

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BEHÇET HASTALIĞI'NDA İNTERLÖKİN 37 DÜZEYİ VE
İNTERLÖKİN 37 GEN POLİMORFİZMİNİN PREDİKTİF VE
PROGNOSTİK ÖNEMİ

Uzm. Dr. Selcan ÖZGÜÇLÜ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
İMMÜNOLOJİ VE ALLERJİ HASTALIKLARI BİLİM DALI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ümit ÖLMEZ

Ankara

2014

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI**

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : <u>Selcan Özgüçlü</u>	Tarih: <u>11.03.2014</u>
Ana Bilim/Bilim Dalı : <u>İç Hastalıkları / İmmünoloji</u>	
Tez Danışmanı : <u>Prof.Dr. Ümit Öner ve Allergi Hastalıkları</u>	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: <u>Bebek hastalarında IL-37 düzeyi ve IL-37 gen polimorfizminin pre dikektif ve prognostik değeri</u>	
Tezin Niteliği:	☐ Ana Dal Uzmanlık Tesi ☒ Yan Dal Uzmanlık Tesi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonrasında yukarıda belirtilen tezin "Tıp Uzmanlık Tesi" olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Disiplinler yükseklikten sonra tekrar değerlendirilmesinde oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Açıklan, tezin kabul veya reddine ilişkin durumunla ilgili açıklama/tezi ile ilgili yorum

Başkan

Prof.Dr. Ümit ÖNER

İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD Başkanı

Başkan Üyesi

Prof.Dr. Gökhan KEŞKİN

İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD
Tez Danışmanı

Başkan Üyesi

Prof.Dr. Ayhan AKYOL

Deri ve Zehreli Hastalıkları ABD Dah
Tez Danışmanı

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın her aşamasında bana destek ve yardımlarını esirgemeyen, yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Ümit Ölmez ve Doç. Dr. Türker Duman'a;

İmmünoloji ve Allerji Uzmanı olarak yetişmemde katkıları olan Prof. Dr. Göksal Keskin, Prof. Dr. Hüseyin Tutkak, Prof. Dr. Dilşad Mugan, Prof. Dr. Gülfem Çelik, Prof. Dr. Zeynep Mısırlıgil, Prof. Dr. Osman Şener, Prof. Dr. Uğur Muşabak, Doç Dr. Mustafa Güleç, Yrd. Doç. Özgür Kartal, Doç.Dr. Ömür Aydın'a;

Tezim için olgu toplamamda önemli katkıları ve destekleri için Uzm. Dr. Orhan Küçükşahin ve Seda Yürümez'e; laboratuvar çalışmalarında özverili yardımlarını esirgemeyen İmmünoloji laboratuvarından Semahat Özartam ve Mine Çayır ve diğer laboratuvar çalışanlarına;

Herşeyimi borçlu olduğum anne ve babam, Zehra ve Fevzi Gültuna'ya; desteklerini hep yanımda hissettiğim eşim Erkan ve kardeşim Sencer'e; anlayışları için çocuklarım Zeynep ve Ahmet'e teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca bu çalışmanın yürütülmesinde maddi destek sağlayan Ankara Tıplılar Vakfı'na katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Selcan ÖZGÜÇLÜ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BEHÇET HASTALIĞI.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Etiyopatogenez.....	4
2.1.2.1. Genetik	4
2.1.2.2. Enfeksiyon	5
2.1.2.3. İmmünite	5
2.1.2.4. Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem ve Endotelial Aktivasyon ...	6
2.1.3. Klinik Bulgular	8
2.1.3.1. Oral Aft	8
2.1.3.2. Genital Ülser	8
2.1.3.3. Deri Lezyonları	8
2.1.3.4. Göz Tutulumu	10
2.1.3.5. Nörolojik Tutulum	10
2.1.3.6. Vasküler Tutulum	11
2.1.3.7. Lökomotor Sistem Tutulumu	12
2.1.3.8. GIS Tutulumu	12

2.1.3.9. Diğer Bulgular.....	13
2.1.4. Tanı Kriterleri	13
2.2. İNTERLÖKİN 1 AİLESİ.....	15
2.3. İNTERLÖKİN 18.....	16
2.4. İNTERLÖKİN 37.....	16
2.4.1. Gen Organizasyonu ve Ekspresyonu	16
2.4.2. IL-18 ve IL-37: IL-18BP ve IL-18R Ligandları	20
2.4.3. IL-37'nin Hücre İçindeki Rolü.....	22
2.4.4. Antiinflamatuvar Etkileri	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. ANALİZ YÖNTEMİ	24
3.1.1. IL-37 Analizi.....	24
3.1.2. DNA Analizi	25
3.1.2.1. DNA Elde Edilmesi	26
3.1.2.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu İle DNA'nın Amplifikasyonu	27
3.1.2.3. Restriksiyon Enzimi Uzunluk Polimorfizmleri (RFLP).....	29
3.1.2.4. IL-37'nin Belirlenmesi	30
3.1.2.5. Agaroz Jel Elektroforezi.....	30
3.1.2.6. Örneklerin Jele Yüklenmesi	31
3.1.2.7. PCR Ürünlerinin Jele Yüklenmesi	31
3.1.2.8. RFLP Ürünlerinin Jele Yüklenmesi	32
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	32
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR.....	50

ÖZET	52
SUMMARY	54
KAYNAKLAR	56
EK 1- ETİK KURUL ONAYI	68
EK 2- BEHÇET DEĞERLENDİRME SKALASI.....	70

KISALTMALAR

BH	: Behçet Hastalığı
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BP	: Bağlayıcı Protein
CD	: Cluster of Differentiation (Farklılaşma hücresi)
CRP	: C Reaktif Protein
CSF	: Colony Stimulating Factor (Koloni Stimulan Faktör)
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EN	: Eritema Nodosum
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GIS	: Gastrointestinal Sistem
HLA	: Human Leucocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)
HSP	: Heat Shock Protein (Isı Şok Proteinleri)
ICAM	: Intercellular Adhesion Molecule (Hücreler arası adezyon molekülü)
ICBD	: The International Criteria for Behçet's Disease (Behçet Hastalığı'nın Uluslararası Sınıflama Kriteri)
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünoglobülin
IL	: İnterlökin
ISG	: International Study Group (Uluslararası Çalışma Grubu)
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

KVS	: Kardiyovasküler Sistem
MB	: Mukokütanöz Behçet
MBL	: Mannose Binding Lectin (Mannoz Bağlayan Lektin)
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
MHC	: Major Histocompatibility Complex (Ana Doku Uyumluluk Bileşeni)
mRNA	: messenger Ribonucleic Asid (mesajcı Ribonükleit asit)
NO	: Nitrik Oksit
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit
Ra	: Reseptör antagonisti
RA	: Romatoid artrit
RFLP	: Restriksiyon Enzimi Uzunluk Polimorfizmleri (Restriction Fragment Length Polymorphism)
SLE	: Sistemik Lupus Eritematosus
SNP	:Single-Nucleotide Polymorphism (Tek Nükleotid Polimorfizmi)
SSS	: Santral Sinir Sistemi
Th	: T helper (yardımcı)
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TLR	: Toll Like Receptor (Toll Benzeri Reseptör)
VB	: Vasküler Behçet
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. IL-37 Gen Yapısı	19
Şekil 2.2. IL-37 İzoformlarının Gen Yapısı.....	19
Şekil 2.3. IL-18, IL-18BP ve IL-18 Reseptör Yolağı	21
Şekil 2.4. IL-37'nin Biyolojik Etki Mekanizmaları.....	21
Şekil 3.1. IL-37 Genindeki Çoğaltılan Bölge	28
Şekil 3.2. IL-37 Geninin Acı 1 Enzimiyle Kesimi Sonrası Agaroz Jel Elektroforezindeki Görünümü	29
Şekil 3.3. IL-37 Geninde Acı 1 Enziminin Kesim Noktası ve Oluşan Baz Çiftleri.....	29
Şekil 3.4. IL-37 Geninin Agaroz Jel Elektroforezindeki Görüntüsü	32
Grafik 4.1. Olguların Cinsiyet ve Gruplara Göre Dağılımı	36
Grafik 4.2. Gruplara Göre IL-37 Düzeylerine Ait Kutu Çizgi Grafiği	39
Grafik 4.3. Behçet Hastalığı'nda Mukokütanöz Klinik Bulgularla IL-37 Arasındaki İlişki.....	42
Grafik 4.4. Mukokütanöz ve Kontrol Grupları Arasındaki IL-37 Düzeyleri İçin ROC Eğrisi.....	43
Grafik 4.5. Mukokütanöz ve Vasküler Behçet Grupları Arasındaki IL- 37 Düzeyleri için ROC Eğrisi.....	43
Grafik 4.6. Behçet Hastalığı'nda IL-37 ile CRP Arasındaki İlişki	45
Grafik 4.7. Vasküler Behçet Hastalığı'nda IL-37 ile CRP Arasındaki İlişki	45

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.1. Behçet Hastalığı'nın Uluslararası Sınıflama Kriteri	1
Tablo 2.1. Behçet Hastalığı'nın Bulguları ve Görülme Sıklıkları.....	3
Tablo 2.2. ICBD Kriteri 2006	14
Table 2.3. ICBD-Puan Skor Sistemi	15
Tablo 4.1. Gruplara Göre Olguların Demografik Özellikleri.....	35
Tablo 4.2. Behçet Hastalarının Klinik Bulgularının Sıklık ve Yüzdeleri.....	37
Tablo 4.3. Hastaların Klinik Bulgularının Hastalık Gruplarına Göre Dağılımı	38
Tablo 4.4. Grupların IL-37 Düzeyleriyle İlgili İstatistiksel Verileri ve p Değerleri	39
Tablo 4.5. Klinik Bulgular ve IL-37 Düzeyleri Arasındaki İlişkiye Ait Veriler	40
Tablo 4.6 Mukokütanöz ve Vasküler Behçet Hastalarında IL-37 Eşik Değerinin Duyarlılığı, Özgüllüğü, Pozitif ve Negatif Prediktif Değerleri	43
Tablo 4.7. IL-37 ile CRP, ESH, Hastalık Süresi Arasındaki İlişki	44
Tablo 4.8. IL-37 Geni rs3811047 G/A Polimorfizminin Behçet Hastaları ve Kontrollerdeki Genotip Dağılımları ve Alel Frekansları	46

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet Hastalığı (BH) ilk olarak Dr. Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında oral aft, genital ülser, göz bulguları saptanarak “tri semptom Behçet” adı altında tanımlanmıştır (1,2). Bugün için santral sinir sistemi (SSS), gastrointestinal sistem (GIS), kardiyovasküler sistem (KVS) gibi çeşitli sistemleri tutan geniş spektrumlu bir vaskülit olarak kabul edilmektedir. Sistemik bir hastalık olması ve çok çeşitli klinik tablo ile karşımıza çıkabilmesi; patognomonik laboratuvar bulgusu olmaması nedeniyle bugüne kadar pek çok tanı kriterleri geliştirilmeye çalışılmıştır. En çok kabul gören tanı kriteri 1990 yılında “BH için Uluslararası Çalışma Grubu” (International Study Group; ISG) tarafından tanımlanmıştır (Tablo 1.1) (3).

Tablo 1.1. Behçet Hastalığının Uluslararası Sınıflama Kriteri (3)

Başka bir klinik açıklama olmadan, hastada;
1. Yılda 3 kez oluşan hekim veya hasta tarafından gözlenen majör, minör veya herpetiform ülser
Ve takip eden en az iki madde
2.Tekrarlayan genital ülser
3. Göz lezyonları: Anterior/posterior üveit veya retinal vaskülit
4. Deri lezyonları: Eritema nodozum (EN), psödofolikülit, papulopüstüler lezyon, akneiform nodül
5. Paterji testi: 24-48 saat içinde okunan püstül

BH Akdeniz ve Doğu Asya arasında tarihi “İpek Yolu” boyunca yer alan toplumlarda sık görülür (4,5). Kadın erkek dağılımı genelde eşit olan hastalık; daha ziyade ikinci ve üçüncü dekadındaki genç erişkinleri etkilemektedir. Kadınlarda daha selim seyreden hastalık; erkeklerde daha agresif klinik seyir gösterebilmektedir (6,7).

Spontan remisyon ve alevlenmelerle seyredabilmektedir. Bu kadar çeşitli klinik tablo ile prezente olabilen hastalığın nedeni henüz bilinmemekte olup patogenezi iyi anlaşılamamıştır. Genetik, viral, çevresel faktörler ve bozulmuş bağışıklık etiopatogeneizde suçlanmıştır (8). BH'nin özel bir coğrafi dağılımı olması, ailesel yatkınlık, Ana doku uyumluluk bileşeni sınıf I (Major Histocompatibility Complex; MHC class 1) proteinleriyle ilişkisinin saptanması genetik faktörlerin rolünü desteklemektedir (6, 9, 10). Ayrıca çeşitli çalışmalarla immünoglobülin (Ig), kompleman, akut faz reaktanları ve immün komplekslerin düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Proinflamatuvar medyatörlerden interlökin (IL)-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, Tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve İnterferon (IFN)- γ üreten yardımcı T (T helper; Th) 1 lenfositlerin arttığı bildirilmiştir (11-13). Th1 sitokin cevabında anlamlı artış ve Th1 polarizasyonu BH'nin etiopatogenezinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (14, 15). Ayrıca etiopatogeneze yönelik yapılan çalışmalarla IL-1 ve IL-18 genlerinde polimorfizm saptanmıştır (16, 17).

IL-1 ilk olarak lökositik pirojen olarak tanımlanmış, sonraları yapılan çalışmalarla hastalıkların patogenezinde oynadığı roller ortaya konulmuş önemli bir sitokin ailesidir. Romatoid Artrit (RA) gibi romatizmal hastalıkların etiolojisinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. IL-1 ailesi 7 agonist; IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β ve IL-36 γ ve 2 tane reseptör antagonistinden (Ra); IL-1Ra ve IL-36Ra oluşmaktadır (18). Son zamanlarda IL-37 adı altında ailenin diğer bir üyesi tanımlanmıştır. Henüz fonksiyonu tam olarak aydınlatılamamakla birlikte diğer üyelerden farklı olarak antiinflamatuvar özellik göstermektedir. IL-18 reseptörüne ve IL-18 bağlayıcı proteine (IL18BP) bağlanabilmektedir. IL18 reseptör beta subünitiyle kompleks oluşturarak IL-18 aktivitesini inhibe etmektedir (19). BH'de IL-18 ile çalışmalar yapılmış; serum ve bronkoalveolar lavajda seviyesinin arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca hastalık aktivitesi veya klinik prezentasyonla ilişkili olup olmadığını belirlemek üzere çalışmalar yapılmıştır (13, 20). Ancak bugüne kadar BH'de IL-18 aktivitesini inhibe ettiği düşünülen IL-37 ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Tüm bunlardan yola çıkarak çalışmamızda IL-37 düzeyi ve IL-37gen polimorfizminin BH'nin etiopatogenezindeki rolünü; hastalık aktivitesine ve klinik prezentasyonuna etkisi olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.BEHÇET HASTALIĞI

Prof. Dr. Hulusi Behçet, 1937 yılında bazı hastalarında tespit ettiği “oral aft, genital ülser ve üveit” bulgularının birbiriyle ilişkili ve olası viral etiyolojiyi düşündürür bir hastalık olabileceğini tanımlamıştır. Böylece BH tıp literatüründe “triple semptom Behçet” olarak yerini almıştır (1,2). Üç bulguyu içerir özgün tanımlamadan sonra, BH’nin minor ve major bulguları tanımlanarak hastalık bugünkü şeklini almıştır. “Minor” bulgudan kasıt; hastaların <%50’nden azında görülme oranı olup hastalığın şiddetini belirtir bir tanımlama değildir (Tablo 2.1) (21).

Tablo 2.1. Behçet Hastalığı’nın Bulguları ve Görülme Sıklıkları (21)

Major	%	Minor	%
Tekrarlayan oral aft	98	Artrit (artralji)	45
Tekrarlayan genital ülser	80	Vaskülit	16
İnflamatuvar göz hastalığı	50	Büyük damar vaskülit	
Üveit±hipopiyon		Anevrizma	
Retinal vaskülit		Arteriyel/venöz tromboz	
Deri lezyonları	80	Gastrointestinal lezyon	0-25
Eritema nodozum	47	Kardiyovasküler lezyon	5-25
Folikülit/akneiform lezyonlar	71	Nörolojik lezyon	
Deri ülseri		Plevropulmoner lezyon	
Hiperirritabilite-paterji	60	Epididimit	8
		Aile hikayesi	20

BH başta tekrarlayan oral aft olmak üzere genital ülser, artrit, deri lezyonları ve GIS, KVS, SSS tutulumu gibi çeşitli bulgularla seyreden multisistemik bir vaskülitir.

2.1.1.EPIDEMİYOLOJİ

BH Türkiye, İran gibi Akdeniz ülkeleri ile Japonya, Kore gibi uzak doğu ülkeleri arasındaki tarihi “İpek Yolu” boyunca yer alan ülkelerde daha sık görülür. Türkiye’de oldukça sık olan hastalığın prevalansı 100 binde 80-370 vakadır (4). Hastalığın yaygın olduğu ülkelerde kadın ve erkeklerde eşit oranda görülen hastalık, Kuzey Avrupa ülkelerinde daha çok kadınları etkilemektedir. Her yaşta görülebilen hastalık özellikle 20-40 yaş genç erişkinlerde görülür. Genç erkeklerde, Orta Asya veya Uzak Doğu’lularda daha ciddi seyreder (6,7). Çoğu vaka sporadiktir; ailesel geçiş de söz konusudur (22).

2.1.2. ETİYOPATOGENEZ

BH’nin çeşitli klinik bulgularla ortaya çıkması, hastalığın oluş mekanizmasında çok farklı faktörlerin rol aldığını düşündürmektedir. Bu nedenle genetik, enfeksiyon, çevresel faktörler ve bozulmuş bağışıklık etiyopatogeneizde suçlanmıştır (8).

2.1.2.1 Genetik

İnsan lökosit antijenlerinden (human leukocyte antigen; HLA) bazısı; özellikle HLA-B51 varlığında BH gelişim riski artmaktadır. BH olan vakaların ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada HLA-B51/B5 taşıma riski BH’de kontrol grubuna göre beş kat fazla bulunmuştur (23). Coğrafik dağılıma göre HLA-B51 prevalansı değişiklik gösterebilmektedir (24-26). Ayrıca HLA-B51 varlığının hastalığın şiddeti ile ilgili olabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (27). Ailesel Behçet vakalarında sporadik vakalara göre daha yüksek orandadır (28).

Non-HLA genlerinin de etiyopatogeneizde rolü olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Endotelial nitrik oksit (NO) sentaz geni, TNF geni BH ile ilişkisi saptanan genler arasındadır (29,30).

2.1.2.2. Enfeksiyon

Enfeksiyöz etiyolojide dört mekanizma üzerinde durulmaktadır; bakteriyel (5), viral ajanlar (24), ısı şok proteinleri (heat shock proteins; HSP) (31) ve çapraz reaksiyon veya moleküler benzerlik (32).

Spesifik bakteri türlerinin, özellikle streptokoklar, bağışıklık sistemini aktive ettiğine dair çalışmalar bulunmaktadır (33). Streptokokal antijenlere karşı deri testleriyle hipersensitivite reaksiyonlarının indüklendiği ve hastalığın sistemik alevlenmesine dahi neden olduğu görülmüştür (34). Streptokokla ilişkili BES-1 gen kaynaklı peptit, periferik kan mononükleer hücrelerini uyararak Th1 tip sitokinlerin salınımına neden olan HSP60 ve retinal protein Brn3b ile moleküler benzerlik göstermektedir (35).

BH’de viral etkenlerin rol oynayabileceği ilk olarak Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından raporlanmıştır (1,2). Herpes simplex virus, varicella zoster, human sitomegalovirus gibi virüslerin hastalığın etiyolojisinde rolü olduğu ileri sürülmüştür (36).

2.1.2.3. İmmünite

Doğal immünitinin bir parçası olan mannoz bağlayan lektinlerin (mannose-binding lectin; MBL), BH’de serum seviyelerinin düşük olduğu gözlenmiştir. MBL gen mutasyonları da saptanmıştır. MBL eksikliğinin enfeksiyöz ajanlara immün cevabı azaltarak enfeksiyöz etkenlerin etiyolojideki rolünü arttırabileceği düşünülmüştür (37). Doğal immünitinin diğer bir üyesi olan Toll benzeri reseptörlerin (Toll-like receptor; TLR) değişik paternleri (örgüleri) tanımlanmıştır. BH’de barsak lezyonlarında TLR 2 ve 4 mesajcı ribonükleik asitin (mRNA) ekspresyonu sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuştur (38).

$\gamma\delta$ T hücreleri mikroorganizmalara karşı savunmada “ilk bariyer” olarak işlev görür. $\gamma\delta$ T hücrelerinin farklılaşma kümesi (Cluster of Differentiation; CD); CD29, CD69’un artmış ekspresyonu ve IFN- γ ve TNF- α ’nın artmış üretiminin aktif BH ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (39,40). Aktif BH’de $\gamma\delta$ T hücrelerinin baskın olduğu

alanlarda HSP60 ekspresyonunda artmış olduğu gözlenerek olası $\gamma\delta$ T – HSP etkileşimi üzerinde durulmuştur (41).

BH'de hücrel immünitenin aktifleştiğine dair çalışmalar da bulunmaktadır. T hücre alt gruplarında değişiklikler gözlenmiştir (31). Daha önce değinildiği gibi HSP ve streptokokal antijenler oligoklonal T hücre uyarımında rol oynayabilir (35)

Th1 tipi proinflamatuvar sitokinler oluş mekanizmasında baskın rol oynar (11,14-15). Bazı yayınlarda Th2 cevabının da etkin rol oynadığını düşündürür niteliktedir (11,42). Proinflamatuvar medyatörlerden IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, TNF- α ve IFN- γ üreten Th1 lenfositlerin arttığı bildirilmiştir (11-13). IL-12, TNF- α reseptörleri ve IL-8 hastalık aktivitesiyle ilişkilendirilmiştir (13, 43-45). Yirmi aktif Behçet hastasının biyopsi örnekleri incelendiğinde IL-8, monosit kemoatraktan protein 1, IFN- γ ve IL-12 taşıyıcı RNA düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı yükseklik bulunmuştur. IL-4 ve IL-13 düzeylerinde fark bulunmamıştır (46). İntestinal ve kütanöz lezyonlarda IL-12 ve IL-23'ün ekspresyonu artmıştır (38,47). Nörobeçet hastalarında koloni uyaran faktör (colony-stimulating factor; CSF), IL-6 seviyelerinde artış gözlenmiş; hastalığın süreğenliği ve hastalık aktivitesiyle ilişkileri olabileceği düşünülmüştür (48).

Th2 tipi sitokinlerden IL-4, IL-10 ve IL-13'ün düzeylerinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (22, 42, 49). Oral biyopsi serilerinde hem Th1 hem de Th2 tipi sitokinlerin rol aldığını gösteren çalışmalar da söz konusudur (50).

Th17 hücreleri aracılığıyla IL-17, IL-22 ve TNF- α sitokinleri salınır (51). Aktif üveitli Behçet hastalarının oküler sıvılarında IL-2, IL-6, IL-17, IFN ve TNF gibi inflamatuvar sitokinler gösterilmiştir (52).

Hücrel immünitenin yanı sıra humoral immünite de patogeneizde rol oynamaktadır. CD13, CD 33, CD80 gibi B hücre aktivasyon belirteçleri ve CD45RO hafıza hücresi belirtecinin yüksekliği belirlenmiştir (53).

2.1.2.4. Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem ve Endotelial Aktivasyon

Koagülasyon kaskadına spesifik bir defekt tespit edilememekle birlikte Behçet hastalarında tromboz varlığından bağımsız olarak her iki sistemin aktif olduğuna dair

deliller vardır. Trombin-antitrombin kompleksi ve protrombin fragman 1+2 yüksekliği saptanmıştır (54). Protein C, protein S, antitrombin III eksikliği ve faktör V Leiden ve protrombin 20210A mutasyonu BH’de protrombotik sürece katkıda bulunur (55,56). Homosistein seviyesinin yükseldiğine dair yayınlar da mevcuttur (57). Artmış plazmin- α 2-anti-plazmin kompleks (PAP) artmış fibrinolitik aktivitenin göstergesi olabilir (54).

Endotelial aktivasyon vasküler inflamasyona neden olan medyatörlerdendir (58). NO, inflamatuvar aktivite ve endotelial fonksiyonla yakın ilişkili reaktif bir moleküldür. Behçet hastalarının serum, sinoviya, oküler sıvılarında NO konsantrasyonu kontrol grubuyla karşılaştırmasında yüksek bulunmuştur (59,60). Bazı çalışmalarda vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor; VEGF) seviyesi yüksekliği ve bununla ilişkili NO konsantrasyonunda yükseklik bulunmuştur (61,62). Endotel aktivasyonunu gösteren VEGF, Von Willebrand Faktör, trombomodülin seviyelerinin yüksekliği saptanmıştır. Bu durum endoteldeki inflamasyon sonucu tromboza yatkınlığa neden olmaktadır. Ayrıca BH’de oksidatif stresin arttığına dair yayınlar bulunmaktadır (63,64).

BH’de polimorfonükleer lökositler (PMNL) aktiftir. Dolaşımda seviyeleri artan IL-8 ve TNF- α PMNL ve endotelin aktivasyonuna neden olur (65). Nötrofilin endotele adezyonu ve nötrofil göçü kolaylaşır. Nötrofil aktivasyon belirteçleri; polimorfonükleer elastaz, plazma miyeloperoksidaz ve oksidasyon protein ürünleri; hastalık aktivitesi ve şiddetinin olası belirteçleridir (66,67). Behçet artritinde sinoviyal sıvıda nötrofilik inflamasyon lenfositik inflamasyona göre daha baskın bulunmuştur (68).

Özetle; BH doğal ve edinsel immün sistemin, özellikle Th1 tipi sitokinler ön planda olmak üzere çok sayıda sitokinin rol aldığı kompleks bir hastalıktır. İmmün cevabı tetikleyen iki ana mekanizmanın olduğu düşünülmektedir. İlki; Matzinger tarafından öne sürülen “danger theory (tehlike teorisi)” dir. Hasarlı konak hücresinden salınan sinyaller aktive antijen sunan hücreler aracılığıyla immün sistemi uyarır (69). İkinci teoride, “pattern-recognition theory (patern tanıma teorisi)”, mikrobiyal ajanların doğal immün sistemi uyarması, sonrasında edinsel immün sistemin tetiklenmesi söz konusudur (70).

2.1.3. KLİNİK BULGULAR

BH’de en yaygın bulgu sıklıkla tekrarlayan ağrılı oral afttır. “Genel Bilgiler 2.1” bölümünde bahsedilmiş olan minor ve major bulguların kombinasyonu hastalığın seyrini belirlemektedir. Bu bölümde BH’nin bulguları tek tek ele alınacaktır.

2.1.3.1. Oral Aft

BH’nin mukokütanöz bulgularından oral aft; tekrarlayıcı karakterde, genellikle ağrılı, yuvarlak veya oval, etrafı eritemle çevrili sınırları belirgin, beyaz-sarı yalancı membranla kaplı ülserdir. Hastalarda yaklaşık %97-100 sıklıkta görülen aftlar; bukkal mukoza, dil, gingiva, damak gibi oral kavitenin herhangi bir yerinde görülebilir (71). Minor, major ve herpetiform olmak üzere üç tipi vardır (72). Minor aft < 1cm olup, en sık tipidir (%85-99). İz bırakmadan yedi-on gün içinde iyileşir. Major aft, 1-3 cm çapta, ağrılı ve iz bırakabilen ülserdir. Herpetiform aft, 1-3 cm çapta, iz bırakan, ağrılı, diğer aft tiplerinden farklı olarak nonkeratinize mukozaya sahip ülserdir (71).

ISG tanı kriterlerine göre oral aftın yılda en az üç kez tekrarlama gerekmektedir (3).

2.1.3.2. Genital Ülser

BH’nin diğer bir mukokütanöz bulgusu olan genital ülser, %80 sıklıkta görülmektedir (21). Tekrarlayıcı karakterde, ağrılı, yuvarlak veya oral, zimba ile delinmiş gibi sarımsı fibrin veya kabukla kaplanmış, düzgün sınırlı, iz bırakan ülserdir. Enfekte olmazsa on-otuz gün içinde iyileşir. Erkeklerde skrotum, penis, femoroinguinal bölgede, kadınlarda major ve minor labia, vajen ve servikte görülür (71).

2.1.3.3. Deri Lezyonları

Kütanöz lezyonlar %38-99 sıklıkta görülür. Akneiform lezyonlar, papülo-vezikülo-püstüler erüpsiyonlar, psödofollikülit, nodül, EN, yüzeysel tromboflebit, piyoderma gangrenosum tipi lezyon, eritema multiforme benzeri lezyonlar ve palpabl

purpura deri lezyonlarına örnektir. Papülopüstüler lezyonlar ve EN en sık kütanöz bulgulardır (73,74).

Eritema nodozum kırmızı, gergin, 1-5 cm çapta, eritematöz non-ülser nodüldür. Sıklıkla tibianın ön yüzeyi başta olmak üzere alt ekstremitelerde lokalizedir, simetrik olma eğilimindedir. Hastaların %50'de görülür. Diğer lokalizasyon alanları alt ekstremitelerde dışında yüz, boyun, önkol, kalça, uyluk alt kısmı ve ayak bilekleridir. EN sıklıkla kadınlarda görülür, 1-6 hafta içinde morluğa benzer şekilde hiperpigmente alan şeklinde iyileşir. Biyopsisinde septal pannikülit tespit edilir. Ayırıcı tanıda enfeksiyon, ilaç, sarkoidoz, inflamatuvar barsak hastalığı ve malignite ve idiopatik EN düşünülmelidir (71).

Papülopüstüler ve akneiform lezyonlar diğer sık deri lezyonlarıdır. Püstüler lezyonlar steril değildir, mikroskopisinde stafilokokus aerius ve prevotella tespit edilmiştir (75). Bir çalışmada papülopüstüler lezyonlar için en sık lokalizasyon yerinin gövde takiben ekstremitelerde, akneiform lezyonlar için yüz olduğu belirlenmiştir (76). Akneiform lezyonlar ile artrit güçlü birlikteliği ortaya konulmuştur (77).

Deri Paterji Reaksiyonu; lokal deri hasarına eritematöz papüler, püstüler veya papulopüstüler cevaptır. 20-gauge iğne ucu, dikey veya oblik biçimde deriye sokulur. Lezyon hasardan 48 saat sonra oluşur. Hastalık aktivitesiyle ilişkisi olduğu düşünülmemektedir, erkeklerde pozitifliği daha kuvvetlidir (71). Paterji pozitifliği sadece deri ile sınırlı değildir. Hasara bağlı doku bütünlüğünün bozulduğu her alanda oluşabilir; intraoküler kortikosteroid enjeksiyonundan sonra göz inflamasyonu, posttravmatik arteriyel tromboz ve/veya konvansiyonel anjiyografik müdahaleler sonrası anevrizma formasyonu gibi...

Paterji testi ISG kriterleri içerisindedir (3). Coğrafik yerleşime göre paterji pozitifliği değişkenlik gösterir. Kuzey Avrupa ve Amerika'da paterji testi pozitifliği daha nadirdir (%10-20); endemik alanlarda bu oran %30-70'e çıkar (71). Mekanizması tam anlaşılamamakla birlikte paterji pozitifliğinde T hücre aracılı immün cevap söz konusudur. Paterji reaksiyonun 48. saatinde Th1 tipi sitokinler (IFN- γ , IL-12, p40, IL-15), kemokinler ve adezyon molekülleri (hücreler arası

adezyon molekülleri, Intercellular adhesion molecule 1; ICAM) tespit edilmiştir. Sadece T hücre değil, nötrofil ve mast hücrelerin artışı gösterilmiştir (71).

2.1.3.4. Göz Tutulumu

BH'de %50 oranında oküler hastalık görülür. Genç erkeklerde daha sık gözlenir (7, 24). Göz tutulumu genellikle hastalığın ilk yıllarında ortaya çıkar. Unilateral başlar; zamanla diğer gözde de etkilenme olur. Cerrahpaşa Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada erkeklerin %80'inde, kadınların %64'ünde ilk vizitte göz tutulumu saptanmış. İki dekad sonra erkeklerin %87'inde, kadınların %71'inde bilateral göz tutulumu belirlenmiştir (78).

Görmede azalma, bulanık görme, fotofobi, kırmızı göz, sulanma en sık semptomlardır. Göz tutulumu görme kaybıyla sonuçlanabilir. Panüveit ve retinit en sık oküler inflamasyon şeklidir. Anterior ve posterior üveit, hipopiyon, retinal vaskülit, optik nörit diğer inflamasyon şekilleridir.

Oküler dokuda CD4+T lenfosit, B lenfosit ve plazma hücresinin oluşturduğu nongranülamatoz inflamasyon söz konusudur. Nekrotizan, nötrofilik obliteratif perivaskülit, lenfositik ve mononükleer hücrelerle arter, ven ve kapillerlerin infiltrasyonu ve venöz tromboz karakteristik bulgudur (80).

2.1.3.5. Nörolojik Tutulum

BH'nin <%20'de nörolojik hastalık söz konusudur. Erkeklerde daha şiddetli seyreder. En sık bulgular fokal parankimal lezyonlar ve vasküler tromboz (serebral ven sinüs trombozu) komplikasyonudur. Baş ağrısı en sık semptomdur. Diğer bulgular epileptik nöbet, aseptik menenjit, ensefalit, arteriyel vaskülittir. Kişilik bozuklukları, demans gelişebilir. Periferik sinir tutulumu oldukça nadirdir (81-84).

BH'ye yönelik 200 kişilik hasta grubunun incelendiğinde, Behçet bulgularının ortaya çıkmasıyla nörolojik bulguların ortaya çıkması arasında beş-altı yıl süre olduğu görülmüştür. Söz konusu nörolojik bulguların %20'si asemptomatiktir (81).

Tanı koydurucu net bir kriter tanımlanmamıştır. BH nörolojik tutulum diyebilmek için ISG kriterlerini dolduran hastalarda, başka bir sistemik veya nörolojik veya ilaçla açıklanamayacak nörolojik bulguların olması gerekmektedir. Nörolojik muayene ve gerekli durumlarda görüntüleme yöntemleri ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) incelemelerinden yararlanılabilir.

Nörolojik tutulumun prognozu kötüdür. BOS analizi prognozu belirlemeye yardımcı olabilir. Bir çalışmada BOS protein artışı ve pleositoz olanların %90'ı ek nörolojik olay, progressive hastalık ve en az üç yıllık takipte ölüm riski olduğu görülmüştür. Bu durum normal protein düzeyine sahip BOS'u olan vakaların %25-30'unda gerçekleşmiştir (81).

2.1.3.6. Vasküler Tutulum

BH bugün için multisistemik vaskülit olarak kabul edilmektedir. Küçük, orta ve büyük boy damarları; arter ve venöz sistem tutulumu görülür. Vasküler tutulumun prognozu kötüdür.

Arteriyal tutulum BH'de %5 sıklıkta görülür; tüm damar tutulumları arasında %15 sıklıktadır. Erkeklerde daha sık görülür, daha ziyade küçük damar vaskülitidir (85). Karotis, pulmoner, aorta, iliak, femoral ve popliteal arter en sık etkilenen arterlerdir (86,87). Özellikle pulmoner arter tutulumu olmak üzere arteriyel tutulum venöz tutulumla birlikte görülebilir (88). Arter oklüzyonu semptomları nabız kaybı, kladikasyo intermittant, gangren, hemipleji, miyokard infarktüsü, mezenter iskemisi olabilir (85). Pulmoner arter tutulumu karakteristiktir, erken tanı önemlidir. Hemoptizi alarm verici olarak ortaya çıkabilir (89).

Anevrizma oluşumu görülebilir. En sık görüldüğü yerler abdominal aorta, pulmoner arter, femoral, karotis ve popliteal arterdir (85).

Venöz sistemin tutulumu daha yaygındır. Superior ve inferior vena kava sendromu, Budd-Chiari sendromu, dural sinüs trombozu, yüzeysel ve derin ven trombozu tutulum şekilleridir. Bir çalışmaya göre 493 Behçet hastasının 53'ünde damar tutulumu saptanmış. Bu grupta en sık tutulum şekli hepatik ven trombozu olarak bulunmuş (90). Başka bir çalışmada venöz tromboz riski Behçet hastalarında

sağlıklı kontrole göre 14 kat fazla bulunmuş (91). Venöz tromboz da erkeklerde daha fazla görülür. Türkiye’de 2319 Behçet hastası üzerinde yapılmış bir çalışmada vasküler hastalık %14.3, erkeklerde daha sık bulunmuş. Vasküler tutulumun %53.3’ü yüzeysel ven trombozu, %29.8’i derin ven trombozu, %3.6’sında arter tutulumu saptanmış (92)

2.1.3.7. Lökomotor Sistem Tutulumu

Eklem tutulumu, miyozit, sakroiliit bu sistem tutulumu sonucu görülebilir. Prof. Dr. Hulusi Behçet BH’nin özgün tanımlamasını yaptıktan sonra bazı hastalarında “romatoid ağrı”ya benzer ağrı şikâyetlerinin olduğunu belirtmiştir (93).

Behçet artriti noneroziv, asimetric, sıklıkla deformite bırakmayan, alevlenmelerle seyreden, hastaların yarısını etkileyebilen eklem hastalığıdır. Büyük eklemleri tutar; diz, ayak ve el bileği (94). Yunan hastalarda yapılan bir çalışmada; hastaların 2/3’de pausartiküler, 1/3’ü monoartiküler ve <%5’de poliartiküler eklem tutulumu saptanmış (95).

Sakroiliit gözlenebilen bir bulgudur. BH’de sakroiliit olan ve olmayan grup kıyaslandığında net bir fark görülememiştir (96).

2.1.3.8. GIS Tutulumu

İlk olarak 1940 yılında “Bechgaard” tarafından tanımlanmıştır (97). Perforasyon ve masif kanama gibi komplikasyonları olması nedeniyle önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (98). Bulantı, kusma, diyare, iştahsızlık, karın ağrısı, kilo kaybı, bağırsak alışkanlığında değişiklik en sık görülen semptomlardır. Türkiye’de sıklığı %0.7-5 arasında saptanmıştır (99-101); erkek kadın oranı 1/1’dir (102).

BH’de ağızdan anüse kadar her yer etkilenebilir. Ülser en fazla terminal ileum ve çekumda oluşur. Aftöz ülser veya sınırları belirgin zımba deliği şeklindeki ülserler en yaygın lezyonlardır. GIS tutulumu sıklıkla oral aft başlangıcından 4-6 yıl içinde görülür. Behçet ülseri inflamatuvar barsak hastalığının (İBH) ülserleriyle benzerdir. Bu nedenle Behçet-GIS tutulumu demeden önce İBH tanısı ekarte edilmelidir. Özegafagus tutulumu erkeklerde siktir. Gastrointestinal mukoza en az etkilenen

alandır. Yanı sıra karaciğer, dalak gibi intraabdominal organ tutulumu rapor edilmiştir (98).

2.1.3.9. Diğer Bulgular

Renal tutulum BH’de nadirdir. 159 renal tutulumlu Behçet hastalarında yapılan analizde 69 vakada amiloidoz, 51 vakada glomerulonefrit, 35 vakada vasküler hastalık (renal arter anevrizması), 4 vakada intestisiyel nefrit tespit edilmiş (103). Son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilir.

Semptomatik kardiyak hastalık nadirdir. Perikardit, miyokardit, koroner arterit, miyokard infarktüsü, koroner arter anevrizması, iletim sistemi defektleri, endokardit, intrakardiyak tromboz görülebilir (104,105).

Hematolojik komplikasyonlar nadirdir. BH ile ilişkili 30 miyelodisplastik hastalığı (myelodysplastic syndrome; MDS) vakası bildirilmiştir (106).

Ateş, halsizlik gibi konstitüsyonel semptomlar görülebilir. Üriner ve erektil fonksiyon bozuklukları olabilir. İç kulak tutulumuna bağlı çınlama, sağırılık ortaya çıkabilir (107).

2.1.4. TANI KRİTERLERİ

Hastalık tanısı, patognomonik laboratuvar testleri olmadığı için klinik bulguların değerlendirilmesine dayanır. Bu amaçla çeşitli tanı kriterleri geliştirilmeye çalışılmıştır.

En çok kabul gören tanı kriteri 1990 yılında “Behçet Hastalığı için Uluslararası Çalışma Grubu” tarafından tanımlanmıştır (Tablo 1,1) (3).

Tablo 1.1. Behçet Hastalığının Uluslararası Sınıflama Kriterleri (ISG Tanı Kriterleri)

Başka bir klinik açıklama olmadan, hastada;
1. Yılda 3 kez oluşan hekim veya hasta tarafından gözlenen majör, minör veya herpetiform ülser
Ve takip eden en az iki madde
2.Tekrarlayan genital ülser
3. Göz lezyonları: Anterior/posterior üveit veya retinal vaskülit
4. Deri lezyonları: Eritema nodozum, psödofollikülit, papulopüstüler lezyon, akneiform nodül
5. Paterji testi: 24-48 saat içinde okunan püstül

ISG tanı kriterinin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %95, %100'dür (108).

2006 yılında ISG tanı kriterinin sensitivitesini arttırmak amacıyla "The International Criteria for Behçet's disease (ICBD)" oluşturulmuş; yaygın kabul görmemiştir (109).

Tablo 2.2. ICBD Kriteri 2006 (109)

Genital ülser	2 puan
Oküler lezyon (ön üveit, arka üveit veya retinal vaskülit)	2 puan
Oral aft	1 puan
Deri lezyonları (eritema nodozum / psödofollikülit)	1 puan
Vasküler lezyon (yüzeyel flebit, derin ven trombozu, arteriyel tromboz, anevrizma)	1 puan
Paterji	1 puan

≥3 puan: Behçet Hastalığı tanısı koydurur.

2013 yılında ICBD kriteri daha geliştirilmiştir (110).

Tablo 2.3. ICBD-Puan Skor Sistemi (110)

Oküler lezyon	2 puan
Genital ülser	2 puan
Oral aft	2 puan
Deri lezyonları	1 puan
Nörolojik tutulum	1 puan
Vasküler tutulum	1 puan
Paterji*	1 puan

≥4 puan: Behçet tanısı koydurur.

*Paterji testi opsiyoneldir. Primer skollama sisteminde yer almaz. Buna rağmen; eğer yapılmışsa ekstra bir puan sağlar.

2.2. İNTERLÖKİN 1 AİLESİ

IL-1 makrofaj, monosit, fibroblast, dendritik hücre tarafından üretilir. IL-1 ailesi, çoğu proinflatuvar olan 11 üyeden oluşan sitokin ailesidir. Bu ailenin üyeleri sırasıyla; IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-18, IL-36 α , IL-37, IL-36 β , IL-36 γ , IL-1F10, IL-33'dür. Proinflatuvar özellikte olan IL-1 α , IL-1 β ve IL-18 en çok üzerinde çalışılan sitokinlerdir. IL-1Ra, IL-36Ra, IL-37 ve IL-33 antiinflatuvar reaksiyonları tetikler veya inflamasyonu inhibe edici özelliktedir.

IL-1 reseptör ailesi 10 molekülden oluşur. Dört tanesi (IL-1R1, IL-18R α , IL-1Rrp2, T1/ST2) sinyalizasyonu başlatır; iki tanesi (IL-TRAcP, IL18R β) aksesuar reseptör olarak tanımlanmıştır. Diğer reseptörlerin ikisi (TIGIRR-1 ve TIGIRR-2) "orphan" reseptör; ikisi ise (IL-1RII ve TIR8/SIGIRR) "unconventional" reseptör olarak adlandırılmıştır. IL-1RII bağlanma sonucu sinyal iletimi durur, inaktif kompleks oluşur. TIR8/SIGIRR bağlanma sonucunda inflamasyonun inhibisyonu ve/veya antiinflatuvar sürecin aktivasyonu gerçekleşir.

Sitokin-reseptör etkileşiminin ve sinyal yollarının iyi anlaşılması kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların anlaşılmasına yardımcı olacaktır (111).

2.3. İNTERLÖKİN 18

IL-18, Th1 yolağında rol alan proinflamatuvar sitokindir. Prekürsörü kaspaz 1 ile aktive olan Pro-IL-18'dir; dendritik hücreler, monosit, makrofaj, sinovyal fibroblast ve osteoklastlarda eksprese olur. Reseptörü, IL-18 R α ve IL-18 R β zincirlerinden oluşur. IFN- γ ve diğer sitokinlerin üretiminin uyarılması, nötrofil granüllerinin salınımı önemli biyolojik etkileri arasındadır. RA gibi bazı kronik inflamatuvar hastalıklarda rolü olduğu düşünülmektedir (13).

2.4. İNTERLÖKİN 37

IL-1 aile üyesi olan IL-37 ilk olarak 2000 yılında IL-1F7 adıyla tanımlanmıştır (112).

2.4.1.GEN ORGANİZASYONU VE EKSPRESYONU

Tüm IL-1 ailesi (IL-18 ve IL-33 hariç) 2. kromozomda yer alır. IL-37'nin yerleşim yeri 2. kromozomun uzun kolu üzerindedir (2q13) (113). IL-37 geni IL-1B ve IL-F9 (IL-36 γ) genleri arasında yer alır; transkripsiyon yönü telomere doğrudur. Gen boyutu 3617 kilobayt (kb) olup; metiyonin kodonuyla başlar, stop kodonuyla sonlanır. IL-37 geni şekil 2.1'de gösterilmiştir. Koyu renkle gösterilmiş alanlar egzon bölgeleridir.

>chromosome:GRCh37:2:113669948:113677059:1

GCCTCCTGGGACATTTGGTGGCTTAGGTTTTTCATGAAAAGAGGTTGCAGAGCAACTGCTTTTTGT
GGCAAAGATTAGGCTACTGCAGAGACTCAGCAAACCTTCTATAGAAGGTGTCAGATGGTAAGTATTT
TAGGCTTTGCTTGCCAGATGATCTCTCAACTAGTTAACCATGCTATTGTAGCCTCGAAGCAGCCAGA
GACAATATGTAAACAAGAGCATGGCTGTGTTTCAATAAACTTTATTTAAAAAACAGTCAGGGAC
CGGATTTGGCCAAAGGCCATAGTGTGCCAGCCCCAAGACTAGAGCAATGCACTTTTAACTTTTTTAT
TTTATTTTGTAAAATGCCAAGATCCACAAAAATGCTATTGCACCCCGTGTGTTAGCACTGTGACTC
AAGGTTTGGGAAATTCTGCTTTGAAGGCGTGATAGACAGGAGAGCATGGTCTGGCCCCCTTGGTGCC
TTTCTGGTTGCAGCGAGCATTTCAAACCTACAGAGCAAGGCCAGTGGTCTGTTTCAGCACTAGAGACAT
GCAGCAAGGTGTCCTGGGGTGAGAAGATGCCATAACTGGTCCCCTTTCTATCTCCTTAGGTCTTGGA
CTTCATTCCATTTTCTGTTGAGTAATAAACTCAACGTTGAAAATGTCCTTTGTGGGGGAGAAC
TCAGGAGTGAAAATGGGCTCTGAGGACTGGGAAAAAGATGAACCCAGTGCTGCTTAGAAGG
TAAGGTTCTTGTAGAAATCTACCTCAGGGCCAAAGTGTAATTCCTAGAGCAGAACTTTGCTAGGTGC
TGTGCACAGACCCAGTTGTTTCCTGCTGACTTGCACAGTAAGTGAGCTTTCAAATTTCCCTGGACAA
ATAACTAGACAAGAGAAATTCTGGAAGGGAAAAGGAAGCTTTGCTTCAGTGTCAGGCACATCAGG
TAGTAGATAAAAGGATCGTCCTCACCTACAGATTTGGGGCTTTAGCATCCTGTTTGCCAACTGGATG

GTTGCATATGCTTCAAAATGCACCTCTTCCCTCCCAACATTCCCAAGTGGAAGAGAAGCCTCCGATG
 AGAAGCAGCTCTCTAAGGCTGGGCTGAACAAATGACCCAGGCACAGGGCATCTGAGTATTCCATGA
 GGAACACATTTGGGTGTTGCCCATGGGGGACAATAGGAGGAGGCTTTTGACCCAAATGATTGTCTA
 CTGAGGTGTGACGGGAGAGGCCTGTGACATGCCAGAGGCCAAACCCGTGATCCAGTTCATCTCTAT
 TCTATGTTTCTGAAGAGGGAAGCTATGATTTAATGTCATTACTATCATGCTGCTCTAGTATTTCTCAG
 CACATACACAGAAGAGGGAATTAATGGTCTTTGATACCCCTAAATCCTTGAAAAATCCGAATTGC
 ATATGCTAACCTCACTGCGTCTGACTGCAG**ACCCGGCTGGAAGCCCCCTGGAACCAGGCCCAAG**
CCTCCCCACCATGAATTTTGTTCACACAAGTAAGGCCTCGGGGTGAGGTGATGGGGGTGGCTGAG
 GTGCGAGGGTGGGGATGGGGGATGGAGCCATTGGGTCTCTTACAGGGTGGGAGAATTGTAGAATG
 GGGACACCTAAGGTGCTGGATGGGGCTGAAGTCTTTCCTTTGTGGAAGCAAATCCCATTAGGAGA
 TAACTCTGGGAAAGATGAGCCCCGGGAGGGGCAGGTGATGCTCACCTGCTAAGAGGCACAGGGCA
 AGGAAGAGTTTGTGCCTGGGAACCTTCCAGGTGCCTCTTCTGACCATAGCCAAGAGACTGGAGACA
 CAGACCTCCTCCCAGCACTGAGGACAAACAGCCATGGGGCCAGTGGGGGTGCAGGGACACCCACA
 CCACTAAGGGCTCAGGGCGGCGCCTTCAGAGCCTGAACCTTCCTCTCATGCTGCCATTTGAACACCA
 CAACACCCTAATAGGAACTGTAAACATTGCCACTGTTTCAGGTGTGGAACCGAGACAGACAGTGG
 AGATTCCCTGCCCTAGGTGACACAGGTAATAAGTGACAGATGTGGAATTTAAAGGTACTATAACG
 TCTGTCTGCCTGACTCAGGCTTAAGGCTCCCATCACCTCCTCTTCTCAGGACAGAGTCAGGAGGCC
 CAGCCTGAGCCCCAGCTCTAGTGCAGGTTTCATGTGGGAATACTGAGCCTCACTAGTACAATGGCAG
 AGAGGACCAAATGGGACCAGGTGTGTAAGGTGCCTGGCACAGTTGGGGGAGGCTGCTGTCACTTC
 TCCACCGCTGCTGCTGCAGTTACCTTTGATGTTTTAGTTTTGTTGTAGTTACACCATTGCTGGCTTTG
 GATCTGCACTGTGTCCACTCCAGGTGGAACCACGCACACAAGCCTCTCTGTGCGGCCTGTCTGACT
 TCTCCTTGTGAGGGCTGGGATCTCCTTCAAATCTGGCGGAAGTGTTCTCCAAGTCTGGTCTCTCAA
 CGTCAGCAGCATCAGCGCCTAGAAGTGTTAGGAATACACATTCCCAGGCCCCACCACAGACCTCCT
 GCCTCAGAACTCAGGGCGCTGAGGCTCTAGGGGCTGCTTTAACAAGACTTCCAGGTTATCGTGAC
 GCACCTTGAAAGTCTGAGAGCTACTGCCCTACAGAAAGTTACTAGTGCCCTAAAGCTGGCGCTGGC
 ACTGATGTTACTGCTGCTGTTGGAGTACAACCTCCCTATAGAAAACAACCTGCCAGCACCTTAAGACC
 ACTCACACCTTCAGAGTGGCCTTGAGAAAGATTTGGGGTCAAGGATCATGAGCGAGAACACCCTT
 AAGAGGATAGTGAAGTCTGATGTGAGACGCTGAGATCCT**ATGTCAGGCTGTGATAGGAGG**
GAAACAGAAACCAAGGAAAGAACAGCTTTAAGAAGCGCTTAAGAGGTACAAAGTAAATGAT
 GGTGCTAGAAAAGTAGCTTCTTAAAAAGAGCATTTTCCAGTCTCACCTGGACTAACTGAATGAGA
 ATCTCAGGAGTGTGAGGCCAGGTATCCATGGTCTTAAATGCCACCCACCAGGTGATTCCAGTGT
 GCACCAGGGGTGAGAGTCACAGCCTTAGGCCATGCCACTCAAAGGGTGTCTTCAGACCAGCAGCAC
 CCACAGCTCTGGGAGTGCATCAGAAAGACAGAGGCTTGGCACCACCCACACCTACTGAACCATAGT
 TTGCAGGTGATTTCTTGACATTAAAGTGTGGGAAATGAAAAAGCTTAGAGTTCAGCTAGCTCGGTG
 ACTCTCAGTCAACCTGCACCTGTCCATGAACCTCAGACTGCCTGGGATGGGCCAGAAAAGCTCCT
 GAGGAGATTCTGATGTAAGGCAGGGCTGATAACCATGGATCTCATCTGACCCCATATCACTGGGGA
 GTTACTTAGGATCTTGCTGGGGCCAGTCATCTCTCCATAGACACTGAGAGTGTCCACGATGCTTG
 GGGCACTACAGGGTGGGAGGTGGAGGATCACGGGTGAGTCAGATAGGAAGCCTGCTCCTGGGGAG
 CTTACAGTGCTATAGGGCAGCGAGCCAAGGATGCCAATACCTGTGTGCAGGTACCACTGACGAGTG
 CAGAGCGCTGCAGCACCAGAGAGGAAGCTACCCTGTGCAGAGGGGGCTGAGGAGGGCTGCAGGGA
 GATGACAGGAAAGCCGGTGTTACAGGAGGAGTCTCCCCACTCTTTGGGCATGAGGAGACCAGGAG
 GACATTCTACAGTGAGAAACCCAGGCAGAGGCCATGTGCTTATGGCATGGGAAAAGAATGACACCT
 TAGACTTATTCTCTACATTAGAATTGCCTACCACAGATACCCATATTATAGCTTCACATAGTGTGGT

GGTTACTGTGTTTTTCATATTGTCACATTTGCCATTTTCCAGCCACCCACCCATTCTTGACAGTCACTG
GCCCAGCCTGGGGGCCCCGTGTTCTTTATCAAACAAGTGCCTGAGCTCTTTGCAGAGGTGAGGGTCAC
CTGTCCAATCAGAGGCCAGGAGGGAACGTTCCCTTTTAAGACCCTACTCTAGGCAGGCCTGGCCCA
AATGAGTTGCTAGGAGCCCACGCCCTAAGAACCCTCTGAGCACTGTTGTGGCTGGTCCTGCTGCTAG
AAGTTGTTCCCTCCAGGGCCAGGTGCAAGATTTGTGGCTTTTCAAAGGAGCCACTAAAGCTCCAGCTC
AGCCTTGCACCGTGCTGGGCTCCTGGGGGCTTCTGCCTCCAACCCTCCCAACTCTTCCATCACCGC
TCCCTTAGCCTGGCCAGTGCAGGGATCTGTTCCACTCTAGGCAGTCTGAGGGAATGATGCCTCCAG
TCAGAGGGTGCAAAAAGAGAGTTAAGAAAAACAATGATTATAAAAAGTCCTTTTATACGCCAGA
CATTTTCTTTGCTCAGGCTAAGTGCTACTTATTTGAGTAAGCATTTTAGTTCTCATAACTCCTCTCTC
AAGTAGGTGCTGCTATTACTTTTCATTTACAGATGAGGACATTGAGGTTTGGAGAGACTTAGTAACT
TGTCTCTGTCCTACAGCAGAGCTGGGATTTGAATCTATCTGTCCAAATCTGGAACCCATTTGCTTGC
ACAGAAAAGCTTAATTGCTTGTCCCAGCAAGATAGAAAGCCTGGGAGTGGAAGAAATATTCAGTGGC
TGTGATGTCTGAGCCACAGGCAGGGTGGAGAGCTAGGGCTGGGGCCCTTGGACGTGGGGAAGAA
AGGGCTGAGTCTTCCATTTTCAATGTGAAGTGTGATATCTGGTGATATTGATCTAG**GTCCAAAGGT**
GAAGAACTTAAACCCGAAGAAATTCAGCATTTCATGACCAGGATCACAAGTACTGGTCCTGGA
CTCTGGGAATCTCATAGCAGTTCCAGATAAAAACTACATACGCCCAGGTGACTCTCAGTTTTGG
CTGTGTTTTCTGCCTCCACCTAGCAGGGGTAAAGGCCTCCTGCTAGGTGGGCTCAACTCCATGCTATA
CCATGCCCCATCTCCAGCAGGTGGTGAAGCGAGGAGGAGAGGCCCCAGGGACTAGGGCATCAGA
TGAAGGGTCTCTAGCAATGACCAGATCTGAAAGTAGTCTTTCTGGAAGGGCTGGAGAAAAAGAAGG
AGGCAGACACTTAGACTGGAAGAAGAGGAGGCTTAAACCAGTGTGATGGAGGGAGAAGTGGACCA
CAGAGTCAAGGGAGAGGGACTGTGCATCAGGCCTGAAACCCAGCAGACAGGAGAGACCTTTCCC
TGCTCTCAGAACCCACACATGTTCTGACTGTCTTTTTCCAG**AGATCTTCTTTGCATTAGCCTCATC**
CTTGAGCTCAGCCTCTGCGGAGAAAGGAAGTCCGATTCTCCTGGGGGTCTCTAAAGGGGAGT
TTTGTCTCTACTGTGACAAGGATAAAGGACAAAGTCATCCATCCCTTCAGCTGAAGGTGAGAG
TTCTAGCTCAGTTTCTGGGCCTTTGGCTACCCCAAAGTAAAAGGCCATCCACCTTTCTGGAAGCAC
CAGGCAGAAGAGCCCCATAACTTCTTCTCTGTTCTTGCCTTCTAGGGAAGGAGGAGAGACTCC
TCACAGCGGGGAGACAGCAAGGAGCTGAGCACCTGTTCTCCTCTCCTGGGCTCACTGGTCTGGCC
CTGGGCGGGTGGCGGTCCCCCTCCTGCTGTGGCCCTCCATGTGGCAAGCAACACAATTGGGCCAGGA
CCCTGGCGTGCTGCTGTAGGGTAGGAGGGTGTGAGGGAGCACTCGAGGGCAGTGTGTCTGCCCTG
CAAATTTAGTCCTGGATGGAGCACCTTTCACCTGAGGGGAGAAATCTTAGGAAGCTGAATTAGATA
CAGATCTAAGCCATATTCTCTAATTTTAAAACTATAGAGCTGAGATTTTGGTATCCATCTGACTCTT
ACGTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCAGTTTATTTTAACTCTGGGGGACAAGAAGGCCTGGAAGAGAG
GGCAGGATTGCTTATCATCCCTTAAATACCAGTACCAAGGCTGACACGTCATCTTTCCAAGGACCA
TCTGCCTTCTCTCTTTTCCCTCCTCTCCTGTGTAAAGGCCTGGAGGATGAGCACATGTGCTGTGTTTTC
CTCCCTCTCAAAGCCTGTGCTATCTAATTAATCCCTTTTACCTCACAG**AAGGAGAACTGATGAAG**
CTGGCTGCCCAAAAGGAATCAGCACGCCGGCCCTTCATCTTTTATAGGGCTCAGGTGGGCTC
CTGGAACATGCTGGAGTCGGCGGCTCACCCGGATGGTTCATCTGCACCTCCTGCAATTGTAA
TGAGCCTGTTGGGGTGACAGATAAATTTGAGAACAGGAAACACATTGAATTTTCATTTCAACC
AGTTTGCAAAGCTGAAATGAGCCCCAGTGAGGTGAGCGATTAGGAACTGCCCCATTGAACG
CCTTCCTCGCTAATTTGAACTAATTGTATAAAAAACACCAAACCTGCTCACTAAACTTTCTGTCAT
TGGGTTTCATTTCTCATTATGCTTTAAGGATTTGTGTTTTTAGGATATAGCAAGAAGCTGTGTTAAT
TACAAAGTTCTGGGTGGAAGAGACCGGCTTCTGCTTGTGTACTGCTACCCTGAACCATCAGACAT
GCATGTGTGTGCATATGCTATGATGTGGCCAGTCTGAGTGCAATACTTGCAGTGGGAAGGAGCAG

```

CTGGGTGCATGCTGTGCTCTAGAATTAGTCTTTCCTACTGGGGTTTGGTAGATTCTGAGGGCATTGA
TCCTGGGGCAGAAGTGGCTGAGTCTGTGTCTAGGGTACAGTGTGCAAGAAAGAAATGTAACAGCAA
GTCACAATCCAGCCAAGTGATAGTGGAAAAGGGGTAGTTAGGTCCCAGATAAGGAGCAGGGTGAC
TTGACCTGTGGGAAAGGCACAGAGACAAGGAATCTGGGTCAGATGACAGCCAGGAGACCAGGTGA
GGGAGGAGCCAGGTACTGTCTGGGAGGCTTGTCACAAGGGCATGGTCCTATCACTAAGCAGGGCT
CAGATCCTCATAATGGGGGAGTGGAAGGCTGGCCGAACAGAAATCAGGGCCTGGAAACA

```

Şekil 2.1. IL-37 Gen Yapısı

Yapısı IL-18 ile benzerlik gösterir. 5 izoformdan oluşur; sırasıyla IL37a, IL-37b, IL-37c, IL-37d, IL-37e (Şekil 2.2) (111).

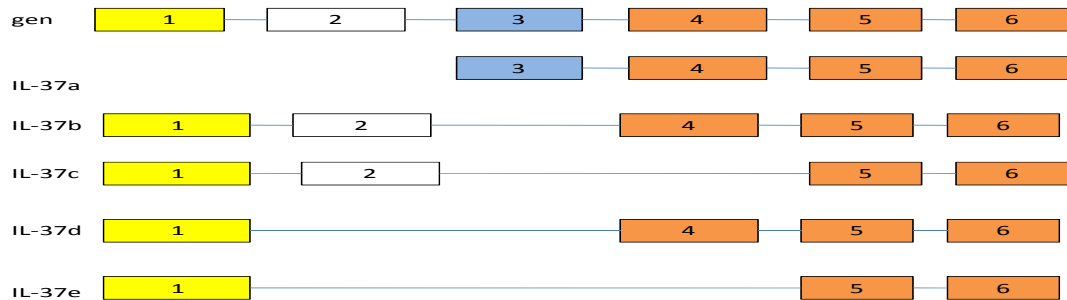
IL-37a (IL-1F7a, izoform 5); egzon 3 başlangıç kodonuyla başlar. Egzon 4, 5, 6'nın egzon 3'e eklenmesiyle oluşur. Egzon 3 diğer izoformlarda bulunmaz.

IL-37b (IL-1F7b, izoform 1); en geniş izoformdur. Egzon 1 ve 2'ye (prodomain) ilaveten egzon 4, 5, 6'dan oluşur. 218 aminoasitten oluşan en uzun, homodimer oluşturabilen izoformdur.

IL-37c (IL-1F7c, izoform 4); egzon 1 ve 2'ye (prodomain) ilaveten egzon 5 ve 6'dan oluşur.

IL-37d (IL-1F7d, izoform2); egzon 1'e (prodomain) ilaveten egzon 4, 5, 6'dan oluşur.

IL-37e (IL-1F7e, izoform 3); egzon 1, 5, 6'dan oluşur.



1 Egzon 1: Kaspaz-1 kesme bölgesi
 3 Egzon 3: elastaz kesme bölgesi
4-6 Egzon 4-6: IL-1 ailesinin tipik burgu şeklindeki β yapısını kodlar. — :İntron

Şekil 2.2. IL-37 İzoformlarının Gen Yapısı

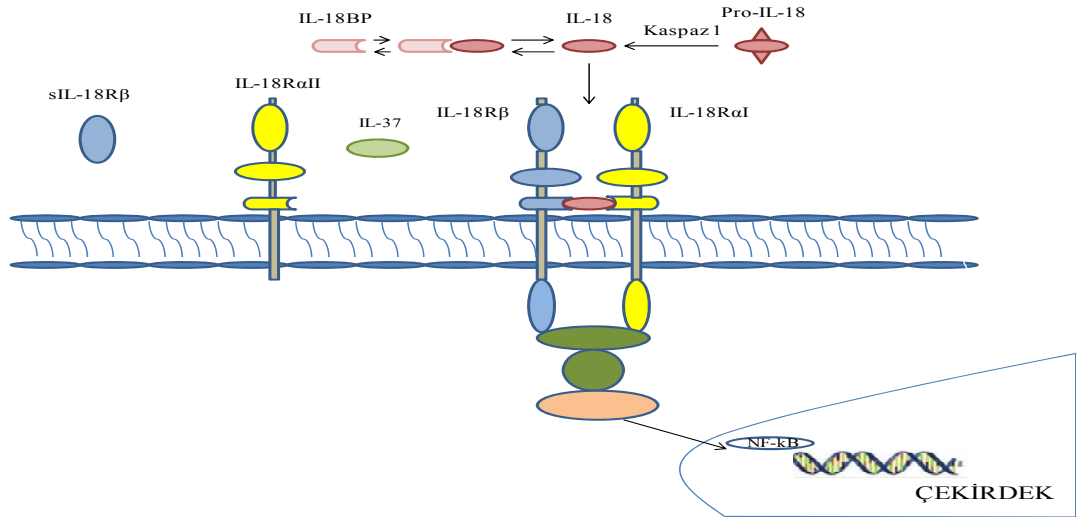
IL-37 normal doku ve tümör dokusunda eksprese olur. İzoformlarına göre eksprese olduğu alanlarda çeşitlilik gösterir. IL-37a beyinde, IL-37b böbrekte, IL-37c kalpte, IL-37d ve e izoformları kemik iliği ve testiste eksprese olur. Dendritik hücre ve kan mononükleer hücrelerinin uyarılmasıyla IL-37 salınımı artar. IL-37 hücre içinde golgi ve endoplazmik retikulum komşuluğunda, plazma membranıyla kısmi ilişki içindedir.

IL-37 bazal durumda kan mononükleer hücrelerinde düşük düzeyde sentez edilir. İnflamasyonla sentezi arttırılır. TLR agonisti, IL-1 β , IL-18, TNF- α , IFN- γ , TGF- β sentezi uyarırken; IL-12, IL-32, GM-CSF+IL-4 IL-37sentezini inhibe eder. IL-37'nin dendritik hücre aktivasyonunu inhibe ettiğini bildiren yayınlar mevcuttur (111).

IL-37, IL-1 ailesinin mürin homologu olan şu ana kadar bulunmuş tek üyesidir.

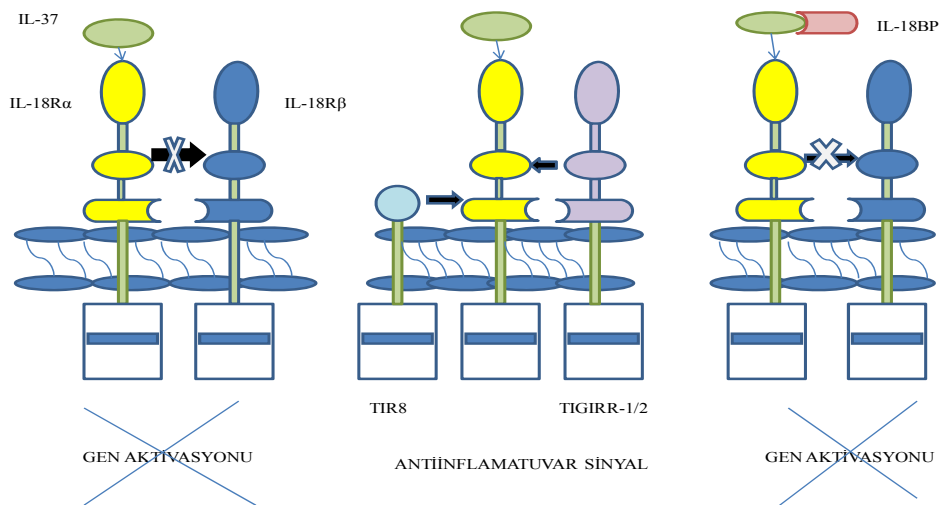
2.4.2. IL-18 ve IL-37: IL-18BP ve IL-18R LİGANDLARI

Özellikle IL-37b olmak üzere bütün IL-37 izoformları IL-18 reseptör α (IL-18R α) ve IL-18 bağlayıcı proteine (IL-18BP) bağlanabilir. Rekombinant (r)IL-1F7b (IL-37b) kaspaz-1 tarafından kesilerek matür IL-1F7b (IL-37b)'ye dönüşür. Matür IL-37b ve rIL-37b; IL-18 reseptör α (IL-18R α) Fc yapısıyla bağlanır. IL-37b'nin IL-18R α 'ya afinitesi; IL-18'den 50 kat daha düşüktür. Bu bağlanmanın IL-18 etkisini antagonize ettiği düşünülmemektedir. Bununla birlikte, IL-18Ra ile rIL-37b bağlanması ile tutarlı olarak; IL-37b, IL-18 bağlayıcı protein ile bir kompleks oluşturur. IL-18BP, IL-18'in doğal antagonistidir. IL-18BP'nin düşük konsantrasyonlarda IL-18'i inhibe edici etkisi yüksek konsantrasyonlardaki etkisine göre daha fazladır. Bu durum IL-37b+IL-18BP'in oluşturduğu kompleksin etkisini düşündürmüştür.



Şekil 2.3. IL-18, IL-18BP ve IL-18 Reseptör Yolağı (114)

Bazı çalışmalar sonucunda IL-37b'nin IL-18 antagonisti olarak işlev gördüğü gösterilememiştir. Bu durumu açıklığa kavuşturmak için memeli canlılardan elde edilen IL-37 ile araştırmalar yapılması önerilmektedir. Başka bir hipotezde IL-37 ve IL-18Rα etkileşimi sonucu IL-18Rβ'den başka bir antiinflamatuvar yolağı aktive eden aksesuar zincire yönelim olabileceği üzerinde durulmaktadır. En kuvvetli adaylar ise IL-1 ailesi orfan reseptörlerinden TIR8/SIGIRR, TIGIRR-1 ve TIGIRR-2'dir (111).



Şekil.2.4. IL-37'nin Biyolojik Etki Mekanizmaları

2.4.3. IL-37'nin hücre içindeki rolü

IL-37 kaspaz-1 ile kesilince aktifleşerek hücre çekirdeğine girer. Hücre çekirdeğinde proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunda düzenleyici rol oynadığı düşünülmektedir. IL-37'nin inflamasyona katkısı araştırılırken Smad3 ile etkileşimi üzerinde durulmuştur. Smad3 TGF- β reseptör yolağında, hücre çekirdeği içine sinyal taşıyan ve özel olarak Deoksi Ribo Nükleik Asite (DNA) bağlanma kabiliyeti ile transkripsiyonel kompleks oluşturan protein ailesidir. Çeşitli çalışmalar sonucu Smad3'ün inflamatuvar sitokin üretiminin IL-37 aracılı inhibisyonunda anahtar rol oynadığı desteklenmiştir. Ayrıca IL-37 ekspresyonunun arttığı bazı tümör modellerinde Fas bağımlı mekanizmaların rol oynaması ve B ve T lenfositlerin gerekliliği IL-37'in kazanılmış immüniteye geçişte de etkisi olabileceğini düşündürmüştür (111).

2.4.4. Antiinflamatuvar Etkileri

IL-37 transgenic farelerde yapılan deneyde LPS ile indüklenen sitokinlerden IL-6 ve TNF- α düzeyinde anlamlı bir azalma saptanmış. Ayrıca yine farelerde dekstran sülfatın indüklediği kolitte IL-37'nin antiinflamatuvar etkileri için IL-10'un gerekmediği; IL-10 etkisinin bloke edilmesiyle IL-37'nin oluşturduğu etkinin geri dönmediği gözlenmiş. IL-37, TNF- α 'nın indüklediği nötrofil aktivasyonunu baskılayıcı etkisi bulunmaktadır. Rekombinant IL-37'nin iskemik hastalıklarda sitokin üretimini ve iskemik dokularda hücre infiltrasyonunun azalttığı saptanmış (115).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Haziran 2012-Haziran 2013 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınan etik kurul izniyle, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi Behçet Hastalığı Kliniklerarası (Multidisipliner) Tanı ve Tedavi Ünitesi'nde yürütüldü. Çalışmaya hasta grubu olarak 231 Behçet hastası (n=231), kontrol grubu olarak 80 sağlıklı gönüllü (n=80) dahil edildi. Behçet olguları 1990 yılında "Behçet Hastalığı için Uluslararası Çalışma Grubu" tarafından belirlenen tanı kriterleri (Tablo 1) baz alınarak tanımlandı. Kontrol grubu ise birinci derece akrabalarında Behçet tanısı olmayan tamamen sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu.

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri:

- 1- 16 yaşından küçük olmak,
- 2- Çalışmaya katılmayı kabul etmemek
- 3- Ek hastalık varlığı
- 4- Gebelik

İlk olarak sağlıklı gönüllüler ve çalışma kriterlerini dolduran tüm Behçet hastaları aydınlatılmış onam formu aracılığıyla çalışma hakkında bilgilendirildi. Bilgilendirme sonucu çalışmayı kabul eden bireyler, kendilerinden imzalı onam alınmak suretiyle çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait klinik veriler bir "değerlendirme formu" aracılığıyla kaydedildi. "Değerlendirme formu" ile yaş, cinsiyet, hastalık süresi, ek hastalık, sigara ve alkol kullanımı, geçirilmiş operasyon, eğitim durumu, hastalığa ait klinik bulgular, aldığı tedavi, bugüne kadar yapılmış tahlil ve görüntüleme yöntemlerinin sonuçları sorgulandı. Behçet Hastalığı aktivite skalası (ek 1) aracılığıyla hastalık aktivite skoru kaydedildi. Klinik bulgu sorgulaması sonucu "oral aft, genital ülser, artralji, artrit, eritema nodozum, papülopüstüler eritem" bulgularına sahip hastalar "mukokütanöz Behçet (MB)" ; "üveit, tromboz ve tromboflebit gibi vasküler tutulum, GIS ve nörolojik tutulum" bulgularına sahip hastalar "vasküler Behçet (VB)" olarak adlandırılarak iki gruba ayrıldı.

3.1 ANALİZ YÖNTEMİ

Örneklerin hazırlanması:

Her hastanın antekübital veninden enjektörle 5 mililitre (ml) kan alınarak heparinsiz ve Etilendiamin tetraasetik asitli (EDTA) iki tüp içerisine konuldu. Alınan kanlar bekletilmeden 5 dakika (dk) süreyle 5000 devir/dk'da santrifüj edilip üstte kalan plazma ayrıldı. Ayrılan plazma 1,5 ml' lik eppendorf tüpüne konup IL-37 analizleri için -80 °C'de dondurularak saklandı.

3.1.1. IL-37 ANALİZİ

Çalışmamızda MBS705712 marka Human Interleukin 37 (IL-37) ELISA kiti (MyBioSource, USA) kullanıldı. Kit, içindeki kullanım talimatına uygun olarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Laboratuvarı'nda çalışıldı. Deneyde kantitatif sandwich enzim immünassay tekniği kullanıldı.

1. IL-37 için spesifik bir antikorla kaplanmış mikrotitre kuyucukları içine 100'er mikrolitre (µl) standart ve serumlar pipet aracılığıyla konuldu. Yapışkan strip ile kaplanarak oda sıcaklığında iki saat (sa) inkübe edildi.
2. Elde edilen sıvı yıkama yapmadan uzaklaştırıldı.
3. Kuyucuklar içine 100 µl biotin antikor eklenerek oda sıcaklığında bir sa inkübe edildi.
4. Kuyucukların içindeki solüsyon aspire edilerek iki kez yıkandı.
5. Kuyucuklara 100 µl Horseradish Peroxidase (HRP)-avidin eklendi. Yeni bir yapışkan striple kaplanarak oda sıcaklığında bir sa inkübe edildi.
6. İşleme solüsyon beş kez yıkanarak devam edildi.
7. Kuyucuklara 90 µl tetramethylbenzidine (TMB) eklenerek karanlık ortamda, oda sıcaklığında 15-30 dk inkübe edildi.
8. Son olarak kuyucuklara durdurma solüsyonundan 50 µl eklenip; plakaya nazikçe vurularak karışması sağlandı.

9. Her bir kuyucuktaki optik yoğunluk beş dk içerisinde mikropate okuyucu setinde, 450 nanometrede spektrofotometrik olarak okundu.

Standartın ve örneklerin tekrarlayan okumalarının ortalaması ve ortalama sıfır standart optik yoğunluk bilgisayar yazılımı aracılığıyla dört parametrelili lojistik eğri-uyum grafiğı ile gösterildi. IL-37 düzeyi optik yoğunluğun logaritması ile karşılaştırılarak regresyon analiziyle belirlendi.

Testin duyarlılığı:

IL-37 ELISA analizinin minimum saptanabilir dozu 7,81pg/ml'den daha azdır.

3.1.2. DNA ANALİZİ

Behçet hastaları ve sağlıklı gönüllülerin yaklaşık 4.5 ml periferik venöz kanları alınıp %10'luk EDTA'lı tüplere konuldu. "QIAGEN Gentra purgene" DNA pürifikasyon kiti kullanılarak DNA elde edildi. DNA elde edildikten sonra moleküler işlemlere geçildi.

Kullanılan malzemeler:

- DNA izolasyon kiti (QIAGEN Gentra purgene)
- Mikrosantrifüj
- Termomikser (65°C için ısı bloğı)
- Tek kullanımlık eldiven
- Pipet ve pipet ucu
- Vorteks
- 1.5 ve 2 mm'lik eppendorf tüpleri
- %70'lik etanol
- %100'lük izopropil alkol

3.1.2.1. DNA Elde Edilmesi

DNA izolasyonu için işlemler sırasıyla;

1. Hasta isimleri, hasta numaralarının ve tarihin yazılı olduğu 1.5 ve 2 ml'lik eppendorflar hazırlandı.
2. Isı bloğu 65°C'ye ayarlandı.
3. 2 ml'lik eppendorf tüplerine 1350 µl kadar Red Blood Cell (RBC) lizis solüsyonu konuldu.
4. Tüplerin üzerine 450 µl alt-üst edilmiş kan örnekleri eklendi.
5. Karışım bir kez daha alt-üst edilerek 40 sn 14500 rpm'de santrifüj edildi.
6. Santrifüj sonrası oluşan pellete zarar vermeden 10 µl kadar kalacak şekilde karışım çekilip atıldı.
7. Kalan kısım tamamen çözülene kadar vortekslendi.
8. Üzerine 50 µl hücre lizis konuldu.
9. Yirmi saniye kadar tekrar vortekslendi.
10. Üzerine 150 µl presipitasyon solüsyonu konuldu.
11. 14500 rpm'de 100 saniye (sn) santrifüj edildi.
12. Hazırlanan 1.5 ml'lik tüplere %100'lük izopropil alkolden 450 µl eklendi.
13. Santrifüjlenen 2 ml'lik tüplerdeki süpernatant 1.5 ml'lik tüplerdeki izopropilin üzerine dökülerek tüpler çalkalandı ve DNA'ları oluşması sağlandı.
14. Tüpler tekrar 14500 rpm'de 100 sn santrifüj edildi. DNA küçük beyaz pellet halinde görünür oldu.
15. Oluşan süpernatant dökülerek kalan pelletin üzerine 450 µl %70'lik etanol ilave edildi. Dipte çökmüş olan DNA hareketlendirildi.

16. 14500 rpm’de 90 sn santrifüj edilerek süpernatant döküldü. Tüplerde kalan sıvı kurutma kâğıdıyla alındı.
17. Kurutulmuş tüplere 150 µl DNA hidratasyon solüsyonu eklenerek 65°C’ye ayarlanmış termal karıştırıcıda beş dk bekletildi, -20°C’de saklandı.
18. -20°C’de saklanan DNA’nın kalitesini belirlemek için %1.5’lik agaroz jele yüklenerek, 150 Volt’da yaklaşık 15 dakika yürütüldü. Ultraviyole ışık altında DNA bantları değerlendirildi.
19. Uygun olan DNA’lar -20°C’de polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)- Restriksiyon Enzimi Uzunluk Polimorfizmleri (Restriction Fragment Length Polymorphism) (RFLP) yöntemlerinde kullanılmak üzere saklandı.

3.1.2.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu İle DNA’nın Amplifikasyonu

İşlem aşaması sırasıyla;

1. PCR karışımı (mix) aşağıdaki malzemelerle hazırlandı.
 - Distile su
 - 10x Buffer (500 µM KCL, 100 µM Tris-HCL ve 15 µM MgCl₂’den oluşan tampon karışımı) (Fermentas, Litvanya)
 - dNTP’ler (son konsantrasyonları 2 µM olacak şekilde ortamda bulunması gereken dTTP, dCTP, dATP, dGTP bazları) (Fermentas, Litvanya)
 - Çoğaltılacak bölgeyi çevreleyen primer çifti (genellikle 18-20 nükleotid uzunluğunda, kalıp DNA’yı sağdan ve soldan bağlanarak DNA polimerazın bağlanması için serbest 3’ ucu sağlayan sentetik oligonükleotidler; son konsantrasyonları 1 µM olacak şekilde hazırlandı) (Metabion International AG, Almanya)
 - Magnezyum klorür (Fermentas, Litvanya)

- Taq polimeraz (ısıya dayanıklı DNA polimeraz; *Thermus Aquaticus* adlı bakteriden elde edilir) (Fermentas, Litvanya)
2. Hazırlanan karışımdan her PCR tüpüne 22.5 µl konuldu.
 3. Sonrasında her hasta tüpüne, o hastadan elde edilen DNA örneğinden 2.5 µl eklendi.
 4. Termalcycle sıcaklıkları çalışmaya uygun olarak belirlendi, örnekler yüklendi.
 5. Termalcycle’da yaklaşık 2 saat (35 döngü) sonunda 25µl PCR ürünü hazırlandı.

Çalışmamızda IL-37 geninin Termalcycle’da ayarlanan sıcaklığı:

Denatürasyon 95°C, Annealing 59°C, Extension 72°C

IL-37’deki “rs3811047” gen polimorfizmini belirlemek için kullanılan primer çiftleri şunlardır:

Forward primer 5’-AATGTCATTACTATCATGCTGCTC

Reverse primer 5’-TTCTACAATTCTCCCACCCTGT

Bu primerler gen içerisindeki 296 baz çiftlik, aşağıda gösterilen bölgeyi çoğaltmamızı sağladı (Şekil 3.1).

```

ATGTTTCTGAAGAGGGAAGCTATGATTAATGTCATTACTATCATGCTGCTC TAGTATTT
CTCAGCACATACACAGAAGAGGGAATTAAATGGTCTTTGATACCCCTAAATCCTTGAAA
ATCCGAATTGCATATGCTAACCTCACTGCGTCTGACTGCAGACCCGGCTGGAAGCCCCCT
GGAACCAGGCCCAAGCCTCCCCA(G)CCATGAATTTGTTACACAAGTAAGGCCTCGGGGTG
AGGTGATGGGGGTGGCTGAGGTGCGAGGGTGGGGATGGGGATGGAGCCATTGGGTCTC
TTACAGGGTGGGAGAATTGTAGAATGGGGACACCTAAGGGTGCTGGATGGGGCTGAAGTC

```

Primerlerin bağlandığı yerler **yeşil**, A/G değişikliği ise **mavi** ile gösterilmiştir.

Şekil 3.1. IL-37 Genindeki Çoğaltılan Bölge

3.1.2.3. Restriksiyon Enzimi Uzunluk Polimorfizmleri (RFLP)

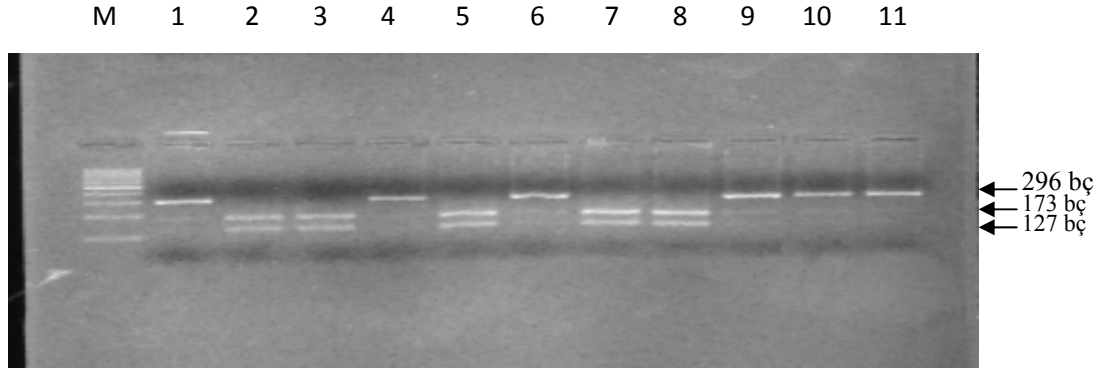
IL-37'deki rs3811047 gen polimorfizmlerini tayin etmek için ilgili noktadaki Adenin (A)- Guanin (G) baz değişimini belirlemek amacıyla normalde kesim noktası olmayan ama G değişimi olduğunda bir kesim noktası oluşan AciI restriksiyon enzimi kullandık. Kullanılan enzimin çalışma sıcaklığı 37°C'dir. Kullandığımız enzimin tanıdığı bölge: AciI 5'-CCGC-3'

3'-GGCG-5'

Aci I ile kesim, AA: 296 bp'lik tek bant

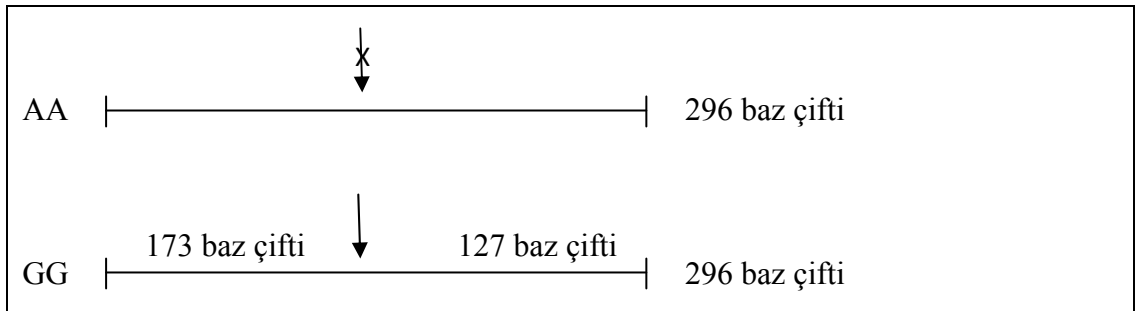
GG:173, 127 bp'lik 2 bant

AG: 296, 173, 127 bp'lik 3 bant olacaktır.



M:Marker; 2,3,5,7,8: homozigot (GG); 1,4,6,9,10,11: heterozigot (AG/GA)

Şekil 3.2. IL-37 Geninin Aci I Enzimiyle Kesimi Sonrası Agaroz Jel Elektroforezindeki Görünümü



Şekil 3.3. IL-37 Geninde Aci I Enziminin Kesim Noktası ve Oluşan Baz Çiftleri

3.1.2.4. IL-37'nin Belirlenmesi

Aşağıda verilen PCR protokolu uygulandı.

1. Adım 95°C 3 dk
2. Adım 94°C 50 sn
3. Adım 59°C 50 sn
4. Adım 72°C 50 sn
5. Adım iki ve dördüncü adımlar 35 kere tekrarlandı.
6. Adım 72°C 5 dk
7. Adım 4°C bekletilir.

Örnekler termalcycle'dan çıkarıldıktan sonra agaroz jelde yürütüldü.

3.1.2.5. Agaroz Jel Elektroforezi

PCR ürünlerinin kalitesini gözlemek için %2'lik agaroz jel ve RFLP sonuçlarını gözlemek için %3'lük agaroz jel kullanıldı.

%2'lik agaroz jel hazırlanması:

- Agaroz 2 gr (Sigma, ABD)
- Tris-Borikası-EDTA 0.1x100 ml (TBE)
- Etidium Bromidin 5 µl (EtBr) (S Sigma, ABD)

%3'lük Agaroz jel hazırlanması:

- Agaroz 3 gr (Sigma, ABD)
- Tris-Borikası-EDTA 0.1x100 ml (TBE)
- Etidium Bromidin 5 µl (EtBr) (S Sigma, ABD)

1. İki farklı konsantrasyondaki jel için gerekli miktarda agaroz tartıldı.

2. Erlene konularak, gerekli ölçüde TBE konuldu.
3. Örnek mikrodalga fırında (BEKO, Türkiye), aralıklarla mikrodalgadan çıkarılıp çalkalanmak suretiyle kaynayıncaya kadar tutuldu.
4. Kaynayınca mikrodalgadan çıkarıldı. Örneğe EtBr eklenip, erlen çalkalandı.
5. Hazırladığımız jel tabağa (QWL Scientific, ABD) dökülüp, 30 dk polimerize olması için bekletildi.

3.1.2.6. Örneklerin Jele Yüklenmesi

PCR ve RFLP ürünlerinin yüklenmesi için 6x100 ml yüklü çözelti (Loading Buffer) kullanıldı. İçeriği aşağıda verildi.

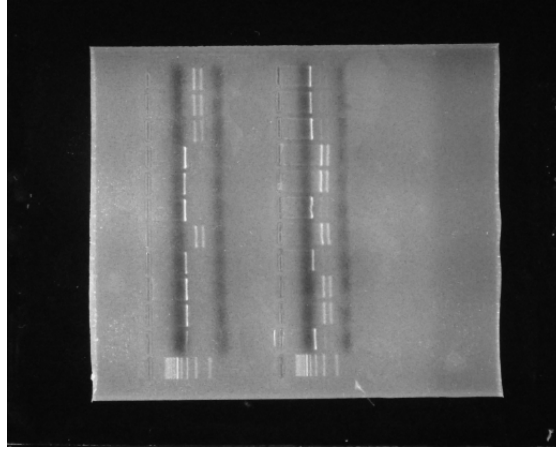
- Bromfenol Mavisi 0.25 gr
- Ksilen Siyanol 0.25 gr
- Gliserol 30 ml
- Distile su ile 100 ml'e tamamlanır.

3.1.2.7. PCR Ürünlerinin Jele Yüklenmesi

1. Yüklenecek örnek sayısı kadar (yaklaşık 1µl'lik) yükleme boyası, parafilm üzerine kondu.
2. 8 µl PCR ürünü yüklü çözelti ile parafilm üzerinde karıştırıldı.
3. Elektroforez tankının (Wealtec, Tayvan) içine yerleştirilmiş jelin tarakları çıkarıldıktan sonra oluşan kuyucuklardan ilkine yaklaşık 4 µl marker yüklendi.
4. Yükleme tamponuyla muamele edilmiş örnekler diğer kuyucuklara eklendi.
5. 150 V'da yirmi dk yürütüldü.
6. Ultraviyole ışık (Spectrolin, ABD) altında etidiyumbromidin parlamasıyla sonuçlar görüldü ve fotoğraflandı (Alpha Imager, ABD).

3.1.2.8. RFLP Ürünlerinin Jele Yüklenmesi

1. Örnekler yaklaşık 4 µl yükleme tamponuyla muamele edilerek santrifüj edildi.
2. Hazırlanan %3'lük jelin ilk kuyucuğuna marker, daha sonra kuyucuğa enzimle kesime alınmamış PCR ürünü yükleme tamponuyla karıştırılarak konuldu.
3. RFLP ürünleri de daha sonraki kuyucuklara konuldu.
4. 150 V'de 30 dakika yürütüldü.
5. Ultraviyole ışık altında sonuçlar görüldü ve fotoğraflandı.



Şekil 3.4. IL-37 Geninin Agaroze Jel Elektroforezindeki Görüntüsü

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama± standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için ortanca (minimum-maksimum), nominal değişkenler için ise vaka sayısı ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir.

Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann-Whitney U testi ile araştırılmıştır. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında

ortalamlar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal-Wallis testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir.

IL-37 düzeyinin gruplarda ayırıcı özellik taşıyıp taşımadığı roc curve analizine göre test edilmiştir. Ayırıcı özellik taşıyanlarda youden index'e göre cut off değeri hesaplanmıştır (Duyarlılık ve seçiciliğin en yüksek olduğu noktadaki değer cut off olarak belirlenmiştir).

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında Spearman Korelasyon testi ile normal olduğunda Pearson Korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

Gen polimorfizmi için genotip dağılımları ve alel frekansları hastalar ve kontroller arasında karşılaştırılmıştır. Verilerin analizinde Binary lojistik regresyon modelleri kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında (%95 CI), Odds Ratio (OR) olarak verilmiştir. Analizler MINITAB Release 16 Statistical Software for Windows istatistik programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

$P < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

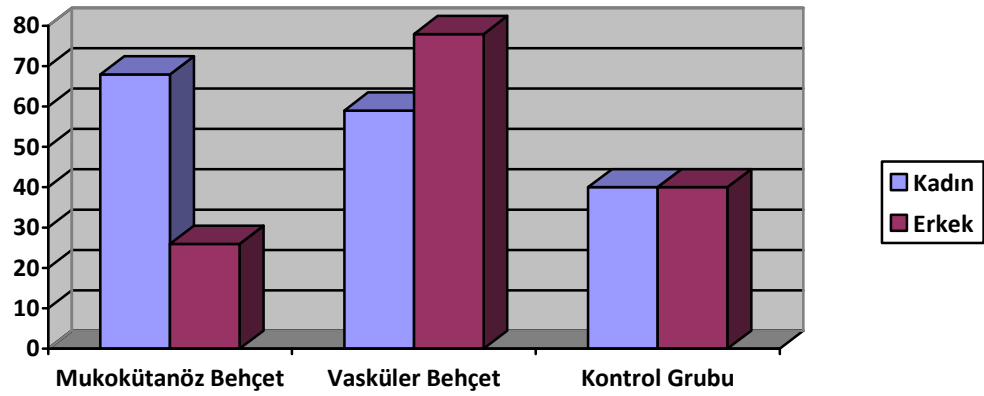
4.BULGULAR

Çalışmaya 94 MB tanılı hasta (%30.2), 137 VB tanılı hasta (%44.1) ve 80 sağlıklı gönüllü kişi (%25.7) dahil edildi. Hastaların 127'si (%55) kadın, 104'ü (%45) erkek; kontrol grubunun 40'ı (%50) kadın, 40'ı (%50) erkekti. MB'li olguların yaşları 16 ile 70 arasında olup, ortalama 38.61 ± 12.18 yaş idi. VB'li olguların yaşları 21 ile 67 arasında olup, ortalama 38.16 ± 10.79 yaş idi. Kontrol grubunun yaşları 16-62 arasında olup, ortalama 36.72 ± 10.06 yaş idi. Olguların demografik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir. Demografik verilerden yaş ($p=0.592$), memleket ($p=0.068$), öğrenim durumu ($p=1$), aile öyküsü ($p=0.44$) ve hastalık süresi ($p=0.946$) için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Cinsiyet ($p=<0.001$) ve sigara ($p=0.005$) açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu.

Tablo 4.1. Gruplara Göre Olguların Demografik Özellikleri

Değişkenler	Mukokütanöz Behçet (n=94)	Vasküler Behçet (n=137)	Kontrol Grubu (n=80)	p
Yaş (ortalama±SS)	38.61±12.18	38.16±10.79	36.72±10.06	0.592
Cinsiyet				<0.001
Erkek (n=%)	26 (%27.65)	78 (%56.93)	40 (%50)	
Kadın (n=%)	68 (%72.35)	59 (%43.07)	40 (%50)	
Memleket				0.068
İç Anadolu (A)	67 (%72)	103 (%76)	44 (%55)	
Karadeniz	15 (%16)	18 (%13)	14 (%17.5)	
Doğu A	6 (%6)	6 (%4)	10 (%12.5)	
Güneydoğu A	2 (%2)	10 (%7)	5 (%6.25)	
Marmara	1 (%1)	-	4 (%5)	
Ege	3 (%3)	-	3 (%3.75)	
Sigara	15 (%15.95)	45 (%35.03)	26 (%32.5)	0.005
Öğrenim Durumu				1
Yok	2 (%2)	3 (% 2)	-	
İlköğretim	38 (%41)	54 (%40)	19 (%23.75)	
Lise	35 (%37)	52 (%38)	35 (%43.75)	
Üniversite	19 (%20)	28 (%20)	26 (%32.5)	
Aile öyküsü (n/%)	21(%22.34)	37 (%27)	-	0.44
Hastalık süresi (yıl,ortalama±SS)	9.68±8.45	9.83±8.58	-	0.946

Olguların cinsiyet ve hastalık alt gruplarına göre dağılımı grafik 4.1’de gösterilmiştir.



Grafik 4.1. Olguların Cinsiyet ve Gruplara Göre Dağılımı

Klinik bulgulara göre Behçet hastalarında en sık dört bulgu sırayla oral aft (n=213, %92), genital ülser (n=177, %77), PPE (n=139, %60), artralji (n=124, %54) olarak saptandı (tablo 4.2).

Çalışmaya katılan hastaların klinik bulgularının hastalık alt gruplarına göre dağılımı ise tablo 4.3’de verilmiştir. Hastalık alt grupları arasında oral aft (p=0.002), genital ülser (p<0.001), paterji (p=0.002), üveit (p<0.001), tromboflebit (p<0.001), tromboz (p<0.001), enterobehçet (p=0.02) bulgularında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı. Hiçbir klinik bulgunun aktifliği gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturmadı.

Tablo 4.2. Behçet Hastalarının Klinik Bulgularının Sıklık Ve Yüzdeleri

Behçet		
Klinik Bulgu	Sayı	Yüzde (%)
Oral aft	213	92.2
Genital ülser	177	76.6
PPE	139	60.2
Artralji	124	53.7
Paterji	106	46
Üveit	88	38.1
EN	79	34
Tromboz	48	20.8
Nörolojik tutulum	33	14.2
Enterobehçet	25	10.8
Artrit	23	10
Tromboflebit	19	8.2
Hemoptizi	2	0.9
Epididimit	2	0.9

PPE: Papülopüstüler eritem

EN: Eritema Nodosum

Tablo 4.3. Hastaların Klinik Bulgularının Hastalık Gruplarına Göre Dağılımı

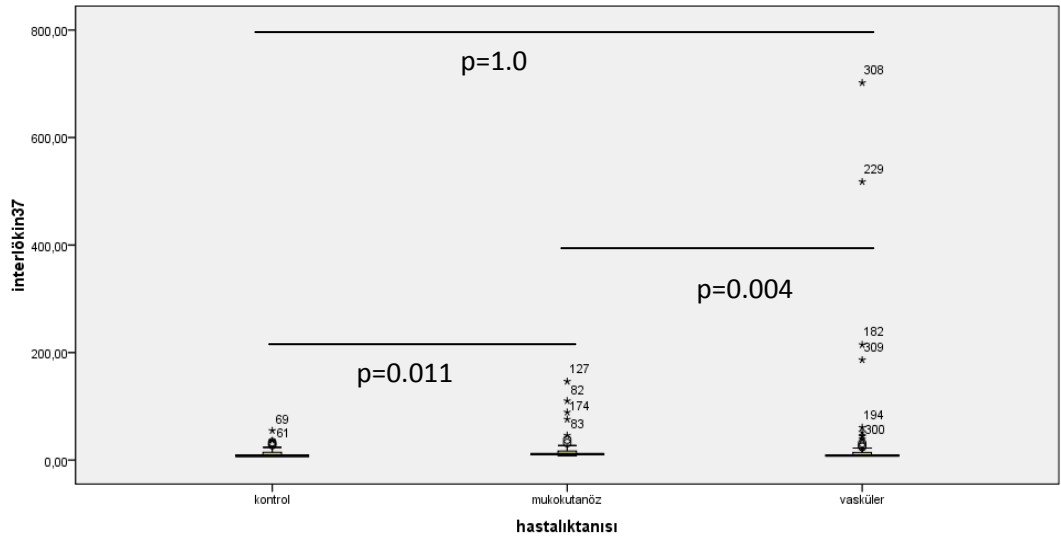
Klinik Bulgular	Mukokütanöz Behçet	Vasküler Behçet	p
Oral aft	93 (%98.9)	120 (%87.6)	0.002
Aktif oral aft	35 (%37.2)	38 (%27.7)	0.137
Genital ülser	87 (%92.5)	90 (% 65.7)	<0.001
Aktif genital ülser	6 (%6.4)	5 (%3.6)	0.363
PPE	61 (%64.9)	78 (%57)	0.225
Aktif PPE	23 (%24.5)	35 (%25.5)	0.828
Paterji	52 (%55.3)	72 (%76.6)	0.002
Üveit	-	87 (%63.5)	<0.001
Artralji	52 (%55.3)	72 (%76.6)	0.679
Artrit	6 (%6.4)	17 (%12.4)	0.128
Aktif artrit	4 (%4.3)	2 (%1.5)	0.238
EN	35 (%37.2)	44 (%37.1)	0.492
Aktif EN	5 (%5.3)	5 (%3.7)	0.746
Tromboflebit	-	19 (%13.9)	<0.001
Tromboz	-	48 (%35)	<0.001
Aktif tromboz	-	3 (%2.1)	0.272
Nörolojik tutulum	-	33 (%24)	<0.001
Enterobehçet	-	25 (%18.7)	0.020
Hemoptizi	-	2 (%1.5)	0.207
Epididimit	-	2 (%1.5)	0.516

Behçet Hastaları ile kontrol grubunun IL-37 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($z=-1.429$; $p=0.153$). MB ve VB, kontrol gruplarının IL-37 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($\chi^2=12.4$;

p=0.002). İkişerli karşılaştırma sonucunda kontrol-MB (p=0.011) ve VB-MB (p=0.004) gruplara ilişkin IL-37 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Gruplara göre IL-37 düzeyleri istatistikleri ve kutu-çizgi grafiği tablo 4.4 ve grafik 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.4. Grupların IL-37 Düzeyleriyle İlgili İstatistiksel Verileri ve p Değerleri

IL-37						
Gruplar	Ortalama±SS	Ortanca (minimum-maksimum)	p	G1-G2	G1-G3	G2-G3
Kontrol	12.56±8.17	7,83(7,81-54,77)	0.002	0.011	1.0	0.004
Mukokütanöz	17.12±20.56	11,01(7,81-146,28)				
Vasküler	23.54±76.43	8,46(7,81-701,9)				
G1: Kontrol	G2:Mukokütanöz Behçet		G3:Vasküler Behçet			



Grafik 4.2. Gruplara Göre IL-37 Düzeylerine Ait Kutu Çizgi Grafiği

IL-37 düzeyi ile klinik bulgular arasındaki ilişki tüm bulgular için tek tek incelendi. Ayrıca hastalık alt gruplarında klinik bulgunun olup olmamasına göre IL-37 düzeyi ile ilişki ikişerli karşılaştırma yapılarak incelendi. Özellikle IL-37 düzeyi ile mukokütanöz bulgular arasında pozitif yönde istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı (p<0.05). İlgili veriler tablo 4.5’de verilmiştir.

Tablo 4.5. Klinik Bulgular ve IL-37 Düzeyleri Arasındaki İlişkiye Ait Veriler

Klinik bulgu-Grup			Ortalama±SS	Ortanca (min-max)	N	p
OA	yok	MB	20.2	20.2	1	0.003
	yok	VB ^a	8.69±2.11	7.81 (7.81-16.1)	17	
	var	MB ^b	17.09±20.67	11 (7.81-146.28)	93	
	var	VB ^c	25.64±81.49	8.9 (7.81-701.9)	120	
GÜ	yok	MB	10.28±4.48	8.3 (7.81-20.2)	7	0.003
	yok	VB ^d	14.82±26.5	7.81 (7.81-186.3)	47	
	var	MB ^e	17.68±21.25	11.37 (7.81-146.28)	87	
	var	VB	28.09±92.21	8.93 (7.81-701.90)	90	
PPE	yok	MB	16.93±17.95	13.17 (7.81-110.15)	33	0.003
	yok	VB ^f	14.18±23.91	7.81 (7.81-186.3)	59	
	var	MB ^g	17.23±21.98	10.75 (7.81-146.28)	61	
	var	VB ^h	30.62±98.85	9.26 (7.81-701.9)	78	
Artralji	yok	MB ⁱ	14.07±11.19	10.58 (7.81-75.9)	42	0.001
	yok	VB ⁱ	13.22±22.39	7.81 (7.81-186.3)	65	
	var	MB ^j	19.59±25.61	13.17 (7.81-146.28)	52	
	var	VB	32.85±102.73	9.68 (7.81-701.90)	72	
Paterji	yok	MB	13.74±14.64	9.99 (7.81-75.9)	21	0.003
	yok	VB ^k	25.61±94.23	7.81 (7.81-701.9)	57	
	var	MB ^l	17.78±22.23	11.01 (7.81-146.28)	52	
	var	VB	13.03±9.91	9.09 (7.81-51.54)	54	
Üveit	yok		15.17±17.74	9.99 (7.81-146.28)	143	0.955
	var		30.29±94.63	9.31 (7.81-701.9)	88	
Eritema Nodosum						<0.001
	yok	MB ^m	14.86±14.35	11 (7.81-110.15)	59	
	yok	VB ⁿ	20.8±75.25	7.81 (7.81-701.9)	90	
	var	MB ^o	20.94±27.95	11.37 (7.81-146.28)	35	
	var	VB	30.15±81.73	9.85 (7.81-517.72)	4	

Tromboz	yok	20.96±60.79	7.81 (7.81-701.9)	227	0.105
	var	23.13±19.55	16.57 (7.81-45.2)	3	
Nörolojik Tutulum					
	yok	22.6±65.98	9.99 (7.81-701.9)	191	0.071
	var	13.31±12.88	7.81 (7.81-75.9)	36	
GIST					
	yok	22.22±64.96	9.99 (7.81-701.9)	197	0.156
	var	13.76±14.83	8.47 (7.81-75.9)	32	
Artrit	yok MB	16.25±18.67	11.01 (7.81-146.28)	88	
	var MB	29.94±39.81	14.63 (7.81-110.15)	6	0.114
	yok VB	23.75±80.47	8.46 (7.81-701.9)	119	
	var VB	22.98±43.38	9.72 (7.81-186.30)	17	
Tromboflebit					
	yok	21.58±62.77	9.99 (7.81-701.9)	212	0.055
	var	13.67±14.34	7.81 (7.81-60.55)	19	
Hemoptizi					
	yok	20.87±61.3	9.65 (7.81-701.9)	219	0.968
	var	24.64±42.94	9.62 (7.81-146.28)	10	
Epididimit					
	yok	21.12±60.81	9.65 (7.81-701.9)	227	0.939
	var	12.19±6.19	12.19 (7.81-16.57)	2	

MB: Mukokütanöz Behçet VB: Vasküler Behçet OA: Oral Aft GÜ: Genital Ülser

PPE: Papülopüstüler Eritem EN: Eritema Nodosum GIST: Gastrointestinal Sistem Tutulumu

a-b: Aft olan MB ile aft olmayan VB arasında IL-37 açısından ilişki anlamlı p=0.001

a-c: Aftı olan VB ile aftı olmayan VB arasında IL-37 açısından ilişki anlamlı p=0.045

d-e: GÜ olan MB ve GÜ olmayan VB arasında IL-37 açısından ilişki anlamlı p=0.003

f-g: PPE olmayan VB ile PPE olan MB arasında IL-37 açısından ilişki anlamlı p=0.025

f-h: PPE olmayan VB ile PPE olmayan MB arasında IL-37 açısından ilişki anlamlı p=0.006

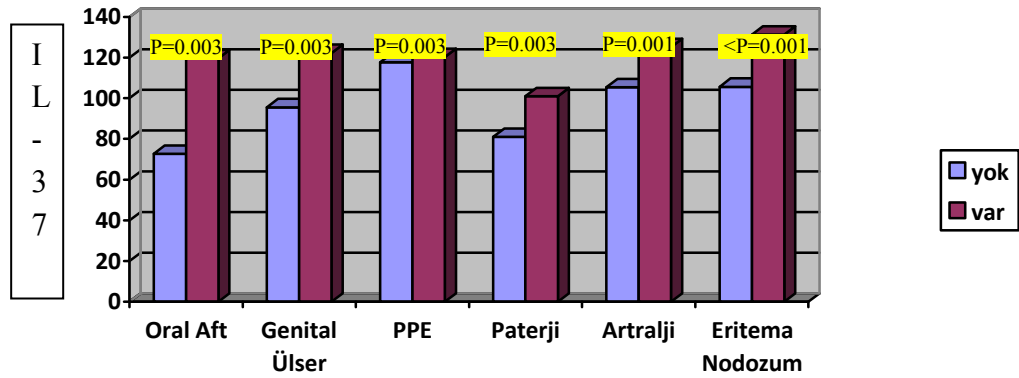
ı-i: Artraljisi olmayan VB ile artraljisi olmayan MB arasında IL-37 açısından ilişki anlamlı p=0.009

i-j: Artraljisi olmayan VB ile artraljisi olan MB arasında IL-37 açısından ilişki anlamlı p=0.001

k-l: Paterji negatif VB ile Paterji pozitif MB arasında IL-37 açısından ilişki anlamlı p=0.001

m-n: EN olmayan VB ile EN olmayan MB arasında IL-37 açısından ilişki anlamlı p=0.021

n-o: EN olmayan VB ile EN olan MB arasında IL-37 açısından ilişki anlamlı p=0.001



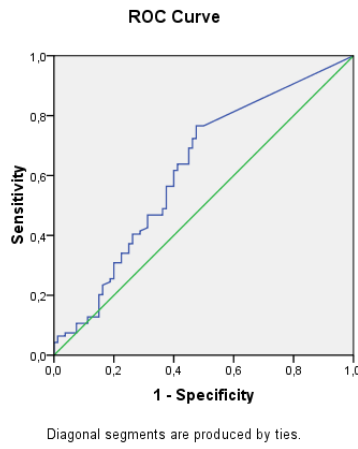
Grafik 4.3. Behçet Hastalığı'nda Mukokütanöz Klinik Bulgularla IL-37 Arasındaki İlişki

MB ile kontrol grubu (eğri altında kalan alan: 0.62; p=0.006) ve MB ile VB grubu (eğri altında kalan alan: 0.623; p=0.002) arasındaki farklılığı belirlemede IL-37 düzeyi ayırt edici özellik taşımaktadır. VB ile kontrol grubu (eğri altında kalan alan: 0.505; p=0.908) arasındaki farklılığı belirlemede IL-37 düzeyi ayırt edici özellik taşımamaktadır. Eşik değerler ise MB için, kontrol grubuna göre 7.86 pg/ml ve VB'ye göre 9.99 pg/ml tespit edilmiştir (Tablo 4.7 ve Şekil 4.3,4.4)

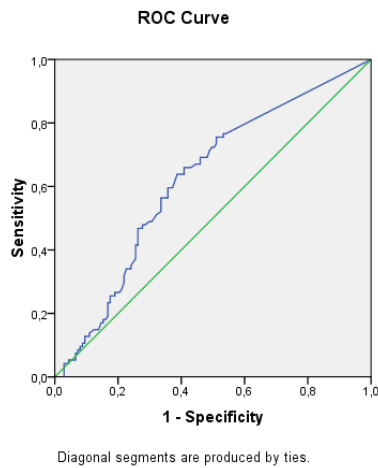
Tablo 4.6 Mukokütanöz ve Vasküler Behçet Hastalarında IL-37 Eşik Değerinin Duyarlılığı, Özgüllüğü, Pozitif Ve Negatif Prediktif Değerleri

	Eşik Değer	Duyarlılık (%95Cl)	Özgüllük (%95Cl)	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer
MB-K	7.86	76.6 (66.7-84.7)	52.5 (41-63.8)	65.5	65.6
MB-VB	9.99	62.04 (53.4-70.2)	61.7 (51.1-71.5)	70.2	52.7

K: Kontrol MB: Mukokütanöz Behçet VB: Vasküler Behçet Cl: Güven Aralığı



Grafik 4.4. Mukokütanöz ve Kontrol grupları arasındaki IL-37 Düzeyleri için ROC Eğrisi (Eğri Altında Kalan Alan: 0.62; p=0.006)



Grafik 4.5. Mukokütanöz ve Vasküler Behçet Grupları Arasındaki IL-37 Düzeyleri için ROC Eğrisi (Eğri Altında Kalan Alan: 0.623; p=0.002)

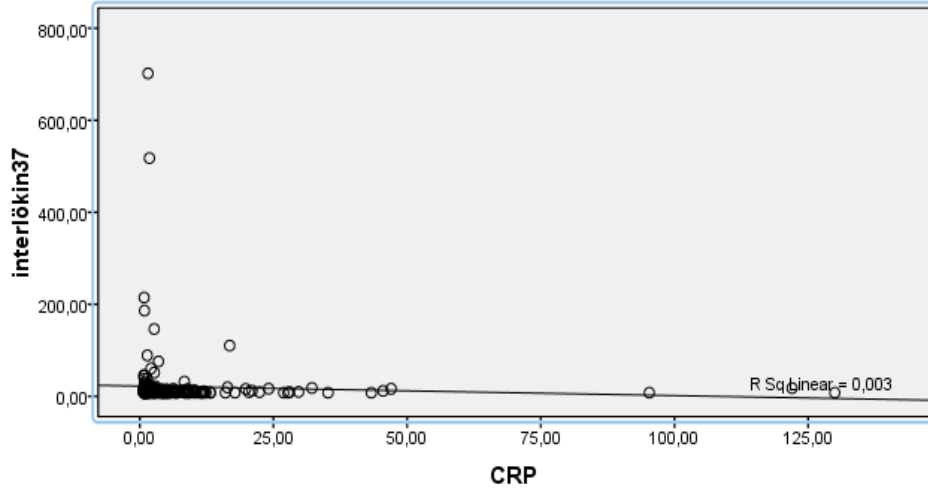
IL-37 ile hastalık süresi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP) arasındaki ilişkinin analizi sonucunda IL-37 ile CRP arasında ters yönde zayıf ilişki saptandı ($r=-0.180$; $p=0.035$). Hastalık alt grupları incelendiğinde MB’de IL-37 ile CRP arasında ters yönde zayıf ilişki saptandı ($r=-0.179$; $p=0.006$). İlgili veriler tablo 4.6’da verilmiştir. IL-37 ile CRP arasındaki ilişki grafik 4.5, 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.7. IL-37 ile CRP, ESH, Hastalık Süresi Arasındaki İlişki

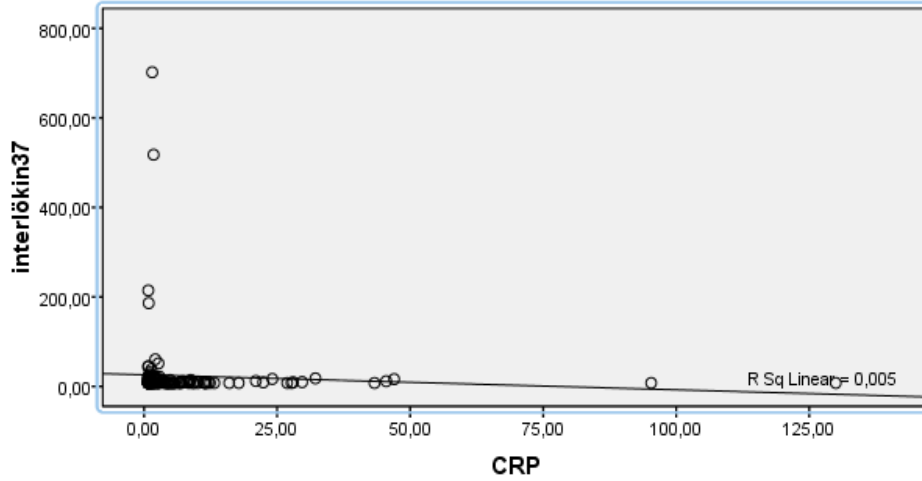
Bağımlı Değişken	Grup	Bağımsız Değişkenler	Korelasyon Katsayısı	p
IL-37	B	CRP	-0.179	0.006
		ESH	0.048	0.469
	MB	CRP	-0.153	0.142
		ESH	0.109	0.296
	VB	CRP	-0.180	0.035
		ESH	0.011	0.9
	B	Hastalık süresi	0.105	0.11
	MB	Hastalık süresi	0.092	0.38
	VB	Hastalık süresi	0.120	0.163
	MB	Hastalık şiddeti	0.87	0.40
	VB	Hastalık şiddeti	0.118	0.168

B: Behçet MB: Mukokütanöz Behçet VB: Vasküler Behçet

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı CRP: C Reaktif Protein



Grafik 4.6. Behçet Hastalığı'nda IL-37 ile CRP arasındaki İlişki



Grafik 4.7. Vasküler Behçet Hastalığı'nda IL-37 ile CRP Arasındaki İlişki

IL-37 geni 2. egzonda bulunan rs3811047 G/A polimorfizmi, 229 Behçet hastası ve 77 sağlıklı kontrolde incelenmiştir. Yaygın alel olan G aleli hastalarda 104 (%45) olguda homozigot olarak, 73 (%32) olguda ise heterozigot olarak; kontrollerde ise 38 (%49) olguda homozigot, 19 (%25) olguda heterozigot olarak bulunmuştur. A aleli ise hastalarda 52 (%23), kontrollerde 20 (%26) kişide görülmüştür. Minör alel olan A alelini homozigot ya da heterozigot olarak taşıyan hasta ve kontroller birbirleriyle kıyaslanmıştır. Hasta grupta toplam 125 (%55) olgu, kontrollerde ise 39 (%51) olgunun AA ya da GA genotipinde olduğu görülmüştür. Genotip dağılımları ve alel sıklıkları hasta ve kontrollerde kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. IL-37 Geni rs3811047 G/A Polimorfizminin Behçet Hastaları ve

Kontrollerdeki Genotip Dağılımları ve Alel Frekansları

IL-37	BH		Kontrol		OR	p	%95CI
	(n=229)	%	(n=77)	%			
Genotip							
GG	104	45	38	49	0.85	0.549	0.51-1.43
GA	73	32	19	25	1.43	0.235	0.79-2.57
AA	52	23	20	26	0.559	0.84	0.46-1.52
GA, AA	125	55	39	51	1.17	0.549	0.70-1.96
Alel							
G	281	61	95	62	0.99	0.941	0.68-1.44
A	177	39	59	38	1.01	0.941	0.70-1.48

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda IL-37 düzeyinin ve IL-37 gen polimorfizminin BH'nin oluşumuna ve klinik prezentasyonuna etkisini belirlemeyi amaçladık. Çalışmamız sonucunda IL-37 düzeyi açısından BH ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamakla ($p=0.153$) birlikte; kontrol grubu, MB ve VB alt grupları arasında karşılaştırma yapıldığında IL-37 düzeyi anlamlı bulundu ($p=0.002$). IL-37 MB grubunda, VB ($p=0.004$) ve kontrol gruplarından ($p=0.011$) anlamlı olarak yüksek bulundu.

Klinik bulgular ve IL-37 düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, en belirgin ilişki EN olmak üzere mukokütanöz olarak atfedilen bulgularda saptandı. Hastalık alt grupları arasında aktif bulgu açısından fark olmadığı için IL-37 ile aktif bulgu arasında da anlamlı fark saptanmadı. IL-37 düzeyi ile hastalık süresi, şiddeti, ESH ve CRP arasında ilişki anlamlı değildi. Yalnızca Behçet Hastalarında ve VB grubunda IL-37 ile CRP arasında ters yönde düşük düzeyde ilişki saptandı. IL-37 düzeyinin, MB ile kontrol grubu (eşik değer: 7.86; $p=0.006$) ve MB ile VB grubu (eşik değer: 9.99; $p=0.002$) arasında ayırt edici özellik taşıdığı saptandı.

IL-37 ve IL-18 yapısal olarak birbirine benzemektedir. IL-18 ve IL-37, IL-18R α 'ya bağlanmaktadır. IL-18'in reseptöre bağlanması sonucu proinflamatuvar süreç, IL-37'nin reseptöre bağlanması sonucu antiinflamatuvar süreç başlamaktadır. Yapılan çalışmalarda IL-18'in BH'de yükseldiği ve hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak hastalık alt grupları ve tutulan sistemler açısından IL-18 ile ilişki saptanmamıştır (13). Bu bilgilerin ışığında; çalışmamızda IL-37'nin etkilerinin, önceki çalışmalarda saptanan IL-18 etkileriyle farkları değerlendirildi. IL-37, IL-18'den farklı olarak hastalık aktivitesiyle değil mukokütanöz bulgularla ilişkili olduğu saptandı. Bu sonuç IL-37'nin, BH'nin hangi klinik bulguyla ortaya çıkacağına etkin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Farelerde yapılan bir çalışmada IL-37 kolon mukozasından IL-1 β ve TNF- α salınımını baskılayarak kolit oluşumunu engellediği saptanmış. Başka bir çalışmada IL-37 over ekspresyonunun IL-6 üretimini baskıladığı belirlenmiştir (111). IL-37

düzeyi, RA ve SLE gibi otoimmün hastalıklarda yüksek bulunmuştur. SLE hastalarında proinflamatuvar sitokinlerle ve hastalık aktivitesiyle ilişkili saptanmış, tedavi sonrası ise IL-37 düzeyinde azalma olduğu görülmüştür (116). Guillain-Barre Sendromlu hastalarda yapılan bir çalışmada hasta serumlarında ve BOS'ta IL-37 düzeyi ile IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinler yüksek bulunmuş, tedavi sonrasında IL-37 düzeylerinde azalma saptanmıştır (117). IL-37'nin Kronik Hepatit B'li hastalarda HBeAg serokonversiyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (118). Tüm bu çalışmalar IL-37'nin inflamasyonla sentezinin arttığını destekler niteliktedir. Tedavi sonrası IL-37'nin düzeyinin de azalması, IL-37'nin proinflamatuvar sitokinlerin etkisini baskılamak için arttığını ve uyaran faktörlerin etkisi kalkınca normal düzeye döndüğünü düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda IL-37 düzeyi, BH'de yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel anlamlılık mukokütanöz grupta saptandı. IL-37 düzeyinin VB'ye göre daha selim seyreden mukokütanöz grupta yüksek bulunması bu sitokinin antiinflamatuvar ya da inflamasyonu baskılayıcı özelliğini desteklemektedir. Ayrıca IL-37, doğal immünitinin sitokinlerine karşı oluşmakta ve dendritik hücrelerin immün cevabını koordine etmektedir. Bu özellik, doğal immünite elemanlarının daha çok bulunduğu mukokütanöz dokuların tutulduğu MB'de IL-37'nin neden yükseldiğini açıklayabilir.

IL-37 genindeki SNP (single-nucleotide polymorphism: tek nükleotid polimorfizmi) rs3811047 2. egzonda yer almaktadır ve yanlış anlamlı bir amino asit değişikliğine yol açmaktadır. Treonin- Alanin değişikliğine yol açan bu polimorfizm çeşitli otoimmün hastalıklarda çalışılmıştır. 2013 yılında Çin Han toplumunda yapılan bir çalışmada bu polimorfizmin RA hastalarında anlamlı olmadığı, fakat A alelinin hastalıkla ilgili eklem şişliği, dinlenme durumunda ağrı gibi patojenik durumlarda anlamlı olduğu öne sürülmüştür (119). Yine Çin'de yapılmış başka bir çalışmada Ankilozan spondilit hastalarında, çevre faktörü ve IL-37 genindeki değişimler incelenmiş ve ilgili polimorfizm bir takım çevresel faktörlerle beraber Ankilozan spondilit için risk artışına neden olabileceği söylenmiştir (120).

Çalışmamızda rs3811047 A-G değişiminde alel sıklıkları Behçet hastaları ve kontrollerde çok yakın olarak belirlendi (BH G:%61, A%39, kontrollerde G:%62,

A:%38). Nadir alel olan ve BH için bir risk artışı getirebileceğini düşündüğümüz A alelini heterozigot ya da homozigot taşımanın ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (OR:1.17, p=0.55). Elde ettiğimiz sonuçlar IL-37 genindeki rs3811047 polimorfizminin hastalarda ve kontrollerde anlamlı bir farklılık taşımadığını gösterse de, aynı gendeki başka polimorfizmlerin IL-37 düzeyi ya da BH ile ilişkili olmayacağını söylemek mümkün değildir.

IL-37'nin ekonomik nedenlerden dolayı, doku düzeyinde ve hücre kültür çalışmalarıyla desteklenmemiş olması çalışmamızın zayıf yönü olarak değerlendirilebilir.

Bugüne kadar BH'de IL-37 düzeyi ve gen polimorfizmiyle ilgili yapılmış bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Çalışma sonuçlarımız IL-37'nin BH etiyopatogenezinde rol aldığını ve mukokütanöz bulgularla ilişkili olduğunu desteklemektedir. Ancak hastalık aktivitesiyle IL-37 düzeyi ve rs3811047 G/A polimorfizmiyle hastalık riski arasındaki ilişki ortaya konamamıştır. İleride bu konuda yapılacak çalışmalarla IL-37'nin BH etiyopatogenezine katkısının açıklığa kavuşacağını düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

1. Behçet Hastalığı-kontrol grubu arasında IL-37 düzeyi açısından fark istatistiksel olarak anlamsız saptandı ($p=0.153$).
2. Mukokütanöz Behçet, Vasküler Behçet, kontrol grubu arasında IL-37 düzeyi açısından fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.002$).
3. Mukokütanöz Behçet ve kontrol grubu arasında IL-37 düzeyi açısından fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.011$).
4. Mukokütanöz Behçet ve Vasküler Behçet grupları arasında IL-37 düzeyi açısından fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p= 0.004$).
5. Vasküler Behçet ve kontrol grubu arasında IL-37 düzeyi açısından fark istatistiksel olarak anlamsız saptandı ($p=1.0$).
6. Oral aft ve IL-37 arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.003$).
7. Aktif Oral aft ve IL-37 arasında ilişki istatistiksel olarak anlamsız saptandı ($p=0.137$).
8. Genital ülser ve IL-37 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.003$).
9. Aktif genital ülser ve IL-37 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız saptandı ($p= 0.363$).
10. Papülopüstüler eritem ve IL-37 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p= 0.003$).
11. Aktif Papülopüstüler eritem ve IL-37 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız saptandı ($p= 0.828$).
12. Paterji ile IL-37 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.003$).
13. Artralji ile IL-37 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.001$).
14. Artrit ile IL-37 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.014$).
15. EN ile IL-37 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$).
16. Tromboflebit ile IL-37 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız saptandı ($p=0.055$).
17. Tromboz ile IL-37 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız saptandı ($p=0.105$).

18. Aktif Tromboz ile IL-37 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız saptandı (p=0.388).
19. Nörolojik bulgu ile IL-37 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız saptandı (p=0.071).
20. GIS bulgusu ile IL-37 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız saptandı (p=0.156).
21. Epididimit ile IL-37 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız saptandı (p=0.939).
22. Hemoptizi ile IL-37 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız saptandı (p=0.968).
23. Üveit ile IL-37 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız saptandı (p=0.955).
24. Aktif üveit ile IL-37 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız saptandı (p=0.108).
25. VB hastalarında IL-37 düzeyi ayırt edici özellik taşımaz (p=0.908).
26. MB hastalarında IL-37 düzeyi, kontrol ve VB grubu ayırt edici özellik taşır (p=0.006 sensitivitesi=0.766 spesifitesi=0.525).
27. MB ile kontrol grubu (eğri altında kalan alan: 0.62; p=0.006) ve MB ile VB grubu (eğri altında kalan alan: 0.623; p=0.002) arasındaki farklılığı belirlemede IL-37 düzeyi ayırt edici özellik taşımaktadır.
28. VB ile kontrol grubu (eğri altında kalan alan: 0.505; p=0.908) arasındaki farklılığı belirlemede IL-37 düzeyi ayırt edici özellik taşımamaktadır.
29. Eşik değerler ise MB için, kontrol grubuna göre 7.86 pg/ml ve VB'ye göre 9.99 pg/ml tespit edilmiştir.
30. rs3811047 G/A polimorfizmi incelemesinde G aleli hastalarda 104 (%45) olguda homozigot olarak, 73 (%32) olguda ise heterozigot olarak; kontrollerde ise 38 (%49) olguda homozigot, 19 (%25) olguda heterozigot olarak bulunmuştur. A aleli ise hastalarda 52 (%23), kontrollerde 20 (%26) kişide görülmüştür.
31. Hasta grupta toplam 125 (%55) olgu, kontrollerde ise 39 (%51) olgunun AA ya da GA genotipinde olduğu görülmüştür.
32. Genotip dağılımları ve alel sıklıkları hasta ve kontrollerde kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (OR:1.17, p=0.55).

ÖZET

Giriş: BH'nin coğrafik bölgeye, cinsiyete, yaşa, bireyden bireye klinik bulgularının ve prognozunun değişiklik göstermesi, spesifik laboratuvar bulgusunun olmaması klinisyenlerin dikkatini çekmiş; hastalığın oluş mekanizmasını aydınlatmak üzere çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bugün için BH'nin etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte en çok üzerinde durulan faktörlerden biri otoinflamasyondur. Th1 tipi proinflamatuvar sitokinlerin oluş mekanizmasında baskın rol oynadığı saptanmıştır (11-15). Bu grup sitokinlerden IL-18'in BH'de düzeyinin yükseldiği ve hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). IL-1 ailesinin yeni üyesi IL-37, IL-18 reseptörüne ve IL-18BP'ye bağlanarak çoğu IL-1 üyesinden farklı olarak inflamasyonu inhibe etmekte veya antiinflamatuvar olarak rol oynamaktadır. Çalışmamızda IL-37 düzeyinin ve gen polimorfizminin hastalığın klinik prezentasyonuna etkisini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi Behçet Hastalığı Kliniklerarası (Multidisipliner) Tanı ve Tedavi Ünitesi'ne başvuran 231 Behçet hastası, kontrol grubu olarak 80 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Behçet hastaları Mukokütanöz ve Vasküler Behçet olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Hastalık alt grupları ile kontrol grubunda IL-37 düzeyi ve rs3811047 G/A polimorfizmi bakıldı. IL-37 düzeyi kantitatif sandwich enzim immünassay tekniği ile, gen polimorfizmi ise PCR-RFLP yöntemiyle belirlendi. Ayrıca klinik bulgular, hastalık aktivitesi, hastalık süresi, sedim ve CRP ile IL-37 arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Gruplar arasında IL-37 düzeyi açısından fark anlamlı saptandı ($p=0.002$). Farkın anlamlı olduğu grup MB olarak belirlendi (MB-kontrol karşılaştırması: $p=0.011$; MB-VB karşılaştırması: $p=0.004$). Mukokütanöz klinik bulgular ile IL-37 arasındaki ilişki anlamlı, vasküler bulgularla IL-37 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız saptandı. Mukokütanöz bulguların anlamlılık düzeyi sırasıyla; oral aft: $p=0.003$, genital ülser: $p=0.003$, PPE: $p=0.003$, artralji: $p=0.001$, paterji: $p=0.003$, EN: $p<0.001$. IL-37 genindeki rs3811047 polimorfizmi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Bugüne kadar BH’de IL-37 düzeyi ve gen polimorfizmiyle ilgili yapılmış bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Çalışma sonuçlarımız IL-37’nin BH etyopatogenezinde rol aldığını ve mukokütanöz bulgularla ilişkili olduğunu desteklemektedir. Ancak hastalık aktivitesiyle IL-37 ve rs3811047 G/A polimorfizmiyle hastalık riski arasındaki ilişki ortaya konamamıştır. İleride bu konuda yapılacak çalışmalarla IL-37’nin BH etyopatogenezine katkısının açıklığa kavuşacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Behçet Hastalığı, İnterlökin 37, İnterlökin 37 gen polimorfizmi, Mukokütanöz Behçet, Vasküler Behçet, Sitokin

SUMMARY

Introduction: Behçet's disease (BD) has an individual clinical presentation and prognostic differences according to geographical region, gender, age and because it does not have any specific laboratory sign, the diagnosis stands out for clinicians. Various clinical studies have been done to detect the mechanism of the disease. Although the etiopathogenesis of the disease is not exactly understood up to now, most probable factor is the autoinflammation. Th1 proinflammatory cytokines has a dominant role at the etiology of the disease (11-15). Elevation of IL-18 has been shown to have a relationship with the activity of the BD (13). IL-37, the new family member of IL-1, binds to the receptor of IL-18 and IL-18BP and in contrast to other IL-1 family members it acts as an anti-inflammatory. In our study, we aimed to describe the effect of gene polymorphism and level of IL-37 to the clinical presentation of the disease.

Material and Methods: 231 BD patients admitted to Ankara University Medical School, Multidisciplinary Unit of Behçet's Disease and 80 healthy volunteers as a control group included in our study. BD patients are divided into two groups as mucocutaneous and vascular Behçet's. IL-37 level and rs3811047 G/A polymorphism are studied in subgroups. Quantitative sandwich enzyme immunoassay technique was done to describe IL-37 and PCR-RFLP was done to describe gene polymorphism. Additionally, relationship between IL-37 and clinical signs, disease activity, disease period, sedimentation and CRP was investigated.

Results: We found significant relationship between disease groups according to IL-37 levels ($p=0.002$). A significant difference was identified in the group of MB (MB versus control $p=0.011$; MB versus VB $p=0.004$). There was a significant relationship between IL-37 and mucocutaneous clinical signs, however there was not statistically significant relationship between IL-37 and vascular signs. Significance level of mucocutaneous signs was as follows respectively; aphthous ulcer: $p=0.003$, genital ulcer: $p=0.003$, PPE: $p=0.003$, arthralgia: $p=0.001$, pathergy: $p=0.003$, EN: $p<0.001$. There was not any significant relationship between IL-37 gene polymorphism and any study groups.

Discussion: Best of our knowledge up to now, there is not any study in the literature about IL-37 level and gene polymorphism in BD. The results of our study showed that IL-37 plays a role at the etiopathology of BD and connected with mucocutaneous signs. However, correlation of IL-37 with disease activity and correlation of rs3811047 G/A polymorphism and risk of the disease was not shown. Future studies may present the effect of IL-37 on etiopathogenesis of BD.

Key Words: Behçet's Disease, Interleukin 37, Interleukin 37 gene polymorphism, Mucocutaneous Manifestation of Behçet's Disease, Vasculo-Behçet's, Cytokine

KAYNAKLAR

1. Behçet H. Über rezidiverende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalen. *Derm Woch.* 1937; 105: 1152-1157.
2. Behçet H. Some observations on the clinical Picture of so-called triple symptom complex. *Dermatologica.* 1940; 81: 73-78.
3. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990; 335: 1078.
4. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H. Behçet syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 38.
5. Yazıcı H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome disease manifestations, management and advances in treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 148.
6. O'Neill TW, Silman AJ, Rigby AS, et al. Sex and regional differences in clinical manifestations of Behçet's disease. *Br J Rheumatol.* 1993; 32 (suppl 1) p85.
7. Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1984; 43: 783-789.
8. Yazıcı Y, Yazıcı H. Behçet's Syndrome. London: Springer 2010. Gül A, Ohno S. Genetics of Behçet's Disease. Chapter 15: 265-271.
9. Lehner T, Barnes CG. Criteria for diagnosis and classification of Behçet's syndrome. In: Lehner T, Barnes CG (eds) *Behçet's syndrome: clinical and immunological features.* Academic, London. 1979: pp 1-9.
10. Ohno S, Asanuma T, Sugiura S, et al. HLA-B*5 and Behçet's disease. *Lancet* 1973; 2: 1383-1384.

11. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, et al. Cytokine profile in Behçet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 205.
12. Sugi-Ikai N, Nakazawa M, Nakamura S, et al. Increased frequencies of interleukin-2 and interferon-gamma-producing T cells in patients with active Behçet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39: 996.
13. Musabak U, Pay S, Erdem H, et al. Serum interleukin-18 levels in patients with Behçet's disease. Is its expression associated with disease activity or clinical presentations? *Rheumatol Int* 2006; 26: 545.
14. Frasanito MA, Dammacco R, Cafforio p, et al. Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease, a putative pathogenetic role of interleukin-12. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1967.
15. Pay S, Simsek I, Erdem H, et al. Dendritic cell subsets and type I interferon system in Behçet's disease: does functional abnormality in plasmacytoid dendritic cells contribute to Th1 polarization? *Clin Exp Rheumatol*. 2007; 25: S34.
16. Özçimen AA, Dilek K, Bingöl U, et al. IL-1 cluster gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Immunogenet*. 2011 Aug;38(4):295-301.
17. Lee YJ, Kang SW, Park JJ, et al. Interleukin-18 promoter polymorphisms in patients with Behçet's disease. *Hum Immunol* 2006; 67: 812.
18. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013 Dec 12;39(6):1003-18.
19. Nold MF, Nold-Petry CA, Zepp JA, et al. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. *Nat Immunol*. 2010 Nov;11(11):1014-22.
20. Hamzaoui A, Ghrairi H, Ammar J, et al. IL-18 mRNA expression and IFN-gamma induction in bronchoalveolar lavage from Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Jul-Aug;21(4 Suppl 30):S8-14.

21. Yazıcı Y, Yazıcı H. Behçet's Syndrome. London: Springer 2010. B Colin G. History and Diagnosis. Chapter 2: 9-10.
22. Akpolat T, Koç Y, Yeniay I, et al. Familial Behçet's disease. *Eur J Med*. 1992; 1: 391.
23. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, et al. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systemic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1287.
24. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, et al. Behçet's disease. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1284-1291.
25. Salvarani C, Boiardi L, Mantovani V, et al. Association of MICA alleles and HLA-B51 in Italian patients with Behçet's disease. *J Rheumatol*. 2001; 28: 1867.
26. Arber N, Klein T, Weiner Z, et al. Close association of HLA-B51 and B-52 in Israeli patients with Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1991; 50: 351.
27. Gül A, Uyar FA, İnanc M, et al. Lack of association of HLA-B*51 with a severe disease course in Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 668.
28. Fresko I, Soy M, Hamuryudan V, et al. Genetic anticipation in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1998; 57: 45.
29. Salvarani C, Boiardi L, Casali B, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease. *J Rheumatol*. 2002; 29: 535.
30. Lee EB, Kim JY, Lee YJ, et al. TNF and TNF receptor polymorphism in Korean Behçet's disease patients. *Hum Immunol* 2003; 64: 614.
31. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens and HLA-B51. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60 (11): 996-1002.
32. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, et al. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci*. 2003; 60 (9): 1903-1922.

33. Hirohata S, Oka H, Mizushima Y. Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon-gamma by T cells from patients with Behçet's disease. *Cell Immunol.* 1992; 140 (2): 410-419.
34. Skin hypersensitivity to streptococcal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behçet's disease—a multicenter study. The Behçet's Disease Research Committee of Japan. *J Rheumatol.* 1989; 16: 506.
35. Kaneko F, Oyama N, Yanagihori H, et al. The role of streptococcal hypersensitivity in the pathogenesis of Behçet's disease. *Eur J Dermatol.* 2008; 18 (5): 489-498.
36. Lee S, Bang D, Cho YH, et al. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res.* 1996; 288(4): 179-183.
37. İnanc N, Mumcu G, Birtas E, et al. Serum mannose-binding lectin levels are decreased in Behçet's disease and associated with disease severity. *J Rheumatol* 2005; 32: 287.
38. Nara K, Kurokawa MS, Chiba S, et al. Involvement of innate immunity in the pathogenesis of intestinal Behçet's disease. *Clin Exp Immunol.* 2008; 152(2): 245-251.
39. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Hentati F, et al. Phenotype and functional profile of T cell expressing gamma delta receptor from patients with active Behçet's disease. *J Rheumatol.* 1994; 21: 2301-2306.
40. Bank I, Duvdevani M, Livneh A. Expansion of [gamma] [delta] T-cells in Behçet's disease: role of disease activity and microbial flora in oral ulcers. *J Lab Clin Med.* 2003; 141 (1): 33-40.
41. Ergun T, Ince U, Eksioğlu-Demiralp E, et al. HSP60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 46(6): 904-909.

42. Raziuddin S, al-Dalaan A, Bahabri S, et al. Divergent cytokine production profile in Behçet's disease. Altered Th1/Th2 cell cytokine pattern. *J Rheumatol* 1998; 25: 329.
43. Turan B, Gallati H, Erdi H, et al. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol*. 1997; 24: 128.
44. Durmazlar SP, Ulkar GB, Eskioğlu F, et al. Significance of serum interleukin-8 levels in patients with Behçet's disease; high level may indicate vascular involvement. *Int J Dermatol*. 2009; 48: 259.
45. Katsantonis J, Adler Y, Orfanos CE, et al. Adamantiades- Behçet's disease: serum IL-8 is a more reliable marker for disease activity than C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *Dermatology*. 2000; 201: 37.
46. Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, et al. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2291.
47. Lew W, Chang JY, Jung Jy, et al. Increased expression of interleukin-23 p19 mRNA in erythema nodosum-like lesions of Behçet's disease. *Br J Dermatol*. 2008; 158(3): 505-511.
48. Akman-Demir G, Tüzün E, İçöz S, et al. Interleukin-6 in neuro-Behçet's disease: association with disease subsets and long-term outcome. *Cytokine* 2008; 158: 505.
49. Mantaş C, Direskeneli H, Ekşioğlu-Demiralp E, et al. Serum levels of Th2 cytokines IL-4 and IL-10 in Behçet's disease. *J Rheumatol*. 1999; 26: 510.
50. Dalghous AM, Freysdottir J, Fortune F. Expression of cytokines, chemokines and chemokine receptors in oral ulcers of patients with Behçet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis is Th1-associated, although Th2-association is also observed in patients with BD. *Scand J Rheumatol*. 2006; 35(6): 472-475.
51. Romagnani S. Human Th17 cells. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10(2): 206.

52. Sugita S, Kawazoe Y, Imai A, et al. Inhibition of Th17 differentiation by anti-TNF-alpha therapy in uveitis patients with Behçet's disease. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14: R99.
53. Eksioğlu-Demiralp E, Kibaroglu A, Direskeneli H, et al. Phenotypic characteristics of B cells in Behçet's disease: increased activity in B cell subsets. *J Rheumatol*. 1999; 26(4): 826-832.
54. Yazıcı Y, Yazıcı H. Behçet's Syndrome. London: Springer 2010. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. Disease Mechanisms. Chapter 14: 243-256.
55. Gul A, Ozbek U, Ozturk C, et al. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behçet's disease. *Br J Rheumatol*. 1996; 35(11): 1178-1180.
56. Mammo L, Al-Dalaan A, Bahabri SS, et al. Association of factor V Leiden with Behçet's disease. *J Rheumatol*. 1997; 24(11): 2196-2198.
57. Ates A, Aydintuğ O, Olmez U, et al. Serum homocysteine level is higher in Behçet's disease with vascular involvement. *Rheumatol Int*. 2005; 25(1): 42-44.
58. Aydintuğ AO, Tokgöz G, D'Cruz DP, et al. Antibodies to endothelial cells in patients with Behçet's disease. *Clin Immunol Immunopathol*. 1993; 67: 157.
59. Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, et al. Increased nitric oxide production in patients with Behçet's disease: is it a new activity marker? *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46: 50.
60. Yılmaz G, Sizmaz S, Yılmaz ED, et al. Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behçet's disease. *Retina*. 2002; 22: 330.
61. Cekmen M, Evereklioglu C, Er H, et al. Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behçet's syndrome. *Int J dermatol*. 2003; 42: 870.

62. Kamoun M, Houman MH, Hamzaoui, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and serum levels in Behçet's disease. *Tissue Antigens*. 2008; 72: 581.
63. Chambers JC, Haskard DO, Kooner JS, et al. Vascular endothelial function and oxidative stress mechanisms in patients with Behçet's syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 517.
64. Harzallah O, Kerkeni A, Baati T, et al. Oxidative stress: correlation with Behçet's disease duration, activity and severity. *Eur J Intern Med*. 2008; 19: 541.
65. al-Dalaan A, al-Sedairy S, al-Balaa, et al. Enhanced interleukin 8 secretion in circulation of patients with Behçet's disease. *J Rheumatol*. 1995; 22: 904.
66. Yazıcı C, Köse K, Çalış M, et al. Increased advanced oxidation protein products in Behçet's disease: a new activity marker? *Br J Dermatol*. 2004; 151: 105.
67. Değer O, Örem A, Aktol N, et al. Polymorphonuclear leukocyte elastase levels in patients with Behçet's disease. *Clin Chim Acta*. 1995; 236: 129.
68. Canete JD, Celis R, Noordenbos T, et al. Distinct synovial immunopathology in Behçet's disease and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11: R17.
69. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 2002; 296(5566): 301-305.
70. Medzhitov R, Janeway CA Jr. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science*. 2002; 296(5566):
71. Yazıcı Y, Yazıcı H. Behçet's Syndrome. London: Springer 2010. Mat CM, Bang D, Melikoğlu M. The Mucocutaneous Manifestations and Pathergy Reaction in Behçet's Disease. Chapter 4: 53-73.
72. Rogers RS III. Recurrent aphthous stomatitis in diagnosis of Behçet's disease. *Yonsei Med J*. 1997; 38: 370-379.
73. Alpsoy E, Zouboulis CC, Erlich GE. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Med J*. 2007; 48: 573-585.

74. Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema-nodosum-like lesion in Behçet's disease: a comparison with erythema-nodosum focusing on the role of vasculitis. *Am J Dermatopathol*. 2000; 22: 379-390.
75. Hatemi G, Bahar H, Uysal S, et al. The pustular skin lesions in Behçet's syndrome are not sterile. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63: 1450.
76. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, et al. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol*. 1998; 37(11): 839-842.
77. Diri E, Mat C, Hamuryudan V, et al. Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60: 1074.
78. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet's syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated. *Medicine*. 2003; 82: 60-76.
79. Nussenblatt RB, Whitcup SM, Paetsch AG. Behçet's disease. In: Nussenblatt RB, Whitcup SM, Paetsch AG (eds) *Uveitis: Fundamentals and clinical practise*. Mosby, Philadelphia, 2004; pp 350-371.
80. George RK, Chan CC, Whitcup SM. Ocular immunopathology of Behçet's disease. *Surv Ophthalmol*. 1997; 42: 157-162.
81. Akman-Demir G, Serdaroğlu P, Taşçı B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain*. 1999; 122(Pt11): 2171.
82. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 192.
83. Atasoy HT, Tunc TO, Unal AE, et al. Peripheral nervous system involvement in patients with Behçet's disease. *Neurologist*. 2007; 13: 225.

84. Benamour S, Naji T, Alaoui FZ, et al. [Neurological involvement in Behçet's disease. 154 cases from a cohort 925 patients and review of the literature]. *Rev Neurol (Paris)*. 2006; 162: 1084.
85. Yazıcı Y, Yazıcı H. Behçet's Syndrome. London: Springer 2010. Hamuryudan V, Melikoğlu M. Vascular Disease in Behçet's Syndrome. Chapter 7: 115-133.
86. Seyahi E, Melikoğlu M, Yazıcı H. Clinical features and diagnosis of Behçet's syndrome. *Int J adv Rheumatol*. 2007; 5: 8.
87. Calamia KT, Schirmer M, Melikoğlu M. Major vessel involvement in Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2005; 17: 1.
88. Duzgun N, Ates A, Aydintuğ OT, et al. Characteristic of vascular in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol*. 2006; 35: 65-86.
89. Seyahi E, Melikoğlu M, Akman C, et al. Pulmonary arter involvement and associated lung disease in Behçet's disease: a series of 47 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2012; 91: 35.
90. Bayraktar Y, Balkancı F, Bayraktar M, et al. Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behçet's disease. *Am J Gastroenterol*. 1997; 93: 858.
91. Ames PR, Steuer A, Pap A, et al. Thrombosis in Behçet's disease: a retrospective survey from a single UK centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40: 652.
92. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayaball M, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J dermatol*. 2006; 45: 919.
93. Yazıcı Y, Yazıcı H. Behçet's Syndrome. London: Springer 2010. Yurdakul s, Hatemi G. Locomotor System Disease in Behçet's Syndrome. Chapter 9: 149-163.
94. Kim HA, Choi KW, Song YW. Arthropathy in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol*. 1997; 26: 125.

95. Zouboulis CC, Vaiopoulos G, Marcomichelakis N, et al. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment end outcome of adult patients with Adamantiades- Behçet's disease in Greece. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21: S19.
96. Maghraoui AE, Tabache F, Bezza A, et al. A controlled study of sacroiliitis in Behçet's disease. *Clin Rheumatol*. 2001; 20: 189.
97. Bechgaard P. Et tilfælde af recidiverende aphtos stomatitis ledsaget af conjunctivitis og ulcerationer paa genitalia og hud. *Ugeskr Laeger*. 1940; 102: 1019-1023.
98. Yazıcı Y, Yazıcı H. Behçet's Syndrome. London: Springer 2010. Cheon JH, Çelik AF, Kim WH. Behçet's Disease: Gastrointestinal Involvement. Chapter 10: 165-188.
99. Dilsen N, Konice M, Aral O, et al. Risk factors of vital organ involvement in Behçet's disease. In: Weschler B, Godeau F (eds) Behçet's disease, Proceedings of the Sixth International Conference on Behçet's disease. Excerpta Medica, Amsterdam, pp 165-169.
100. Yurdakul S, Tuzuner N, Yurdakul I, et al. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis*. 1996; 55(3): 208-210.
101. Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J*. 1997; 38(6): 423-427.
102. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol*. 2003; 42(5): 346-351.
103. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, et al. Renal Behçet's disease: a cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002; 31: 317.
104. Geri G, Wechsler B, Thi Huong du L, et al. Spectrum of cardiac lesions in Behçet's disease: a series of 51 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2012; 91: 25.

105. Gürgün C, Ercan E, Ceyhan C, et al. Cardiovascular involvement in Behçet's disease. *Jpn Heart J.* 2002; 43: 389.
106. Lin YC, Liang TH, Chang HN, et al. Behçet's disease associated with myelodysplastic syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2008; 14(3): 169-174.
107. Yazıcı Y, Yazıcı H. Behçet's Syndrome. London: Springer 2010. Caşamia KT, Fresko I. Miscellaneous Manifestation of Behçet's Disease. Chapter 11:189-204.
108. Ferraz MB, Walter SD, Heymann R, et al. Sensitivity and specificity of different diagnostic criteria for Behçet's disease according to the latent class approach. *Br J Rheumatol.* 1995; 34: 932.
109. Davatchi F, Schirmer M, Zouboulis C, et al. On behalf of the International Team for the Revision of the International Study Group for Behçet's Disease. Evaluation and Revision of the International Study Group for Behçet's Disease. Proceedings of the American College of Rheumatology Meeting; November 2007; Boston, MA, Abstract 1233.
110. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Feb 26. doi: 10.1111/jdv.12107.
111. Boraschi D, Lucchesi D, Hainzl S, et al. IL-37: a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family. *Eur Cytokine Netw.* 2011 Sept; 22(3): 127-47.
112. Dunn E, Sims JE, Nicklin MJ, et al. Annotating genes with potential roles in the immune system: six new members of the IL-1 family. *Trends Immunol.* 2001; 22: 533-536.
113. Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 89-102.
114. Alboni S, Cervia D, Sugema S, et al. Interleukin 18 in the CNS. *J Neuroinflammation.* 2010 Jan 29;7: 9. doi: 10.1186/1742-2094-7-9.

115. Dinarello CA, Bufler P. Interleukin-37. *Semin Immunol.* 2013 Dec 15; 25 (6): 466-8.
116. Song L, Qui F, Fan Y, et al. Glucocorticoid Regulates Interleukin-37 in Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Immunol.* 2013 Jan; (1): 111-7.
117. Li C, Zhao P, Sun X, et al. Elevated levels of cerebrospinal fluid and plasma interleukin-37 in patients with Guillain-Bare syndrome. *Mediators Inflamm.* 2013; 639712. Doi: 10.1155/2013/639712. Epub 2013 Sep 19.
118. Li C, Ji H, Cai Y, et al. Serum interleukin-37 concentrations and HBeAg seroconversion in chronic HBV patients during telbivudine treatment. *J Interferon Cytokine Res.* 2013 Oct; 33 (10): 612-8.
119. Pei B, Xu S, Liu T, et al. Association gene polymorphism with rheumatoid arthritis in Chinese Han population. *Int J Immunogenet.* 2013 Jun; 40 (3): 199-203.
120. Ge R, Pan F, Liao F, et al. Analysis on the interaction between IL-1F7 gene and environmental factors on patients with ankylosing spondylitis: a case-only study. *Mol Biol Rep.* 2011 apr; 38 (4): 2281-4.

EK1-ETİK KURUL ONAYI

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama			
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐				
	SIGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:11-335-12	Tarih: 25 Haziran 2012				
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım yöntemleri ile bilgilendirilmiş gönüllü olur formu incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkez gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının 3 çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmz
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	m.m.
Prof.Dr.Cihan YURDAYDIN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Tok
Prof.Dr.Ahmet DEMİRKAZIK	Tıbbi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Senir
Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY	Farmakoloji	A.Ü.Eczacılık Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Yılmaz
Prof.Dr.Nuhan PURALI	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Yılmaz
Prof.Dr.Cem ATBAŞOĞLU	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Yılmaz
Prof.Dr.Hakan UNCÜ	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Yılmaz
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Yılmaz
Prof.Dr.Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Yılmaz
Prof.Dr.Muharrem ÖZEN	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Yılmaz
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Yılmaz
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Yılmaz
Yrd.Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyostatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Yılmaz
Yrd.Doç.Dr.Volkan KAVAS	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Yılmaz
Gülsüm ASLAN	Arkeoloji	-	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Yılmaz

* :Toplantıda Bulunma

Sayfa 2

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Behçet hastalığında interlekin-37 düzeyi ve interlekin 37 gen polimorfizminin prediktif değeri ve prognostik önemi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Ümit Ölmez			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İmmünoloji ve Alerji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐			
	Yüksek Doz Araştırması	☐			
Diğerini belirtiniz: Laboratuvar Araştırması					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İdari Personel Müdürlüğü Sayı

EK 2-BEHÇET HASTALIĞI AKTİVİTE SKALASI

AD SOYAD :

DOĞUM TARİHİ :

TARİH :

CİNSİYET :KADIN/ERKEK

MEMLEKET:

1. Ağınzındaki ülserler son 4 haftada sizi ne kadar rahatsız etti? Lütfen aşağıda belirtiniz.

Ülser yok	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	Ülserler ciddi problemli
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10

2. Son 4 haftada ağızınızda yeni veya eski kaç tane ülser vardı?

0	☐
1-3	☐
3'ten fazla	☐

3. Genital bölgenizdeki ülserler son 4 haftada sizi ne kadar rahatsız etti? Lütfen aşağıda belirtiniz.

Ülser yok	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	Ülserler ciddi problemli
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10

4. Son 4 haftada genital bölgenizde yeni veya eski kaç tane ülser vardı?

0	☐
1-3	☐
3'ten fazla	☐

5. Cildinizde akne veya akne benzeri lezyonlar son 4 haftada sizi ne kadar rahatsız etti? Lütfen aşağıda belirtiniz.

Cilt lezyonu yok	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	Cilt lezyonları ciddi problemli
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10

6. Son 4 haftada cildinizde yeni veya eski kaç tane sivilce veya sivilce benzeri lezyon vardı?

0	☐
1-3	☐
3'ten fazla	☐

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

☐ Hayır	☐ Evet
--------------------------------	-------------------------------

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

☐ Hayır	☐ Evet
--------------------------------	-------------------------------

9. Son 4 haftada bacak veya uyluk bölgenizde şişlik/rengi değişikliği veya kan pıhtılaşması oldu mu?

☐ Hayır	☐ Evet
--------------------------------	-------------------------------

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

Aktif değil	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	Çok aktif
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10