leukemia associated with Behcet's disease: high expression of sFasL and IL-18 of CD8 LGL. *Ann Hematol.*2008;87:585-586.
60. Saruhan-Direskeneli G, Yentur SP, Akman-Demir G, Isik N, Serdaroglu P. Cytokines and chemokines in neuro-Behcet's disease compared to multiple sclerosis and other neurological diseases. *J Neuroimmunol.*2003;145:127-134.
61. Shen H, Xia LP, Lu J. Elevated levels of interleukin-27 and effect on production of interferon-gamma and interleukin-17 in patients with Behcet's disease. *Scand J Rheumatol.*2013;42:48-51.
62. Storz K, et al. IL-6 receptor, IL-8 receptor and TNF-alpha238 (G/A) polymorphisms are not associated with Behcet's disease in patients of German or Turkish origin. *Clin Exp Rheumatol.*2008;26:S103-106.
63. Sugita S, et al. Role of IL-22- and TNF-alpha-producing Th22 cells in uveitis patients with Behcet's disease. *J Immunol.*2013;190:5799-5808.
64. Sun A, Wang YP, Chia JS, Liu BY, Chiang CP. Treatment with levamisole and colchicine can result in a significant reduction of IL-6, IL-8 or TNF-alpha level in patients with mucocutaneous type of Behcet's disease. *J Oral Pathol Med.*2009;38:401-405.
65. Talaat RM, Ashour ME, Bassyouni IH, Raouf AA. Polymorphisms of interleukin 6 and interleukin 10 in Egyptian people with Behcet's disease. *Immunobiology.*2014;219:573-582.
66. Turan B, Gallati H, Erdi H, Gurler A, Michel BA, Villiger PM. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behcet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol.*1997;24:128-132.
67. Turkcuoglu P, et al. Association of Disease Activity with Serum and Tear IL-2 Levels in Behcet Disease. *Ocul Immunol Inflamm.*2015:1-6.
68. Wallace GR, et al. IL-10 genotype analysis in patients with Behcet's disease. *Hum Immunol.*2007;68:122-127.
69. Wang C, Tian Y, Ye Z, Kijlstra A, Zhou Y, Yang P. Decreased interleukin 27 expression is associated with active uveitis in Behcet's disease. *Arthritis Res Ther.*2014;16:R117.
70. Wang CR, Chuang CY, Chen CY. Anticardiolipin antibodies and interleukin-6 in cerebrospinal fluid and blood of Chinese patients with neuro-Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.*1992;10:599-602.

71. Wu Z, et al. IL10 polymorphisms associated with Behcet's disease in Chinese Han. *Hum Immunol.*2014;75:271-276.
72. Xavier JM, et al. Association study of IL10 and IL23R-IL12RB2 in Iranian patients with Behcet's disease. *Arthritis Rheum.*2012;64:2761-2772.
73. Yamakawa Y, et al. Interleukin-6 (IL-6) in patients with Behcet's disease. *J Dermatol Sci.*1996;11:189-195.
74. Yanagihori H, et al. Lack of association of interleukin-12 p40 gene (IL12B) polymorphism with Behcet's disease in the Japanese population. *J Dermatol Sci.*2004;34:112-114.
75. Yucel A, Dilek K, Saba D, Ozcimen AA, Yurtkuran M, Oral HB. Interleukin-2 gene polymorphism in Turkish patients with Behcet's disease and its association with ocular involvement. *Int J Immunogenet.*2013;40:349-355.
76. Zhou ZY, Chen SL, Shen N, Lu Y. Cytokines and Behcet's disease. *Autoimmun Rev.*2012;11:699-704.
77. Zou J, Guan JL. Interleukin-1-related genes polymorphisms in Turkish patients with Behcet disease: a meta-analysis. *Mod Rheumatol.*2014;24:321-326.
78. Zouboulis CC. HLA-independent antibacterial host response toward Th1 immunity mediated by IL-12: a new concept for the pathogenesis of Adamantiades- Behcet's disease. *J Invest Dermatol.*2006;126:1444-1447.
79. Zouboulis CC, Orfanos CE. Treatment of Adamantiades-Behcet disease with systemic interferon alfa. *Arch Dermatol.*1998;134:1010-1016.
80. Feigenbaum A. Description of Behcet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *Br J Ophthalmol.*1956;40:355-357.
81. Dilsen N. History and development of Behcet's disease. *Rev Rhum Engl Ed.*1996;63:512-519.
82. Evereklioglu C. Regarding the naming dilemma of Behcet disease in the 21st century. *Oral Dis.*2007;13:117-121; author reply 122.
83. Demir N. Göz tutulumu olan behçet hastalarında erken görme prognozunu etkileyen risk faktörleri (uzmanlık tezi), stanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., stanbul, 1999.
84. Behçet H. A ız ve tenasül uzuvlarında husule gelen aftöz tegayyürlerle aynı zamanda görülen virütik olması muhtemel te evvü üzerine mülhazalar ve mihraki intan hakkında üpheler. *Deri Hast Frengi Klin Ar* 4:1369-1378, 1937.
85. Atmaca LS, Idil A, Batioglu F. A descriptive study on Behcet's disease. *Acta Ophthalmol Scand.*1996;74:403-406.
86. Ono S, Aoki K, Sugiura S, Nakayama E, Itakura K. Letter: HL-A5 and Behcet's disease. *Lancet.*1973;2:1383-1384.
87. Deuter CM, Kotter I, Wallace GR, Murray PI, Stubiger N, Zierhut M. Behcet's disease: Ocular effects and treatment. *Prog Retin Eye Res.*2007.
88. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet.*1990;335:1078-1080.
89. Yoshida A, et al. Comparison of patients with Behcet's disease in the 1980s and 1990s. *Ophthalmology.*2004;111:810-815.
90. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens.*1999;54:213-220.

91. Kazokoglu H OS, Tugal-Tutkun I, Mirza E, Akova Y, Özyazgan Y, Soyulu M, Batio lu F, Apaydın C. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. Under revision *Ophthalmic Epidemiology*.
92. Sengun A, Karadag R, Karakurt A, Saricaoglu MS, Abdik O, Hasiripi H. Causes of uveitis in a referral hospital in Ankara, Turkey. *Ocul Immunol Inflamm.*2005;13:45-50.
93. Koike I, et al. [Incidence of endogenous uveitis at Kyushu University Hospital]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.*2004;108:694-699.
94. Goto H, Mochizuki M, Yamaki K, Kotake S, Usui M, Ohno S. Epidemiological survey of intraocular inflammation in Japan. *Jpn J Ophthalmol.*2007;51:41-44.
95. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. *Surv Ophthalmol.*2005;50:297-350.
96. O'Duffy JD. Meeting the diagnostic challenge of Behcet's disease. *Cleve Clin J Med.*1993;60:13-14.
97. Okada AA. Behcet's disease: general concepts and recent advances. *Curr Opin Ophthalmol.*2006;17:551-556.
98. Nakae K. MF, Hashimoto T. :Proceedings of the 6th International Conference of Behcet's Disease in Japan "Recent Epidemiological Features of Behcet's Disease in Japan", Amsterdam, 1993, pp. 145-151.
99. Pande I, Uppal SS, Kailash S, Kumar A, Malaviya AN. Behcet's disease in India: a clinical, immunological, immunogenetic and outcome study. *Br J Rheumatol.*1995;34:825-830.
100. Atmaca LS. Fundus changes associated with Behcet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*1989;227:340-344.
101. Ozen S. Vasculopathy, Behcet's syndrome, and familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol.*1999;11:393-398.
102. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol.*2003;42:346-351.
103. Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behcet's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.*1999;11:53-57.
104. Kari JA, Shah V, Dillon MJ. Behcet's disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatology (Oxford).*2001;40:933-938.
105. Tugal-Tutkun I, Urgancioglu M. Childhood-onset uveitis in Behcet disease:a descriptive study of 36 cases. *Am J Ophthalmol.*2003;136:1114-1119.
106. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol.*1982;100:1455-1458.
107. Takeno M, et al. Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behcet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. *Arthritis Rheum.*1995;38:426-433.
108. Ahmad T, et al. Mapping the HLA association in Behcet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms? *Arthritis Rheum.*2003;48:807-813.
109. Atmaca LS, Sonmez PA. Fluorescein and indocyanine green angiography findings in Behcet's disease. *Br J Ophthalmol.*2003;87:1466-1468.
110. Dundar SV, Gencalp U, Simsek H. Familial cases of Behcet's disease. *Br J Dermatol.*1985;113:319-321.

111. Gul A, Inanc M, Ocal L, Aral O, Konice M. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis.*2000;59:622-625.
112. Nishiyama M, Nakae K, Umehara T. A study of familial occurrence of Behcet's disease with and without ocular lesions. *Jpn J Ophthalmol.*2001;45:313-316.
113. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *N Engl J Med.*1999;341:1284-1291.
114. Verity DH, et al. HLA and tumour necrosis factor (TNF) polymorphisms in ocular Behcet's disease. *Tissue Antigens.*1999;54:264-272.
115. Verity DH, et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's disease. *Eur J Immunogenet.*2000;27:73-76.
116. Kim EH, Mok JW, Bang DS, Lee ES, Lee SN, Park KS. Intercellular adhesion molecule-1 polymorphisms in Korean patients with Behcet s disease. *J Korean Med Sci.*2003;18:415-418.
117. Marin ML, Savioli CR, Yamamoto JH, Kalil J, Goldberg AC. MICA polymorphism in a sample of the Sao Paulo population, Brazil. *Eur J Immunogenet.*2004;31:63-71.
118. Gonzalez-Escribano MF, Rodriguez MR, Aguilar F, Alvarez A, Sanchez-Roman J, Nunez-Roldan A. Lack of association of MICA transmembrane region polymorphism and Behcet's disease in Spain. *Tissue Antigens.*1999;54:278-281.
119. Sanz L, Gonzalez-Escribano F, de Pablo R, Nunez-Roldan A, Kreisler M, Vilches C. HLA-Cw*1602: a new susceptibility marker of Behcet's disease in southern Spain. *Tissue Antigens.*1998;51:111-114.
120. Molinari N, Kone Paut I, Manna R, Demaille J, Daures JP, Touitou I. Identification of an autosomal recessive mode of inheritance in paediatric Behcet's families by segregation analysis. *Am J Med Genet A.*2003;122:115-118.
121. Arbesfeld SJ, Kurban AK. Behcet's disease. New perspectives on an enigmatic syndrome. *J Am Acad Dermatol.*1988;19:767-779.
122. Marquardt JL, Snyderman R, Oppenheim JJ. Depression of lymphocyte transformation and exacerbation of Behcet's syndrome by ingestion of english walnuts. *Cell Immunol.*1973;9:263-272.
123. Wakefield D, McCluskey P. Behcet's syndrome: ocular features in an Australian population. *Aust N Z J Ophthalmol.*1990;18:129-135.
124. Sohn S, Lee ES, Bang D, Lee S. Behcet's disease-like symptoms induced by the Herpes simplex virus in ICR mice. *Eur J Dermatol.*1998;8:21-23.
125. Davies UM, Palmer RG, Denman AM. Treatment with acyclovir does not affect orogenital ulcers in Behcet's syndrome: a randomized double-blind trial. *Br J Rheumatol.*1988;27:300-302.
126. Emmi L, Brugnolo F, Salvati G, Marchione T. Immunopathological aspects of Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol.*1995;13:687-691.
127. Imamura Y, et al. Involvement of Th1 cells and heat shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behcet's disease. *Clin Exp Immunol.*2005;139:371-378.
128. Gul A. Behcet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.*2005;4:81-83.
129. Direskeneli H, Eksioglu-Demiralp E, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoglu T. Oligoclonal T cell expansions in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Immunol.*1999;117:166-170.
130. Kaneko F, et al. Natural killer cell numbers and function in peripheral lymphoid cells in Behcet's disease. *Br J Dermatol.*1985;113:313-318.

131. O'Duffy JD. Behcet's disease. *Curr Opin Rheumatol*.1994;6:39-43.
132. Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H, Ergun T, Fresko I, Akoglu T. Increased CD4+CD16+ and CD4+CD56+ T cell subsets in Behcet's disease. *Rheumatol Int*.1999;19:23-26.
133. Kibaroglu A, Eksioglu-Demiralp E, Akoglu T, Direskeneli H. T and NK cell subset changes with microbial extracts and human HSP60-derived peptides in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*.2004;22:S59-63.
134. Keino H, Sakai J, Nishioka K, Sumida T, Usui M. Clonally accumulating T cells in the anterior chamber of Behcet disease. *Am J Ophthalmol*.2000;130:243-245.
135. Houman H, Hamzaoui A, Ben Ghorbal I, Khanfir MS, Feki M, Hamzaoui K. Tc1/Tc2 ratio in the inflammatory process in patients with Behcet's disease. *Mediators Inflamm*.2004;13:247-253.
136. Ghate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol*.1999;40:1-18; quiz 19-20.
137. Yazici H, Ozyazgan Y. Medical management of Behcet's syndrome. *Dev Ophthalmol*.1999;31:118-131.
138. Bukulmez G, Akan T, Ciliv G. Serum adenosine deaminase levels in patients with psoriasis: a prospective case-control study. *Eur J Dermatol*.2000;10:274-276.
139. Batioglu F, Atmaca LS, Karabulut HG, Beyza Sayin D. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in ocular Behcet disease. *Acta Ophthalmol Scand*.2003;81:283-285.
140. Direskeneli H, et al. Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behcet's disease. *Clin Rheumatol*.1995;14:55-61.
141. Verity DH, et al. Soluble adhesion molecules in Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm*.1998;6:81-92.
142. Yazici C, Kose K, Calis M, Demir M, Kirnap M, Ates F. Increased advanced oxidation protein products in Behcet's disease: a new activity marker? *Br J Dermatol*.2004;151:105-111.
143. Zumbach MS, Boehme MW, Wahl P, Stremmel W, Ziegler R, Nawroth PP. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*.1997;82:4080-4082.
144. Haznedaroglu IC, Ozcebe O, Celik I, Dundar SV, Kirazhi S. Haemostatic markers of procoagulant imbalance in Behcet's disease. *Eur J Haematol*.1996;57:107-108.
145. Gul A, Aslantas AB, Tekinay T, Konice M, Ozcelik T. Procoagulant mutations and venous thrombosis in Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)*.1999;38:1298-1299.
146. Inaloz HS, Evereklioglu C, Unal B, Kirtak N, Eralp A, Inaloz SS. The significance of immunohistochemistry in the skin pathergy reaction of patients with Behcet's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*.2004;18:56-61.
147. Hatemi G, et al. The pustular skin lesions in Behcet's syndrome are not sterile. *Ann Rheum Dis*.2004;63:1450-1452.
148. Alpsoy E, et al. Androgen receptor levels of oral and genital ulcers and skin pathergy test in patients with Behcet's disease. *Dermatology*.2005;210:31-35.
149. Alpsoy E, Uzun S, Akman A, Acar MA, Memisoglu HR, Basaran E. Histological and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular

- lesions in patients with Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*2003;17:521-524.
150. Bardak Y, Aridogan BC. The demonstration of serum interleukin 6-8, tumor necrosis factor-alpha, complement, and immunoglobulin levels in Behcet's disease with ocular involvement. *Ocul Immunol Inflamm.*2004;12:53-58.
151. Senturk MU, Senturk UK, Basak PY, Kuru O, Yesilkaya A. Serum and skin nitrite levels in patients with Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*2003;17:614-615.
152. Hughes EH, Dick AD. The pathology and pathogenesis of retinal vasculitis. *Neuropathol Appl Neurobiol.*2003;29:325-340.
153. Charteris DG, Champ C, Rosenthal AR, Lightman SL. Behcet's disease: activated T lymphocytes in retinal perivasculitis. *Br J Ophthalmol.*1992;76:499-501.
154. Hegab S, Al-Mutawa S. Immunopathogenesis of Behcet's disease. *Clin Immunol.*2000;96:174-186.
155. Atmaca LS, Batioglu F, Idil A. Retinal and disc neovascularization in Behcet's disease and efficacy of laser photocoagulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*1996;234:94-99.
156. Jorizzo JL, Solomon AR, Cavallo T. Behcet's syndrome. Immunopathologic and histopathologic assessment of pathergy lesions is useful in diagnosis and follow-up. *Arch Pathol Lab Med.*1985;109:747-751.
157. Evaluation of diagnostic ('classification') criteria in Behcet's disease--towards internationally agreed criteria. The International Study Group for Behcet's disease. *Br J Rheumatol.*1992;31:299-308.
158. O'Neill TW, Rigby AS, Silman AJ, Barnes C. Validation of the International Study Group criteria for Behcet's disease. *Br J Rheumatol.*1994;33:115-117.
159. Ferraz MB, Walter SD, Heymann R, Atra E. Sensitivity and specificity of different diagnostic criteria for Behcet's disease according to the latent class approach. *Br J Rheumatol.*1995;34:932-935.
160. Shimizu S, Chen KR, Ikemoto K, Han-Yaku H. Abrupt onset of severe Behcet's disease: preceding oral ulceration is not essential for diagnosis. *Br J Dermatol.*1998;139:160-161.
161. Okada AA, Rao, N.A., Usui, M. Behçet's Disease: Uveitis and Other Intraocular Inflammations. In: *Ophthalmology*. Yanoff, M., Dukers, J.S. eds. Mosby Int. Ltd., 2004, pp:1191-1195.
162. Magro CM, Crowson AN. Cutaneous manifestations of Behcet's disease. *Int J Dermatol.*1995;34:159-165.
163. Liao YH, Hsiao GH, Hsiao CH. Behcet's disease with cutaneous changes resembling polyarteritis nodosa. *Br J Dermatol.*1999;140:368-369.
164. Scheid P, Bohadana A, Martinet Y. Nicotine patches for aphthous ulcers due to Behcet's syndrome. *N Engl J Med.*2000;343:1816-1817.
165. Lehner T. Behçet's disease. In: *Oxford Textbook of Medicine*. Third edition Oxford University Press Inc, New York, 1996:3045-3047.
166. Gürler A. Oral ve genital aftlar. *Aktuel Tıp Dergisi.*1997;2:87-88.
167. Cronstein BN, Weissmann G. The adhesion molecules of inflammation. *Arthritis Rheum.*1993;36:147-157.
168. Michelson JB, Chisari FV. Behcet's disease. *Surv Ophthalmol.*1982;26:190-203.

169. Cho YH, Jung J, Lee KH, Bang D, Lee ES, Lee S. Clinical features of patients with Behcet's disease and epididymitis. *J Urol*.2003;170:1231-1233.
170. Azizlerli G. Behçet hastalığı nda deri bulguları. *Aktüel Tıp Dergisi*, 1997;2:94.
171. Jorizzo JL, White, W.L.: Dermatologic aspects of Behçet's disease. *Proceedings of 6th International Conference of Behçet's Disease*. Godeau, P., Wechsler, B. eds. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1993,.355-357.
172. Yazici H, Chamberlain MA, Tuzun Y, Yurdakul S, Muftuoglu A. A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis*.1984;43:74-75.
173. O'Duffy JD. Vasculitis in Behcet's disease. *Rheum Dis Clin North Am*.1990;16:423-431.
174. Inoue C, Itoh R, Kawa Y, Mizoguchi M. Pathogenesis of mucocutaneous lesions in Behcet's disease. *J Dermatol*.1994;21:474-480.
175. Kienbaum S. : Zouboulis, Ch.C., Waibel, M., Orfanos, C.E.: Papulopustular skin lesions in Adamantiades-Behçet's disease show a similar histopathological pattern as the classical mucocutaneous manifestations. *Proceedings of the 6th International Conference of Behçet's disease*. Godeau, P., Wechsler, B. eds. Elsevier Science Publisher, Amsterdam, 1993.:331-336.
176. Yavuz S, Fresko I, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazici H. Fibromyalgia in Behcet's syndrome. *J Rheumatol*.1998;25:2219-2220.
177. Moutsopoulos MH. Behçet's Syndrome. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 13th ed. Iselbacher, K.J., Braunwald, E., Wilson, J.; eds. Mc Graw-Hill, Inc New York, 1994, pp: 1669-1671.
178. Hamuryudan V. Arter tutulumu. *Aktuel Tıp Dergisi*,.1997;2:97-98.
179. Tunaci M, Ozkorkmaz B, Tunaci A, Gul A, Engin G, Acunas B. CT findings of pulmonary artery aneurysms during treatment for Behcet's disease. *AJR Am J Roentgenol*.1999;172:729-733.
180. Wenger NK, Abelmann, W.H., Roberts, W.C. Cardiomyopathy and Specific Heart Muscle Disease. In: *The Heart*. 7th ed. Hurst, J.W., Schlant, R.C. eds. Mc Graw-Hill, Inc., New York, 1990, pp: 1278-1348.
181. Ozkan M, et al. M-mode, 2-D and Doppler echocardiographic study in 65 patients with Behcet's syndrome. *Eur Heart J*.1992;13:638-641.
182. Stollerman GH. Rheumatic Fever and Other Rheumatic Diseases of the Heart. In: *Oxford Textbook of Medicine*. Third edition. Weatherall, D.J., Leidenham, J.G.G., Warell, D.A. eds. Oxford University Press Inc, New York, 1996, pp: 4129-4136.
183. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. *The Neuro-Behcet Study Group. Brain*.1999;122 (Pt 11):2171-2182.
184. Yazici H, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med*.1990;322:281-285.
185. Brandt LJ, Smithline, A.E. Ischemic Lesions of the Bowel. In: *Sleisenger&Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed. Feldman, M., Scharschmidt, B.F., Sleisenger, M.H., eds. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1998, pp.2009-2023.
186. Baehr PH, McDonnald, G.B. Esophageal Disorders Caused by Infectious, Systemic Illness, Medications, Radiation, and Trauma. In: *Sleisenger&Fordtran's*

- Gastrointestinal and Liver Disease. 6th ed. Feldman, M., Scharschmidt, B.F., Sleisenger, M.H., eds. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1998, pp.519-539.
187. Weber JR, Ryan, J.C. Effects on the Gut of Systemic Disease and other Extraintestinal Conditions. In: Sleisenger&Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 6th ed. Feldman, M., Scharschmidt, B.F., Sleisenger, M.H., eds. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1998, pp.411-438.
188. Bayraktar Y, Soylu AR, Balkanci F, Gedikoglu G, Cakmakci M, Sayek I. Arterial thrombosis leading to intestinal infarction in a patient with Behcet's disease associated with protein C deficiency. *Am J Gastroenterol.*1998;93:2556-2558.
189. Neale G. Gastroenterology; Vascular and Collagen Disorders. In: Oxford Textbook of Medicine. 3rd ed. Weatherall, D.J., Leidenham, J.G.G., Warell, D.A. eds. Oxford University Press Inc., New York, 1996, pp.1817-2135.
190. Callejas-Rubio JL, Ortego N, Diez A, Castro M, De La Higuera J. Recurrent epididymo-orchitis secondary to Behcets disease. *J Urol.*1998;160:496.
191. Öcal L. Behçet hastalığı nda di er organ tutulumları. *Aktuel Tıp Dergisi.*1997;2:104-105.
192. Shaw RA. Respiratory medicine; The lung in collagen-vascular diseases. In: Oxford Textbook of Medicine. Third ed. Weatherall, D.J., Leidenham, J.G.G., Warell, D.A. eds. Oxford University Press Inc., New York, 1996, pp.2589-2934.
193. Lane DJ, Hopkin, J.M. Respiratory medicine; Pulmonary vasculitis and granulomatosis. In: Oxford Textbook of Medicine. Third ed. Weatherall, D.J., Leidenham, J.G.G., Warell, D.A. eds. Oxford University Press Inc., New York, 1996, pp.2589-2934.
194. Nussenblatt RB. Uveitis in Behcet's disease. *Int Rev Immunol.*1997;14:67-79.
195. Nussenblatt RB, Whitcup, S.M., Palestine, A.G.: Behçet's Disease. In: Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice, 2nd eddition. Nussenblatt, R. B., Whitcup, S.M., Palestine, A.G. eds. Mosby-Year Book, Inc., St.Louis, 1996, pp:334-353.
196. Tu al-Tutkun . Göz tutulumunun immunolojisi ve klinik özellikleri. *Aktuel Tıp Dergisi.*,1997;2:89-93.
197. BenEzra D. The ocular viewpoint of Behçet's disease:. Behçet's Disease Basic and Clinical Aspects O'Duffy, JD, Kökmen E eds Marcel Dekker Inc, New York, 1991
1991:93-97.
198. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Kir N, Urgancioglu M. Neovascularization of the optic disc in Behcet's disease. *Jpn J Ophthalmol.*2006;50:256-265.
199. Atmaca LS. Behçet hastalığı nda arka segment bulguları. *Türk Oftalmoloji Derne i XX Ulusal Kongre Bülteni Uluda Üniversitesi Basımevi* 1989.1986:10-13.
200. Zamir E, et al. Conjunctival ulcers in Behcet's disease. *Ophthalmology.*2003;110:1137-1141.
201. Sheu SJ, Yang CA. Macular hole in Behcet's disease. *Kaohsiung J Med Sci.*2004;20:558-562.
202. Elgin U, Berker N, Batman A. Incidence of secondary glaucoma in behcet disease. *J Glaucoma.*2004;13:441-444.
203. Kone-Paut I, et al. Clinical features of Behcet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr.*1998;132:721-725.

204. Kotake S, Ichiishi A, Kosaka S, Yoshikawa K, Minagawa R, Matsuda H. [Low dose cyclosporin treatment for ocular lesions of Behcet's disease]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*.1992;96:1290-1294.
205. Ando K, Fujino Y, Hijikata K, Izawa Y, Masuda K. Epidemiological features and visual prognosis of Behcet's disease. *Jpn J Ophthalmol*.1999;43:312-317.
206. Sakamoto M, Akazawa K, Nishioka Y, Sanui H, Inomata H, Nose Y. Prognostic factors of vision in patients with Behcet disease. *Ophthalmology*.1995;102:317-321.
207. Yazici H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis*.1984;43:783-789.
208. Benezra D, Cohen E. Treatment and visual prognosis in Behcet's disease. *Br J Ophthalmol*.1986;70:589-592.
209. Mamo JG. The rate of visual loss in Behcet's disease. *Arch Ophthalmol*.1970;84:451-452.
210. Takeuchi M, et al. Risk and prognostic factors of poor visual outcome in Behcet's disease with ocular involvement. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.2005;243:1147-1152.
211. Goker B, Goker H. Current therapy for Behcet's disease. *Am J Ther*.2002;9:465-470.
212. Sullu Y, Oge I, Erkan D, Ariturk N, Mohajeri F. Cyclosporin-A therapy in severe uveitis of Behcet's disease. *Acta Ophthalmol Scand*.1998;76:96-99.
213. Yazıcı H. Behçet hastalığı tedavisi. *Aktüel Tıp Dergisi*.1997;2:116-118.
214. Whitcup SM, Salvo EC, Jr., Nussenblatt RB. Combined cyclosporine and corticosteroid therapy for sight-threatening uveitis in Behcet's disease. *Am J Ophthalmol*.1994;118:39-45.
215. Hamuryudan V, et al. Azathioprine in Behcet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum*.1997;40:769-774.
216. Greenwood AJ, Stanford MR, Graham EM. The role of azathioprine in the management of retinal vasculitis. *Eye*.1998;12 (Pt 5):783-788.
217. Russell AI, Lawson WA, Haskard DO. Potential new therapeutic options in Behcet's syndrome. *BioDrugs*.2001;15:25-35.
218. Kilmartin DJ, Forrester JV, Dick AD. Rescue therapy with mycophenolate mofetil in refractory uveitis. *Lancet*.1998;352:35-36.
219. Kılıçturgay K. Major histokompatibilite kompleksi. *mmunoloji*. Kılıçturgay, K. (ed). Güne & Nobel Kitabevleri, Bursa, 1997, s.43-51.
220. Bayraktar , zgi, B., Tu al-Tutkun, ., Urgancio lu, M.: Low dose cyclosporine A plus methylprednisolone versus colchicie, cyclophosphamide plus methylprednisolone therapy in ocular involvement of Behçet's disease. *Med.Bull.Istanbul*,.1993;26:76-83.
221. Ozyazgan Y, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behcet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol*.1992;76:241-243.
222. Ishioka M, et al. FK506 treatment of noninfectious uveitis. *Am J Ophthalmol*.1994;118:723-729.
223. Tessler HH, Jennings T. High-dose short-term chlorambucil for intractable sympathetic ophthalmia and Behcet's disease. *Br J Ophthalmol*.1990;74:353-357.
224. O'Duffy JD, Robertson DM, Goldstein NP. Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis of Behcet's disease. *Am J Med*.1984;76:75-84.

225. Kotter I, Gunaydin I, Zierhut M, Stubiger N. The use of interferon alpha in Behcet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.*2004;33:320-335.
226. Avunduk MC, Avunduk AM, Oztekin E, Baltaci AK, Ozyazgan Y, Mogolkoc R. Etanercept treatment in the endotoxin-induced uveitis of rats. *Exp Eye Res.*2004;79:357-365.
227. Ehrlich GE. Behcet disease and the emergence of thalidomide. *Ann Intern Med.*1998;128:494-495.
228. Hamuryudan V, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.*1998;128:443-450.
229. Lazarczyk M, et al. Pentoxifylline inhibits perforin-dependent natural cytotoxicity in vitro. *Oncol Rep.*2002;9:423-426.
230. Yasui K, Ohta K, Kobayashi M, Aizawa T, Komiyama A. Successful treatment of Behcet disease with pentoxifylline. *Ann Intern Med.*1996;124:891-893.
231. Akdis M. Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more. *Current opinion in immunology.*2006;18:738-744.
232. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nature reviews Drug discovery.*2008;7:827-840.
233. Kang CM, et al. Interleukin-25 and interleukin-13 production by alveolar macrophages in response to particles. *American journal of respiratory cell and molecular biology.*2005;33:290-296.
234. Larche M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nature reviews Immunology.*2006;6:761-771.
235. Akdis CA. Allergy and hypersensitivity: mechanisms of allergic disease. *Current opinion in immunology.*2006;18:718-726.
236. Akkoc T, de Koning PJ, Ruckert B, Barlan I, Akdis M, Akdis CA. Increased activation-induced cell death of high IFN-gamma-producing T(H)1 cells as a mechanism of T(H)2 predominance in atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol.*2008;121:652-658 e651.
237. Akdis M, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon-gamma: receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol.*2011;127:701-721 e701-770.
238. Burgler S, et al. Differentiation and functional analysis of human T(H)17 cells. *J Allergy Clin Immunol.*2009;123:588-595, 595 e581-587.
239. Harrington LE, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nature immunology.*2005;6:1123-1132.
240. Veldhoen M, et al. Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nature immunology.*2008;9:1341-1346.
241. King C, Tangye SG, Mackay CR. T follicular helper (TFH) cells in normal and dysregulated immune responses. *Annual review of immunology.*2008;26:741-766.
242. Akdis M, Akdis CA. Therapeutic manipulation of immune tolerance in allergic disease. *Nature reviews Drug discovery.*2009;8:645-660.
243. Klunker S, et al. Transcription factors RUNX1 and RUNX3 in the induction and suppressive function of Foxp3+ inducible regulatory T cells. *The Journal of experimental medicine.*2009;206:2701-2715.

244. Taylor A, Verhagen J, Blaser K, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor-beta: the role of T regulatory cells. *Immunology*.2006;117:433-442.
245. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual review of immunology*.2009;27:519-550.
246. Dinarello CA, Renfer L, Wolff SM. Human leukocytic pyrogen: purification and development of a radioimmunoassay. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.1977;74:4624-4627.
247. Eisenberg SP, et al. Primary structure and functional expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist. *Nature*.1990;343:341-346.
248. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*.2010;140:821-832.
249. Horai R, et al. Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin 1 receptor antagonist-deficient mice. *The Journal of experimental medicine*.2000;191:313-320.
250. Okamura H, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature*.1995;378:88-91.
251. Arend WP, Palmer G, Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. *Immunological reviews*.2008;223:20-38.
252. Wei XQ, et al. Altered immune responses and susceptibility to *Leishmania major* and *Staphylococcus aureus* infection in IL-18-deficient mice. *J Immunol*.1999;163:2821-2828.
253. Schmitz J, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*.2005;23:479-490.
254. Chackerian AA, Oldham ER, Murphy EE, Schmitz J, Pflanz S, Kastelein RA. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. *J Immunol*.2007;179:2551-2555.
255. Lecart S, et al. Activated, but not resting human Th2 cells, in contrast to Th1 and T regulatory cells, produce soluble ST2 and express low levels of ST2L at the cell surface. *European journal of immunology*.2002;32:2979-2987.
256. Kumar S, et al. Identification and initial characterization of four novel members of the interleukin-1 family. *The Journal of biological chemistry*.2000;275:10308-10314.
257. Gao W, Kumar S, Lotze MT, Hanning C, Robbins PD, Gambotto A. Innate immunity mediated by the cytokine IL-1 homologue 4 (IL-1H4/IL-1F7) induces IL-12-dependent adaptive and profound antitumor immunity. *J Immunol*.2003;170:107-113.
258. Bufler P, et al. A complex of the IL-1 homologue IL-1F7b and IL-18-binding protein reduces IL-18 activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.2002;99:13723-13728.
259. Kumar S, et al. Interleukin-1F7B (IL-1H4/IL-1F7) is processed by caspase-1 and mature IL-1F7B binds to the IL-18 receptor but does not induce IFN-gamma production. *Cytokine*.2002;18:61-71.
260. Taylor SL, Renshaw BR, Garka KE, Smith DE, Sims JE. Genomic organization of the interleukin-1 locus. *Genomics*.2002;79:726-733.

261. Nold MF, Nold-Petry CA, Zepp JA, Palmer BE, Bufler P, Dinarello CA. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. *Nature immunology*.2010;11:1014-1022.
262. Wang X, Lupardus P, Laporte SL, Garcia KC. Structural biology of shared cytokine receptors. *Annual review of immunology*.2009;27:29-60.
263. Malek TR. The biology of interleukin-2. *Annual review of immunology*.2008;26:453-479.
264. Zhang H, et al. Lymphopenia and interleukin-2 therapy alter homeostasis of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nature medicine*.2005;11:1238-1243.
265. Howard M, et al. Identification of a T cell-derived b cell growth factor distinct from interleukin 2. *The Journal of experimental medicine*.1982;155:914-923.
266. Kuhn R, Rajewsky K, Muller W. Generation and analysis of interleukin-4 deficient mice. *Science*.1991;254:707-710.
267. Welch PA, Namen AE, Goodwin RG, Armitage R, Cooper MD. Human IL-7: a novel T cell growth factor. *J Immunol*.1989;143:3562-3567.
268. von Freeden-Jeffry U, Vieira P, Lucian LA, McNeil T, Burdach SE, Murray R. Lymphopenia in interleukin (IL)-7 gene-deleted mice identifies IL-7 as a nonredundant cytokine. *The Journal of experimental medicine*.1995;181:1519-1526.
269. Hultner L, et al. Mast cell growth-enhancing activity (MEA) is structurally related and functionally identical to the novel mouse T cell growth factor P40/TCGFIII (interleukin 9). *European journal of immunology*.1990;20:1413-1416.
270. Uyttenhove C, Coulie PG, Van Snick J. T cell growth and differentiation induced by interleukin-HP1/IL-6, the murine hybridoma/plasmacytoma growth factor. *The Journal of experimental medicine*.1988;167:1417-1427.
271. Grabstein KH, et al. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. *Science*.1994;264:965-968.
272. Kennedy MK, et al. Reversible defects in natural killer and memory CD8 T cell lineages in interleukin 15-deficient mice. *The Journal of experimental medicine*.2000;191:771-780.
273. Korn T, et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells. *Nature*.2007;448:484-487.
274. Nurieva R, et al. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature*.2007;448:480-483.
275. Coquet JM, et al. IL-21 is produced by NKT cells and modulates NKT cell activation and cytokine production. *J Immunol*.2007;178:2827-2834.
276. White L, et al. Differential effects of IL-21 and IL-15 on perforin expression, lysosomal degranulation, and proliferation in CD8 T cells of patients with human immunodeficiency virus-1 (HIV). *Blood*.2007;109:3873-3880.
277. Davis ID, et al. An open-label, two-arm, phase I trial of recombinant human interleukin-21 in patients with metastatic melanoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*.2007;13:3630-3636.
278. Kim JM, Brannan CI, Copeland NG, Jenkins NA, Khan TA, Moore KW. Structure of the mouse IL-10 gene and chromosomal localization of the mouse and human genes. *J Immunol*.1992;148:3618-3623.
279. Deniz G, et al. Regulatory NK cells suppress antigen-specific T cell responses. *J Immunol*.2008;180:850-857.

280. Grimbaldston MA, Nakae S, Kalesnikoff J, Tsai M, Galli SJ. Mast cell-derived interleukin 10 limits skin pathology in contact dermatitis and chronic irradiation with ultraviolet B. *Nature immunology*.2007;8:1095-1104.
281. Vieira P, et al. Isolation and expression of human cytokine synthesis inhibitory factor cDNA clones: homology to Epstein-Barr virus open reading frame BCRF1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.1991;88:1172-1176.
282. Commins S, Steinke JW, Borish L. The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, and IL-29. *J Allergy Clin Immunol*.2008;121:1108-1111.
283. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol*.2009;123:735-746; quiz 747-738.
284. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *The Journal of experimental medicine*.1991;174:1209-1220.
285. Meiler F, Zumkehr J, Klunker S, Ruckert B, Akdis CA, Akdis M. In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *The Journal of experimental medicine*.2008;205:2887-2898.
286. Taylor A, et al. IL-10 inhibits CD28 and ICOS costimulations of T cells via src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 1. *J Allergy Clin Immunol*.2007;120:76-83.
287. Kuhn R, Lohler J, Rennick D, Rajewsky K, Muller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell*.1993;75:263-274.
288. Gallagher G, et al. Cloning, expression and initial characterization of interleukin-19 (IL-19), a novel homologue of human interleukin-10 (IL-10). *Genes and immunity*.2000;1:442-450.
289. Liao YC, Liang WG, Chen FW, Hsu JH, Yang JJ, Chang MS. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. *J Immunol*.2002;169:4288-4297.
290. Oral HB, et al. Regulation of T cells and cytokines by the interleukin-10 (IL-10)-family cytokines IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 and IL-26. *European journal of immunology*.2006;36:380-388.
291. Liao SC, et al. IL-19 induced Th2 cytokines and was up-regulated in asthma patients. *J Immunol*.2004;173:6712-6718.
292. Blumberg H, et al. Interleukin 20: discovery, receptor identification, and role in epidermal function. *Cell*.2001;104:9-19.
293. Romer J, Hasselager E, Norby PL, Steiniche T, Thorn Clausen J, Kragballe K. Epidermal overexpression of interleukin-19 and -20 mRNA in psoriatic skin disappears after short-term treatment with cyclosporine a or calcipotriol. *J Invest Dermatol*.2003;121:1306-1311.
294. Hsieh MY, Chen WY, Jiang MJ, Cheng BC, Huang TY, Chang MS. Interleukin-20 promotes angiogenesis in a direct and indirect manner. *Genes and immunity*.2006;7:234-242.
295. Tritsarlis K, et al. IL-20 is an arteriogenic cytokine that remodels collateral networks and improves functions of ischemic hind limbs. *Proceedings of the*

- National Academy of Sciences of the United States of America.2007;104:15364-15369.
296. Dumoutier L, Louahed J, Renauld JC. Cloning and characterization of IL-10-related T cell-derived inducible factor (IL-TIF), a novel cytokine structurally related to IL-10 and inducible by IL-9. *J Immunol.*2000;164:1814-1819.
297. Cella M, et al. A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity. *Nature.*2009;457:722-725.
298. Kotenko SV, et al. Identification of the functional interleukin-22 (IL-22) receptor complex: the IL-10R2 chain (IL-10Rbeta) is a common chain of both the IL-10 and IL-22 (IL-10-related T cell-derived inducible factor, IL-TIF) receptor complexes. *The Journal of biological chemistry.*2001;276:2725-2732.
299. Liang SC, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *The Journal of experimental medicine.*2006;203:2271-2279.
300. Wolk K, Kunz S, Asadullah K, Sabat R. Cutting edge: immune cells as sources and targets of the IL-10 family members? *J Immunol.*2002;168:5397-5402.
301. Wolk K, Kunz S, Witte E, Friedrich M, Asadullah K, Sabat R. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity.*2004;21:241-254.
302. Ma HL, et al. IL-22 is required for Th17 cell-mediated pathology in a mouse model of psoriasis-like skin inflammation. *The Journal of clinical investigation.*2008;118:597-607.
303. Zheng Y, et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature.*2007;445:648-651.
304. Eyerich S, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *The Journal of clinical investigation.*2009;119:3573-3585.
305. Sugimoto K, et al. IL-22 ameliorates intestinal inflammation in a mouse model of ulcerative colitis. *The Journal of clinical investigation.*2008;118:534-544.
306. Wolk K, et al. IL-22 induces lipopolysaccharide-binding protein in hepatocytes: a potential systemic role of IL-22 in Crohn's disease. *J Immunol.*2007;178:5973-5981.
307. Jiang H, Lin JJ, Su ZZ, Goldstein NI, Fisher PB. Subtraction hybridization identifies a novel melanoma differentiation associated gene, mda-7, modulated during human melanoma differentiation, growth and progression. *Oncogene.*1995;11:2477-2486.
308. Wang M, Tan Z, Zhang R, Kotenko SV, Liang P. Interleukin 24 (MDA-7/MOB-5) signals through two heterodimeric receptors, IL-22R1/IL-20R2 and IL-20R1/IL-20R2. *The Journal of biological chemistry.*2002;277:7341-7347.
309. Nagalakshmi ML, Murphy E, McClanahan T, de Waal Malefyt R. Expression patterns of IL-10 ligand and receptor gene families provide leads for biological characterization. *International immunopharmacology.*2004;4:577-592.
310. Jiang H, Su ZZ, Lin JJ, Goldstein NI, Young CS, Fisher PB. The melanoma differentiation associated gene mda-7 suppresses cancer cell growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.*1996;93:9160-9165.
311. Tong AW, et al. Intratumoral injection of INGN 241, a nonreplicating adenovector expressing the melanoma-differentiation associated gene-7 (mda-

- 7/IL24): biologic outcome in advanced cancer patients. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*.2005;11:160-172.
312. Knappe A, Hor S, Wittmann S, Fickenscher H. Induction of a novel cellular homolog of interleukin-10, AK155, by transformation of T lymphocytes with herpesvirus saimiri. *Journal of virology*.2000;74:3881-3887.
313. Qi ZT, Nie P. Comparative study and expression analysis of the interferon gamma gene locus cytokines in *Xenopus tropicalis*. *Immunogenetics*.2008;60:699-710.
314. Wilson NJ, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nature immunology*.2007;8:950-957.
315. Hor S, et al. The T-cell lymphokine interleukin-26 targets epithelial cells through the interleukin-20 receptor 1 and interleukin-10 receptor 2 chains. *The Journal of biological chemistry*.2004;279:33343-33351.
316. Pene J, et al. Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes. *J Immunol*.2008;180:7423-7430.
317. Kotenko SV, et al. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nature immunology*.2003;4:69-77.
318. Sheppard P, et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nature immunology*.2003;4:63-68.
319. Robek MD, Boyd BS, Chisari FV. Lambda interferon inhibits hepatitis B and C virus replication. *Journal of virology*.2005;79:3851-3854.
320. Kobayashi M, et al. Identification and purification of natural killer cell stimulatory factor (NKSF), a cytokine with multiple biologic effects on human lymphocytes. *The Journal of experimental medicine*.1989;170:827-845.
321. Chua AO, et al. Expression cloning of a human IL-12 receptor component. A new member of the cytokine receptor superfamily with strong homology to gp130. *J Immunol*.1994;153:128-136.
322. Chan CW, et al. Interferon-producing killer dendritic cells provide a link between innate and adaptive immunity. *Nature medicine*.2006;12:207-213.
323. Hsieh CS, Macatonia SE, Tripp CS, Wolf SF, O'Garra A, Murphy KM. Development of TH1 CD4+ T cells through IL-12 produced by Listeria-induced macrophages. *Science*.1993;260:547-549.
324. Oppmann 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;13:715-725.
325. Buonocore S, et al. Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology. *Nature*.2010;464:1371-1375.
326. Parham C, 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;168:5699-5708.
327. Pflanz S, et al. IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EBI3 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4+ T cells. *Immunity*.2002;16:779-790.
328. Lucas S, Ghilardi N, Li J, de Sauvage FJ. IL-27 regulates IL-12 responsiveness of naive CD4+ T cells through Stat1-dependent and -independent mechanisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.2003;100:15047-15052.
329. Amadi-Obi A, et al. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nature medicine*.2007;13:711-718.

330. Batten M, et al. Interleukin 27 limits autoimmune encephalomyelitis by suppressing the development of interleukin 17-producing T cells. *Nature immunology*.2006;7:929-936.
331. Ouaked N, et al. Regulation of the *foxp3* gene by the Th1 cytokines: the role of IL-27-induced STAT1. *J Immunol*.2009;182:1041-1049.
332. Devergne O, Birkenbach M, Kieff E. Epstein-Barr virus-induced gene 3 and the p35 subunit of interleukin 12 form a novel heterodimeric hematopoietin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.1997;94:12041-12046.
333. Collison LW, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature*.2007;450:566-569.
334. Gavin MA, et al. Foxp3-dependent programme of regulatory T-cell differentiation. *Nature*.2007;445:771-775.
335. Niedbala W, et al. IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and suppression of Th17 cells. *European journal of immunology*.2007;37:3021-3029.
336. Yang M, et al. Eotaxin-2 and IL-5 cooperate in the lung to regulate IL-13 production and airway eosinophilia and hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol*.2003;112:935-943.
337. Foster PS, Hogan SP, Ramsay AJ, Matthaei KI, Young IG. Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model. *The Journal of experimental medicine*.1996;183:195-201.
338. Haldar P, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*.2009;360:973-984.
339. Brown KD, Zurawski SM, Mosmann TR, Zurawski G. A family of small inducible proteins secreted by leukocytes are members of a new superfamily that includes leukocyte and fibroblast-derived inflammatory agents, growth factors, and indicators of various activation processes. *J Immunol*.1989;142:679-687.
340. LaPorte SL, et al. Molecular and structural basis of cytokine receptor pleiotropy in the interleukin-4/13 system. *Cell*.2008;132:259-272.
341. Fichtner-Feigl S, Strober W, Kawakami K, Puri RK, Kitani A. IL-13 signaling through the IL-13 α 2 receptor is involved in induction of TGF- β 1 production and fibrosis. *Nature medicine*.2006;12:99-106.
342. Hunninghake GM, et al. Polymorphisms in IL13, total IgE, eosinophilia, and asthma exacerbations in childhood. *J Allergy Clin Immunol*.2007;120:84-90.
343. Kabesch M, et al. IL-4/IL-13 pathway genetics strongly influence serum IgE levels and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*.2006;117:269-274.
344. Fort MM, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity*.2001;15:985-995.
345. Fallon PG, et al. Identification of an interleukin (IL)-25-dependent cell population that provides IL-4, IL-5, and IL-13 at the onset of helminth expulsion. *The Journal of experimental medicine*.2006;203:1105-1116.
346. Diveu C, et al. Predominant expression of the long isoform of GP130-like (GPL) receptor is required for interleukin-31 signaling. *European cytokine network*.2004;15:291-302.
347. Neis MM, et al. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*.2006;118:930-937.

348. Sonkoly E, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*.2006;117:411-417.
349. Dillon SR, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nature immunology*.2004;5:752-760.
350. Yoshimura T, et al. Purification of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor that has peptide sequence similarity to other host defense cytokines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.1987;84:9233-9237.
351. Coelho AL, Hogaboam CM, Kunkel SL. Chemokines provide the sustained inflammatory bridge between innate and acquired immunity. *Cytokine & growth factor reviews*.2005;16:553-560.
352. Holmes WE, Lee J, Kuang WJ, Rice GC, Wood WI. Structure and functional expression of a human interleukin-8 receptor. *Science*.1991;253:1278-1280.
353. Matsushima K, et al. Molecular cloning of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor (MDNCF) and the induction of MDNCF mRNA by interleukin 1 and tumor necrosis factor. *The Journal of experimental medicine*.1988;167:1883-1893.
354. Holck S, Norgaard A, Bennedsen M, Permin H, Norn S, Andersen LP. Gastric mucosal cytokine responses in *Helicobacter pylori*-infected patients with gastritis and peptic ulcers. Association with inflammatory parameters and bacteria load. *FEMS immunology and medical microbiology*.2003;36:175-180.
355. Center DM, Cruikshank W. Modulation of lymphocyte migration by human lymphokines. I. Identification and characterization of chemoattractant activity for lymphocytes from mitogen-stimulated mononuclear cells. *J Immunol*.1982;128:2563-2568.
356. Baier M, Bannert N, Werner A, Lang K, Kurth R. Molecular cloning, sequence, expression, and processing of the interleukin 16 precursor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.1997;94:5273-5277.
357. Cruikshank WW, et al. Molecular and functional analysis of a lymphocyte chemoattractant factor: association of biologic function with CD4 expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.1994;91:5109-5113.
358. De Bie JJ, et al. Exogenous interleukin-16 inhibits antigen-induced airway hyper-reactivity, eosinophilia and Th2-type cytokine production in mice. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*.2002;32:1651-1658.
359. Theodore AC, Center DM, Nicoll J, Fine G, Kornfeld H, Cruikshank WW. CD4 ligand IL-16 inhibits the mixed lymphocyte reaction. *J Immunol*.1996;157:1958-1964.
360. Schmidt-Weber CB, Akdis M, Akdis CA. TH17 cells in the big picture of immunology. *J Allergy Clin Immunol*.2007;120:247-254.
361. Yao Z, et al. Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity*.1995;3:811-821.
362. Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine & growth factor reviews*.2003;14:155-174.

363. Hwang SY, Kim HY. Expression of IL-17 homologs and their receptors in the synovial cells of rheumatoid arthritis patients. *Molecules and cells*.2005;19:180-184.
364. Kebir H, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nature medicine*.2007;13:1173-1175.
365. Langrish CL, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *The Journal of experimental medicine*.2005;201:233-240.
366. Shi Y, et al. A novel cytokine receptor-ligand pair. Identification, molecular characterization, and in vivo immunomodulatory activity. *The Journal of biological chemistry*.2000;275:19167-19176.
367. Li H, et al. Cloning and characterization of IL-17B and IL-17C, two new members of the IL-17 cytokine family. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.2000;97:773-778.
368. Yamaguchi Y, et al. IL-17B and IL-17C are associated with TNF-alpha production and contribute to the exacerbation of inflammatory arthritis. *J Immunol*.2007;179:7128-7136.
369. 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;169:642-646.
370. Hymowitz SG, et al. IL-17s adopt a cystine knot fold: structure and activity of a novel cytokine, IL-17F, and implications for receptor binding. *The EMBO journal*.2001;20:5332-5341.
371. Starnes T, et al. Cutting edge: IL-17F, a novel cytokine selectively expressed in activated T cells and monocytes, regulates angiogenesis and endothelial cell cytokine production. *J Immunol*.2001;167:4137-4140.
372. Itoh N, et al. Cloning of an interleukin-3 receptor gene: a member of a distinct receptor gene family. *Science*.1990;247:324-327.
373. Lantz CS, et al. Role for interleukin-3 in mast-cell and basophil development and in immunity to parasites. *Nature*.1998;392:90-93.
374. Asquith KL, Ramshaw HS, Hansbro PM, Beagley KW, Lopez AF, Foster PS. The IL-3/IL-5/GM-CSF common receptor plays a pivotal role in the regulation of Th2 immunity and allergic airway inflammation. *J Immunol*.2008;180:1199-1206.
375. Mach N, et al. Involvement of interleukin-3 in delayed-type hypersensitivity. *Blood*.1998;91:778-783.
376. Honda M, et al. Human soluble IL-6 receptor: its detection and enhanced release by HIV infection. *J Immunol*.1992;148:2175-2180.
377. Hirano T, et al. Purification to homogeneity and characterization of human B-cell differentiation factor (BCDF or BSFp-2). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.1985;82:5490-5494.
378. Hurst SM, et al. Il-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. *Immunity*.2001;14:705-714.
379. Paul SR, et al. Molecular cloning of a cDNA encoding interleukin 11, a stromal cell-derived lymphopoietic and hematopoietic cytokine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.1990;87:7512-7516.
380. Cherel M, et al. Molecular cloning of two isoforms of a receptor for the human hematopoietic cytokine interleukin-11. *Blood*.1995;86:2534-2540.

381. Bhatia M, Davenport V, Cairo MS. The role of interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors, lymphoma, acute myeloid leukemia and bone marrow failure syndromes. *Leuk Lymphoma*.2007;48:9-15.
382. Paul SR, Schendel P. The cloning and biological characterization of recombinant human interleukin 11. *International journal of cell cloning*.1992;10:135-143.
383. Ambrus JL, Jr., Fauci AS. Human B lymphoma cell line producing B cell growth factor. *The Journal of clinical investigation*.1985;75:732-739.
384. Sahasrabudhe CG, et al. Evidence for an intracellular precursor for human B-cell growth factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.1984;81:7902-7906.
385. Shen L, et al. Development of autoimmunity in IL-14alpha-transgenic mice. *J Immunol*.2006;177:5676-5686.
386. Ambrus JL, Jr., Chesky L, Stephany D, McFarland P, Mostowski H, Fauci AS. Functional studies examining the subpopulation of human B lymphocytes responding to high molecular weight B cell growth factor. *J Immunol*.1990;145:3949-3955.
387. Ambrus JL, Jr., Jurgensen CH, Brown EJ, McFarland P, Fauci AS. Identification of a receptor for high molecular weight human B cell growth factor. *J Immunol*.1988;141:861-869.
388. Dinarello CA, Kim SH. IL-32, a novel cytokine with a possible role in disease. *Ann Rheum Dis*.2006;65 Suppl 3:iii61-64.
389. Kobayashi H, Huang J, Ye F, Shyr Y, Blackwell TS, Lin PC. Interleukin-32beta propagates vascular inflammation and exacerbates sepsis in a mouse model. *PLoS One*.2010;5:e9458.
390. Meyer N, et al. IL-32 is expressed by human primary keratinocytes and modulates keratinocyte apoptosis in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*.2010;125:858-865 e810.
391. Droin N, Solary E. Editorial: CSF1R, CSF-1, and IL-34, a "menage a trois" conserved across vertebrates. *Journal of leukocyte biology*.2010;87:745-747.
392. Aguet M, Dembic Z, Merlin G. Molecular cloning and expression of the human interferon-gamma receptor. *Cell*.1988;55:273-280.
393. Gray PW, et al. Cloning and expression of the cDNA for the murine interferon gamma receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.1989;86:8497-8501.
394. Basinski TM, et al. Dual nature of T cell-epithelium interaction in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*.2009;124:74-80 e71-78.
395. Zimmermann M, et al. TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and TNF-alpha cooperate in the induction of keratinocyte apoptosis. *J Allergy Clin Immunol*.2011;127:200-207, 207 e201-210.
396. Karasneh J, Hajeer AH, Barrett J, Ollier WE, Thornhill M, Gul A. Association of specific interleukin 1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)*.2003;42:860-864.
397. Akman A, Ekinci NC, Kacaroglu H, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O. Relationship between periodontal findings and specific polymorphisms of interleukin-1alpha and -1beta in Turkish patients with Behcet's disease. *Archives of dermatological research*.2008;300:19-26.

398. Botsios C, Sfriso P, Furlan A, Punzi L, Dinarello CA. Resistant Behcet disease responsive to anakinra. *Ann Intern Med.*2008;149:284-286.
399. Tugal-Tutkun I, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behcet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum.*2005;52:2478-2484.
400. Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Effect of infliximab in progressive neuro-Behcet's syndrome. *Journal of the neurological sciences.*2008;272:99-105.
401. Chang HK, et al. Association between interleukin 6 gene polymorphisms and Behcet's disease in Korean people. *Ann Rheum Dis.*2005;64:339-340.
402. Borhani Haghghi A, Safari A. Tocilizumab may be a potential addition to our weapons against neuro-Behcet's disease. *Medical hypotheses.*2008;71:156-157.
403. Addimanda O, Pipitone N, Pazzola G, Salvarani C. Tocilizumab for severe refractory neuro-Behcet: three cases IL-6 blockade in neuro-Behcet. *Semin Arthritis Rheum.*2015;44:472-475.
404. Kim DJ, et al. Serum level of interleukin-33 and soluble ST2 and their association with disease activity in patients with Behcet's disease. *J Korean Med Sci.*2013;28:1145-1153.
405. Guenane H, Hartani D, Chachoua L, Lahlou-Boukoffa OS, Mazari F, Touil-Boukoffa C. [Production of Th1/Th2 cytokines and nitric oxide in Behcet's uveitis and idiopathic uveitis]. *J Fr Ophtalmol.*2006;29:146-152.
406. Kulaber A, et al. Pro-inflammatory cellular immune response in Behcet's disease. *Rheumatol Int.*2007;27:1113-1118.
407. 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.
408. Sugita S, Kawazoe Y, Imai A, Yamada Y, Horie S, Mochizuki M. Inhibition of Th17 differentiation by anti-TNF-alpha therapy in uveitis patients with Behcet's disease. *Arthritis Res Ther.*2012;14:R99.
409. Na SY, Park MJ, Park S, Lee ES. Up-regulation of Th17 and related cytokines in Behcet's disease corresponding to disease activity. *Clin Exp Rheumatol.*2013;31:32-40.
410. Kirino Y, et al. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behcet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet.*2013;45:202-207.
411. Kirino Y, et al. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behcet disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.*2013;110:8134-8139.
412. Ahn JK, Yu HG, Chung H, Park YG. Intraocular cytokine environment in active Behcet uveitis. *Am J Ophthalmol.*2006;142:429-434.
413. Curnow SJ, et al. Serum cytokine profiles in Behcet's disease: is there a role for IL-15 in pathogenesis? *Immunol Lett.*2008;121:7-12.
414. Kitaichi N, Miyazaki A, Iwata D, Ohno S, Stanford MR, Chams H. Ocular features of Behcet's disease: an international collaborative study. *Br J Ophthalmol.*2007;91:1579-1582.
415. Cingu AK, Onal S, Urgancioglu M, Tugal-Tutkun I. Comparison of presenting features and three-year disease course in Turkish patients with Behcet

uveitis who presented in the early 1990s and the early 2000s. *Ocul Immunol Inflamm.*2012;20:423-428.

416. Cingü A. Erken 1990'lı ve Erken 2000'li Yıllarda Klini imize Ba vuran Behçet Üveitli Türk Hastaların Kar ıla tırılması (uzmanlık tezi), stanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., stanbul, 2008.

417. Demiroglu H, Barista I, Dundar S. Risk factor assessment and prognosis of eye involvement in Behcet's disease in Turkey. *Ophthalmology.*1997;104:701-705.

418. Bae JH, Lee SC. Effect of intravitreal methotrexate and aqueous humor cytokine levels in refractory retinal vasculitis in Behcet disease. *Retina.*2012;32:1395-1402.

419. Kadowaki S, et al. [Infliximab treatment trial in a patient with neuro-Behcet's disease unresponsive to other treatments]. *Rinsho Shinkeigaku.*2011;51:261-266.

420. Gono T, et al. Successful treatment for sympathetic storms in a patient with neuro-Behcet's disease. *Clin Rheumatol.*2009;28:357-359.

421. Kotter I, et al. Cytokines, cytokine antagonists and soluble adhesion molecules in patients with ocular Behcet's disease treated with human recombinant interferon-alpha2a. Results of an open study and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.*2005;23:S20-26.

5. İNTİHAL RAPORU

"Aktif ve inaktif Oküler Behçet Hastalarında Serum IL-4, IL-L12, IL-13, IL-27 ve IL-33 Düzeylerinin Araştırılması"

ORIJINALLIK RAPORU

%3	%2	%2	%0
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Akdis, M.. "Interleukins, from 1 to 37, and interferon-@c: Receptors, functions, and roles in diseases", The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 201103 Yayın	<%1
2	www.turkimmunoloji.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
3	med.sdu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	www.erciyesmedj.com İnternet Kaynağı	<%1
6	www.docstoc.com İnternet Kaynağı	<%1
7	ÖZDEMİR, Yıldız and KURAL, Gülcan. "Behçet hastalığında oküler bulgular ve tedavide yenilikler", TUBITAK, 2011. Yayın	<%1

8	www.pubmedcentral.nih.gov İnternet Kaynağı	<% 1
9	Bayhan, Hasan Ali; Bayhan, Seray Aslan; Gürdal, Canan; Takmaz, Tamer and Can, İzzet. "Keratokonus Tanısında Optik Koherens Tomografi ile Pakimetrik Haritalama", Turkish Journal of Ophthalmology / Turk Oftalmoloji Dergisi, 2013. Yayın	<% 1
10	www.ncbi.nlm.nih.gov İnternet Kaynağı	<% 1
11	Evereklioglu, C.. "Current Concepts in the Etiology and Treatment of Behcet Disease", Survey of Ophthalmology, 200507/08 Yayın	<% 1
12	www.hesiglobal.org İnternet Kaynağı	<% 1
13	www.jbc.org İnternet Kaynağı	<% 1
14	BORLU, Murat. "Behçet hastalığında etyopatogenez", Fırat Üniversitesi, 2007. Yayın	<% 1
15	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
16	Lacka, Katarzyna, Ewa Manuszewska, Izabela	

Korczowska, and Jan K. Lacki. "The Effect of Methylprednisolone Pulse Treatment on Cytokine Network in Graves Ophthalmopathy", *Current Eye Research*, 2007.

Yayın

<% 1

17

ŞAHİN, Füsün, ARKIN, Funda, ATABEY, Firdevs, ÖZTÜRK, Sezai and YILDIZ, Pınar. "Plevra sıvılarının eksüda-transüda ayırımında light kriterleri, albümin gradienti, alkalen fosfataz, total kolesterol, total bilirübin ve ürik asit ölçümlerinin karşılaştırmalı analizi", *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği*, 2007.

Yayın

<% 1

18

KALE, Ahmet, ECER, Sultan and KALE, Ebru. "Preeklampside kardiyak troponin I, CK-MB ve myoglobin değerleri", *Dicle Üniversitesi*, 2005.

Yayın

<% 1

19

www.retinavitreus.com

İnternet Kaynağı

<% 1

20

Çankaya, Ali Bülent; Anayol, Alpaslan; İleri, Dilek; Yılmazbaş, Pelin and Öztürk, Faruk. "Keratokonus Hastalarında Kontakt Lens Kullanımının Korneal Biyomekanik Parametreler Üzerine Etkisi", *Turkish Journal of Ophthalmology / Turk Oftalmoloji Dergisi*, 2012.

Yayın

<% 1

- 21 ARSLAN, Murat, PATA, Özlem, ERDEM, Özlem, DİLEK, Umut K., YAZICI, Gürkan, ÇAMDEVİREN, Handan, KAPLANOĞLU, Mustafa and DİLEK, Saffet. "Vasküler endotelyal büyüme faktörü'nün (VEGF) postoperatif edazyon oluşumundaki yeri ve deneysel hayvan modelinde adezyon oluşumunun önlenmesi", Türk Fertilité Vakfı, 2005.
Yayın <% 1
-
- 22 www.researchgate.net
İnternet Kaynağı <% 1
-
- 23 DANIŞ, Ramazan, BAYAN, Kadim, YILMAZ, Şerif, ALTINTAŞ, Abdullah and KEKLİKÇİ, S. Uğur. "Behçet hastalığı ve Helikobakter pilori", TUBITAK, 2004.
Yayın <% 1
-
- 24 www.osteoporozdunyasindan.com
İnternet Kaynağı <% 1
-
- 25 www.dtlbm.com
İnternet Kaynağı <% 1
-
- 26 www.guncelpediatrici.com
İnternet Kaynağı <% 1
-
- 27 www.jimro.co.jp
İnternet Kaynağı <% 1
-

- 28 med.ege.edu.tr <% 1
İnternet Kaynağı
-
- 29 www.actaoncologicturcica.org <% 1
İnternet Kaynağı
-
- 30 ŞENGÜL BALCI, Ceyhan and AKKAYA, Nuray. <% 1
"Romatolojik hastalıklar ve depresyo",
Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 2014.
Yayın
-
- 31 BİÇER, Ali, YAZICI, Aylın, YAZICI, Kemal, TOT, <% 1
Şenel and ERDOĞAN, Canan. "Kronik mekanik
bel ve boyun ağrılı hastaların özürlülük,
anksiyete ve depresyon açısından
karşılaştırılması", Türkiye Fiziksel Tıp ve
Rehabilitasyon Derneği, 2004.
Yayın
-
- 32 ÖNEŞ, Tunç, İNANIR, Sabahat, TOPRAK, <% 1
Ahmet, DEDE, Fuat, ERDİL, T. Yusuf, ŞEN,
Feyza and TUROĞLU, H. Turgut. "Myokardiyal
perfüzyon SPECT görüntülemeye dipiridamol
stres EKG bulgularının klinik önemi", TUBITAK,
2010.
Yayın
-
- 33 Wong, C. K., S. W. M. Lun, F. W. S. Ko, P. T. Y. <% 1
Wong, S. Q. Hu, I. H. S. Chan, D. S. C. Hui, and
C. W. K. Lam. "Activation of Peripheral Th17
Lymphocytes in Patients with Asthma",

Immunological Investigations, 2009.

Yayın

-
- | | | |
|-----------|--|------|
| 34 | www.custompeptide.net
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| <hr/> | | |
| 35 | istanbulsaglik.gov.tr
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| <hr/> | | |
| 36 | ruo.mbl.co.jp
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| <hr/> | | |
| 37 | Karalezli, Aylin. "Katarakt Cerrahisi Sonrasındaki İnflamasyonun Kontrolünde Topikal Loteprednol Etabonat ve Prednizolon Asetat'ın Etkinliklerinin Karşılaştırılması", Glokom-Katarakt/Journal of Glaucoma-Cataract/13059173, 20090601
Yayın | <% 1 |
| <hr/> | | |
| 38 | Walter M. Lewko. "Cytokines", Principles of Cancer Biotherapy, 2009
Yayın | <% 1 |
-

6. ÖZGEÇM

1976 yılında Malatya'da doğdum. İlköğretimimi Malatya Hidayet İlkokulunda, orta ve lise eğitimimi Malatya Kubilay Lisesinde tamamladım. 1994-2001 yılları arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimi aldım. 2002-2008 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında tıpta uzmanlık eğitimi aldım. 2008-2010 yılları arasında Sağlık Bakanlığı 1 Ergani Devlet Hastanesinde mecburi hizmet görevimi yaptım. 2010-2014 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında Yardımcı Doçent olarak görev yaptım. 2014 yılında girmiş olduğum doçentlik sınavında doçent unvanı aldım. Halen Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında Kornea Refraktif Cerrahi biriminde görevli öğretim üyesi olarak ve Göz Bankası Müdürü olarak çalışmaktayım. Evli ve 2 çocuk babasıyım.