



T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**BEHÇET HASTALIĞINDA İNTERLÖKİN 36 BETA, İNTERLÖKİN 36
GAMA, İNTERLÖKİN 36 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Betül KÖKSÖKEN
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

SİVAS
2023



T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**BEHÇET HASTALIĞINDA İNTERLÖKİN 36 BETA,
İNTERLÖKİN 36 GAMA, İNTERLÖKİN 36 RESEPTÖR
ANTAGONİSTİ DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Betül KÖKSÖKEN
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Prof. Dr. Ali ŞAHİN

SİVAS
2023



Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilen “Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesine” uygun olarak yazılmıştır.

ÖZET

BEHÇET HASTALIĞINDA İNTERLÖKİN 36 BETA, İNTERLÖKİN 36 GAMA, İNTERLÖKİN 36 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Betül KÖKSÖKEN, İç Hastalıkları A.B.D. Sivas 2023

Sistemik bir vaskülit olan Behçet. hastalığı, tekrarlayan oral aft, genital ülser, üveit, artrit, arteriyel tutulum, gastrointestinal, nörolojik belirtilerle ortaya çıkabilir. Genetik, çevresel, enfeksiyöz, immünolojik faktörlerin etyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. IL-36, IL-1 süper ailesinin bir üyesi olup ekspresyonu keratinositlerde, T hücrelerinde, bağırsak ve akciğerde gerçekleşir. IL-36, proinflamatuvar ve antienflamatuvar sitokinlerin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu çalışmada Behçet hastalığının etyopatogenezinde IL-36'nın rolünü araştırmak amacıyla IL-36 reseptör antagonisti, IL-36 β ve IL-36 γ düzeyleri çalışıldı.

15.03.2022 ile 15.09.2022 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Ana Bilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda takip edilen 76 Behçet hastası ve 76 sağlıklı kontrol grubu gönüllü olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya 18 yaş ve üzerinde, Uluslararası Behçet Hastalığı Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri (ICBD)'ne göre Behçet tanısı alan hastalar alınmıştır. Hasta ve kontrol grubunda aktif enfeksiyon bulgularının olmamasına dikkat edilmiştir. Behçet hastası grubunda 43 kadın (%56,6), 33 erkek (%43,4) bulunmakta olup sağlıklı kontrol grubunda 39 kadın (%51,3), 37 erkek (%48,7) bulunmaktaydı. Behçet hastalarında ortalama yaş 36,7; sağlıklı kontrol grubunda ortalama yaş 38,4 olarak saptanmıştır. IL-36 β düzeyleri hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla düşük seviyelerde olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (U=2185,0; p<0.010). IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptanmış olup istatistiksel değerlendirmede anlamlıdır (U=1819,0; p<0.000). IL-36 γ düzeylerinde hasta ve kontrol grubunda istatistiksel değerlendirmede anlamlı değildir (p>0.05). İstatistiksel değerlendirmede anlamlı olmasa da çalışmamızdaki hasta grubunda IL-36 γ düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla düşük saptanmıştır. Hasta grubunda klinik pozitif bulguları içerisinde de istatistiksel olarak karşılaştırma

yapılmıştır. Eritema nodozum olanlarda olmayanlara göre IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri düşük saptanmıştır (U=252,5; $p<0,015$). Vasküler tutulum olanlarda olmayanlara göre IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri düşük saptanmıştır.

IL-36 ailesinin Behçet hastalarında patogeneizde ve klinik bulguların ortaya çıkmasında farklı rolleri olabileceğini fakat bu konuyla ilgili daha fazla Behçet hastası ile daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, IL-36 beta, IL-36 gama, IL-36 reseptör antagonisti



ABSTRACT

ANALYSIS OF INTERLEUKIN 36 BETA, INTERLEUKIN 36 GAMA, INTERLEUKIN 36 RECEPTOR ANTAGONIST LEVELS IN PATIENTS WITH BEHÇET'S DISEASE

Dr. Betül KÖKSÖKEN, Department of Internal Diseases, Sivas 2023

A systemic vasculitis, Behçet's disease can manifest itself with repetitive oral aphthae, arthritis, arterial involvement along with gastrointestinal and neurological symptoms. Its etiology is known to involve a combination of genetic, environmental, infectious, and immunological factors. IL-36 belongs to the IL-1 superfamily and is expressed in various tissues such as keratinocytes, T cells, the gastrointestinal system and lungs. IL-36 plays a role in the regulation of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. In this study, we have analyzed IL-36 receptor antagonist, IL-36 β and IL-36 γ levels to assess the potential involvement of IL-36 in the etiopathogenesis of Behçet's disease.

76 Behçet's disease patients and 76 healthy control group volunteers were included in the study, having been followed up in the Rheumatology Department of Sivas Cumhuriyet University between the dates of March 15 and September 15, 2022. Patients of 18 years and over and diagnosed with Behçet's Disease according to the ICBD (international criteria for Behçet's disease) were included in the study. We have paid attention to the absence of active infection symptoms in the patient and control groups. There were 43 female patients (56.6%) and 33 male patients (43.4%) in the patient group while the control group consisted of 39 females (51.3%) and 37 males (48.7%). The age average in the Behçet's patients was 36.7 and that of healthy control group was 38.4. According to statistical analysis, the patient group had significantly lower levels of IL-36 β compared to the healthy control group (U=2185,0; p<0.010). Statistical analysis showed that the levels of IL-36 receptor antagonist were significantly higher in the patient group compared to the healthy control group (U=1819,0; p<0.000). There was no statistically significant difference in IL-36 γ levels between the patient and control groups based on statistical analysis (p>0.05). Although the difference was not significant according to the statistical

analysis, IL-36 γ levels were lower in the patient group in the study. Clinical positive findings in the patient group were also statistically compared. The levels of IL-36 receptor antagonist were observed to be lower in individuals with erythema nodosum in comparison to those without (U=252,5; p<0,015). They were also found to be lower in those with vascular involvement compared to those without.

We think that the IL-36 family may have different roles in the pathogenesis and emergence of clinical symptoms in Behçet's patients, but more research is required with more patients to investigate this further.

Keywords: Behçet's disease, IL-36 beta, IL-36 gama, IL-36 receptor antagonist



İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
RESİMLER DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. BEHÇET HASTALIĞI.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etyopatogenez	3
2.1.3.1. Genetik- epigenetik.....	4
2.1.3.2. İmmünolojik Bozukluklar.....	6
2.1.3.3. Enfeksiyöz Ajanlar	7
2.1.3.4. Çevresel Faktörler.....	8
2.1.4. Klinik Bulgular	8
2.1.4.1. Mukokutanöz Lezyonlar	8
2.1.4.1.1. Oral aft	8
2.1.4.1.2. Genital ülser.....	9
2.1.4.1.3. Papülopüstüler Lezyonlar	10
2.1.4.1.4. Paterji Reaksiyonu	11
2.1.4.1.5. Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar	12
2.1.4.1.6. Yüzeyel Tromboflebit.....	13
2.1.4.2. Oküler Lezyonlar	13
2.1.4.3. Artiküler Bulgular.....	14
2.1.4.4. Nörolojik Bulgular.....	14
2.1.4.5. Kardiyovasküler Bulgular.....	15
2.1.4.6. Gastrointestinal Bulgular	16

2.1.4.7. Genitoüriner Sistem Tutulumu	16
2.1.5. Tanı.....	17
2.1.6. Laboratuvar Bulguları	17
2.1.7. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	18
2.1.8. Tedavi.....	18
2.1.8.1. Mukokutanöz lezyonların tedavisi.....	18
2.1.8.2. Eklem bulgularının tedavisi.....	19
2.1.8.3. Göz tutulumunun tedavisi.....	19
2.1.8.4. Nörolojik tutulumda tedavi.....	19
2.1.8.5. Kardiyovasküler tutulum tedavisi.....	19
2.1.8.6. Gastrointestinal tutulumda tedavi.....	20
2.1.9. Hastalık Seyri ve Prognoz	20
2.2 İNTERLÖKİN-36 BETA,İNTERLÖKİN-36 GAMA, İNTERLÖKİN-36 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ.....	20
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	24
3.1. Hastalar ve Sağlıklı Kontrol Grubu.....	24
3.2. Çalışma İçin Alınma Kriterleri.....	24
3.3. Çalışma İçin Dışlama Kriterleri	24
3.4. Verilerin Toplanması.....	25
3.5. Laboratuvar Ölçümleri	25
3.6. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. Demografik Özellikler.....	26
4.2. Klinik Özellikler.....	27
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
7. KAYNAKLAR	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

anti-TNF: Anti Tümör Nekrozis Faktör

AS: Ankilozan Spondilit

APC: Endojen Antijenler

BH: Behçet Hastalığı

CRP: C Reaktif Protein

CÜBAP: Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi

DC: Dendritik Hücreler

DITRA: İnterlökin-36-reseptör Antagonisti Eksikliği

ERAP1: Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz 1

FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi

G-CSF: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör

HHV-6: Human Herpes Virüs

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

HSP: Isı Şoku Proteinleri

HSV-1: Herpes simpleks virüs

ICBD: Uluslararası Behçet Hastalığı Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri

IFN- γ : İnterferon gama

ISG: Uluslararası Çalışma Grubu

IL: İnterlökin

IL-1RAcP: İnterlökin-1 Reseptör Aksesuar Protein

LC: Langerhans hücreleri

MAPK: Aktive Edilmiş Protein Kinaz

Max: Maximum

Med: Medyan

MHC: Major Histokompatibilite Kompleksi

MICA: MHC Sınıf 1 Zincirlerine Bağlı Gen A

Min: Minimum

MyD88: adaptör proteini miyeloid farklılaşmış protein 88

NF- κ B: nükleer faktör-kappa B

NK: Doğal Öldürücü

pSS: Primer Sjögren Sendromu

RA: Romatoid Artrit

Ra: Reseptör antagonisti

SLE: sistemik lupus eritematozus

S.S. : Standart Sapma

Th1: Thücre 1

Th17: T hücre 17

TNF- α : Tümör nekroz faktörü – alfa

$\Gamma\delta$: Gamma Delta

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) Tanı Kriterleri	17
Tablo 2: Uluslararası Behçet Hastalığı Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri (ICBD)	17
Tablo 3: Hasta ve Kontrol Grubunda Cinsiyete Göre Dağılım	26
Tablo 4: Yaş Düzeylerinin Grup Değişkenine Göre Farklılık Analizi.....	26
Tablo 5: Ölçümlere Ait Normal Dağılım Analizi ve Betimsel İstatistik Sonuçları.....	27
Tablo 6: Behçet Hastaları Arasında Klinik Semptomların Dağılımı	28
Tablo 7: Behçet hastaları ve kontrol grubunda IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeyleri.....	29
Tablo 8: IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin HLA B51 Durumuna Göre Farklılık Analizi.....	30
Tablo 9: Oral Aft Olan Hastalarda IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Aktivlik Durumuna Göre Farklılık Analizi ..	31
Tablo 10: Genital Ülser Olan Hastalarda IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Aktivlik Durumuna Göre Farklılık Analizi ..	31
Tablo 11: IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Üveit Olma Durumuna Göre Farklılık Analizi.....	32
Tablo 12: IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Paterji Pozitifliğine Göre Farklılık Analizi	32
Tablo 13: IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Papülopüstüler Lezyon Olma Durumuna Göre Farklılık Analizi.....	33
Tablo 14: Papülopüstüler Lezyon Olan Hastalarda IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Aktivlik Durumuna Göre Farklılık Analizi.....	33
Tablo 15: IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Eritema Nodosum Durumuna Göre Farklılık Analizi.....	34
Tablo 16: Artrit-Artralji Olan Hastalarda IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Aktivlik Durumuna Göre Farklılık Analizi ..	34
Tablo 17: IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Vasküler Tutuluma Durumuna Göre Farklılık Analizi.....	35

Tablo 18: IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Nöro- Behçet Durumuna Göre Farklılık Analizi	35
Tablo 19: IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Entero- Behçet Durumuna Göre Farklılık Analizi	36
Tablo 20: Hastalarda IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Ek Hastalık Değişkenine Göre Farklılık Analizi	36



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Behçet Hastalığı Etyopatogenezinde Rol Oynayan Faktörler	4
Şekil 2: IL-36 üzerinden inflamatuvar yanıtın indüklenmesi	21
Şekil 3: IL-36'nın hücrelerdeki fonksiyonel rolü	22



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Genital ülser	10
Resim 2: Papülopüstüler lezyonların iyileşme sürecinde görüntüsü	11
Resim 3: Pozitif Paterji Testi görüntüsü.....	12
Resim 4: Eritema nodozum	13
Resim 5: Üveit.....	14
Resim 6: Behçet hastalığına bağlı gelişmiş Budd-Chiari sendromunda venöz kolateraller	16



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH) rekürren oral aftlar, genital ülserler ve hipopüyonlu üveitin eşlik ettiği bir hastalık olarak tanımlanmış olup zaman içerisinde artiküler, nörolojik, gastrointestinal, kardiyovasküler, genitoüriner tutulumun da eşlik edebildiği pek çok organı tutabilen bir hastalık olduğu anlaşılmıştır(1,2).

Behçet hastalığı etyolojisi ve patogenezi hala tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, otoimmün, immünolojik, enfeksiyöz anormalliklerin rolü olduğu düşünülmektedir. HLA-B51 hastalıkla en çok ilişkili bulunan aleldir(3).

Behçet hastalığında antijene özgü T-hücresi veya otoantikör yanıtı olmayan inflamasyon atakları, nötrofil aktivasyonu artışı ve interlökin (IL)-1 ve benzeri proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerinde yükselme otoinflamatuvar etyolojik faktörlerin rolü olduğunu göstermiştir(4-6).

İnterlökin (IL)36 reseptör antagonisti (Ra), IL-36 α , IL-36 β ve IL-36 γ alt gruplara sahip IL-36 sitokinleri IL-1 ailesine aittir. İmmün sistemi düzenleyerek homesostazın korunmasında rol oynayan; immün ve epitelyal hücrelerde eksprese edilen bu sitokin alt ailesi proinflamatuvar etkili üç agonist olan IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ ve iki antagonist etkili IL-36Ra ve IL-38 sitokinden oluşur. Deride IL-36 α ve IL-36 γ ağırlıklı olarak epidermal keratinositler tarafından daha fazla üretilmekle beraber dermal fibroblastlar, endotelyal hücreler, makrofajlar, Langerhans hücreleri (LC'ler) ve dendritik hücreler (DC'ler) tarafından da üretilir (7,8).

Çalışmalar IL-36 ailesinin romatoid artrit (RA), psoriasis, sistemik lupus eritematozus (SLE), inflamatuvar bağırsak hastalıkları, primer sjögren sendromu gibi inflamatuvar otoimmün bozukluklarda rol oynadığını göstermiştir(9)

Behçet hastalığında IL-36 ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Biz yapılan bu çalışmalardan yola çıkarak Behçet hastalığında IL-36 β , IL-36 γ ve IL-36 reseptör antagonisti (Ra) düzeylerini hastaların pozitif bulguları ile karşılaştırmalı bir çalışma yapmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BEHÇET HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Behçet hastalığı, tekrarlayan oral aftlar, genital ülserler ve hipopüyonlu üveitin eşlik ettiği bir hastalık olarak tanımlanmış olup zaman içerisinde artiküler, nörolojik, gastrointestinal, kardiyovasküler, genitoüriner tutulumun da eşlik edebildiği multisistemik bir hastalık olduğu anlaşılmıştır(1,2). Her boyutta arter ve küçük venleri tutabilen nüks ve remisyonla giden kronik sistemik bir vaskülitir(10).

2.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji

Behçet hastalığı tarihçesine bakacak olursak 1937’de Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından literatüre sunulmasından önce farklı şekillerde tanımlandığı görülmektedir.

5. yüzyılda Hipokrat tarafından “Başka türlü ateşler de vardır. Bu çerçevede tanımlanabilir ki ağızda birçok ağrılı aft, kasıklarda içeride ve dışarıda şişlik, gözde sulu, ağrılı, kronik karakterde inflamasyon, göz kapaklarından birçok hastada görme kaybına neden olan mantar benzeri akıntı. Birçoğunda yaz aylarında karbonkül benzeri ataklar, ektima ve raşlar” şeklinde tarif edilmiştir. Yine 1772’de Janin; 1895’te Neumann ve Christlieb; 1906’da Reis; 1908’ de Blüthe; 1920-1925 arasında Gilbert; 1930’da Adamantiades tarafından BH ile ilişkilendirilebilecek farklı semptomlarda hastalar bildirilmiştir(11–18)

Prof. Dr. Hulusi Behçet 1937’de literatüre sunmuş olduğu bu bozukluk için, 1939 ve 1940’ta “üçlü semptom kompleksi” ifadesini kullanmıştır(19–21). Daha sonra 1944 yılında Behçet Hastalığı ifadesi kullanılmaya başlanmıştır(2,20).

BH “İpek Yolu” üzerindeki Orta Asya, Uzak Doğu ve Akdeniz ülkelerinde daha fazla prevalansa sahiptir. Dünyada 1/100000 prevalansa sahip hastalık Türkiye de 20-420/100.000 ile en çok görülür. Coğrafi dağılımı Kuzey Avrupa’ da 0.64/100000, Kuzey Amerika’da 0.12-0.33/100000 vaka şeklinde benzersiz bir şekildedir(22).

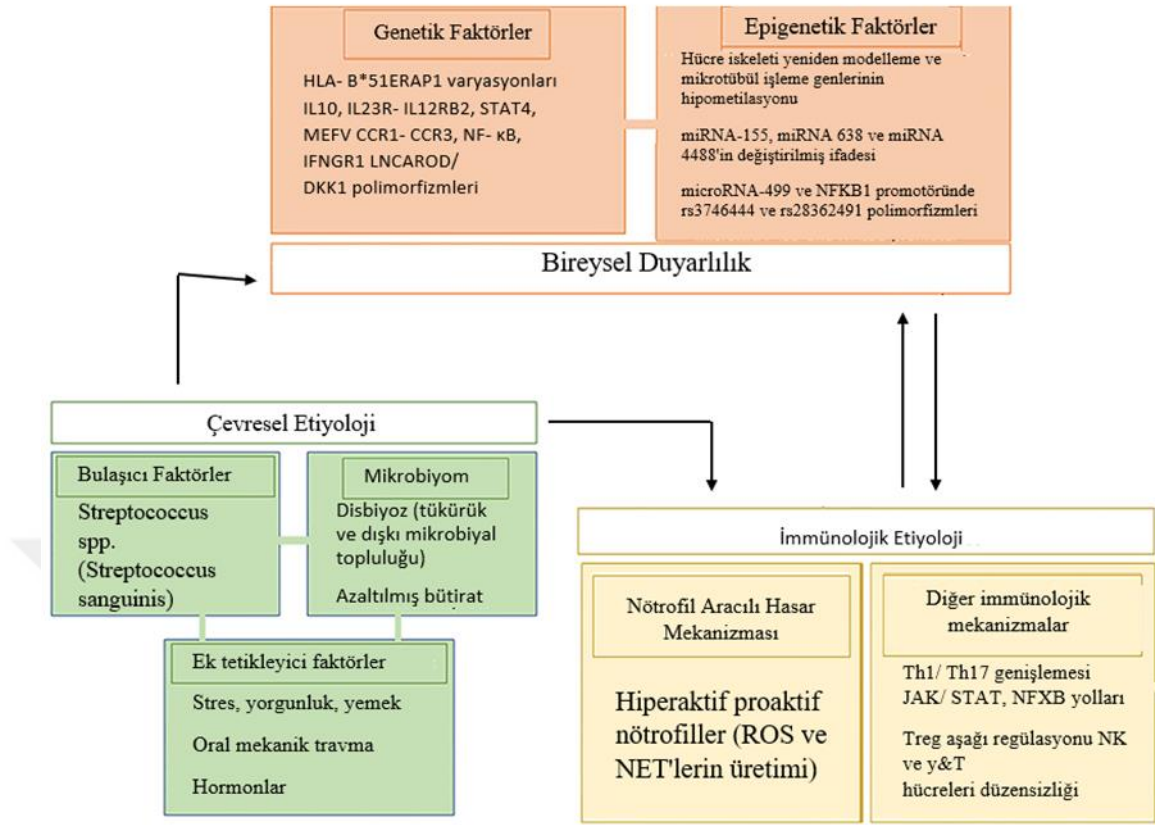
BH genellikle 20-40 yaş arası genç erişkinlik döneminde tanı alır. İleri yaşlarda ve çocuklarda daha nadir olmakla birlikte semptomların başlama yaşı ile tanı alma yaşı arasında fazla zaman olabilir. Özellikle prevalansın düşük olduğu bölgelerde tanı gecikmektedir. Tanı yaşı Kore’de, Çin’de 30’un üzerinde, Türkiye gibi Akdeniz kıyısında olan ülkelerde 30’un altında görölmektedir. Tanının ileri yaşlarda olması sık görölen bir durum değıldir(23).

Behçet hastalığında farklı bölgelerde farklı kadın-erkek dağılımları olmakla birlikte genel popölasyonda kadın ve erkeklerde eşittir. Erkeklerde hastalığın seyri daha kötüdür(24,25).

2.1.3. Etyopatogeneze

Behçet hastalığında yaş, cinsiyet, genetik, çevresel, immünolojik ve infeksiyöz faktörlerin etyolojide rolü olduğu gösterilmiştir (11,26).

Çevresel, genetik, infeksiyöz faktörlerin tetiklediğı inflamatuvar proinflamatuvar dengenin bozulması ile otoinflamatuvar ve otoimmün hastalıklara benzemektedir. Behçet hastalığı henüz belirlenmiş bir otoantikora sahip değıldir(27).



Şekil 1: Behçet Hastalığı Etyopatogenezinde Rol Oynayan Faktörler(4)

2.1.3.1. Genetik- epigenetik

BH'nın kalıtım paterni tam olarak anlaşılamamış da olsa genetik komponentin güçlü bir etken olduğu bilinmektedir. Birinci derece akrabalarında BH olan kişilerde BH'na yakalanma riski daha yüksektir. Hasta bireylerin %31'inde pozitif aile öyküsü mevcuttur. Anne babasında BH olanlarda belirti ve bulgular erken çıkma eğilimindedir (28).

HLA (insan lökosit antijeni) ve ilişkili genler pek çok hastalıkla ilişkilidir. Bunlar arasında HLA-B51 BH'nda genetik açıdan en güçlü risk faktörüdür (28). BH ile ilgili pek çok genetik epigenetik çalışma yapılmış olup en fazla yatkınlık oluşturan genetik faktör HLA-B51 olarak bulunmuştur. Coğrafi konuma göre değişkenlik göstermekle birlikte BH'nın %50-80 civarında HLA-B51 pozitif iken, sağlıklı kontrol grubunda bu oran %10-30'dur. De Menthon ve arkadaşlarının 2009'da yaptığı çalışmada HLA-B51 pozitif olan bireylerin negatif olanlara göre 5 kat daha fazla BH'na yakalanma riski olduğu gösterilmiştir (29,30). HLA-B51

pozitifliği hastaların yaşadıkları bölgelere göre %50-60 oranında görülebilmektedir. Güney Avrupa'da %52,2, Kuzey Avrupa'da %31,7, Doğu Asya'da %44,4, Orta Doğu/Kuzey Afrika'da %49,9 oranında görülmektedir. Bununla beraber normal popülasyonun %20 sinde de HLA B51 pozitifliği olabildiğinden tanı testi olarak kullanılmaz (28,31).

HLA B51'in nötrofil aktivasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. HLA-B51 pozitifliği saptanan hastalarda posterior üveit ve nörolojik tutulum olması hastalığın şiddetinin HLA-B51 ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir ve pozitif olanlarda hastalığın seyrinin ağır olacağı kabul edilmiştir (4,26,32-34).

HLA sınıf 1 antijenlerinden B15, B27, B57, A26 allelleri BH riskini artırırken, B49, A03 allellerinin BH açısından koruyucu oldukları gösterilmiştir. HLA-A26 pozitif olan Koreli Behçet hastalarında posterior üveit riskinin artmış olduğu ve allelin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) geninin HLA B51 pozitif kişilerde BH riskini artmaktadır (28,35).

HLA B51 aleli major histokompatibilite kompleksi (MHC) lokusu 6. kromozomda bulunur. Afrika ve Rusya dışında dünya genelinde yaygın olan; HLA-B51 aleli 'İpek Yolu' üzerindeki ülkelerde BH riskini artırmaktadır. Bu da çevresel faktörlerin de BH'da önemli rolü olduğunu göstermektedir(4,32,33,36).

6. kromozomda HLA bölgesi ve TNF arasında yerleşen MICA (MHC sınıf 1 zincirlerine bağlı gen A) geninin de BH ile ilişkisi gösterilmiştir. Stresle eksprese edilen bu genin HLA-B51 lokusu ile yakınlığı nedeniyle BH ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. MICA'nın doğal öldürücü (NK) ve T hücreleri üzerinden hücrel immüniteyi uyarak otoimmün yanıtı tetiklediği gösterilmiştir (11,34,37,38).

Ailevi akdeniz ateşi (FMF) ve Behçet coğrafya dağılımı ve klinik tablo açısından benzerlik taşırlar. Klinikte bu iki hastalık birlikteliği de sık görülür. İmirzalıoğlu ve arkadaşlarının MEFV gen mutasyonunun BH patogenezinde rolü olduğunu öne süren çalışmaları mevcuttur(28,39).

2.1.3.2. İmmünolojik Bozukluklar

BH'nın patogeneğinde immün sistem aktivasyonu ve proinflatuar sitokinlerin ekspresyonunun artması da önemli bir rol oynamaktadır. BH'nda majör olarak T lenfositleri rol alsa da hem humoral hem hücrel immünitenin patogeneze katkısı olduğu gösterilmiştir (28,40)

Gamma delta ($\gamma\delta$) T lenfositler otoimmün yanıtın düzenlenmesinde rol oynayan küçük bir T hücresi popülasyonudur. BH'da inflammatuar lezyonlarda $\gamma\delta$ T hücreleri görülmüş ve proinflatuar ortama katkı sağladığı öne sürülmüştür(4,41,42).

Damar duvarı bütünlüğünü koruyan endotel hücreleri, BH'nda ana hedeflerden biridir. Yine bilinmektedir ki endotelyal faktörler de BH'nda patogeneze rol oynamaktadır. BH hastalarında serumda prostasiklin seviyelerinin azalması; serum, sinovyal sıvı ve aköz hümördeki artmış nitrik oksit düzeyleri endotel disfonksiyonunu gösterir. Bunların aktivasyonu, damar iltihabı ve tromboza neden olur (28).

Behçet hastalığında rol oynadığı düşünülen diğerk immünolojik faktörler ısı şoku proteinleri (HSP'ler)dir. HSP'ler, Behçet hastalarında hem doğal hem de kazanılmış bağışıklığı tetikleyebilir. HSP'ler, antijenik peptitleri, endojen antijenler olarak tanınan antijen sunan hücrelere (APC'ler) aktararak, doğuştan gelen bağışıklık yanıtına ve T hücresi 1 (Th1) aktivasyonuna neden olur. HSP'ler, T hücreleri tarafından vasküler endotel büyüme faktörünün ekspresyonunu artırarak endotel hücre hasarına ve vaskülitte katkıda bulunabilir (28).

Etyopatogeneze nötrofillerin de önemli rolü olduğu bilinmektedir. BH'nda saptanan doku hasarı ve perivasküler nötrofil infiltrasyonunun fibrinojen oksidasyonu ve pıhtı oluşumuna katkı sağladığı gösterilmiştir. Yoğun nötrofilik infiltrasyon yalnızca vasküler düzeyde değil; oküler, artiküler, kutanöz, enteral, nörolojik lokalizasyonlarda da bulunacağından BH'da organ tutulumunun etyopatogeneğinde de rol oynayabileceği varsayılabilir (4,43–46)

Nötrofillere ek olarak NK hücrelerin de BH etyolojisinde rolü olduğu bilinmektedir. NK hücreleri doğal bağışıklığın ana bileşeni olup enfekte hücrelerde sitotoksik etkinin yanı sıra dentritik hücreler (DC'ler) ve T lenfositler de dahil olmak

üzere bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarını düzenlemeye yardımcıdır. NK hücreleri, BH aktivitesi ile ilişkili olduğu bilinen CD4+ T hücrelerinin Th1 hücrelerine dönüşmesi için gerekli sitokinlerin salınmasına aracılık eder. Th1 ve Th17(T hücre 17) düzeylerinin BH atakta artarak proinflamatuvar mediyatörler olarak isimlendirilen IL-17, IL-8, interferon-gama (IFN- γ), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (4,47–51).

Yine BH patogeneizde oynadığı rol önemli bir yer tutan CD8+ T hücrelerinin artışının hastalık aktivitesi ile anlamlı ilişkisi olduğunu ve ataklarda kritik rollerinin bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (4,52,53).

2.1.3.3. Enfeksiyöz Ajanlar

BH etyopatogeneizinde enfeksiyöz ajanların tetikleyici rolü üzerinde uzun zamandır çalışmalar yapılmaktadır. Henüz spesifik bir mikroorganizma tespit edilememesine rağmen Herpes simpleks virüs (HSV)-1 ve streptococcus sanguinis gibi streptokok türü bakterilerin antijenlerinin, insan ısı şok proteinleri ile çapraz reaksiyona girerek immünolojik sistemi aktifleştirdiği öne sürülmüştür. HSV-1 DNA'sı periferik kan polimorfonükleer hücrelerde ve oral ve genital ülserlerde gösterilmiştir(4)(54,55).

BH etiolojide rol oynayan enfeksiyöz ajanlar arasında mikobakteriler, Human Herpes Virüs (HHV)-6, bazı hepatit virüsleri, parvovirüs, Borrelia burgdoferi, Helicobacter pylori, bazı Streptococcus türlerinin olduğu düşünülmektedir(11,37).

Ayrıca, ısı şok proteinleri spesifik T hücrelerinin, IFN- γ ve TNF- α gibi Th1 sitokinlerinin artışı ve hücre aracılı sitotoksitenin aktivasyonu ile doku hasarına aracılık ettiği bilinmektedir. Bazı çalışmalar kronik Chlamydia pneumoniae enfeksiyonu ile BH arasında ilişki olduğunu da göstermiştir(4,56)

Enfeksiyöz ajanlara ek olarak endojen mikrobiyotanın da BH etyopatogeneizinde rol oynadığı öne sürülmüştür. BH'nda dental işlemler sonrasında oral aftların başlaması, hastalığın patogeneizinde oral floranın rol oynayabileceğini düşündürmüştür (4,57).

2.1.3.4. Çevresel Faktörler

Yapılan bazı çalışmalara göre BH'nda nükslerin ortaya çıkışında stres, depresyon, anksiyete, yorgunluk, gıda alımının da etkisi olduğu düşünülmektedir. Çalışmalarda ceviz, patlıcan, domates, fındık, peynir, narenciye, ananas, çileklerin oral aft gelişimini tetiklediği bildirilmiştir. Fakat solunum, cilt gıda alerjileri gibi atopik hastalıklar BH riskini daha az oranda artırmıştır. Kadınlarda menstrüasyonun yine deri ve mukozalardaki lezyonları artırdığı, erkeklerde testosteronun nötrofil aktivasyonu ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur(4,54,58–60).

BH'nda sigara oral aftları azaltsa da glutatyon s-transferaz gen polimorfizmi taşıyan erkek hastalarda ateroskleroz ve vasküler olay riskinin artmasına neden olur(4,61).

2.1.4. Klinik Bulgular

2.1.4.1. Mukokutanöz Lezyonlar

BH'nda görülebilen mukokutanöz lezyonlar oral aft, genital ülserler, papülopüstüler lezyonlar, paterji reaksiyonu, eritema nodozum benzeri lezyonlar, piyoderma gangrenozum ve Sweet Sendromu benzeri lezyonlar, yüzeysel tromboflebitir(28).

2.1.4.1.1. Oral aft

BH'nın yaklaşık %97-100 kadarında oral aftöz ülserler görülür. Hastalık yalnızca tekrarlayan oral aft ile başlayıp yıllar sonra BH'nın diğer semptom ve bulguları ile gelebilir. Hastaların yaklaşık %15 kadarı diğer belirtilerle tanı alabilir(35,62).

Tekrarlayan aftöz ülserler BH'nın sıklıkla ilk gelişen bulgusu olup lezyonlar skar bırakmayan ülserler şeklindedir. En sık dudaklarda, yanak mukozasında, dilde, yumuşak damakta, nadiren uvulada görülür. Tek tek veya 3-10 adet lezyonlar şeklinde görülebilir. Genellikle yuvarlak, çevresi eritemli olup tabanı yalancı membrandan oluşur. Konuşma, yeme, içme veya ağız hijyenini etkileyecek şekilde ağrılıdır. Oral aftın yılda 3 veya daha fazla tekrar etmesi BH'nın tanı kriterlerinden

biridir. Bu lezyonlar şekil ve genişliklerine göre minör aft, majör aft, herpetiform aft olarak sınıflandırılırlar(28,35).

Minör Aft: Lezyon boyutu <10 mm olup BH’nda aftların yaklaşık %80 kadarı minör afttır. Genellikle 1-2 haftada skar bırakmadan iyileşirler(62,63).

Majör Aft: Lezyon boyutu >10 mm olup yaklaşık 14-42 gün arasında genellikle skar ile iyileşirler(62,63).

Herpetiform Ülserler: 1-2 mm boyutunda birleşme eğiliminde sayıca 10-100 adet kadar olabilen bu lezyonlar Herpes simpleks virüs lezyonlarına benzerdir. Genellikle iyileştiklerinde skar bırakırlar(35,62,63).

Tekrarlayan oral aftların Çölyak hastalığı, vitamin B12 eksikliği, folik asit eksikliği, sistemik lupus eritematosus, özellikle crohn olmak üzere inflamatuvar barsak hastalıkları, Herpes virüs enfeksiyonlarında da görülebildiğini akılda tutmak gerekir(62).

2.1.4.1.2. Genital ülser

Yaklaşık %90 oranında görülen genital ülserler BH’nda en sık görülen ikinci semptomdur. Erkeklerde en sık skrotum, kadınlarda labium majörde görülen bu lezyonlar kasık, penis, perianal bölge ve perineye kadar olan alanda görülebilirler. Deride görülen papülopüstüler lezyonlara benzerler. Yaklaşık 2-4 haftada iyileşirler. Oral aftlardan farklı olarak daha geniş ve derin olup sıklıkla skar bırakarak iyileşirler. Şiddetli ağrı ile birlikte olup fistül, disparoni, striktürlere neden olabilirler. Genital ülserlerin herpes simpleks virüs, sifiliz şankırı, şankroid, eritema multiforme ve fiks ilaç erüpsiyonundan ayırım yapılması gereklidir.(28,35,64).



Resim 1: Genital ülser (Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji A.B.D fotoğraf arşivinden alınmıştır)

2.1.4.1.3. Papülopüstüler Lezyonlar

BH tanı kriterleri arasında da yer alan ve BH'nda yaklaşık %70-90 arasında görülen bu lezyonlar akne vulgaris görünümündedirler. Basit akne lezyonlarından farklı yerleşim yerlerinde görülürler. Sıklıkla gövdede görülen bu lezyonlar erkeklerde daha fazla görülme eğilimindedir. Tipik olarak artrit semptomlarının eşlik ettiği hastalarda daha yaygın olarak görülmektedirler. Papül şeklinde başlayıp birkaç günde püstülize olurlar(28,35,65).



Resim 2: Papülopüstüler lezyonların iyileşme sürecinde görüntüsü (Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı Kliniği'nden Prof. Dr. Ali ŞAHİN'in fotoğraf arşivinden alınmıştır).

2.1.4.1.4. Paterji Reaksiyonu

BH tanı kriterleri arasındadır ve BH'nda yaklaşık %30-80 oranında pozitif görülebilir. Paterji reaksiyonu, kutanöz travmaya karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonu olup 20-25 gauge iğne ile ön kolda 45 derecelik açıyla derinin delinmesi sonrası 24-48 saat içinde gelişen reaksiyondur. Enjeksiyon yerinde eritemli papülopüstüler lezyonlar gelişmesi pozitif olarak kabul edilir (papül>2mm). Paterji testinin BH'ndaki duyarlılığı yaklaşık %60 ve özgüllüğü %87 olmasına rağmen, son zamanlarda daha düşük hassasiyeti olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Papülopüstüler lezyonları olan hastalarda paterji pozitifliğinin daha sık görüldüğü çalışmalar mevcuttur(28,35,62,63).



Resim 3: Pozitif Paterji Testi görüntüsü (Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı Kliniği'nden Prof. Dr. Ali ŞAHİN'in fotoğraf arşivinden alınmıştır).

2.1.4.1.5. Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar

Sıklıkla pretibial bölgede görülen bu lezyonlar ağrılı eritemli nodüllerdir. BH'nda %15-78 oranında ve kadınlarda daha sık görülürler. Özellikle genç hastalarda görülür. Pretibial bölge dışında daha az görülmekle birlikte baş, boyun, kollar, uyluk, gluteal bölgede de olabilir. Genellikle pigmentasyon bırakarak iyileşirler. İdiopatik eritema nodozum ve sekonder nedenlerden histopatolojik olarak vaskülitin daha fazla görülmesiyle ayırt edilir(28,35).



Resim 4: Eritema nodozum (Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji A.B.D fotoğraf arşivinden alınmıştır)

2.1.4.1.6. Yüzeyel Tromboflebit

BH'nda %15-30 arasında görülür ve erkeklerde daha sıktır. Yüzeyel tromboflebit en sık tibia da görülür ve ağrılı, eritematöz deri altı nodüllerle karakterizedir. Tromboflebit eritema nodozum ile karıştırılabilir ancak ultrasonografi ile ayırt edilebilir. Bazen derin ven trombozu başlangıcına işaret edebilir(28,35).

2.1.4.2. Oküler Lezyonlar

Behçet hastalarının %40-60 kadarında görülen göz bulguları tanıda majör kriterlerdendir. BH'nın göz tutulumu tipik olarak ağrısız, bilateral panüveit veya nongranülomatoz posterior üveit şeklindedir. Tekrarlayan üveit atakları görme keskinliğinde azalmaya ve hatta körlüğe neden olabilir. Görme kaybı sıklığı immünsüpresif tedavilerin gelişmesiyle azalmıştır. Retinit, retinal ven tıkanıklığı, glokom, hipopiyonlu yaygın vitrit, katarakt, retina dekolmanı da BH'nda görülen göz bulgularıdır(28,35,46).



Resim 5: Üveit (Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı Kliniği'nden Prof. Dr. Ali ŞAHİN'in fotoğraf arşivinden alınmıştır).

2.1.4.3. Artiküler Bulgular

Artrit ve artralji BH'nda %60'a oranında görülür. BH'de görülen artrit tipik olarak eroziv olmayan, inflamatuvar, simetrik veya asimetrik şekildedir. Oligoartiküler veya monoartiküler olup, poliartiküler formları da olabilir. Sıklıkla diz, dirsek, bilek ve el eklemleri tutulur. Sinovyal sıvı analiz edildiğinde nonspesifik inflamatuvar sinovit bulguları görülür. Genellikle birkaç haftada deformite bırakmadan iyileşir fakat nadiren romatoid artrite benzer şekilde inflamasyon görülebilir. Daha az sıklıkla spondiloartropatlere benzer şekilde kronik artrit görülür. BH'nda aksiyel tutulum nadirdir. Papülopüstüler kutanöz lezyonların varlığında artmış eklem tutulumu insidansı artmıştır. (28,35).

2.1.4.4. Nörolojik Bulgular

Behçet hastalığında nörolojik tutulum %5-10 arasında görülür. Parankimal ve parankimal olmayan tutulum olabilir. %80 parankimal tutulum olup sıklıkla beyin sapını etkiler. Daha az sıklıkta (%20) olmak üzere bazal ganglia, serebellum da etkilenebilir. Hastalar baş ağrısı, davranış bozuklukları, sfinkter bozuklukları, depresyon, ataksi semptomları ile gelebilir(35,66)

BH'nın bir başka nörolojik tutulumu da sinüs ven trombozu olup baş ağrısı, papil ödem bulguları, intrakraniyal hipertansiyon ile kendini gösterir. Beyin omurilik sıvısı nonspesifiktir, yüksek preotein ve hücre içerir(35,66).

2.1.4.5. Kardiyovasküler Bulgular

BH'nin vasküler tutulumu genç erkek hastalarda daha sık görülmektedir. Arter tutulumu daha az yaygındır; bununla birlikte, pulmoner arter anevrizması önemli bir mortal komplikasyondur (28).

BH, büyük küçük tüm damarları tutabilen bir vaskülitir. Tromboz eğiliminin temel nedeninin damar duvarını etkileyen inflamasyon olduğu düşünülmektedir. Vasküler lezyonlar BH'nın yaklaşık dörtte birinde gelişir. Venöz tutulum sık görülmesine rağmen trombüsün endotele sıkı tutunması nedeniyle tromboemboli riski düşüktür. Hastalık; yüzeysel tromboflebit, derin ven trombozu, suprahepatik venlerin trombozu ile Budd-Chiari sendromu, sinüs ven trombozu gibi tutulumlarla gelebilir(35,66).

BH, en sık pulmoner arterde olmak üzere tüm arterlerde anevrizmalara neden olabilir; ayrıca pulmoner arterde anevrizmaya neden olabilen tek vaskülitir(35,66).

BH'nda koroner vaskülit, perikardit, miyokardit, kapak lezyonları, koroner ve ventriküler anevrizmalar ve intrakardiyak trombüs bildirilmiş olup bunlar prognozun kötü gideceğinin işaretidir (66,67). Pulmoner anevrizma dışında periferik pulmoner arterlerde trombozlar; akciğerde nodül, kavite, konsolidasyon görülebilir. Yine plevral ve perikardiyal effüzyon, pulmoner hipertansiyon görülebilir (35,68).



Resim 6: Behçet hastalığına bağlı gelişmiş Budd-Chiari sendromunda venöz kolateraller (Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı Kliniği'nden Prof. Dr. Ali ŞAHİN'in fotoğraf arşivinden alınmıştır).

2.1.4.6. Gastrointestinal Bulgular

BH'nda gastrointestinal bulgular %5-30 arası bir sıklıkta görülür. Japonya ve Akdeniz ülkelerinde yaygındır. Crohn hastalığında da ekstraintestinal tutulumların olması nedeniyle Behçet hastalığının gastrointestinal tutulumu ile Crohn ayrımı yapmak zordur. Karın ağrısı ve ishal ile gelen hastada gastrointestinal ülserler ileoçekal bölge tutulumunda perforasyona neden olabilir(35,66).

2.1.4.7. Genitoüriner Sistem Tutulumu

Behçet hastalığında sık olmamakla birlikte glomerülonefritler, AA tipi amiloidozla beraber nefrotik sendrom görülebilir. Epididimit Behçet hastalığının iyi bilinen bir semptomudur. Mesane tutulumunda işeme disfonksiyonuna neden olabilir (25,66).

2.1.5. Tanı

Behçet hastalığı tanısında özgül laboratuvar bulgusu yoktur. Hastalığın tanısı anamnez ve fizik muayene ile konulur. “Uluslararası Çalışma Grubu Kriterleri (ISG)” (Tablo 1) ve “Uluslararası Behçet Hastalığı Tanı ve Sınıflama Kriterleri (ICBD)” (Tablo 2) yaygın olarak kullanılan tanı kriterleridir. ISG tanı kriterleri %95 duyarlılık %98 özgüllüğe sahipken ICBD %94,8 duyarlılık ve %90,5 özgüllüğe sahiptir(35,69).

Tablo 1: Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) Tanı Kriterleri

1. Rekürren oral aftlar: Senede minimum 3 kere hasta veya hekimin gözlemlediği minör aft, majör aft veya herpetiform ülser Rekürren oral aftlarla birlikte aşağıdaki bulgulardan en az 2 tanesinin varlığında tanı konulur.
2. Rekürren genital ülser: hasta veya doktorun gözlemlediği aftöz ülser veya skar
3. Göz tutulumu: Ön veya arka üveit veya oftalmolog tarafından tespit edilen retinal vaskülit
4. Deri tutulumu: Papülopüstüler lezyonlar, psödofolikülit, eritema nodozum, ergenlik döneminde olmayan ve steroide bağlı olmayan akneiform lezyonlar
5. Paterji testi pozitifliği

Tablo 2: Uluslararası Behçet Hastalığı Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri (ICBD)

Bulgu/ Klinik	Puan
Göz tutulumu	2
Genital ülser	2
Oral aft	2
Deri lezyonları	1
Nörolojik tutulum	1
Vasküler tutulum	1
Paterji testi pozitifliği	1

4 puan ve üzeri ile tanı konulur.

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

BH’na özgü tanısal bir laboratuvar belirtici yoktur. Yaklaşık %15 hastada lökositöz veya kronik hastalık anemisi görülebilir. Hastalık aktivasyonunda akut faz reaktanlarında artış olabilir fakat hastalık aktivitesini göstermeyebilir. Akut faz reaktanlarında artış mukokutanöz bulgularda beklenmez. Organ tutulumlarında; örneğin nörolojik parankim tutulumunda beyin omurilik sıvısında interlökin (IL)-6

düzeyleri artabilir. Eşlik eden romatolojik hastalık yoksa antinükleer antikor, romatoid faktör, antinötrofilik antikorlar, antikardiyolipin antikor saptanmaz (35,66).

2.1.7. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Behçet hastalarında kullanılan belirli bir laboratuvar parametresi, hastalığın tanısına özgü belirteci bulunmayışı aktivitesini değerlendirmede klinik skorlama sistemlerine ihtiyaç doğurmuştur. 2006 yılında Behçet Hastalığı Uluslararası Bilimsel Komitesi için oluşturulan Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formunda hastaların son 4 haftadaki baş ağrısı, oral ülser, genital ülser, deri lezyonları, eklem tutulumu, gastrointestinal semptomları, nörolojik semptomları, göz bulguları, büyük damar tutulumu, hastanın hastalığıyla ilgili memnuniyet derecesi değerlendirilir. Bu bulgulara göre puanlama yapılarak hastalık aktivitesi standardize edilmeye çalışılmıştır (70).

Bir diğer skorlama sistemi olan Behçet Sendromu Aktivite Skoru'nda hastalığın klinik bulgularından oluşan oral aft, genital ülser, papülopüstüller lezyonlar, karın ağrısı, göz bulguları, damar tutulumuna hastanın şikâyet derecesine göre puanlama yapılarak skorlanır (70).

2.1.8. Tedavi

BH'nda tedavinin amacı ataklarda inflamasyonu kontrol altına almak ve organ hasarını önlemektir. Organ tutulumu ve derecesine göre tedavi ayarlanır.

2.1.8.1. Mukokutanöz lezyonların tedavisi

Mukokutanöz lezyonların tedavisinde semptom şiddetine göre topikal krem (örneğin: triamsinolun asetonid), kolşisin günde 1-2 mg kullanılır. Kolşisin yine eritema nodozum ve genital ülserlerde hafif ve orta şiddetli tutulumlarda önerilir. Dirençli mukokutanöz tutulumlarda talidomid etkili bir seçenek olmasına karşın yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır. Azatiyoprin, sık tekrarlayan oral ve genital ülserlerde atakları baskılamada etkili bir ajandır. Adalimumab, etanersept, infliksimab gibi anti tümör nekrozis faktör (anti-TNF) etkili ilaçların yapılan bazı

Çalışmaların sonucunda dirençli mukokutanöz tutulumlarda etkili oldukları düşünölmüştür (66,71,72).

2.1.8.2. Eklem bulgularının tedavisi

Artrit ataklarında kolşisin genellikle fayda sağlar. Gerekirse kısa süreli steroid, azatioprin tercih edilebilir. Sık tekrarlayan artrit ataklarında sülfasalazin, azatiyoprin, TNF- α antagonistleri ile tedavi düşünölebilir (66,73–75).

2.1.8.3. Göz tutulumunun tedavisi

Posterior üveit atakları için yüksek doz steroidle birlikte azatiyoprin ilk basamak tercihler olup hastalığın şiddetine göre bu kombinasyona siklosporin ya da TNF- α antagonisti eklenebilir. Azatiyoprin 2,5 mg/kg/gün dozunda kullanılır ve etkisi en erken 3 ayda başlar. Siklosporin 4-5 mg/kg'dan daha düşük dozda kullanılır; üveit atak sıklığı ve şiddetini azaltır. Özellikle nefrotoksisite açısından dikkatli olunmalıdır. TNF- α antagonistleri üveit ataklarında baskılamada etkilidir. Tedaviye direnç durumlarında TNF- α antagonistleri arasında değişiklik yapılabilir (66,73,75–77).

2.1.8.4. Nörolojik tutulumda tedavi

Nörolojik parankim tutulumunda kortikosteroidler, azatioprin, siklofosfamid, metotreksat ve TNF- α antagonistleri tercih edilebilir. Dural sinüs trombozunda kortikosteroid kullanılabilir. Nörolojik tutulumda siklosporin önerilmez; bulguları artırabilir (66,73,75,76).

2.1.8.5. Kardiyovasküler tutulum tedavisi

Vasküler tutulumlarda steroid ve azatiyoprinin tromboz ataklarını azalttığı gösterilmiştir. BH'nda venöz tromboz tedavisinde antikoagölan tedavi hala tartışmalı bir konu olup tekrarlayan trombozu olan dirençli vakalarda arteriyel anevrizmalar dışlandıktan sonra başlanmalıdır. Arteriyel anevrizmalarda yüksek doz steroidle birlikte siklofosfamid kullanılır. BH'nda pulmoner anevrizmalar daha çok bilateral ve tekrarlama eğiliminde olduğu için cerrahi işlem genellikle önerilmez. Mecburi yapılan müdahalelerde cerrahi immünsüpresif tedavi ile desteklenmelidir (35,66,78).

2.1.8.6. Gastrointestinal tutulumda tedavi

BH'nda gastrointestinal tutulumun şiddetine göre sülfasalazin, 5-aminosalisilik asit, azatiyoprin, kortikosteroid, TNF- α antagonistleri tercih edilebilir (35,66,73).

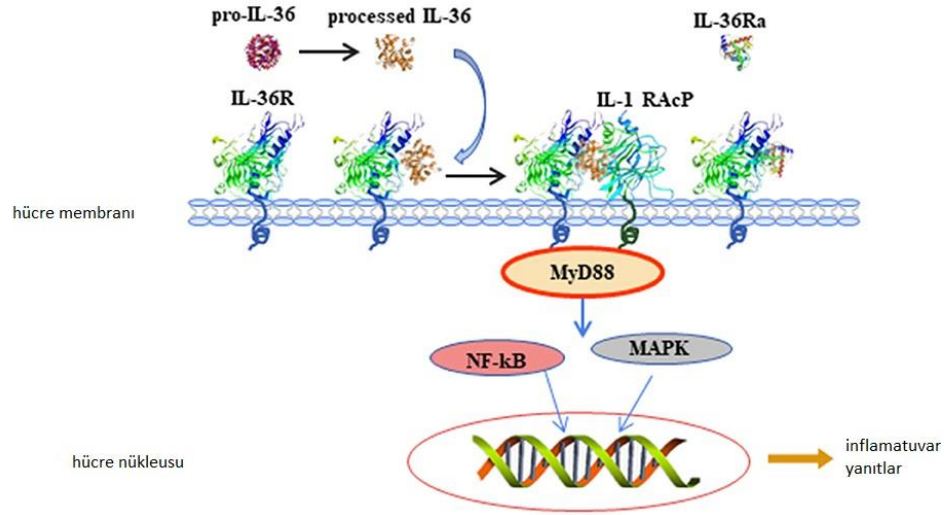
2.1.9. Hastalık Seyri ve Prognoz

Behçet hastalığının seyri cinsiyet ve yaştan etkilenmektedir. Erken yaş başlangıç ve cinsiyetin erkek olması hastalığın daha fırtınalı bir seyrinin olacağını gösterir. Mukokutanöz bulgularla seyreden hastalarda prognoz daha iyi iken vasküler ve nörolojik tutulum ile seyreden hastalar daha kötü prognoza sahiptir (35,66).

2.2 İNTERLÖKİN-36 BETA,İNTERLÖKİN-36 GAMA, İNTERLÖKİN-36 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ

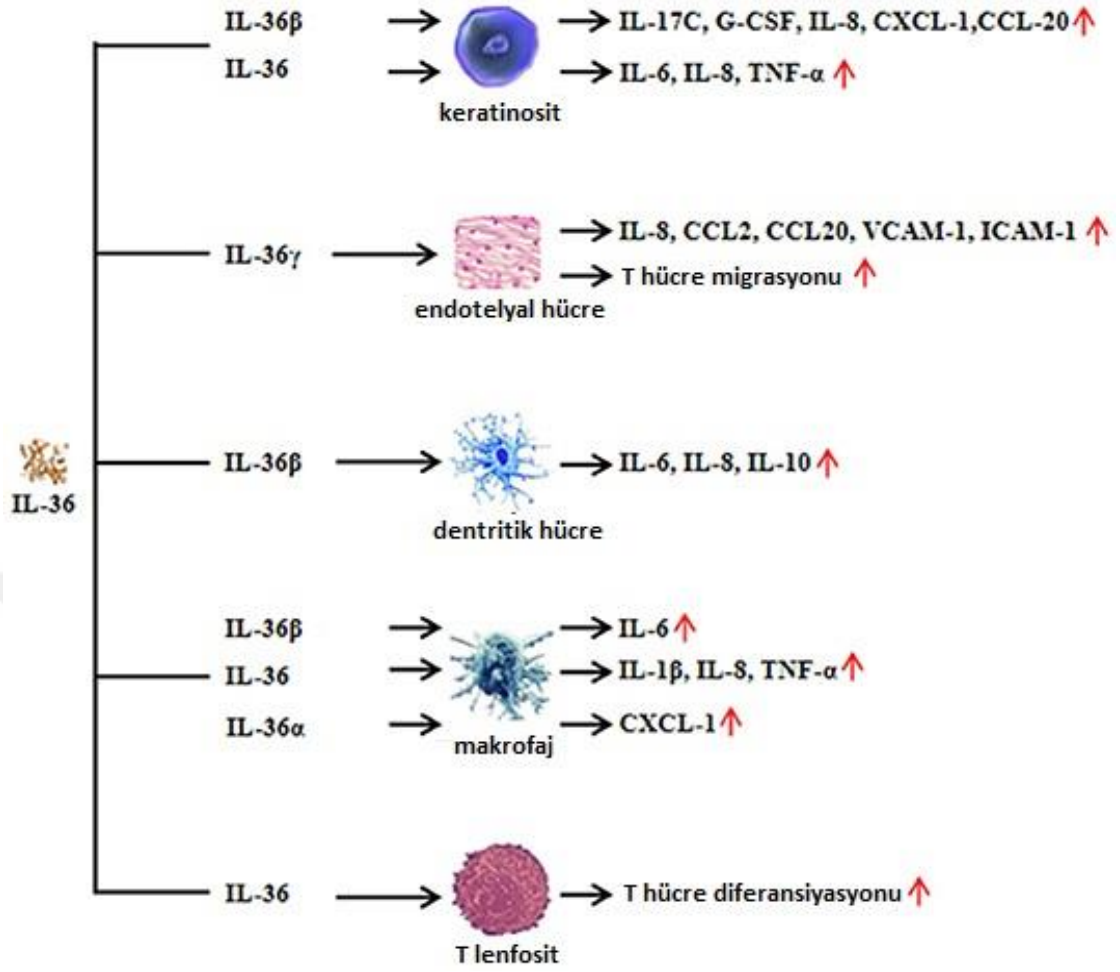
IL-1 süper ailesinin bir üyesi olan IL-36 α , IL-36 β ve IL-36 γ olarak adlandırılan agonistlerden; IL-36Ra olarak adlandırılan bir antagonistten oluşur. İnsanda IL-36'yı kodlayan genler 2. kromozomda bulunur. IL-36Ra, IL-36RN geni tarafından kodlanır ve reseptör antagonisti olarak işlev görür (7,8).

Keratinositlerde, T hücrelerinde, bağırsak ve akciğerde eksprese edilen IL-36 proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin homeostazında rol oynar. IL-36 agonistleri IL-36R ve IL-1RAcP (IL-1 reseptör aksesuar proteini)'ye bağlanarak adaptör proteini miyeloid farklılaşmış protein 88 (MyD88), mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) ve nükleer faktör-kappa B(NF- κ B) sinyal yollarını aktifleştirir. Bu yollar da immün hücre aktivasyonu, antijen sunumu, proinflamatuvar faktörlerin üretimi için hedef genlerin düzenlenmesini uyarır (Şekil 2)(9).



Şekil 2: IL-36 üzerinden inflamatuvar yanıtın indüklenmesi

IL-36 keratinositlerden IL-17C, granülosit koloni stimüle edici faktör(G-CSF), IL-8 ve diğer kemokinlerin ekspresyonunu uyarır. Ayrıca keratinositlerden IL-17 ve TNF- α ile sinerji göstererek IL-6, IL-8 ve TNF- α ekspresyonunu da uyarır. IL-36 γ , endotel hücrelerinden IL-8, CCL-2, CCL20, VCAM-1, ICAM-1 ekspresyonunu indükler, ayrıca T hücre gelişimini uyarır. Bu yolla endotel hücresi ve keratinositlerde inflamatuvar olayları regüle eder. IL-36 β , dentritik hücrelerden IL-6, IL-8, IL-10 ekspresyonunu indükler. Ayrıca IL-36 β , IL-36, IL36 α ; makrofajlardan IL-6, IL1 β , IL-8, TNF- α , CXCL-1 salınımını uyarır (Şekil 3)(9,79–84).



Şekil 3: IL-36'nın hücrelerdeki fonksiyonel rolü

Son yıllarda IL-36, enflamatuvar hastalıklardaki disregülasyonu nedeniyle büyük ilgi görmüştür. SLE, psoriasis, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları, primer sjögren sendromunda IL-36 ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur(9).

Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SLE hastalarında anlamlı IL-36α ve IL-36γ ekspresyon artışı; ayrıca IL-36Ra düşüklüğünü gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yine bu çalışmalarda IL-36α ve IL-36γ yüksekliği SLE hastalık aktivitesi ile korele olduğu da gösterilmiştir. IL-36 artışı; TNF-α, IFN-γ, IL-4, IL-17, IL-6, IL-8 gibi SLE'de inflamasyonu geliştiren sitokinlerin üretimini uyarmıştır (9,85–88).

Psöriazis hastalarında serum IL-36 düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştıran çalışmalarda hastalarda artışın fazla olduğu ve seviyelerinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. IL-36 reseptör antagonistini kodlayan

IL36RN genindeki mutasyon “interlökin-36 reseptör antagonisti” şeklinde adlandırılan jeneralize püstüler psöriazis ile ilişkilendirilmiştir (89–91).

Başka bir çalışmada RA hastalarında sinovyalardan alınan örneklerle IL-36 α , IL-36 RA ve IL-36R düzeyleri çalışılmıştır. IL-36 α ekspresyonunu sağlıklı kontrollere göre yüksek seviyelerde olması romatoid artrit patogeneğinde IL-36’nın önemli bir faktör olduğunu gösterir. IL-36 salınması ile IL-6 ve IL-8 üretimi uyarılmıştır (9,92).

İnflamatuvar barsak hastalığında mukozadan alınan biyopsilerde IL-36 α ve IL-36 γ düzeylerinde artışın gösterildiği çalışmalar mevcuttur. IL-36 α ve IL-36 γ ekspresyonunun uyarılması, bağırsak epitel hücrelerinde kemokin ve akut faz proteinlerini indükleyerek MyD88, MAPK ve NF- κ B sinyal yollarını aktifleştirmiş; bu şekilde kolonda inflamasyonu artırmıştır (93–96).

Bahsettiğimiz inflamatuvar hastalıklar gibi Behçet hastalığının etyopatogeneğinde de inflamatuvar-proinflamatuvar yolların aktivasyonu önemlidir. Behçet hastalığında IL-36 ile ilgili daha önce yapılmış tek bir çalışma bulunmaktadır. Fazla sayıda hasta ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Burada anlattıklarımızdan yola çıkarak çalışmamızda amacımız; IL-36 β , IL-36 γ ve IL-36 Ra düzeylerini BH’nda çalışarak bunların etyopatogeneze katkısını araştırmaktır.

3. MATERİYAL VE YÖNTEM

Çalışmamız Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'na başvuran Behçet hastalarının klinik, anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları değerlendirilerek yapılmıştır. Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 08.02.2022 tarihli 2022-02/03 karar no'lu onay alınarak yapılan çalışmamız 2022-2023 tarihleri arasında yürütülmüştür. T-2022-976 no'lu projemize Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından mali destek sağlanmıştır.

3.1. Hastalar ve Sağlıklı Kontrol Grubu

Çalışmamıza başlamadan önce yapılan istatistiksel değerlendirmede $\alpha=0,05$, $\beta=0,10$, $1-\beta=0,90$ alındığında her bir gruba 80 birey alınmasına karar verilmiş olup testin gücü $p=0,9856$ bulunmuştur. Çalışmaya 15.03.2022 ile 15.09.2022 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Ana Bilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'na başvuran 80 Behçet Hastası ve 80 sağlıklı kontrol grubu gönüllü olarak dahil edilmiş olup veri yetersizliği ile 4 hasta, 4 sağlıklı kontrol grubu çalışma dışı bırakılmıştır. İstatistiksel çalışmamız 76 Behçet Hastası, 76 sağlıklı kontrol grubu ile yapılmıştır.

3.2. Çalışma İçin Alınma Kriterleri

1. 18 yaş üzerinde olması
2. Hasta grubu için Uluslararası Behçet Hastalığı Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri (ICBD)'ne göre tanı almış olması
3. Bilgilendirilmiş onam formunu okuyup imzalamış olması, çalışmaya katılmayı kabul etmiş olması

3.3. Çalışma İçin Dışlama Kriterleri

1. 18 yaşın altında olması
2. Çalışma sırasında aktif enfeksiyon bulgularının olması
3. Kanser öyküsünün olması veya aktif kanser bulunması
4. Çalışmaya katılmayı reddetmiş olması

3.4. Verilerin Toplanması

Veriler Behçet Hastalığı tanısı alan gönüllülerden poliklinik başvurusu sırasında hastalığın pozitif ve negatif klinik bulguları, aktif hastalığa ait pozitif bulguları, tanı yaşı, aktif enfeksiyon bulguları, kullandığı ilaçlar, ek hastalıkları sorgulanarak ve laboratuvar bulguları hasta dosyalarından analiz edilerek elde edildi. Sağlıklı kontrol grubu için gönüllülerden ek hastalıklar ve bulgular dışlanarak hasta dosyalarından laboratuvar bulguları analiz edilerek elde edildi.

3.5. Laboratuvar Ölçümleri

Çalışma yaptığımız dönem içerisinde Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Ana Bilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'na başvuran gönüllü Behçet hastası ve sağlıklı kontrol grubundan interlökin-36 beta, interlökin-36 gama, interlökin-36 reseptör antagonisti düzeyleri çalışılması amacıyla uygun tüplere periferik venden kan alındı. Alınan kanlar 5000 G'de 15 dakika santrifüj edilerek ependorf tüpü içerisinde -20 derecede muhafaza edildi. İnterlökin 36 beta, interlökin 36 gama, interlökin 36 reseptör antagonisti için BT Lab® marka ELİSA kitleri kullanıldı. ELİSA kitlerinin çalışılması amacıyla, 0.5 ml pipet ucuyla birlikte HandyStep®S marka elektronik tekrarlamalı pipet kullanıldı. Ek olarak poliklinik başvurusunda çalışılan rutin tetkikler içerisinde beyaz küre, sedimentasyon, CRP (c reaktif protein) parametreleri dosyalar taranarak verilere eklendi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS 26.0 paket program kullanılarak değerlendirilmiştir. Kolmogorov-Smirnov testi ile verilerin normal olup olmadığı incelenmiştir. Verilerin dağılımları normalden gelmediği için analizlere non-parametrik testlerle devam edilmiştir. Bağımsız iki grup karşılaştırması için Mann-Whitney U, ikiden fazla bağımsız grup için Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Kategorize edilmiş değişkenlerin karşılaştırılması için çapraz tablo ve Ki-Kare testlerinden yararlanılmıştır. Yanılma düzeyi ise $p < 0,05$ anlamlı olarak alınacaktır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmamız için 2022-2023 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'na başvuran, 18 yaş üstü; Behçet Hastalığı Uluslararası Tanı Kriterleri'ni karşılayan 76 Behçet hastası ve 76 sağlıklı kontrol gönüllü olmak üzere 152 kişi dahil edildi.

Behçet hastası grubunda 43 kadın (%56,6), 33 erkek (%43,4) bulunmakta olup sağlıklı kontrol grubunda 39 kadın (%51,3), 37 erkek (%48,7) bulunmaktaydı. Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda kadın ve erkek sayıları istatistiksel açıdan tutarlıydı. Aralarında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 3).

Tablo 3: Hasta ve Kontrol Grubunda Cinsiyete Göre Dağılım

		Grup			Test
			Kontrol	Hasta	
Cinsiyet	Kadın	n	39	43	82
		%	51,3	56,6	53,9
	Erkek	n	37	33	70
		%	48,7	43,4	46,1
	Toplam	n	76	76	152
		%	100,0	100,0	100,0

Araştırma kapsamındaki hastalara ait yaş dağılımının Behçet hastalığı olan ve olmayanlara göre farklılığının istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını kontrol etmek için yapılan Mann-Whitney U testi sonucuna göre, yaş düzeylerinde Behçet hastalığı olan ve olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Behçet hastalarının yaş ortalaması 36,7; sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 38,4 olarak saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Yaş Düzeylerinin Grup Değişkenine Göre Farklılık Analizi

	Grup	n	$\bar{X}$	p
Yaş	Kontrol	76	36,76	,323
	Hasta	76	38,45	

Ölçümler normal dağılım göstermemektedir ($p<0,05$). Analizlere non-parametrik testlerle devam edilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5: Ölçümlere Ait Normal Dağılım Analizi ve Betimsel İstatistik Sonuçları

	Kolmogorov-Smirnov	p	Min	Max	Med.	S.S.
Yaş	,096	,002	21	72	36,00	10,15
Sedimentasyon	,225	,000	2	53	6,00	10,20
CRP	,313	,000	1	11	1,00	2,09
Beyaz	,162	,000	3000	15000	7000,0	1762,07
IL-36 γ	,242	,000	30	9875,5	1769,3	2615,94
IL-36 β	,254	,000	0,5	167,5	23,36	36,59
IL-36 RSPT ANT	,170	,000	11,6	1174,4	201,55	218,23

(Min: minimum, Max: maximum, Med: Medyan, S.S.: standart sapma)

4.2. Klinik Özellikler

Çalışmamıza dahil edilen Behçet hastalarının tanı tarihlerinden itibaren veya takiplerde gelişen hastalık için pozitif tanı kriterleri olan klinik parametreler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. 76 hasta içerisinde 73 hastada oral aft (%96,1), 40 hastada genital ülser (% 52,6), 36 hastada üveit (% 47,4), 27 hastada paterji pozitifliği (%35,5), 48 hastada papülopüstüler lezyon (% 63,1), 14 hastada eritema nodosum (% 18,4), 53 hastada artrit (% 69,7), 16 hastada vasküler tutulum (% 21,1), 12 hastada nöro Behçet (% 15,8), 5 hastada entero-Behçet (% 6,6) saptanmıştır. 17 hastamızda oral aft, 7 hastamızda genital ülser, 7 hastamızda papülopüstüler lezyonlar, 12 hastamızda artrit çalışma sırasında kan aldığımız dönemde aktifti. Ayrıca 50 hastada (% 65,8) HLA B51 pozitifliği mevcuttur. 12 hastamıza ankilozan spondilit, 6 hastamıza FMF, 2 hastamıza da FMF ve ankilozan spondilit (AS) eşlik etmekteydi (Tablo 6).

Tablo 6: Behçet Hastaları Arasında Klinik Semptomların Dağılımı

ORAL AFT	n	%
Var (Aktif)	17	22,4
Var	56	73,7
Yok	3	3,9
GENİTAL ÜLSER	n	%
Var (Aktif)	7	9,2
Var	33	43,4
Yok	36	47,4
ÜVEİT	n	%
Var	36	47,4
Yok	40	52,6
PATERJİ	n	%
Pozitif	27	35,5
Negatif	20	26,3
Yapılmamış	29	38,2
PAPÜLOPÜSTÜLER LEZYON	n	%
Var (Aktif)	7	9,2
Var	41	53,9
Yok	28	36,8
ERİTEMA NODOZUM	n	%
Var (Aktif)	1	1,3
Var	13	17,1
Yok	62	81,6
ARTRİT	n	%
Var (Aktif)	12	15,8
Var	41	53,9
Yok	23	30,3
VASKÜLER TUTULUM-TROMBOZ	n	%
Var	16	21,1
Yok	60	78,9
NÖROBEHÇET	n	%
Var	12	15,8
Yok	64	84,2
ENTEROBEHÇET	n	%
Var	5	6,6
Yok	71	93,4
HLA B51	n	%
Pozitif	50	65,8
Negatif	12	15,8
Yapılmamış	14	18,4
Ek Hastalıklar	n	%
Yok	56	73,7
Ankilozan Spondilit	12	15,8
FMF	6	7,9
AS/FMF	2	2,6

Araştırma kapsamındaki hastalara ait IL-36 β ve IL-36 reseptör antagonisti düzeylerinin hasta ve sağlıklı kontrol grubundaki farklılığı istatistiksel olarak %95 güven seviyesinde anlamlı bulunmuştur($p<0,05$) (Tablo 7).

Çalışmamızda IL-36 β düzeyi ortalaması hasta grubunda 33 ± 28 , kontrol grubunda 48 ± 42 olarak bulunmuştur. IL-36 β düzeyleri hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre düşük seviyelerde gözlenmiş olup istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmuştur ($U=2185,0$; $p<0,05$) (Tablo 7).

Çalışmamızda IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri hasta grubunda 301 ± 212 , kontrol grubunda 222 ± 217 olarak bulunmuştur. IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olarak tespit edilmiş olup istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmuştur ($U=1819,0$; $p<0,05$) (Tablo 7).

IL-36 γ düzeyleri hasta grubunda 2670 ± 2255 kontrol grubunda 3158 ± 2927 olarak bulunmuştur. IL-36 γ düzeylerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır($p>0,05$). İstatistiksel değerlendirmede anlamlı saptanmasa da çalışmamızdaki hasta grubunda IL-36 γ düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7: Behçet hastaları ve kontrol grubunda IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeyleri

	Grup	n	$\bar{X}$	s.s	Sıra Ort	U	p
IL-36 γ	Kontrol	76	3158,77	2927,42	75,35	2800,5	,747
	Hasta	76	2670,86	2255,47	77,65		
IL-36 β	Kontrol	76	48,24	42,08	85,75	2185,0	,010*
	Hasta	76	33,23	28,48	67,25		
IL-36 Ra	Kontrol	76	222,86	217,77	62,43	1819,0	,000*
	Hasta	76	301,11	212,97	90,57		

* $p<0,05$

Çalışmamızda HLA B51 pozitifliği 50 hastamızda mevcuttu. 12 hastada negatif, 14 hastada HLA B51 çalışılmamıştı. HLA B51 pozitif olan hastalar ile negatif olanlarda (yapılmamış olanlar pozitif veya negatif olabileceği için dahil edilmedi) interleokin düzeylerinin farklılığı istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8: IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin HLA B51 Durumuna Göre Farklılık Analizi

	HLA B51	n	$\bar{X}$	s.s	Sıra Ort	p
IL-36 γ	Pozitif	50	2751,47	2330,39	30,88	,581
	Negatif	12	3032,57	2506,04	34,08	
IL-36 β	Pozitif	50	34,88	29,69	31,00	,656
	Negatif	12	36,66	32,11	33,58	
IL-36 Ra	Pozitif	50	310,73	230,30	30,89	,587
	Negatif	12	331,34	214,96	34,04	

Araştırma kapsamındaki hastalara ait interlökin düzeyleri oral aftı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hastalara ait interlökin. düzeyleri oral aftının aktif olup olmama durumuna göre karşılaştırıldığında IL-36 γ düzeylerinin farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($U=300,0$; $p<0,05$) . Oral aftı aktif olan hastalarda IL-36 γ düzeylerinin aktif olmayanlara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 9).

Oral aftı aktif olan ve olmayanlarda IL-36 β düzeylerinin farklılığı istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmuştur ($U=255,5$; $p<0,05$) . Oral aftı aktif olan hastalarda IL-36 β düzeylerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 9).

IL-36 reseptör antagonisinin oral aftın aktif olması değişkenine göre farklılığı istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 9).

Oral aftı aktif olan hastalarda IL-36 γ düzeyleri 2057 ± 2285 ; oral aftı aktif olmayanlarda 2853 ± 2258 şeklinde saptanmış olup oral aftı. aktif olanlarda aktif olmayanlara göre düşük seviyelerde saptanmıştır (Tablo 9).

Oral aftı aktif olan hastalarda IL-36 β düzeyleri 24 ± 26 ; oral aftı aktif olmayanlarda 35 ± 28 olarak saptanmış olup oral aftı aktif olanlarda aktif olmayanlara göre düşük seviyelerde saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Oral Aft Olan Hastalarda IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Aktivlik Durumuna Göre Farklılık Analizi

	Oral Aft	n	$\bar{X}$	s.s	Sıra Ort	U	p
IL-36 γ	Var (Aktif)	17	2057,71	2285,69	26,65	300,0	,022*
	Var	56	2853,48	2258,76	40,14		
IL-36 β	Var (Aktif)	17	24,04	26,59	24,03	255,5	,004*
	Var	56	35,58	28,19	40,94		
IL-36 Ra	Var (Aktif)	17	235,28	151,77	28,50	331,5	,059
	Var	56	322,03	226,28	39,58		

*p<0.05

Genital ülseri olan hastalar ile olmayanlarda interlökin düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Araştırma kapsamındaki hastalara ait interlökin düzeylerinin genital ülserinin aktif olup olmamasına göre yapılan karşılaştırma sonucunda istatistiksel değerlendirmede anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 10).

Tablo 10: Genital Ülser Olan Hastalarda IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Aktivlik Durumuna Göre Farklılık Analizi

	Genital Ülser	n	$\bar{X}$	s.s	Sıra Ort	p
IL-36 γ	Var (Aktif)	7	2878,09	3429,55	20,57	1,000
	Var	33	2694,86	2412,93	20,48	
IL-36 β	Var (Aktif)	7	37,48	43,29	17,71	,507
	Var	33	32,65	29,89	21,09	
IL-36 Ra	Var (Aktif)	7	317,63	219,76	21,86	,754
	Var	33	289,00	233,01	20,21	

Araştırma kapsamındaki hastalara ait interlökin düzeylerinin üveit olup olmamasına göre farklılığı istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Üveiti olan hastalar ile olmayanlarda interlökin düzeylerinde istatistiksel değerlendirmede anlamlı farklılık olmasa da çalışmamızda IL-36 γ , IL-36 β ve IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri üveiti olan hastalarda olmayanlara göre düşük saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11: IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Üveit Olma Durumuna Göre Farklılık Analizi

	Üveit	n	$\bar{X}$	s.s	Sıra Ort	p
IL-36 γ	Var	36	2480,43	1822,46	39,60	,681
	Yok	40	2842,24	2595,89	37,51	
IL-36 β	Var	36	31,08	25,09	38,50	1,000
	Yok	40	35,15	31,41	38,50	
IL-36 Ra	Var	36	264,34	160,85	35,01	,192
	Yok	40	334,20	248,27	41,64	

Araştırma kapsamındaki hastalara ait interlökin düzeylerinin paterji pozitif olup olmama durumuna göre farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Paterji pozitifliği olan ve olmayan hastalarda interlökin düzeylerinde istatistiksel değerlendirmede anlamlı farklılık olmasa da çalışmamızda paterji pozitifliği olan hastalarda IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri paterji negatif olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12: IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Paterji Pozitifliğine Göre Farklılık Analizi

	Paterji	n	$\bar{X}$	s.s	Sıra Ort	U	p
IL-36 γ	Pozitif	27	2980,03	2587,21	24,85	247,0	,621
	Negatif	20	2130,91	1222,35	22,85		
IL-36 β	Pozitif	27	37,64	32,19	24,65	252,5	,707
	Negatif	20	25,86	16,24	23,13		
IL-36 Ra	Pozitif	27	323,87	247,23	25,00	243,0	,561
	Negatif	20	224,48	84,55	22,65		

Çalışmamızdaki hastalarda interlökin düzeylerinin papülopüstüler lezyon olup olmamasına göre farklılığı istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmasa da papülopüstüler lezyonu olan hastalarda olmayanlara göre IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 reseptör antagonisti düzeylerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 13).

Tablo 13: IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Papülopüstüler Lezyon Olma Durumuna Göre Farklılık Analizi

	Papülopüstüler Lezyon	n	$\bar{X}$	s.s	Sıra Ort	U	p
IL-36 γ	Var	48	2968,82	2627,05	39,49	624,5	,609
	Yok	28	2160,07	1299,63	36,80		
IL-36 β	Var	48	36,73	32,92	39,60	619,0	,568
	Yok	28	27,21	17,54	36,61		
IL-36 Ra	Var	48	327,75	254,32	38,44	669,0	,974
	Yok	28	255,43	99,92	38,61		

Çalışmamızdaki hastalarda interlökin düzeylerinin papülopüstüler lezyonun aktif olup olmama durumuna göre farklılığı istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14: Papülopüstüler Lezyon Olan Hastalarda IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Aktivlik Durumuna Göre Farklılık Analizi

	Papülopüstüler Lezyon	n	$\bar{X}$	s.s	Sıra Ort	p
IL-36 γ	Var (Aktif)	7	2069,41	1234,11	22,71	,732
	Var	41	3122,37	2777,57	24,80	
IL-36 β	Var (Aktif)	7	29,58	23,35	24,43	1,000
	Var	41	37,96	34,36	24,51	
IL-36 Ra	Var (Aktif)	7	255,57	136,06	23,00	,775
	Var	41	340,07	268,61	24,76	

Çalışmamızda hastalarda eritema nodozum olup olmama durumuna göre IL-36 reseptör antagonisti düzeylerinin değişkenliği istatistiksel değerlendirmede %95 güven seviyesinde anlamlı bulunmuştur ($U=252,5$; $p<0,015$). Eritema nodozum olan hastalarda IL-36 reseptör antagonisti düzeylerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. IL-36 γ , IL-36 β düzeylerinin eritema nodozum değişkenine göre farklılığı istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 15).

Eritema nodozum olan hastalarda IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri 207 ± 133 , eritema nodozum olmayan hastalarda 322 ± 222 şeklinde saptanmış olup eritema nodozumu olan hastalarda IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri daha düşüktür (Tablo 15).

Tablo 15: IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Eritema Nodozum Durumuna Göre Farklılık Analizi

	Eritema Nodozum	n	$\bar{X}$	s.s	Sıra Ort	U	p
IL-36 γ	Var	14	2141,70	1556,74	35,29	389,0	,547
	Yok	62	2790,34	2378,96	39,23		
IL-36 β	Var	14	24,34	15,56	36,96	412,5	,773
	Yok	62	35,23	30,39	38,85		
IL-36 Ra	Var	14	207,30	133,33	25,54	252,5	,015*
	Yok	62	322,29	222,50	41,43		

*p<0.05

Araştırma kapsamındaki hastalara ait interlökin düzeylerinin artriti olup olmama durumuna göre karşılaştırma yapıldığında artriti olan hastalar ile olmayanlarda interlökin düzeylerinde anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). İnterlökin düzeyleri artritin aktif olup olmama durumuna göre karşılaştırıldığında aktif artriti olan hastalar ile olmayanlarda interlökin düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16: Artrit-Artralji Olan Hastalarda IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Aktiflik Durumuna Göre Farklılık Analizi

	Artrit-Artralji	n	$\bar{X}$	s.s	Sıra Ort	p
IL-36 γ	Var (Aktif)	12	2641,71	2802,85	22,92	,298
	Var	41	2854,88	2385,18	28,20	
IL-36 β	Var (Aktif)	12	31,10	33,18	24,50	,524
	Var	41	34,79	29,52	27,73	
IL-36 Ra	Var (Aktif)	12	300,15	221,37	25,92	,782
	Var	41	325,23	246,46	27,32	

Çalışmamızda hastalara ait interlökin düzeyleri vasküler tutulum olup olmamasına göre karşılaştırıldığında IL-36 reseptör antagonisti düzeylerinin vasküler tutulum değişkenine göre farklılığı istatistiksel değerlendirmede %95 güven seviyesinde anlamlı bulunmuştur ($U=313,5$; $p<0,05$). IL-36 γ , IL-36 β düzeylerinin vasküler tutulum değişkenine göre farklılığı istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 17).

Vasküler tutulum olan hastalarda IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri 217 ± 133 , vasküler tutulumu olmayanlarda 323 ± 225 şeklinde saptanmış olup vasküler tutulum olanlarda olmayanlara göre daha Düşüktür (Tablo 17).

Tablo 17: IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Vasküler Tutulum Durumuna Göre Farklılık Analizi

	Vasküler Tutulum	n	$\bar{X}$	s.s	Sıra Ort	U	p
IL-36 γ	Var	16	2196,11	1350,69	36,34	445,5	,660
	Yok	60	2797,46	2434,23	39,08		
IL-36 β	Var	16	27,86	22,03	36,69	451,0	,712
	Yok	60	34,66	29,96	38,98		
IL-36 Ra	Var	16	217,37	133,67	28,09	313,5	,034*
	Yok	60	323,43	225,18	41,28		

*p<0.05

Çalışmamızdaki hastalarda nöro-Behçet tanısı olan ve olmayanlarda interlökin düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 18).

Tablo 18: IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Nöro-Behçet Durumuna Göre Farklılık Analizi

	Nöro Behçet	n	$\bar{X}$	s.s	Sıra Ort	p
IL-36 γ	Var	12	2387,10	1685,29	35,83	,648
	Yok	64	2724,06	2354,14	39,00	
IL-36 β	Var	12	26,88	22,92	31,50	,231
	Yok	64	34,41	29,41	39,81	
IL-36 Ra	Var	12	241,02	141,97	32,67	,319
	Yok	64	312,37	222,85	39,59	

Çalışmamızdaki hastalarda entero-Behçet tanısı olan hastalar ile olmayanlarda interlökin düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 19).

Tablo 19: IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Entero-Behçet Durumuna Göre Farklılık Analizi

	Entero-Behçet	n	$\bar{X}$	s.s	Sıra Ort	p
IL-36 γ	Var	5	1503,6008	277,63	25,60	,177
	Yok	71	2753,0620	2311,26	39,41	
IL-36 β	Var	5	15,8694	4,62	20,20	,055
	Yok	71	34,4529	29,06	39,79	
IL-36 Ra	Var	5	220,1871	56,28	31,20	,444
	Yok	71	306,8092	218,90	39,01	

Araştırma kapsamındaki hastalarda Ankilozan spondilit eşlik eden hastalar ile eşlik etmeyenlerde; FMF eşlik edenler ve etmeyenlerde, ankilozan spondilit ile FMF eşlik edenler ve etmeyenlerde interleukin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır($p>0.05$) (Tablo 20).

Tablo 20: Hastalarda IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 Reseptör Antagonisti Düzeylerinin Ek Hastalık Değişkenine Göre Farklılık Analizi

	Ek Hastalık	n	$\bar{X}$	s.s	Medyan	p
IL-36 γ	Ankilozan Spondilit	12	2725,48	2194,17	11,42	,481
	FMF	6	2918,26	2694,60	10,17	
	AS/FMF	2	1641,49	13,72	6,00	
IL-36 β	Ankilozan Spondilit	12	33,42	24,10	11,08	,524
	FMF	6	35,82	31,66	10,83	
	AS/FMF	2	16,89	4,84	6,00	
IL-36 Ra	Ankilozan Spondilit	12	322,30	279,46	10,33	,587
	FMF	6	409,58	333,98	12,00	
	AS/FMF	2	232,30	98,08	7,00	

5. TARTIŞMA

Biz burada Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda IL-36 β , IL-36 γ ve IL-36 reseptör antagonisti düzeylerini çalışarak hastalığın aydınlatılamamış etyopatogenezinde bu interlökinlerin varsa rolünü anlamayı; literatüre ilerleyen zamanlarda tedavi açısından yeni araştırmalara kapı aralayacağını düşündüğümüz bir çalışma katmayı amaçladık.

Çalışmamızda Behçet hastalarının tanı anındaki pozitif klinik bulguları ve çalışma sırasındaki semptom aktiflikleri göz önünde bulundurularak IL-36 β , IL-36 γ ve IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri istatistiksel olarak değerlendirildi. Bazı hastaların çalışma için örnek alındığında oral aft, genital ülser, artrit, papülopüstüler lezyon aktiflikleri mevcuttu. Hastaların pozitif tanı kriterleri kendi içerisinde değerlendirilerek; sonrasında da bu 4 klinik kriter aktif ve aktif olmayanlar şeklinde değerlendirilerek istatistiksel analizler yapıldı. Çalışmamızda Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubundaki IL-36 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır.

Rekürren oral aftlar, genital ülserler, üveit bulguları, artiküler, nörolojik, gastrointestinal, kardiyovasküler, genitoüriner tutulum ile seyredeabilen multisistemik bir hastalık olan Behçet hastalığında genetik, otoimmün, immünolojik, enfeksiyöz anormallikler gibi birçok faktörün etkisi olduğu bilinmekle beraber etyolojisi ve patogenezi hala tam olarak netleşmemiştir. (3,28).

Behçet hastalığında endotel hücrelerine karşı gelişen; antijene özgü T-hücresi veya otoantikör yanıtı olmayan inflamasyon atakları, nötrofil aktivasyonu artışı, interlökin (IL)-1 ve benzeri proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerinde artışın gösterilmesi etyolojide otoinflamatuvar yanıtın rol oynadığını düşündürmektedir (4–6). IL-1 reseptör ailesine ait olan IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ ve IL-36 reseptör antagonisti immün sistemin homeostazın korunmasında rol oynayan; immün ve epitelyal hücrelerde eksprese edilen bir sitokin alt ailesidir. Bu sitokin alt ailesi proinflamatuvar agonistler (IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ) ve antagonist olan IL-36 Ra' dan oluşur. Deride IL-36 α ve IL-36 γ ağırlıklı olarak epidermal keratinositler tarafından daha fazla üretilmekle beraber dermal fibroblastlar, endotelyal hücreler, makrofajlar,

Langerhans hücreleri (LC'ler) ve dendritik hücreler (DC'ler) tarafından da üretilir (7,8).

Literatürde IL-36 ve alt ailesi ile ilgili pek çok otoimmün hastalıkta farklı merkezlerde yapılan çalışmalar mevcuttur. Yuan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IL-22, IL-17A ve TNF- α 'nın keratinositlerde IL-36 agonistlerinin üretimini uyardığı, interferon γ (IFN- γ)'nın seçici olarak IL-36 β üretimini uyardığı gösterilmiştir. IL-36'nın farelerde lökosit infiltrasyonu ve kutanöz akantozu uyararak mukozal homeostazda rol oynadığı gösterilmiştir. Çalışmalar IL-36 ailesinin psoriasis, romatoid artrit (RA), inflamatuvar barsak hastalıkları, sistemik lupus eritematosus (SLE), primer sjögren sendromu gibi inflamatuvar otoimmün bozukluklarda rol oynadığını göstermiştir(9).

Pek çok çalışmada psoriatik cilt lezyonlarında IL-36 düzeylerinin (IL-36 Ra da dahil) yükseldiği gösterilmiştir (97). Sehat ve arkadaşlarının 2018 yılında 47 psoriasis hastası 47 sağlıklı kontrol ile karşılaştırmalı yaptıkları bir çalışmada serum IL-36 düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı yükseklik bulunmuştur ($p=0.007$). Ayrıca IL-36 seviyeleri artışının hastalığın aktivitesi ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir ($p<0.001$)(98). Giannoudaki ve arkadaşlarının 2021'de fareler üzerinde yaptıkları çalışmada psoriatik deride, lezyonu olmayan ve kontrol derisine kıyasla IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ ve IL-36 reseptör antagonisti düzeylerinin arttığı gösterilmiştir ($p<0.05$)(99). Buradan yola çıkarak çalışmamızdaki Behçet hastalarının cilt tutulumlarını değerlendirebiliriz.

Bizim çalışmamızda tanı sırasında veya takiplerde bakılan paterji pozitifliği olan hasta sayısı 27 idi. Negatif olan hasta sayısı 20, paterji yapılmamış hasta sayımız 29 idi. Paterji pozitif ve negatif olanlarda interlökin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmasa da IL-36 β , IL-36 γ ve IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri paterji pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre yüksek seviyelerde saptanmıştır. Bu durum psoriatik cilt bulguları olan hastalarda ve farelerde yapılan bu çalışmaları destekler nitelikte bir bulgu olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda tanı anında papülopüstüler lezyonu olan ve olmayan hastalarda interlökin düzeyleri karşılaştırıldı. 76 Behçet hastası içerisinde 48 hastada

papülopüstüler lezyon tanı anında pozitif olup bunların 7'sinde çalışma için kan alındığı sırada lezyonlar aktifti. Tanıda papülopüstüler lezyonu olan hastalar ile olmayanların IL-36 β , IL-36 γ ve IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmasa da lezyonu olanlarda olmayanlara göre IL-36 β , IL-36 γ ve IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri daha yüksek olarak izlendi. 2018'de Sehat ve arkadaşlarının 47 hasta 47 sağlıklı kontrolle, 2021'de Giannoudaki ve arkadaşlarının farelerle psöriaziste yaptığı çalışma sonuçları ile karşılaştıracak olursak bizim çalışmamızda da paterji pozitifliği ve papülopüstüler lezyonları olan hastalarda interlökin düzeylerinin yüksekliği anlamlı olarak değerlendirilebilir. Çalışmalarımız cilt lezyonlarında IL-36 düzeylerinin önemi açısından yol gösterici olabilir.

Kronik otoimmün bir hastalık olan SLE, otoantikörler aracılığıyla bağışıklık sisteminde çeşitli klinik tablolara neden olabilecek değişikliklerle seyreder. SLE'de patogenezin önemli bir unsurunu B hücreleri ve T hücreleri aracılığıyla ile gerçekleşen proinflamatuvar sitokin ekspresyonu oluşturmaktadır. Mai ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada SLE hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre IL-36 α ve IL-36 γ düzeylerinde artış, IL-36Ra düzeylerinde düşüş gösterilmiştir. IL-36 artışı; IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-17, IL-6, IL-8 gibi SLE'de inflamasyonu geliştiren sitokinlerin üretimini uyarmıştır. IL-36 α ve IL-36 γ düzeyleri ile C3 arasında korelasyon olduğu gösterilerek IL-36'nın hastalık aktivitesinde ve SLE etyolojisinde önemli olduğuna dikkat çekilmiştir. Fakat gen ve proteinler üzerine düzenleyici rolü tam aydınlatılamamış olmasından dolayı bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (85,100). Bizim çalışmamızda 14 hastada tanı anında veya takiplerde gelişen eritema nodozum mevcuttu. Eritema nodozum olan ve olmayan hastalarda IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı (U=251,5; p=0.015). Eritema nodozum olan hastalarda IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri olmayanlara göre daha düşük saptandı. Ayrıca eritema nodozum olan hastaların 4'ünde vasküler tutulum da mevcuttu. Vasküler tutulum olan hastalarımızda da IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde düşüktü (U=313,5; p<0,05). Bu da bize özellikle kendi muayenemizle tanı koymadığımız; hasta anamnezi ile eritema nodozum düşündüğümüz lezyonların cilt tutulumu olan SLE'nin eritema multiforme

benzeri lezyonları olabilir mi acaba diye düşündürdü. Bir yandan da bu hastaların hepsinde oral aftın da bulunması, romatolojik hastalıkların hepsinin iç içe olduğunu gösterir nitelikte SLE açısından da yakın takibe almamız gerektiğine işaret ediyor olabilir. IL-36 β , IL-36 γ düzeylerinde eritema nodozum olan ve olmayanlarda anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

RA kronik inflamasyonla seyreden otoimmün bir hastalıktır. RA'da eklem sıvısında hücre proliferasyonu, neovaskülarizasyon ve lenfosit inflamasyonu ile giden sinovit hastalığın patolojisini oluşturur. Frey ve arkadaşlarının psoriatik ve romatoid artrit hastalarında yaptığı bir çalışmada IL-36 α , IL-36R ve IL-36Ra seviyeleri romatoid artrit ve psoriatik artrit hastalarının eklem sıvılarında osteoartrit hastalarına göre daha yüksek tespit edilmiştir. IL-36 α ve IL-36 β seviyelerinin romatoid artrit hastalarında arttığı gözlenmiş olup IL-36 α ile CRP artışının korele olduğu gösterilmiştir (101). Lamacchia ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada farelerin eklemlerinde yüksek IL-36R ve IL-36 γ seviyeleri olduğu gösterildi (102). Romatoid artrit hastalarının eklem sıvılarında IL-36 α , IL-36 RA ve IL-36R saptanması ve IL-36 α ekspresyonunun sağlıklı kontrollere göre yüksek olması da düşündürür ki romatoid artrit etyopatogenezinde IL-36 değerli bir faktördür. IL-36 salınması ile inflamasyonu başlatan IL-6 ve IL-8 üretimi uyarılmaktadır (9,100). Bizim çalışmamızda 76 Behçet hastası içerisinde 53 hastada tanı sırasında veya takiplerde görülen artrit bulunmaktaydı. Bunlardan 12'sinde çalışmamız için örnek alındığında aktif artrit mevcuttu. Tanı sırasında veya takiplerde artriti olan hastalar ile olmayan hastaların interlökin düzeylerinin farklılığı istatistiksel değerlendirmede anlamlı saptanmasa da artriti olan hastalarda olmayanlara göre IL-36 β , IL-36 γ ve IL-36 reseptör antagonisti seviyeleri yüksek olarak izlendi ($p>0.05$). Hastalarımızda interlökinleri sinoviyal sıvıda değil serumda çalışmış olmamız kısıtlayıcı bir faktör olmasına rağmen IL-36 seviyelerinin yüksekliği Frey ve arkadaşlarının RA ve psoriatik artritte yaptıkları çalışmayı; Lamacchia ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları çalışmayı destekler nitelikte görünmektedir.

İnflamuar barsak hastalığı, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olarak görülebilen; kronik inflamasyonla giden bir hastalıktır. Çalışmalar IL-36 gibi sitokinlerin inflamatuvar barsak hastalığı gidişatını tahmin etmede faydalı olabileceğini göstermiştir. İnflamatuvar barsak hastalığında mukozadan alınan

biyopsilerde IL-36 α ve IL-36 γ seviyelerinde yükselmenin gösterildiği çalışmalar mevcuttur. Dekstran sülfatla uyarılmış kolit ile Crohn hastalığındaki kolitin karşılaştırıldığı bir çalışmada kolondaki IL-36 α ve IL-36 γ düzeylerinin Crohn hastalığında aktif tabloda arttığı görülmüş. IL-36 reseptör antagonistinin reseptör ligandlarının bağlanmasını bloklayarak antienflamatuvar etkiler üretebileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte IL-36 reseptör antagonistinin inflamatuvar barsak hastalıklarındaki rolü aydınlatılamamıştır. İlgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (9,94,100).

Burdan yola çıkarak bizim çalışmamızda gastrointestinal tutulumu olan hastalarımızın interlökin düzeylerini değerlendirebiliriz. 76 Behçet hastası içinde 5 hastada entero-Behçet tanısı bulunmaktaydı. Gastrointestinal tutulumu olan hastalar ile olmayanlar arasında IL-36 düzeylerindeki farklılık istatistiksel değerlendirmede anlamlı değildi ($p>0.05$). Behçet hastalarında gastrointestinal tutulumu değerlendirecek olursak tutulumun aktif anında endoskopi kolonoskopi imkanının her zaman sağlanamaması-gerek hastanın kabul etmemesi gerek klinik uygunsuzluklar nedeniyle- düşünüldüğünde az tanı alıyor olabilir. Ek olarak bizim hastalarımızda gastrointestinal tutulumu olan hastaların sayısının yetersiz olması çalışmamızın kısıtlayıcı tarafıdır. Bununla ilgili fazla sayıda barsak tutulumu olan Behçet hasta grubu üzerinde çalışmalar yapılmasıyla daha anlamlı sonuçlar elde edileceğini düşünmekteyiz.

Primer Sjögren Sendromu(pSS) tükürük bezi ve lakrimal bezleri etkileyen otoinflamatuvar bir sendromdur. Literatürde primer Sjögren sendromunda IL-36 düzeyleri ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. Ciccia ve arkadaşlarının 2015'te yaptığı bir çalışmada pSS'nda IL-36 α düzeylerinin arttığı, IL-36 Ra düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. (103).

IL36RN geni IL-36 reseptör antagonistini kodlayan gendir. Hussain ve arkadaşlarının 2015'te 233 hasta ile yaptığı çalışma sonuçlarına göre IL36RN geninde görülen mutasyonlar interlökin-36-reseptör antagonisti eksikliği (DITRA) olarak adlandırılan ciddi seyirli bir jeneralize püstüler psoriasis hastalığı formu ile karakterize otoinflamasyonla ilişkilendirilmiştir. (89,104). Son dönemlerde IL-36 sinyal yollarını hedef alan tedavi yaklaşımları üzerinde çalışılmaktadır. IL-36

reseptörünü hedefleyen monoklonal antikorlarla yapılan çalışmalarda jeneralize püstüler psoriasis hastalarında ümit verici sonuçlar alınmış olup IL-36 reseptör antikoru imsidolimab ve spesolimab ile çalışmalar hala devam etmektedir(91,105).

Literatürde IL-36 düzeylerini üveit hastalarında veya nöro-Behçet tutulumu olan hastalarda karşılaştıracığımız çalışma bulunmamaktadır. Fakat biz burada üveit ve nöro-Behçet hastalarımızın interlökin düzeylerinden bahsetmek istedik. Hasta grubumuzda tanı aldığı anda üveit görülen hasta sayısı 36 idi. Tanı aldığı anda veya takiplerde üveiti olan ve üveiti olmayan hastaların interlökin düzeyleri farklılığı istatistiksel değerlendirmede anlamlı değildi ($p>0.05$). Buna rağmen IL-36 β , IL-36 γ ve IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri üveit olan hastalarda olmayanlara göre düşük seviyelerde izlendi. Üveit olan hastalardan 20'si anti-TNF tedavisi altında, 11 hasta azatiyoprin ve/veya steroid tedavisi altında, 5 hasta ise yalnızca kolşisin tedavisi altındaydı. Çalışmamızda nöro-Behçet tanısı olan 12 hastamız mevcuttu. Hastalarımızdan nöro-Behçet olan ve olmayanlarda IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 reseptör antagonisti düzeylerini karşılaştırdığımızda iki grup arasındaki farklılık istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Burada aktif nöro-Behçet hastamızın olmayışı, nöro-Behçet tanılı hastalarımızın sayısının az olması kısıtlayıcı faktörlerdi.

Literatürde pek çok otoinflamatuvar hastalıkta IL-36 seviyeleri değerlendirilmiş olmasına rağmen Behçet hastalığında yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu konuyla ilgili bizden önce yapılan tek çalışma olan Ünsal ve arkadaşlarının 2017'de yapmış olduğu çalışmada 60 Behçet hastası 20 sağlıklı kontrol grubunda IL-36 α , IL-36 reseptör antagonisti düzeylerine bakılmıştır. Çalışmada IL-36 α düzeyleri hastalarda daha yüksek olarak sonuçlanmış, fakat istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamıştır. IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri hastalarda daha düşük olarak sonuçlanmış, fakat istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamıştır. Hastalığın aktif olup olmamasına göre hasta gruplarında IL-36 düzeyleri bakılmıştır. Behçet hastalığı aktif olan grupta inaktif olan gruba göre IL-36 reseptör antagonisti yüksekliği istatistiksel değerlendirmede anlamlı olarak gözlenmiştir. Aktif olan grup ile inaktif olan grupta IL-36 α düzeylerinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir (106). Bizim çalışmamızda IL-36 β düzeyleri hasta grubunda istatistiksel değerlendirmede anlamlı olacak şekilde sağlıklı kontrol grubuna göre düşük tespit edilmiştir ($U=2185,0$; $p<0.010$). IL-36 reseptör antagonisti düzeylerinin

hasta grubunda sağlıklı kontrol grubundan yüksekliği istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmuştur ($U=1819,0$; $p=0.000$). IL-36 γ düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yine hasta grubunda daha düşük olarak saptanmıştır. Çalışma dahilinde yeni tanı hastamız olmaması ve hastalarımızın kolşisin, azatiyoprin, steroid, anti-TNF gibi tedaviler altında olmaları çalışmamızın kısıtlayıcı yönünü oluşturmaktadır.

Yine bu çalışma ile bizim çalışmamızı karşılaştıracak olursak bu çalışmada hasta grubu aktif-inaktif hasta olarak alınmış olup bizim çalışmamızda ise pozitif klinik bulgulardan her birini ayrı şekilde aktif semptomları olan hastalar ve aktif semptomu olmayanlardaki interlökin düzeyleri ile karşılaştırdık. Ünsal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oral aftı olan hastalarda IL-36 Ra düzeyleri artmış olarak tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda oral aftı olan ve olmayan hastalarda istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir farklılık saptanmadı. Oral aftı olan hastalarda çalışma için örnek alındığında oral aftı aktif olanlarda olmayanlara göre IL-36 Ra oranları istatistiksel değerlendirmede anlamlı sonuçlanmasa da belirgin düşük olarak gözlenmiştir ($p=0.056$). Oral aftı aktif olan hastalarda olmayanlara göre IL-36 γ düzeylerinin düşüklüğü istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmuştur ($U=300,0$; $p=0.02$). Oral aftı aktif olan hastalarda olmayanlara göre IL-36 β düzeylerinin yüksekliği istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmuştur ($U=255,5$; $p=0.04$). Çalışmamızdaki 76 hastanın 73'ünde oral aft mevcuttu. Bu hastaların da 17'sinde oral aft aktif olarak bulunmaktaydı. Oral aftı olan hastalarımızın 5 hasta dışında hepsi kolşisin kullanmaktaydı. Hastaların 22'si anti-TNF tedavi almaktaydı. Diğer hastalardan azatiyoprin tedavisi ve steroid tedavisi alanlar mevcuttu. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarımızın en az bir tedavi altında olmasının interlökin düzeylerini etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tanı sırasında veya takiplerde genital ülseri olan ve olmayan hastalardaki IL-36 düzeyleri karşılaştırıldı. 76 Behçet hastası içerisinde 40 hastada tanı anında genital ülser mevcuttu. 40 hastanın 7'sinde çalışma için örnek alındığında genital ülser aktifti. Genital ülser tanı anında olan ve olmayan hastalarda IL-36 β , IL-36 γ ve IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri farklılığı istatistiksel değerlendirmede anlamlı değildi ($p>0.05$). Farklılık istatistiksel değerlendirmede anlamlı olmasa da

Çalışma sırasında genital ülser aktif olanlarda IL-36 β , IL-36 γ ve IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri aktif olmayanlardan yüksek seviyelerde izlendi.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamıza 76 Behçet hastası, 76 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 152 hasta dahil edilmiştir. Hastalarımızın yaşları, tanı yaşları; tanı anında veya takiplerde gelişen oral aft, genital ülser, üveit, paterji, papülopüstüler lezyon, eritema nodozum, gastrointestinal tutulum, nörolojik tutulumları; HLA B51 pozitifliği, kullandıkları ilaçlar, ek romatolojik hastalıkları dosyalama yöntemiyle ve hastalarla yüz yüze konuşularak alınan anamnezlerden kaydedilmiştir. Hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda poliklinikte rutin olarak çalışılan hemogram, CRP, sedimentasyona ek olarak IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 reseptör antagonisti seviyeleri; kitler CÜBAP desteğiyle satın alınarak ELİSA yöntemiyle Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda çalışılmıştır.
2. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmiştir. Hasta grubunda kontrol grubuna göre IL-36 β düzeylerinin düşüklüğü istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmuştur. IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksekliği istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmuştur. IL-36 γ düzeylerinin ise istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmasa da hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre düşük düzeylerde olduğu gözlenmiştir.
3. Hasta grubumuzda tanıda veya takiplerde gelişmiş semptom pozitifliğine göre IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri karşılaştırılmıştır. Eritema nodozumu olan hastalarımızda eritema noduzum olmayan hastalarımıza göre IL-36 reseptör antagonisti düzeylerinin düşüklüğü istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmuştur. Vasküler tutulum olan hastalarımızda vasküler tutulum olmayanlara göre IL-36 reseptör antagonisti düzeylerinin düşüklüğü istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmuştur.

4. Hasta grubunda çalışma için kan alındığı sırada pozitif semptomun aktifliğine göre IL-36 γ , IL-36 β , IL-36 reseptör antagonisti düzeyleri değerlendirilmiştir. Oral aft aktif olan hastalarda aktif olmayanlara göre IL-36 γ , IL-36 β seviyelerinde düşüklük istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmuştur.
5. IL-36 ile ilgili literatürde yapılan çalışmalara göre IL-36'nın inflamatuvar patolojilerde homeostazda rol oynayan bir faktör olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca IL-36'nın psoriatik cilt tutulumu olan hastaların bir kısmında hedefe yönelik tedaviler açısından gelecek vaat ettiği gösterilmiştir.
6. Behçet hastalığında literatürde IL-36'larla ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmalarda IL-36'nın pek çok otoimmün inflamatuvar hastalıkta rolü olduğu gösterilmiştir. Fakat etki mekanizması ve rol aldığı patolojilerle ilgili ve ayrıca Behçet hastalığında IL-36 ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Adil A, Goyal A, Quint JM. Behcet Disease. StatPearls. 2017 Dec 22;
2. FEIGENBAUM A. Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. Br J Ophthalmol. 1956;40(6):355–7.
3. Bettiol A, Prisco D, Emmi G. Behçet: The syndrome. Vol. 59, Rheumatology (United Kingdom). Oxford University Press; 2020. p. iii101–7.
4. Mattioli I, Bettiol A, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H, Emmi G. Pathogenesis of Behçet's Syndrome: Genetic, Environmental and Immunological Factors. Vol. 8, Frontiers in Medicine. Frontiers Media S.A.; 2021.
5. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. Curr Opin Rheumatol. 2005 Sep;17(5):586–99.
6. Franks WA, Limb GA, Stanford MR, Ogilvie J, Wolstencroft RA, Chignell AH, et al. Cytokines in human intraocular inflammation. Curr Eye Res. 1992;11 Suppl(S1):187–91.
7. Madonna S, Girolomoni G, Dinarello CA, Albanesi C. The Significance of IL-36 Hyperactivation and IL-36R Targeting in Psoriasis. Int J Mol Sci. 2019 Jul 1;20(13).
8. Boutet MA, Nerviani A, Pitzalis C. IL-36, IL-37, and IL-38 Cytokines in Skin and Joint Inflammation: A Comprehensive Review of Their Therapeutic Potential. Int J Mol Sci. 2019 Mar 2;20(6).
9. Yuan ZC, Xu WD, Liu XY, Liu XY, Huang AF, Su LC. Biology of il-36 signaling and its role in systemic inflammatory diseases. Vol. 10, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2019.
10. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Uçar D, Hamuryudan V. One year in review 2021: Behçet's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2021;39(5):S3–13.

11. Evereklioglu C. Behçet's disease or Adamantiades-Behçet disease? An evidence-based historical survey. *Med Sci Monit.* 2010;
12. Janin J. Mémoires et observations anatomiques, physiologiques et physiques sur l'œil, et sur les maladies qui affectent cet organe. Avec un précis des opérations et des remédies qu'on doit pratiquer pour les guerres. Lyon-PF Didot. 1772;
13. Neumann I. Die Aphthen am weiblichen Genitale. *Wien Klein Rundsch.* 1895;
14. Christlieb O. Über Stomatitis und Vulvitis aphthosa. Inaugural-dissertation. 1895;
15. Reis W. Augenerkrankung und Erythema nodosum. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1908;
16. Blüthe L. Zur Kenntnis des rezidivierenden Hypopyons. Inauguralthesis, D Strauss, Heidelberg. 1906;
17. Gilbert W. Über chronische Verlaufsformen der metastatischen Ophthalmie ("Ophthalmia lenta"). *Arch Augenheilkd.* 1925;
18. Adamantiades B. A case of recurrent hypopyon iritis. *Proceedings of The Medical Society of Athens.* 1930;
19. Behçet H. Über rezidivierende, Aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr.* 1937;
20. Behçet H. Some observations on the clinical picture of the So-Called Triple Symptom Complex. *Dermatologica.* 1940;
21. Behçet H. Einige Bemerkungen zu meinen Beobachtungen über den Tri-Symptomenkomplex. *Med Welt.* 1939;
22. Deuter C, Kotter I, Wallace G, Murray P, Stubiger N, Zierhut M. Behçet's disease: Ocular effects and treatment. *Prog Retin Eye Res.* 2008 Jan 1;27(1):111–36.

23. Pamuk ÖN ÇNB hastalığı epidemiyolojisi. TKJIMS 2005;1:3 9. Behçet hastalığı epidemiyolojisi. T Klin J Int Med Sci . 2005;
24. Esatoglu SN, Kutlubay Z, Ucar D, Hatemi I, Uygunoglu U, Siva A, et al. Behçet's syndrome: providing integrated care. J Multidiscip Healthc. 2017 Aug 14;10:309.
25. Yurdakul S, Yazici H. Behçet's syndrome. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008 Oct;22(5):793–809.
26. Aytuğar E, Pekiner FN. Behçet Hastalığı. Journal of Marmara University Institute of Health Sciences. 2011.
27. Leccese P, Alpsoy E. Behçet's Disease: An Overview of Etiopathogenesis. Front Immunol. 2019;10(MAY):1067.
28. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, Koretzky GA, McInnes IB, O'Dell JR. Firestein & Kelley's textbook of rheumatology. Elsevier. Vol. 2712. 2021. 1666–1675 p.
29. Horie Y, Meguro A, Ohta T, Lee EB, Namba K, Mizuuchi K, et al. HLA-B51 Carriers are Susceptible to Ocular Symptoms of Behçet Disease and the Association between the Two Becomes Stronger towards the East along the Silk Road: A Literature Survey.
30. de Menthon M, LaValley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA–B51/B5 and the Risk of Behçet's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case–Control Genetic Association Studies. Arthritis Rheum. 2009 Oct 10;61(10):1287–96.
31. Jameson J. L. Harrison's Principles of Internal Medicine, 21st edition (Vol.1 & Vol.2) (2022). Mc Graw Hill; 2022.
32. Maldini C, Druce K, Basu N, LaValley MP, Mahr A. Exploring the variability in Behçet's disease prevalence: a meta-analytical approach. Rheumatology. 2018 Jan 1;57(1):185–95.
33. Gul A, Ohno S. HLA-B*51 and Behçet disease. Ocular Immunol Inflamm. 2012 Feb;20(1):37–43.

34. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens*. 1999;54(3):213–20.
35. Stone J. H., MD, MPH. *Current Diagnosis& Treatment: Rheumatology*, 4e. Mc Graw Hill. Stone J. H., editor. 2021. 339–344 p.
36. Aytuğar E, Pekiner FN. Behçet hastalığı. *Clinical and Experimental Health Sciences*. 2014 Jan 31;1(1):65–73.
37. Yıldırım M Kycma. Behçet Patogenezinde Yenilikler *Dergiparkl. Dergipark*. 2009;
38. Zhang J, Liao D, Yang L, Hou S. Association between Functional MICA-TM and Behcet's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Scientific Reports* 2016 6:1. 2016 Feb 15;6(1):1–9.
39. Imirzalioglu N, Dursun A, Tastan B, Soysal Y, Yakicier MC. MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behçet's disease.
40. Haghighi AB, Haghighi B. Behcet's Disease. Vol. 5, *Shiraz E-Medical Journal*. 2004.
41. Hasan MS, Bergmeier LA, Petrushkin H, Fortune F. Gamma Delta ($\gamma\delta$) T Cells and Their Involvement in Behçet's Disease. *J Immunol Res*. 2015;2015.
42. Parlakgul G, Guney E, Erer B, Kilicaslan Z, Direskeneli H, Gul A, et al. Expression of regulatory receptors on $\gamma\delta$ T cells and their cytokine production in Behcet's disease. *Arthritis Res Ther*. 2013 Jan 21;15(1).
43. Becatti M, Emmi G, Silvestri E, Bruschi G, Ciucciarelli L, Squatrito D, et al. Neutrophil Activation Promotes Fibrinogen Oxidation and Thrombus Formation in Behçet Disease. *Circulation*. 2016 Jan 19;133(3):302–11.
44. Batu ED. Neutrophil-mediated Thrombosis and NETosis in Behçet's Disease: a Hypothesis. *J Korean Med Sci*. 2020 Jul 7;35(29).

45. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, D'Elia MM, Ciucciarelli L, Prisco D, et al. Behçet's syndrome pathophysiology and potential therapeutic targets. *Intern Emerg Med*. 2014 Jan 12;9(3):257–65.
46. Greco A, de Virgilio A, Ralli M, Ciofalo A, Mancini P, Attanasio G, et al. Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmun Rev*. 2018 Jun 1;17(6):567–75.
47. Kim J, Park JA, Lee EY, Lee YJ, Song YW, Lee EB. Imbalance of Th17 to Th1 cells in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Jul;28(4 SUPPL. 60).
48. Ekinçi NS, Alpsoy E, Karakas AA, Yilmaz SB, Yegin O. IL-17A Has an Important Role in the Acute Attacks of Behçet's Disease. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010 Aug 1;130(8):2136–8.
49. Shimizu J, Takai K, Fujiwara N, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, et al. Excessive CD4⁺ T cells co-expressing interleukin-17 and interferon- γ in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol*. 2012 Apr;168(1):68.
50. Salmaninejad A, Gowhari A, Hosseini S, Aslani S, Yousefi M, Bahrami T, et al. Genetics and immunodysfunction underlying Behçet's disease and immunomodulant treatment approaches.
51. Moretta A, Marcenaro E, Parolini S, Ferlazzo G, Moretta L. NK cells at the interface between innate and adaptive immunity. *Cell Death & Differentiation* 2008 15:2. 2007 Jun 1;15(2):226–33.
52. Kim S. M. PMJ, PS, CJY, LES. Differential expression of novel genes and signalling pathways of senescent CD8⁺ T cell subsets in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;
53. Yasuoka H, Yamaguchi Y, Mizuki N, Nishida T, Kawakami Y, Kuwana M, et al. Preferential activation of circulating CD8⁺ and $\gamma\delta$ T cells in patients with active Behçet's disease and HLA-B*51. Vol. 26, *Clin Exp Rheumatol*. 2008.

54. Mumcu G, Direskeneli H. Triggering agents and microbiome as environmental factors on Behçet's syndrome. *Intern Emerg Med*. 2019 Aug 1;14(5):653–60.
55. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(11):996.
56. Ayaşlıoğlu E, Düzgün N, Erkek E, Inal A. Evidence of chronic *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with Behçet's disease. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(6–7):428–30.
57. Mumcu G, Ergun T, Inanc N, Fresko I, Atalay T, Hayran O, et al. Oral health is impaired in Behçet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Aug;43(8):1028–33.
58. Iris M, Ozcikmak E, Aksoy A, Alibaz-Oner F, Inanc N, Ergun T, et al. The assessment of contributing factors to oral ulcer presence in Behçet's disease: Dietary and non-dietary factors. *Eur J Rheumatol*. 2018 Nov 27;5(4):240–3.
59. Shenavandeh S, Asis M, Eftekhari MH, Aflaki E, Abdollahifard GR, Abnavi MA, et al. The Patients' Beliefs Regarding the Role of Food, Mucosal Trauma, Menstruation, and Psychological Stress in the Recurrence of Behçet's Disease Symptoms. *J Med Life*. 2020 Apr 1;13(2):164.
60. Yavuz S, Ozilhan G, Elbir Y, Tolunay A, Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H. Activation of neutrophils by testosterone in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Jul;25(4 SUPPL. 45).
61. Özer H.T.E. GR, DS, ÖZ, YF, EE. The impact of smoking on clinical features of Behçet's disease patients with glutathione S-transferase polymorphisms. *Clinical and Experimental Rheumatology* . 2012;
62. Alpsay E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *Journal of Dermatology*. 2016 Jun 1;43(6):620–32.

63. Nakamura K, Tsunemi Y, Kaneko F, Alpsoy E. Mucocutaneous Manifestations of Behçet's Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Feb 1;7.
64. Rosen T, Brown TJ. GENITAL ULCERS: Evaluation and Treatment. *Dermatol Clin*. 1998 Oct 1;16(4):673–85.
65. Nakamura K, Tsunemi Y, Kaneko F, Alpsoy E. Mucocutaneous Manifestations of Behçet's Disease. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Nov 17];7:613432. Available from: [/pmc/articles/PMC7882475/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3413432/)
66. Hochberg M.C. SAJ, SJS, Wme, Wmh. *Rheumatology Sixth Edition* . Elsevier. 2015. 1328–1333 p.
67. Geri G, Wechsler B, Thi Huong D le, Isnard R, Piette JC, Amoura Z, et al. Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease: A series of 52 patients and review of the literature. *Medicine*. 2012 Jan;91(1):25–34.
68. Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, Hamuryudan V, Ozer H, Hatemi G, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: A series of 47 patients. *Medicine*. 2012 Jan;91(1):35–48.
69. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *The Lancet*. 1990 May 5;335(8697):1078–80.
70. Hatemi G ÖY. Behçet Sendromu'nda Kullanılan Aktivite İndeksleri. İstanbul; 2014.
71. Melikoglu M FIMCOYGFYSHVYH. Short-Term Trial of Etanercept in Behçet's Disease: A Double Blind, Placebo Controlled Study. *J Rheumatol*. 2005;
72. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfikakis PP. Anti-TNF Agents for Behçet's Disease: Analysis of Published Data on 369 Patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Aug 1;41(1):61–70.

73. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. Eular recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008 Dec 1;67(12):1656–62.
74. Yurdakul S. MC, TY, ÖY, HV, UÖ, ŞM, YH. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *American Coulllege of Rheumatology*. 2001;
75. Saadoun D, Wechsler B, Terrada C, Hajage D, le Thi Huong D, Resche-Rigon M, et al. Azathioprine in severe uveitis of Behçet's disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(12):1733–8.
76. Yazıcı H Phbcgtyoysassovyslgeybssma. A Controlled Trial of Azathioprine in Behçet's Syndrome. *N Engl J Med*. 1990;
77. Olivieri I, Leccese P, D'Angelo S, Padula A, Nigro A, Palazzi C, et al. Efficacy of adalimumab in patients with Behçet's disease unsuccessfully treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4 SUPPL. 67).
78. Tuzun H, Seyahi E, Arslan C, Hamuryudan V, Besirli K, Yazici H. Management and prognosis of nonpulmonary large arterial disease in patients with Behet disease. *J Vasc Surg*. 2012 Jan 1;55(1):157–63.
79. Henry CM, Sullivan GP, Clancy DM, Afonina IS, Kulms D, Martin SJ. Neutrophil-Derived Proteases Escalate Inflammation through Activation of IL-36 Family Cytokines. *Cell Rep*. 2016 Feb 2;14(4):708–22.
80. Foster AM, Baliwag J, Chen CS, Guzman AM, Stoll SW, Gudjonsson JE, et al. IL-36 Promotes Myeloid Cell Infiltration, Activation, and Inflammatory Activity in Skin. *The Journal of Immunology*. 2014 Jun 15;192(12):6053–61.
81. Mahil SK, Catapano M, di Meglio P, Dand N, Ahlfors H, Carr IM, et al. An analysis of IL-36 signature genes and individuals with IL1RL2 knockout mutations validates IL-36 as a psoriasis therapeutic target. *Sci Transl Med*. 2017 Oct 11;9(411).
82. Swindell WR, Beamer MA, Sarkar MK, Loftus S, Fullmer J, Xing X, et al. RNA-seq analysis of IL-1B and IL-36 responses in epidermal

keratinocytes identifies a shared MyD88-dependent gene signature. *Front Immunol.* 2018 Jan 29;9(JAN):80.

83. Müller A, Hennig A, Lorscheid S, Grondona P, Schulze-Osthoff K, Hailfinger S, et al. IκBζ is a key transcriptional regulator of IL-36–driven psoriasis-related gene expression in Keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Oct 2;115(40):10088–93.
84. Bridgewood C, Stacey M, Alase A, Lagos D, Graham A, Wittmann M. IL-36γ has proinflammatory effects on human endothelial cells. *Exp Dermatol.* 2017 May 1;26(5):402–8.
85. Mai S zhen, Li C jun, Xie X ying, Xiong H, Xu M, Zeng F qin, et al. Increased serum IL-36α and IL-36γ levels in patients with systemic lupus erythematosus: Association with disease activity and arthritis. *Int Immunopharmacol.* 2018 May 1;58:103–8.
86. Ismail SM, Abd-ELWahab MK, Mohamed MS. Serum Levels of Pentraxin3 and Interlukin36α in Patients with Systemic Lupus and their Relation to Disease Activity. *Egypt J Immunol.* 2018 Jan 1;25(1):81–91.
87. Ichii O, Otsuka S, Sasaki N, Yabuki A, Ohta H, Takiguchi M, et al. Local overexpression of interleukin-1 family, member 6 relates to the development of tubulointerstitial lesions. *Laboratory Investigation* 2010 90:3. 2010 Jan 25;90(3):459–75.
88. Chu M, Wong CK, Cai Z, Dong J, Jiao D, Kam NW, et al. Elevated Expression and Pro-Inflammatory Activity of IL-36 in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Molecules* 2015, Vol 20, Pages 19588-19604. 2015 Oct 27;20(10):19588–604.
89. Hussain S, Berki DM, Choon SE, Burden AD, Allen MH, Arostegui JI, et al. IL36RN mutations define a severe autoinflammatory phenotype of generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Apr 1;135(4):1067-1070.e9.
90. Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, di Meglio P, Smith CH, Pullabhatla V, et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 Are Associated with

the Severe Episodic Inflammatory Skin Disease Known as Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Hum Genet.* 2011 Sep 9;89(3):432.

91. Iznardo H, Puig L, Narbutt J, Reich A. Molecular Sciences Exploring the Role of IL-36 Cytokines as a New Target in Psoriatic Disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;
92. Frey S, Derer A, Messbacher ME, Baeten DLP, Bugatti S, Montecucco C, et al. The novel cytokine interleukin-36 α is expressed in psoriatic and rheumatoid arthritis synovium. *Ann Rheum Dis.* 2013 Sep 1;72(9):1569–74.
93. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. Behçet's syndrome: A critical digest of the 2014-2015 literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:3–14.
94. Scheibe K, Backert I, Wirtz S, Hueber A, Schett G, Vieth M, et al. IL-36R signalling activates intestinal epithelial cells and fibroblasts and promotes mucosal healing in vivo. *Gut.* 2017 May 1;66(5):823–38.
95. Nishida A, Hidaka K, Kanda T, Imaeda H, Shioya M, Inatomi O, et al. Increased Expression of Interleukin-36, a Member of the Interleukin-1 Cytokine Family, in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Feb 1;22(2):303–14.
96. Rahman P, Sun S, Peddle L, Snelgrove T, Melay W, Greenwood C, et al. Association between the interleukin-1 family gene cluster and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Jul;54(7):2321–5.
97. Sachen KL, Arnold Greving CN, Towne JE. Role of IL-36 cytokines in psoriasis and other inflammatory skin conditions. *Cytokine.* 2022 Aug 1;156:155897.
98. Sehat M, Talaei R, Dadgostar E, Nikoueinejad H, Akbari H, Sehat M. Evaluating Serum Levels of IL-33, IL-36, IL-37 and Gene Expression of IL-37 in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2018 Apr 28;17(2):179–87.

99. Giannoudaki E, Stefanska AM, Lawler H, Leon G, Hernandez Santana YE, Hassan N, et al. SIGIRR Negatively Regulates IL-36–Driven Psoriasiform Inflammation and Neutrophil Infiltration in the Skin. *The Journal of Immunology*. 2021 Jul 15;207(2):651–60.
100. Chen WJ, Yu X, Yuan XR, Chen BJ, Cai N, Zeng S, et al. The Role of IL-36 in the Pathophysiological Processes of Autoimmune Diseases. Vol. 12, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
101. Frey S, Derer A, Messbacher ME, Baeten DLP, Bugatti S, Montecucco C, et al. The novel cytokine interleukin-36 α is expressed in psoriatic and rheumatoid arthritis synovium. *Ann Rheum Dis*. 2013 Sep 1;72(9):1569–74.
102. Lamacchia C, Palmer G, Rodriguez E, Martin P, Vigne S, Seemayer CA, et al. The severity of experimental arthritis is independent of IL-36 receptor signaling. *Arthritis Res Ther*. 2013 Mar 1;15(2):R38.
103. Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Alessandro R, Alessandri C, Priori R, Guggino G, et al. Interleukin-36 α axis is modulated in patients with primary Sjögren’s syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2015;181(2):230–8.
104. Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, di Meglio P, Smith CH, Pullabhatla V, et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *Am J Hum Genet*. 2011 Sep 9;89(3):432–7.
105. Mrowietz U, Burden AD, Pinter A, Reich K, Schäkel K, Baum P, et al. Spesolimab, an Anti-Interleukin-36 Receptor Antibody, in Patients with Palmoplantar Pustulosis: Results of a Phase IIa, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Apr 1;11(2):571–85.
106. Unsal P. Behçet Hastalarında Serum İnterlökin 36 Reseptör Antagonisti ve Serum İnterlökin 36 Alfa’nın Patogenezdaki Önemi [Uzmanlık Tezi]. [Ankara]: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ; 2017.

