



**BEHÇET HASTALARININ PERİFERİK KAN LENFOSİT KÜLTÜRLERİNDE İL-17A/F, İL-23,
İL-35 VE İL-12/23 (P40) ÜRETİMİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

Cemile SÖNMEZ

**DOKTORA TEZİ
İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2015

Cemile SÖNMEZ tarafından hazırlanan "Behçet hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinde IL-17A/F, IL-23, IL-35 ve IL-12/23 (P40) üretiminin hastalık aktivitesi ile ilişkisi" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Gazi Üniversitesi İmmünoloji Anabilim Dalında doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Ayşegül Atak YÜCEL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı

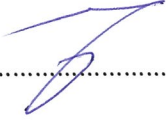
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak doktora tezi olduğunu onaylıyorum.



Başkan: Prof. Dr. Vedat BULUT

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı

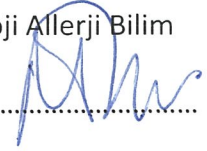
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak doktora tezi olduğunu onaylıyorum.



Üye: Y. Doç. Dr. Türker DUMAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji Allerji Bilim Dalı

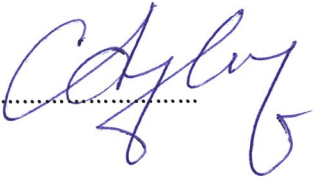
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak doktora tezi olduğunu onaylıyorum.



Üye: Prof. Dr. Cemalettin AYBAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı

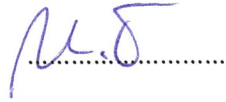
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak doktora tezi olduğunu onaylıyorum.



Üye: Prof. Dr. Hüseyin TUTKAK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji Allerji Bilim Dalı

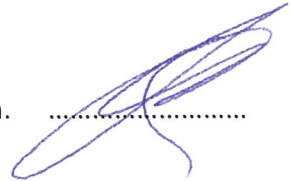
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak doktora tezi olduğunu onaylıyorum.



Üye: Prof. Dr. Uğur MUŞABAK

GATA, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji Allerji Bilim Dalı

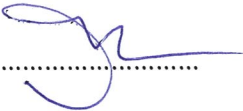
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak doktora tezi olduğunu onaylıyorum.



Üye: Doç. Dr. Resul KARAKUŞ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak doktora tezi olduğunu onaylıyorum.



Tez Savunma Tarihi: 15 /06 /2015

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin doktora tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Doç. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN

Sağlık Bilimleri Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Cemile SÖNMEZ

22.05.2015

BEHÇET HASTALARININ PERİFERİK KAN LENFOSİT KÜLTÜRLERİNDE İL-17A/F, İL-23, İL-35 VE İL-12/23 (P40) ÜRETİMİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

(Doktora Tezi)

Cemile SÖNMEZ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2015

ÖZET

Behçet Hastalığının patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, son zamanlarda yapılan çalışmalar hastalığın genetik temelli ve immün sistem kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmada Behçet hastalığı (BH) hastalık aktivitesi ile Th1, Th17 ve Treg hücrelerinin ilişkisini değerlendirmek için bu hücreler tarafından üretilen İL-17A/F, İL-23, İL-12/23 P(40), İL-35 sitokinlerini incelemeyi amaçladık. Ayrıca, başka bir immün temelli sistemik enflamatuvar hastalık olan SLE hastalarının hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmesi ile immünopatogeneze açısından elde edilen verilerin BH için özgünlüğünün karşılaştırılması amaçlanmıştır. 15 aktif Behçet, 15 inaktif Behçet, 12 aktif SLE, 12 inaktif SLE hastası ve 12 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 66 denek çalışmaya dahil edildi. Deneklerden izole edilen periferik kan mononükleer hücrelerinden yapılan lenfosit kültüründen, fitohemaglutinin ile uyarılmış ve uyarılmamış halde, 48. ve 72. saatlerde zamana bağlı olarak elde edilen süpernatandan İL-17A/F, İL-12/23 p(40), İL-23 ve İL-35 sitokin üretimleri ELİSA yöntemi ile ölçüldü. Behçet ve SLE hastalarında İL-17 düzeylerinin İL-23 düzeyleri ile paralel olarak artış gösterdiği tespit edildi. Aktif Behçet ve aktif SLE hastalarında İL-17 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre artmış olduğu ancak bir Treg sitokini olan İL-35'in düşük düzeylerde bulunduğu tespit edildi. PHA ile 48 ve 72 saatlik uyarım sonrasında hastalıklara ve hastalıkların aktivite durumuna göre elde edilen veriler benzer olup, İL-17A/F, İL-12/23 P(40), İL-23 düzeylerinin en fazla aktif Behçet hastalarında, bunun ardından aktif SLE hastalarında artış gösterdiği saptandı. Sonuç olarak BH immünopatogenezinde, İL-17, İL-23, İL-12/23 P(40)'in yer aldığı düşünülmektedir. Bu veriler Th17 ve Th1 yanıtının patogeneze yer alabileceğini göstermektedir. Aktif Behçet hastalarında İL-35 düzeylerinin inaktif Behçet hastalarına ve sağlıklı kontrollere göre düşük bulunması, Th17 ve Treg hücreleri arasında aktivite durumuna bağlı olarak plastisite bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar; otoimmün bir hastalık olan SLE patogenezinde de BH'da olduğu gibi İL-17/23 aksının yer aldığı ancak başka mekanizmaların da patogeneze katkıda bulunduğunu öngörmektedir.

Bilim Kodu : 1039.2
 Anahtar Kelimeler : Behçet, sitokin, lenfosit
 Sayfa Adedi : 172
 Danışman : Prof. Dr. Ayşegül Atak YÜCEL
 Ek Danışman : Doç. Dr. Gülderen Yanıkkaya DEMİREL
 Ek Danışman : Prof. Dr. Ahmet Eftal YÜCEL

CORRELATION OF IL-17A/F, IL-23, IL-35 AND IL-12/-23 (p40) PRODUCTION IN PERIPHERAL
BLOOD LYMPHOCYTE CULTURES OF BEHCET'S PATIENTS WITH DISEASE ACTIVITY

(Ph.D. Thesis)

Cemile SÖNMEZ

GAZİ UNIVERSITY

INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

June 2015

ABSTRACT

Although the pathogenesis of Behçet's disease has not been completely understood, recent studies suggest that the disease has genetic basis and is immune system-mediated. In this study, in order to assess the association of Behçet's disease (BD) disease activity with Th1, Th17, Treg cells, we aimed to investigate production of IL-17A/F, IL-23, IL-12/23 P(40), IL-35 cytokines produced by these cells. Besides, we included another systemic immune-related inflammatory disease, systemic lupus erythematosus (SLE) as disease control group in order to evaluate the specificity of our data for immunopathogenesis of BD. As study group 15 active and 15 inactive Behçet patients; as disease control group 12 active and 12 inactive SLE patients and as healthy control group 12 healthy volunteers were involved in the study. We performed lymphocyte culture from peripheral blood mononuclear cells isolated from all persons in the study and measured IL-17A/F, IL-12/23 p(40), IL-23 and IL-35 cytokine levels with ELISA method in culture supernatants after stimulation with phytohemagglutinin (PHA) or without stimulation on time-dependent manner after 48 and 72 hours. It was found that IL-17 levels in Behçet patients increased parallel to level of IL-23. We also saw that IL-17 levels increased in active Behçet and SLE patients compared to healthy controls; however, level of IL-35 which is an Treg cytokine was lower. After 48 and 72 hours-stimulations with PHA, data was similar dependent of disease type or activity state of disease: IL-17A/F, IL-12/23 P(40), IL-23 levels were detectable at most in active Behçet patients followed by active SLE patients. Consequently, IL-17, IL-23 and IL-12/23 p(40) are thought to play a role in the immunopathogenesis of BD. These data suggest that Th17 and Th1 response may contribute to pathogenesis. Since IL-35 level was lower in active Behçet patients compared to inactive Behçet patients and healthy control, this data suggests that there may be plasticity between Th17 and Treg cells according to state of disease activity. These results may propose that IL-17/IL-23 axis is involved in SLE pathogenesis like in BD, but some other mechanisms may also contribute to the pathogenesis of SLE.

Science Code : 1039.2
Key Words : Behcet, cytokine, lymphocyte
Page Number : 172
Advisor : Prof. Dr. Ayşegül Atak YÜCEL
Co-Advisor : Assoc. Prof. Dr. Gülderen Yanıkkaya DEMİREL
Co-Advisor : Prof. Dr. Ahmet Eftal YÜCEL

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren, kıymetli tecrübelerinden faydalandığım danışmanım Prof. Dr. Ayşegül Atak YÜCEL'e, ek danışmanlarım Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL, Doç. Dr. Gülderen Yanıkkaya DEMİREL'e, doktora eğitimim sırasında değerli katkılarından dolayı İmmünoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Vedat BULUT'a ve diğer Hocalarımıza, örneklerin toplanmasında yardımcı olan Başkent Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı ve Gazi Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı yan dal asistanlarına, bu projenin gerçekleşmesinde 01/2012-38 proje kodu ile maddi desteği sağlayan Gazi Üniversitesi BAP Komisyonuna teşekkür ederim.

Ayrıca, manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan çok değerli annem Jale SÖNMEZ, babam Zübeyir SÖNMEZ, kızkardeşim Resmiye Sönmez AKKOÇ, eniştem Cem AKKOÇ ve yeğenim Cemre Jale AKKOÇ'a teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xiii
RESİMLERİN LİSTESİ	xvii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xviii
1.GİRİŞ.....	1
2.KAVRAMSAL ÇERÇEVE VE İLGİLİ ARAŞTIRMALAR.....	5
2.1. Behçet Hastalığı Epidemiyolojisi	5
2.2. Patogenez.....	6
2.2.1. Genetik faktörler	6
2.2.2. Tetikleyici ajanlar	9
2.2.3. Anormal antijen sunumu	14
2.2.4. Behçet Hastalığı immünopatogenezinde yeni yaklaşımlar	16
2.2.5. Yardımcı T hücreler ve sitokinler	19
2.2.6. Kemokinler ve reseptörler	37
2.2.7. Otoantikörler.....	38
2.2.8. Efektör hücrelerin rolü	39
2.3. Behçet Hastalığı Klinik Bulguları.....	42
2.3.1. Oral ülserler	42
2.3.2. Genital ülserler.....	44
2.3.3. Cilt belirtileri.....	45

	Sayfa
2.3.4. Göz tutulumu	48
2.3.5. Eklem tutulumu	48
2.3.6. Vasküler tutulum	49
2.3.7. Nörolojik tutulum	49
2.3.8. Gastrointestinal tutulum	49
2.3.9. Kardiyovasküler ve pulmoner tutulum	50
2.4. Tedavi.....	50
2.5. Tanı	53
2.5.1. Ayırıcı tanı	54
2.5.2. Laboratuvar tanısı	54
2.6. Sistemik Lupus Eritematoz (SLE).....	55
2.6.1. SLE epidemiyoloji ve etiyoloji	55
2.6.2. Patogenez	56
3.YÖNTEM	61
3.1. Araç-Gereçler	61
3.1.1. Çalışma grubu	61
3.1.2. Kitler.....	65
3.1.3. Kimyasallar.....	65
3.1.4. Cihazlar	66
3.1.5. Sarf malzemeler	67
3.2. Yöntemler	68
3.2.1. Örneklerin toplanması	68
3.2.2. Örneklerden periferik kan mononükleer hücrelerin ayrılması ve hücrelerin dondurulması	68
3.2.3. Dondurulmuş hücrelerin çalışma öncesi hazırlanması	69
3.2.4. Hücre sayımı ve hücre kültürü için hücre sayısı ayarlanması	69

	Sayfa
3.2.5. Hücre kültürü yapılması, hücrelerin uyarılması ve süpernatantların toplanması	70
3.3. Hücre Kültür Süpernatantlarında Sitokin Ölçümü.....	72
3.3.1. İL-17 A/F sitokin düzeyi ölçümü	72
3.3.2. İL-12/23 (p40) sitokin düzeyi ölçümü	74
3.3.3. İL-23 sitokin düzeyi ölçümü	75
3.3.4. İL-35 sitokin düzeyi ölçümü	77
3.4. İstatistiksel Analiz.....	80
4.BULGULAR VE YORUM	81
4.1. Periferik Kan Lenfosit Kültürlerinin PHA ile Uyarımı Sonrasında 0., 48. ve 72. Saatte Çevrik (İnvert) Mikroskop Görüntüleri	83
4.2. Farklı Belirtiler Gösteren Hasta Gruplarında, PHA ile Uyarıma ve Zamana Bağlı Olarak Periferik Kan Lenfosit Hücre Kültür Süpernatantında Sitokin Düzeyi Ölçüm Sonuçları	89
4.3. Aktif Behçet Hastaları ile İnaktif Behçet Hastalarında PHA ile Uyarıma ve Zamana Bağlı Olarak Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması	93
4.4. Aktif Behçet Hastaları ile Aktif SLE Hastalarında PHA ile Uyarıma ve Zamana Bağlı Olarak Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	97
4.5. İnaktif Behçet Hastaları ile İnaktif SLE Hastalarında PHA ile Uyarıma ve Zamana Bağlı Olarak Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	101
4.6. Aktif Behçet Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin PHA ile Uyarıma ve Zamana Bağlı Olarak Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	105
4.7. Aktif SLE Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin PHA ile Uyarıma ve Zamana Bağlı Olarak Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	109
4.8. İnaktif Behçet Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin PHA ile Uyarıma ve Zamana Bağlı Olarak Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	113
4.9. İnaktif SLE Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin PHA ile Uyarıma ve Zamana Bağlı Olarak Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması	117
4.10. Behçet ve SLE Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Periferik Kan Lenfositlerinin PHA İle 48 Saat Uyarımları Sonrasında Kültür Süpernatantında Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması	120

Sayfa

4.11. Behçet ve SLE Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Periferik Kan Lenfositlerinin PHA İle 72 Saat Uyarımları Sonrasında Kültür Süpertenanında Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	123
4.12. Aktif Behçet ve Aktif SLE hastalarında Periferik Kan Lenfosit Kültürlerinin 48 ve 72 Saatlik Uyarım Sonrası İL-17 ve İL-23 Sitokin Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi.....	126
5.TARTIŞMA.....	129
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	139
KAYNAKLAR.....	143
EKLER	167
EK-1. Etik Kurul Onayı	168
ÖZGEÇMİŞ.....	170

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin yaş ve cinsiyet özellikleri	61
Çizelge 3.2. Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu	63
Çizelge 3.3. SLEDAI bilgi kayıt formu.....	64
Çizelge 3.4. Kitler.....	65
Çizelge 3.5. Kimyasallar.....	65
Çizelge 3.6. Cihazlar	66
Çizelge 3.7. Sarf malzemeler	67
Çizelge 3.8. Deneysel aşamalarda kullanılan solüsyonlar	67
Çizelge 3.9. 24 çukurlu hücre kültür plağı konfigürasyonu.....	71
Çizelge 4.1. Aktif ve inaktif Behçet hastalarına (toplam 30) ait klinik bulgular ve lenfosit sayıları.....	81
Çizelge 4.2. Aktif Behçet hastalarında klinik belirtilerin dağılımı (n=15)	82
Çizelge 4.3. Aktif ve inaktif SLE hastalarına (toplam 24) ait klinik bulgular ve lenfosit sayıları.....	82
Çizelge 4.4. Sağlıklı kontrollere (toplam 12) ait yaş, cinsiyet dağılımı ve lenfosit sayıları	83
Çizelge 4.5. Aktif Behçet hastalarının organ tutulumlarına göre, PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-17 düzeyleri	89
Çizelge 4.6. Aktif Behçet hastalarının organ tutulumlarına göre, PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-12/23 p(40) düzeyleri	90
Çizelge 4.7. Aktif Behçet hastalarının organ tutulumlarına göre, PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-23 düzeyleri	91
Çizelge 4.8. Aktif Behçet hastalarının organ tutulumlarına göre, PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-35 düzeyleri	92
Çizelge 4.9. Aktif Behçet hastaları ile inaktif Behçet hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak sitokin düzeyleri	93
Çizelge 4.10. Aktif Behçet hastaları ile aktif SLE hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak sitokin düzeyleri	97

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.11. İnaktif Behçet hastaları ile inaktif SLE hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak sitokin düzeyleri	101
Çizelge 4.12. Aktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak sitokin düzeyleri	105
Çizelge 4.13. Aktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak sitokin düzeyleri.....	109
Çizelge 4.14. İnaktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak sitokin düzeyleri	113
Çizelge 4.15. İnaktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak sitokin düzeyleri.....	117

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1.HSP- 60/65'in BH immünopatogeneziindeki rolü	14
Şekil 2.2. Antijen sunucu hücrelerin patogeneziindeki rolü	15
Şekil 2.3. CD4+T hücre alt tipleri, farklılaşmada yer alan ve hücreler tarafından salınan sitokinler	20
Şekil 2.4. Th17 ve Th1 hücre farklılaşması ve fenotipik plastisite	29
Şekil 2.5. İL-12 ailesi sitokinleri, ilişkili reseptörler ve JAK-STAT sinyal yolları.	34
Şekil 2.6. Th17/Treg dengesi	36
Şekil 2.7. Behçet Hastalığı patogenezi	41
Şekil 2.8. SLE immünopatogenezi	57
Şekil 2.9. SLE patogeneziinde farklı immün hücreler ve sitokinler arasındaki etkileşim .	59
Şekil 3.1. Thoma lamında 10X ve 40X büyütme görüntüleri	70
Şekil 3.2. İL-17A/F sitokin ELİSA kiti standart dilüsyonları ve eğrileri	73
Şekil 3.3. İL-12/23 (p40) sitokin ELİSA kiti standart dilüsyonları ve eğrileri.....	75
Şekil 3.4. İL-23 sitokin ELİSA kiti standart dilüsyonları ve eğrileri.....	77
Şekil 3.5. İL-35 sitokin ELİSA kiti standart dilüsyonları ve standart eğrileri	79
Şekil 4.1. Aktif Behçet hastaları ile inaktif Behçet hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-17A/F düzeyleri	94
Şekil 4 2. Aktif Behçet hastaları ile inaktif Behçet hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-12/23 p(40) düzeyleri	94
Şekil 4.3. Aktif Behçet hastaları ile inaktif Behçet hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-23 düzeyleri	95
Şekil 4. 4. Aktif Behçet hastaları ile inaktif Behçet hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-35 düzeyleri	96
Şekil 4.5. Aktif Behçet ile aktif SLE hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-17A/F düzeyleri.....	98

Şekil	Sayfa
Şekil 4.6. Aktif Behçet hastaları ile aktif SLE hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-12/23 p(40) düzeyleri.....	98
Şekil 4.7. Aktif Behçet hastaları ile aktif SLE hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-23 düzeyleri.....	99
Şekil 4.8. Aktif Behçet hastaları ile aktif SLE hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-35 düzeyleri.....	99
Şekil 4.9. İnaktif Behçet hastaları ile inaktif SLE hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-17A/F düzeyleri	102
Şekil 4.10. İnaktif Behçet hastaları ile inaktif SLE hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-12/23 p(40) Düzeyleri.....	102
Şekil 4.11. İnaktif Behçet hastaları ile inaktif SLE hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-23 düzeyleri	103
Şekil 4.12. İnaktif Behçet hastaları ile inaktif SLE hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-35 düzeyleri.....	103
Şekil 4.13. Aktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-17A/F düzeyleri	106
Şekil 4.14. Aktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-12/23 p(40) düzeyleri.....	106
Şekil 4.15. Aktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-23 düzeyleri	107
Şekil 4.16. Aktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-35 düzeyleri.....	108
Şekil 4.17. Aktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-17A/F düzeyleri.....	110
Şekil 4.18. Aktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-12/23 p(40) düzeyleri	110
Şekil 4.19. Aktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-23 düzeyleri	111
Şekil 4.20. Aktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-35 düzeyleri	111
Şekil 4.21. İnaktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-17A/F düzeyleri	114

Şekil	Sayfa
Şekil 4.22. İnaktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-12/23 p(40) düzeyleri.....	114
Şekil 4.23. İnaktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-23 düzeyleri.....	115
Şekil 4.24. İnaktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-35 düzeyleri.....	115
Şekil 4.25. İnaktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-17A/F düzeyleri.....	118
Şekil 4.26. İnaktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-12/23 p(40) düzeyleri	118
Şekil 4.27. İnaktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-23 düzeyleri	119
Şekil 4.28. İnaktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-35 düzeyleri	119
Şekil 4.29. Behçet hastaları, SLE hastaları ve sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinde 48 saat uyarım sonrası İL-17A/F düzeylerine ait ortalama değerleri	120
Şekil 4.30. Behçet hastaları, SLE hastaları ve sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinde 48 saat uyarım sonrası İL-12/23 p(40) düzeylerine ait ortalama değerleri	121
Şekil 4.31. Behçet hastaları, SLE hastaları ve sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinde 48 saat uyarım sonrası İL-23 düzeylerine ait ortalama değerleri	122
Şekil 4.32. Behçet hastaları, SLE hastaları ve sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinde 48 saat uyarım sonrası İL-35 düzeylerine ait ortalama değerleri	123
Şekil 4.33. Behçet hastaları, SLE hastaları ve sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinde 72 saat uyarım sonrası İL-17A/F düzeylerine ait ortalama değerleri	123
Şekil 4.34. Behçet hastaları, SLE hastaları ve sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinde 72 saat uyarım sonrası İL-12/23 p(40) düzeylerine ait ortalama değerleri	124
Şekil 4.35. Behçet hastaları, SLE hastaları ve sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinde 72 saat uyarım sonrası İL-23 düzeylerine ait ortalama değerleri	125

Şekil	Sayfa
Şekil 4.36. Behçet hastaları, SLE hastaları ve sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinde 72 saat uyarım sonrası İL-35 düzeylerine ait ortanca değerleri	126
Şekil 4.37. Aktif Behçet hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinde 48 saatlik uyarım sonrası İL-17 ve İL-23 düzeyleri arasındaki korelasyon	126
Şekil 4.38. Aktif Behçet hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinde 72 saatlik uyarım sonrası İL-17 ve İL-23 düzeyleri arasındaki korelasyon	127
Şekil 4.39. Aktif SLE hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinde 48 saatlik uyarım sonrası İL-17 ve İL-23 düzeyleri arasındaki korelasyon	128
Şekil 4.40. Aktif SLE hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinde 72 saatlik uyarım sonrası İL-17 ve İL-23 düzeyleri arasındaki korelasyon	128

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. Tek oral aftöz ülser	43
Resim 2.2. Çok sayıda oral aftöz ülserler	43
Resim 2.3. Herpetiform oral aftöz ülser	44
Resim 2.4. Vulvar ülser	45
Resim 2.5. Skrotal ülser	45
Resim 2.6. Papüller ve püstüller	46
Resim 2.7. Eritema nodosum	46
Resim 2.8. Pozitif paterji reaksiyonu	47
Resim 2.9. Hipopiyonlu iritis	48
Resim 2.10. Retinal vaskülit	48
Resim 3.1. 24 çukurlu hücre kültür plağı konfigürasyonu	71
Resim 4.1. PHA ile uyarım yapılmış hasta lenfositlerim - 0. saat (40x).....	83
Resim 4.2. PHA ile uyarım yapılmamış hasta lenfositleri – 0. saat (40x)	84
Resim 4.3. PHA ile uyarım yapılmış hasta lenfositleri – 48. saat (20x)	84
Resim 4.4. PHA ile uyarım yapılmamış hasta lenfositleri - 48. saat (20x).....	85
Resim 4.5. PHA ile uyarım yapılmış hasta lenfositleri – 48. saat (40x)	85
Resim 4.6. PHA ile uyarım yapılmamış hasta lenfositleri – 48. saat (40x)	86
Resim 4.7. PHA ile uyarım yapılmış hasta lenfositleri – 72. saat (20x)	86
Resim 4.8. PHA ile uyarım yapılmamış hasta lenfositleri – 72. saat (20x)	87
Resim 4.9. PHA ile uyarım yapılmış hasta lenfositleri – 72. saat (40x)	87
Resim 4.10. PHA ile uyarım yapılmamış hasta lenfositleri – 72. saat (40x)	88

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simge	Açıklama
CO ₂	Karbon dioksit
C	Santrigrat (<i>Celcius</i>)
Dk	Dakika
G	Rölatif yer çekimi kuvvetini ifade eder (Gravity)
KDa	Kilo dalton
MI	Mililitre
Nm	Nanometre
Pg	Pikogram
µl	Mikrolitre
Kısaltma	Açıklama
Ab	Antikor
ANA	Anti-nükleer antikor (<i>Anti-nuclear antibody</i>)
BAFF	B hücre aktive edici faktör (<i>B cell activating factor</i>)
BH	Behçet Hastalığı
C-ANCA	Sitoplazmik anti-nötrofil sitoplazmik antikor (<i>Cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody</i>)
CCR	CC tipi kemokinler için reseptör
CRP	C-reaktif protein (<i>C-reactive protein</i>)
CXCR	CXC tipi kemokinler için reseptör
DMSO	Dimetilsülfoksit
EBİ3	Epstein-barr virüsle indüklenen gen 3 (<i>Epstein-Barr virus induced gene 3</i>)

Kısaltma	Açıklama
ELİSA	Enzim-bağlı immünosorbant asey (<i>Enzyme linked immunosorbent assay</i>)
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı (<i>Erythrocyte sedimentation rate</i>)
FasL	Fas ligand (CD95L) (APO-1L)
FBS	Fetal sığır serumu (<i>Fetal bovine serum</i>)
GİS	Gastrointestinal sistem
GÜ	Genital ülser
HLA	İnsan Lökosit Antijeni (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
HRP	Bayır turbu peroksidazı (<i>Horse radish peroxidase</i>)
HSP	Isı şoku proteini (<i>Heat Shock Protein</i>)
ICAM	İnterselüler adezyon molekülü (<i>Intercellular adhesion molecule</i>)
İFN	İnterferon
İL	İnterlökin
İP-10	İnterferon gama ile indüklenen protein-10 (<i>Interferon gamma-induced Protein-10</i>)
IRBP	İnterfotoresptör retinoid bağlayıcı protein (<i>Interphotoreceptor retinoid binding protein</i>)
İTreg	İndüklenebilen regülatör T hücre (<i>inducible regulatory T cell</i>)
MICA	MHC Sınıf I polipeptidi ile ilişkili sekans A (<i>MHC Class I polypeptide-related sequence A</i>)
MICB	MHC Sınıf I polipeptidi ile ilişkili sekans B (<i>MHC Class I polypeptide-related sequence B</i>)
MIP-1	Makrofaj enflamatuvar/inhibitör proteini-1 (<i>Macrophage inflammatory/ inhibitory protein-1</i>)
MCP	Monosit kemoatraktan proteini (<i>Monocyte chemoattractant protein</i>)

Kısaltma	Açıklama
MHC	Majör/Ana Doku Uygunluk Kompleksi (<i>Major Histocompatibility Complex</i>)
Mrna	Mesajcı RNA (<i>Messenger RNA</i>)
NK	Doğal öldürücü (<i>Natural Killer</i>)
NKT	Doğal öldürücü T (<i>Natural Killer T</i>)
NSAID	Streoid olmayan anti-enflamatuvar ilaç (<i>Non-steroidal Anti-Inflammatory Drug</i>)
NTreg	Doğal regülatör T hücreler (<i>natural regulatory T cell</i>)
OD	Optik dansite (<i>Optical Density</i>)
OÜ	Oral ülser
P-ANCA	Perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor (<i>Perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody</i>)
PBS	Fosfat tamponlu tuz solüsyonu (<i>Phosphate-buffered saline</i>)
PHA	Fitohemaglütinin (<i>Phytohaemagglutinin</i>)
RANTES	Aktivasyon ile kontrol edilen, normal T hücrelerde ifadelenen ve salınan bir sitokin (<i>Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted</i>)
ROR	RAR ilişkili orfan reseptör gama (<i>RAR-related orphan receptor</i>)
RPM	Dakikadaki dönüş sayısı (<i>Revolutions per minute</i>)
RPMI	(<i>Roswell Park Memorial Institute</i>)
PRR	Patern tanıyan reseptör (<i>Pattern recognition receptor</i>)
RF	Romatoid faktör (<i>Rheumatoid factor</i>)
SLE	Sistemik Lupus Eritematoz (<i>Systemic Lupus Erythematosis</i>)
SLEDAI	SLE Hastalık Aktivitesi Endeksi (<i>SLE Disease Activity Index</i>)

Kısaltma	Açıklama
SSA ve SSB	Sjögren sendromu ilişkili antijen A ve B (<i>Sjögren's-syndrome-related antigen A and B</i>)
STAT	Sinyal iletici ve transkripsiyonu aktive edici (<i>Signal transducer and activator of transcription</i>)
TGF	Transforme edici büyüme faktörü (<i>Transforming Growth Factor</i>)
TLR	Toll-benzeri reseptör (<i>Toll-like receptor</i>)
TMB	Tetra metil benzidine
TNF	Tümör nekroze edici faktör (<i>Tumor Necrosis Factor</i>)
TPA	Doku plazminojen aktivatörü (<i>Tissue plasminogen Activator</i>)
Tr1	Tip1 regülatör T hücre (<i>type 1 regulator T cell</i>)
Treg	Regülatör T (<i>regulatory T</i>)
SSS	Santral sinir sistemi
VCAM	Damar hücresi adhezyon molekülü (<i>Vascular cell adhesion molecule</i>)
VKT	Vogt-Koyanagi-Harada

1. GİRİŞ

Behçet Hastalığı (BH) tekrarlayan oral aftlar, genital ülserler, üveit ve deri lezyonları ile karakterize, etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen kronik, multisistemik, relapslarla seyreden vaskülitik bir hastalıktır (Erer ve diğerleri, 2009).

BH benzeri bulguların daha Hipokrat döneminde bile tanımlanmaya çalışıldığı bilinmektedir. 1908'de Bluthe, 1923'de Planner ve Remenovskiyi, 1924'de Shigeta benzer bulgular bildirmişlerdir (Direskeneli H, 2006; Direskeneli ve Mumcu, 2010). Benediktos Adamantiades isimli Yunanlı bir göz doktoru 1930'da yaptığı "Tekrarlayan hipopiyonlu iritis vakası" konulu sunumunda 20 yaşındaki erkek hastanın 3 major bulgusundan bahsederek genital ülser, artrit ve oküler semptomları bu hastalığın başlıca bulguları olarak tanımladı (Zouboulis, Turnbull ve Mühlrad, 2003). İlk defa 1937 yılında, Türk dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet, hipopiyonlu iridosiklit, ağızda aftöz lezyonlar ve genital ülserlerin majör semptomlar olarak değerlendirildiği bu durumu bir "hastalık" olarak tanımladı. Akabinde, bu rahatsızlık bütün dünyada, önce "Behçet'in 3'lü semptom kompleksi", daha sonra da "Behçet Hastalığı (BH)" adı ile tanımlanmıştır (Aytugan ve Pekiner, 2011). Prof. Dr. Hulusi Behçet bu tabloyu ayrı bir hastalık olarak tanıtan ve tüm dünyada kabul ettiren ilk hekimdir; onun hastalığı tanımlamasından sonraki dönemde, diğer araştırmacıların da katkıları ile "Uluslararası BH Çalışma Grubu" oluşturularak tanı kriterleri belirlenmiştir (Önder, 2009). Hastalığın iki hekim tarafından tanımlandığını kabul eden bazı kaynaklarda ise ismi "Adamantiades-Behçet Hastalığı" olarak geçmektedir (Zouboulis ve diğerleri, 2003)

BH'nda vasküler sistem, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi (SSS) tutulumu ile nadiren trombotik olaylar görülebilmektedir (Sakane, Takeno, Suzuki ve Inaba, 1999). Bu hastalıkta tanı, klinik kriterlere göre konulmaktadır. Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri'ne göre başka bir klinik açıklaması olmayan reküran (tekrarlayan) oral ülserlere; (a) genital ülserler, (b) göz lezyonları, (c) deri lezyonları ve (d) paterji testi pozitifliği bulgularından en az ikisinin eşlik etmesi ile tanı konulmaktadır. Göz tutulumuna bağlı olarak gelişen körlük, en önemli morbidite nedeni olup, mortalite nörolojik ve vasküler tutulumdan veya gastrointestinal perforasyondan dolayı olabilmektedir (Savey ve diğerleri, 2014).

BH eski İpek Yolu boyunca yüksek prevalanslı olarak bildirilmektedir. Asya'dan (Japonya, Kore) Akdeniz'e Türkiye'yi de kapsayacak şekilde (80-370/100.000) Uzak ve Ortadoğu ülkelerinde hastalık en sık görülmektedir (Sakane ve diğerleri, 1999; Verity, Marr ve Ohno, 1999). Oysa hastalık prevalansı Kuzey Amerika (0,12-0,33/ 100.000) ve Batı ülkelerinde (0,64/100.000) oldukça düşük olarak saptanmıştır (Sakane ve diğerleri, 1999).

BH'nın patofizyolojisi oldukça ilginç olup günümüzde bu hastalığın, bir otoimmün/otoenflamatuvar sendrom olduğu, enfeksiyonlar veya çevresel faktörler ile uyarıldığı düşünülmektedir (Direskeneli ve Mumcu, 2010; McGonagle ve McDermott, 2006). Otoimmün hastalıklarda olduğu gibi spesifik otoantikörlerin bulunmaması, hastanın kendisinde ve ailesinde otoimmün hastalıkların sıklığında artış olmaması ve otoimmün hastalıklarda görülen HLA alellerinin görülmeysi gibi nedenlerden dolayı otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmemektedir. Hastalar her ne kadar otoimmün hastalıklarda olduğu gibi sınıf I MHC kompleksi taşısa da klinik bulguları otoenflamatuvar hastalıklara benzemektedir (Mizuki ve diğerleri, 2010; Remmers ve diğerleri, 2010). Genel olarak otoenflamatuvar bozukluklar interleokin (İL)-1 antagonisti tedavilere cevap veren hastalıkları içermektedir, BH da bu grupta yer almaktadır (Goldbach-Mansky ve Kastner, 2009). Ancak bu grup hastalıklarda görülen mutasyonlara rastlanmaması, BH'nın diğer otoenflamatuvar hastalıklardan daha sık görülmesi ve zamanla şiddetinin azalması bu görüş aleyhine olan bulgulardır (Fresko, 2008).

BH'nın patogenezi açıklamak için geliştirilen bazı hipotezler bulunmaktadır. Patogenez henüz tam olarak bilinmemesine rağmen, son zamanlarda yapılan çalışmalar hastalığın genetik ve immün sistem kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. Türkiye'de ve Japonya'da yapılan kapsamlı genetik çalışmalar, Behçet hastalarında İL-10 ve İL-23R/İL-12RB2 polimorfizmi olduğunu göstermektedir (Remmers ve diğerleri, 2010; Mizuki ve diğerleri, 2010). Son zamanlarda 78 çalışmaya ait bir metaanaliz çalışmasında HLA-B51/B5 taşıyıcılarının, taşıyıcı olmayanlara kıyasla daha çok BH geliştiği rapor edilmiştir (De Menthon, Lavalley, Maldini, Güillemin ve Mahr, 2009). BH'nda proenflamatuvar sitokin düzeylerinde artış ve hastalıktan etkilenen organlarda önemli derecede lenfosit ve nötrofil infiltrasyonu görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmalardan elde edilen veriler BH'nda aktif lenfositlerin, nötrofil ve endotel hücre aktivasyonuna katkıda bulunduğunu göstermektedir

(Akman, Kacaroglu, Donmez, Bacanlı ve Alpsoy, 2007). Bazı çalışmalar CD4⁺T hücrelerin yardımcı T hücresi tip 1 (Th1) hücrelere polarize olduğunu, İnterferon (İFN)- γ ve İL-12 gibi Th1 sitokinlerinin hastalık patogenezinde önemli bir role sahip olduğunu öngörmektedir (Ahmed, Houman, Miled, Dellagi ve Louzir, 2004). Naif T lenfositleri Th1 hücrelere farklılaştıran İL-12 düzeyleri, Behçet hastalarının serumunda Th1 lenfositlerle uyumlu olarak artış göstermektedir. Doku çalışmaları, intestinal ve kutanöz lezyonların muhtemelen İL-12 ve İL-23 aracılığı ile geliştiğini göstermektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, İL-5 ve İL-13 üreten NK (doğal öldürücü: *Natural Killer*) tip 2 hücrelerin remisyon dönemindeki Behçet hastalarında başlıca hücreler olduğu gösterilmiştir (Yamaguchi ve diğerleri, 2010). Bununla birlikte, alerji ve diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, BH'nda da sadece Th1-Th2 paradigması tek başına hastalık mekanizmasını tam olarak açıklamak için yeterli görünmemektedir. Th9, Th17, Th22 ve regülatör T hücre (Treg) gibi yeni T hücre alt-tipleri ve sitokinlerinin enflamatuvar hastalıkların patogenezinde yer aldığı bildirilmektedir (CA. Akdis ve M. Akdis, 2011). Geri ve ark. tarafından yapılan çalışmada BH ilişkili enflamasyonda, İL-21'in Th17/Treg dengesini düzenlediği rapor edildi. Araştırmacılar aktif Behçet hastalarında periferik kanda Th17 hücre sayısının arttığını ve Treg hücrelerinin azaldığını belirttiler (Geri ve diğerleri, 2011). Yeni bir Th hücre alt tipi olan Th17'nin enflamasyon ve immün düzenlemedeki rolleri halen araştırılmaktadır (Furuzawa-Carballeda, Vargas-Rojas ve Cabral, 2007). Yapılan çalışmalar, Th17 yanıtındaki artışın ve İL-21'e bağlı Treg yanıtı baskılanmasının BH aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Geri ve diğerleri, 2011). Th17 hücreler, enflamatuvar dokularda çoğalmaktadır ve Th1 hücreler ile kıyaslandığında, dokularda daha uzun süre kalmaktadır. Th17 hücrelerin, doku ve organ spesifik otoimmünitede, erken nötrofil kemotaksisinde yer aldıkları düşünülmektedir. Bu veriler diğer çalışma sonuçları ile benzer şekilde BH'nda Th17 hücrelerin majör patojenik T hücre alt-tipi olarak rollerini ortaya koymaktadır (Chi ve diğerleri, 2008; Kim ve diğerleri, 2010).

Sonuç olarak; BH yıllar önce tanımlanmasına ve immünolojik çalışmalar uzun zamandır yoğun olarak sürdürülmesine rağmen hastalığın immünopatogenezi ile ilgili kesin bilgilere ulaşıldığını söylemek güçtür. Günümüzde BH, immünopatogenezi araştırılmaya devam edilen hastalıklardan biridir.

Burada sunulan çalışmada, Behçet hastalarının Th17, Th1 ve Treg hücrelerinin sitokin profillerini inceleyebilmek için periferik kandan izole edilen lenfositlerin kültürü yapılarak, bu kültürlerde özgün olmayan bir şekilde uyarıldığında ve uyarılmadığında, zamana bağlı olarak sitokin üretimlerini ölçmeyi planladık. Bu amaçla Th17 hücre sitokinleri olan İL-17A/F, İL-23; Th1 ve Th17 hücreleri ile ilişkisini görmek için İL-12/23 P(40); regülatör T hücrelerle (Treg) olan ilişkisini değerlendirmek için ise İL-35 sitokin üretimlerinin, hastalık aktivitesi ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca, başka bir sistemik enflamatuvar bağ dokusu hastalığı olan Sistemik Lupus Eritematoz (SLE) hastalarının hasta kontrol olarak çalışmaya dahil edilmesi ile immünopatogeneze açısından elde edilen verilerin BH ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Şimdiye kadar Behçet hastalığı ile ilgili pek çok çalışma yapılmış, ancak bu çalışmalardan tek tek veriler elde edilmiş ve birbirleri ile bağlantıları aynı hasta grubunda ortaya konulmamıştır. Bu çalışmanın şimdiye kadar ayrı ayrı çalışmalardan elde edilen pek çok verinin aynı hasta grubunda, hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak araştırılması, ayrıca bu verilerin immün sistem kökenli çok önemli başka bir enflamatuvar hastalık olan SLE ile yine hastalık aktivitesine de bağlı kalınarak karşılaştırılması amaçlanmıştır; böylece Behçet hastalığında immünopatogenezin daha bütüncül olarak incelenebileceği ve analitik veriler elde edilerek bulguların sentezi sonucunda gelecekte planlanabilecek yeni tedavi denemeleri açısından araştırmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE VE İLGİLİ ARAŞTIRMALAR

2.1. Behçet Hastalığı Epidemiyolojisi

BH, tüm dünyada rapor edilse de , asıl olarak Japonya, Kore gibi Uzak Doğu ülkelerinde; İran, Irak, İsrail, Suudi Arabistan, Kuveyt Suriye gibi Orta Doğu ülkelerinde ve Türkiye, İtalya, Mısır, Yunanistan, Tunus gibi Akdeniz ülkelerinde daha sık görülmektedir. Hastalık sıklıkla eski İpek Yolu üzerinde görüldüğünden “İpek Yolu Hastalığı” olarak da adlandırılmaktadır (Haghighi, 2004). Bu toplumlarda sıklık 1/10.000 - 1/100.000 arasında değişmekteyken, ülkemizde 8-37/10.000 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde ilk çalışma 1981 yılında Demirhindi ve ark. tarafından İstanbul çevresindeki 9 bölgede yapılmış ve BH prevalansının 10.000’de 8 olduğunu göstermiştir. Yurdakul ve ark., Ordu çevresinde yaptıkları çalışmada ise Behçet prevalansının 37/10.000 olduğu bildirilmiştir. Bu iki çalışmada bulunan sıklığın farklı olması bölgesel ve etnik farklılıklarla açıklanmaktadır. Hastalık Amerika, İngiltere ve Kuzey Avrupa ülkelerinde ve siyah ırkta çok daha az oranda görülmektedir (1/300.000). Amerika yerlilerinde ise rastlanmamaktadır (Önder, 2009). Türkiye, İran, Suudi Arabistan, Çin ve Kuzey Japonya en yüksek prevalansa sahip endemik ülkeler arasında yer almaktadır. Kuzey ve Doğu Avrupa ülkelerinde daha az sıklıkla görülmektedir. Türkiye’nin kuzey doğusu 370/100.000 vaka ile dünyada en yüksek prevalansa sahip bölgedir. Berlin’de yaşayan Türklerin Asya’da yaşayan Türklere oranla daha düşük prevalansa sahip olması hastalığın etiyolojisinde bilinmeyen çevresel bir takım faktörlerin bulunduğunu düşündürmektedir (Altenburg ve diğerleri, 2006).

Hastalık her yaş grubunda görülmekle beraber çoğunlukla genç-orta yaş grubunu etkilemektedir (Alpsoy, 2003; Tursen, Gürler ve Boyvat, 2003). Hastalık genellikle 20-35 yaş arasında başlar (Özbalkan ve Bilgen, 2006). Bölgesel ve etnik faktörler hastalığın tanı süresini etkilemektedir ve prevalansın düşük olduğu ülkelerde hastalık tanısı geç dönemde konulmaktadır. Kore, Çin gibi Asya ülkelerinde başlangıç yaşı 30’un üzerinde iken, Türkiye ve Akdeniz ülkelerinde 30 yaşın altındadır. Türk hastalarda ortalama başlangıç yaşı 23,3 olarak bildirilirken, Alman toplumunda 26, Japonlarda ise 35,7 olarak bildirilmiştir. BH çocukluk çağında ve ileri yaşlarda nadir olarak görülmektedir. Çocuklardaki prevalansı %2 olarak

bildirilmiştir (Barlas S, 1999). Son yıllarda çocuk hasta popülasyonunda bir artış gözlemlendiğine dair bilgiler bulunmaktadır. Neonatal dönemde bildirilen vakalar da bulunmaktadır (Ghate ve Jorizzo, 1999).

BH'nın erkeklerde daha sık olduğu bilinirken, son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda kadın/erkek oranının benzer olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte bölgesel farklılık cinsiyet dağılımını anlamlı olarak etkilemektedir (Aytuğar ve Pekiner, 2011). BH, Türkler ve İranlılarda erkeklerde, Japonlar ve Korelilerde ise kadınlarda daha fazla görülmektedir (Özbalkan ve Bilgen, 2006). Erkek olgularda hastalık daha ağır seyretmektedir; hastalıkla ilişkili mortalite ve morbidite genç erişkin erkeklerde belirgin olarak fazladır (Aytuğar ve Pekiner, 2011; Özbalkan ve Bilgen, 2006). Östrojenin endotel ve nötrofillerin proenflamatuvar fonksiyonlarını baskıladığı ve bu nedenle klinik tablonun kadınlarda daha hafif seyrettiği düşünülmektedir (Direskeneli, 2001). Erkek hastalarda papülopüstüler lezyonlar, göz bulguları ve vasküler lezyonlar daha şiddetli seyrederken; kadın hastalarda genital ülser ve eritema nodozum daha sık gözlenmektedir (Aytuğar ve Pekiner, 2011; Özbalkan ve Bilgen, 2006).

2.2. Patogenez

Otoimmün hastalıklar gibi, BH da sınıf I MHC ilişkili bulunmuştur, ancak BH'nın klinik bulguları otoimmün hastalıklardan çok otoenflamatuvar hastalıklara benzemektedir. BH'nın patogenezi henüz bilinmemesine rağmen yapılan çalışmalar bazı genetik ve immün sistem kaynaklı faktörlerin patogeneizde yer aldığını düşündürmektedir (Chambrun, Wechsler, Geri, Cacoub ve Saadoun, 2012).

2.2.1. Genetik faktörler

Behçet Hastalığının, özel bir dağılım göstermesi, HLA antijeni ile ilişkili olması, ailesel yatkınlığın olması genetik faktörlerin patogeneizde yer aldığını düşündürmektedir. Vakaların çoğu sporadik olup herhangi bir aile öyküsü bulunmamaktadır. Bununla birlikte birinci derece akrabalar arasında artmış hastalık riski uzun zamandır rapor edilmektedir. Türkiye'de BH'nın kardeşler arasında görülme oranı %11,4 - 52,5 olarak bildirilmiştir. Bu veriler ciddi bir

genetik yatkınlık olduğunu desteklemektedir (Gül, 2001). Uzun yıllardan beri MHC genlerinin BH patogenezinde yer aldığı bilinmektedir (Ohno ve diğerleri, 1982; Verity ve diğerleri, 1999).

Patogeneizde genetik faktörlerin yer aldığını destekleyen en önemli delil HLA-B51'in hastalık ile ilişkili bulunmasıdır (Aytugar ve Pekiner, 2011). Son zamanlarda yapılan genom çalışmaları ile BH ile ilişkili başka genlerin varlığı da tespit edilmiştir (Mizuki ve diğerleri, 2010; Remmers ve diğerleri, 2010).

MHC Kompleks genleri

MHC/HLA kompleks genleri en polimorfik genetik bölge olup önemli biyolojik fonksiyonlara sahiptir. Otoimmün hastalıklarla ilişkili genomda yer alan bölge, insan MHC/HLA kompleksidir (Charron, 2011).

HLA-B51

Uzun bir süre HLA-B51'in hastalık patogenezinde direkt ilişkisi olup olmadığı veya HLA-B51 lokusuna yakın bir genin *linkage disequilibrium* (bağlanma dengesizliği) gösterip göstermediği araştırılmıştır (Gül, 2001). İlk defa 1982 yılında, Japon toplumunda HLA-B51 ve BH arasında ciddi bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir (Ohno ve diğerleri, 1982). Daha sonra farklı toplumlarda yapılan birçok çalışma BH ve HLA-B51 arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır (Kera ve diğerleri, 1999; Mizuki ve diğerleri, 2002). Özellikle HLA-B*5101 ve HLA-B*5108, BH ile ilişkili en önemli iki alel olarak tespit edilmiştir (Kera ve diğerleri, 1999; Takemoto ve diğerleri, 2008). BH'nın sık görüldüğü toplumlarda Behçet hastalarında, HLA-B51 pozitiflik oranı %50-80 arasında değişmektedir (Aytugar ve Pekiner, 2011). HLA-B51 genotipinin posterior üveit ya da nörolojik tutulumu olan hastalarda daha sık olmasından dolayı hastalık şiddetini etkilediği ve HLA-B51 antijen pozitifliğinin, daha ağır bir kliniğe neden olduğu kabul edilmektedir (Verity ve diğerleri, 1999).

İlk olarak 1978 yılında Ohno ve ark, BH'nda HLA-B*51'in majör genetik risk faktörü olduğunu tanımladı. 78 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, BH'nın HLA-B51/B5 taşıyıcılarında taşıyıcı olmayanlara göre daha sık geliştiği bildirilmiştir (de Menthon ve

diğerleri, 2009). Bu bağlantı farklı etnik gruplarda da tespit edilmiştir. Son zamanlarda yapılan, Türkler ve Japonların dahil olduğu iki büyük genom araştırmasında HLA-B51 ve BH arasındaki güçlü ilişki doğrulanmıştır (Mizuki ve diğerleri, 2010; Remmers ve diğerleri, 2010). HLA-B51 majör genetik risk faktörü olarak tanımlanmış olsa da genetik riskin sadece bir bölümünü oluşturmaktadır (Direskeneli, Fujita ve Akdis, 2011).

Hastalığın coğrafik dağılımı ve HLA-B51 taşıyıcılığının geniş varyasyon göstermesi, diğer çevresel risk faktörlerinin de hastalık patogenezinde yer aldığını desteklemektedir (Marshall, 2004). Örneğin Asya'da yaşayan Behçet hastaları Akdeniz'de yaşayanlara göre daha sıklıkla gastrointestinal bulgular göstermektedir. Yine oküler bulguların Japonya ve İran'da yaşayan hastalarda daha sık, genital ülserlerin ise Batı ülkeleri dışındaki bölgelerde daha az görüldüğü rapor edilmiştir (Savey ve diğerleri, 2014).

Diğer MHC kompleks genleri

Bu grupta MHC sınıf I polipeptidi ile ilişkili sekansları kodlayan genler bulunur; bunlara "MICA ve MICB genleri" denir (Charron, 2011). MIC proteinleri farklı hücre yüzeylerinde (gastrik epitel, endotel hücreler ve fibroblastlar) ve ayrıca aktive edici NK hücre reseptörü NKG2D için ligand görevindedirler (Mizuki ve diğerleri, 1999; Wallace ve diğerleri, 1999). Bununla birlikte HLA-B51 ve MICA *linkage disequilibrium* gösterdiği için de aralarında güçlü bir ilişki vardır (Hughes ve diğerleri, 2005; Mizuki ve diğerleri, 1999).

Tümör Nekroze Edici Faktör (TNF)- α güçlü bir proenflamatuvar sitokin olup BH dahil birçok enflamatuvar hastalığın patogenezinde yer almaktadır. TNF- α , HLA kompleksinin sınıf III bölgesinde kodlanır. Bazı çalışmalar BH'nda TNF- α promoter polimorfizmine dikkat çekmektedir (Ateş, Dalyan, Hatemi, Hamuryudan ve Topal-Sarıkaya, 2010; Bonyadi ve diğerleri, 2009). Ancak yapılan genom çalışmaları BH ve TNF- α promoter polimorfizm ilişkisini desteklememektedir (Mizuki ve diğerleri, 2010; Remmers ve diğerleri, 2010).

Son zamanlarda yapılan moleküler çalışmalar MICA ve/veya HLA-A*26:01'nin HLA-B*51'den bağımsız genetik risk faktörleri olabileceğini göstermektedir (Kuranov ve diğerleri, 2014). Bununla birlikte HLA-B51, genetik faktörler içinde %20'den azını kapsamaktadır, bu durum

diğer genetik faktörlerin de var olduğuna ve bunların da araştırılması gerektiğine işaret etmektedir (Chambrun ve diğerleri, 2012).

MHC dışı genler (*Non-MHC* genler)

Türkiye’de ve Japonya’da yapılan iki büyük genom çalışmasında BH ile bazı genlerin ilişkili olduğu tespit edilmiştir. İL-10 ve İL23R-İL12RB2’nin BH ile ilişkili olduğu saptanmıştır. İL-10, immünbaskılayıcı bir sitokin olup makrofaj, T hücre ve NK hücre aktivasyonunu inhibe eder (Mizuki ve diğerleri, 2010; Remmers ve diğerleri, 2010). İlk önceleri İL-10 varyantlarının ülseratif kolit, tip 1 diabetes, SLE, juvenil romatoid artrit ile ilişkili olduğu saptanmış fakat bu varyantlardan sadece juvenil romatoid artrit ile ilişkili olan varyantın BH ile de ilişkili olduğu bulunmuştur. İL-12, immüno-regulator bir sitokin olup İL-12RB1 ve İL-12RB2’ye bağlanır ve Th1 farklılaşmasını uyarır (Parham C ve diğerleri, 2002). İL-23 ise diğer bir immüno-regulator sitokin olup Th17 farklılaşmasını uyarır ve birçok otoimmün hastalıkta ve BH’nda rol alır (Chi ve diğerleri, 2008). İL-12 ve İL-23’te ortak olarak p40 alt ünitesi bulunmaktadır (Chi ve diğerleri, 2008; Parham C ve diğerleri, 2002). İL-23, İL-23R ile ilişkili İL-12RB1 subünitesine bağlanır (Parham C ve diğerleri, 2002). Diğer çalışmalar da İL-23R ve İL-17 polimorfizmi ile BH arasında güçlü bir ilişki olduğunu rapor etmiştir (Jiang ve diğerleri, 2010). Kore’de yapılan bir çalışmada ise, İL-17A, İL-23R ve STAT4 tek nükleotid polimorfizmi olanların intestinal Behçet’e duyarlı olduklarını göstermektedir. Bu veriler İL-17/23 aksının hastalık patogeneğinde önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir (Kim ve diğerleri, 2012).

2.2.2. Tetikleyici ajanlar

Genetik anomaliler BH patogeneğini açıklamak için tek başına yeterli değildir. Yapılan meta-analizlerde HLA-B51’e bağlı olarak BH riski olanlar yanında kontrol grubunda da %18 oranında HLA-B51 taşıyıcılığı bulunduğu saptanmıştır. Bu durum genetik olarak duyarlı olan hastalarda çevresel faktörlerin de önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Özellikle bakteri (Streptokok, Mikoplazma, Helikobakter pilori), virüsler (Herpes simpleks virüs (HSV)-1 ve -2, Hepatit, Parvovirüs B19) gibi bazı enfeksiyöz ajanların ve ısı şoku proteinlerinin (HSP) patogenezdeki rolü araştırılmıştır (Chambrun ve diğerleri, 2012).

Bakteriyel ajanlar

Behçet hastalarında yüksek oranda oral ülser olması (Sakane ve diğerleri, 1999), diş girişimlerinden sonra oral ülser oranında artış olması (Mizushima, 1988), minosiklin ve penisilin ile bazı semptomların gerilemesi (Calguneri ve diğerleri, 1996; Kaneko, Oyama ve Nishibu, 1997), oral floranın BH gelişiminde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. En fazla araştırılan mikroorganizma *Streptococcus sanguis* olup, Behçet hastalarının oral floralarında sağlıklı kontrollere göre artmış olduğu görülmüştür (Mumcu, Inanc, Aydın, Ergun ve Direskeneli, 2009). *Streptococcus sanguinis* hücre membranında bulunan HSP-66/60 fizyolojik şok veya herhangi bir mikrobiyal uyarım sonrasında üretilmektedir. Böylece ısı şoku proteinleri BH patogeneğinde yer alan tetikleyici ajanlar olarak düşünülmektedirler. (Galeone, Colucci, D'Erme, Moretti ve Lotti, 2012). Isı şoku proteinleri ve *S. Sanguinis* BH'nda $\gamma\delta$ T hücrelerini aktive ederek IFN- γ , TNF- α ve IL-8 gibi proenflamatuvar sitokinlerin yapılmasını uyarır (Galeone ve diğerleri, 2012). KTH-1 serotipi streptokok antijeninin BH'nda $\gamma\delta$ T hücreleri aktive edebildiği ancak bu yanıtın *E. Coli*, *S. aureus* ve birçok bakteri tarafından taşınan peptid yapıda olmayan antijenlerle de elde edilebildiği bilinmektedir (Hirohata, Oka ve Mizushima, 1992; Mochizuki ve diğerleri, 1994). Bu sonuçlar, BH'na ait lenfositlerin spesifik bakteriyel bir türe değil ancak bakteriyel antijenlere karşı hiperaktif olduğunu göstermektedir. *Mycoplasma fermentans* (Zouboulis ve diğerleri, 2003) gibi diğer farklı bakteriyel türler, *H.pylori* (Ersoy O, Ersoy R, Yayar, Demirci, Tatlıcan, 2007), mikobakteri (*Mycobacteria*) veya *Borrelia burgdorferi* (Onen, Tuncer, Akar, Birlik ve Akkoc, 2003) için güçlü deliller olmamakla birlikte BH patogeneğinde yer aldıkları bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalar sonucunda; bakteriyel (ısı şoku proteinleri dahil) antijenlerin, BH'nda çapraz reaksiyona neden olan otoimmün yanıtı uyurabileceği hipotezini ortaya atanlar olmuştur (Zierhut ve diğerleri, 2003).

Viral ajanlar

1937 yılında, Dr. Hulusi Behçet oral aft ve hipopiyonlu iridosiklit vakalarından intraselüler inklüzyon benzeri yapılar tespit etmiş ve BH'nın etiolojisinde viral bir ajanın yer alabileceğini öne sürmüştür. Herpes virüs ailesinden HSV-1, sitomegalovirüs (CMV), varisella

zoster virüsü (VZV), Epstein-Barr virüsü (EBV) araştırılmıştır (Akdeniz, Harman, Atmaca ve Akpolat, 2003). Behçet hastalarının oral ve genital ülserlerinden ve periferik kan mononükleer hücrelerinden HSV-1 DNA'sı elde edilmiş (Eglin, Lehner ve Subak-Sharpe, 1982); hastaların serumlarında da yüksek oranda HSV-1 antikorları rapor edilmiştir (Lehner, 1997). Farelere HSV inokülasyonu yapılması sonucunda BH'nı taklit eden lezyonlar oluştuğu görülmüştür (Sohn, Lee, Bang, Lee, 1998). HSV DNA, Behçet hastalarında genital ve intestinal ülserlerde tespit edilirken oral ülserlerde tespit edilememiş ancak sağlam-sağlıklı bireylerde de anti-HSV antikorları görülmüştür (Galeone ve diğerleri, 2012). Hepatit A, B, C, E, G prevalansı BH'nda araştırılmış fakat herhangi bir sonuca varılamamıştır (Sönmezoglu, Dervis, Badur, Yenen, 2004.). Parvovirüs B19 hastalık etiyolojisinde araştırılan diğer ajanlar arasında yer alan ve çelişkili sonuçlar alınan diğer bir virüstür (Baskan ve diğerleri, 2007).

Araştırmacılar BH'nın direkt olarak bu virüsler ile enfeksiyon sonucu ortaya çıkmak yerine, enfeksiyon sonrasında immün sistemde gelişen fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gelişebileceği düşüncesini taşımaktadırlar (Zierhut ve diğerleri, 2003).

Isı şoku proteini (HSP: *Heat shock protein*)

Isı şoku proteinleri, ökaryotik ve prokaryotik hücreler tarafından hücrel stres altında sentezlenir; hücreleri hasardan ve hücrel proteinlerin degradasyon ve denatürasyonunu önleyerek prematüre hücre ölümünden korur. Evrim sırasında bu proteinler yüksek oranda korunmuşlardır (Zierhut ve diğerleri, 2003; Kapsimali, Kanakis, Naiopoulos ve Kaklamanis, 2010). Isı şoku proteinleri normal şartlarda düşük seviyelerde bulunmalarına rağmen stres altındaki hücrelerde yüksek konsantrasyonlara ulaşırlar. Behçetli hastaların, streptokokal antijenlerden biri olan HSP-60'a karşı antikor taşıdığı gösterilmiştir. HSP-60/65 immünodominant bir antijen olup bakteri ve/veya memelilerden köken alabilir. Sekans homolojisi, mikrobiyal ve insan ısı şoku proteini arasındaki çapraz reaksiyon, araştırmacılara HSP'nin BH etiyopatogenezinde yer alabileceğini düşündürmüştür (Hadidi, Grace, Shaker, Sherif ve Halim, 2006). İlk defa Lehner ve ark. tarafından Behçet hastalarında HSP-65 patojenik bir antijen olarak tanımlanmıştır (Lehner ve diğerleri, 1991).

İngiltere’de, ısı şoku proteini spesifik T hücre yanıtı $\gamma\delta$ T hücre alt tipinde olup, Japonya ve Türkiye’de ise $CD4^+$ T hücre tipindeydi (Direskeneli ve diğerleri, 2000; Direskeneli, 2001;). Bununla birlikte HSP-65 ekspresyonunun arttığı durumlarda $\gamma\delta$ T hücreler de dokuda bulunmaktadır, bu durum lokal ısı şoku proteinine spesifik T hücre repertuarının periferik kandakinden farklı olduğunu düşündürmektedir (Ergun ve diğerleri, 2001).

İnsan 60kDa ısı şoku proteini (HSP-60) ile bakteriyel ısı şoku proteini 65 kDa (HSP-65) arasında yüksek oranda (%60) homoloji bulunmaktadır (Amoura, Guillaume, Caillat-Zucman, Wechsler ve Piette, 2006). BH’nın aktif deri lezyonlarında ısı şoku protein ekspresyonu artmıştır (Ergun ve diğerleri, 2001). BH’nda HSP-60 ve HSP-65’e karşı otoantikorlar tespit edilmiştir (Ergun ve diğerleri, 2001). İnsan ve bakteriyel ısı şoku proteinleri arasındaki bir çapraz reaksiyon insan HSP-60’ına spesifik otoreaktif T hücreleri proliferate edebilir ve sonuç olarak otoimmün bozukluklar ortaya çıkabilir. HSP-60, Toll benzeri reseptör (TLR: *Toll-like receptor*)-2 ve TLR-4’ün ligandı olarak doğal immün yanıtı uyarır, İL-6, İL-12, İL-15 ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin üretimine, ICAM, VCAM gibi hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonuna ve Th1 immün yanıtının gelişimine neden olur (H. Direskeneli ve G.S Direskeneli, 2003).

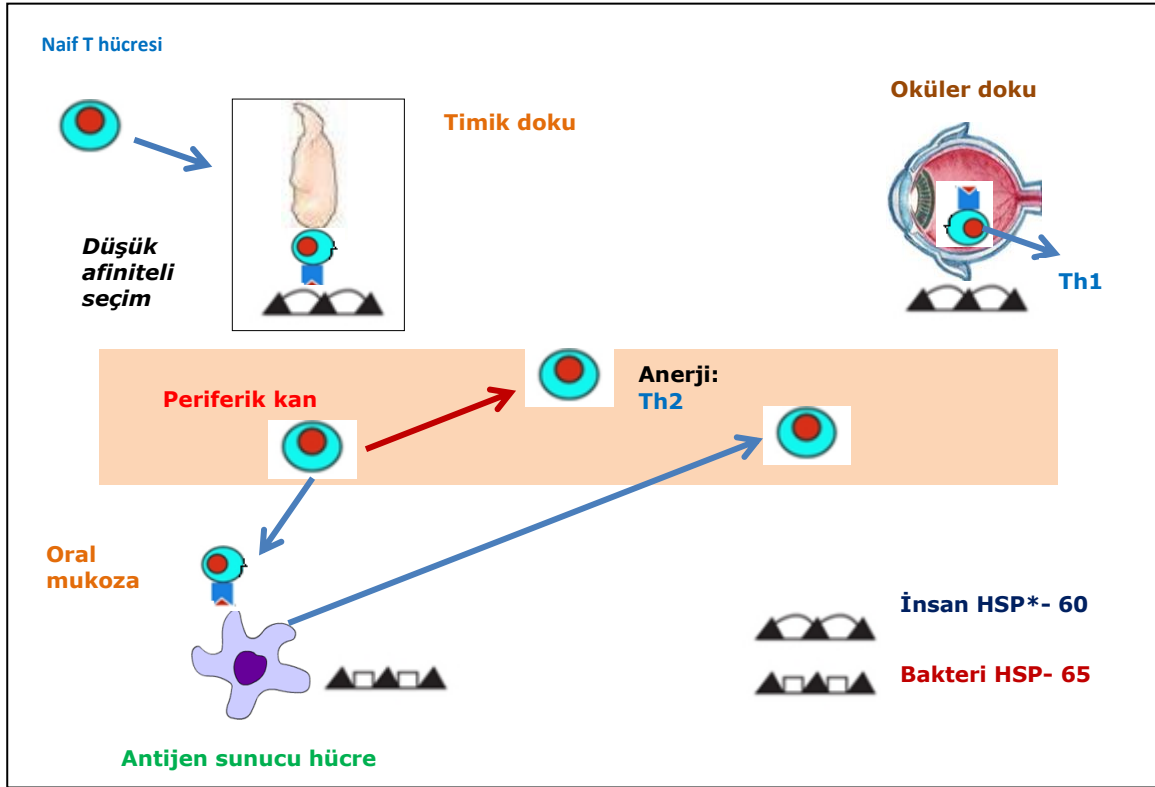
T hücre antijeni olarak HSP-65 için Şekil 2.1.’de bir immünolojik model öngörülmüştür. Bu modele göre, yüksek afiniteli klonal delesyondan kurtulan insan HSP-60’ına reaktif T hücre klonları timusta düşük afinite ile pozitif seleksiyona uğrayabilir, bununla birlikte HSP-60, öz (*self*) antijen olarak anerjik formda periferik kanda bulunmaktadır. Oral mukoza ve derinin özgül olmayan yaralanmalarından ve oral ülser gelişiminden sonra, streptokokal HSP-60 yapımı artar ve bu da öze ait HSP-60’a reaktif klonları uyarır. Bu T hücreler oküler kompartmana göç ederek retinal HSP-60 ile aktive olarak, Th1 tipinde sitokin ekspresyonuna ve kronik oküler enflamasyona neden olabilirler (Direskeneli, 2001).

Diğer bazı araştırmalara göre mikobakteri ve/veya streptokok enfeksiyonundan köken alan HSP-60/65 ve çöpçü görevi gören (*scavenger*) proteinler BH’nın patogenezindeki doğal immünolojik reaksiyonlarda önemli rol oynayabilirler. Isı şoku proteinlerinin, TLR’ler aracılığı ile antijen sunucu hücrelere bazı antijenik peptidler sundukları ve MHC-peptid kompleksi aracılığı ile spesifik T hücreleri aktive ettikleri düşünülmektedir (Kaneko, Bang, Direskeneli,

Ohno, Ishigatsubo, 2014). Bakteriyel ve öze ait HSP'ler arasında moleküler benzerlikten (*mimicry*) dolayı T hücrelerin oral mukoza ve retinal dokular ile çapraz reaksiyon vermesi hipotezine ek olarak; başka araştırmacılar, retinal proteinler gibi HSP'lere benzemeyen otoantijenlerin T hücre yanıtı oluşturduğunu göstermişlerdir. S antijeni, en iyi tanımlanmış retinal antijen olup sıçanlarda deneysel otoimmün üveiti uyardığı rapor edilmiştir. Üveitli Behçet hastalarında retinal S antijenine karşı hücresel reaksiyon bildirilmiştir ancak oküler enflamasyonu olmayan bazı hastalarda IRBP (*interphotoreceptor retinoid-binding receptor*) ve S antijen kaynaklı peptidler gibi diğer retinal antijenlere karşı da lenfosit reaksiyonu bildirilmiştir (Zierhut ve diğerleri, 2003). Üveitli hastalarda retinal antijenlere karşı otoimmün yanıtın rolü henüz bilinmemektedir; ancak üveit ataklarında S antijenlere yanıt veren lenfosit oranının artması, reküran üveit atakları sonucu oluşan retinal doku hasarının immün olarak korunmuş alanlardaki (*immune-privileged*) epitopların ortaya çıkmasına neden olması ve öz antijenlere karşı T hücre yanıtının gelişmesi patogeneizde otoimmünitenin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. (De Smet ve Dayan, 2000).

Behçet hastalarında ve romatoid artritli hastalarda yüksek düzeyde HSP-70 antikoru rapor edilmiştir (Direskeneli H ve Direskeneli G.S, 2003). Isı şoku proteinleri arasında, HSP-70 hem proenflamatuvar hem de anti-enflamatuvar etkiye sahiptir. HSP-70 proenflamatuvar görevini, antijen sunucu hücreler üzerindeki reseptörlere bağlanıp hem sitokin sekresyonunu hem de antijen sunumunu uyararak yerine getirmektedir. Anti-enflamatuvar görevini ise enflamatuvar mediyatörlerin salınımını azaltarak gerçekleştirir. Bu nedenlerden dolayı, ısı şoku proteinlerinin Behçet etiolojisinde yer aldığı düşünülmekle birlikte detaylar henüz netleşmemiştir (Karadağ ve diğerleri, 2010).

Nörolojik tutulumu olan Behçet hastalarının serumlarında ve serebrospinal sıvılarında bir stres proteini olan $\alpha\beta$ kristaline karşı artmış düzeyde antikorlar tespit edilmiştir (Celet ve diğerleri, 2000). Retinal S antijeni immünolojik olarak korunan bir proteindir ve bu antijene karşı immün yanıt sadece üveitli hastalarda görülmüştür (Zhao ve diğerleri, 2008). Retinal S antijenine ait bazı epitoplar ile HLA-B51 ve HLA-B27 arasında homoloji rapor edilmiştir (Pay, Simsek, Erdem ve Dinç, 2007). Tüm bu uyarıların mekanizması ile ilgili daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



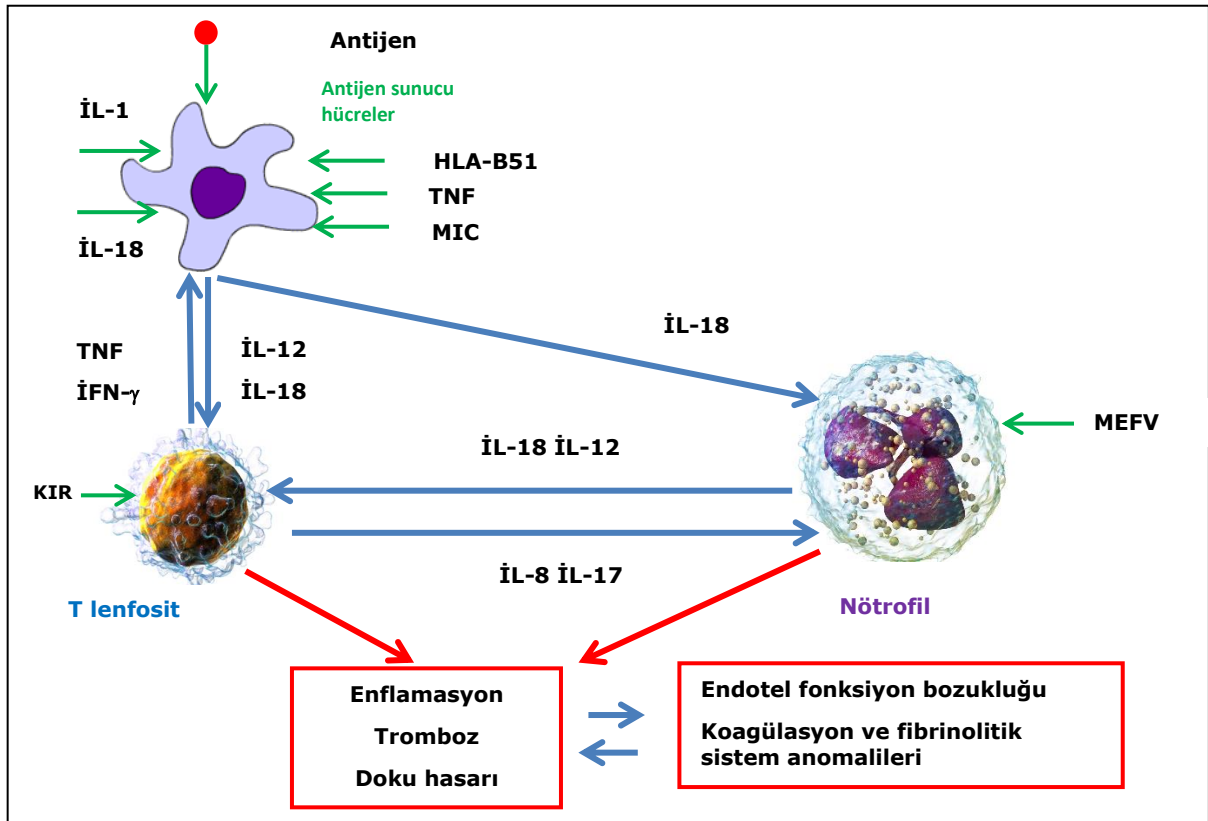
*HSP: Isı şoku proteini

Şekil 2.1.HSP- 60/65'in BH immünopatogenezindeki rolü (Direskeneli, 2001'den alınmıştır)

2.2.3. Anormal antijen sunumu

Bazı araştırmacılar, BH'nın antijen sunucu hücrelerin bir hastalığı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Son zamanlarda doğal immün sistem üzerinde yapılan çalışmalar, şablon-patern tanıma reseptörleri (PRR: *Pattern Recognition Receptors*) ve ilişkili ligandlar tarafından uyarılan antijen sunucu hücrelerin sitokin oluşturarak Th farklılaşmasını düzenlediğini düşündürmektedir (Reynolds ve Dong, 2013). İL-12, asıl olarak antijen sunucu hücreler tarafından sentezlenen bir sitokin olup, Th1 tipinde immün yanıtın oluşmasında anahtar sitokindir. Benzer olarak İL-18 de antijen sunucu hücreler tarafından oluşturulan bir sitokin olup İL-12 ile birlikte Th1 polarizasyonuna katkıda bulunmaktadır. Serum İL-12 ve Th1 hücreleri arasında bir ilişkinin tespit edilmesi, ayrıca BH'nda artmış İL-18 serum düzeyleri bulunması, antijen sunucu hücrelerin BH patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir (Pay ve diğerleri, 2007). Behçet hastalarında yapılan fenotipik analizler, periferik kan dendritik hücre yüzdesinin azaldığını ve bunların patogenezde aktif olarak rol aldığını öngörmektedir (Pay ve diğerleri, 2007).

Antijen sunucu hücrelerin patogenezdaki rolü Şekil 2.2.'de verilmiştir. Bir takım antijenlere karşı aşırı duyarlılık oluşturan $\alpha\beta$ T ve $\gamma\delta$ T hücreler patogenezde anahtar rol oynamaktadır. Aşırı duyarlılığın, sinyal iletimine veya antijen sunucu hücelere bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. Antijen sunucu hücrelerin $\text{IFN-}\gamma$ ve $\text{TNF-}\alpha$ gibi Th1 sitokinleri ile uyarımı, IL-12 ve IL-18 üretimine neden olur, yeni üretilen bu sitokinler de Th1 polarizasyonuna neden olur. Antijen sunucu hücreler veya T hücre aşırı duyarlılığına bağlı olarak oluşan artmış $\text{IFN-}\gamma$, $\text{TNF-}\alpha$, IL-8 , IL-17 ve IL-18 , nötrofil hiperaktivitesine neden olur. Nötrofiller tarafından artmış düzeyde IL-12 ve IL-18 salınır. Artmış nötrofil aktivasyonu, Th1 tipindeki immün yanıtı daha da arttırır. Sonuç olarak antijen sunucu hücreler, Th1 hücreler ve nötrofiller arasındaki karmaşık etkileşim BH'nın patogenezinde yer alan temel immün mekanizmayı açıklayabilir (Pay ve diğerleri, 2007).



Şekil 2.2. Antijen sunucu hücrelerin patogenezdaki rolü (Pay ve diğerleri, 2007'den alınmıştır)

2.2.4. Behçet Hastalığı immünopatogenezinde yeni yaklaşımlar

Genetik olarak duyarlı olan bireylerde, çevresel uyaranlar immün sistem fonksiyonlarında bozukluklara neden olmakta, bunun sonucunda oluşan enflamasyon BH'nın patogenezinde sorumlu tutulmaktadır (Bayazit ve diğerleri, 2008). Bu konudaki immünolojik çalışmalar ilk defa 1963 yılında Oshima ve ark.'nın, hastaların dolaşımında oral mukozaya karşı otoantikorların varlığını göstermeleri ve serum gamaglobülin düzeylerinde artış saptamaları ile başlamıştır; bu çalışmalar giderek büyük bir hız kazanarak günümüze kadar devam etmiştir (Oshima ve diğerleri, 1963).

Patogenezinde hem hücresel hem de humoral immünite yer aldığı düşünülmektedir. Behçet hastalarının serumunda artmış IgG ve IgM düzeyleri humoral immünitenin hastalık patogenezinde katkıda bulunduğunu göstermektedir (Haghighi, 2004).

Günümüzde BH'nın immünopatogenezi ile ilgili çalışmalar hücresel immünite üzerine yoğunlaşmış ve patogenezinde T lenfositlerin merkezi bir rol oynadığını düşündürmektedir (Chambrun ve diğerleri, 2012). Perivasküler eksüdalarda artmış CD4⁺T hücrelerin varlığı ve T hücreler tarafından İL-2, İFN- γ ve TNF- β üretiminde artış olması hücresel immün yanıtın hastalık patogenezinde rolü olduğunu gösteren delillerdir (Haghighi, 2004). Şimdiye kadar nötrofiller, $\gamma\delta$ T hücreler, sitotoksik T hücreler, Th1 hücreler, regülatör T hücreler (Treg) ve son zamanlarda Th17 hücreler BH patogenezinde sorumlu tutulmuştur (Chambrun ve diğerleri, 2012).

$\gamma\delta$ T hücreler

Konak savunmasında, mukozal immünitede ilk aşamada rol alır. BH'nda tam olarak rolleri bilinmemesine rağmen $\gamma\delta$ T hücreler, hastalık patogenezinde sorumlu tutulmaktadırlar. Farklı sitokinlerin sekresyonu ile $\gamma\delta$ T hücreler, $\alpha\beta$ T hücreleri düzenleyebilir. BH'nda mukozal lezyonların çok sık görülmesi nedeniyle $\gamma\delta$ T hücrelerin fonksiyonları detaylı bir şekilde incelenmiş ve enflamasyon bölgesinde $\gamma\delta$ T hücrelerin varlığı rapor edilmiştir (Hamzaoui ve diğerleri, 1994). Bu hastalarda $\gamma\delta$ T hücrelerin artmış olduğu ve farklı bakteriyel ürünlere karşı yüksek proliferatif yanıt oluşturdıkları bildirilmiştir (Freysdottir, Hussain, Farmer, Lau

ve Fortune, 2006). Bu hücrelerde oligoklonaldan çok poliklonal çoğalma tanımlanmıştır; bir çok çalışma bu çoğalmanın hastalık aktivitesi ile uyumlu olduğunu göstermiştir (Freysdottir ve diğerleri, 2006). $\gamma\delta$ T hücrelerin hastalık aktivitesi boyunca periferik kanda çoğalmalarının oral aftöz ülserlerdeki mikroorganizlara ait ürünler ile uyarım sonucunda olduğu düşünülmektedir. Bunlara ek olarak enflamasyon bölgesinde ve serebrospinal sıvıda da $\gamma\delta$ T hücrelerin varlığı rapor edilmiştir (Kapsimali ve diğerleri, 2010). Sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında, Behçet hastalarında $\alpha\beta$ T hücrelerinde azalma; $\gamma\delta$ T hücreleri, $CD56^+$ hücreler ve $CD8^+$ $\gamma\delta$ T hücrelerinin oranlarında artış olduğu saptanmıştır. Artmış düzeyde saptanan $\gamma\delta$ T hücrelerin $CD69$ ve yüksek düzeyde $CD29$ eksprese ettikleri; sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında daha yüksek düzeyde $IFN-\gamma$ ve $TNF-\alpha$ ürettikleri görülmüştür. Bu sonuçlar aktif $\gamma\delta$ T hücrelerin immünopatojenik olayların düzenlenmesinde rol alabileceğini düşündürmektedir. (Clemente ve diğerleri, 2010). Hasan ve ark.'nın çalışmasında, $\gamma\delta$ T hücrelerin mikobakteriyel HSP-65'lerden dört peptid tarafından uyarıldığı gösterilmiş ve bu testin BH için tanı koydurucu bir laboratuvar testi olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (Hasan, Fortune ve Wilson, 1996). Aktif Behçet hastalarında periferik kanda $\gamma\delta$ T hücreleri, Freysdottir ve ark.'nın çalışması ve diğer birçok çalışmada yüksek bulunduğu halde, Bayazıt ve ark.'nın yaptığı çalışmada $\gamma\delta$ T hücre oranı, aktif hasta grubuna kıyasla inaktif hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum $\gamma\delta$ T hücrelerinin baskılayıcı fonksiyonlarının olmasından yola çıkarak inaktif hastalarda artmış olmasının bir sonuç değil sebep olabileceği düşündürmektedir. $\gamma\delta$ T hücrelerinin mukozal yüzeylerden ve deriden vücuda giren patojenlere karşı başta $IFN-\gamma$ salgılamak üzere kullandığı çeşitli mekanizmalarla etkili bir immünolojik bariyer olabileceği ve tümör hücrelerinde bile etkin bir yanıt oluşturabilecekleri göz önünde tutulduğu zaman, periferik kanda artmış olmalarının hastalığı inaktif dönemde tutmayı sağladığı sonucuna varılmıştır (Bayazıt ve diğerleri, 2008; Wang ve diğerleri, 2003). Kimerik bir anti- $TNF-\alpha$ monoklonal antikoru olan *infliximab*, *in vivo* ve *in vitro* olarak $\gamma\delta$ T hücre çoğalmasını, aktivasyonunu ve sitotoksik aktivitesini baskılamaktadır (Accardo-Palumbo ve diğerleri, 2010). Bu durum *infliximab*'ın BH'ndaki etkinliğini açıklamaktadır, ayrıca $\gamma\delta$ T hücrelerin hastalık patogenezindeki önemini göstermektedir. Söz konusu hücre grubunun deneysel modellerde güçlü bir Th1 ve Th17 uyarıcı olduğu da gösterilmiştir. $\gamma\delta$ T hücrelerin BH'ndaki rolünün daha ileri düzeyde tanımlanması gerekmektedir (Chambrun, 2012).

NKT (Doğal öldürücü T) hücreler

NKT hücreleri, heterojen bir T hücre popülasyonu olup hem T ($CD3^+$) hem de NK ($CD56^+$) hücre belirteçleri taşır ve otoimmün hastalıkların kontrolünde yer alırlar (Yato ve Matsumoto, 1999; Yu ve diğerleri, 2004). Hamzaoui ve ark.'nın bir çalışmasında aktif, tedavi almamış nöroBehçet hastalarının serebrospinal sıvı örneklerinde artmış oranda NKT hücreleri bildirilirken, tedavi sonrasında NKT hücre oranında düşüş rapor edilmiştir (Hamzaoui ve diğerleri, 2006). NKT hücreleri ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Elde edilen sonuçlar NKT hücrelerinin pleiotropik özelliklerinden dolayı, farklı enflamasyon bölgelerinde fonksiyonlarının farklılık gösterebileceğini göstermektedir. Yapılan çalışmalarda $CD8^+CD56^+$ NKT hücrelerin diğer üveitlerle kıyaslandığında, Behçet üveitinde daha önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Yu ve diğerleri, 2004). Kore'de yapılan bir kohort araştırmasında üveitli Behçet hastalarında yer alan NKT hücrelerinin sitotoksik özellikte olduğu ve hücrelerin bu özelliğini hem Fas ligand bağımlı olarak hem de perforin bağımlı olarak gerçekleştirdiği gösterildi (Ahn, Chung, Lee, Yu ve Yu, 2005).

NK hücreleri

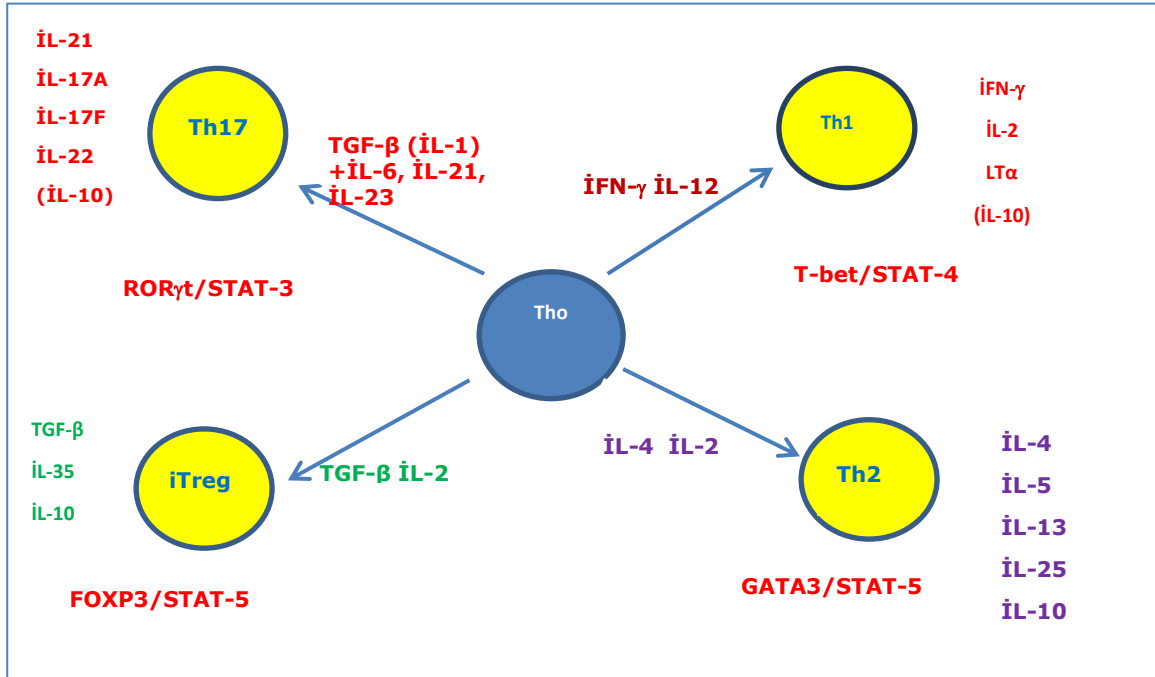
Doğal bağışıklığın önemli elemanları olup spesifik olmayan sitotoksik aktiviteye sahiptirler. Doğal ve kazanılmış bağışıklığı sitokinler aracılığı ile veya hücre-hücre teması ile gerçekleştirirler (Kimura ve Nakayama, 2005; Peritt ve diğerleri, 1998).

Sekresyon profillerine bağlı olarak NK hücrelerinin iki alt tipi tanımlanmıştır; tip 1 ve tip 2 NK hücreleri (Zhang C, Zhang J ve Tiang, 2006). Tip 1 NK (NK1) hücreleri, $IFN-\gamma$ ve $IL-10$ sentezler ve yüksek düzeyde $IL-12R\beta_2$ eksprese eder; tip 2 NK (NK2) hücreleri ise $IL-5$ ve/veya $IL-13$ sentezler ve düşük düzeyde $IL-12R\beta_2$ eksprese ederler. NK1/NK2 hücreleri multipl skleroz (MS), astım ve pemfigus vulgariste Th1 veya Th2 yanıtını kontrol etmektedir (Yamaguchi ve diğerleri, 2010). Aktif BH'nda aktif NK hücrelerinin arttığı rapor edilmiştir. NK2 aracılığı ile Th1 yanıtı kontrol altına alınarak hastalar remisyon aşamasına geçmektedir (Hamzaoui, Ayed, Hamza ve Touraine, 1988; Yamaguchi ve diğerleri, 2010). Bir çalışmada NK depleksyonu olan bir farede otoimmün üveoretinitin azaldığı gösterilmiştir (Kitaichi ve

diğerleri, 2002). NK1/NK2 paradigmasının BH'nda daha ileri düzeyde araştırılması gerekmektedir.

2.2.5. Yardımcı T hücreler ve sitokinler

İlk defa 1986'da Mossman ve Coffman, CD4⁺T hücrelerin iki alt gruba ayrılabilildiğini gösterdiler. Bunlar imza sitokini olarak İFN- γ üretenler ve İL-4 üreten hücrelerdir. CD4⁺T hücrelerin tek bir hücre serisi olmadığı, farklı fonksiyonları olan farklı hücre serilerinden oluştuğu anlaşılmıştır. Naif konvansiyonel CD4⁺T hücreler antijen ile karşılaştıklarında aldıkları farklı sinyallere göre farklı hücre gruplarına polarize olurlar. Bu hücreler temel olarak Th1, Th2, Th17, indüklenebilen regülatör T hücreler (iTreg) olmak üzere 4 sınıfta incelenebilir (Zhu ve Paul, 2008). Th1 hücreleri intraselüler mikroorganizmalara karşı; Th2 hücreleri ise helmintler dahil ekstraselüler patojenlere karşı immün yanıtta yer almaktadır. Th1 hücrelerinin anormal derecede aktivasyonu çoğu organ spesifik otoimmün hastalıkta görülürken, Th2 hücreleri ise asıl olarak alerjik enflamatuvar hastalıklarda ve astımdan sorumlu tutulmaktadır. Th17 hücreleri son zamanlarda tanımlanmış olup normal olarak ekstraselüler bakteri ve mantarlara karşı korunmadan sorumludurlar. Önceleri deneysel otoimmün ensefalomyelit , kollajen ile uyarılmış artrit, enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi otoimmün hastalıklara yanıtta Th1 hücreleri sorumlu tutulurken, son zamanlarda kısmen yanıtta Th17 hücrelerinin yer aldığı gösterilmiştir. iTreg hücreler immün toleranstan ve immün yanıtın düzenlenmesinden sorumlu tutulmaktadır (Abbas, 2007). Şekil 2.3.'de CD4⁺T hücre alt tipleri, farklılaşmada yer alan sitokinleri ve hücreler tarafından salınan sitokinler yer almaktadır.



Şekil 2.3. CD4⁺T hücre alt tipleri, farklılaşmada yer alan ve hücreler tarafından salınan sitokinler (Zhu ve Paul, 2008'den alınmıştır)

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, BH'nın başlamasından, gelişiminden ve hastalığın neden olduğu organ hasarlarından karmaşık sitokin ağının sorumlu olduğunu ve sitokinlerin patogeneze önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir. Bu karmaşık ağda Th1, Th2, Th17, Treg hücre sitokinleri, kemokinler ve diğer proenflamatuvar sitokinler yer almaktadır (Zhou, Chen, Zhen ve Lu, 2012).

Sitokin sinyal yolları bloke edilerek tedavi açısından önemli sonuçlara ulaşılabilir. Bugüne kadar bazı sitokinler ve *Infliximab* (insan-fare kimerik anti-TNF- α monoklonal antikoru), *Anakinra* (rekombinant glikolize olmayan insan IL-1 reseptör antagonisti) gibi bazı sitokin bloke edici ajanlar BH'nın tedavisinde kullanılmıştır. IFN- α , 1980 yılından beri üveiti olan hastalarda kullanılmaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda; IL-6, interferon gama ile indüklenen protein (İP)-10 santral sinir sistemi tutulumu olan hastalarda kullanılmış, IL-8, RANTES, makrofaj enflamatuvar/inhibitör protein-1 (MIP-1) α 'nın hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu rapor edilmiş, IL-10'un hastalık aktivitesi ile negatif ilişkili olduğu ve koruyucu olarak rol oynadığı gösterilmiştir. Yapılan genetik çalışmalar, IL-1, TNF- α , IFN- γ , IL-12 ve IL-18'in BH ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Zhou ve diğerleri, 2012). Birçok başka araştırmacı Behçet hastalarının serum örneklerinde saptanabilir düzeydeki farklı sitokinler için çelişkili sonuçlar

rapor etmiştir. Bunun nedeni ise lokal olarak aktif olup sistemik düzeyleri ölçülen sitokinlerin geçici olarak salınan ve çok kısa yarı ömürlü küçük moleküller olmalarıdır (Zierhut ve diğerleri, 2003).

Proenflamatuvar sitokinler

İL-1

İL-1 ilk olarak endojen ateş yapıcı bir protein olarak tanımlanmış ve "insan lökosit pirojeni" olarak adlandırılmıştır. İL-1, İL-1 α ve İL-1 β olmak üzere iki majör proteinden oluşmaktadır (Dinarello, 2009). Bugün İL-1 ailesinde 11 sitokin bulunmaktadır. İL-1 α ve İL-1 β minimal sekans homolojisine sahip olmalarına rağmen biyolojik fonksiyonları benzerdir. Bununla birlikte lokalizasyon, olgunlaşma ve sekresyonlarında farklılıklar bulunur. İL-1, temel fonksiyonları TNF'ye benzeyen, enfeksiyonlara ve diğer uyarılara karşı konak savunmasında yer alan başlıca sitokindir. Doğal immünite ve enflamasyonda TNF ile birlikte görev görür (Abbas, 2007). İL-1 α biyolojik olarak aktif olmasına rağmen İL-1 β 'nin biyolojik olarak aktif forma geçmesi için kaspaz-1 tarafından parçalanması gerekmektedir. İL-1 α ve İL-1 β , İL-1 tip I reseptörüne (İL-1RI) bağlanarak benzer etkiler gösterirler. İL-1 ailesinin bu üyeleri ayrıca bir tuzak (decoy) reseptörü olan, İL-1 tip II reseptörüne (İL-1RII) bağlanırlar, bu reseptör sinyalizasyonda yer almaz. İL-1 güçlü bir proenflamatuvar sitokin olup endojen pirojen olarak görev görür (Abbas, 2007). 1990 yılından beri yapılan çeşitli çalışmalarda Behçet hastalarında İL-1 düzeyi yüksek olarak bulunmuştur (Hamzaoui, Hamza ve Ayed, 1990). İL-1 sınıfı sitokinler İL-1 α , İL-1 β ve İL-1 reseptör antagonisitini (İL-1Ra) içermektedir. Karasneh ve Akman tarafından yapılan iki çalışmada İL-1 polimorfizminin hastalığın başlaması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Akman ve diğerleri, 2008). Sonuç olarak; gen polimorfizminin hastalık mekanizmasında yer aldığı ve bunun da İL-1 ekspresyonunda artışa neden olduğunu gösterilmiştir. Rekombinan bir İL-1Ra olan *Anakinra* glukokortikoid ve/veya anti-romatizmal ilaçlara dirençli hastalarda fayda sağlamaktadır (Botsios, Sfriso, Furlan, Punzi ve Dinarello, 2008).

TNF- α

TNF- α , akut enflamatuvar yanıtın ana mediyatörüdür; asıl kaynağı aktive mononükleer fagositlerdir. Ana işlevi; nötrofillerin ve monositlerin mikroorganizmaları yok etmek üzere enfeksiyon alanına göçünü sağlamak ve şiddetli enfeksiyonlarda Fas-ligand (FasL) aracılığı ile apoptozu uyarmaktır (Abbas, 2007). TNF- α , birçok akut ve kronik enflamatuvar hastalıkta lenfositler ve retiküloendotelyal hücreler tarafından salınan ve bu enflamatuvar hastalıkların patogenezinin sorumlu tutulan proenflamatuvar bir sitokindir (Oztas, Onder, Gurer, Bukan ve Sancak, 2005). İL-1 sınıfı sitokinlere benzer olarak TNF- α da, BH'nın patogenezindeki rolü en fazla araştırılan sitokinlerden bir tanesidir. BH'ndaki enflamasyonun TNF- α dahil Th1 lenfositlerinden kaynaklı sitokinler (İL-6, İL-12, İFN- α) tarafından gerçekleştirildiği düşünülmektedir (Gul A, 2001; Hamzaoui ve diğerleri, 2002). Hastalık aktivitesinin dolaşımdaki monositlerin direkt aktivasyonu sonucunda salınan proenflamatuvar mediyatörler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Evans, Jellis, Hughes, Remick ve Friedland, 1998). Bir çalışmada BH'nın püstüler lezyonlarından elde edilen CD8⁺T hücre dizilerinin TNF- α mRNA üretebildikleri (Mochizuki, Morita, Yamamoto ve Yamana, 1997), başka bir çalışmada ise anti-TNF- α antikorları ile tedavi edilen BH'nda üveit, intestinal ülserler ve orogenital ülserlerde tedavinin etkili olduğu ve TNF- α 'nın BH patogenezinde yer aldığını göstermiştir (Hassard, Binder, Nelson, Vasilias, 2001; Robertson ve Hickling, 2001; Sfikakis, Theodossiadis, Katsiari, Kaklamantis ve Markomichelakis, 2001). Behçet hastalarına ait CD4⁺T hücrelerin *İnfliximab* ile kültürü yapıldığına; Th17 polarizasyonunun ve ROR γ t Th17 transkripsiyon faktörünün azaldığı, sonuç olarak TNF- α 'nın, Th17 hücre farklılaşmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu veriler anti-TNF- α tedavisi ile Th17 farklılaşmasının inhibisyonunun Behçet hastalarını koruyabileceğini düşündürmektedir (Sugita, Kawazoe, Imai, Yamada, Horie ve Mochizuki, 2012).

İL-6

İL-6, pleiotropik proenflamatuvar bir sitokin olup immün düzenleme, hematopoez, enflamasyon ve onkogenezinde birçok biyolojik etki göstermektedir. İL-21 de, İL-6'ya benzer şekilde, Transforme Edici Büyüme Faktörü (TGF)- β ile birlikte Th17 farklılaşmasını uyarır (Kimura ve Kishimoto, 2010); asıl olarak mononükleer fagositler, aktif astrositler ve T

hücreleri tarafından salınır. Yapılan birçok çalışmaya göre, BH'nda İL-6'nın hastalık aktivitesi belirteci olarak kabul edilmesi önerilmektedir (Akdeniz, Esrefoğlu, Keles, Karakuzu ve Atasoy, 2004). İL-6'nın santral sinir sistem tutulumu olan hastalarda önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Çin'de yapılan ve 1992'de yayınlanan bir çalışmada, santral sinir sistemi tutulumu olan Behçet hastalarında aktif fazda serebrospinal sıvılarında İL-6'nın önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (Wang, Chuang ve Chen, 1992). Son yıllarda yapılan çalışmalar İL-6'nın İL-17 yapan Th17 hücreler ile regülatör T hücreler (Treg) arasındaki dengenin düzenlenmesinde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. İL-6, TGF- β ile birlikte naif T hücrelerden Th17 farklılaşmasını uyarırken, ancak TGF- β ile uyarılan Treg farklılaşmasını ise inhibe eder (Kimura ve Kishimoto, 2010). İL-6 aktivitesinin kontrolü bazı otoimmün ve enflamatuvar hastalıkların tedavisinde etkili bir yaklaşımdır. *Tocilizumab*, İL-6 reseptörüne karşı geliştirilmiş insanlaştırılmış (humanize) bir monoklonal antikor olup, santral sinir sistemi tutulumu olan Behçet hastalarında uygun bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir, ancak henüz yapılmış bir vaka çalışması bulunmamaktadır (Borhani ve Safari, 2008). Yamakawa ve ark. tarafından, aktif Behçet hastalarında artmış İL-6 gen ekspresyonu ve hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinden elde edilen kültür süpernatantında yüksek İL-6 düzeyleri tespit edilmiştir. Daha önce yapılan diğer çalışmalarda da aktif Behçet hastalarında inaktif ve/veya sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek İL-6 serum düzeyleri tespit edilmiştir (Sun ve diğerleri, 2009).

Th1 hücreler ve Th1 sınıfı sitokinler

Th1 hücreler hücresel immün yanıtta sorumludur (Abbas, 2007). Geleneksel olarak, BH Th1 ilişkili enflamatuvar hastalık olarak bilinmesine rağmen, prospektif çalışmalar, Th17 hücrelerinin patogeneizde yer alan önemli hücreler olduğunu öne sürmektedir, ayrıca genom bazlı bazı çalışmalarda da bu görüş doğrultusunda sonuçlar elde edilmiştir (Remmers ve diğerleri, 2010).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar hem Th1 hem de Th17 hücrelerin BH gelişimi için kritik olduğunu göstermektedir (Na, Park M, Park S, Lee, 2013). Farklı otoimmün hastalıkların patogeneizinde bozulmuş bir Th1/Th2 dengesi rapor edilmiştir (Ahmed ve diğerleri, 2004). Aktif Behçet hastalarının lezyonlarında, periferik kanlarında, mononükleer hücrelerin

sitoplazmasında, poliklonal olarak uyarılan periferik kan mononükleer hücrelerin hücre kültür süpernatantlarında, Th1 sitokin yapımı artmış olarak tespit edilmiştir (Ahmed ve diğerleri, 2004; Frassanito, Dammacco, Cafforio ve Dammacco, 1999; Yamaguchi ve diğerleri, 2010). Bunun yanı sıra, aktif hastaların periferik kanlarında Th1 hücrelerin kemokin ekspresyonunda da artış tespit edilmiştir (Ahmed ve diğerleri, 2004; Houman ve diğerleri, 2004). Oral ve genital ülserleri, psödofollikülitleri, paterji testi lezyonları ve gastrointestinal tutulumu olan Behçet hastalarında; İFN- γ , İL-8, İL-12 ve Th1 kaynaklı kemokin reseptörleri (CCR5, CXCR3) ve Monosit Kemoatraktan Protein (MCP)-1 artışı rapor edilmiştir (Ahmed ve diğerleri, 2004; Ferrante ve diğerleri, 2010). Üveitli ve stomatitli hastalarda da Th1 baskınlığı gözlenmektedir (Shimizu, Yoshikawa, Takada, Hirotsu ve Suzuki, 2010).

Th1 sınıfı sitokinler

Alayh ve ark. tarafından yapılan tek nükleotid polimorfizm çalışmalarında Th1 sınıfı sitokinlerin BH ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (Alayli ve diğerleri, 2007). Birçok çalışmada Behçet hastalarında İL-18, İFN- γ , İL-12 Th1 sitokinlerinde artış görülmüştür (Altenburg ve diğerleri, 2006).

İL-12 ve İFN- γ

İL-12 ilk olarak NK uyarıcı faktör olarak tanımlanmıştır. İL-12, heterodimerik yapıda olup p35 ve p40 zincirlerinden oluşur (Kobayashi ve diğerleri, 1989). İL-12 hücre içi mikroorganizmalara karşı erken immün yanıtın oluşturulmasında bir aracı ve kazanılmış hücrel immün yanıtın başlatılmasında anahtar sitokindir. Esas işlevi; NK hücre aktivasyonu ve İFN- γ uyarımı sonucu Th1 polarizasyonuna yönlendirmedir (Abbas, 2007). İL-12, aktif monosit, makrofaj, nötrofil, mikrogliya ve dendritik hücreler tarafından yapılmakta; İL-12R β 1 ve İL-12R β 2 alt-ünitelerinden meydana gelen heterodimerik yapıdaki bir reseptöre bağlanmaktadır (Abbas, 2007). Her reseptör alt-ünitesi aktif T hücreler, NK hücreler, dendritik hücreler ve B hücre dizilerinde eksprese edilmektedir. İL-12 indirekt olarak makrofajların antimikrobiyal, antiparaziter ve antitümör aktivitesini ve NK hücrelerin sitolitik aktivitesini uyarmaktadır (Hsieh ve diğerleri, 1993).

İFN- γ , makrofaj ve dendritik hücrelerden salınan İL-12 ve İL-18 etkisi ile NK, CD4 ve CD8 T hücrelerden salınmaktadır. Antijene özgül CD4 T hücreleri, İFN- γ 'nın en önemli *in vivo* kaynağını oluşturmaktadır (Torrado ve Cooper, 2013). İFN- γ , Th1 yanıtının gelişmesinde, B hücrelerde IgG2a izotip dönüşümünde, sınıf I ve II MHC proteinlerinin ekspresyonunda ve antijen sunumunda görev almaktadır (Akkoc, Koning, Ruckert, Barlan ve Akdis, 2008).

İL-12 ve İFN- γ , Th1 sınıfı sitokinler olup şimdiye kadar yapılan çalışmalar BH'nda önemli bir rol oynadıklarını göstermiştir. Belguendouz ve ark. tarafından yapılan çalışmada, üveitli hastalarda İL-12 ve İFN- γ 'nın arttığını ve İL-12 artışının İFN- γ ile kıyaslandığı zaman daha spesifik olduğu bildirilmiştir (Belguendouz ve diğerleri, 2008). Ahn ve ark.'nın çalışmasında ise üveiti olan hastalardaki İFN- γ düzeyinin diğer hastalıklara bağlı olarak gelişen üveitli hastalardan daha yüksek olduğu bildirilmiş, bu nedenle İFN- γ 'nın da üveiti olan Behçet hastalarında önemli bir rol oynadığı düşünülmüştür (Ahn, Yu, Chung ve Park, 2006). Frassanito ve ark. antijen sunucu hücreler tarafından yapılan artmış İL-12 düzeylerinin Th1 tipi yanıtıdan sorumlu olduğu; bu nedenle antijen sunucu hücrelerin BH patogeneğinde rol oynayabileceğini bildirilmiştir (Frassanito ve diğerleri, 1999). Kobayashi ve ark. vasküler tutulumu olan 6 hastada vasa vasorum etrafında lenfositlerin varlığını ve İL-1 α , TNF- α ve İFN- γ gibi proenflamatuvar sitokin ekspresyonunu tespit etmişlerdir (Kobayashi ve diğerleri, 2000). Ben Ahmed Behçet hastalarının kutanöz ülserlerinden elde edilen deri biyopsi örneklerinde İL-8, MCP-1, İFN- γ ve İL-12 ekspresyonunda artış olduğunu tespit etmiştir. Çalışmalar aktif hastaların lezyonlarında İL-12, İL-18 ve İFN- γ düzeyinin yüksek olduğunu göstermektedir (Ahmed ve diğerleri, 2004).

İL-18

İL-18, İL-1 ailesinden proenflamatuvar bir Th1 sitokini olup yardımcı T hücreler, makrofajlar, Kupffer hücreleri, keratinositler, osteoblastlar, astrositler ve dendritik hücreler tarafından yapılmaktadır (Okamura ve diğerleri, 1995). Yapısal olarak İL-1'e benzeyen İL-18, biyolojik olarak inaktif bir prekürsör olarak sentezlendikten sonra kaspaz-1 ile parçalanarak biyolojik olarak aktif hale gelir (Arend, Palmer ve Gabay, 2008). T hücre ilişkili enflamasyonlarda İL-18, hücreleri uyarak İL-6, İL-12 ve İFN- α gibi sitokinlerin salınmasını uyarır (Oztas ve

diğerleri, 2005). İL-18 NK hücrelerini aktive ederek İFN- γ salınmasını uyarır, İFN- γ ise T hücreleri uyararak İL-12 ve İFN- γ yapımını aktive ederken İL-10 oluşumunu baskılar.

Sonuç olarak; İL-18 Th0'ın Th2 yerine Th1'e dönüşmesini uyarır. Oztas ve ark., Behçet hastalarında İL-18 düzeyinin arttığını, bu artışın TNF- α ile ilişkili olduğunu ve hastalıkta Th1 sınıfı stokinlerin önemli bir rol oynadığını rapor etmişlerdir (Oztas ve diğerleri, 2005). Musabak ve ark ise, İL-18'in hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu, İL-18 düzeyinin remisyon fazındaki hastalarda bile sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu böylece İL-18'in hem hastalığın başlangıç aşamasında hem de aktif dönemde önemli bir rol oynadığını bildirmişlerdir (Musabak ve diğerleri, 2006).

Th2 hücreler ve Th2 sınıfı sitokinler

Th2 hücreler hümmoral immün yanıtın sorumludur. Th2 yanıtının Th1 yanıtına zıt yönde olduğu belirtilmektedir (Abbas, 2007). Oral mukoza antijenlerine karşı artmış hücresel sitotoksiste ve immün kompleks yanıtı BH'nda hem Th1 hem de Th2 tipinde immün yanıt olduğu görüşünü desteklemektedir (Türsen, 2009).

Th2 sınıfı sitokinler

Th2 sitokinleri Th1 yanıtına zıt yönde bir immün yanıt oluştururlar. BH'nda Th2 lenfositler ve sitokinleri ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda sayıca azalmış CD8⁺T lenfositlerin İL-4 ve İL-10 ürettiği bildirilirken, diğer bazı çalışmalarda ise CD8⁺T hücre sayısının ve İL-4, İL-6, İL-10 ve İL-13 düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Bu veriler dolaşımda azalmış CD4/CD8 T hücre oranını göstermektedir (Türsen, 2009). Daha önceki çalışmalarda, Behçet hastalarında eritema nodozum deri lezyonlarında İFN- γ oluşturan hücreler tespit edilirken, İL-4 oluşturan hücrelere nadir olarak rastlanılmıştır. Diğer bazı çalışmalarda ise sağlıklı kontroller ve Behçet hastaları arasında İL-4 düzeyinde herhangi bir fark saptanmamıştır. Bu durum Behçet hastalarında immünolojik olarak Th17 ve Th1'in rol aldığını göstermektedir. Th2 yanıtı ile ilgili veriler ise çelişkilidir (Nagafuchi ve diğerleri, 2005).

İL-10

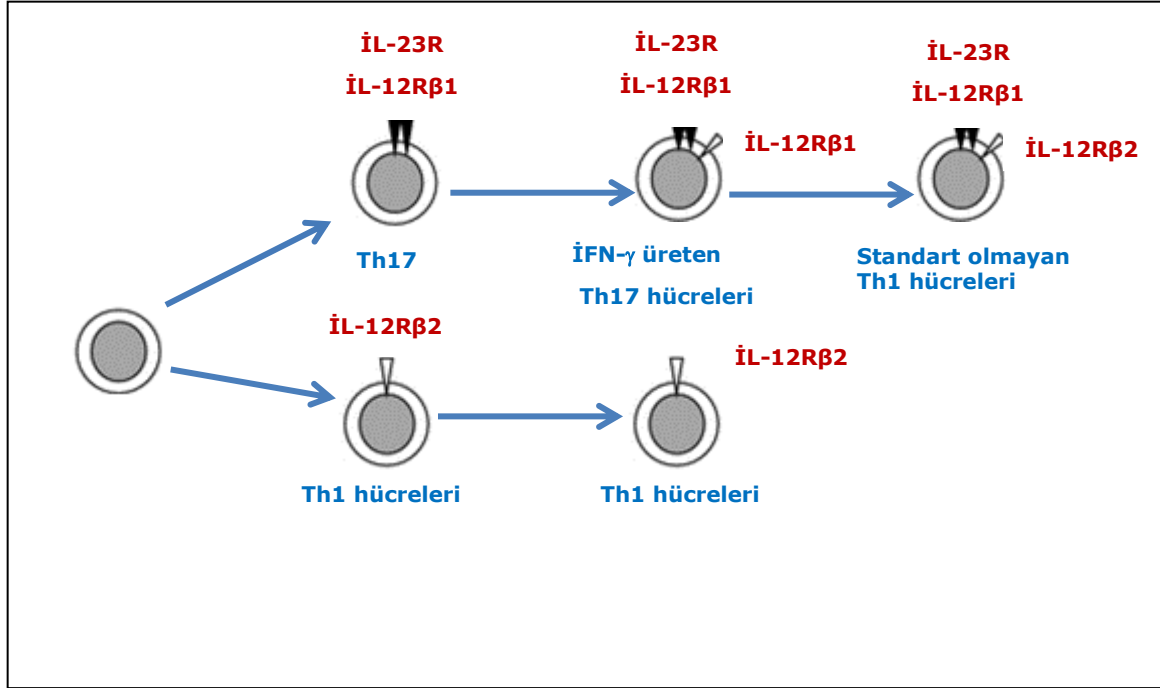
İL-10, Th2 sınıfı anti-enflamatuvar bir sitokin olup Th1 kaynaklı immün yanıtı ve makrofajların antijen sunma kapasitelerini baskılar. İL-10, T hücreler üzerindeki baskılayıcı etkisine ek olarak, B hücre farklılaşması ve çoğalmasını uyarır ve IgG4 oluşumunu artırır (CA. Akdis ve M. Akdis, 2009). Başlıca üretim kaynakları, monositler, tip 1 regülatör T (Tr1) hücreler, B hücreler, NK hücreler, makrofajlar ve dendritik hücrelerdir (Deniz ve diğerleri, 2008). İL-10, iki alt-üniteden oluşur ve homodimer olarak salınır (Vieira ve diğerleri, 1991). İL-10 birçok proenflamatuvar sitokin, kemokin ve kemokin reseptörünün ekspresyonunu inhibe eder (Malefyt, Abrams, Bennett, Figdor ve De Vries, 1991). Kendisinden önce yapılan çalışmalarda BH'nda Th1 ilişkili sitokinlerin önemli rol oynadığı bildirilmişti ancak Ben Ahmed'in çalışmasında, aktif Behçet hastalarında İL-4'ün sabit düzeyde kalmasına rağmen İL-10 artışının İFN- γ ile kıyaslanabilir düzeyde olduğunu ve İL-10 dışında diğer Th2 sitokinlerinin hastalık patogenezinde yerinin olmadığı bildirmiştir (Ahmed ve diğerleri, 2004). Belguendouz ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise İL-10 artışının İFN- γ etkisini antagonize ederek koruyucu bir role sahip olduğu düşünülmüştür (Belguendouz ve diğerleri, 2011). Dalghous ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise beklenmeyen sonuçlardan biri BH'nda Th1 ilişkili sitokinler kadar olmasa da Th2 ilişkili sitokinlerden İL-4 ve İL-10'un da artmış olarak bulunmasıdır. Güçlü bir Th1 sitokin yanıtı ile birlikte düşük düzeyde Th2 sitokin yanıtı olması, BH'nda karmaşık bir immün yanıt olduğunu düşündürmektedir (Dalghous ve diğerleri, 2006).

Th17 hücreler ve Th17 sınıfı sitokinler

Th17 hücreleri son zamanlarda izole edilen, birçok otoimmün/otoenflamatuvar hastalıktan sorumlu tutulan, İL-17A (İL-17), İL-17F, İL-6, İL-8, TNF- α , İL-22 ve İL-26 sekresyonu ile karakterize bir T hücre alt-tipidir (Burgler ve diğerleri, 2009). Th17 hücreler, ekstraselüler bakteri ve funguslara karşı immün yanıtın ve mukozal immüniteden sorumludur (Hamzaoui ve diğerleri, 2011 a). Önceleri Th17 ve Th1 hücrelerin ilişkili hücreler olduğu ve ortak "pre-Th1" hücreden köken alarak sitokin ortamına (*milieu*) bağlı olarak ya Th1 ya da Th17 hücrelerine farklılaştığı düşünülmekteydi. Şimdiye kadar yapılan araştırmalar sonucunda Th17'nin farklı bir T hücre alt-tipi olduğu, Th1 ve Th2 ile ilişkisi olmadığı tespit

edilmiştir. STAT-3 ve retinoik asit ilişkili *orphan* reseptör γ t (ROR γ t) ve α (ROR α) Th17 farklılaşmasında yer alan başlıca transkripsiyon faktörleridir (Chen ve diğerleri, 2011). STAT3, İL-6 ile uyarılan ROR γ t ve ROR α ekspresyonunu ve Th17 oluşumunu uyarır (Abbas, 2007). STAT3'ün aksine STAT1 aktivasyonu Th17 gelişimini inhibe etmektedir (Kimura, Naka ve Kishimoto, 2007). İL-27 ve İFN- γ , Th17 gelişimini STAT1 bağımlı olarak engellemektedir (Batten ve diğerleri, 2006). İL-2 ise Th17 gelişimini STAT5 yolağı ile inhibe etmektedir. Böylece farklı sitokin aileleri tarafından aktive edilen STAT ailesi üyelerinin Th17 gelişiminde hem pozitif hem negatif etkilerinin olduğu görülmüştür (Kimura ve Kishimoto, 2010). İL-6 sinyalinin Foxp3 aracılı ROR γ t supresyonunu bloke ettiğine inanılmaktadır, böylece Treg hücreleri yerine Th17 hücre oluşumu gerçekleşir (Chen ve diğerleri, 2011). Th17 ve Foxp3+ Treg ve Tr1 hücreleri fonksiyonel olarak farklı T hücre alt tipleri olmasına rağmen bazı ortak özellikleri bulunmaktadır. Bağırsaklarda serbest olarak bulunmaları, her iki hücre tipinin farklılaşmasında TGF- β 'nın yer alması ve hem Th17 hem de Tr1 hücrelerinin CD49b ve yüksek düzeyde transkripsiyon faktörü AhR eksprese etmeleri en önemli ortak özellikleridir (Gagliani ve diğerleri, 2015).

Behçet hastalarında, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında Th17/Th1 oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur. *In vivo* ve *in vitro* çalışmalar sonucunda; Th17 hücre fenotipinin stabil olmadığı (Şekil 2.4.), “İFN- γ üreten Th17 hücrelere” dönüştükten sonra “standart olmayan Th1 hücrelere” dönüşebileceği bildirilmiştir. Bu iki hücre tipinin, Th17 hücrelere göre daha patojenik olup enflamatuvar lezyonlara daha yüksek afinitesinin bulunduğu bildirilmiştir (Annunziato, Cosmi, Liotta, Maggi ve Romagnani, 2012; Muranski ve Restifo, 2013).



Şekil 2.4. Th17 ve Th1 hücre farklılaşması ve fenotipik plastisite (Annunziato ve diğerleri, 2012'den; Muranski ve Restifo, 2013'den alınmıştır)

Aktif BH'nda son zamanlarda yapılan çalışmalarda Th17 düzeyinde artış ve Treg düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Th17 hücre düzeyleri hastalık aktivitesi ile uyumlu bulunmuştur. *In vitro* koşullarda CD4⁺T hücrelerin İL-21 ile uyarılması sonucunda Th1 ve Th17 farklılaşmasında artış, Treg hücre sıklığında azalma olduğu görüldü. Bu çalışmada Th1/Th2 oranında bir değişiklik tespit edilmedi (Geri ve diğerleri, 2011). İL-21 Th17 ve Th1 yollarını aktive ettiği için İL-21'in bloke edilmesi BH'nın tedavisinde umut verici görünmektedir (Liu, Yang, Wang, Li, Kijlstra, 2011). Th17 hücrelerin direkt olarak enflamatuvar İL-17 ailesinden sitokinlerin sekresyonu yoluyla mı yoksa indirekt olarak otoimmün T ve B hücreleri aktive ederek mi yer aldığı net değildir. Th17 hücreleri multisistemik enflamasyonda yer alması ve plastisitesi nedeniyle BH'nın immünoopatogenezinde anahtar role sahiptir. Th17 sitokin sekresyonunun bloke edilmesi ile gelecekte otoimmün hastalıkların tedavisine önemli katkılar sağlanacağı düşünülmektedir. Treg hücrelerinin stabil kalmasını sağlayan ve Th17 hücrelerine dönüşmesini önleyen faktörler, tedavi yaklaşımlarında ümit verici olabilir (Hamzaoui K ve Hamzaoui A, 2012).

Th17 sınıfı sitokinler

İL-17 ve İL-23

İL-17, pleotropik enflamatuvar bir sitokin olup bazı proenflamatuvar sitokinleri ve kemokinleri uyararak nötrofil göçüne neden olur ve bunun sonucunda bazı patolojik bozukluklar ortaya çıkar (Kimura ve Kishimoto, 2010). İL-17 sınıfı farklı bir sitokin ailesi olup, diğer bilinen sitokin veya proteinlerle herhangi bir sekans benzerliği içermez (Akdis ve diğerleri, 2011). İL-17 sınıfı sitokinler, İL-17A, İL-17B, İL-17C, İL-17D, İL-17E (İL-25) ve İL-17F'yi içermektedir. İL-17A, alerji ve otoimmün hastalıkların gelişiminde rol oynar; aktif CD4⁺Th17 hücreleri tarafından yapılır fakat çeşitli çalışmalarda CD8⁺ T, $\gamma\delta$ T ve NK hücreler ile nötrofiller (Schmidt-Weber, M. Akdis ve CA. Akdis, 2007); epitelyal, vasküler endotelyal, miyelomonositik ve kemik iliği stromal hücreleri ile B lenfositler ve fibroblastlar tarafından da üretildiği saptanmıştır (Moseley, Haudenschield, Rose ve Reddi, 2003). İL-17A, akciğer, dalak, böbrek ve karaciğerde de yapılır (Yao ve diğerleri, 1995). İL-17B ve İL-17C'nin fonksiyonları henüz tam olarak bilinmemektedir. İL-17C'nin proenflamatuvar sitokinleri ve metalloproteaz oluşumunu uyardığı düşünülmektedir (Kimura ve Kishimoto, 2010). İL-17D, "İL-22" olarak da bilinmekte; iskelet kaslarında, beyin, adipoz doku, kalp, akciğer ve pankreasta yüksek oranda (Starnes, Broxmeyer, Robertson ve Hromas, 2002); kemik iliği, fetal karaciğer, dalak, lenf düğümü, plasenta, böbrek, timus, tonsiller, dinlenme halindeki CD4⁺T hücreler ve dinlenme halindeki B hücrelerde ise daha düşük düzeylerde üretilmektedir (Akdis ve diğerleri, 2011). İL-17 ailesi üyeleri arasında İL-17A ve İL-17F en yüksek homolojiye sahip olup, protein düzeyinde %50 benzerlik gösterirler (Starnes ve diğerleri, 2001). İL-17F, İL-17A ile aynı reseptöre (İL-17RA) ama daha düşük afinite ile bağlanmaktadır (Hymowitz ve diğerleri, 2001). İL-17F'nin iki izoformu bulunmakta ve her biri aktif Th17 hücreler tarafından üretilmektedir (Harrington ve diğerleri, 2005). İL-17F, İL-17A'ya benzer olarak birçok hücre tipine etki ederek benzer proenflamatuvar sitokinleri ve kemokinleri uyarmakta (Akdis ve diğerleri, 2011) ve mukozal immün yanıtta yer almaktadır (Iwakura, Y, Ishigame, Saijo ve Nakae, 2011). Kore'de yapılan başka bir çalışmada ise, İL-17F A126G nükleotid polimorfizminin Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu ancak daha ileri çalışmaların yapılması gerektiği rapor edilmiştir (Jang ve diğerleri, 2008).

Th17 farklılaşmasında, naif T hücrelerin İL-1 β , İL-6, İL-23 ve TGF- β ile uyarılması gerekmektedir (Burgler ve diğerleri, 2009). İL-17 farklı proenflamatuvar sitokinleri ve kemokinleri uyararak enflamasyona neden olmakta; İL-1, TNF- α , İL-6, İL-8 ve prostaglandin (PG)-E2 sekresyonunu düzenlemektedir. İL-17 ayrıca CXC kemokin sekresyonunu da artırmaktadır: Bu nedenle nötrofil göçüne neden olur ve nötrofil aracılı enflamatuvar yanıtı düzenler. Th17 hücreleri, T hücre alt popülasyonu içinde nötrofil aktivitesi üzerinde en belirgin etkiye sahip hücrelerdir (Furuzawa- Carballada ve diğerleri, 2007).

Th17 hücreleri muhtemelen BH'nın enflamatuvar yanıtında yer almaktadır. Behçet hastalarında yüksek İL-17 düzeyi ilk defa Hamzaoui tarafından ortaya atılmıştır (Hamzaoui ve diğerleri, 2002). BH'nda nötrofil aktivitesinin artmış olduğu bilinmektedir. Th17 farklılaşmasında yer alan İL-6, İL-1 ve TNF- α gibi bir takım sitokinler de BH'nda yüksek düzeyde tespit edilmiştir (Akman, 2007). Yapılan araştırmalar, fare Th1 modellerinde Th17 hücrelerin İFN- γ üreten T hücrelere dönüşebileceğini göstermiştir ve bu nedenle bunlara "Th1-benzeri hücreler" denmektedir (Bending ve diğerleri, 2009). İL-17'in ülseratif kolit, romatoid artrit, astım ve BH'nda sağlıklı kontrollere göre arttığı gözlenmiştir (Hamzaoui ve diğerleri, 2002). İL-17A düzeyleri aktif BH'nda artış göstermektedir, bu durum Th17 hücrelerinin akut ataklarda önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Ekinci, Alpsoy, Karakas, Yılmaz ve Yegin, 2010).

İL-23, İL-12 ile p40 altünitesini paylaşan proenflamatuvar bir sitokindir. Esas olarak antijen sunan hücreler tarafından oluşturulmakta ve Th17'nin uyarılmasında işlev görmektedir. Ayrıca bellek (hafıza) T hücrelerin çoğalmasına neden olmaktadır (Hamza, Barnett ve Li, 2010; Parham C ve diğerleri, 2002). İL-23, asıl olarak antijen sunan dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından yapılır (Langrish ve diğerleri, 2005). İL-23'ün ilk önce naif T hücrelerinden Th17 farklılaşması için gerekli olduğu rapor edilmiş, daha sonra İL-23R'nin naif T hücrelerde eksprese edilmediği gösterilmiştir. Bunun yerine İL-23'ün, TNF- α gibi, Th17 hücreler için hayatta kalma (*survival*) sinyali olarak görev gördüğü bildirilmiştir (Kimura ve Kishimoto, 2010). İL-23, İL-6 ve TGF- β birlikte, Th0'ın Th17'ye farklılaşmasını uyarır. Th17 hücreler İL-17A, İL-17F, TNF- α ve İL-1 sitokinleri salarak proenflamatuvar reaksiyonlara neden olur. Manel'in çalışmasında İL-2, İL-1 β , İL-23 ve anti CD-3/28'in de Th0 hücreleri Th17 hücrelere farklılaştırabileceği belirtilmektedir (Manel, 2008). Çin'de yapılan bir çalışmada

Behçet hastalarında İL-23 ve İL-17A'da artış olduğu ancak İFN- γ 'da artış olmadığı ve bu sitokinlerin sadece periferik kanda değil ayrıca gözdeki aköz sıvıda da tespit edildiği, böylece söz konusu sitokinlerin üveit patogeneğinde yer aldığı bildirilmiştir (Chi ve diğerleri, 2010). Türkiye'de ve Japonya'da yapılan diğer çalışmalar da, İL-17 ve İL-23'ün önemini ortaya koymaktadır (Hamzaoui ve diğerleri, 2011 a). Wei Chi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise, İL-17'nin özellikle CD4⁺CD45RO⁺ ve CD8⁺CD45RO⁺ hafıza T hücreleri tarafından üretildiği ve ayrıca İL-23'ün İL-17 yapımını arttırdığı ancak İFN- γ 'nın azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgular İL-23 ve İL-17'nin BH'ndaki enflamasyon ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Diğer bir önemli bulgu ise bu çalışmada İL-17 oluşturan CD4⁺CD45RO⁺ ve CD8⁺CD45RO⁺ T hücrelerin üveitli Behçet hastalarında üveiti olmayan Behçet hastalarına ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmasıdır (Chi ve diğerleri, 2008). Xiaoli ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, İFN- α 'nın İL-17 ekspresyonu üzerindeki inhibitör rolünün kısmen artmış İL-10 ekspresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Xiaoli, Peizeng, Chaokui, Fuzhen ve Aize, 2011). İL-17 ve İL-23 düzeyleri BH, aktif üveiti olan VKH (Vogt-Koyanagi-Harada), psöriazis, enflamatuvar bağırsak hastalığı, sklerit ve üveit olgularında da yüksek bulunmuştur (Chan ve diğerleri, 2006). Tüm bu immün kökenli hastalıklar farklı klinik bulgulara ve patolojik özelliklere sahip olup farklı otoantijenler taşımaktadırlar. Bu hastalıklarda İL-23/İL-17 ortak bir yolak olarak görünmektedir. Genetik çalışmalarda, İL-23R-İL12RB2 ve İL-10 lokusunun BH için duyarlılık lokusu olduğu bildirilmiştir (Mizuki ve diğerleri, 2010; Remmers ve diğerleri, 2010). Son yıllarda yapılan çalışmalar oküler enflamasyonlu ve deri lezyonu olan hastalarda Th1/Th17 tipinde immün yanıtın baskın olduğunu ve muhtemelen İL-23/İL-23R yolağının da hastalıkta yer aldığını düşündürmektedir (Sugita ve diğerleri, 2012).

Regülatör T (Treg) hücreler

Treg hücreler CD4, CD25 ve Foxp³ transkripsiyon faktörü ekspresyonu ile karakterizedir ve otoimmün hastalıklara karşı korumada ve immün dengenin sağlanmasında önemli bir role sahiptir (Miyara ve Sakaguchi, 2011). Birçok Treg hücre çeşidi olmasına rağmen "doğal regülatör T (nTreg)" ve "indüklenebilen regülatör T (iTreg)" hücreler en iyi tanımlanan hücre alt-tipleridir (Kimura ve Kishimoto, 2010). nTreg hücreler timustan gelişir ve Foxp3 transkripsiyon faktörü ekspresyonunu kazanır. iTreg hücreler periferde naif T hücrelerden

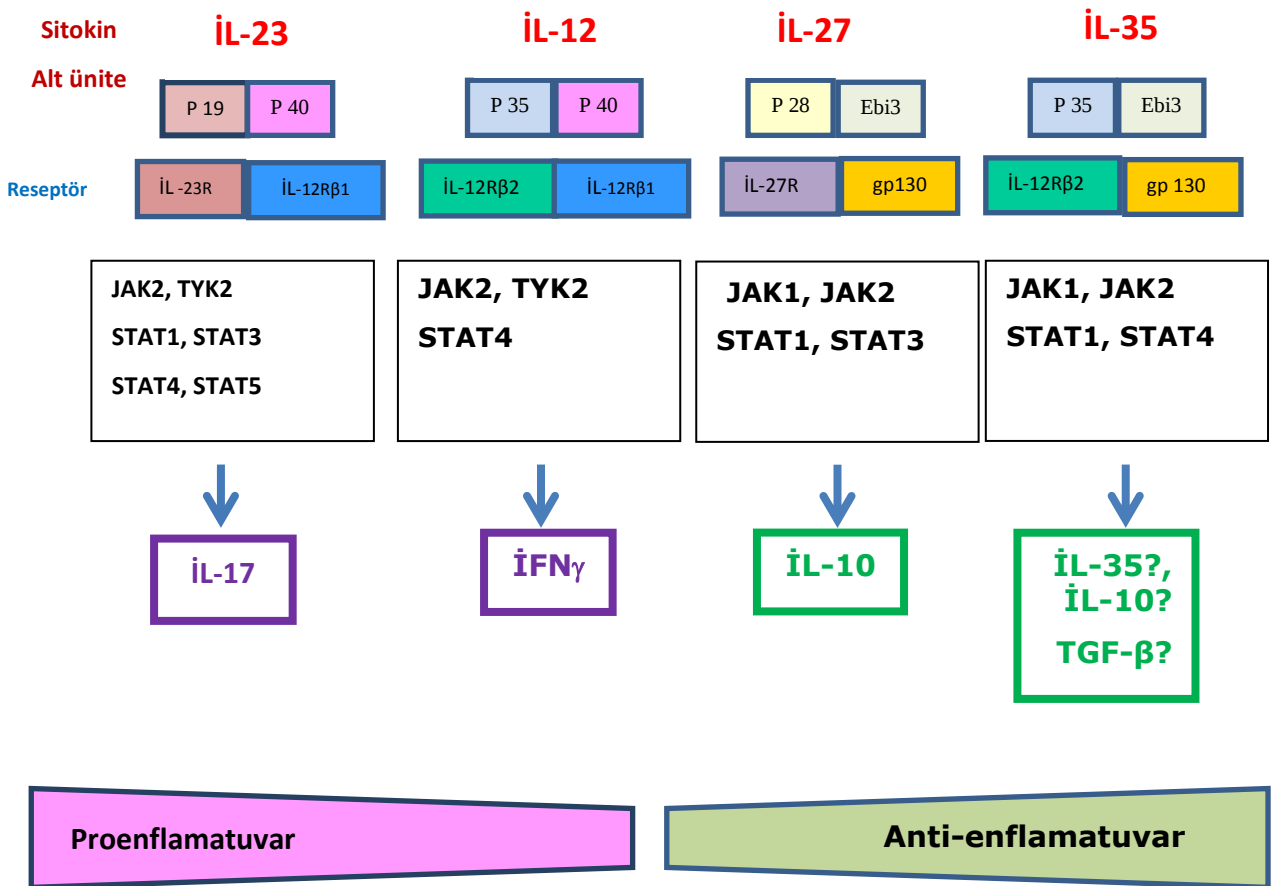
veya *in vitro* olarak antijenler ve TGF- β ile uyarım sonrasında gelişirler (Chen ve diğerleri, 2003). iTreg hücreler İL-35, TGF- β , İL-10 gibi bazı anti-enflamatuvar sitokinler üretir ve immün yanıtı baskılar fakat bazen transformasyona uğrayarak patojenik efektör T hücrelere dönüşürler (Shimizu ve diğerleri, 2010). nTreg ve iTreg hücrelere ek olarak regülatör görevi üstlenen diğer hücreler CD8⁺Treg, tip 1 regülatör T hücreler (Tr1) ve yardımcı tip 3 T hücrelerdir (Th3) (Ogarra ve Vieira, 2004). Öze cevap veren (*self reactive*) T hücreler bazı otoimmün hastalıklara neden olmaktadır, bunlar Treg hücreler gibi periferik tolerans mekanizmaları ile kontrol edilirler. Bu nedenle otoimmün hastalıkların önlenmesi için Treg hücreler tarafından toleransın sağlanması önemlidir (Kimura ve Kishimoto, 2010). BH'nda Treg hücre popülasyonu ile ilgili veriler çelişkilidir. Bazı çalışmalarda periferik kan ve serebrospinal sıvıda Treg hücre oranında artış gözlenirken (Hamzaoui, Borhani, Ghorbel, Houman, 2011 b; Pekiner, Aytugar, Demirel ve Borahan, 2012) diğer çalışmalarda azalma olduğu saptanmıştır (Geri ve diğerleri, 2011). Diğer bazı çalışmalarda ise Behçet hastaları ile kontroller karşılaştırıldığında Treg hücrelerde belirgin bir fark tespit edilmemiştir (Geri ve diğerleri, 2011). Bununla birlikte CD45 ekspresyonuna göre Treg alt-gruplarına bakıldığında, aktif Treg hücrelerin (CD45RA⁻CD25⁺⁺⁺) BH'nda önemli düzeyde azaldığı tespit edilmiştir (Geri ve diğerleri, 2011). Elde edilen veriler Foxp3⁺ Treg hücrelerin otoimmün hastalıkların önlenmesinde ve immün toleransın kazanılmasında önemini ortaya koymaktadır. Böylece Treg hücreler *in vitro* olarak çoğaltılarak hastaya verilmesinin BH tedavisi için uygun bir tedavi yaklaşımı olabileceği bildirilmiştir (Peizeng ve diğerleri, 2014). Nanke ve ark.'nın BH'nda oküler atak öncesinde ve sonrasında yardımcı T hücreler arasında CD25⁺CD4⁺T hücrelerin oranını araştırdığı çalışmasında, oküler atak öncesinde sonrasına göre düşük bulunmuştur. Bu bulgular T hücre regülatör fonksiyonunda bozukluk olduğunu göstermektedir (Shimizu ve diğerleri, 2010).

Regülatör T hücre (Treg) sitokinleri

İL-35

İL-35, İL-12 ailesinden anti-enflamatuvar bir sitokin olup Treg hücre fonksiyonlarında görev alır (Pope ve Shahrara, 2013). İL-35 moleküler olarak p35 alt ünitesi ve p40 ile ilişkili EBi3'den meydana gelen bir heterodimerdir. Reseptör olarak İL-27 ve İL-12 reseptörlerini

kullandığı düşünülmektedir. İL-35, CD4+ T hücreleri içerisindeki hem aktif hem de dinlenme fazındaki (resting) Treg hücreler tarafından yapılmakta ve T hücre çoğalmasını baskılamaktadır. İL-35'te azalma immün baskılamının azalmasına neden olmaktadır (Hamza ve diğerleri, 2010). Baskılayıcı etkisinin, T hücre çoğalmasının azalmasına bağlı olduğu en önemli etkilerinden biridir. Farklılaşmalarında TGF- β yer alır. TGF- β , Smad yolağını aktive eder ve aktif Smad proteini Treg hücreleri için master gen olan Foxp3 ekspresyonuna neden olur (Abbas, 2007). Hem Th17 hem de Treg farklılaşması için TGF- β gerekmesine rağmen, İL-6 varlığında ve yokluğunda farklı immün cevaplara yol açarlar (Shimizu, Kaneko ve Suzuki, 2013). Son zamanlarda bazı araştırmacılar İL-12, İL-23, İL-27 ve İL-35'in heterodimer yapıda olduklarını, aşağıdaki şekilde yer alan alt üniteleri ve JAK-STAT sinyal yolları taşıdıklarını rapor etmişlerdir (Bettelli, Carrier ve Gao, 2006).

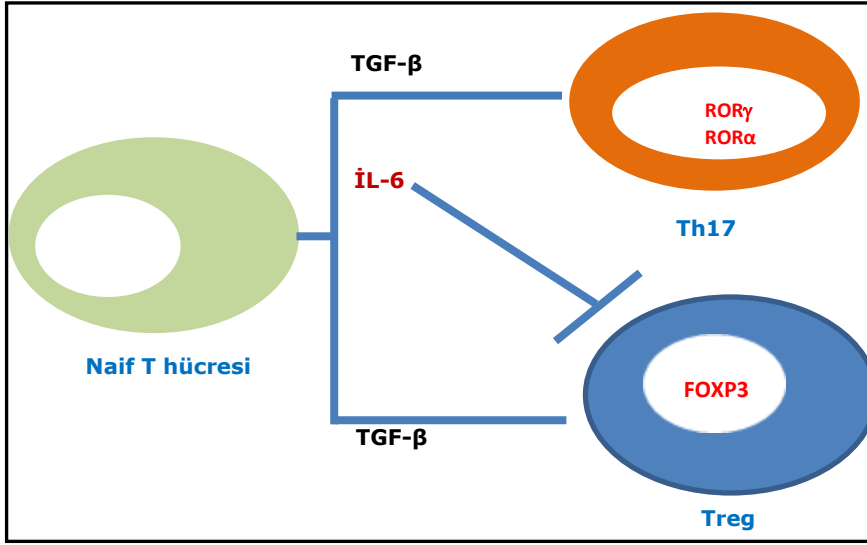


Şekil 2.5. İL-12 ailesi sitokinleri, ilişkili reseptörler ve JAK-STAT sinyal yolları (Bettelli ve diğerleri, 2006'dan alınmıştır).

Behçet Hastalığı Th17 ve Treg dengesi

Th17 ve Treg dengesinin enflamatuvar ve otoimmün hastalıkların gelişiminde önemli olabileceği düşünülmektedir (Becker ve diğerleri, 2003). TGF- β , hem Th17 hem de Treg farklılaşması için gereklidir ve hem Foxp³ hem de ROR γ T ekspresyonunu uyarır (Zhou ve diğerleri, 2008). TGF- β , İL-6 ile birlikte, Th17 farklılaşmasına neden olurken; İL-6, TGF- β aracılığı ile farklılaşan Treg hücresi gelişimini inhibe etmektedir. Bu durum İL-6'nın Treg ve Th17 dengesinin kontrolünde yer aldığını göstermektedir (Kimura ve Kishimoto, 2010)(Şekil 2.6).

Genel olarak BH'nda Th17 efektör fonksiyonları artmış, Treg fonksiyonları azalmıştır (Geri ve diğerleri, 2011). Th17 ve Treg arasındaki ilişki, özellikle kronik enflamasyon sırasında, karmaşıktır. Son zamanlarda yayınlanan raporlar fare Treg hücrelerinin hem Th1 hem de Th2 hücrelerini baskıladığını ve TGF- β oluşumu ile İL-17 sekresyonunu artırdığını göstermektedir (Mangan ve diğerleri, 2006). Benzer şekilde, nTreg varlığında CD4⁺T hücrelerin Th17 hücrelerine farklılaşması artmaktadır (Evans, Suddason, Jackson, Taams ve Lord, 2007). Hafıza Treg hücrelerin, hafıza CD4⁺ T hücrelere göre, Th17 hücrelere farklılaşma olasılığının daha fazla olduğu düşünülmektedir (Mangan ve diğerleri, 2006). Marshak-Rothstein ve ark. tarafından, Treg hücrelerden Th17 hücrelerinin gelişmesi için, antijen sunucu hücrelerin mikrobiyal ürünler ile TLR'ler aracılığı ile aktivasyonu gerektiği bildirilmiştir(Marshak Rothstein,2006).



Şekil 2.6. Th17/Treg dengesi (Kimuro ve diğerleri, 2010'dan alınmıştır)

Diğer sitokinler

İL-21

İL-21, son zamanlarda tanımlanan, hafıza hücreleri tarafından yapılan bir sitokin olup Th17 farklılaşmasını uyarmakta; ayrıca Th1, Treg ve B hücrelerin düzenlenmesinde de yer almaktadır (Geri ve diğerleri, 2011). İL-21, Th17 hücrelerin TGF-β ve İL-6 ile uyarımından sonra otokrin bir şekilde çoğalmasını sağlamaktadır. Ayrıca İL-21, İL-23 reseptör ekspresyonunu uyarır ve İL-23 ile Th17 hücrelerin uyarımını sağlar (Shimizu ve diğerleri, 2010). İL-21'in enflamatuvar lezyonlarda yer aldığı, Th17 efektör hücreleri desteklediği ve Treg hücreleri baskıladığını gösteren araştırmalar bulunmaktadır. Remisyon fazındaki Behçet hastalarının aktif hastalara göre daha az sayıda Th17 hücreleri olduğu saptanmıştır. Bunun, Th17 hücrelerin Treg hücrelere dönüşümü ile açıklanabileceği düşünülmektedir (K. Hamzaoui ve A. Hamzaoui, 2012). CD4+T hücrelerin İL-21 ile *in vitro* uyarılması sonucunda, Th1 ve Th17 hücre farklılaşmasında artış ve Treg hücre sıklığında azalma olduğu görülmüştür. Ayrıca, İL-21'in bloke edildiğinde Behçet hastalarında Th17 ve Treg hücreleri arasındaki denge sağlandığı bildirilmiştir (Geri ve diğerleri, 2011).

2.2.6. Kemokinler ve reseptörler

α sınıfı kemokin ailesi

İL-8 başlangıçta nötrofil spesifik kemotaktik faktör olarak tanımlanmış, daha sonra CXC kemokin ailesinin bir üyesi olarak sınıflandırılmıştır (Yoshimura ve diğerleri, 1987). İL-1- α , İL-1 β , İL-17, TNF- α veya TLR'ler tarafından uyarılan monosit, makrofaj, nötrofil, lenfosit, endoteliyal ve epitel hücreleri İL-8 üretirler (Coelho, Hogaboam ve Kunkel, 2005). İki çeşit İL-8 reseptörü vardır: CXCR1 (İL-8RA) ve CXCR2 (İL-8RB) (Holmes, Lee, Kuang, Rice ve Wood, 1991). İL-8'in ana efektör fonksiyonu; nötrofil aktivasyonu ile enfeksiyon veya yaralanma bölgesine göçünün yönlendirilmesidir (Matsushima ve diğerleri, 1988). İL-8 anjiogenezde de rol almaktadır. Şimdiye kadar yapılan birçok çalışmada Behçet hastalarının aktif fazında nötrofil sayısında artış gösterilmiştir. Gürtoy G ve ark. aktif hastalarda, aktivite ile İL-8 ilişkisinin ESR ve CRP ilişkisinden daha iyi olduğunu belirtmişlerdir (Gür-toy G, Lenk, Yalcin, Aksaray ve Allı, 2005). İL-8, BH'nda nötrofillerin aktivasyonu ve dokuya infiltrasyonundan sorumludur (Mantas, Direskeneli, Oz, Yavuz ve Akoğlu, 2000). Durmazlar yaptığı çalışmada ise damar tutulumu olan hastalarda İL-8 düzeyinin oral, genital ülseri olan veya üveitli hastalara göre daha yüksek olduğunu ve hastalığın aktivitesini belirlemede bir belirteç olabileceğini ortaya koymuştur (Durmazlar ve diğerleri, 2009). İL-8 'e benzer diğer bir nötrofil kemoatraktanı olan GRO (human growth regulated oncogene) da İL-8 ile aynı reseptörlere bağlanır (Baggiolini, Dewald ve Moser, 1994). GRO- α 'nın üveitli Behçet hastalarının serumunda artmış olarak tespit edilmesine rağmen son zamanlarda yapılan bir çalışma hastalığın farklı evrelerinde MCP-1'in (monocyte chemoattractant protein-1) persistan rolünü göstermiştir (Kaburaki ve diğerleri, 2003). Saruhan tarafından yapılan bir çalışmada nöro-Behçet ve enflamatuvar damar hastalığı olanlarda, IP-10'un serebrospinal sıvı düzeyinin MS'li hastalardan ve normal kontrollerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum IP-10'un sinir sisteminde enflamasyonu uyurabileceğini düşündürmektedir (Saruhan-Direskeneli, Yentür, Akman-Demir, Işık ve Serdaroğlu P, 2003). Houman ve ark. tarafından yapılan araştırmada CXCR3'nin, özellikle santral sinir sistemi tutulumu ve pulmoner sistem tutulumu olan aktif BH'nda eksprese edilen ana enflamatuvar kemokin reseptörü olarak tespit edilmiştir (Houman ve diğerleri, 2004).

β sınıfı kemokin ailesi

MIP-1 α ; MCP-1 ve RANTES β sınıfı kemokin ailesinde yer alır. Hüseyin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Behçet hastalarında MIP-1 α düzeyinin yüksek olduğu ve bu artışın RANTES ve CRP ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir. W-U Kim tarafından yapılan bir başka çalışmada ise Behçet hastalarının serumlarında yüksek bulunan MIP-1 α düzeyinin, RANTES, İL-8, MCP-1 artışı ile uyumlu olduğu bulunmuştur. İki çalışma sonucu arasındaki bu çelişkinin metodolojideki farklar ve hasta sayısındaki farklılık ile açıklanabileceği düşünülmüştür (Kim ve diğerleri, 2005). CCR5, burada bahsedilen 3 kemokine ait reseptördür. CCR5'i kodlayan gendeki polimorfizmin üveitli hastalarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Chen ve diğerleri, 2004).

2.2.7. Otoantikolar

Otoantikolar otoimmün hastalıklarda sıklıkla rapor edilmektedir. BH'nda da bazı otoantikolar tespit edilmiştir. Anti-endotel hücre antikoları BH'nda en fazla tespit edilen otoantikolardır. Çalışmalar bu antikoların BH'ndaki sıklığını %18-50 olarak bildirmektedir (Cervera ve diğerleri, 1994; Direskeneli ve diğerleri, 1995). Yapılan başka araştırmalarda anti-endotel hücre antikoru ek olaral BH'nda anti-lenfosit ve anti-kardiyolipin otoantikoların varlığı bildirilmiştir (Direskeneli, 2001). Ancak anti-endoteliyal antikor varlığı hastalığa spesifik bir bulgu değildir (Marshall, 2004). Daha önce bazı Behçet olgularında bildirilen ANCA pozitifliği Polat ve ark. tarafından araştırılmış; bu grubun tüm hastalarında c-ANCA ve p-ANCA negatif bulununca, daha önce bildirilen ANCA pozitifliğinin tesadüfi olduğunu veya başka bir vaskülit durumunun varlığını gösterdiğini; BH'nın ANCA pozitifliği gösteren vaskülitlerle benzerlik göstermesine rağmen BH patogenezinde ANCA'nın rolünün olmadığı düşünülmüştür (Polat, Vahaboğlu, Ekşioğlu ve Önde, 2005). BH'nda araştırılan ancak sonuç alınamayan bazı otoantikolar ise anti-*Saccharomyces cerevisiae* antikoları (Monselise ve diğerleri, 2006), anti-kardiolipin (Musabak ve diğerleri, 2005), anti-heparin sülfat (Briani ve diğerleri, 2006), anti-kinectin (Feng ve diğerleri, 2007), anti α -tropomiyozin (Mahesh ve diğerleri, 2005), anti-annexin-V (Aslan ve diğerleri, 2004) antikolarıdır. Hepsi birarada değerlendirildiği zaman; elde edilen veriler otoantikoların BH patogenezindeki yerini belirlemede yetersiz kalmaktadır. Toplam B hücre sayısı normal olmasına rağmen, CD13, CD33, CD80 ve hafıza hücre belirteci CD45RO ekspresyonu artmıştır. Otoantikor oluşturan

düşük düzeydeki $CD5^+CD19^+$ B hücreler BH'nın klasik otoantikor bağımlı hastalıklardan farklı olduğunu göstermektedir. Ancak B hücrelerin immün sistemdeki rolü antikor oluşumu ile sınırlı değildir, antijen sunucu görevleri de vardır, bu yüzden aktif ve hafıza B hücre profili, BH'nda T hücre aktivasyonunu düzenleyebilir (Direskeneli, 2001).

2.2.8. Efektör hücrelerin rolü

İmmünohistokimyasal veriler

BH enflamatuvar lezyonlarına ait immünohistokimyasal analizler, vasküler infiltratlarda nötrofil, mononükleer hücreler, özellikle $CD4^+T$ ve az miktarda B lenfosit, NK hücre ve makrofajların varlığını göstermektedir (Kobayashi ve diğerleri, 2000; Hayasaki ve diğerleri, 2004). Behçet hastalarının intraoküler infiltratlarında ise yüksek oranda sitotoksik $CD8^+CD56^+NKT$ ve $CD8^+CD56^-T$ hücreler rapor edilmiştir (Ahn ve diğerleri, 2005; Yu ve diğerleri, 2004). $\gamma\delta T$ hücreler de enflamasyon bölgelerinde (bronkoalveolar lavaj ve serebrospinal sıvı) gösterilmiştir (Freysdottir ve diğerleri, 2006; Hamzaoui ve diğerleri, 1994). Oral ve genital ülserlerde, psödofollikülitlerde, paterji testi lezyonunda ve gastrointestinal sistemde $TNF-\alpha$, $IFN-\gamma$, $IL-8$, $IL-12$ gibi sitokinlerin, CCR5, CXCR3 gibi Th1 kemokin reseptörlerinin ve MCP-1'in varlığı gösterilmiştir (Ahmed ve diğerleri, 2004; Dalghous ve diğerleri, 2006). Oral ülseri olan Behçet hastalarında sağlıklı kontrole göre CCL5, CCR5 ve CXCR3 ekspresyonunun artışı tespit edilmiştir. Nöro-Behçetli hastaların serebrospinal sıvılarında ve lezyonlarında $IL-17$ ve $IL-21$ üreten hücrelerin artmış olması da önemli bir bulgudur (Geri ve diğerleri, 2011).

Nötrofiller

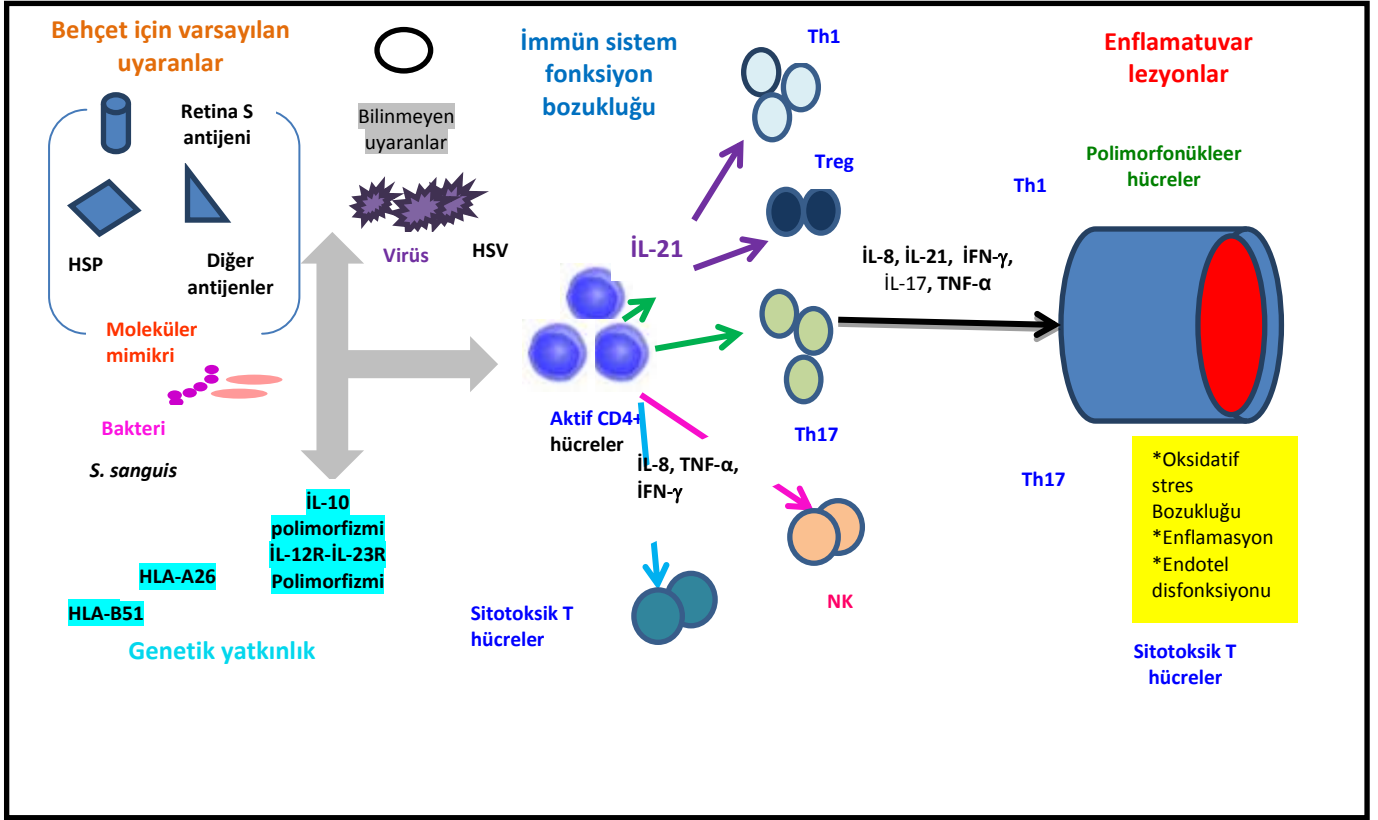
Nötrofiller doğal bağışıklıkta yer alan ana hücrelerdir. Çok sayıda çalışmada BH'nda nötrofil anomalileri rapor edilmiştir. Kemotaksis, fagositoz ve oksidatif doku hasarından sorumlu olabilecek miktarda reaktif oksijen radikali oluşumu, hücre yüzeyinde yüksek $CD11a$, $CD10$ ve $CD14$ ekspresyonu gibi artmış nötrofil fonksiyonları BH'nda görülmektedir. Artmış nötrofil aktivasyonu BH'nda görülen doku hasarlarına neden olabilmektedir (Kapsimali, 2010; Zierhut ve diğerleri, 2003). Nötrofil hiperaktivitesinin hastalık patogenezinde çok önemli bir rolü olduğu yıllardır söylenmektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar bunun

her zaman doğru olmadığını göstermektedir (Fresko, 2008). BH'nda, artmış proenflamatuvar sitokin düzeyleri ile birlikte etkilenen organlarda nötrofil ve lenfosit infiltrasyonu gözlenmektedir. Şu ana kadar elde edilen veriler aktif lenfositlerin bu hastalarda nötrofil ve endotel hücre aktivasyonuna katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (Alpsoy, Zouboulis ve Ehrlich, 2007). T hücre kültürleri mitojen veya streptokok antijeni ile uyarıldığı zaman nötrofil kemotaksisinde, fagositoz ve süper oksid oluşumunda bir artış görülmektedir (Niwa ve Mizushima, 1990). BH'nda artmış kemokin ve proenflamatuvar sitokin ekspresyonunun nötrofil uyarımından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı bireylere ait nötrofillerin Behçet hastalarının serumları ile inkübasyonu sonucunda endotel hücrelere adezyonda artış ve CD11a ve CD18 ekspresyonunda artış görülmüştür (Zierhut ve diğerleri, 2003).

Th17 hücrelerden üretilen İL-17, proenflamatuvar bir sitokin olup kemokinlerin salınımını uyarır; böylece nötrofil göçüne neden olur; ayrıca nötrofile bağımlı enflamatuvar yanıtı düzenler. Th17 hücreler, T hücre popülasyonu içerisinde nötrofiller üzerinde en belirgin etkiye sahip gruptur (Furuzawa-Carballeda ve diğerleri, 2007). Histopatolojik analizler BH'nda nötrofillerin venöz ve arteriyel infiltrasyonunu göstermektedir, bu nedenle BH "nötrofilik vaskülit" olarak sınıflandırılmaktadır (Kobayashi ve diğerleri, 2000).

Endotel fonksiyon bozukluğu

Endotel hücreler, damar lümeninin bütünlüğünü sağlayarak kan akımının koagülan, anti-koagülan ve fibrinolitik aktivitelerden korunmasına neden olur. Birçok çalışmada BH'nda endotel hücre aktivasyonu ve fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda, hastalarda endotel hücre aktivasyonuna ve/veya hasarına işaret eden von Willebrand faktör, trombomodülin ve E-selektin düzeylerinin artışı gösterilmiştir. Tam remisyondaki Behçet hastalarında da artmış von Willebrand plazma düzeyleri tespit edilmiştir (Direskeneli ve diğerleri, 1995). Bazı araştırmacılar faktör V Leiden mutasyonu olanlarda azalmış trombomodülin düzeyleri olduğunu rapor etmiştir. Behçet hastalarının %50'sinde endotel hücrelere karşı otoantikolar tespit edilmiştir (Zierhut ve diğerleri, 2003). Endotel bozukluğunun kronik enflamasyonun bir sonucu olup olmadığı net değildir (Chambrun ve diğerleri, 2012).



Şekil 2.7. Behçet Hastalığı patogenezi (Chambrun ve diğerleri, 2012'den alınmıştır)

Tromboz

Behçet hastalarında arteriyel ve venöz trombozlar görülmektedir. Behçet hastalarının %25'inde saptanan tromboz, arteriyel damarlardan daha sık olarak venöz damarlarda görülür. Geniş çaplı araştırmalarda, trombozu olan ve olmayan Behçet hastaları arasında farklı protrombotik faktörlerde herhangi bir fark saptanmamıştır. Tromboz mekanizması halen net değildir. Endotel hasarı ve vaskülit trombozda yer alan en önemli faktörlerdir (Chambrun ve diğerleri, 2012). BH'a sıklıkla eşlik eden tromboz bu konuda prokoagülan faktörlerinin rolünün incelenmesi gerektiğine işaret etmektedir ancak bunların hiçbirinin trombozla net ilişkisi gösterilememiştir. Bu konuda daha çok fibrinolitik bozukluklar üzerinde durulmuş; akut trombozlu olgularda doku plazminojen aktivatörü (tPA: *tissue plasminogen activator*) yetersizliği bulunduğu iddia edilmiştir (Fresko, 2008).

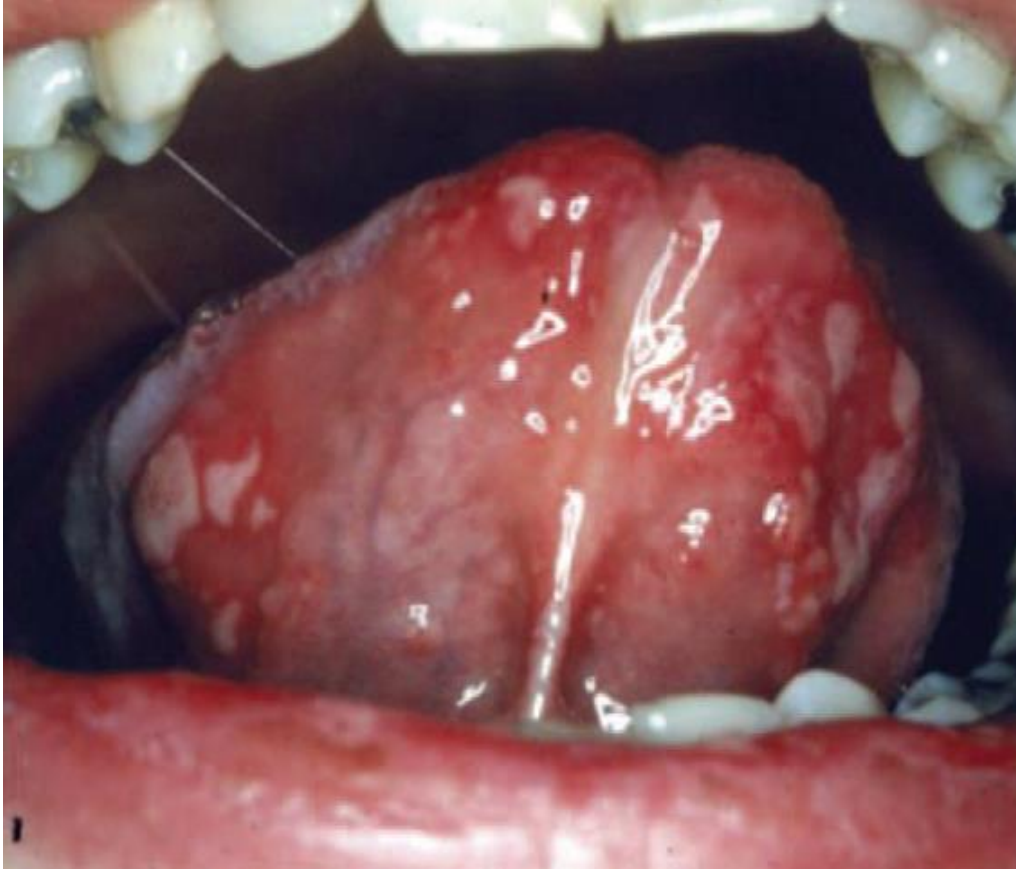
2.3. Behçet Hastalığı Klinik Bulguları

2.3.1. Oral ülserler

Ağrılı ve tekrarlayan aftöz ülserler BH'nın en önemli bulgularından bir tanesi olup hastaların %97-100'ünde görülür; genellikle sistemik bulgulardan yıllar önce ortaya çıkar ve ilk bulgu olarak görülür. Hastalarda tek ya da çok sayıda görülen oral ülserler genellikle birkaç hafta içinde iyileşir, ancak günler ya da aylar içinde tekrarlama özelliği gösterir (Alpsoy, 2003). Yılda en az 3 kez rekürans (tekrarlama) gösteren oral ülserler tanıda en önemli kriter olarak kabul edilmektedir (Ghate ve Jorizzo, 1999). BH'ndaki oral ülserler klinik olarak reküran aftöz stomatit (RAS) ile benzerlik göstermekle birlikte, daha sık tekrarlama ve yaygın seyretme eğilimindedir (Alpsoy, Er, Durusoy ve Yilmaz, 1999). Aynı anda 6 ve daha fazla oral ülserin olması, lezyon çaplarının birbirinden farklı olması (herpetiform ülserlerden majör ülserlere kadar değişen spektrum), lezyon çevresinde belirgin eritemli halka bulunması, yumuşak damak ve orofarenks tutulumu olması, BD'daki oral ülserlerin RAS'tan ayırımında kullanılan en önemli kriterlerdir (Main ve Chamberlain, 1992). Diğer belirtiler olmaksızın yıllarca oral mukoza ülserleri sürebilir. Bu nedenle, özellikle Akdeniz ve Uzak Asya ülkelerinde RAS'lı hastaların BH gelişme olasılığı nedeniyle izlenmesi gerekmektedir (Alpsoy, Dönmez, Bacanlı, Apaydın ve Butun, 2002). Ülserler, minör, majör veya herpetiform tipte olabilir. Oral ülserlerin %80'i minör ülser tiptedir. Minör ülserler <10 mm çapında olup yüzeysel ve eritemlidir; skar bırakmaksızın 1-2 haftada iyileşirler. Majör ülserler, minör ülserlere göre daha büyük olup >10mm çapta, daha derin yerleşimli, ağrılı, genellikle 10-30 gün veya daha uzun sürede skar bırakarak iyileşen ülserlerdir. Herpetiform ülserler ise en az görülen tip olup, birbirleriyle birleşme eğilimindeki birden fazla küçük lezyondan oluşurlar; bunlar 1-2 mm sarımsı papüler lezyonlardır, skar bırakarak iyileşirler. Sıklıkla dil, dudak, dişeti, yanak mukozası, daha az sıklıkla sert damak, tonsiller ve farenkste yerleşirler. (Kontogiannis ve Powell, 2000; Özbalkan ve Bilgen, 2006). Histopatolojik incelemede ülser tabanında nonspesifik lenfosit, makrofaj ve nötrofil infiltrasyonu görülür (Kokturk, 2012).



Resim 2.1. Tek oral aftöz ülser (Altenburg ve diğerleri, 2006'dan alınmıştır)



Resim 2.2. Çok sayıda oral aftöz ülserler (Altenburg ve diğerleri, 2006'dan alınmıştır)



Resim 2.3. Herpetiform oral aftöz ülser (Altenburg ve diğerleri, 2006'dan alınmıştır)

2.3.2. Genital ülserler

Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış üç semptomdan birisi olan genital ülserler BH'nı karakterize eden en önemli bulgulardandır ve olguların %72-94'ünde görülür. Genital ülserler, oral ülserlere benzer ancak daha büyük ve daha derin yerleşimlidir, daha az sıklıkla tekrarlama özelliği gösterir ve sıklıkla skar bırakarak sekonder enfeksiyon olmaması durumunda 10-30 gün içerisinde iyileşirler (Aytuğar ve Pekiner, 2011). Behçet hastalarının yaklaşık %50'den fazlasında genital ülser görülmektedir (Kadınlarda %55,5; erkeklerde %58,7). Genital ülserler kadınlarda vulvada (%66,1), vajinal mukozada (%35,7), anüste (%9,6), servikal mukozada (%4,1) ve kasık bölgesinde (%0,8); erkeklerde ise peniste (%46,5), skrotumda (%38,5), anüste (%9,2) ve kasık bölgesinde (%5,0) görülür (Sakane ve diğerleri, 1999). Tekrarlayan oral aftöz lezyonlar ve genital ülserler BH'nda en fazla görülen bulgulardır. Genital ülserler sifiliz, şankır, herpes simpleks virüs enfeksiyonu gibi cinsel yolla bulaşan hastalıklardan ayırt edilmelidir (Kokturk, 2012).



Resim 2.4. Vulvar ülser (Altenburg ve diğerleri, 2006'dan alınmıştır)



Resim 2.5. Skrotal ülser (Altenburg ve diğerleri, 2006'dan alınmıştır)

2.3.3. Cilt belirtileri

Cilt belirtileri BH'nın tanısında son derece önemlidir ve büyük bir çeşitlilik göstermektedir. Hastaların %80'inde cilt tutulumu görülür. Cilt lezyonları iki tipte görülebilir; eritema nodozum ve papülopüstüler/akneik formda lezyonlar (Kontogiannis ve Powell, 2000; Özbalkan ve Bilgen, 2006). BH'nda eritema nodozum benzeri lezyonlar %15-78 sıklıkta ve kadınlarda daha fazla görülmektedir (Kokturk, 2012). Daha çok bacak bölgesinde görülen bu lezyonlar tekrarlama eğilimine sahiptir, hiperpigmentasyon bırakarak iyileşirler. Bunlar, klasik eritema nodozumdaki histiyositik granülomlar içermemesi ile ayrılır. Papülopüstüler/akneik formdaki cilt lezyonları ise herhangi bir bölgede görülebilir, steril olup görünüşleri akneye benzer (Kontogiannis ve Powell, 2000; Özbalkan ve Bilgen, 2006). Diri ve ark., papülopüstüler lezyonların sıklıkla artritli Behçet hastalarında görüldüğünü bildirmiştir (Diri ve diğerleri, 2001). Papülopüstüler lezyonlar daha sıklıkla vücudun alt bölgelerinde görülürken, akneik formdaki lezyonlar üst bölgelerde görülmektedir. Papülopüstüler lezyonlar %70 duyarlılık ve %70 özgüllüğe sahip olmaları nedeniyle

“Uluslararası Çalışma Grubu Kriterleri”nde yer almaktadır (Köktürk, 2012). Burada yer alan bulguların dışında piyoderma gangrozum, eritema multiforme de BH'nda bildirilmiştir (Kontogiannis ve Powell, 2000).



Resim 2.6. Papüller ve püstüller (Altenburg ve diğerleri, 2006'dan alınmıştır)



Resim 2.7. Eritema nodosum (Altenburg ve diğerleri, 2006'dan alınmıştır)

Sweet sendrom benzeri lezyonlar

Sweet sendrom benzeri lezyonlar nadiren BH'nda görülür. Lökositoz ve ateşe bağlı olarak ağrılı eritematöz nodüller ve plaklar halinde görülür. Bazen püstüler olabilirler. Yüz, boyun ve ekstremitelerde görülebilirler (Kokturk, 2012).

Paterji

BH için oldukça spesifik olan paterji testinin patogenezi hala bilinmemektedir. Birçok araştırmacı tarafından hücrel immünitinin patogenezi rol aldığı ve minör bir travmayı takiben oluşan özgül olmayan bir reaksiyon olduğu düşünülmektedir. Cilt içerisine steril serum fizyolojik enjekte edildiğinde, enjeksiyon yerinde 24-48 saat sonra bir püstül veya 2 mm'den büyük eritematöz steril bir papül oluşması ile test "pozitif" kabul edilir. Test doku travmasına karşı oluşan hipersensitivite reaksiyonunu göstermektedir. Histolojik olarak lenfositlerin eşlik ettiği nötrofil infiltrasyonu bulunur. Paterji biyopsileri incelendiği zaman ilk 8 saatte nötrofillerin, 48 saatte ise lenfositlerin reaksiyona hakim olduğunu görülür.

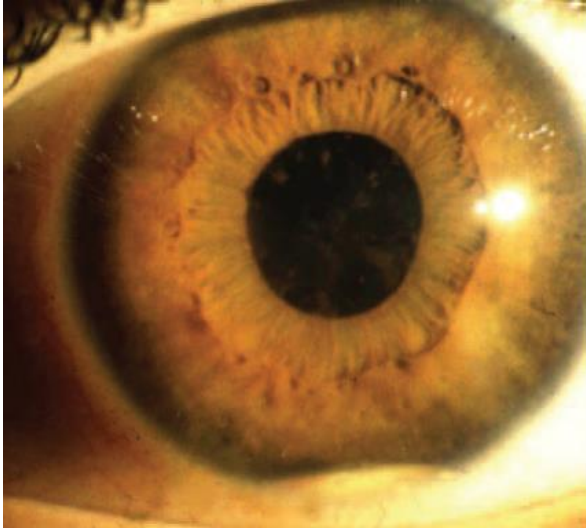
(Yurdakul, 2008). Paterji reaksiyonunun pozitifliği coğrafi farklılıklar gösterir (Aytuğar ve Pekiner, 2011). Türklerin ve Orta Doğu'da yaşayanların %60'dan fazlası, Japonların %44'ü paterji pozitifliği gösterir (Kontogiannis ve Powell, 2000). Akdeniz ülkelerinde paterji testi pozitifliğinin HLAB-51 ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve BH'nın Uluslararası Çalışma Grubu'na göre hastalığın tanısıl kriterlerinden bir tanesidir (Kaneko ve diğerleri, 2014). Paterji testi genellikle hastalığın aktif döneminde pozitiftir ama pozitiflik hastalığın ciddiyeti ve başlangıç yaşı ile ilgili değildir (Kokturk, 2012). Melikoğlu ve ark., 10 Behçet hastası ve sağlıklı kontroller arasında zamana bağlı olarak paterji reaksiyonunu kıyaslamış ve hastalarda olgun dendritik hücre, monosit ve lenfosit (Treg dahil) infiltrasyonu tespit etmişler; ayrıca İFN- γ , İL-12p40 ve İL-15 sitokinlerinde, MIP-3- α ve İP-10 kemokinlerinde ve ICAM-1 ve VCAM-1 adezyon moleküllerinin ekspresyonunda 48 saatten sonra artış olduğunu gözlemlemişlerdir (Melikoğlu ve diğerleri, 2006).



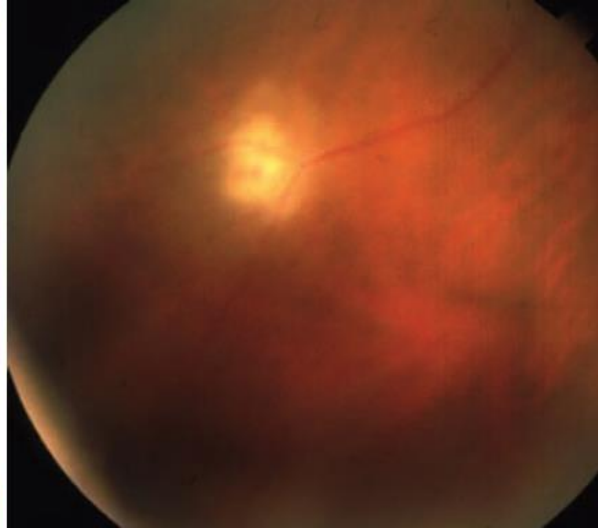
Resim 2.8. Pozitif paterji reaksiyonu (Altenburg ve diğerleri, 2006'dan alınmıştır)

2.3.4. Göz tutulumu

BH'nda göz tutulumu %27-70 oranında görülmektedir. Genellikle ilk belirtilerden iki-üç yıl sonra gelişir ve olgularının çoğunda bilateral olarak görülür. Ataklar şeklinde seyreden bulgular non-granülomatöz panüveit ve retinal vaskülit olarak tanımlanabilir. Göz tutulumu erkeklerde daha sık görülür ve daha şiddetli seyreder. Kronik, tekrarlayan üveit önemli bir morbidite nedenidir. Akut tekrarlayan (reküran) hipopiyonlu iridosiklit BH için karakteristik bir bulgu olsa da erken tedavi nedeniyle artık görülmemektedir (Aytuğar ve Pekiner, 2011) (Özbalkan ve Bilgen, 2006). Göz tutulumu görülen hastaların %25'inde görme kaybı gelişir (Kontogiannis ve Powell, 2000). Erkeklerde üveit başlangıç yaşı ortalaması 20-30, kadınlarda ise 30'dur. Ön (*anterior*) üveit sıklıkla kadınlarda, panüveit ise erkeklerde görülür. BH'nda görülen diğer oküler hastalıklar ise iridosiklit, keratit, sklerit, episklerit, vitröz hemoraji, retinal neovaskülarizasyon, optik nörit ve koryoretinal skardır (Kokturk, 2012).



Resim 2.9. Hipopiyonlu iritis (Altenburg ve diğerleri, 2006'dan alınmıştır)



Resim 2.10. Retinal vaskülit (Altenburg ve diğerleri, 2006'dan alınmıştır)

2.3.5. Eklem tutulumu

Behçet hastalarının %50-60'ında eklem bulguları görülür. Eklem tutulumu artralji şeklinde olabileceği gibi sıklıkla oligo-monoartrit şeklindedir. En sık diz, ayak bileği, el bileği ve dirsekler gibi büyük eklemleri tutar. Küçük eklemlerin tutulumu nadirdir. Eklem sıvısı

enflamatuvar özellikte olup, musin pıhtı testi pozitifdir ancak sinoviyal histoloji tanı koydurucu değildir (Özbalkan ve Bilgen, 2006).

2.3.6. Vasküler tutulum

Vaskülit BH'nda sık saptanan bir bulgudur. Behçet hastalarının %9-25'inde farklı büyüklüklerde arter ve/veya ven tutulumu görülür. Alt ekstremitelerde hem yüzeysel hem de derin ven trombozları görülebilmektedir. BH'nda tromboz patogenezi henüz bilinmemektedir (Kontogiannis ve Powell, 2000). Vasküler olayların çoğu hastalık başlangıcından itibaren 5 yıl içerisinde gelişmektedir (Erer ve diğerleri, 2009). BH'nda endotel hücrelerde azalmış prostasiklin sentezi, fibrinolitik aktivitede bozukluklar ve artmış endotelin-1 düzeyleri bildirilmiştir ancak bulgular tromboz ile uyumlu bulunmamıştır. Arteriyel tromboz ve oklüzyonlar daha az sıklıkta görülmektedir ve venöz tromboz varlığı ile ilişkilidir. Vasküler tutulum ciddi bir mortalite ve morbidite nedenidir (Erer ve diğerleri, 2009; Kontogiannis ve Powell, 2000) .

2.3.7. Nörolojik tutulum

Behçet hastalarının %5'inde Nöro-Behçet (nörolojik tutulum) gelişir; genellikle hastalık başladıktan sonra 5 yıl içerisinde ve erkeklerde daha sık görülür. Santral sinir sistemi tutulumu periferik sinir sistemi tutulumundan daha sık görülmektedir. Parankimal ve non-parankimal olmak üzere iki tip tutulum olabilir. Göz, vasküler ve nörolojik tutulum en ciddi bulgular olup, genç erkekler bu bulguların gelişmesi açısından daha yüksek risk altındadır (Erer ve diğerleri, 2009).

2.3.8. Gastrointestinal tutulum

BH'nda gastrointestinal sistem tutulum, "intestinal BH" veya "entero-Behçet" olarak bilinir. BH'nda tespit edilen entero-Behçet prevalansı ülkelere göre değişmekle birlikte ortalama %3-16'dır. Ülkemizde Tursen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada gastrointestinal tutulum oranı %1,4 olarak saptanmıştır (Erkan ve Değertekin, 2013). İştahsızlık, kolik tarzda karın ağrısı, bulantı, disfaji, şişkinlik hissi gibi bulgulara neden olabilmektedir. En sık görülen klinik bulgu karın ağrısı, daha sonra gastrointestinal kanama

ve ishal (Cheon ve diğ erleri, 2009) olup en sık ileoçekal bölge tutulmaktadır. Crohn hastalığına benzer olarak segmental mukozal enflamasyon ve ülserli lezyonlar görülmekte; ülserler tüm kolon duvarını tutarsa perforasyon veya kanama olabilmektedir. Bunlar tedavi ile gerilese bile tekrarlayabilmektedir. Crohn hastalığında histolojik olarak saptanan granülomlar tanıda BH'ndan ayıran en önemli bulgudur (Erkan ve Değertekin, 2013).

2.3.9. Kardiyovasküler ve pulmoner tutulum

Kardiyak tutulum BH'nda nadir olarak görülür. Ancak BH, gizli miyokardiyal iskemi, perikardit, miyokardit, endokardit, kardiyak endomiyokardiyal fibrozis, koroner arterit, akut miyokard enfarktüsü ve dilate kardiyomiyopatiye neden olabilir (Cobankara ve diğ erleri, 2012). BH'nda pulmoner tutulum da nadiren (%0,7-7) görülür. Pulmoner tutulum anevrizma, trombotik oklüzyon, hemoraji, plevral effüzyon, pulmoner infarkt, fokal veya yaygın fibrozise neden olur: Anevrizma trombozdan daha fazla görülür ve birden fazla olma eğilimindedir. Venöz sistem tutulumu arteriyal sistem tutulumundan fazla olmakla birlikte arteriyal anevrizma rüptürü BH'nda belirgin bir mortalite nedenidir. Vaskülit durumunda pulmoner anevrizmanın saptanması BH'nı d    nd r r (Kokturk, 2012).

2.4. Tedavi

BH'nın tedavisinde amaç semptomları kontrol etmek, enflamasyonu baskılamak ve organ hasarını önlemektir. BH'nın tedavisi tutulum bölgesine ve klinik bulguların şiddetine göre değişmektedir. Hastalık aktivasyon ve remisyonlarla seyrettiği için ilaç rejiminin amacı özellikle hastalığın erken döneminde ba layan enflamasyonu baskılamaktır. Etiyolojisi tam olarak bilinmediğinden hastalığa özgü bir tedavi rejimi yoktur (Chi ve diğ erleri, 2010).  ođ  zaman kombinasyon tedavisi tercih edilmektedir.

Siklosporin A (CsA), makrofajlar tarafından  L-1 ve Th2 hücreler tarafından  L-2 yapımını önleyerek etki eder. CsA, BH tedavisinde etkili olup özellikle intraoküler enflamasyonu olan hastalarda etkili bulunmuştur (Chi ve diğ erleri, 2010). Bazı  alı malar CsA'nın, Vogt-Koyanagi-Harada gibi belli otoimmün hastalıklarda  L-17 yapımını engellediğini göstermektedir (Liu ve diğ erleri, 2009). * n vitro* ve *in vivo*  alı malar CsA'nın aktif BH'nda  L-

17 ve İFN- γ ekspresyonunu belirgin düzeyde azalttığını göstermiştir. Bu sonuçlar da CsA'nın özellikle intraoküler enflamasyonu, İL-17 ve İFN- γ yapımını baskılayarak engelleyebileceğini düşündürmektedir (Chi ve diğerleri, 2010).

Infliximab ve İFN- α gibi diğer tedavi seçeneklerinin siklosporine benzer etkileri olup olmadıkları bilinmemektedir (Chi ve diğerleri, 2010). Aktif üveitli hastaların oküler sıvılarında İFN- γ , İL-2, TNF- α , İL-6, İL-17 gibi enflamatuvar sitokinler tespit edilmiş ancak *infliximab* ile tedavi edilen üveitli hastaların oküler sıvılarında herhangi bir enflamatuvar sitokin tespit edilmemiştir. BH'nın aktif CD4⁺T hücreleri fazla miktarda TNF- α ve İL-17 üretirken, *infliximab* varlığında bu sitokinleri üretmedikleri tespit edilmiştir. Bu sonuçlar anti-TNF- α tedavisinin üveiti olan, periferik Treg hücre oranı azalmış olan oküler enflamasyon için korunma sağlayabileceğini öngörmektedir (Sugita ve diğerleri, 2012).

Başka bir çalışma oküler üveiti olanlarda infliximabın Foxp3⁺ Treg hücrelerini uyardığını göstermiştir (Sugita, Yamado, Kaneko, Horie ve Mochizuki, 2011). Anti-TNF- α antikorları gibi anti-İL-17 antikorları deneysel üveitli modellerde oküler enflamasyonu baskılamaktadır (Zhang, Qian, Guo, Yuan ve Xue, 2009).

İL-21'in İL-21R Fc ile bloke edildiği bir çalışmada, Th17 hücreler tarafından İL-17A yapımının baskılanarak ve CD4⁺T hücreler tarafından Foxp3 ekspresyonun artırılarak Th17 ve Treg hücre homeostazının düzelttiği gösterilmiştir (Geri ve diğerleri, 2011). Anti-İL-21 reseptörünün fare lupus modelinde yararlı olduğu ve BH tedavisi için yeni bir ümit olabileceği düşünülmektedir (Vugmeyster ve diğerleri, 2010).

Kolşisin, nötrofil fonksiyonlarını inhibe ederek etki gösten anti-enflamatuvar bir ajandır. Yazıcı ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada genital ülser, artrit, artralji, eritema nodozum benzeri lezyonların tedavisinde etkili olduğu, özellikle kadın hastalarda daha faydalı olduğu bildirilmiştir (Özbalkan ve Bilgen, 2006). Kolşisin antimitotik ve antienflamatuvar bir ajan olup BH tedavisinde kullanılmaktadır. Antimitotik etkisi ile hem yardımcı hem de sitotoksik T hücre çoğalmasını engelleyerek sistemik ve lokal immünitinin baskılanmasına neden olur (Ben Chetrit ve Levy, 1998; Sun, Wang, Chia, Liu ve Chiang, 2009).

Levamisol hücrel immüneyi düzenleyen bir immünomodülatördür (Lewinski, Mavligib ve Hersh, 1980). Andy Sun ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada levamisolün, kolşisin ile birlikte verildiğinde, mukokutanöz lezyonları olan BH'nda yüksek olarak tespit edilen İL-6, İL-8 veya TNF- α düzeylerini normale düşürdüğü tespit edilmiştir: Bu durum doku yıkımının ve enflamasyonun azalmasına neden olmaktadır. Levamisol tedavisi; İL-6, İL-8 veya TNF- α sekresyonu yolu ile periferik kan monosit, lenfosit, NK ve endotel hücrelerin sayısında azalmaya neden olur(Sun ve diğeri, 2009).

Kolřisine dirençli eritema nodozum tedavisinde sistemik kortikosteroidler verilebilir. Sitotoksik ajanlardan azatiyoprin, klorambusil ve siklofosamid oküler atakların oluşumunu %50-70 oranında engeller (Özbalkan ve Bilgen, 2006). Azatiyoprin ve klorambusilinin uzun dönemde görme üzerine olumlu etkileri de bildirilmiştir (Yazıcı ve diğeri, 1990). Kortikosteroid, azatiyoprin ve klorambusil tedavilerine dirençli hastalarda kolşisinin %70-80 oranında etkili olduğu ancak etkinliğinin zamanla azaldığı saptanmıştır (Özbalkan ve Bilgen, 2006).

FK506'nın (*Tacrolimus*) siklosporine benzer immünsüpresif etkisinin olduğu gösterilmiştir. Uzun süreli FK506 tedavisinin üveit ve diğeri sistemik semptomların baskılanmasında etkili olduğu gösterilmiştir. BH tedavisinde FK506 yan etkileri dikkate alınması gereken uygun bir seçenek olabilir (Sakane, Mochizuki, Inaba ve Masuda, 1995).

Talidomidin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte antienflamatuvar ve immünomodülatör olduğu düşünölmektedir. Talidomid, TNF üretimi ile aktivitesinde ve nötrofil göçünde azalmaya neden olur (Mendes ve diğeri, 2009). Hastalık tedavi sırasında bile rekürans gösterebileceğı için uzun süreli tedavilerde en az yan etkisi olan ilaçlar tercih edilmelidir (Bang, 1997). Talidomidin, oral ve genital ülserlerle beraber psödofolikülit tedavisinde, nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulumunda etkili olduğu bildirilmiştir (Mendes ve diğeri, 2009).

BH'na bağılı artrit tedavisinde steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar (NSAID: *Non-steroidal anti-inflammatory drugs*) ve kolşisin kullanılmaktadır. GİS lezyonlarının tedavisinde ise sülfasalazin ve kortikosteroidler temel ilaçlardır. SSS tutulumu olanlarda yüksek doz oral

kortikosteroidle birlikte puşe (*pulse*) steroid ve siklofosfamid tedavisi iyi bir seçenektir. Arteriyel tutulumlar ise steroid ve sitotoksik ajan kombinasyonu ile tedavi edilmektedir (Özbalkan ve Bilgen, 2006).

Klorambusil ve siklofosfamid, DNA replikasyonunu önleyerek lenfosit proliferasyonu ve fonksiyonlarını engeller, dirençli göz tutulumunda ve SSS tutulumunda tedavide kortikosteroidlerle birlikte verilmektedirler (Evereklioglu, 2005).

Metotreksat tedavisinin SSS tutulumunda, üveitte ve mukokutanöz tutulumda etkili olduğu bildirilmiştir (Evereklioglu, 2005).

Azatiyoprin, DNA ve RNA sentezini, ayrıca T ve B lenfosit proliferasyonunu inhibe eder. Bu ilacın artrit, mukokutanöz lezyonlar ve göz tutulumu üzerine etkili olduğu ve uzun dönemde prognozda iyileşme olduğu rapor edilmiştir (Mendes ve diğerleri, 2009).

Sülfasalazin anti-enflamatuvar immünsüpresif özelliklere sahip olup sitokin sentezini inhibe eder ve GIS tutulumu olanlar BH'nda kullanılır (Mendes ve diğerleri, 2009).

Pentoksifilin bazı sitokinlerin, özellikle TNF- α 'nın, sentezini inhibe eder, oral, genital ve kutanöz lezyonlarda kullanılır (Mendes ve diğerleri, 2009).

2.5. Tanı

BH için spesifik bir tanı testi olmayıp tanı, klinik kriterlere göre yapılır. Çeşitli gruplar kendi belirledikleri klinik özelliklere göre farklı sınıflamalar önermişlerdir (Mason ve Barnes, 1969). 1990 yılında bunlar birleştirilerek "Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri" (Çizelge 2.1) oluşturulmuştur. Oral aft ile birlikte diğer bulgulardan bir tanesinin varlığında "inkomplet (tam olmayan) BH'ndan bahsedilir (Viggor, Willis ve Jawad, 2011).

Çizelge 2.1. BH tanısında “Uluslararası Çalışma Grubu” tanı kriterleri

Tekrarlayan oral aft	Bir yıl içerisinde en az 3 defa tekrarlayan ve hekim tarafından tespit edilen minör, majör aftöz veya herpetiform lezyonlar
ve aşağıdakilerden ikisi	
Tekrarlayan genital ülser	Hekim ya da hasta tarafından gözlenen aftöz ülser ya da skar
Göz lezyonları	Anteriör üveit, posterior üveit, <i>slit</i> lamba mikroskobu ile vitreusta hücre ya da retinal vaskülit
Cilt lezyonları	Hekim ya da hasta tarafından gözlenen eritema nodozum, psödofollikülit ya da papülopüstüller lezyonlar
Paterji pozitifliği	Hekim tarafından 24-48 saatte değerlendirilen

Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre BH tanısı koyabilmek için; hastada tekrarlayan oral ülserlere ek olarak diğer kriterlerden en az ikisinin bulunması gerekmektedir.

2.5.1. Ayırıcı tanı

Hastalık daha çok orogenital lezyonlarla seyrettiği için öncelikle bu lezyonların karışabileceği hastalıklar göz önüne alınarak ayırıcı tanı yapılmalıdır. Bulgular ayrı ayrı incelenmeli; oral ve genital lezyonların yanında kliniğinde psödofollikülit, akneiform nodül, papülopüstüller lezyonları bulunan hastalar dikkatlice muayene edilerek, hastalığın tanı kriterleri dikkate alınarak diğer hastalıklarla ayırımı yapılmalıdır (Köse, 2009).

2.5.2. Laboratuvar tanısı

BH’nda laboratuvar bulguları spesifik değildir. Hastaların %15’inde orta düzeyde anemi ve nötrofil lökositozu görülmektedir. Serum immünoglobulinlerinde özgül olmayan bir artış görülebilir. Romatoid faktör (RF), anti-nükleer antikorlar (ANA) ve anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) genellikle negatif olarak saptanır. Aktif orogenital, oküler veya merkezi sinir sistemi tutulumuna karşın C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) normal kalabilir. HLA-B51’in düşük sensitivitesinden dolayı, HLA tiplendirmesinin BH tanısında yeri bulunmamaktadır (Marshall, 2004; Özbalkan ve Bilgen, 2006).

2.6. Sistemik Lupus Eritematoz (SLE)

Sistemik Lupus Eritematoz (SLE), otoantikor üretimi ve immün kompleks oluşumu ile karakterize, multisistemik, otoimmün bir bağ dokusu hastalığıdır (Shah, Wanchu ve Bhatnagar, 2011).

2.6.1. SLE epidemiyoloji ve etiyoloji

SLE, bütün ırklarda ve ülkelerde görülmekle birlikte, farklı coğrafi bölgelerde prevalansı değişmektedir. Hastalık siyah ırkta daha sık görülür (Ippolito ve diğerleri, 2011). Her yaştan bireyi etkileyebilse de en sık 20-40 yaş arasında, %90 oranında doğurganlık çağındaki kadınlarda görülmektedir. SLE kadınlarda erkeklere göre 9 kat daha fazla görülür. Puberteden önce ve menapozdan sonra, kadın ve erkekler arasındaki görülme sıklığı benzer olduğu için cinsiyet hormonlarının hastalık patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Pisetsky, 2012). Hastalık 6 kıtada (Avrupa, Kuzey Amerika, Güney Amerika, Afrika, Asya ve Avustralya) da görülmektedir. Çocukluk çağında görülme sıklığı erişkin yaşlara göre oldukça düşüktür. Avrupa ve Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalarda 16 yaşından küçüklerde yıllık görülme sıklığı 100.000'de 1'den az olarak bulunmuştur (Pons Estel, Alarcon, Scofield, Reinlib ve Cooper, 2010). Türkiye'de SLE'nin hangi sıklıkta görüldüğü araştırılmamıştır. Hastalık prevalansı etnik gruplara göre de değişmektedir: Kadınlarda; siyah ırkta yaklaşık 1:250, Çinlilerde 1:1000 ve beyaz ırkta 1:4300 oranında görülmektedir (Dean, Price, Crawley ve Isenberg, 2000).

SLE'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın ortaya çıkması ve gelişmesinde genetik, hormonal, immünolojik ve çevresel faktörlerin rolü olduğunu gösteren veriler bulunmaktadır (Serin, Tatar ve Saler, 2014).

Birçok çalışmada SLE'li hastalarda T ve/veya B hücre fonksiyonları, apoptoz, immün komplekslerin vücuttan temizlenmesi ve kompleman fonksiyonlarında anormallikler ile kompleman bileşenlerinde eksiklikler gibi immün sistem bozuklukları tespit edilmiştir. Immün sistemdeki bu düzensizliği hangi uyarının başlattığı henüz net olarak saptanmamıştır ancak genetik olarak duyarlı kişilerde ekzojen bir uyarı veya endojen

metabolik bir uyarının öz antijenlere karşı tolerans kaybına neden olduğu düşünülmektedir (Oelke ve Richardson, 2002).

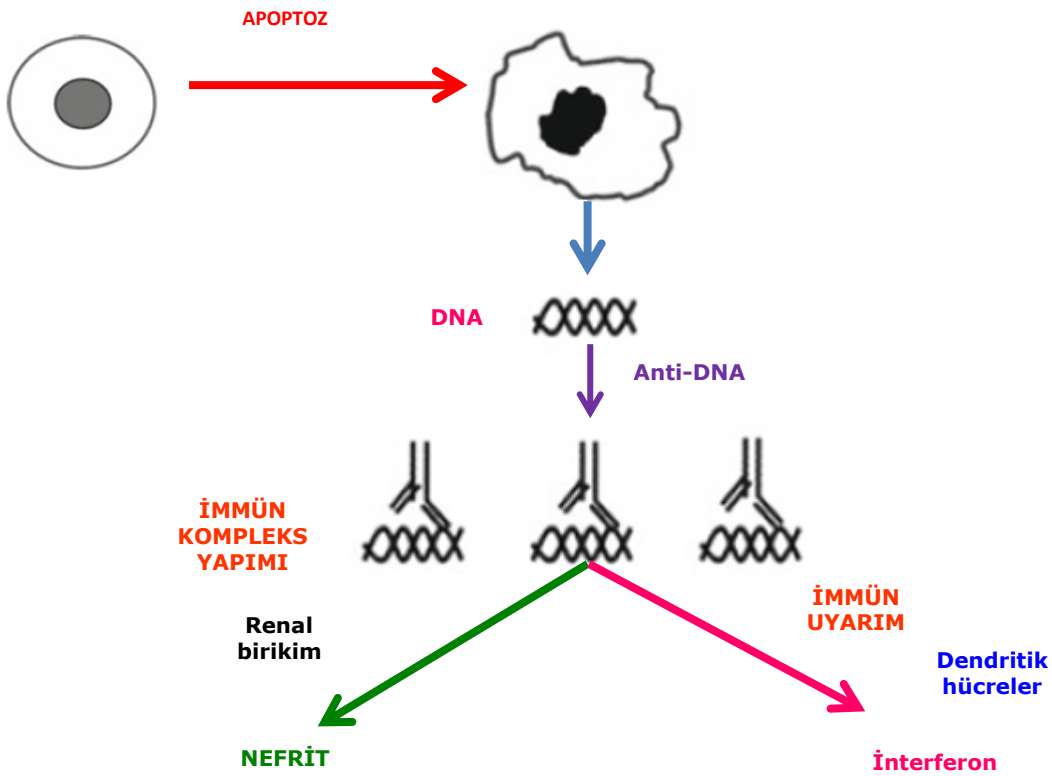
SLE patolojisinin başlıca nedeni immün komplekslerin birikmesi ile ilişkilidir. İmmün kompleksler farklı organlarda birikir, komplemanı ve bunun sonucunda enflamasyonu uyarırlar. Bir çok öz antijene karşı otoantikorlar gelişir. SLE hastalığında öz nükleer antijenlere karşı gelişen otoantikorlar (ANA) en karakteristik olanlardır. Çoğunlukla bulunan nükleer antijenler; nativ DNA, denatüre DNA, histon, Smith (Sm), U1 ribonükleer protein (RNP), SSA (Ro), SSB (La) ve ribozomal RNP'dir. Bunlar arasında, çift sarmallı DNA (dsDNA) ve Smith antijenleri, SLE'ye özgüdür. Bunlara karşı otoantikor saptanması tanıda fayda sağlamaktadır. (Tan, 1989).

SLE hastalığında CD4⁺T hücreler, kostimülatör sinyaller ve sitokinler aracılığı ile, B hücre bağımlı otoantikor yanıtında yer alan en önemli hücrelerdir. T hücrelerin doku hasarındaki rolü tam bilinmese de böbrek ve deri gibi etkilenen organlarda aktif T hücre infiltratları bulunmuştur (Shah ve diğerleri, 2010). T hücreler otoimmünitenin başlamasında, ilerlemesinde ve organ patolojilerinin gerçekleşmesinde rol almaktadır. CD8⁺ ve Treg hücre fonksiyonu ile ilgili bozukluklar, CD3⁺CD4⁺CD8⁻ T hücre dizisinde artış görülmektedir. Sitokin ekspresyon paterni, İL-2 ekspresyonunda azalma, İL-17 ve ilişkili sitokinlerin oluşumunda artış ile karakterizedir. Tedavi yaklaşımları T ve B hücre ilişkisini sınırlamayı ve böylece uygun olmayan hücre göçünü engellemeyi, Treg hücre fonksiyonlarını geri kazanmayı hedeflemektedir; bunun sonucunda sitokin mikroçevresinin normale dönmesi sağlanacaktır (Crispin, Kyttaris, Therhorst ve Tsokos, 2010).

2.6.2. Patogenez

Hastalık T ve poliklonal B lenfositlerin aktivasyonu, patojenik otoantikorların üretilmesi, doku ve organ hasarına neden olan immün komplekslerin oluşumu ile karakterizedir. SLE hastalığının gelişiminden ve ilerlemesinden asıl olarak T hücreler sorumlu tutulmaktadır (Shah ve diğerleri, 2011). Genetik olarak yatkın kişilerde öz antijenlere karşı T hücre toleransının azalması ve bunun sonucunda oluşan otoantikorlar hastalık patogenezinde rol oynamaktadır (Kleczynska ve diğerleri, 2011). Ayrıca çevresel faktörler (UV, virüs vb.) nedeni ile apoptoza uğrayan hücrelerden açığa çıkan antijenlerin oluşturduğu immün

komplekslerin SLE patogenezinde önemli olduğu düşünülmektedir. Hücresel ve humoral immün sistemde bozukluk olması ve apoptoza uğramış hücrelerin ortadan kaldırılamaması durumunda dolaşımdaki antijenik yapıların düzeyi artar. Klasik kompleman yolu bileşenlerindeki eksiklikler veya anomaliler, bir çok düzeyde patogenezin bir parçası olabilir. Ekstraselüler nükleer antijenlerin varlığında, DNA ve diğer nükleer moleküllere karşı oluşan otoantikörlerin immün sistemden uzaklaştırılamaması ile immün kompleksler oluşur. Bu immün kompleksler dokularda birikir, komplemanı aktive eder, enflamasyona ve zaman içinde geri dönüşümsüz doku hasarına yol açar veya dendritik hücreleri uyararak antijen sunumunu arttırır ve tip 1 interferonlar gibi sitokinlerin yapımına neden olurlar. İnterferonlar geniş bir immünolojik aktivite yelpazesine sahip olup diğer hücreleri etkileyerek bağışıklık sisteminde bozukluklara neden olmaktadır (Pisetsky, 2012).

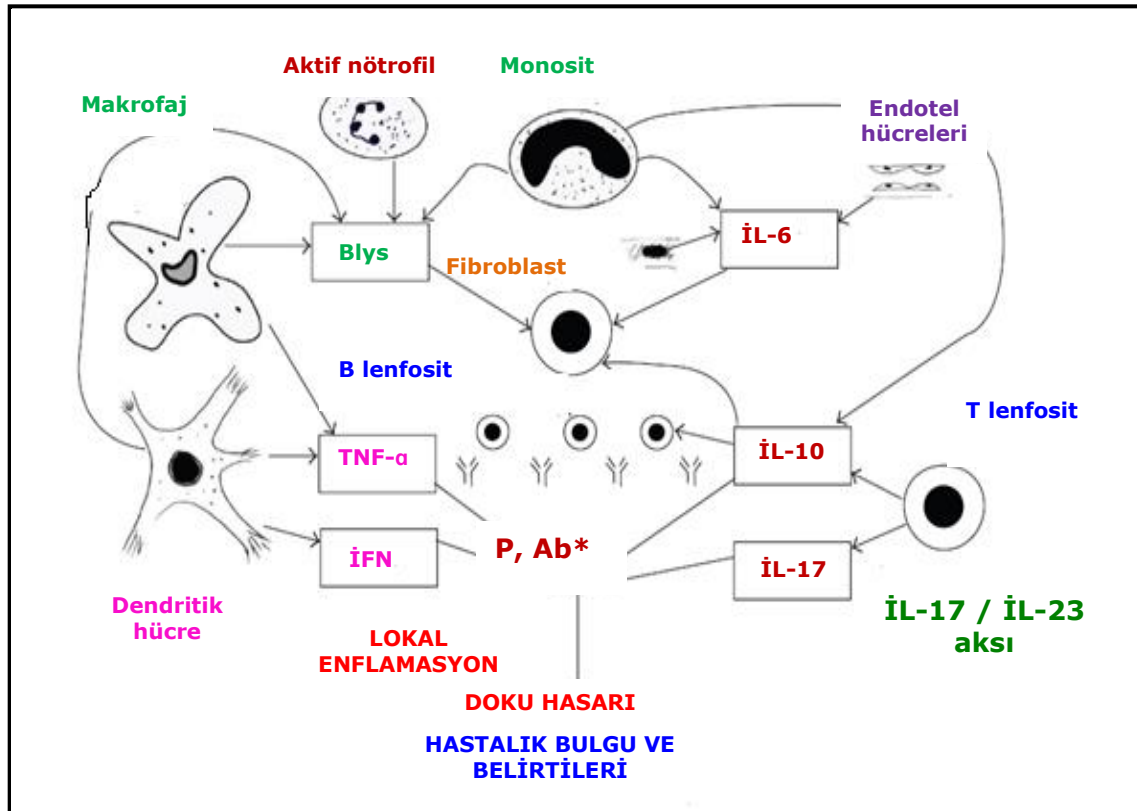


Şekil 2.8. SLE immünopatogenezi (Pisetsky, 2012'den alınmıştır)

SLE ve sitokinler

SLE hastalığında sitokin paternlerinin de hastalık patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Birçok sitokinin hastalık aktivitesinden ve farklı organ tutulumlarından sorumlu olduğu düşünülmüştür. Romatoid artrit ve SLE gibi bazı enflamatuvar hastalıklarda, proenflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinler arasındaki denge enflamasyonun derecesini belirleyerek klinik etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Dean ve diğerleri, 2000). SLE heterojen bir otoimmün hastalık olup, hastalıkta birçok immün hücre yer almaktadır. Hem fare deneyleri hem de SLE hastalarında yapılan çalışmalar, hastalıkta yer alan bazı sitokin yollarını ortaya koymuştur. Bunlar arasında B hücre sağkalımında ve otoantikor oluşumunda yer alan B hücre aktive edici faktör (BAFF: *B-cell activating factor*), immün adjuvan olarak görev yapan interferon- α ve organ enflamasyonunda yer alan TNF bulunmaktadır (Rönnblom ve Elkon, 2010). Bir çalışmada, İL-17'nin tek başına veya BAFF ile birlikte insan B hücrelerinin sağkalımı, çoğalma ve antikor oluşturan hücrelere farklılaşmasında yer aldığı rapor edilmiştir (Doreau ve diğerleri, 2009). Bu araştırma, İL-17'nin lupustaki patojenik rolünün anlaşılması için yeni bir bakış açısı kazandırmıştır çünkü otoantikor oluşturan sapkın/anormal (*aberrant*) B hücre immünitesi, doku hasarı ve enflamasyon için gerekmektedir. Lupus hastalarında İL-17 sentezinin B hücrelerin İL-10 yapımında artışa, bunun da humoral immün yanıtı neden olabileceği düşünülmektedir (Kang ve Craft, 2006). İL-10, B hücre çoğalmasını ve immünoglobulin izotip dönüşümünü uyarak antikor salınımını artırır ve enflamasyonun gelişmesine katkıda bulunur (Ronnelid, Tejda, Mathsson, Nilsson-Ekdahl ve Nilsson, 2003). Lupuslu hastalarla yapılan çalışmalarda, İL-6 seviyesi hastalık aktivitesi ve anti-DNA düzeyleri ile uyumlu bulunmuştur (Grondal ve diğerleri, 2000). Lupuslu hastalarda B lenfositlerin spontan olarak anti-dsDNA saldıkları ve bu otoantikorların düşük dansiteli B hücreler tarafından yapıldığı gösterilmiştir. İL-6 lupuslu hastalardaki düşük dansiteli B hücreleri uyarak Ig salan hücrelere farklılaşmalarını uyarır (Kitani ve diğerler, 1992). SLE'deki sitokin mikroçevrenin özellikleri (düşük İL-2 ancak yüksek İL-6 ve İL-21) Th17 çoğalmasını uyarmaktadır. Th17 sitokinleri, B hücreleri uyabilir ve lokal enflamasyonu başlatarak doku hasarına neden olabilirler (Nalbandian, Crispin ve Tsokos, 2009). SLE hastalarında serum İL-17 ve İL-23 düzeyleri artmış ve bu hastalık aktivitesi ile uyumlu bulunmuştur (Wong ve diğerleri, 2008). B lenfosit çoğalması ve immünoglobulin sekresyonu için önemli bir faktör olan BLys (*B lymphocytes stimulators*) lupuslu hastaların

dolaşımında artmış olarak saptanmış ve bu artış anti-dsDNA ile uyumlu bulunmuştur (Cheema, Roschke, Hilbert ve Stohl, 2001). Tip I İFN, antikor oluşumunu ve izotip dönüşümünü uyarır. Lupuslu hastalarda artmış İFN düzeyleri otoimmün hastalıklarda ilk tanımlanan sitokin bulgusudur. İFN düzeyleri ve hastalık aktivitesi, anti-dsDNA düzeyleri ve klinik bulgular ile uyumlu bulunmuştur, bu veriler İFN'nun hastalık patogenezindeki rolünü desteklemektedir (Bengtsson ve diğerleri, 2000). TNF- α 'nın SLE hastalığında proenflamatuvar bir rol oynadığını gösteren bazı deliller bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, aktif hastalarda TNF- α serum düzeyleri hastalık aktivitesi ile uyumlu bulunmuştur (Gabay ve diğerleri, 1997; Hin Yap ve Lai, 2010). Sitokinlerin patogenezdaki rolü şekil 2.9.'da verilmiştir. Bu bilgilerle birlikte romatoid artrit tedavisinde anti-TNF tedavisinin başarı ile kullanılmasının, farklı sitokin veya reseptörleri hedef alan farklı tedavi seçeneklerini araştırmaya yönlendirmiştir. SLE için birçok anti-sitokin tedavisi çalışması devam etmektedir (Rönnblom ve Elkon, 2010).



*P, Ab: Plazma hücreleri çoğalması ve antikor üretimi

Şekil 2.9. SLE patogenezinde farklı immün hücreler ve sitokinler arasındaki etkileşim (Hin Yap ve Lai, 2010'dan alınmıştır)

3. YÖNTEM

3.1. Araç-Gereçler

3.1.1. Çalışma grubu

Çalışmaya dahil edilen denek sayısı, yaş aralığı ve cinsiyet dağılımı çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1 Çalışmaya dahil edilen deneklerin yaş ve cinsiyet özellikleri

		YAŞ		Cinsiyet	
		Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Erkek Sayı (%)	Kadın Sayı (%)
Aktif Behçet	(n=15)	35,2 $\pm$ 10,42	35,0 (17-51)	7 (%46,7)	8 (%53,3)
İnaktif Behçet	(n=15)	40,07 $\pm$ 11,43	38,0 (17-59)	7 (%46,7)	8 (%53,3)
Aktif SLE	(n=12)	33,25 $\pm$ 10,43	28,0 (21-50)	1 (%8,3)	11 (%91,7)
İnaktif SLE	(n=12)	43,83 $\pm$ 10,83	47,0 (25-65)	0 (%0,0)	12 (%100,0)
Sağlıklı Kontrol	(n=12)	41,33 $\pm$ 9,02	42,5 (23-54)	6 (%50,0)	6 (%50,0)

Çalışmaya toplam 66 denek dahil edilmiştir. Bunların 30 tanesi Behçet hastası olup “ana hastalık” çalışma grubunu oluşturmaktadır. Bu 30 Behçet hastasının 15’i aktif Behçet (8 kadın, 7 erkek, ort yaş 35,2 $\pm$ 10,42 yıl), 15’i inaktif Behçet (8 kadın, 7 erkek, ort yaş 40,07 $\pm$ 11,43 yıl) hastalarını içermektedir. İmmünopatogenez açısından BH ile karşılaştırılmak üzere immün sistem kökenli başka bir sistemik bir enflamatuvar hastalık olan SLE seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilen SLE hastaları “hasta kontrol” grubunu oluşturmaktadır. Bu grupta 12 aktif SLE (11 kadın, 1 erkek, ort yaş 33,25 $\pm$ 10,43 yıl), 12 inaktif SLE (12 kadın, 0 erkek, ort yaş 43,83 $\pm$ 10,83 yıl) olmak üzere toplam 24 SLE hastası bulunmaktadır. “Sağlam-sağlıklı kontrol” grubu ise 12 gönüllüden (6 kadın, 6 erkek, ort yaş 41,33 $\pm$ 9,02 yıl) oluşmaktadır. Bu gönüllüler her iki hastalık grubuna benzer yaş ve cinsiyet dağılımı gösterecek şekilde Başkent Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde romatolojik açıdan (birebir görüşerek tıbbi sorgulama ve fizik muayene ile) değerlendirilerek

herhangi bir otoimmün ve/veya enflamatuvar bir hastalığı (örneğin, fibromiyalji, osteoartrit) olmadığı teyid edilmiş olan kişilerden, aşağıda belirtilen işleme (araştırmaya dahil olma) ve dışlama (araştırmaya alınmama) kriterlerine uygun olarak seçilmiştir.

Hasta popülasyonu için işleme ve dışlama kriterleri

İşleme kriterleri: Aktif Behçet hastaları, inaktif Behçet hastaları, aktif SLE hastaları, inaktif SLE hastaları, sağlam-sağlıklı kişiler

Dışlama kriterleri: Behçet hastalarından örnekler alınırken BH dışında akut herhangi bir hastalığı, malignansisi, başka bir otoimmün/otoenflamatuvar hastalığı veya enflamasyon durumu olanlar, SLE hastalarından örnekler alınırken ise SLE dışında akut herhangi bir hastalığı, malignansisi, başka bir otoimmün/otoenflamatuvar hastalığı veya enflamasyon durumu olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Yukarıdaki işleme ve dışlama kriterlerine göre çalışmaya dahil edilen ve periferik venöz kan örneği alınan hasta ve gönüllü deneklerde klinik izlem sırasında, kanının alındığı sırada yukarıdaki hastalık durumlarından bir tanesinin bulunduğu sonradan anlaşılması durumunda, bu hastaların sonuçları çalışmadan çıkarılmıştır.

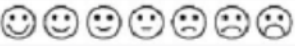
Hasta aktivite kriterleri

Hastalık aktivitesi ile ilgili özgül belirteçlerin olmadığı durumlarda, hastalık izlemi asıl olarak klinik bulgularla yapılır. Bu izlem hastalık aktivite indeksinin yayınlanmasından sonra kolaylaşmıştır: **Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu** (*Behçet's Disease Current Activity Form*) rutin konsültasyon sırasında kolayca uygulanabilen ve doğru bir araçtır (Bhakta ve diğerleri, 1999). Çalışmamızda BH için, BH Anlık Aktivite Formu'nda en az bir karakteristik bulgusu mevcut olanlar "aktif Behçet hastası" olarak sınıflandırıldı. Son 30 gün içerisinde veya daha uzun sürede herhangi bir lezyonu olmayanlar ise "inaktif Behçet hastası" olarak sınıflandırıldı (Bodur, Borman, Özdemir, Atan ve Kural, 2006).

SLE için ise SLEDAİ (*SLE Disease Activity Index: SLE Hastalık Aktivite İndeksi*) bilgi kayıt formunda indeksi 4 ve üzerinde olanlar "aktif SLE hastası" olarak kabul edildiler (Kleczynska, 2011).

BH hastalık aktivite kriterleri için aşağıda Çizelge 3.2’de yer alan Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu ve SLE aktivite kriterleri için ise Çizelge 3.3’de yer alan **SLEDAİ** (*SLE Diagnostic Activity Index*) bilgi kayıt formu kullanıldı.

Çizelge 3.2. Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu

BEHÇET HASTALIĞI ANLIK AKTİVİTE FORMU-2006				
Tarih:	İsim:	Cinsiyet:	E/K	
Merkez:	Telefon:	Doğum tarihi:		
Ülke:	Adres:			
Klinisyen:				
HASTANIN AKTİVİTESİNİ DEĞERLENDİRMESİ				
Soru: Son 4 haftadır hangi yüz ifadesiyle hastalığınızı tanımlayabilirsiniz (Bir yüzü seçiniz)				
				
BAŞ AĞRISI, ORAL ÜLSERLER, GENİTAL ÜLSERLER, DERİ LEZYONLARI, EKLEM TUTULUMU VE GASTROİNTESTİNAL BELİRTİLER				
Soru: Son 4 haftadır aşağıdaki belirtilerden birine sahipseniz ilişkili kutuyu doldurun.				
Belirti	Yok	Son 4 hafta içinde var		
Baş ağrısı				
Oral ülsereasyon				
Genital ülsereasyon				
Eritem				
Deri püstülleri				
Eklemelerde-artralji				
Eklemelerde-artrit				
Bulantı/kusma/karın ağrısı				
Diyare/rektumdan belirgin kanama				
GÖZ TUTULUMU				
(Aşağıdaki soruları sorunuz.)				
Son 4 haftadır aşağıdaki belirtiler oldu mu?				
	Sağ Göz		Sol Göz	
Kırmızı göz	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Ağrılı göz	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Görmede bulanıklık ve azalma	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Yukarıdaki belirtilerden biri yeni mi?	Evet		Hayır	
SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU (İntrakranyal Damar Hastalığını İçeren)				
(Daha önce hasta tarafından bildirilmemiş veya not edilmemiş sinir sistemi ve majör intrakranyal damarlarla ilişkili yeni bir belirti şeklinde aşağıdaki soruları sorunuz.)				
Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?				
Belirti	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin	
Bayılma ve göz kararması				
Konuşma güçlüğü				
İşitme güçlüğü				
Bulanık veya çift görme				
Yüzde his kaybı ve güçsüzlük				
Kolda his kaybı ve güçsüzlük				
Bacakta his kaybı ve güçsüzlük				
Hafıza kaybı				
Denge kaybı				
Yeni bir aktif sinir sistemi tutulumu kanıtı var mı? Evet Hayır				
BÜYÜK DAMAR TUTULUMU (İntrakranyal Vasküler Hastalık Hariç)				
(Aşağıdaki soruları sorunuz.)				
Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?				
Belirti	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin	
Göğüs ağrısı				
Nefessizlik				
Kanlı öksürük				

Çizelge 3.3. SLEDAI bilgi kayıt formu

SLEDAI: BİLGİ KAYIT FORMU			
HastanınAdı:		Tarih:	
Dr.:		Prot no.:	
DOKTOR GLOBAL DEĞERLENDİRMESİ:		0	1
		HAFIF	ORTA
			AGIR
(SLEDAI skoruna muayene sırasında ve son 10 gün içinde bulgu varsa ağırlık sayısını yazın)			
Ağırlık sayısı	SLEDAI skoru	Bulgu	Tarif
8		Konvülsiyon	Yeni başlayan (Metabolik, enfeksiyöz, ilaca bağlı olmayan)
8		Psikoz	Gerçek kavrama gücündeki önemli azalma nedeniyle normal fonksiyonu idame kabiliyetinde değişiklik. Halüsinasyon, tutarsızlık, ilişki kurmada belirgin kayıp, düşünce kapsamında fakirlik, belirgin mantıksız düşünme, acayip, organize olmayan veya katatonik davranış. (Üremi ve ilaçla olmayan)
8		Organik beyin sendromu	Azalmış oryantasyon, hafıza veya diğer entelektüel fonksiyonlarla ve ani başlangıç ve değişken klinikte birlikte görülen mental fonksiyon değişikliği. Konsantrasyon bozukluğu ve çevreye ilginin azalması ile birlikte suur bozukluğu ve şunlardan en az 2 tanesi: Algılama bozukluğu, anlamsız konuşma, uykusuzluk veya gündüz uykusu hali, veya artmış veya azalmış psikomotoraktivite. (Metabolik, enfeksiyöz veya ilaçla olmayan)
8		Görme bozukluğu	SLE 'de görülen retinal değişiklikler: Sifoid cisimler, retinal kanama, koroidde seröz eksuda veya kanama veya optik nörit. (Hipertansiyon, enfeksiyon, veya ilaçla olmayan)
8		Kranial sinir bozukluğu	Kranial sinirlerde yeni başlayan duyu veya motor bozukluğu
8		SVO	Yeni olan serebrovasküler olay. (Arteriyosklerozise bağlı olmayan)
4		Artrit	İki eklemden daha fazlasında ağrı ve inflamasyon bulgusu (hassasiyet, şişlik, efüzyon v.b.)
4		Miyozit	Kreatinin fosfokinaz/aldolaz yüksekliği ile birlikte olan proksimal adale ağrısı/kuvvetsizliği veya EMG değişiklikleri veya biyopside miyozitis.
4		İdrarda silendir	Granüler veya eritrosit silendirleri
4		Hematüri	Büyük büyütmeye 5'den fazla eritrosit (Taş, enfeksiyon ve diğer nedenlerle olmayan)
4		Proteinüri	500mg/gün 'den fazla. Yeni ortaya çıkan veya 500mg/günden fazlaya yükselen
4		Piüri	Büyük büyütmeye 5'den fazla lökosit. (Enfeksiyona bağlı olmayan)
2		Yeni döküntü	Yeni ortaya çıkan veya tekrar olan inflamatuvar deri döküntüsü.
2		Alopesi	Yeni ortaya çıkan veya tekrar olan yamalı veya diffüz saç kaybı.
2		Mukozal ülser	Yeni ortaya çıkan veya tekrar olan oral veya nazal ülserasyon.
2		Plörit	Plevral frotman, efüzyon veya kalınlaşma ile birlikte plöritik göğüs ağrısı
2		Perikardit	Perikardiyal göğüs ağrısı ile en az şunlardan 1 tanesi: frotman, efüzyon, veya EKG veya EKO ile teyid.
2		Düşük kompleman	CH50, C3 veya C4 'un düşük seviyede olması
2		Artmış anti-DNA	Anti-DNA seviyesinde artım olması.
1		Ateş	38 °C 'den fazla (Enfeksiyon olmadan).
1		Trombositopeni	100 000 /mm ³ 'den az trombosit sayısı.
1		Lökopeni	3000 /mm ³ 'den az lökosit sayısı
TOTAL SLEDAI SKORU _____			

3.1.2. Kitler

Çalışmalar sırasında kullanılan kitler Çizelge 3.4’de verilmiştir.

Çizelge 3.4. Kitler

Sıra No	Kitin adı	Kitin markası ve üretim yeri
1	Human İL-23 ELİSA kiti	eBioscience, San Diego, CA, ABD
2	Human İL-12/23 p40 ELİSA kiti	Biolegend, San Diego, CA, ABD
3	Human İL-35 ELİSA kiti	eBioscience, San Diego, CA, ABD
4	Human İL-17 A-F	Biolegend, San Diego, CA, ABD

3.1.3. Kimyasallar

Çalışmalar sırasında kullanılan kimyasallar Çizelge 3.5’de verilmiştir.

Çizelge 3.5. Kimyasallar

Sıra No	Kimyasalın adı	Kimyasalın markası, katalog numarası ve üretim yeri
1	RPMI-1640 (2.0 g/l NaHCO ₃ , stabil glutamin içeren, düşük endotoksinli)	Biochrom AG, Katalog No. F 1215, Berlin, Almanya
2	Fetal bovine serum (FBS)	Biochrom AG, Katalog No. S 0115, Berlin, Almanya
3	Penisilin-streptomisin	Gibco, Life Technologies, Katalog No. 15140-122, Grand Island, NY, ABD
4	Ultra pure water	Biochrom AG, Katalog No. L0030, Berlin, Almanya
5	Ficoll-Hypaque	Biochrom AG, Katalog no: L6115, Berlin, Almanya
6	Dimethyl sulfoxide (DMSO)	Merck, Katalog No. 102952, Darmstadt, Almanya
7	Phytohemagglutinin-Lyophilized (PHA-L)	Biochrom AG, Katalog No. 5030, Berlin, Almanya
8	Tripan mavisi	AppliChem, Katalog No. C.I. 23850, CAS No. 72-57-1, Darmstadt, Almanya

3.1.4. Cihazlar

Çalışmalar sırasında kullanılan cihazlar Çizelge 3.6’te verilmiştir.

Çizelge 3.6. Cihazlar

Sıra No	Cihazın adı	Cihazın markası, modeli ve üretim yeri
1	Biyogüvenlik kabini sınıf 2	NuAire Inc., LABGARD, Biological Safety Cabinet, Class IIA/B 3, Model No: NU-425-400, Plymouth, MN, ABD
2	Santrifüj	Hettich GmbH and Co, Model: Rottina 38, Almanya
3	Vorteks	Labnet International, Woodbridge, ABD
4	Manyetik karıştırıcı	Stuart, Model No: Sb162, İngiltere ABD
5	Soğutmalı santrifüj	Sigma Laborzentrifugen GmbH, Model No: 3-18KS, Osterode am Herz, Almanya
6	Distile su cihazı	Merck Millipore S.A.S., Milli-Q® Advantage A10 Ultrapure Water Purification System, Katalog No: Z00Q0V0WW, Molsheim, Fransa
7	Hassas terazi	Shimadzu Corp., Model No: AY120, Tokyo, Japonya
8	%5 CO ₂ ’li, su ceketli etüv	Sanyo Electric Biomedical Co., Ltd, Model No: MCO-18AIC, Tatsushiki Fujioka City, Gunma Ken, Japonya
9	Tam otomatik ELİSA yıkayıcısı	Tecan Austria GmbH, Model: Columbus Plus Microplate Washer, Grödig, Avusturya
10	ELİSA (mikroplak) okuyucusu	Labsystems Inc., Model: Multiscan EX, Helsinki, Finladiya
11	-80°C derin dondurucu	Panasonic Helathcare and Co Ltd., Model MDF-U5386S-PE, Japonya
12	Işık mikroskobu	Olympus America Inc., Model No: BX50, Center Valley, PA, ABD
13	Çevrik (invert) mikroskop	Hund Wetzlar, ProgRES CF Scan, Model No: AFC-30, Almanya
14	Çok kanallı otomatik pipet (10-100µl)	Transferpette, Model No: S12, Almanya
15	Tek kanallı otomatik pipet (100-1000 µl)	Transferpette, Model No: S12, Almanya
16	Otoklav	Sanyo North America, Model No: MLS-3780, Bensenville, IL, ABD
17	Su banyosu	Nüve, Model No: BM402, Türkiye

3.1.5. Sarf malzemeler

Çalışmalar sırasında kullanılan sarf malzemeler Çizelge 3.7’de, solüsyonlar 3.8’de verilmiştir.

Çizelge 3.7. Sarf malzemeler

Sıra No	Malzemenin adı	Malzemenin markası ve üretim yeri
1	Konik tabanlı steril santrifüj tüpü, 15 ml	Greiner Bio-one GmbH, Frickenhhausen, Almanya (1-11)
2	Konik tabanlı steril santrifüj tüpü, 50 ml	
3	Steril pipet, 1 ml	
4	Steril pipet, 5 ml	
5	Steril pipet, 10 ml	
6	Steril pipet, 25 ml	
7	20-300µl steril pipet ucu	
8	Steril filtreli pipet ucu, 1000 µl	
9	15 ml’lik steril, kapaklı, konik tabanlı polipropilen (SKKTPP) tüp	
10	Steril cryovial (5ml)	Paul Marienfeld GmbH & Co. KG, Lauda-Königshofen, Almanya (12-13)
11	24 çukurlu steril plate U-tabanlı	
12	Thoma lamı	
13	Lamel 24x60	
14	8 ml ‘lik jelli serum ayırma tüpü	
15	9ml’lik heparinli tüp	
16	9ml’lik EDTA’lı tüp	Vacutest Kima S.R.L., Arzergrande, PD, İtalya (14-16)

Çizelge 3.8. Deneysel aşamalarda kullanılan solüsyonlar

Sıra No	Solüsyonun adı
1	% 10 FBS’lu RPMI1640
2	% 0,9 izotonik sodyum klorür (NaCl) (Serum fizyolojik : SF)
3	PBS (<i>phosphate buffered saline</i> : fosfat tamponlu salin, 10mM, pH 7,4)
4	%10 DMSO’li FBS

3.2. Yöntemler

3.2.1. Örneklerin toplanması

Bu çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 13.06.2012 tarih ve 232 sayılı karar ile izin alınmıştır. Etik kurul onayı Ekler bölümünde Ek-1'de sunulmuştur.

Etik kurul onayı alındıktan sonra, onam formu imzalayan her bir gönüllü ve hastadan sağ kol antekübital venden; sitokin, hücre kültürü çalışmaları için vakumlu kan alma seti ile heparinli kan alma tüplerine 10 ml periferik venöz kan örneği alındı.

3.2.2. Örneklerden periferik kan mononükleer hücrelerin ayrılması ve hücrelerin dondurulması

Alınan 10 ml periferik venöz kan örneği, 50 ml'lik steril, konik tabanlı polipropilen tüp içerisine aktararak 10 ml %0,9'luk izotonik sodyum klorür solüsyonu (serum fizyolojik, SF) ile karıştırarak sulandırıldı (dilüe edildi). 20 ml sulandırılmış kan örneği başka bir 50 ml'lik steril, konik tabanlı polipropilen tüp içerisine konulmuş olan 7,5 ml Ficoll üzerine yavaş yavaş tabaka oluşturacak şekilde yayıldı ve 1500 rpm'de (400 x g) 30 dakika santrifüj sonrası elde edilen bulutsu tabaka (*buffy coat*) steril bir pastör pipeti yardımı ile alınarak başka bir 50ml'lik steril, konik tabanlı polipropilen tüpe aktarıldı. Aktarılan bu *buffy coat* üzerine toplam hacim 20ml olacak şekilde steril %0,9'luk SF eklendikten sonra, tüp 2000 rpm'de (800 x g) 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonunda süpernatant atıldı, pellet içerisindeki hücreler homojenize edildi ve toplam hacim 20 ml olacak şekilde steril %0,9'luk SF eklenerek 1800 rpm'de (700 x g) 10 dakika daha santrifüj edildi. Santrifüj sonunda yine süpernatant atıldı, pellet homojenize edildi. Homojenize edilen pellet 5 ml %10'luk fetal sıgır serumu (FBS: *Fetal bovine serum*) içeren RPMI-1640 kullanılarak sulandırıldıktan sonra steril petri kabına aktarıldı ve %5 CO₂'li, su ceketli etüvde 90 dakika inkübe edildi. İnkübasyonun ardından petri kabına yapışmamış olan lenfositler, besiyeri ile birlikte, 50ml'lik steril, konik tabanlı polipropilen tüplere alındı ve 1500rpm'de (400 x g) 15 dakika santrifüj edildi. Süpernatant atıldıktan sonra homojenize edilen pelletten 10 µl hücre alınarak %0,04 Tripan

mavisi ile 1:10 oranında karıştırıldıktan sonra Thoma lamında hücre sayımı yapıldı ve 1 ml'deki hücre sayısı hesaplandı. Geri kalan pellet ise %10 DMSO (dimetil sülfoksit) ve %90 FBS ile hazırlanan dondurma solüsyonu (*freezing medium*) içinde her birinde 1ml olacak şekilde kriyoviallere dağıtıldı ve çalışma gününe kadar -80°C'de dondurulmuş şekilde saklandı.

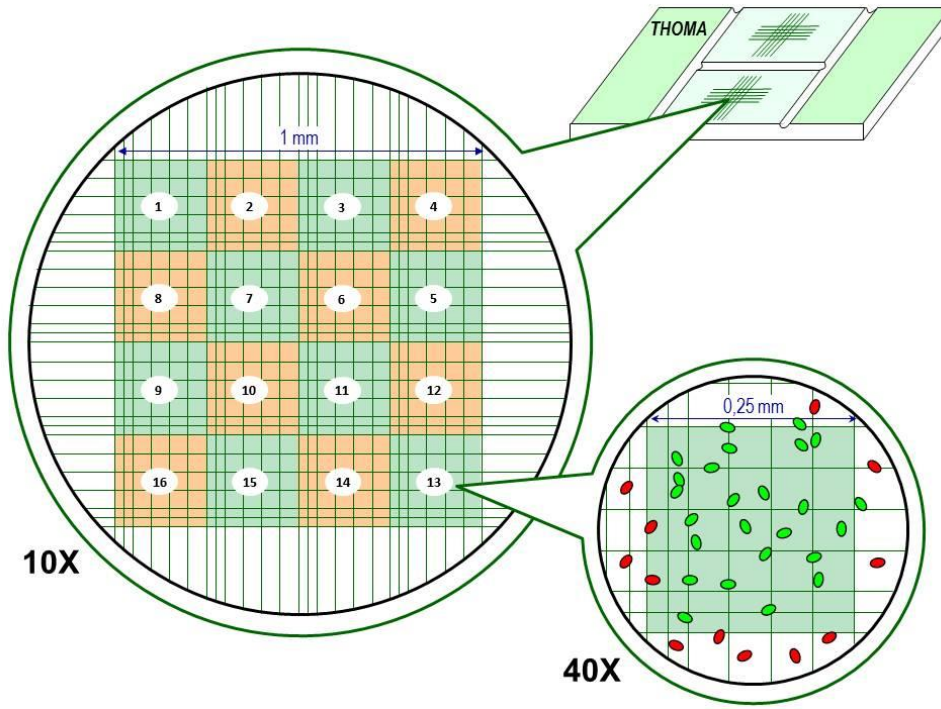
3.2.3. Dondurulmuş hücrelerin çalışma öncesi hazırlanması

Dondurulmuş hücreler -80°C'lik derin dondurucudan çıkartıldıktan sonra 37°C'lik su banyosunda çözündürüldü. Her 1 ml örnek için 9 ml %10 FBS'li RPMI-1640 ilave edildikten sonra 1300 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Üstte yer alan süpernatant atıldıktan sonra hücre pelleti üzerine 1 ml %10 FBS'li RPMI-1640 ilave edilerek homojenize edildi.

3.2.4. Hücre sayımı ve hücre kültürü için hücre sayısı ayarlanması

10 µl homojenize hücre solüsyonu alınarak %0,04 Tripan mavisi ile 1:10 oranında karıştırıldı, 10 µl hücre Thoma lamının her bir bölmesinde sayıldı. Thoma lamında sayım yaparken önce 10X büyütmede görüntü bulundu daha sonra 40X büyütmede hücre sayımı yapıldı. Sayım sırasında her alandaki hücreler ve alanın 2 yüzeyi üzerine düşen hücreler hesaplandı Thoma lamında yer alan toplam 16 alandaki hücreler sayıldı. ve 1 ml'deki hücre sayısı hesaplandı.

1ml'deki hücre sayısı=Thoma lamında sayılan toplam hücre x 10 (dilüsyon katsayısı) x 10⁴ (ml'deki hücre sayısı) formülü ile hesaplandı. Çalışmada öncelikle tripan mavisi ile hücre canlılığı değerlendirildi ve %95 oranında canlı hücre içeren örnekler çalışmaya dahil edildi.



Şekil 3.1. Thoma lamında 10X ve 40X büyütme görüntüleri

Hücreler, %10 FBS'li RPMI-1640 kullanılarak, 24 çukurlu plaklarda toplam 1 ml'de 500.000 hücre/çukur olacak şekilde sulandırılarak hücre kültürü için hazırlandı. 1ml'deki hücre sayısı belirlendikten sonra oran orantı yöntemi ile 500.000 hücrenin kaç ml hücre solüsyonunda bulunduğu hesaplandı.

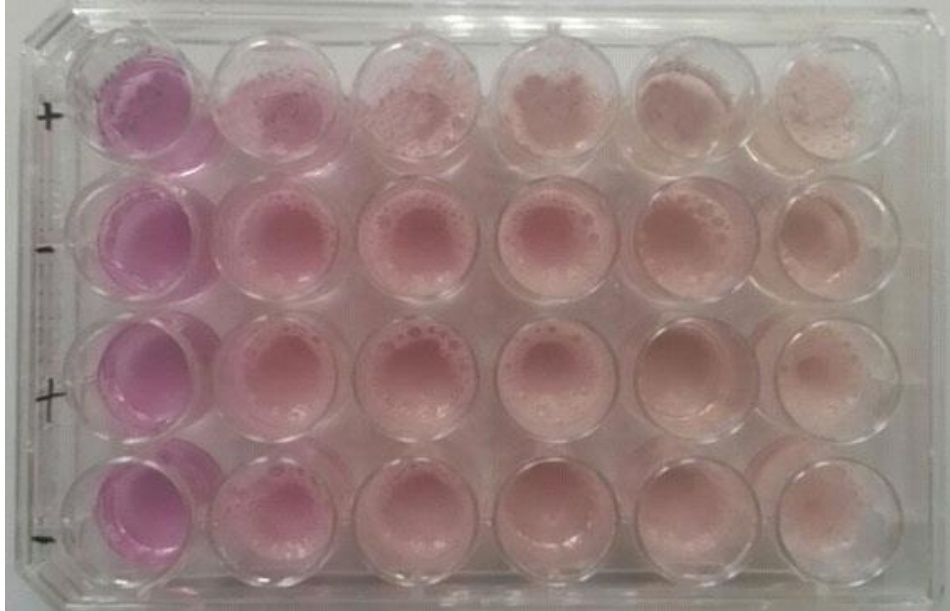
3.2.5. Hücre kültürü yapılması, hücrelerin uyarılması ve süpernatantların toplanması

Hücreler, 24 çukurlu plaklara 1 ml'de 500.000 hücre/çukur olacak şekilde dağıtıldı, uyarılacak çukurlara 10 µg/ml fitohemagglütinin (PHA: *Phytohaemagglutinin*) eklendi ve plaklar 37°C'deki %5 CO₂'li, su ceketli etüvde 48 saat ve 72 saat inkübe edildi. 48. ve 72. saatlerde plaklar çevrik (invert: *inverted*) mikroskopta değerlendirildikten sonra, her hastaya ait, PHA ile uyarılmış ve uyarılmamış (kontrol) çukurlardan hücre+süpernatant toplandı. Süpernatantların, hücrelerden ayrılması için 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra hücre pelleti atıldı, süpernatantlar çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. 24 çukurlu hücre kültür plağının konfigürasyonu Çizelge 3.9'da ve görüntüsü Resim 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.9. 24 çukurlu hücre kültür plağı konfigürasyonu

1. hasta	2. hasta	3. hasta	4. hasta	5. hasta	6. hasta
48 saat PHA uyarılmış	48 saat PHA uyarılmış	48 saat PHA uyarılmış	48 saat PHA uyarılmış	48 saat PHA uyarılmış	48 saat PHA uyarılmış
48 saat PHA uyarılmamış	48 saat PHA uyarılmamış	48 saat PHA uyarılmamış	48 saat PHA uyarılmamış	48 saat PHA uyarılmamış	48 saat PHA uyarılmamış
72 saat PHA uyarılmış	72 saat PHA uyarılmış	72 saat PHA uyarılmış	72 saat PHA uyarılmış	72 saat PHA uyarılmış	72 saat PHA uyarılmış
72 saat PHA uyarılmamış	72 saat PHA uyarılmamış	72 saat PHA uyarılmamış	72 saat PHA uyarılmamış	72 saat PHA uyarılmamış	72 saat PHA uyarılmamış

A1 A2 A3 A4 A5 A6



Resim 3.1. 24 çukurlu hücre kültür plağı konfigürasyonu

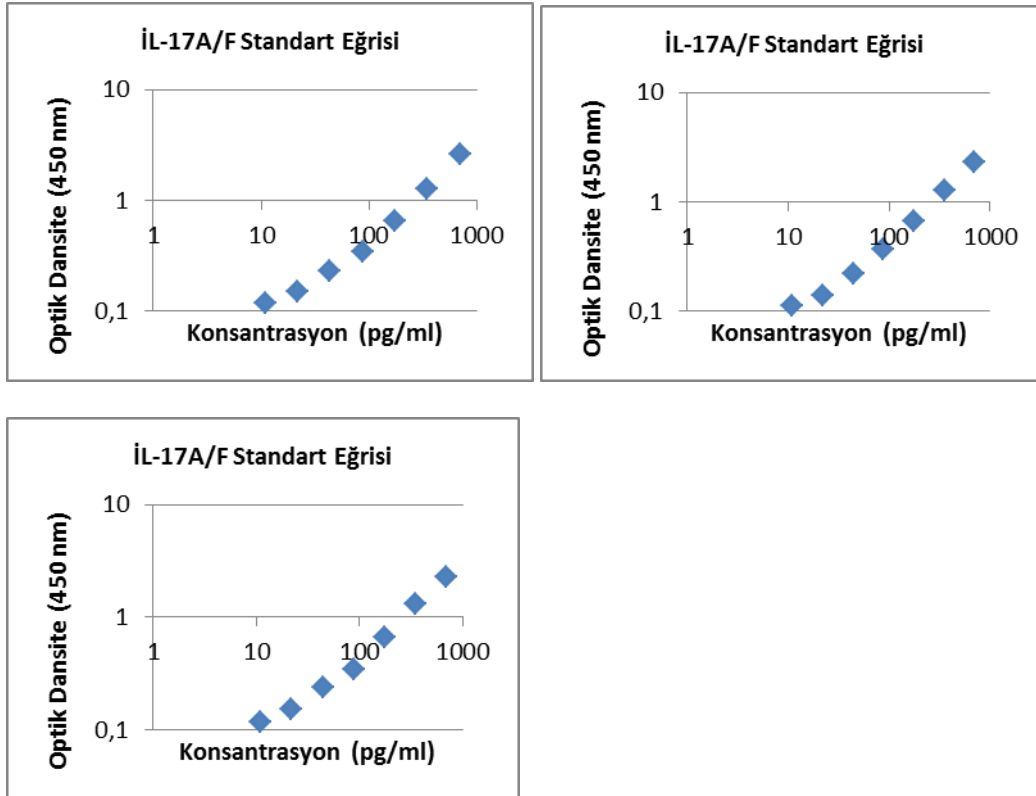
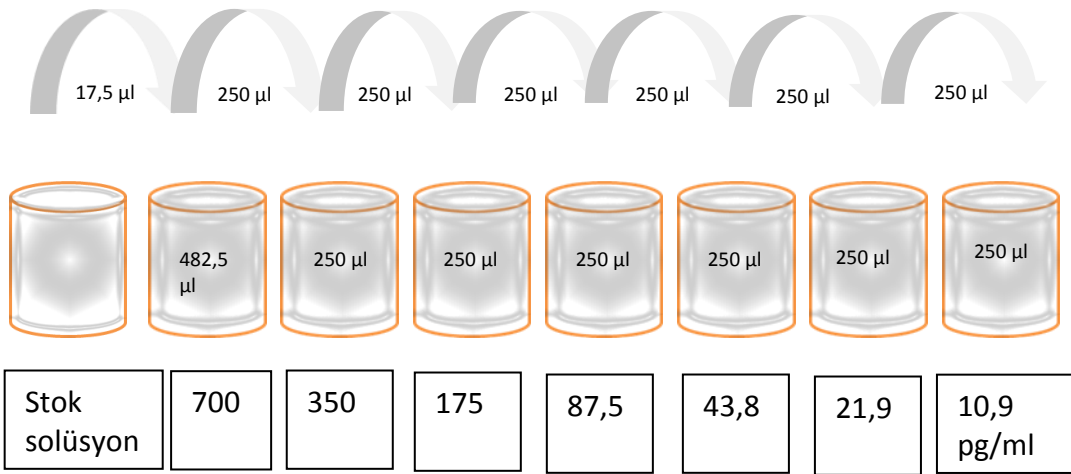
3.3. Hücre Kültür Süpernatantlarında Sitokin Düzeyi Ölçümü

PHA ile uyarılmış ve uyarılmamış periferik kan lenfositlerinin 37°C'de %5 CO₂'li, su ceketli etüvde 48 ve 72 saat inkübasyonları sonrasında elde edilen süpernatantlarında ticari kullanıma hazır ELİSA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) kitleri kullanılarak İL-17A/F, İL-23, İL-12/23 p40, İL-35 sitokin düzeyleri üretici firma talimatları doğrultusunda ölçüldü.

3.3.1. İL-17 A/F sitokin düzeyi ölçümü

İL-17 A/F sitokin ölçümü için kullanıma hazır, ticari bir ELİSA kiti kullanıldı (Human İL-17 A/F, Biolegend, Legend Max, San Diego, A.B.D). Bu insan İL-17A/F ELİSA kiti, sandviç ELİSA temeline dayanmaktadır ve plak yakalayıcı antikor olarak anti-insan İL-17A/F ile kaplanmıştır. Standart Şekil 3.2'de gösterildiği şekilde hazırlandı; hem standart hem de örnek kuyucuklarına 50 µl/kuyucuk test tampon solüsyonu A (*Assay Buffer A*) aktarıldıktan sonra ilgili kuyucuğa 50 µl standart dilüsyon solüsyonu veya örnek eklendi. Üzeri adeziv film ile kapatılan plak oda sıcaklığında (18-25°C'de) inkübatör çalkalayıcıda 200 rpm'de 2 saat inkübe edildi. Sıvı içeriği boşaltıldıktan sonra plak otomatik ELİSA yıkayıcısı kullanılarak yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı. Yıkama aşamasının ardından her kuyucuğa 100 µl anti-insan İL-17A/F saptama antikoru eklendi, çalkalayıcı üzerinde, oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. İnkübasyonun ardından plak, içeriği boşaltılarak yukarıda anlatıldığı şekilde 4 kez yıkandı. Bu aşamadan sonra 100 µl/kuyucuk Avidin-HRP D solüsyonu eklendi, plağın üzeri tekrar adeziv film ile kapatıldıktan sonra oda sıcaklığında inkübatör çalkalayıcıda 200 rpm'de 30 dk inkübe edildi. İnkübasyonun ardından plak yukarıdaki anlatıldığı şekilde tekrar 5 kez yıkandı. Yıkamada aşamasından sonra her kuyucuğuna 100 µl substrat F solüsyonu eklenen plak (üzeri kapatılmadan), oda sıcaklığında karanlıkta 15 dakika inkübe edildi. İL-17A/F içeren kuyucuklardaki sıvının rengi konsantrasyona bağlı olarak maviye dönüştü. Plağa 100 µl/kuyucuk durdurma (*stop*) solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu ve kuyucuklardaki sıvının renginin maviden sarıya dönüşmesi izlendi. Plak 30 dk içerisinde 450 nm dalga boyundaki filtre ile ELİSA okuyucusu kullanılarak spektrofotometrik olarak değerlendirildi. Standartlardan elde edilen optik dansite değerleri kullanılarak standart eğri çizildi ve hastaların optik dansiteleri standart eğriye göre değerlendirilerek sitokin konsantrasyonları hesaplandı. Kitin saptama aralığı 10,9-700 pg/ml olup saptanabilen en düşük konsantrasyon

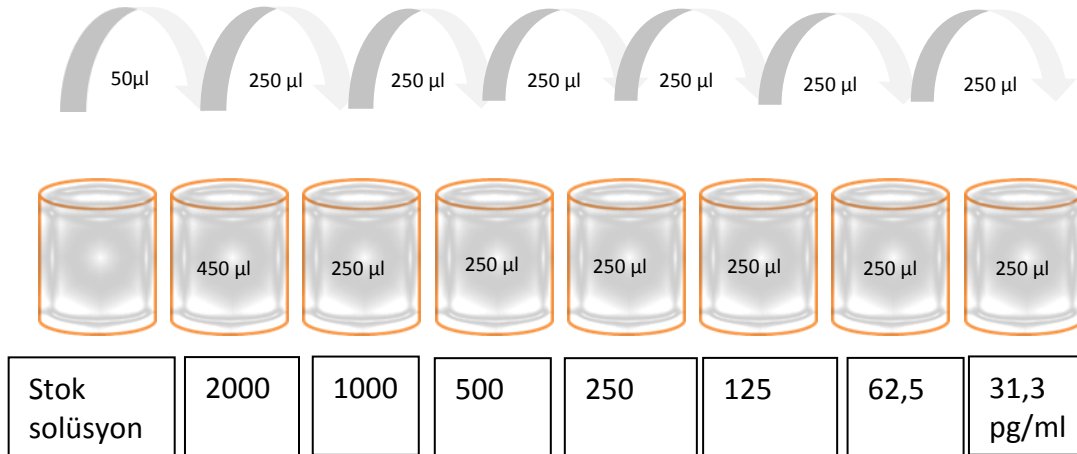
2,58 pg/ml'dir. Kitin özgülüğü değerlendirildiği zaman insan İL-17E, İL-17F, İL-1 α , İL-1 β , İL-1RA, İL-2, İL-3, İL-4, İL-5, İL-6, İL-7, İL-8, İL-10, İL-12 P40, İL-12 P70, İL-13, İL-16, İL-18, İL-22, İL-23, İL-32 α , İL-33, İFN- α , İFN- β , İFN- γ , TNF- α , TNF- β , RANTES, TGF- α ile herhangi bir çapraz reaksiyon vermediği üretici tarafından belirlenmiştir.

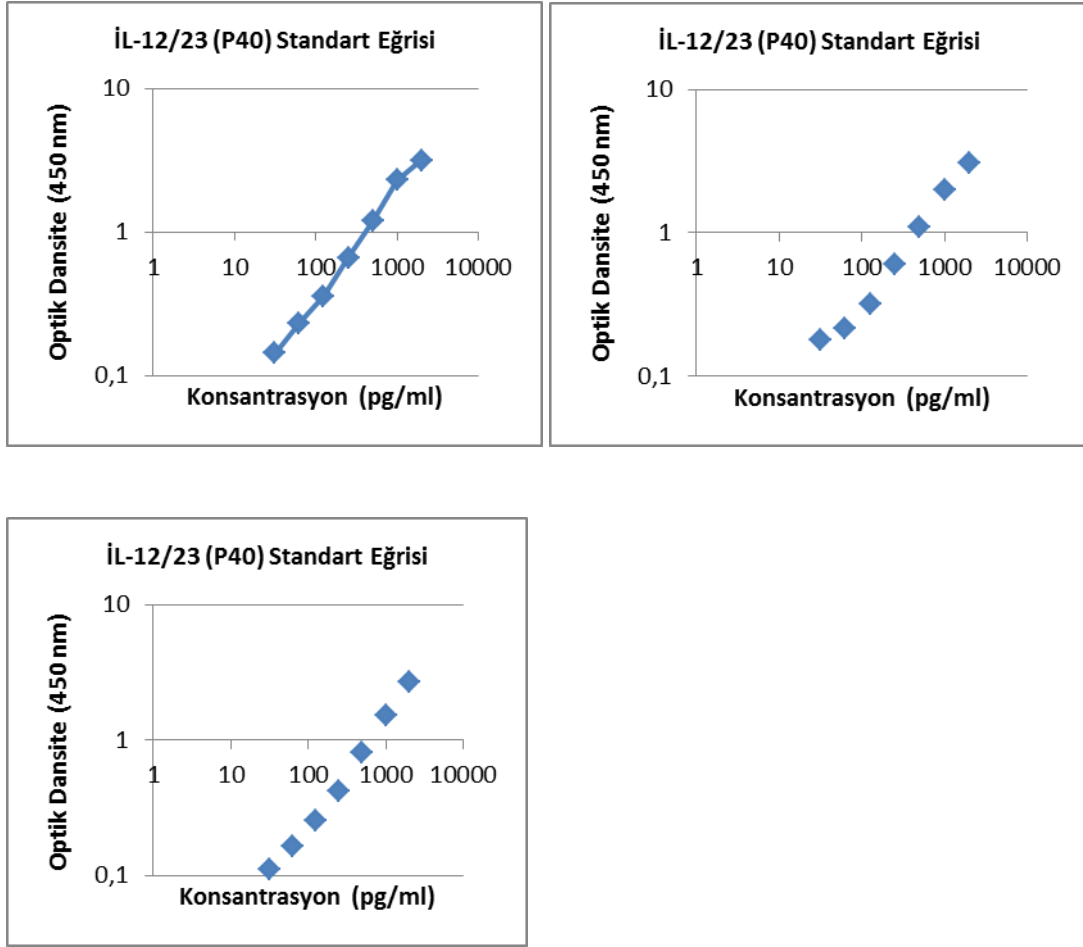


Şekil 3.2. İL-17A/F sitokin ELİSA kiti standart dilüsyonları ve eğrileri

3.3.2. İL-12/23 (p40) sitokin düzeyi ölçümü

İL-12/23 (p40) sitokin ölçümü için kullanıma hazır, ticari bir ELİSA kiti kullanıldı (Human İL-12/23 (p40), Biolegend, Legend Max, San Diego, A.B.D). Bu insan İL-12/23 (p40) ELİSA kiti sandviç ELİSA temeline dayanmaktadır ve plak anti-insan İL-12/23 (p40) yakalayıcı antikoru ile kaplanmıştır. Üretici firma talimatları doğrultusunda gerçekleştirilen test basamaklarında standart aşağıdaki şekilde hazırlandı. Standartlara ve örneklerle ait kuyucuklara 50 µl/kuyucuk olacak şekilde test tampon solüsyonu A (*Assay Buffer A*) dağıtıdıktan sonra ilgili kuyucuklara 50 µl/kuyucuk standart dilüsyon solüsyonu veya örnek eklendi. Üzeri adeziv film ile kapatılan plak oda sıcaklığında inkübatör-çalkalayıcıda 200 rpm’de 2 saat inkübe edildi. Sıvı içeriği boşaltılan plak otomatik ELİSA yıkayıcısında yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı. Yıkama sonrası 100 µl/kuyucuk anti-İL-12/23 (p40) saptama antikoru eklenmesinin ardından yukarıda İL-17A/F ELİSA testinde tanımlandığı şekilde ELİSA çalışması tamamlandı. Kitin saptama aralığı 31,3-2000 pg/ml olup saptanabilen en düşük konsantrasyon 9,5 pg/ml’dir. Kitin özgüllüğü değerlendirildiği zaman insan İL-1α, İL-1β, İL-2, İL-6, İL-10, İL-13, İL-15, İL-17A, İL-17A/F, İL-17E, İL-17F, İL-22, İL-32α, İL-33, İFN-γ, TNF-α ile herhangi bir çapraz reaksiyon vermediği üretici tarafından belirlenmiştir.



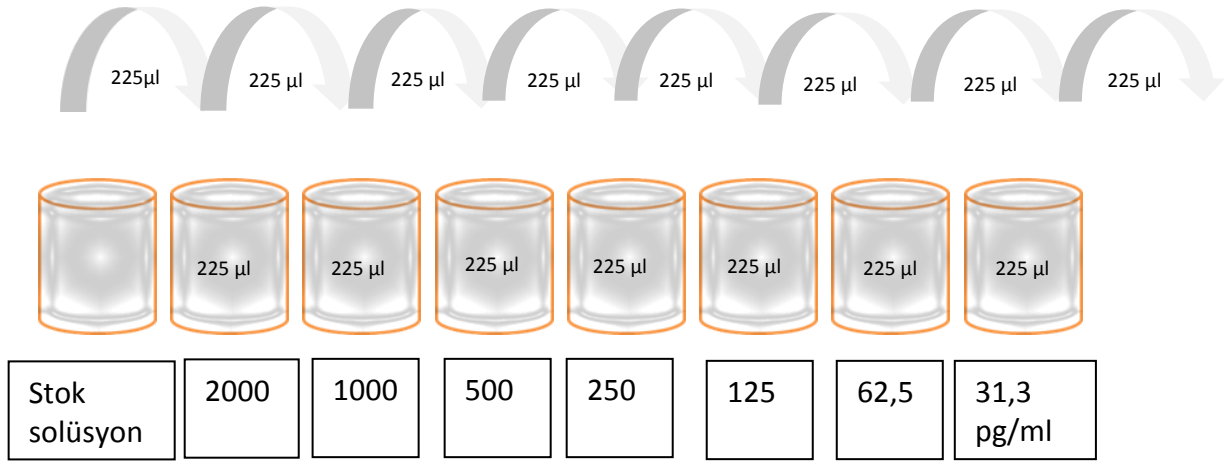


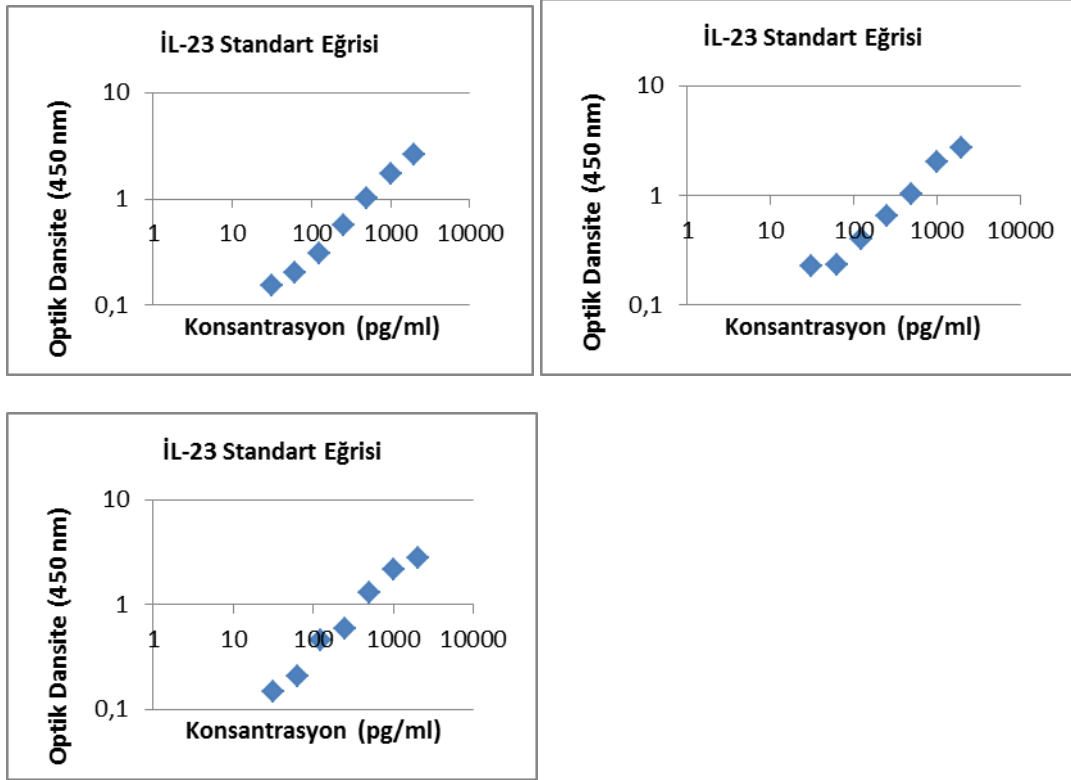
Şekil 3.3. İL-12/23 (p40) sitokin ELİSA kiti standart dilüsyonları ve eğrileri

3.3.3. İL-23 sitokin düzeyi ölçümü

İL-23 sitokin ölçümü için kullanıma hazır, ticari bir ELİSA kiti kullanıldı (Human İL-23, Platinum ELİSA, eBioscience, San Diego, CA, A.B.D). Bu insan İL-23 ELİSA kiti, sandviç ELİSA temeline dayanmaktadır ve plak anti-insan İL-23 yakalayıcı antikor ile kaplanmıştır. Plak, test başlangıcında 400 µl/kuyucuk yıkama solüsyonu ile otomatik ELİSA yıkayıcısı kullanarak 2 kez yıkandı. Aspirasyondan önce yıkama solüsyonu kuyucuklarda 10-15 saniye bekletildi. Standartlar aşağıdaki şekilde belirtildiği gibi hazırlandı ve ilgili kuyucuklara 100'er µl olarak dağıtıldı. Boş/kör (*blank*) kuyucuğa 100 µl, hastalara ait kuyucuklara ise 50 µl örnek dilüenti (*sample diluent*) eklendikten sonra ilgili kuyucuklara 50 µl/kuyucuk hasta örneği eklendi. Plakın üzeri adeziv film ile kapatıldıktan sonra oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. İnkübasyonun ardından plak 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Yıkama sonrasında tüm

kuyucuklara 100 µl biotin konjugatı eklendi ve plağın üzeri tekrar adeziv film ile kapatılarak oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildikten sonra 5 kez daha yıkanan plağa 100 µl/kuyucuk Avidin-HRP (*horse radish peroxidase*) dağıtıldı ve üzeri kapatılarak plak oda sıcaklığında 30 dk inkübe edildi. İnkübasyonun ardından 5 kez daha yıkanan plağa 100 µl/kuyucuk TMB (*tetramethyl benzidine*) substrat solüsyonu eklendi ve oda sıcaklığında 15 dk inkübe edildi. 1. Standartın optik dansitesi (OD) 620 nm’de 0,9-0,95 değerine ulaştığında, 100 µl/kuyucuk durdurma (*stop*) solüsyonu eklenerek enzimatik reaksiyon durduruldu. 450 nm ve 620 nm dalga boyunda filtreler ile ELİSA okuyucusunda spektrofotometrik olarak değerlendirildi. Standartlardan elde edilen optik dansite değerleri kullanılarak standart eğri çizildi ve hastaların optik dansiteleri standart eğriye göre değerlendirilerek sitokin konsantrasyonları hesaplandı. Kitin saptama aralığı 15,6-2000 pg/ml olup saptanabilen en düşük konsantrasyon 4 pg/ml’dir. Kitin özgüllüğü değerlendirildiği zaman üretici firma tarafından herhangi bir çapraz reaksiyon vermediği belirtilmiştir.



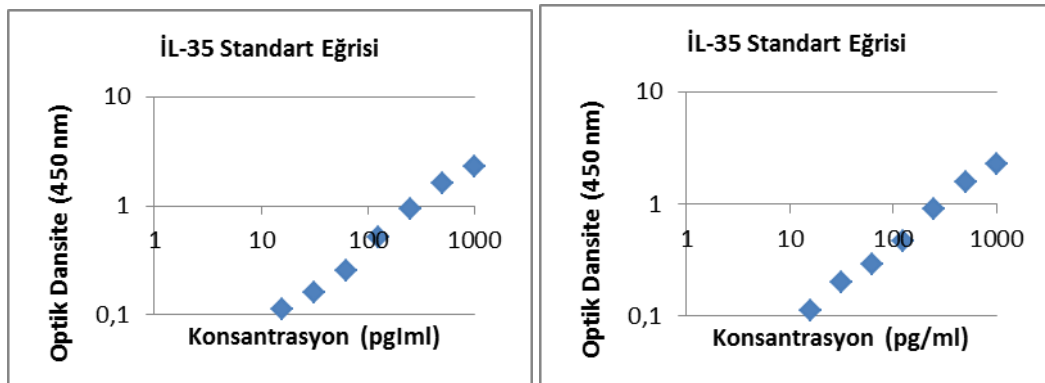
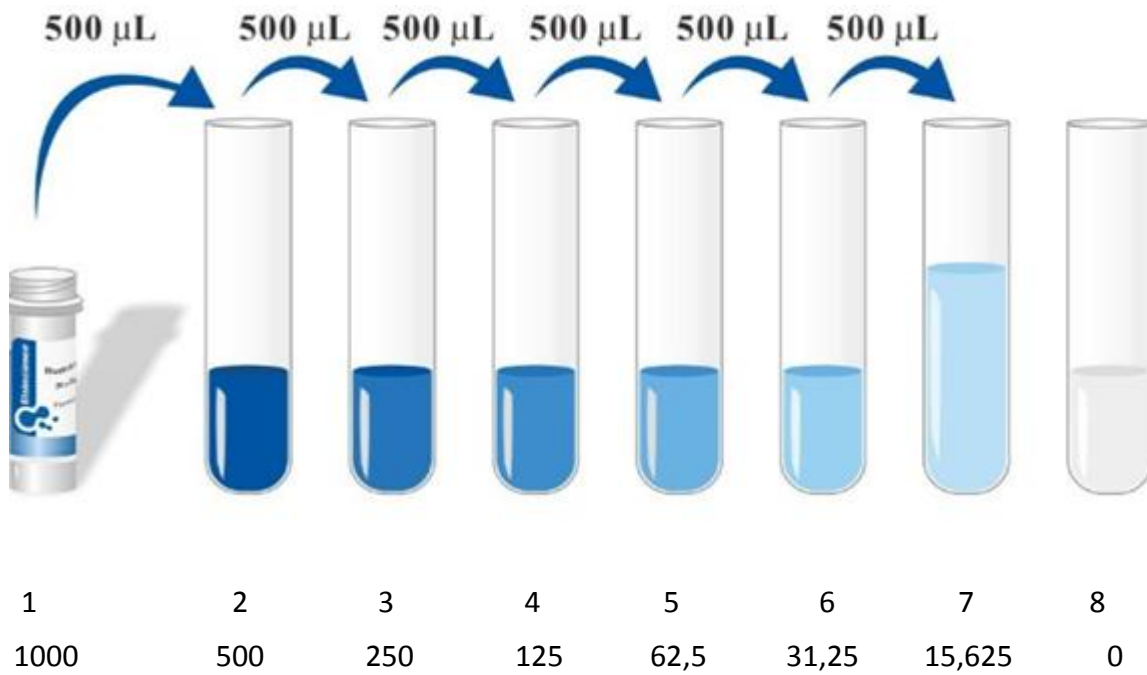


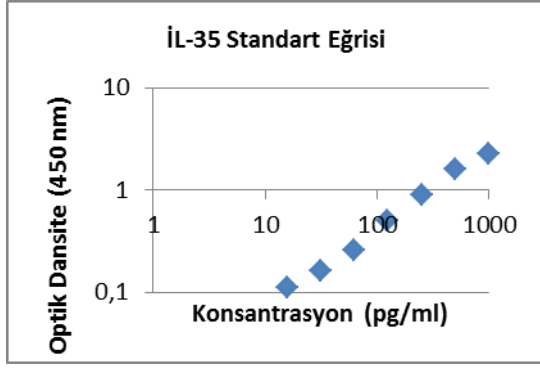
Şekil 3.4. İL-23 sitokin ELİSA kiti standart dilüsyonları ve eğrileri

3.3.4. İL-35 sitokin düzeyi ölçümü

İL-35 sitokin ölçümü için kullanıma hazır, ticari bir ELİSA kiti kullanıldı (Human İL-35, eLabscience, Wuhan, Hubei, Çin). Bu İL-35 ELİSA kiti sandviç ELİSA temeline dayanmaktadır ve plak anti-insan İL-35 yakalayıcı antikor ile kaplanmıştır. Kullanılacak standart solüsyonları aşağıdaki şekilde hazırlandıktan sonra, 100 µl/kuyucuk olarak ilgili standart solüsyonları ve örnekler dağıtıldı. Boş/kör kuyucuğa ise referans standart ve örnek dilüenti eklendi. Üzeri adeziv film ile kaplanan plak 90 dk 37°C'de kuru ortamda inkübe edildikten sıvı içeriği boşaltıldı ve 100 µl/kuyucuk biotinle işaretlenmiş saptama antikoruna eklendi. Üzeri adeziv film ile kapatılan plak, 1 saat 37°C'de inkübasyonun ardından otomatik ELİSA yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. 100 µl/kuyucuk HRP konjugatı eklendikten sonra plak 37°C'de 30 dk inkübe edildi. Beş kez yıkamanın ardından 90 µl/kuyucuk substrat solüsyonu eklenen plağın üzeri kapatılarak 37°C'de 15 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrası 50 µl/kuyucuk durdurma (*stop*) solüsyonu eklenen plak 450nm dalga boyu filtreli ELİSA okuyucusu ile spektrofotometrik olarak değerlendirildi. Standartlardan elde edilen optik

dansite değerleri kullanılarak standart eğri çizildi ve hastaların optik dansiteleri standart eğriye göre değerlendirilerek sitokin konsantrasyonları hesaplandı. Kitin saptama aralığı 15,63-1000 pg/ml olup saptanabilen en düşük konsantrasyon 9,38 pg/ml'dir. Kitin özgüllüğü değerlendirildiği zaman, insan İL-35 sitokini ve analogları arasında belirgin bir çapraz reaksiyon olmadığı, kitin doğal ve rekombinant insan İL-35 sitokini saptayabildiği üretici firma tarafından belirtilmektedir.





Şekil 3.5. İL-35 sitokin ELİSA kiti standart dilüsyonları ve standart eğrileri

3.4. İstatistiksel Analiz

ELİSA çalışmalarının sonuçlarından örneklerdeki sitokin miktarlarının hesaplanmasında bir bilgisayar istatistik programı olan Microsta kullanılmıştır. Konsantrasyonları bilinen standartlardan elde edilen OD değerlerinden yararlanılarak, örneklere ait OD değerleri regresyon-korelasyon analizine tabi tutulmuş ve örneklere ait konsantrasyonlar hesaplanmıştır.

Araştırma verileri araştırmacı tarafından Microsoft-Excel programına girilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 18.0 programı kullanılarak yapılmıştır.

Demografik verilerin değerlendirilmesinde yüzde dağılımları kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu incelenmiş, normal dağılıma uymadığı için analizler nonparametrik testler kullanılarak yapılmıştır. Analizlerde sitokin düzeyleri karşılaştırılırken ortalamalar arası farkın anlamlılık testi (Mann Whitney U Testi ve Kruskal Wallis Testi) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Korelasyon Düzeyleri karşılaştırması için nonparametrik korelasyon testi olan Spearman korelasyon testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR ve YORUM

Çizelge 4.1. Aktif ve inaktif Behçet hastalarına (toplam 30) ait klinik bulgular ve lenfosit sayıları

No.	Yaş (yıl)/cinsiyet	Sistemik tutulum	Behçet Aktivite skoru	Aktivite durumu	Lenfosit sayısı*/ml
1	24/K	GÜ/D/Ü/SSS/	4	Aktif	20x10 ⁵
2	41/E	Ü	1	Aktif	56x10 ⁵
3	35/E	Ü	1	Aktif	38x10 ⁵
4	29/E	Ü	1	Aktif	30x10 ⁵
5	28/K	Ü/SSS	2	Aktif	23x10 ⁵
6	47/K	D/Ü	2	Aktif	75x10 ⁵
7	33/E	SSS	1	Aktif	97x10 ⁵
8	44/E	D/A/SSS	3	Aktif	50x10 ⁵
9	17/K	OÜ/GÜ/D/A	4	Aktif	25x10 ⁵
10	43/K	D/A/SSS	3	Aktif	26x10 ⁵
11	44/K	OÜ/A	2	Aktif	20x10 ⁵
12	34/E	OÜ/D/A	3	Aktif	40x10 ⁵
13	22/K	OÜ/GÜ/A	3	Aktif	22x10 ⁵
14	51/E	OÜ/A	2	Aktif	50x10 ⁵
15	37/K	SSS	1	Aktif	25x10 ⁵
16	34/E	-		İnaktif	30x10 ⁵
17	34/E	-		İnaktif	25x10 ⁵
18	43/E	A		İnaktif	50x10 ⁵
19	32/E	-		İnaktif	21x10 ⁵
20	48/K	A		İnaktif	22x10 ⁵
21	59/K	-		İnaktif	115x10 ⁵
22	30/K	-		İnaktif	20x10 ⁵
23	46/K	A		İnaktif	25x10 ⁵
24	28/K	-		İnaktif	62x10 ⁵
25	50/E	-		İnaktif	44x10 ⁵
26	51/E	A		İnaktif	60x10 ⁵
27	34/E	-		İnaktif	36x10 ⁵
28	38/K	-		İnaktif	68x10 ⁵
29	57/K	A		İnaktif	51x10 ⁵
30	17/K	-		İnaktif	25x10 ⁵

*Periferik kandan izole edilen ve Thoma lamında sayılan lenfosit sayısı/ml

OÜ: Oral ülser, GÜ: Genital ülser, A: Artrit/Artralji, D: Deri lezyonları, Ü: Üveit, SSS: Santral sinir sistemi tutulumu

Çizelge 4.2. Aktif Behçet hastalarında klinik belirtilerin dağılımı (n=15)

Klinik Belirtiler*	Vaka Sayısı (n=15)
Oral Ülser	6
Genital Ülser	3
Deri Lezyonu	6
Üveit	6
Artrit	4
Artralji	6
SSS Tutulumu	5

* Hastalarda birden fazla belirti mevcut olabilmektedir

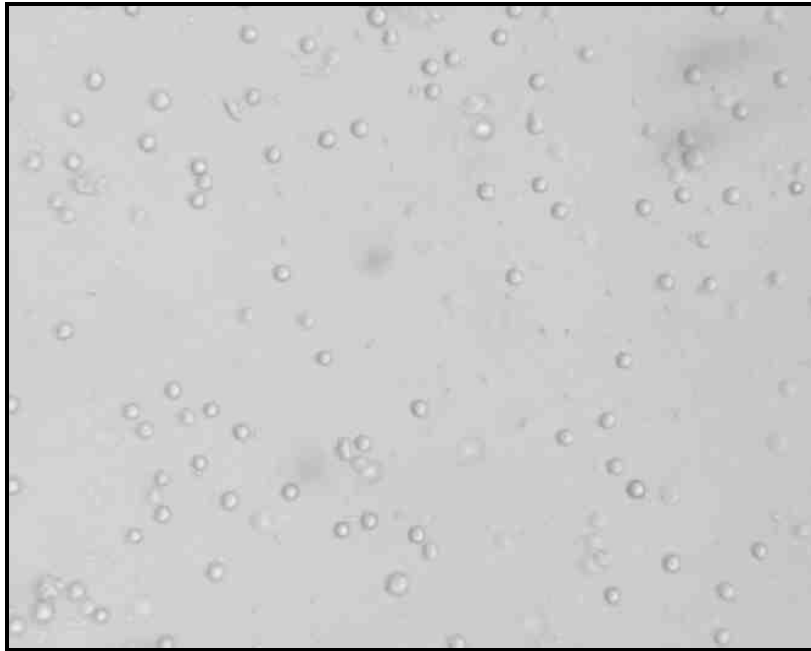
Çizelge 4.3. Aktif ve inaktif SLE hastalarına (toplam 24) ait klinik bulgular ve lenfosit sayıları

No	Yaş (yıl) /cinsiyet	Sistemik tutulum	SLEDAİ skoru	Aktivite durumu	Lenfosit sayısı/ml
1	23/K	Pyüri, artmış anti-DNA, trombositopeni	7	Aktif	20X10 ⁵
2	41/E	Hematüri, düşük kompleman	6	Aktif	20X10 ⁵
3	48/K	Artrit, düşük kompleman, artmış anti-DNA	8	Aktif	20X10 ⁵
4	29/K	Yeni döküntü, düşük kompleman, artmış anti-DNA	6	Aktif	25X10 ⁵
5	26/K	Organik beyin sendromu, proteinüri, mukozal ülser, düşük kompleman	16	Aktif	39X10 ⁵
6	25/K	Organik beyin sendromu, hematüri, düşük kompleman, artmış anti-DNA	16	Aktif	33X10 ⁵
7	27/K	Alopesi, düşük kompleman, artmış anti-DNA, ateş	7	Aktif	44X10 ⁵
8	27/K	Proteinüri, pyüri, mukozal ülser, düşük kompleman, artmış anti-DNA	14	Aktif	100X10 ⁵
9	33/K	Düşük kompleman, artmış anti-DNA	4	Aktif	40x10 ⁵
10	50/K	Mukozal ülser, artmış anti-DNA	4	Aktif	60x10 ⁵
11	49/K	Düşük kompleman, artmış anti-DNA	4	Aktif	30x10 ⁵
12	21/K	Düşük kompleman, artmış anti-DNA	4	Aktif	20x10 ⁵
13	25/K	Düşük kompleman	2	İnaktif	66X10 ⁵
14	47/K	Artmış anti-DNA	2	İnaktif	20X10 ⁵
15	32/K	Düşük kompleman	2	İnaktif	40X10 ⁵
16	47/K	-	0	İnaktif	65X10 ⁵
17	29/K	Düşük kompleman	2	İnaktif	45X10 ⁵
18	51/K	-	0	İnaktif	25X10 ⁵
19	65/K	-	0	İnaktif	27X10 ⁵
20	40/K	-	0	İnaktif	20X10 ⁵
21	41/K	Düşük kompleman	2	İnaktif	20X10 ⁵
22	53/K	Lökopeni	1	İnaktif	20X10 ⁵
23	47/K	Düşük kompleman	2	İnaktif	24X10 ⁵
24	49/K	Düşük kompleman	2	İnaktif	30X10 ⁵

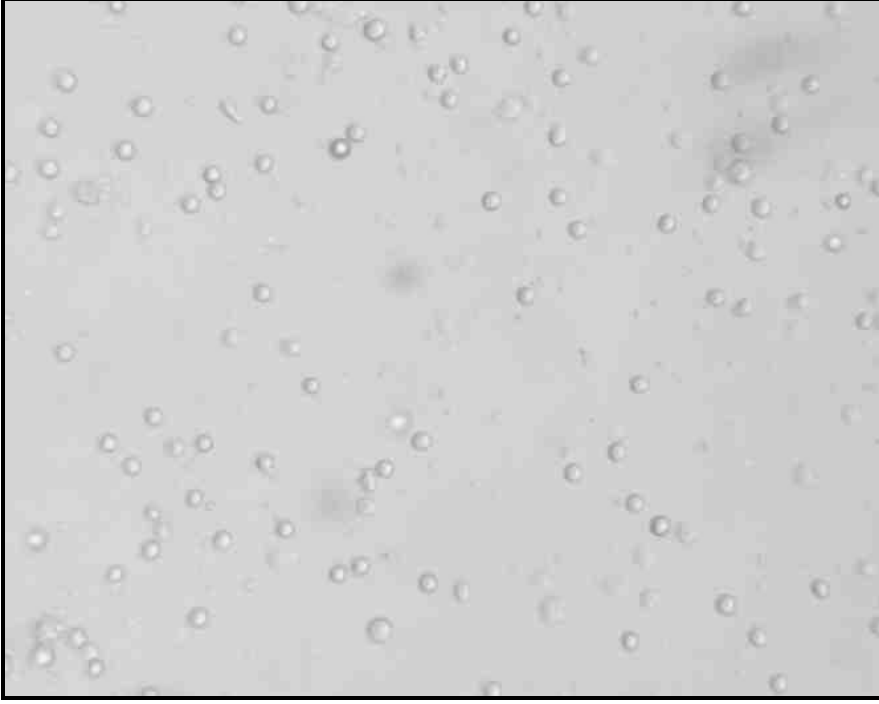
Çizelge 4.4. Sağlıklı kontrollere (toplam 12) ait yaş, cinsiyet dağılımı ve lenfosit sayıları

No	Yaş (yıl) / cinsiyet	Lenfosit sayısı/ml
1	30/E	150X10 ⁵
2	50/E	75X10 ⁵
3	54/E	50X10 ⁵
4	46/E	60X10 ⁵
5	48/E	70X10 ⁵
6	23/E	120X10 ⁵
7	40/K	60X10 ⁵
8	32/K	75X10 ⁵
9	50/K	63X10 ⁵
10	40/K	40X10 ⁵
11	38/K	56X10 ⁵
12	45/K	48X10 ⁵

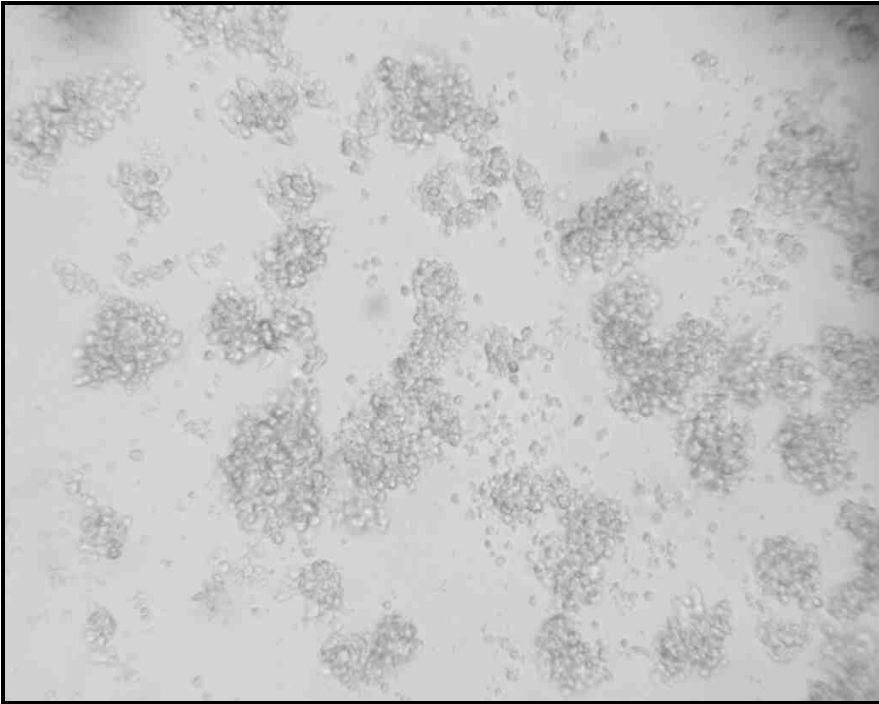
4.1. Periferik Kan Lenfosit Kültürlerinin PHA ile Uyarımı Sonrasında 0., 48. ve 72. Saatte Çevrik (İnvert) Mikroskop Görüntüleri



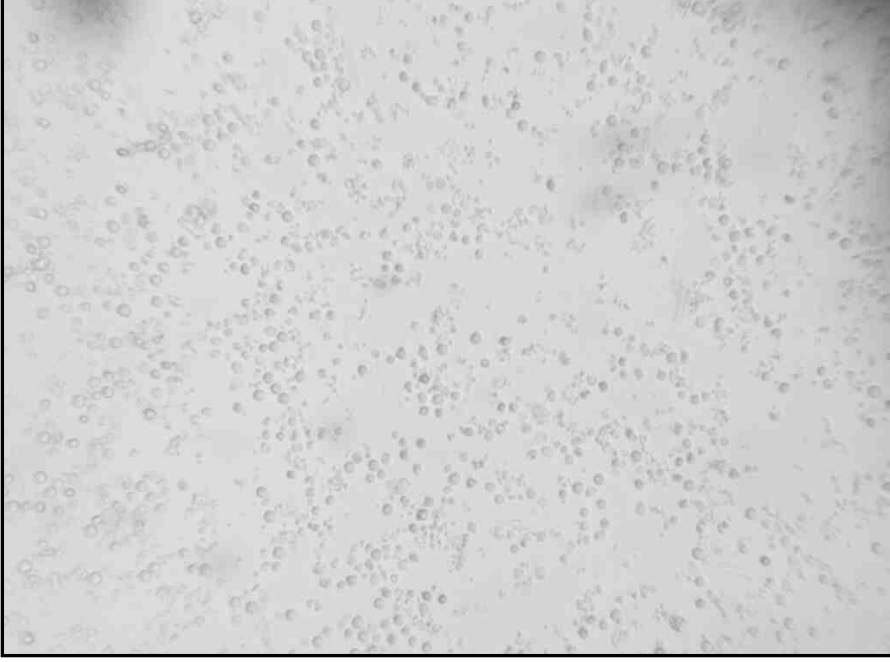
Resim 4.1. PHA ile uyarım yapılmış hasta lenfositleri - 0. saat (40x)



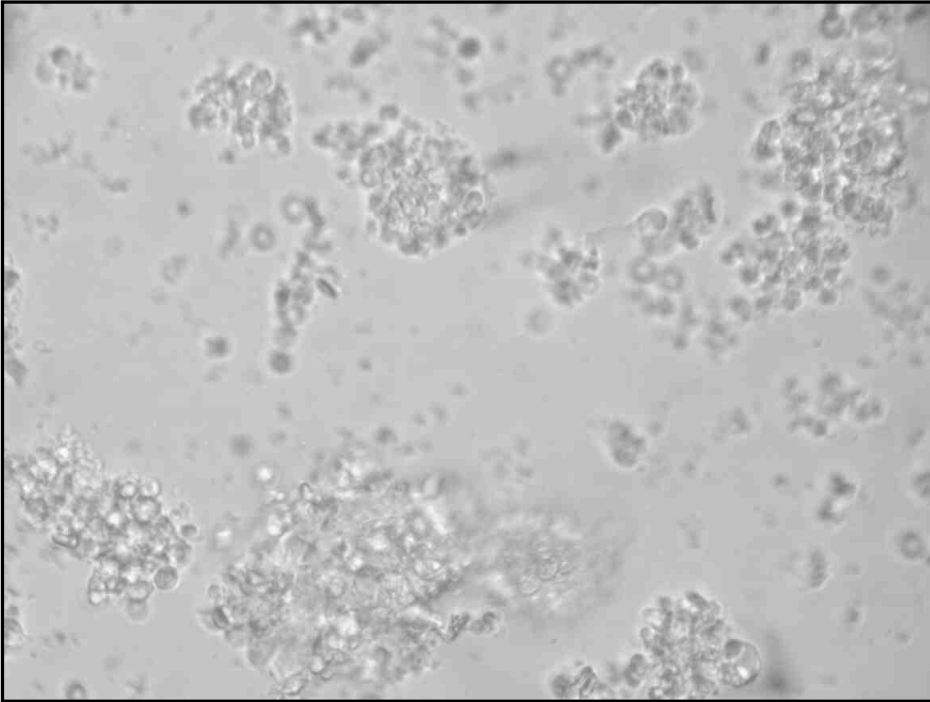
Resim 4.2. PHA ile uyarım yapılmamış hasta lenfositleri - 0. saat (40x)



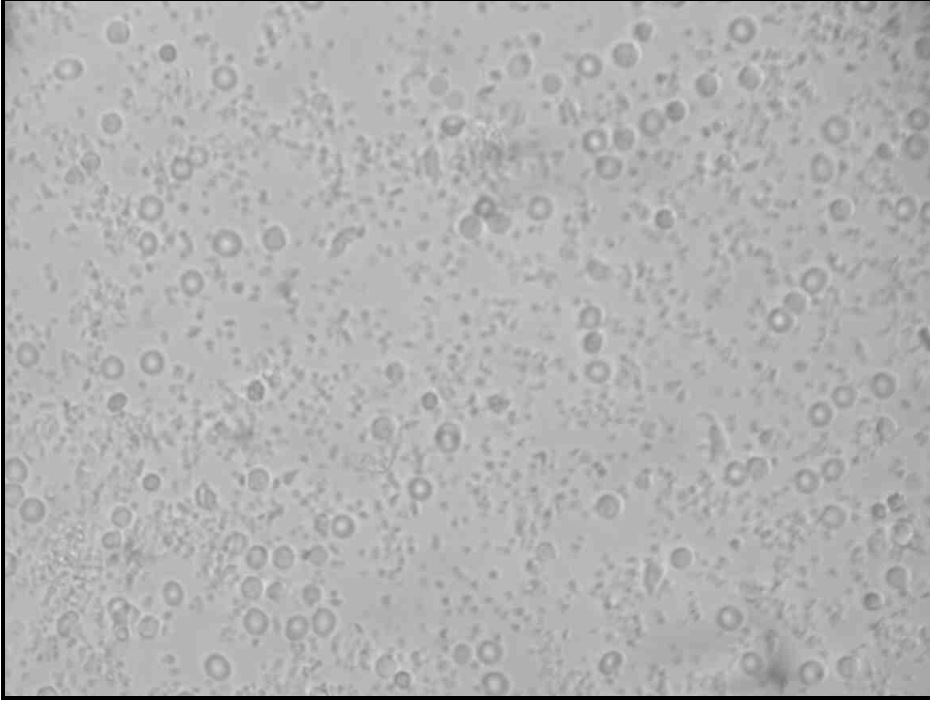
Resim 4.3. PHA ile uyarım yapılmış hasta lenfositleri - 48. saat (20x)



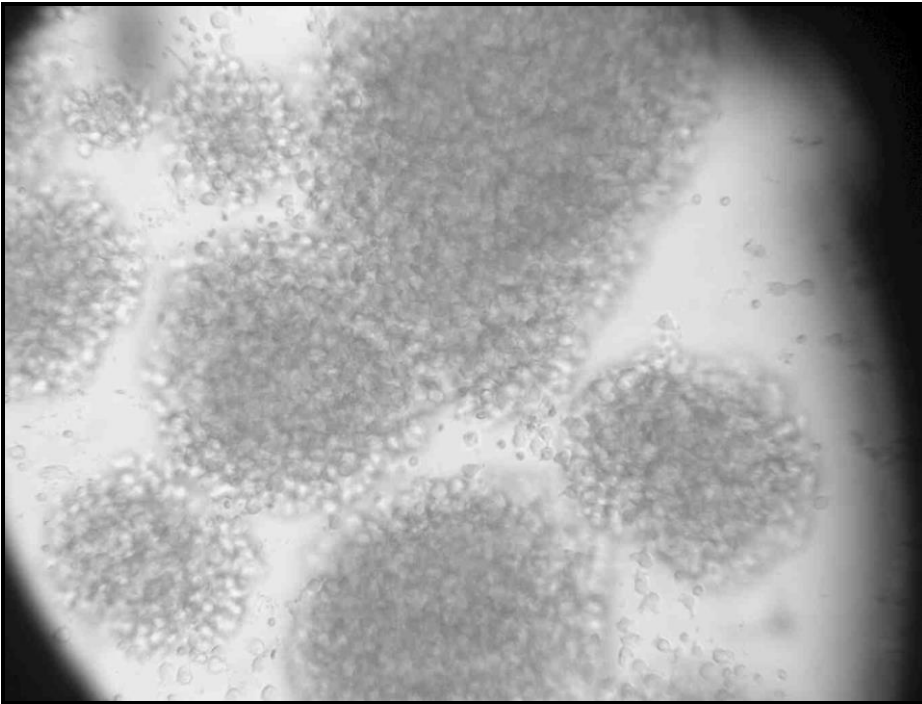
Resim 4.4. PHA ile uyarım yapılmamış hasta lenfositleri - 48. saat (20x)



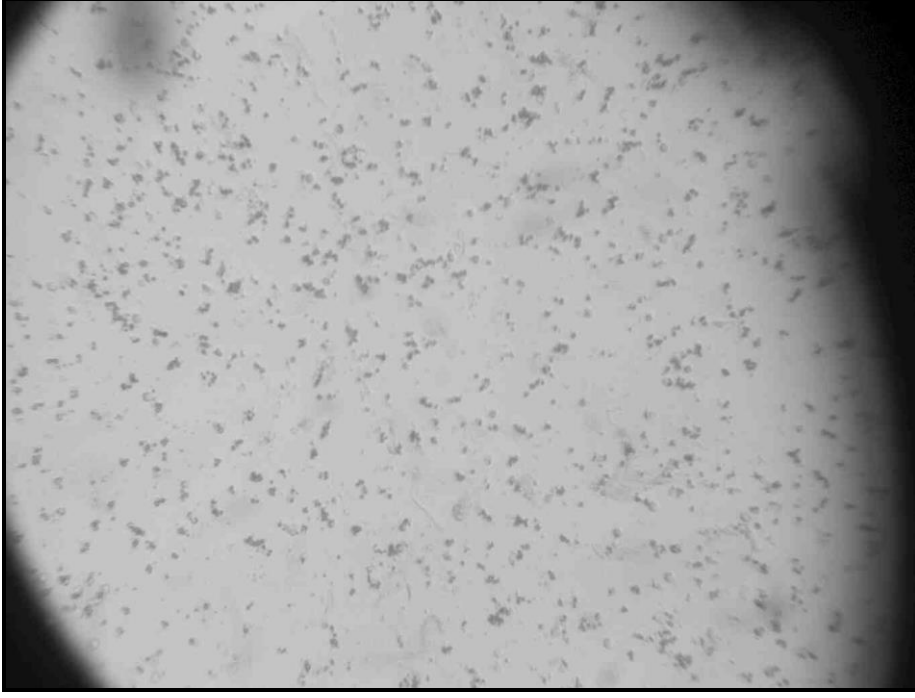
Resim 4.5. PHA ile uyarım yapılmış hasta lenfositleri - 48. saat (40X)



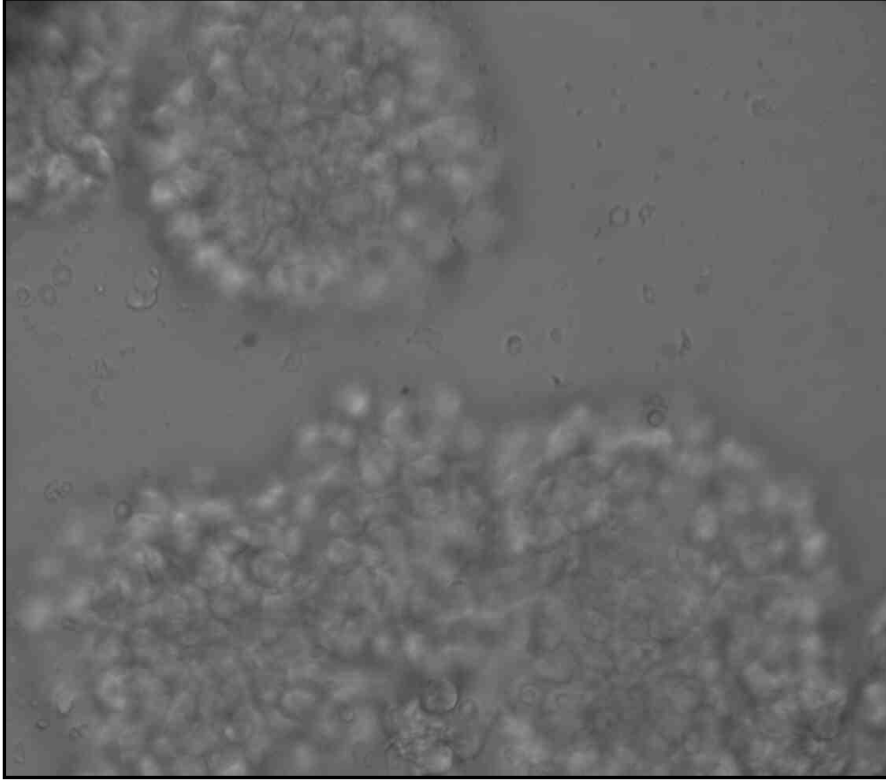
Resim 4.6. PHA ile uyarım yapılmamış hasta lenfositleri - 48. saat (40X)



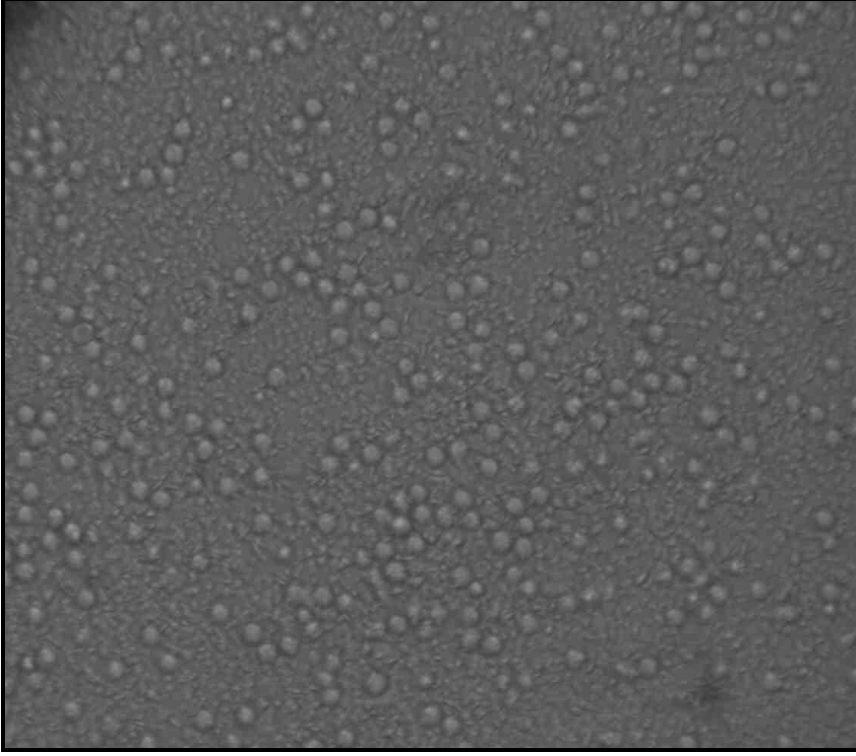
Resim 4.7. PHA ile uyarım yapılmış hasta lenfositleri - 72. saat (20x)



Resim 4.8. PHA ile uyarım yapılmamış hasta lenfositleri - 72. saat (20x)



Resim 4.9. PHA ile uyarım yapılmış hasta lenfositleri - 72. saat (40X)



Resim 4.10. PHA ile uyarım yapılmamış hasta lenfositleri - 72. saat (40X)

4.2. Farklı Belirtiler Gösteren Hasta Gruplarında, PHA ile Uyarıma ve Zamana Bağlı Olarak Periferik Kan Lenfosit Hücre Kültür Süpernatantında Sitokin Düzeyi Ölçüm Sonuçları

Çizelge 4.5. Aktif Behçet hastalarının organ tutulumlarına göre, PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-17A/F düzeyleri

İL-17A/F		48 saat (+)		48 saat (-)		72 saat (+)		72 saat (-)	
		Ortalama ± SS	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ± SS	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ± SS	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ± SS	Ortanca (Min-Max)
Grup 1 (n=11)	A (n=11)	492,2 ± 278,5	586,4 (28-763,3)	2,7 ± 4,6	0 (0-14)	542,1 ± 251,9	564,3 (41,4-757,5)	3,6 ± 4,5	0 (0-10)
	B (n=28)	474,6 ± 311,1	454,2 (172,4-827,4)	0 ± 0	0 (0-0)	603,0 ± 265,9	643,4 (198,7-886,3)	0,6 ± 1,4	0 (0-3,4)
		P=1,000		P=0,103		P=1,000		P=0,580	
Grup 2 (n=12)	A (n=12)	511,2 ± 300,1	685 (172,4-827,4)	0 ± 0	0 (0-0)	625,1 ± 249,7	753 (198,7-886,3)	0,5 ± 1,3	0 (0-3,4)
	B (n=27)	462,4 ± 281,9	559,5 (28-763,3)	3,1 ± 4,8	1,4 (0-14)	515,2 ± 255,1	554,5 (41,4-757,5)	4,0 ± 4,6	2,3 (0-10)
		P=0,619		P=0,077		P=0,619		P=0,282	
Grup 3 (n=16)	A (n=16)	455,8 ± 281,7	404,9 (172,4-827,4)	0,3 ± 1	0 (0-3,2)	565,5 ± 234,6	549,1 (198,7-886,3)	1,3 ± 3,2	0 (0-10)
	B (n=23)	543,8 ± 302,3	653,8 (28-763,3)	4,3 ± 5,8	2,7 (0-14)	568,3 ± 307,9	744,6 (41,4-757,5)	4,4 ± 4,4	4,6 (0-9,5)
		P=0,608		P=0,077		P=0,608		P=0,251	

Grup 1: SSS tutulumu ve/veya üveit. **Grup 2:** Oral aft ve/veya genital ülser. **Grup 3:** Deri lezyonu ve/veya artrit ve/veya artralji

A: Tutulumu olan. **B:** Tutulumu olmayan

(+): Hücre kültürü PHA ile uyarılmıştır. **(-):** Hücre kültüründe uyarım yapılmamıştır.

SS: Standart sapma

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 belirtileri olan hastalarla belirtisi olmayanlar arasında, PHA ile 48 ve 72 saatlik uyarım sonuçlarına göre İL-17 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çizelge 4.6. Aktif Behçet hastalarının organ tutulumlarına göre, PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-12/23 p(40) düzeyleri

İL-12/23 p(40)		48 saat (+)		48 saat (-)		72 saat (+)		72 saat (-)	
		Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)
Grup 1 (n=11)	A (n=11)	275 $\pm$ 318,4	185,6 (0-927,2)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	265,2 $\pm$ 319,4	149,7 (0-925,2)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)
	B (n=28)	269 $\pm$ 209,7	198,2 (68,4-589,5)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	257,3 $\pm$ 200,7	223,6 (11,4-522,7)	1,9 $\pm$ 4,7	0 (0-11,5)
		P=1,000		P*		P=1,000		P=0,400	
Grup 2 (n=12)	A (n=12)	324 $\pm$ 240,5	275,9 (68,4-654,2)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	313,4 $\pm$ 235,9	302,8 (11,4-650,1)	1,6 $\pm$ 4,3	0 (0-11,5)
	B (n=27)	227,6 $\pm$ 304,5	181,4 (0-927,2)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	217,1 $\pm$ 304,6	126,8 (0-925,2)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)
		P=0,619		P*		P=0,619		P=0,467	
Grup 3 (n=16)	A (n=16)	247,2 $\pm$ 237,1	153,1 (0-654,2)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	234,3 $\pm$ 232,2	130,1 (0-650,1)	1,1 $\pm$ 3,6	0 (0-11,5)
	B (n=23)	323,5 $\pm$ 355,5	200,6 (0-927,2)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	317,5 $\pm$ 356,9	212,5 (0-925,2)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)
		P=0,608		P*		P=0,608		P=1.000	

Grup 1: SSS tutulumu ve/veya üveit. **Grup 2:** Oral aft ve/veya genital ülser. **Grup 3:** Deri lezyonu ve/veya artrit ve/veya artralji

A: Tutulumu olan. **B:** Tutulumu olmayan

(+): Hücre kültürü PHA ile uyarılmıştır. **(-):** Hücre kültüründe uyarım yapılmamıştır

SS: Standart sapma

P*: İstatistiksel değerlendirme yapılmamıştır

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 belirtileri olan hastalarla belirtisi olmayanlar arasında, PHA ile 48 ve 72 saatlik uyarım sonucunda ve 48 ve 72 saatlik uyarım yapılmamış durumda İL-12/23 p(40) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çizelge 4.7. Aktif Behçet hastalarının organ tutulumlarına göre, PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-23 düzeyleri

İL-23		48 saat (+)		48 saat (-)		72 saat (+)		72 saat (-)	
		Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)
Grup 1 (n=11)	A (n=11)	295,1 $\pm$ 283,9	230,2 (0-816,5)	0,1 $\pm$ 0,4	0 (0-1,3)	297,2 $\pm$ 285	232,1 (0-830,4)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)
	B (n=28)	231,3 $\pm$ 200,6	149,4 (126,1-638,9)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	260,8 $\pm$ 219,7	172,6 (114,2-700,8)	2,8 $\pm$ 4,9	0 (0-12,1)
		P=0,119		P=1,000		P=0,608		P=0,143	
Grup 2 (n=12)	A (n=12)	284 $\pm$ 230,1	152,6 (126,1-638,9)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	311 $\pm$ 240,7	174,4 (114,2-700,8)	2,4 $\pm$ 4,6	0 (0-12,1)
	B (n=27)	257 $\pm$ 277,7	230,1 (0-816,5)	0,2 $\pm$ 0,4	0 (0-1,3)	257,7 $\pm$ 277,2	188,2 (0-830,4)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)
		P=0,315		P=1,000		1,000		P=0,200	
Grup 3 (n=16)	A (n=16)	228,1 $\pm$ 216,4	149,4 (0-638,9)	0,1 $\pm$ 0,4	0 (0-1,3)	254,5 $\pm$ 222,2	172,6 (58,7-700,8)	1,7 $\pm$ 3,9	0 (0-12,1)
	B (n=23)	352,6 $\pm$ 311,2	230,2 (0-816,5)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	338,8 $\pm$ 327	232,1 (0-830,4)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)
		P=0,119		P=1,000		P=0,608		P=0,524	

Grup 1: SSS tutulumu ve/veya üveit. **Grup 2:** Oral aft ve/veya genital ülser. **Grup 3:** Deri lezyonu ve/veya artrit ve/veya artralji

A: Tutulumu olan. **B:** Tutulumu olmayan

(+): Hücre kültürü PHA ile uyarılmıştır. **(-):** Hücre kültüründe uyarım yapılmamıştır

SS: Standart sapma

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 belirtileri olan hastalarla belirtisi olmayanlar arasında, PHA ile 48 ve 72 saatlik uyarım sonuçlarına göre İL-23 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çizelge 4.8. Aktif Behçet hastalarının organ tutulumlarına göre, PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-35 düzeyleri

İL-35		48 saat (+)		48 saat (-)		72 saat (+)		72 saat (-)	
		Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
Grup 1 (n=11)	A (n=11)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)
	B (n=28)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)
		p*		p*		p*		p*	
Grup 2 (n=12)	A (n=12)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)
	B (n=27)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)
		p*		p*		p*		p*	
Grup 3 (n=16)	A (n=16)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)
	B (n=23)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)	0 $\pm$ 0	0 (0-0)
		p*		p*		p*		p*	

Grup 1: SSS tutulumu ve/veya üveit. **Grup 2:** Oral aft ve/veya genital ülser. **Grup 3:** Deri lezyonu ve/veya artrit ve/veya artralji

A: Tutulumu olan. **B:** Tutulumu olmayan

(+): Hücre kültürü PHA ile uyarılmıştır. **(-):** Hücre kültüründe uyarım yapılmamıştır

p*: İstatistiksel değerlendirme yapılamamıştır

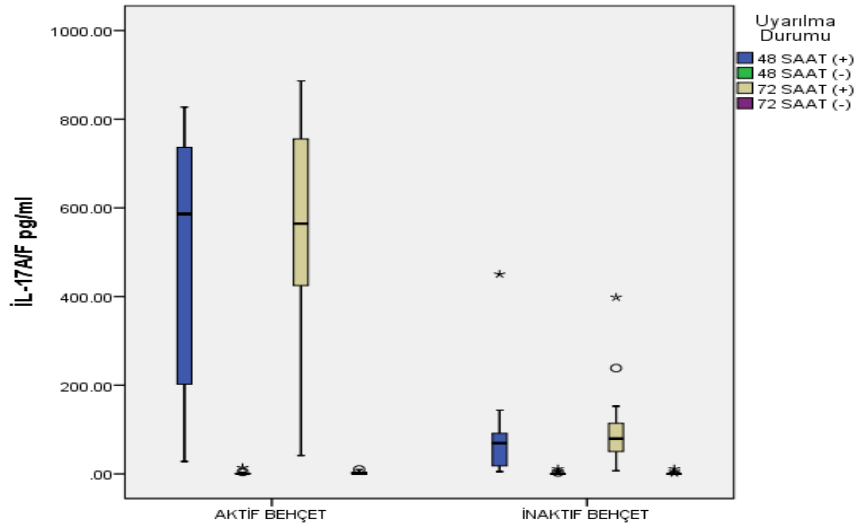
Grup 1, Grup 2, Grup 3 belirtileri olan hastalarda ve belirtisi olmayan hastaların periferik kan lenfosit kültürlerinde; PHA ile 48 ve 72 saatlik PHA ile uyarım yapılan çukurlarda; ayrıca 48 ve 72 saat inkübe edilen ancak uyarımın yapılmadığı çukurlarda; İL-35 düzeyleri ölçülebilen sınırların altında olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

4.3. Aktif Behçet hastaları ile İnaktif Behçet Hastalarında PHA ile Uyarıma ve Zamana Bağlı Olarak Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çizelge 4.9. Aktif Behçet hastaları ile inaktif Behçet hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak sitokin düzeyleri

Sitokin	Uyarım Durumu	Aktif Behçet (n=15)		İnaktif Behçet (n=15)		P
		Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	
İL-17A/F (pg/ml)	48 saat (+)	485,2 ± 281	586,4 (28-827,4)	86,2 ± 110,2	69,3 (5,1-450,4)	P< 0,001
	48 saat (-)	1,6 ± 3,7	0 (0-14)	1,5 ± 3,2	0 (0-11,4)	p= 1,000
	72 saat (+)	566,5 ± 249,9	564,3 (41,4-886,3)	104,9 ± 100,5	79,5 (7-398,3)	P< 0,001
	72 saat (-)	2,4 ± 3,8	0 (0-10)	1,3 ± 3,2	0 (0-11,4)	p= 0,682
İL-12/23 p(40) (pg/ml)	48 saat (+)	272,6 ± 271,4	185,6 (0-927,2)	82,6 ± 97,4	47,3 (0-335,8)	p= 0,027
	48 saat (-)	0 ± 0	0 (0-0)	1,3 ± 5,1	0 (0-19,9)	p= 1,000
	72 saat (+)	262 ± 269,6	149,7 (0-925,2)	73,8 ± 85,1	43 (0-287,7)	p= 0,027
	72 saat (-)	0,8 ± 3	0 (0-11,5)	1,2 ± 4,7	0 (0-18,2)	p= 1,000
İL-23 (pg/ml)	48 saat (+)	269,6 ± 247,9	184,1 (0-816,5)	87,8 ± 119,9	42,2 (0-445,8)	p= 0,066
	48 saat (-)	0,1 ± 0,3	0 (0-1,3)	0,1 ± 0,3	0 (0-1,2)	p= 1,000
	72 saat (+)	282,6 ± 253	174,4 (0-830,4)	93,7 ± 119,1	42,9 (0-445,1)	p= 0,027
	72 saat (-)	1,1 ± 3,3	0 (0-12,1)	0 ± 0	0 (0-0)	p= 0,483
İL-35 (pg/ml)	48 saat (+)	0 ± 0	0 (0-0)	0,9 ± 1,1	0,6 (0-3,2)	p= 0,002
	48 saat (-)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	P*
	72 saat (+)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	P*
	72 saat (-)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	P*

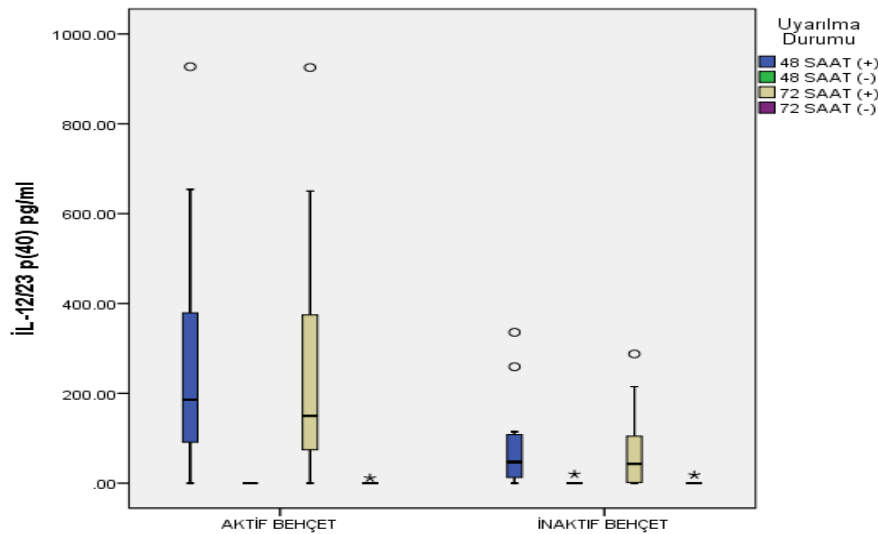
P*: İstatistiksel değerlendirme yapılamamıştır



o ve*; uç (*extreme*) değerleri göstermektedir

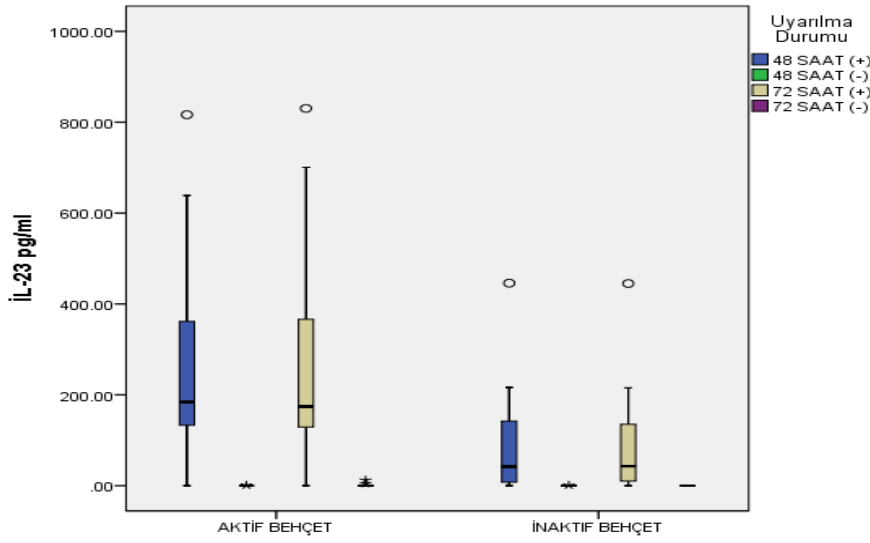
Şekil 4.1. Aktif Behçet hastaları ile inaktif Behçet hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-17A/F düzeyleri

Aktif Behçet hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 ve 72 saatlik uyarımı sonucunda kültür süpernatantında ölçülen İL-17A/F düzeyleri, inaktif Behçet hastaları ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Aktif Behçet hastalarında 48 saatlik uyarım sonucu İL-17A/F düzeyine ait ortanca değeri 72 saatlik uyarıma göre daha yüksek; inaktif Behçet hastalarında ise İL-17A/F düzeyine ait ortanca değeri 48 saatlik uyarıma göre 72 saatlik uyarım sonucunda daha yüksek bulunmuştur. (Çizelge 4.9, Şekil 4.1).



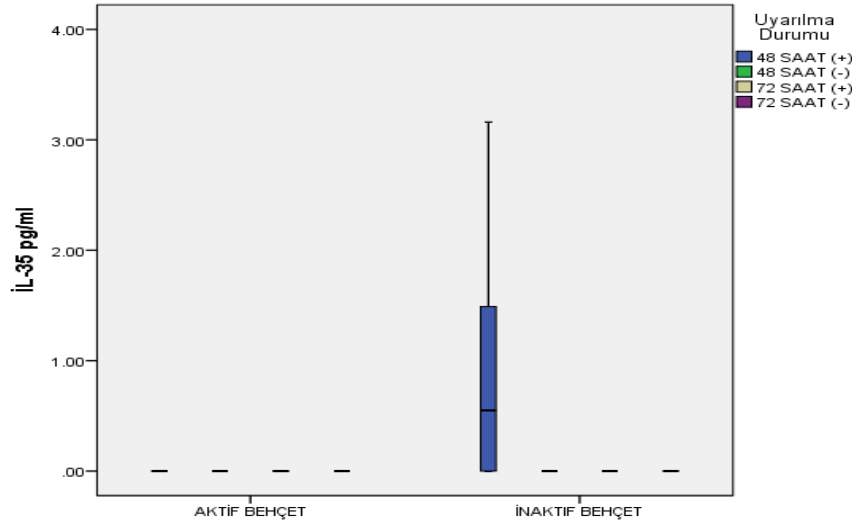
Şekil 4 2. Aktif Behçet hastaları ile inaktif Behçet hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-12/23 p(40) düzeyleri

Aktif Behçet hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 ve 72 saatlik uyarımı sonucunda kültür süpernatantında ölçülen İL-12/23 p(40) düzeyleri, inaktif Behçet hastalarına göre, istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Aktif ve inaktif Behçet hastalarında 48 saat uyarım sonunda İL-12/23 p(40) düzeyine ait ortanca değerleri 72 saatlik uyarıma göre daha yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.9, Şekil 4.2).



Şekil 4.3. Aktif Behçet hastaları ile inaktif Behçet hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-23 düzeyleri

Aktif Behçet hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 72 saatlik uyarımı sonucunda kültür süpernatantında ölçülen İL-23 düzeyleri, inaktif Behçet hastalarına göre, istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Aktif Behçet hastalarında 48 saatlik uyarım sonunda İL-23 düzeyine ait ortanca değeri inaktif hastalara göre yüksek bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Çizelge 4.9, Şekil 4.3).



Şekil 4.4. Aktif Behçet hastaları ile inaktif Behçet hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-35 düzeyleri

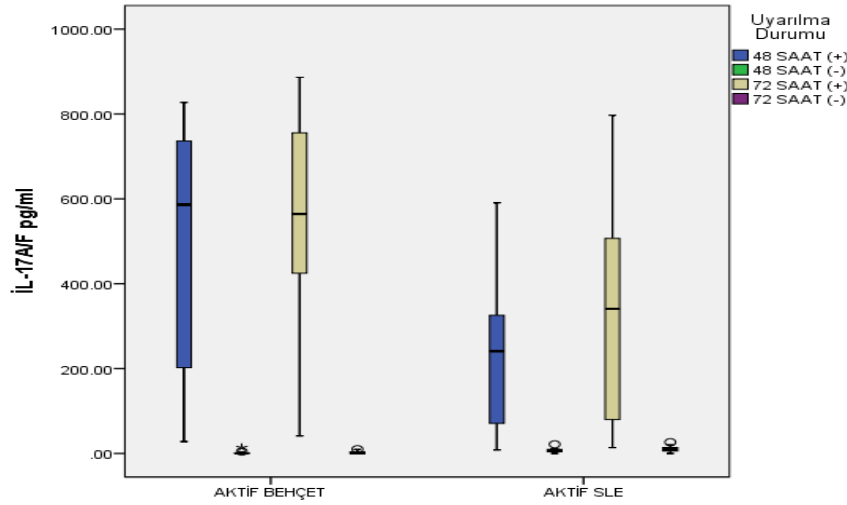
İnaktif Behçet hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinin, PHA ile 48 saatlik uyarımı sonucunda kültür süpernatantında ölçülen İL-35 düzeyleri, aktif Behçet hastalarına göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Her iki hasta grubunda da PHA ile uyarım yapılmaksızın 48 ve 72 saat inkübe edilmiş lenfosit kültürlerinde ve ayrıca 72 saatlik uyarım sonucunda kültür süpernatantında ölçülen İL-35 düzeyleri, ölçülebilen sınırların altında olması nedeni ile istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır (Çizelge 4.9, Şekil 4.4).

4.4. Aktif Behçet ile Aktif SLE Hastalarında PHA ile Uyarıma ve Zamana Bağlı Olarak Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çizelge 4.10. Aktif Behçet ve aktif SLE hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak sitokin düzeyleri

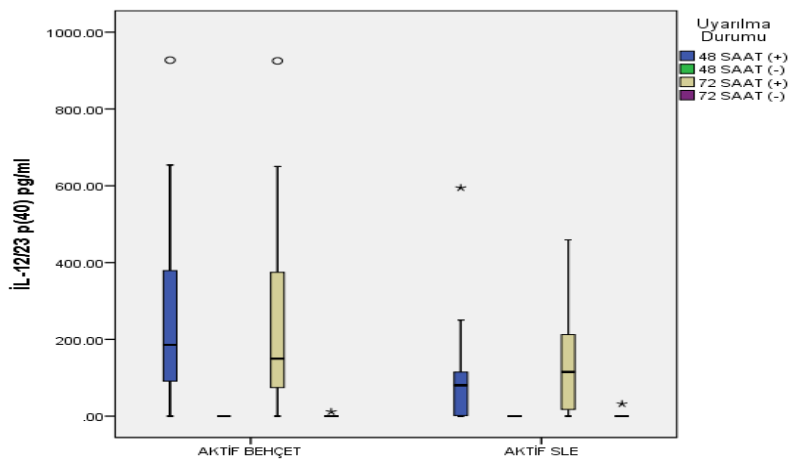
Sitokin	Uyarım Durumu	Aktif Behçet (n=15)		Aktif SLE (n=12)		p
		Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	
İL-17A/F (pg/ml)	48 saat (+)	485,2 ± 281	586,4 (28-827,4)	226,3 ± 176,7	241,2 (8,4-590,7)	p= 0,252
	48 saat (-)	1,6 ± 3,7	0 (0-14)	7,2 ± 5,8	6,6 (0-21,6)	p= 0,002
	72 saat (+)	566,5 ± 249,9	564,3 (41,4-886,3)	336,4 ± 275	341 (13,9-797,2)	P=0,054
	72 saat (-)	2,4 ± 3,8	0 (0-10)	10,1 ± 7,9	9,1 (0-26,5)	P=0,002
İL-12/23 p(40) (pg/ml)	48 saat (+)	272,6 ± 271,4	185,6 (0-927,2)	116,5 ± 167,3	80,4 (0-594,6)	p= 0,054
	48 saat (-)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	P*
	72 saat (+)	262 ± 269,6	149,7 (0-925,2)	144,5 ± 153,2	115,1 (0-459,3)	P=0,252
	72 saat (-)	0,8 ± 3	0 (0-11,5)	2,7 ± 9,2	0 (0-32)	P=1,000
İL-23 (pg/ml)	48 saat (+)	269,6 ± 247,9	184,1 (0-816,5)	127,6 ± 141,6	112,9 (0-441,2)	p= 0,054
	48 saat (-)	0,1 ± 0,3	0 (0-1,3)	2,1 ± 5	0 (0-14,2)	p= 0,569
	72 saat (+)	282,6 ± 253	174,4 (0-830,4)	146,1 ± 135,9	123,4 (0-450,1)	p= 0,252
	72 saat (-)	1,1 ± 3,3	0 (0-12,1)	0 ± 0	0 (0-0)	P=0,487
İL-35 (pg/ml)	48 saat (+)	0 ± 0	0 (0-0)	0,3 ± 0,6	0 (0-1,9)	p= 0,075
	48 saat (-)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	P*
	72 saat (+)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	P*
	72 saat (-)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	P*

P*:İstatistiksel değerlendirme yapılamamıştır



Şekil 4.5. Aktif Behçet ile aktif SLE hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-17A/F düzeyleri

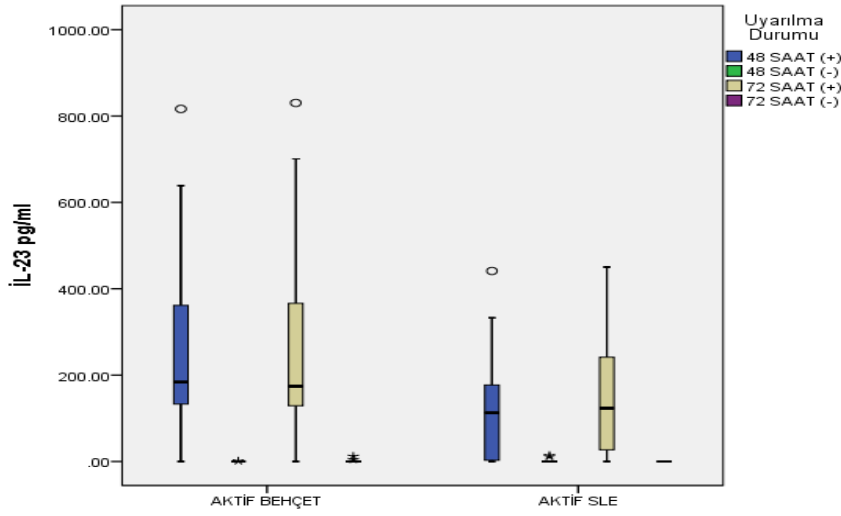
Aktif Behçet ve aktif SLE hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 ve 72 saatlik uyarımı sonucunda kültür süpernatantında ölçülen İL-17A/F düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte her iki uyarım zamanında da aktif Behçet hastalarının değerleri daha yüksek bulunmuştur. Ancak her iki hasta grubunda da PHA ile uyarım yapılmaksızın 48 ve 72 saat inkübe edilmiş lenfosit kültürlerinde aktif SLE hastalarının İL-17A/F düzeylerine ait ortanca değeri aktif Behçet hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.10, Şekil 4.5).



Şekil 4.6. Aktif Behçet hastaları ile aktif SLE hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-12/23 p(40) düzeyleri

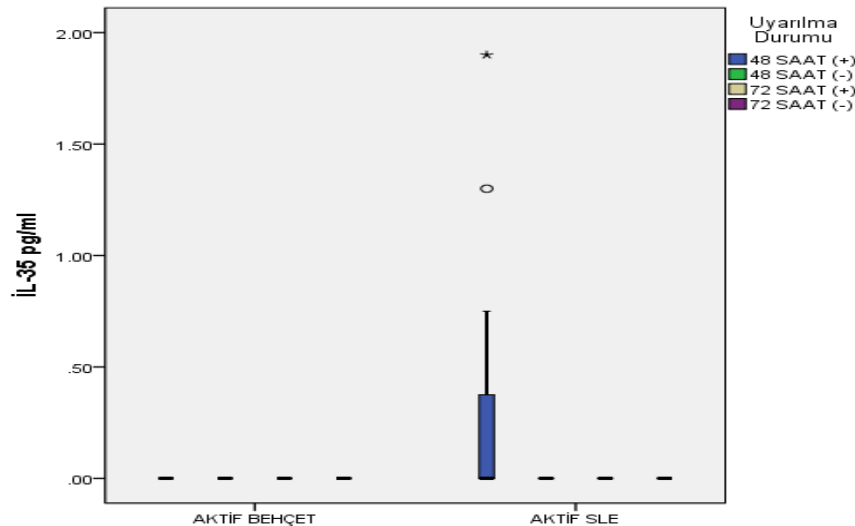
Aktif Behçet hastaları ve aktif SLE hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 ve 72 saatlik uyarımı sonucunda kültür süpernatantında ölçülen İL-12/23 p(40) düzeyleri

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Aynı hastaların 48 saat inkübe edilen ancak uyarım yapılmayan lenfosit kültürlerinde ise İL-12/23 p(40) düzeylerinin ölçülebilen sınırların altında olması nedeni ile istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır, 72 saat inkübe edilen ancak uyarım yapılmayan lenfosit kültürlerinde ise İL-12/23 P(40) düzeyleri her iki hastalık grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmemektedir (Çizelge 4.10, Şekil 4.6).



Şekil 4.7. Aktif Behçet hastaları ile aktif SLE hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-23 düzeyleri

Aktif Behçet hastaları ve aktif SLE hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 ve 72 saatlik uyarımı sonucunda ve aynı sürelerde PHA ile uyarım yapılmaksızın inkübe edilen lenfosit kültür süpernatantında ölçülen İL-23 düzeyleri, her iki hastalık grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Çizelge 4.10, Şekil 4.7).



Şekil 4.8. Aktif Behçet hastaları ile aktif SLE hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı

olarak İL-35 düzeyleri

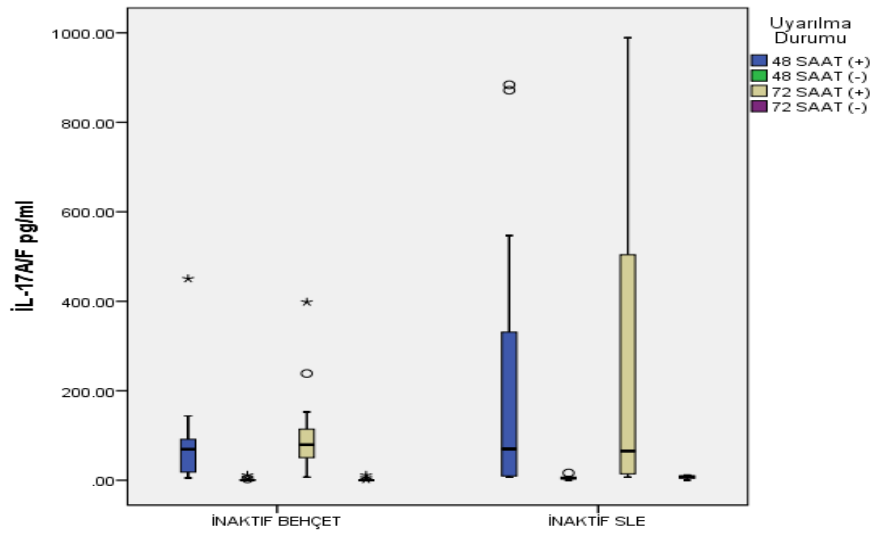
Aktif Behçet ve aktif SLE hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 saatlik uyarımı sonucunda kültür süpernatantında ölçülen İL-35 düzeyleri, her iki hastalık grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir ancak aktif SLE hastalarının İL-35 ortanca değeri aktif Behçet hastalarına göre yüksek bulunmuştur. Her iki hasta grubunun PHA ile uyarım yapılmaksızın 48 ve 72 saat inkübe edilmiş lenfosit kültürlerinde ve ayrıca 72 saatlik uyarım sonucunda kültür süpernatantında ölçülen İL-35 düzeyleri, ölçülebilir sınırların altında olduğu için istatistiksel bir değerlendirme yapılamamıştır (Çizelge 4.10, Şekil 4.8).

4.5. İnaktif Behçet hastaları ile İnaktif SLE Hastalarında PHA ile Uyarıma ve Zamana Bağlı Olarak Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çizelge 4.11. İnaktif Behçet hastaları ile inaktif SLE hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak sitokin düzeyleri

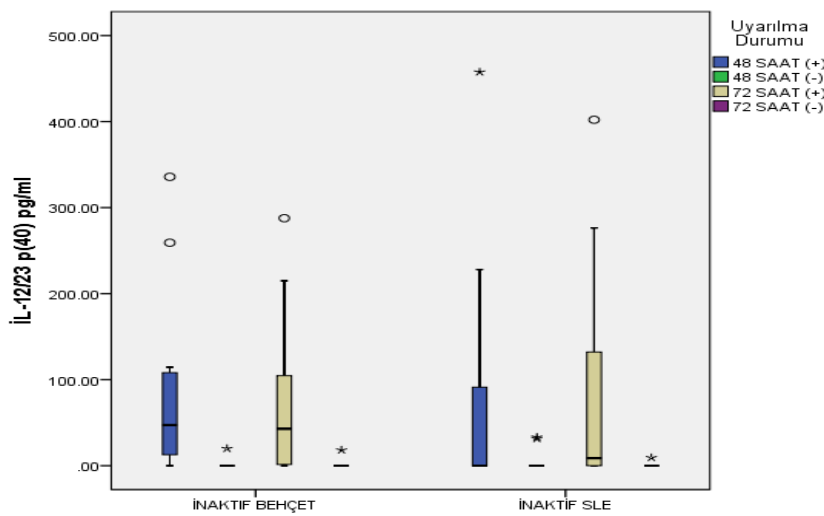
Sitokin	Uyarım Durumu	İnaktif Behçet (n=15)		İnaktif SLE (n=12)		p
		Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	
İL-17A/F (pg/ml)	48 saat (+)	86,2 ± 110,2	69,3 (5,1-450,4)	224,8 ± 339,1	70,2 (7-883,9)	p= 1,000
	48 saat (-)	1,5 ± 3,2	0 (0-11,4)	5,4 ± 4,2	4,8 (0-16,4)	p= 0,002
	72 saat (+)	104,9 ± 100,5	79,5 (7-398,3)	272,8 ± 415	65,4 (7-989,1)	P=0,704
	72 saat (-)	1,3 ± 3,2	0 (0-11,4)	6,9 ± 3,7	8 (0-11,7)	P=0,002
İL-12/23 p(40) (pg/ml)	48 saat (+)	82,6 ± 97,4	47,3 (0-335,8)	75,6 ± 138,9	0 (0-457,5)	p= 0,252
	48 saat (-)	1,3 ± 5,1	0 (0-19,9)	5,4 ± 12,6	0 (0-33,2)	p= 0,569
	72 saat (+)	73,8 ± 85,1	43 (0-287,7)	88,9 ± 131,7	8,7 (0-402,1)	P=0,704
	72 saat (-)	1,2 ± 4,7	0 (0-18,2)	0,8 ± 2,7	0 (0-9,3)	p= 1,000
İL-23 (pg/ml)	48 saat (+)	87,8 ± 119,9	42,2 (0-445,8)	48,3 ± 94,7	0 (0-265,7)	p= 0,252
	48 saat (-)	0,1 ± 0,3	0 (0-1,2)	0,1 ± 0,3	0 (0-1,2)	p= 1,000
	72 saat (+)	93,7 ± 119,1	42,9 (0-445,1)	55,5 ± 94,9	6,1 (0-280,2)	p= 0,252
	72 saat (-)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	p*
İL-35 (pg/ml)	48 saat (+)	0,9 ± 1,1	0,6 (0-3,2)	1 ± 1,7	0 (0-5,3)	p= 0,704
	48 saat (-)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	p*
	72 saat (+)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	p*
	72 saat (-)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	p*

P*: İstatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.



Şekil 4.9. İnaktif Behçet hastaları ile inaktif SLE hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-17A/F düzeyleri

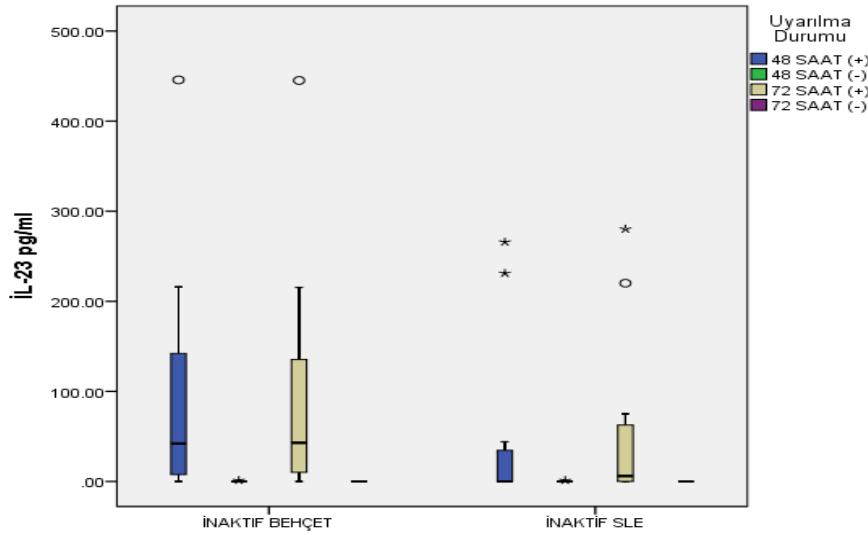
İnaktif Behçet ile inaktif SLE hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 ve 72 saatlik uyarımı sonucunda kültür süpernatantında ölçülen İL-17A/F düzeyleri, her iki hastalık grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte PHA ile uyarım yapılmaksızın 48 ve 72 saat inkübe edilmiş lenfosit kültürlerinde inaktif SLE hastalarının İL-17A/F düzeylerine ait ortalama değeri inaktif Behçet hastalarında ölçülene göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.11, Şekil 4.9).



Şekil 4.10. İnaktif Behçet hastaları ile inaktif SLE hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-12/23 p(40) Düzeyleri

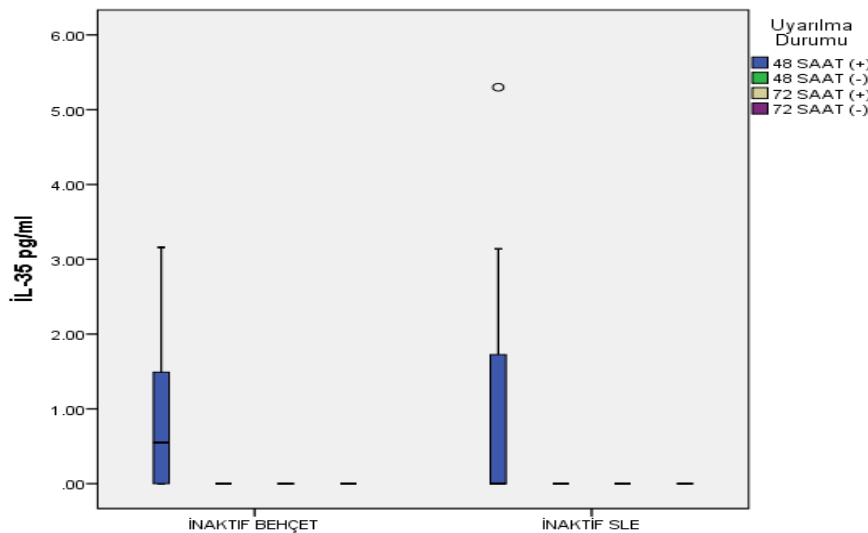
İnaktif Behçet ile inaktif SLE hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinin 48 ve 72 saatlik

inkübasyonlarının PHA ile uyarılmış ve uyarılmamış durumlarında İL-12/23 p(40) düzeyleri, her iki hastalık grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (Çizelge 4.11, Şekil 4.10) .



Şekil 4.11. İnaktif Behçet hastaları ile inaktif SLE hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-23 düzeyleri

İnaktif Behçet ile inaktif SLE hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 ve 72 saatlik uyarımı sonucunda ve 48 saat inkübasyon yapılan ancak uyarım yapılmayan lenfosit kültür süpernatantında ölçülen İL-23 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. PHA ile uyarım yapılmaksızın 72 saat inkübe edilmiş lenfosit kültürlerinde İL-23 düzeyleri ölçülebilen sınırların altında olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır (Çizelge 4.11, Şekil 4.11).



Şekil 4.12. İnaktif Behçet hastaları ile inaktif SLE hastalarında PHA ile uyarıma ve zamana

bağlı olarak İL-35 düzeyleri

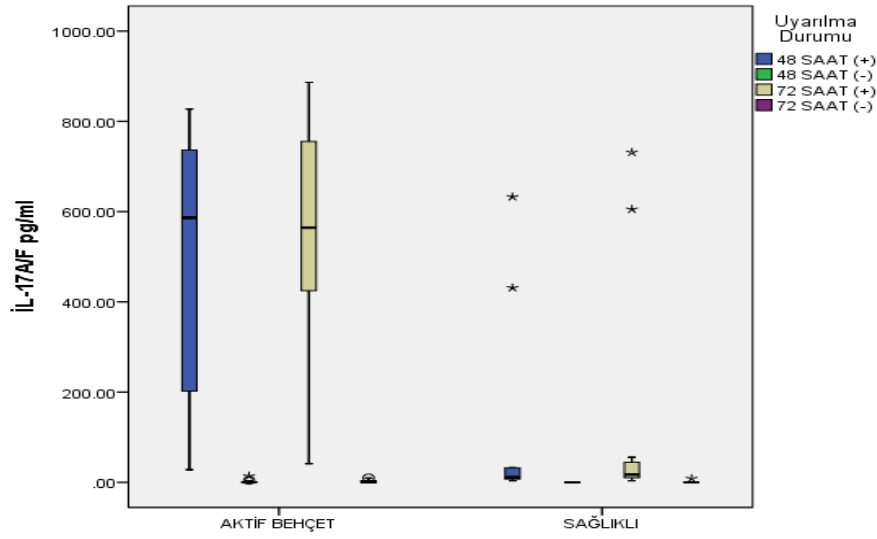
İnaktif Behçet ile inaktif SLE hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 saatlik uyarımı sonucunda kültür süpernatantında ölçülen İL-35 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Her iki hasta grubunda PHA ile uyarım yapılmaksızın. 48 ve 72 saat inkübe edilmiş lenfosit kültürlerinde ve ayrıca PHA ile 72 saatlik uyarımı sonucunda kültür süpernatantında ölçülen İL-35 düzeyleri ölçülebilen sınırların altında olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır (Çizelge 4.11, Şekil 4.12).

4.6. Aktif Behçet Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin PHA ile Uyarıma ve Zamana Bağlı Olarak Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çizelge 4.12. Aktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak sitokin düzeyleri

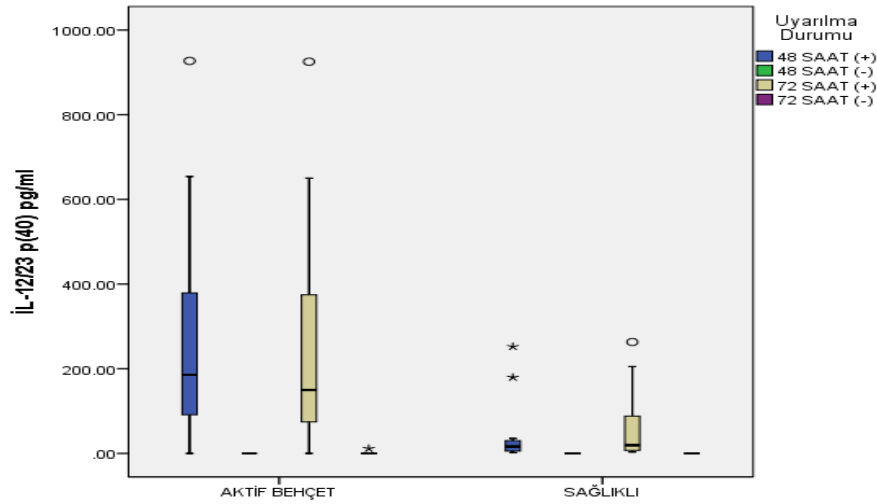
Sitokin	Uyarım Durumu	Aktif Behçet (n=15)		Sağlıklı Kontrol (n=12)		P
		Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	
İL-17A/F (pg/ml)	48 saat (+)	485,2 ± 281	586,4 (28-827,4)	100,4 ± 206,3	11,1 (3,6-632,7)	P=0,006
	48 saat (-)	1,6 ± 3,7	0 (0-14)	0 ± 0	0 (0-0)	P=0,106
	72 saat (+)	566,5 ± 249,9	564,3 (41,4-886,3)	126,7 ± 254,7	17,3 (3,6-731,2)	P=0,006
	72 saat (-)	2,4 ± 3,8	0 (0-10)	0,7 ± 2,5	0 (0-8,5)	P=0,182
İL-12/23 p(40) (pg/ml)	48 saat (+)	272,6 ± 271,4	185,6 (0-927,2)	47,6 ± 80,7	16,3 (2,1-252,3)	P=0,006
	48 saat (-)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	p*
	72 saat (+)	262 ± 269,6	149,7 (0-925,2)	62 ± 88,1	19,4 (3,4-263,1)	p=0,054
	72 saat (-)	0,8 ± 3	0 (0-11,5)	0 ± 0	0 (0-0)	P=1,000
İL-23 (pg/ml)	48 saat (+)	269,6 ± 247,9	184,1 (0-816,5)	55,9 ± 119,9	13,5 (0-421,1)	P=0,006
	48 saat (-)	0,1 ± 0,3	0 (0-1,3)	0 ± 0	0 (0-0)	P=1,000
	72 saat (+)	282,6 ± 253	174,4 (0-830,4)	65 ± 126,1	13,9 (0-412,1)	P=0,006
	72 saat (-)	1,1 ± 3,3	0 (0-12,1)	1 ± 3,5	0 (0-12,1)	P=1,000
İL-35 (pg/ml)	48 saat (+)	0 ± 0	0 (0-0)	3,1 ± 2,2	3,5 (0-6,7)	P< 0,001
	48 saat (-)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	p*
	72 saat (+)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	p*
	72 saat (-)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	p*

P*: İstatistiksel değerlendirme yapılamamıştır



Şekil 4.13. Aktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-17A/F düzeyleri

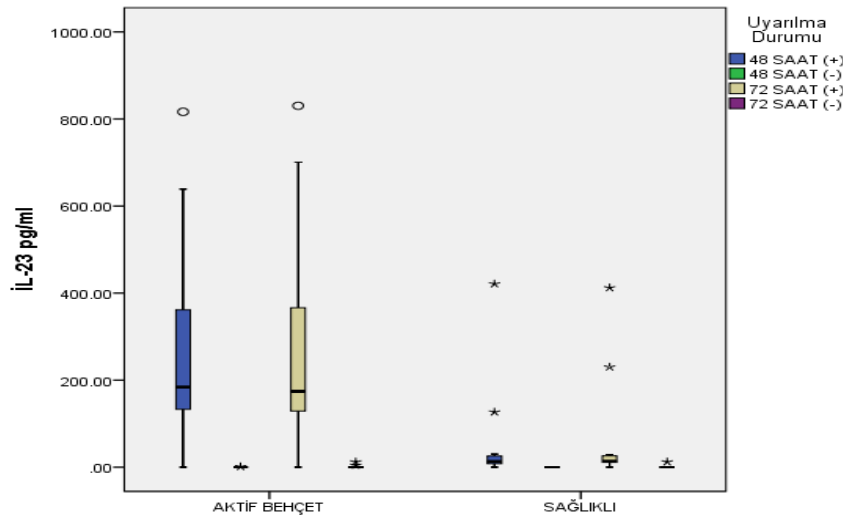
Aktif Behçet hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinin, PHA ile 48 ve 72 saatlik uyarımı sonucunda kültür süpernatantında ölçülen İL-17A/F düzeyleri, sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ancak aynı deneklerin PHA ile uyarım yapılmaksızın 48 ve 72 saat inkübe edilen lenfosit kültürlerinde İL-17A/F düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Çizelge 4.12, Şekil 4.13).



Şekil 4.14. Aktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-12/23 p(40) düzeyleri

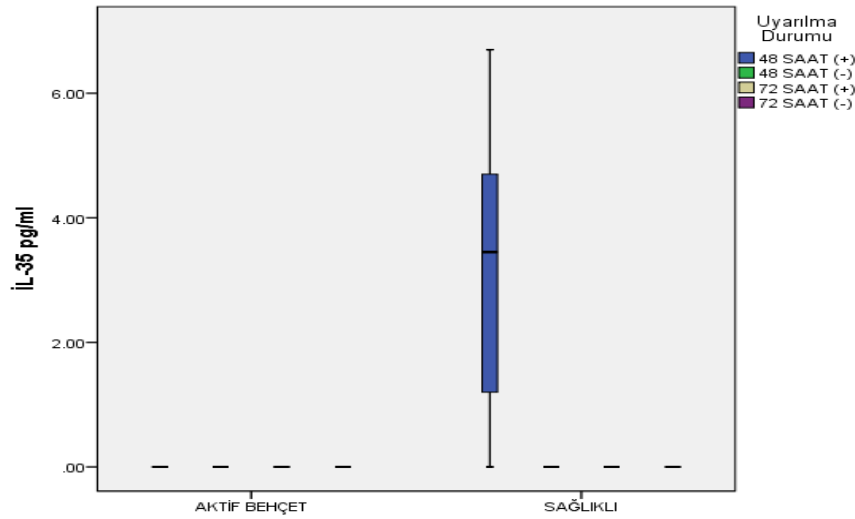
Aktif Behçet hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinin, PHA ile 48 saatlik uyarımı

sonucunda kültür süpernatantında ölçülen İL-12/23 p(40) düzeyleri, sağlıklı kontrollere göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Her iki grupta da PHA ile uyarım yapılmaksızın 48 saat inkübe edilmiş lenfosit kültürlerinde İL-12/23 p(40) düzeyleri ölçülebilen sınırların altında olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Aynı deneklerin lenfosit kültürlerinde; PHA ile uyarılarak veya uyarılmaksızın 72 saat inkübe edilmiş lenfosit kültürlerinde İL-12/23 p(40) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Çizelge 4.12, Şekil 4.14).



Şekil 4.15. Aktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-23 düzeyleri

Aktif Behçet hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 ve 72 saatlik uyarımı sonucunda kültür süpernatantında ölçülen İL-23 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre, istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Oysa aynı deneklerin, yine 48 ve 72 saat inkübe edilen ancak PHA ile uyarım yapılmayan lenfosit kültürlerinde İL-23 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Çizelge 4.12, Şekil 4.15) .



Şekil 4.16. Aktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-35 düzeyleri

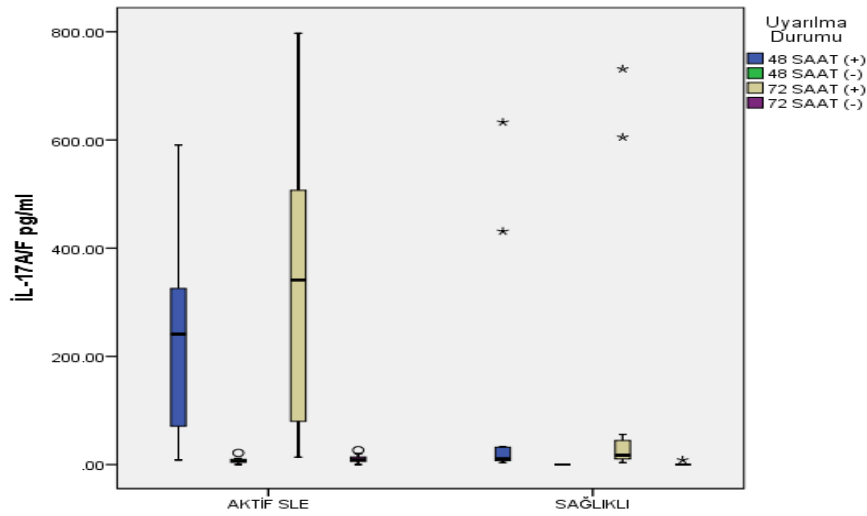
Sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 saatlik uyarımı sonucunda kültür süpernatantında ölçülen İL-35 düzeyleri aktif Behçet hastalarına göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Her iki grupta da PHA ile uyarım yapılmaksızın 48 ve 72 saat inkübe edilmiş lenfosit kültürlerinde ve ayrıca PHA ile 72 saatlik uyarım sonucunda kültür süpernatantında ölçülen İL-35 düzeyleri, ölçülebilen sınırların altında olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. (Çizelge 4.12, Şekil 4.16).

4.7. Aktif SLE Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin PHA ile Uyarıma ve Zamana Bağlı Olarak Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çizelge 4.13. Aktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak sitokin düzeyleri

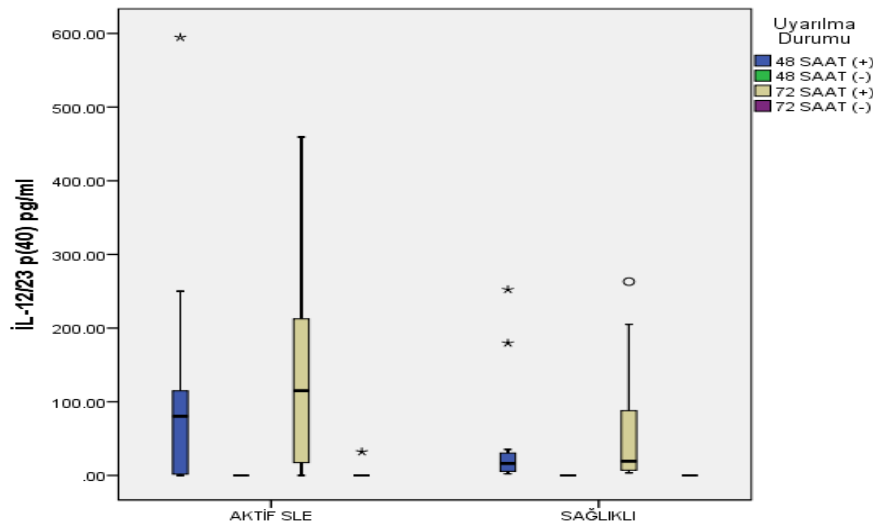
Sitokin	Uyarım Durumu	Aktif SLE (n=12)		Sağlıklı Kontrol (n=12)		P
		Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	
İL-17A/F (pg/ml)	48 saat (+)	226,3 ± 176,7	241,2 (8,4-590,7)	100,4 ± 206,3	11,1 (3,6-632,7)	P=0,039
	48 saat (-)	7,2 ± 5,8	6,6 (0-21,6)	0 ± 0	0 (0-0)	P<0,001
	72 saat (+)	336,4 ± 275	341 (13,9-797,2)	126,7 ± 254,7	17,3 (3,6-731,2)	P=0,039
	72 saat (-)	10,1 ± 7,9	9,1 (0-26,5)	0,7 ± 2,5	0 (0-8,5)	p=0,001
İL-12/23 p(40) (pg/ml)	48 saat (+)	116,5 ± 167,3	80,4 (0-594,6)	47,6 ± 80,7	16,3 (2,1-252,3)	p= 0,220
	48 saat (-)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	P*
	72 saat (+)	144,5 ± 153,2	115,1 (0-459,3)	62 ± 88,1	19,4 (3,4-263,1)	P=0,220
	72 saat (-)	2,7 ± 9,2	0 (0-32)	0 ± 0	0 (0-0)	P=1,000
İL-23 (pg/ml)	48 saat (+)	127,6 ± 141,6	112,9 (0-441,2)	55,9 ± 119,9	13,5 (0-421,1)	p= 0,220
	48 saat (-)	2,1 ± 5	0 (0-14,2)	0 ± 0	0 (0-0)	P=0,478
	72 saat (+)	146,1 ± 135,9	123,4 (0-450,1)	65 ± 126,1	13,9 (0-412,1)	P=0,039
	72 saat (-)	0 ± 0	0 (0-0)	1 ± 3,5	0 (0-12,1)	P=1,000
İL-35 (pg/ml)	48 saat (+)	0,3 ± 0,6	0 (0-1,9)	3,1 ± 2,2	3,5 (0-6,7)	p= 0,003
	48 saat (-)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	P*
	72 saat (+)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	P*
	72 saat (-)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	p*

P*: İstatistiksel değerlendirme yapılamamıştır



Şekil 4.17. Aktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-17A/F düzeyleri

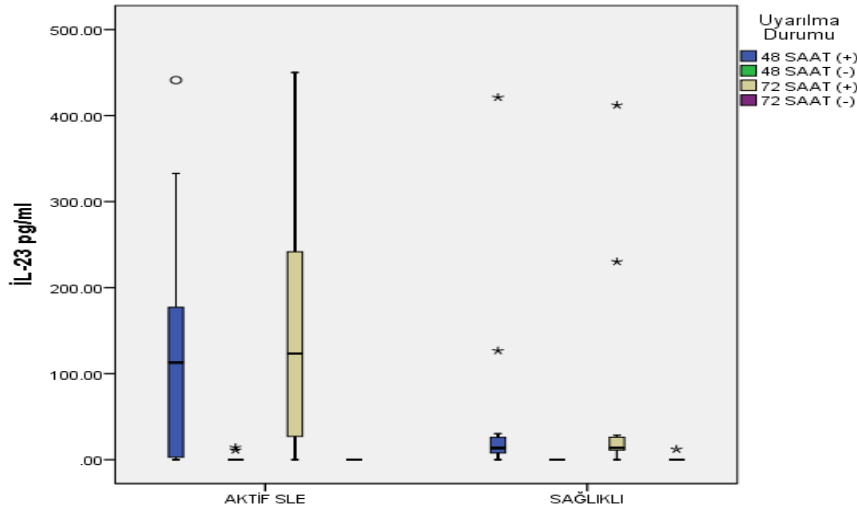
Aktif SLE hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 ve 72 saatlik uyarımı sonucunda ve ayrıca uyarım yapılmaksızın 48 ve 72 saat inkübe edilmiş lenfosit kültür süpernatantında ölçülen İL-17A/F düzeyleri sağlıklı kontrollere göre, istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.13, Şekil 4.17).



Şekil 4.18. Aktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-12/23 p(40) düzeyleri

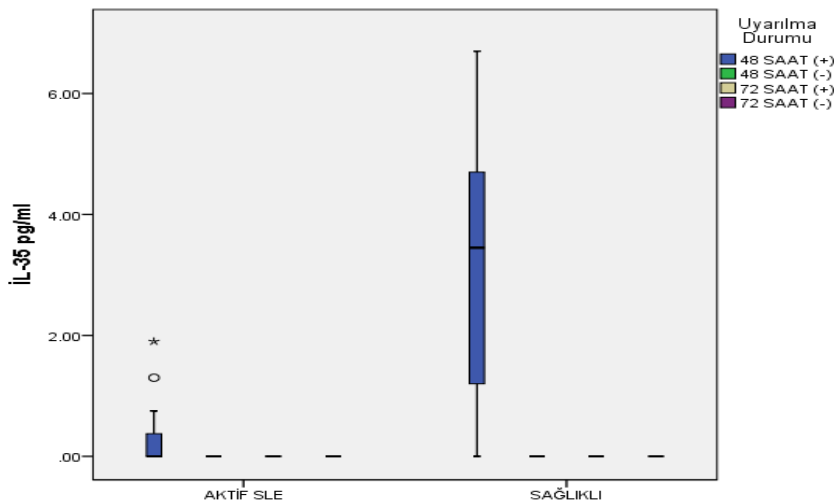
Aktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 ve 72 saatlik uyarımı sonucunda ve ayrıca uyarım yapılmaksızın 72 saat inkübe edilen hücre kültür süpernatantında ölçülen İL-12/23p(40) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. PHA ile uyarım yapılmaksızın 48 saat inkübe edilen lenfosit

kültürlerinde ise İL-12/23 p(40) düzeyleri ölçülebilen sınırların altında olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır (Çizelge 4.13, Şekil 4.18) .



Şekil 4.19. Aktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-23 düzeyleri

Aktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 saat uyarımı sonucunda ve ayrıca uyarım yapılmaksızın 48 ve 72 saat inkübe edilen hücre kültür süpernatantında ölçülen İL-23 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Aktif SLE hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 72 saatlik uyarımı sonucunda kültür süpernatantında ölçülen İL-23 düzeyleri, sağlıklı kontrollere göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.13, Şekil 4.19) .



Şekil 4.20. Aktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-35 düzeyleri

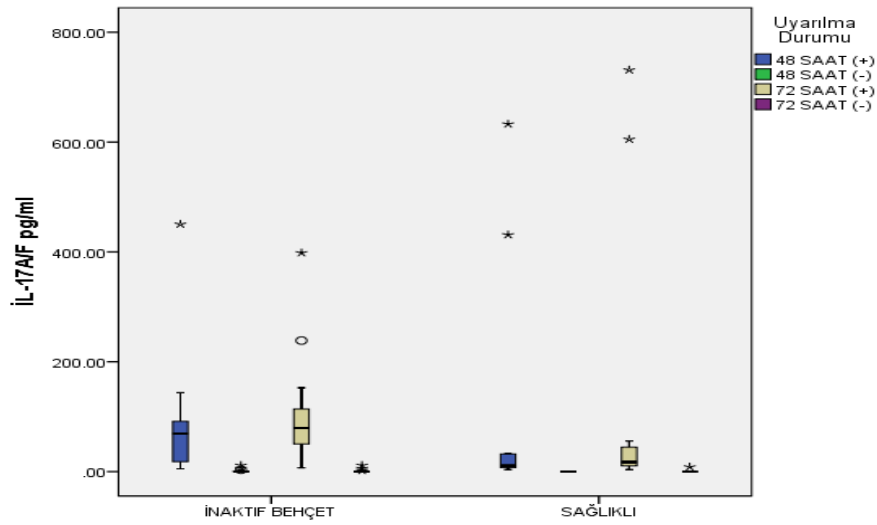
Sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 saatlik uyarımı sonucunda kültür süpernatantında ölçülen İL-35 düzeyleri aktif SLE hastalarına göre, istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Aynı deneklerin PHA ile uyarım yapılmaksızın 48 ve 72 saat inkübe edilmiş lenfosit kültürlerinde ve ayrıca 72 saatlik uyarımı sonucunda ölçülen İL-35 düzeyleri, ölçülebilen sınırların altında olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır (Çizelge 4.13, Şekil 4.20) .

4.8. İnaktif Behçet Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin PHA ile Uyarıma ve Zamana Bağlı Olarak Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çizelge 4.14. İnaktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak sitokin düzeyleri

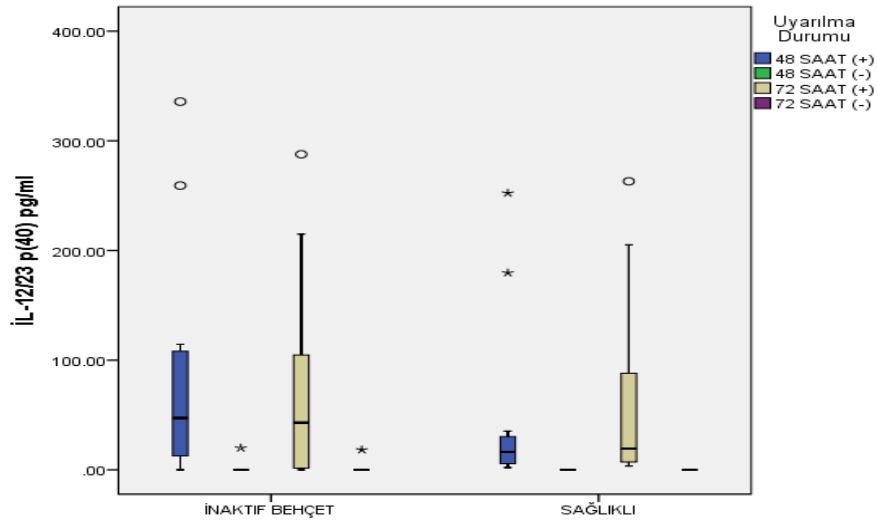
Sitokin	Uyarım Durumu	İnaktif Behçet (n=15)		Sağlıklı Kontrol (n=12)		P
		Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	
İL-17A/F (pg/ml)	48 saat (+)	86,2 ± 110,2	69,3 (5,1-450,4)	100,4 ± 206,3	11,1 (3,6-632,7)	P=0,054
	48 saat (-)	1,5 ± 3,2	0 (0-11,4)	0 ± 0	0 (0-0)	P=106
	72 saat (+)	104,9 ± 100,5	79,5 (7-398,3)	126,7 ± 254,7	17,3 (3,6-731,2)	P=0,054
	72 saat (-)	1,3 ± 3,2	0 (0-11,4)	0,7 ± 2,5	0 (0-8,5)	P=0,50
İL-12/23 p(40) (pg/ml)	48 saat (+)	82,6 ± 97,4	47,3 (0-335,8)	47,6 ± 80,7	16,3 (2,1-252,3)	P=0,054
	48 saat (-)	1,3 ± 5,1	0 (0-19,9)	0 ± 0	0 (0-0)	P=1,000
	72 saat (+)	73,8 ± 85,1	43 (0-287,7)	62 ± 88,1	19,4 (3,4-263,1)	p= 0,252
	72 saat (-)	1,2 ± 4,7	0 (0-18,2)	0 ± 0	0 (0-0)	P=1,000
İL-23 (pg/ml)	48 saat (+)	87,8 ± 119,9	42,2 (0-445,8)	55,9 ± 119,9	13,5 (0-421,1)	p= 0,252
	48 saat (-)	0,1 ± 0,3	0 (0-1,2)	0 ± 0	0 (0-0)	P=1,000
	72 saat (+)	93,7 ± 119,1	42,9 (0-445,1)	65 ± 126,1	13,9 (0-412,1)	p= 0,252
	72 saat (-)	0 ± 0	0 (0-0)	1 ± 3,5	0 (0-12,1)	P=0,444
İL-35 (pg/ml)	48 saat (+)	0,9 ± 1,1	0,6 (0-3,2)	3,1 ± 2,2	3,5 (0-6,7)	p= 0,130
	48 saat (-)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	P*
	72 saat (+)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	P*
	72 saat (-)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	P*

P*: İstatistiksel değerlendirme yapılamamıştır



Şekil 4.21. İnaktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-17A/F düzeyleri

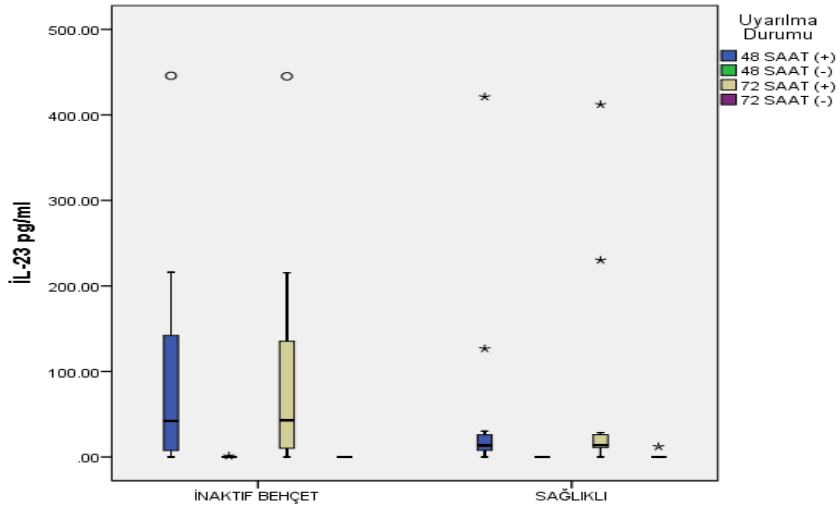
İnaktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 ve 72 saatlik uyarımı sonucunda ve PHA ile uyarım yapılmaksızın 48-72 saat inkübe edilmiş hücre kültür süpernatantlarında ölçülen İL-17A/F düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Çizelge 4.14, Şekil 4.21).



Şekil 4.22. İnaktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-12/23 p(40) düzeyleri

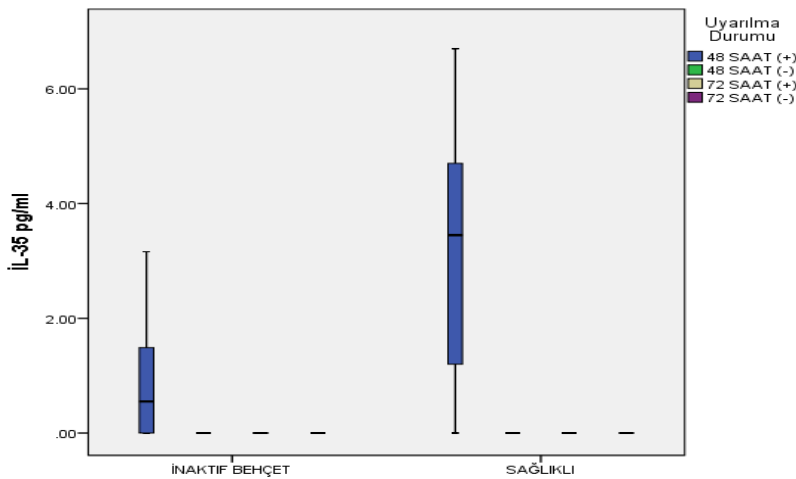
İnaktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 ve 72 saatlik uyarımı sonucunda ve PHA ile uyarım yapılmaksızın inkübe edilmiş hücre

kültür süpernatantlarında ölçülen İL-12/23 p(40) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Çizelge 4.14, Şekil 4.22).



Şekil 4.23. İnaktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-23 düzeyleri

İnaktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 ve 72 saatlik uyarımı sonucunda ve PHA ile uyarım yapılmaksızın 48-72 saat inkübe edilmiş lenfositlerin kültür süpernatantında ölçülen İL-23 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Çizelge 4.14, Şekil 4.23).



Şekil 4.24. İnaktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-35 düzeyleri

Sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 saatlik uyarımı sonucunda kültür süpernatantında ölçülen İL-35 düzeylerine ait ortanca değeri inaktif Behçet hastalarına göre yüksek bulunmakla birlikte, iki denek arasında İL-35 düzeyleri

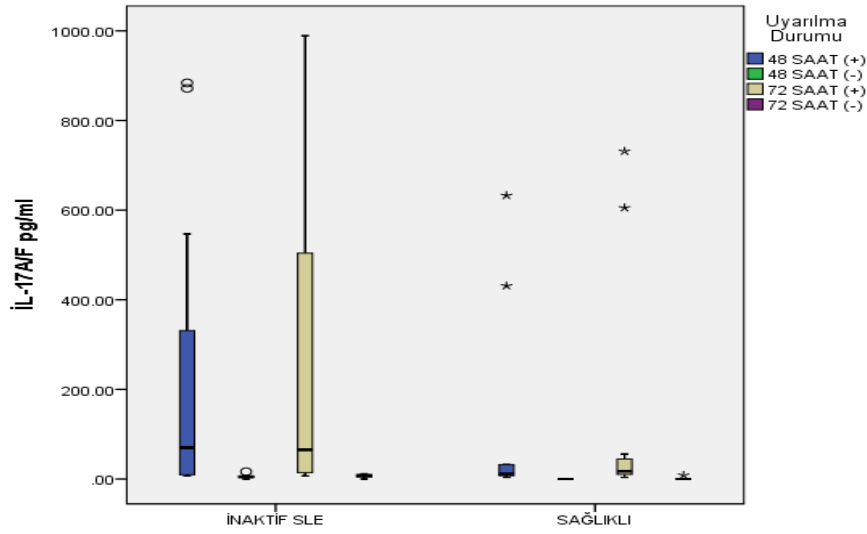
açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Her iki denek grubunda da PHA ile uyarım yapılmaksızın 48 ve 72 saat inkübe edilmiş lenfosit kültürlerinde ve ayrıca 72 saatlik uyarım sonucunda ölçülen İL-35 düzeyleri, ölçülebilen sınırların altında olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır (Çizelge 4.14, Şekil 4.24) .

4.9. İnaktif SLE Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin PHA ile Uyarıma ve Zamana Bağlı Olarak Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çizelge 4.15. İnaktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak sitokin düzeyleri

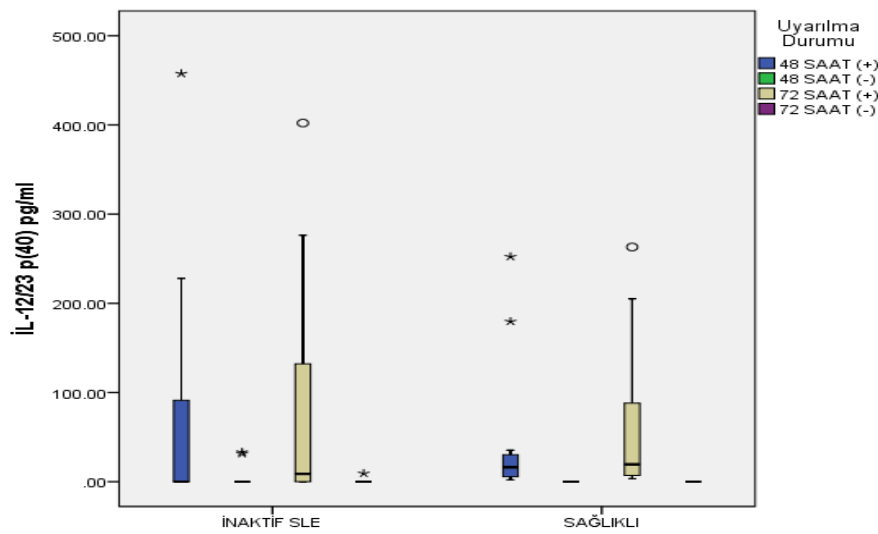
Sitokin	Uyarım Durumu	İnaktif SLE (n=12)		Sağlıklı Kontrol (n=12)		P
		Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	
İL-17A/F (pg/ml)	48 saat (+)	224,8 ± 339,1	70,2 (7-883,9)	100,4 ± 206,3	11,1 (3,6-632,7)	P=0,684
	48 saat (-)	5,4 ± 4,2	4,8 (0-16,4)	0 ± 0	0 (0-0)	P<0,001
	72 saat (+)	272,8 ± 415	65,4 (7-989,1)	126,7 ± 254,7	17,3 (3,6-731,2)	P=0,220
	72 saat (-)	6,9 ± 3,7	8 (0-11,7)	0,7 ± 2,5	0 (0-8,5)	P<0,001
İL-12/23 p(40) (pg/ml)	48 saat (+)	75,6 ± 138,9	0 (0-457,5)	47,6 ± 80,7	16,3 (2,1-252,3)	P=0,684
	48 saat (-)	5,4 ± 12,6	0 (0-33,2)	0 ± 0	0 (0-0)	p= 0,478
	72 saat (+)	88,9 ± 131,7	8,7 (0-402,1)	62 ± 88,1	19,4 (3,4-263,1)	P=0,684
	72 saat (-)	0,8 ± 2,7	0 (0-9,3)	0 ± 0	0 (0-0)	P=1,000
İL-23 (pg/ml)	48 saat (+)	48,3 ± 94,7	0 (0-265,7)	55,9 ± 119,9	13,5 (0-421,1)	P=0,684
	48 saat (-)	0,1 ± 0,3	0 (0-1,2)	0 ± 0	0 (0-0)	P=1,000
	72 saat (+)	55,5 ± 94,9	6,1 (0-280,2)	65 ± 126,1	13,9 (0-412,1)	P=0,684
	72 saat (-)	0 ± 0	0 (0-0)	1 ± 3,5	0 (0-12,1)	P=1,000
İL-35 (pg/ml)	48 saat (+)	1 ± 1,7	0 (0-5,3)	3,1 ± 2,2	3,5 (0-6,7)	p= 0,414
	48 saat (-)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	P*
	72 saat (+)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	P*
	72 saat (-)	0 ± 0	0 (0-0)	0 ± 0	0 (0-0)	P*

P*: İstatistiksel değerlendirme yapılamamıştır



Şekil 4.25. İnaktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-17A/F düzeyleri

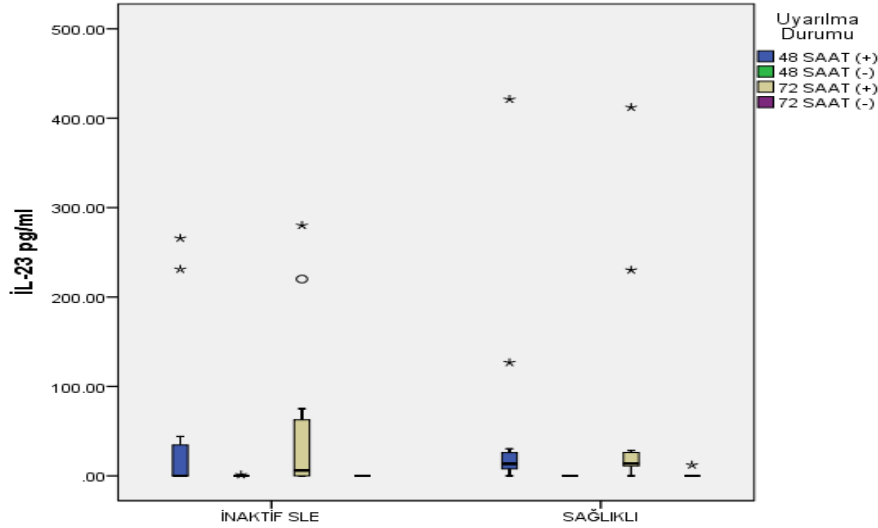
İnaktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 ve 72 saatlik uyarımı sonucunda kültür süpernatanında ölçülen İL-17A/F düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte aynı deneklerin PHA ile uyarım yapılmaksızın 48 ve 72 saat inkübe edilen kültürlerinde süpernatanda ölçülen İL-17A/F düzeylerinin inaktif SLE hastalarında sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (Çizelge 4.15, Şekil 4.25).



Şekil 4.26. İnaktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-12/23 p(40) düzeyleri

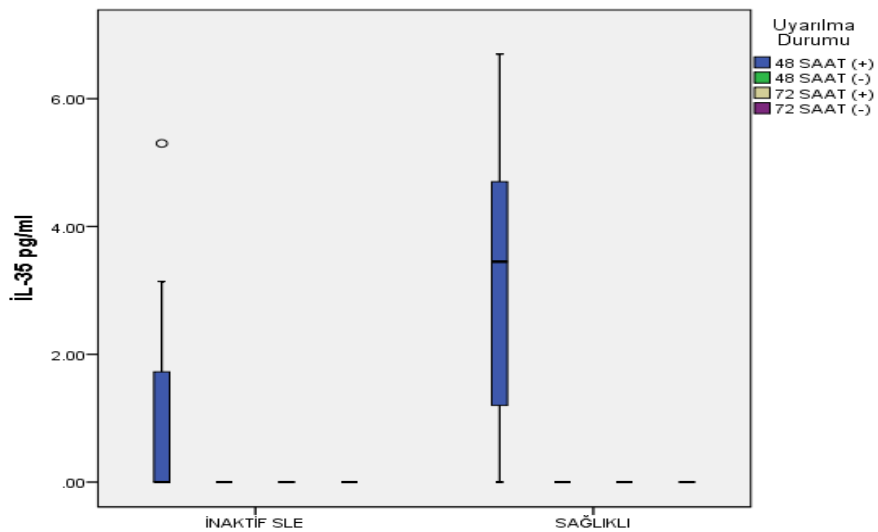
İnaktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 ve

72 saat uyarımı sonucunda ve uyarım yapılmaksızın 48-72 saat inkübe edilmiş lenfositlerin kültür süpernatantında ölçülen İL-12/23 P(40) düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmediği gözlenmiştir (Çizelge 4.15, Şekil 4.26).



Şekil 4.27. İnaktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı olarak İL-23 düzeyleri

İnaktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 ve 72 saatlik uyarımı sonucunda ve uyarım yapılmaksızın 48-72 saat inkübe edilmiş lenfositlerin kültür süpernatantında ölçülen İL-23 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmediği gözlenmiştir (Çizelge 4.15, Şekil 4.27).

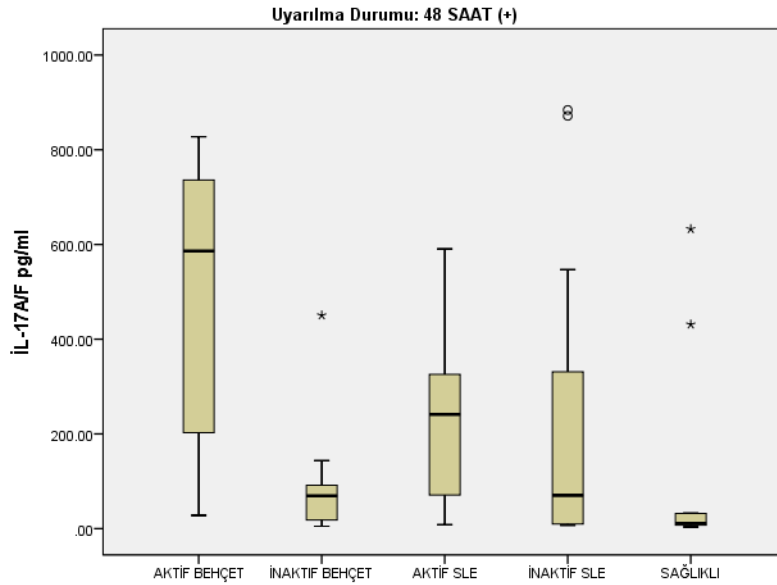


Şekil 4.28. İnaktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin PHA ile uyarıma ve zamana bağlı

olarak İL-35 düzeyleri

İnaktif SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 saatlik uyarımı sonucunda kültür süpernatantında ölçülen İL-35 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ancak sağlıklı kontrollerde İL-35 düzeylerine ait ortanca değerinin inaktif SLE hastalarına göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı denek gruplarında PHA ile 72 saat uyarılan ve PHA ile uyarılmaksızın 48 ve 72 saat inkübe edilen hücre kültür süpernatantlarında İL-35 düzeyleri ölçülebilen sınırın altında olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır (Çizelge 4.15, Şekil 4.28).

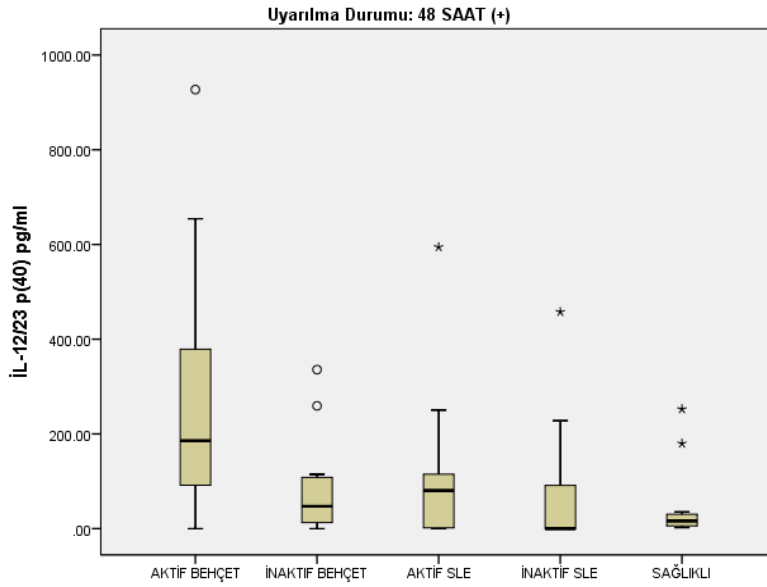
4.10. Behçet ve SLE Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Periferik Kan Lenfositlerinin PHA İle 48 Saat Uyarımları Sonrasında Kültür Süpernatantında Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması



Şekil 4.29. Behçet hastaları, SLE hastaları ve sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinde 48 saat uyarım sonrası İL-17A/F düzeylerine ait ortanca değerleri

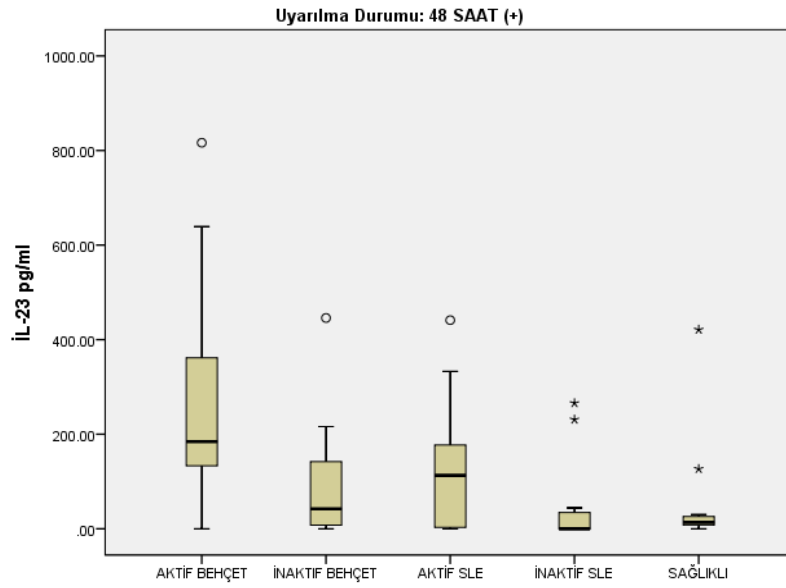
Yukarıdaki Şekil 4.29'da verilen beş çalışma grubu arasında; periferik kan lenfosit kültürünün PHA ile 48 saat uyarımı sonucunda süpernatanda ölçülen İL-17A/F düzeylerine ait ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.001$). Bu gruplar içinde; İL-17A/F düzeylerine ait ortanca değerlerinin aktif Behçet hastalarında en

yüksek olduğu, bunu aktif SLE, inaktif Behçet ve inaktif SLE hastalarının izlediği, sağlıklı kontrollerde ise en düşük değerde olduğu bulunmuştur. (Şekil 4.29).



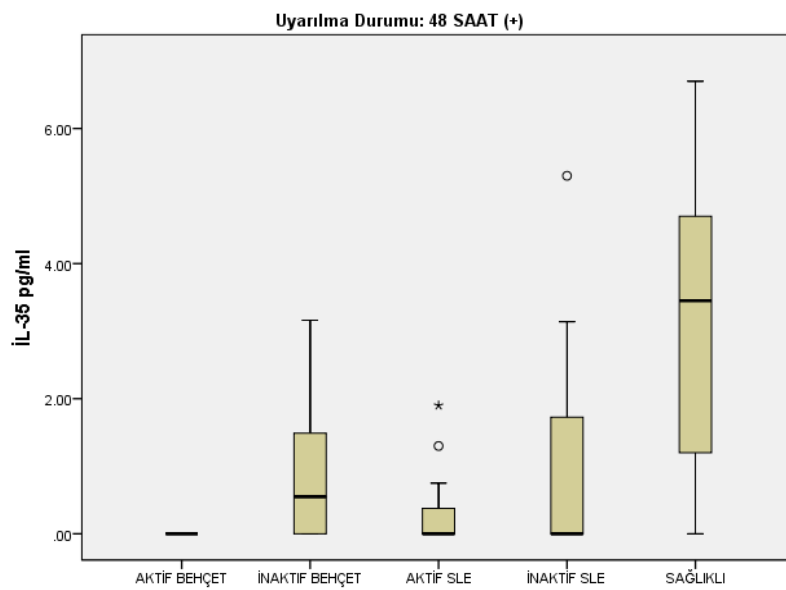
Şekil 4.30. Behçet hastaları, SLE hastaları ve sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinde 48 saat uyarım sonrası İL-12/23 p(40) düzeylerine ait ortalama değerleri

Şekil 4.30’da verilen beş çalışma grubu arasında, periferik kan lenfosit kültürünün PHA ile 48 saat uyarımı sonucunda süpernatanda ölçülen İL-12/23 p(40) düzeylerine ait ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,009$). Bu gruplar içinde, İL-12/23 p(40) düzeylerine ait ortalama değerlerinin aktif Behçet hastalarında en yüksek olduğu, bunu aktif SLE, inaktif Behçet, sağlıklı kontroller ve inaktif SLE hastalarının izlediği saptanmıştır (Şekil 4.30).



Şekil 4.31. Behçet hastaları, SLE hastaları ve sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinde 48 saat uyarım sonrası İL-23 düzeylerine ait ortanca değerleri

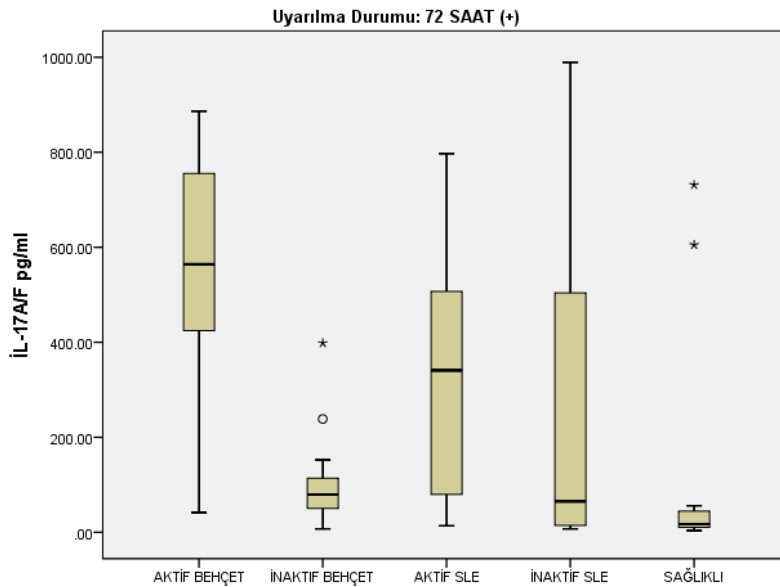
Şekil 4.31’de verilen beş çalışma grubu arasında, periferik kan lenfosit kültürünün PHA ile 48 saat uyarımı sonucunda süpernatanda ölçülen İL-23 düzeylerine ait ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Bu gruplar içinde, İL-23 düzeylerine ait ortanca değerlerinin aktif Behçet hastalarında en yüksek olduğu, bunu aktif SLE hastaları, inaktif Behçet, sağlıklı kontroller ve inaktif SLE hastalarının izlediği saptanmıştır (Şekil 4.31).



Şekil 4.32. Behçet hastaları, SLE hastaları ve sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinde 48 saat uyarım sonrası İL-35 düzeylerine ait ortanca değerleri

Şekil 4.32’de verilen beş çalışma grubu arasında, periferik kan lenfosit kültürünün PHA ile 48 saat uyarımı sonuncunda süpernatanda ölçülen İL-35 düzeylerine ait ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Bu gruplar içinde, İL-35 düzeylerine ait ortanca değerlerinin sağlıklı kontrollerde en yüksek olduğu, bunu inaktif Behçet, inaktif SLE, aktif SLE hastalarının takip ettiği saptanmıştır (Şekil 4.32).

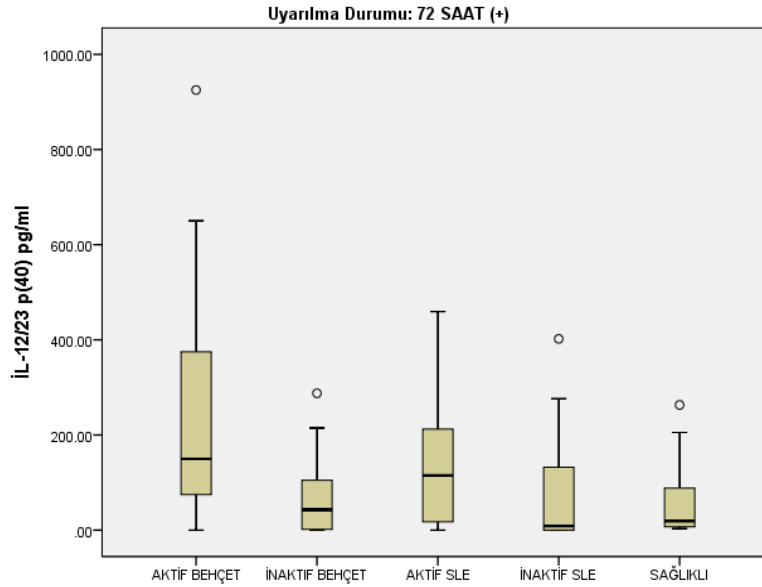
4.11. Behçet ve SLE Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Periferik Kan Lenfositlerinin PHA İle 72 Saat Uyarımları Sonrasında Kültür Süpernatatında Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması



Şekil 4.33. Behçet hastaları, SLE hastaları ve sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinde 72 saat uyarım sonrası İL-17A/F düzeylerine ait ortanca değerleri

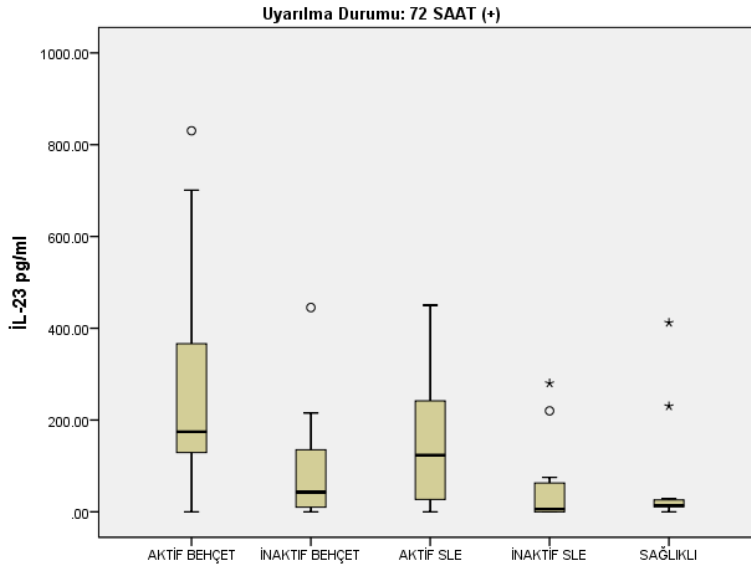
Şekil 4.33’de verilen beş çalışma grubu arasında, periferik kan lenfosit kültürünün PHA ile 72 saat uyarımı sonuncunda süpernatanda ölçülen İL-17A/F düzeylerine ait ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$). Bu gruplar içinde, İL-17A/F düzeylerine ait ortanca değerlerinin aktif Behçet hastalarında en yüksek olduğu,

bunu aktif SLE, inaktif Behçet, inaktif SLE ve sağlıklı kontrollerin takip ettiği saptanmıştır (Şekil 4.33).



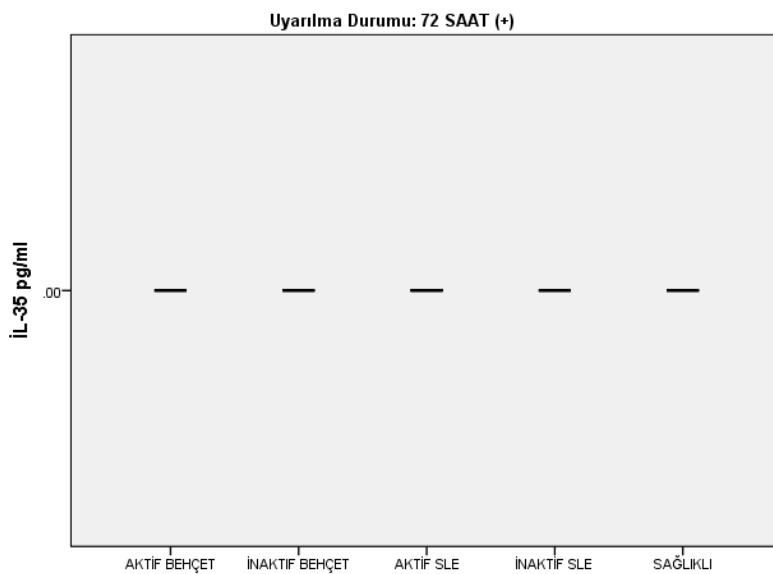
Şekil 4.34. Behçet hastaları, SLE hastaları ve sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinde 72 saat uyarım sonrası İL-12/23 p(40) düzeylerine ait ortanca değerleri

Şekil 4.34’de verilen beş çalışma grubu arasında, periferik kan lenfosit kültürünün PHA ile 72 saat uyarımı sonucunda süpernatanda ölçülen İL-12/23 p(40) düzeylerine ait ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,136$). Bu gruplar içinde, İL-12/23 p(40) düzeylerine ait ortanca değerlerinin aktif Behçet hastalarında en yüksek olduğu, bunu aktif SLE, inaktif Behçet, sağlıklı kontroller ve inaktif SLE hastalarının takip ettiği saptanmıştır (Şekil 4.34).



Şekil 4.35. Behçet hastaları, SLE hastaları ve sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinde 72 saat uyarım sonrası İL-23 düzeylerine ait ortalama değerleri

Şekil 4.35’de verilen beş çalışma grubu arasında, periferik kan lenfosit kültürünün PHA ile 72 saat uyarımı sonucunda süpernatanda ölçülen İL-23 düzeylerine ait ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Bu gruplar içinde, İL-23 düzeylerine ait ortalama değerlerinin aktif Behçet hastalarında en yüksek olduğu, bunu aktif SLE, inaktif Behçet, sağlıklı kontroller ve inaktif SLE hastalarının izlediği saptanmıştır (Şekil 4.35).

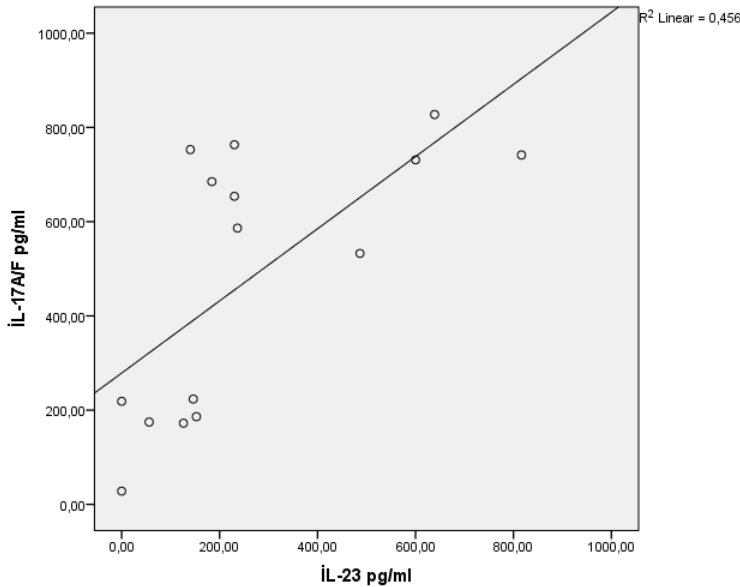


Şekil 4.36. Behçet hastaları, SLE hastaları ve sağlıklı kontrollerin periferik kan lenfosit kültürlerinde 72 saat uyarım sonrası İL-35 düzeylerine ait ortanca değerleri

Şekil 4.36’da verilen beş çalışma grubu arasında, periferik kan lenfosit kültürünün PHA ile 72 saat uyarımı sonucunda süpernatanda ölçülen İL-35 düzeylerine ait ortanca değerinin hiçbir grupta artış göstermediği tespit edilmiştir. İstatistiksel değerlendirme yapılamamıştır (Şekil 4.36).

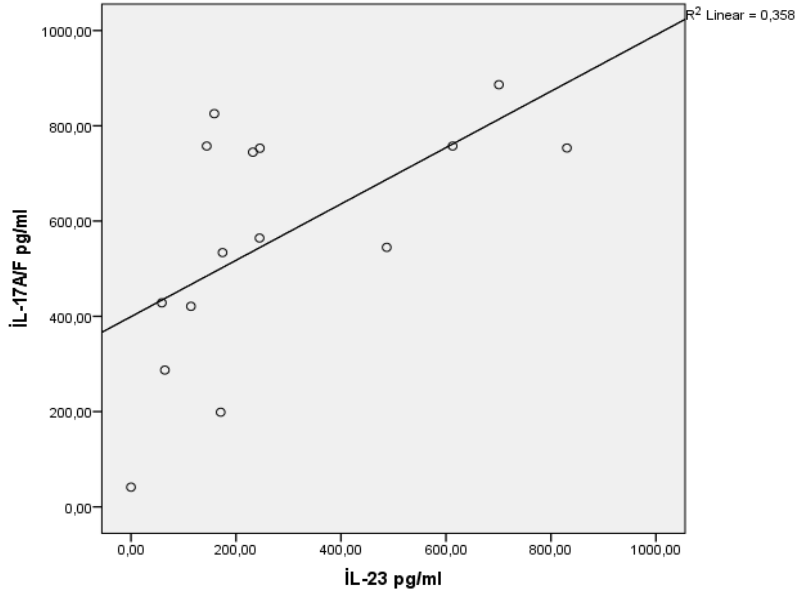
4.12. Aktif Behçet ve Aktif SLE Hastalarının Periferik Kan Lenfosit Kültürlerinin 48 ve 72 Saatlik Uyarım Sonrası İL-17 ve İL-23 Sitokin Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi

Aktif Behçet hastalarında periferik kan lenfosit kültürü süpernatantlarında PHA ile 48 ve 72 saat uyarım sonucunda ölçülen İL-17 ve İL-23 düzeyleri arasında korelasyon analiz edilmiş, aynı analiz aktif SLE hastaları için de yapılmıştır. Korelasyon katsayısı %0-19 arası; çok zayıf, %20-39 arası; zayıf, %40-59 arası; orta, %60-79 arası; çok güçlü, %80-100 arası; çok güçlü olarak yorumlanmaktadır.



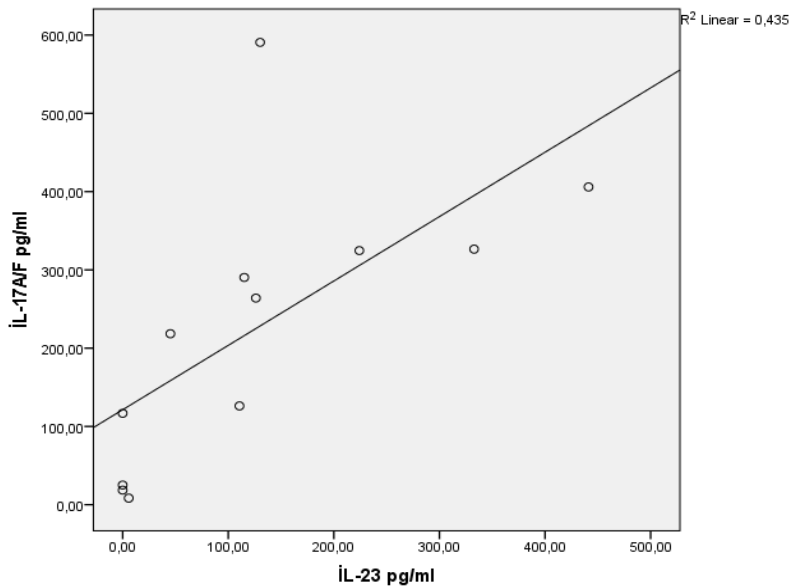
Şekil 4.37. Aktif Behçet hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinde 48 saatlik uyarım sonrası İL-17 ve İL-23 düzeyleri arasındaki korelasyon

Aktif Behçet hastalarında, periferik kan lenfosit kültürü süpernatantlarında PHA ile 48 saat uyarım sonucunda ölçülen İL-17 ile İL-23 düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur (korelasyon düzeyi % 72; $p=0,003$, $R^2=0,456$).



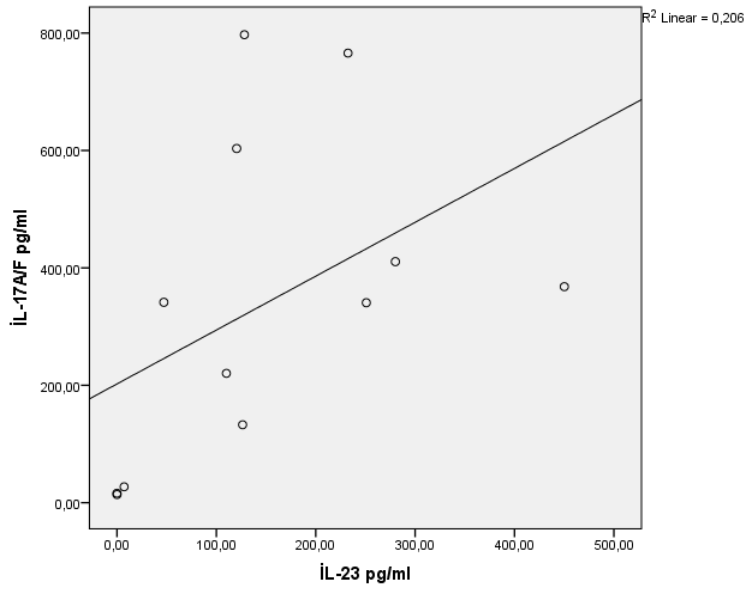
Şekil 4.38. Aktif Behçet hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinde 72 saatlik uyarım sonrası İL-17 ve İL-23 düzeyleri arasındaki korelasyon

Aktif Behçet hastalarında, periferik kan lenfosit kültürü süpernatantlarında PHA ile 72 saat uyarım sonucunda ölçülen İL-17 ile İL-23 düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur (Korelasyon düzeyi % 63; $p=0,011$, $R^2=0,358$).



Şekil 4.39. Aktif SLE hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinde 48 saatlik uyarım sonrası İL-17 ve İL-23 düzeyleri arasındaki korelasyon

Aktif SLE hastalarında, periferik kan lenfosit kültürü süpernatantlarında PHA ile 48 saat uyarım sonucunda ölçülen İL-17 ile İL-23 düzeyleri arasında çok güçlü bir korelasyon bulunmuştur (korelasyon düzeyi % 90; $p < 0,001$, $R^2 = 0.435$).



Şekil 4.40. Aktif SLE hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinde 72 saatlik uyarım sonrası İL-17 ve İL-23 düzeyleri arasındaki korelasyon

Aktif SLE hastalarında, periferik kan lenfosit kültürü süpernatantlarında PHA ile 72 saat uyarım sonucunda ölçülen İL-17 ile İL-23 düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur (korelasyon düzeyi % 70; $p = 0,014$, $R^2 = 0.206$).

5. TARTIŞMA

Behçet Hastalığı (BH), bugüne kadar yapılan birçok çalışmaya rağmen nedeni bilinmeyen hastalıklar arasında yer almaya devam etmektedir. Ancak, son zamanlarda yapılan çalışmalar hastalığın genetik ve immün sistem kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. Birçok otoimmün ve otoenflamatuvar hastalıkta olduğu gibi BH'nda da hastalığın seyri ve tedavi etkinliğinin izlenmesinde hastalığın klinik aktivitesi ile uyumlu laboratuvar belirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Şimdiye kadar Behçet hastalığı ile ilgili pek çok çalışma yapılmış ve bu çalışmalardan tek tek veriler elde edilmiş olup birbirleri ile bağlantıları aynı hasta grubunda ortaya konulmamıştır. Çalışmamızda, şimdiye kadar ayrı ayrı çalışmalardan elde edilen pek çok verinin bir araya getirilerek, aynı hasta grubunda hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak araştırılmasını, ayrıca bu verilerin immün sistem kökenli bir enflamatuvar hastalık olan SLE ile hastalık aktivitesine bağlı olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu kapsamda elde edilen analitik verilerin yeni tedavi yaklaşımlarının planlanmasında yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

BH, kompleks bir hastalık olup, özellikle bir hayvan modeli olmaması nedeniyle çalışılması zor bir hastalıktır (Ahmed ve diğerleri, 2004). Son zamanlarda hayvan modellerinde yapılan çalışmalar Th1 hücrelerinin yerine Th17 hücrelerin organ spesifik otoimmüniteyi uyardığını göstermektedir (Zhang ve diğerleri, 2003). Bu çalışmalar ile uyumlu olarak birçok otoimmün bozuklukta Th17 hücreleri, İL-23 (Th17 farklılaşma faktörü) ve İL-17 düzeylerinde artış saptanmıştır (Jager ve Kuchroo, 2010).

BH immünopatogenezinde birçok farklı uyarıcı olabileceği düşünülmektedir (Akdeniz ve diğerleri, 2003; Hadidi ve diğerleri, 2006; Mumcu ve diğerleri, 2009), bu nedenle çalışmada herhangi bir uyarıcıya karşı lenfositlerden salınan sitokinler yerine spesifik olmayan uyarım sonrasında üretilen sitokinler değerlendirildi. Hastalık sitokin ağının anlaşılması daha özgül enflamatuvar mediyatörleri hedefleyen daha iyi tedavi modalitelerinin geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

Çalışmada öncelikle tripan mavisi ile hücre canlılığı değerlendirildi ve %95 oranında canlı hücre içeren örnekler çalışmaya dahil edildi. Periferik kan mononükleer hücrelerinden plastik plağa yapışmamaları ile ayrılan lenfositlerin kültürü yapıldı; hem uyarım yapılmayan lenfositlerin hem de non-spesifik bir uyarıcı ve mitojen olan fitohemagglütinin (PHA) ile 48 ve 72 saatlik uyarım yapılan lenfositlerin kültür süpernatantlarından sitokin düzeyleri analiz edildi. Mikroskopik olarak incelendiği zaman 24. saatte yeterli uyarım olmadığı; en iyi uyarımın 48. ve 72. saatlerde olduğu; 72. saatten sonra hücrelerin ölmeye başladığı görüldü ve inkübasyon süresi daha fazla uzatılmadı. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda periferik kan mononükleer hücre kültürlerinde farklı uyarıcılar ve farklı inkübasyon zamanları uygulanmıştır (Hirohata ve diğerleri, 1992; Li ve diğerleri, 2003; Na ve diğerleri, 2013). Bu konuda bir standardın olmaması nedeniyle çalışmamızda aradaki farkı görmek için çalışma grubunda yer alan bireyler için 48 ve 72 saatlik kültür zamanı tercih edilmiştir.

Daha önce Behçet hastalığında yapılan sitokin çalışmalarının çoğunda serum örneklerinde sitokin düzeyleri ölçülmüş, ancak farklı araştırmacılar serumda saptanabilir serum sitokin düzeylerinde çelişkili sonuçlar rapor etmiştir. Bunun nedeninin lokal olarak aktif olan sitokinlerin geçici olarak salınmaları ve çok kısa yarı ömrü olan bu küçük moleküllerin sistemik düzeylerinin genellikle ölçülebilir düzeylerin altında olması veya çok kısa bir süreliğine ölçülebilmesidir (Zierhut ve diğerleri, 2003). Bir sitokinin serum konsantrasyonu aynı sitokinin üretim oranını ve lokal dokulardaki gerçek konsantrasyonu temsil etmeyebilir (Frassanito, 1999). Bu nedenle burada sunulan çalışmada; Behçet ve (hasta kontrol grubu olarak alınan) SLE hastalarında ve sağlıklı kontrollerde İL-17A/F, İL-23, İL-12/23 p(40) ve İL-35 sitokin düzeyleri periferik kan mononükleer hücrelerinden elde edilen lenfosit kültür süpernatantında çalışılmıştır.

Bugüne kadar Behçet hastalarında yapılan çalışmalarda Th17 hücreleri ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir: Üveiti olanlarda, olmayanlara göre ve ayrıca sağlıklı kontrollere göre serum İL-23 ve İL-17 düzeylerinin önemli düzeyde arttığı görülmüştür. Deri lezyonu olanlarda İL-23 mRNA düzeyinde artış tespit edilmiştir. SSS tutulumu olan Behçet hastalarında Th17 ilişkili transkripsiyon faktörü RORC, serebrospinal sıvıda yüksek düzeyde tespit edilmiştir (Na ve diğerleri, 2013). Bu bulguların aksine, Ferrante ve ark. GIS bulgusu olan Behçet hastalarında mRNA ve serum İL-17 ve İL-23 düzeylerinin sağlıklı kontrollerle

kıyaslandığında herhangi bir artış olmadığını tespit etmişlerdir (Ferrante ve diğerleri, 2010). Bizim çalışmamızda ise; BH'da semptomlara göre İL-17, İL-23, İL12/23 (p40) düzeylerinde PHA ile 48 ve 72 saat uyarılan ve uyarılmayan hücre kültür örnekleri arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. Aktif hastalarda, İL-35 düzeyi ölçülemediği için istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır (Çizelge 4.5, 4.6, 4.7, 4.8). Her bir semptom grubundaki hasta sayısı düşük olduğu ve hastalarda birden fazla semptom görüldüğü için, çalışmamızda semptomlara göre sitokinlerin patogenezdaki rolünü değerlendirmek güç olmuştur. Bu güçlüğü aşmak amacı ile; sadece tek semptomu olan ve daha çok sayıda hasta içeren BH grupları ile daha ileri çalışmalar yapılarak, semptom-sitokin ilişkisinin daha ayrıntılı araştırılmasını önerebiliriz.

Son zamanlarda, farklı T hücre alt tiplerinin bulunması ile otoimmün hastalıklarda tüm çalışmalar bu hücreler üzerine yoğunlaşmıştır. Th17; Th1, Th2 ve Treg hücreleri dışında yeni bir T hücre alt tipi olup, İL-17 ürettiği için Th17 olarak isimlendirilmiştir. Th17 hücrelerinin multisistemik enflamasyonda yer alması ve plastisiteleri nedeniyle BH'nın immünopatogenezinde anahtar role sahip olabilecekleri öngörülmektedir. Th17 sitokin salınımının bloke edilmesi ile gelecekte otoimmün hastalıkların tedavisine önemli katkılar sağlanacağı düşünülmektedir (K. Hamzaoui ve A. Hamzaoui, 2012). Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre Th17 hücreler tarafından üretilen İL-17'nin anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu ancak daha ileri çalışmaların yapılması gerektiği daha önce rapor edilmiştir (Jang ve diğerleri, 2008). Bizim çalışmamızda ise İL-17A/F düzeyleri aktif Behçet hastalarında, inaktif Behçet hastaları ve sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. İL-17A/F düzeyi açısından; 48 ve 72 saatlik uyarmı sonunda aktif Behçet hastaları ile aktif SLE hastaları arasında anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, aktif Behçet hastalarında İL-17A/F düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.9, 4.10, 4.12). İnaktif Behçet ve SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerde İL-17A/F düzeylerini incelediğimiz zaman anlamlı bir fark saptanmadı (Çizelge 4.11, 4.14, 4.15). Bu veriler, aktif BH'na bağlı olarak Th17 hücre popülasyonunun çoğaldığını; İL-17'nin BH'nın akut enflamatuvar atak döneminde yer aldığını ve hastalık aktivitesi ile uyumlu olduğunu düşündürmektedir. İL-17A/F düzeyi aktif BH grubunda inaktif gruba göre daha fazla yükselme eğilimindedir. Hamzaoui ve ark. tarafından yapılan çalışmada, İL-17'in ülseratif kolit, romatoid artrit, astım ve BH'nda sağlıklı kontrollere göre arttığı gözlenmiştir (Hamzaoui ve diğerleri, 2002). İkinci ve ark.'

nın çalışmasında da İL-17A düzeyleri aktif BH'nda artış göstermektedir (Ekinci, Alpsoy, Karakas, Yılmaz ve Yegin, 2010). Na ve ark. yaptığı çalışmada İL-17 düzeylerinin Behçet hastalarında, sağlıklı kontroller ve reküran aftöz ülseri olanlar ile kıyaslandığı zaman önemli derecede arttığı; özellikle aktif hastalarda hem serum hem de kültür süpernatantında diğer iki kontrol grubuna göre önemli derecede artış olduğu görülmüştür (Na ve diğerleri, 2013). Bizim çalışmamızda da aktif Behçet hastalarında, inaktif Behçet hastaları ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksek düzeyde İL-17 ölçülmesi daha önce yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar Th1 hücrelerinin aktif BH'nda enflamasyon ve doku hasarında önemli bir rol oynayabileceğini desteklemektedir (Alaylı ve diğerleri, 2007). Çalışmamızda Th1 hücre gelişimindeki anahtar sitokin olan İL-12 ile Th17 gelişiminde önemli rol oynayan İL-23'ün ortak alt ünitesi olan İL-12/23 (p40)'ın, inaktif Behçet hastalarına ve sağlıklı kontrollere göre, aktif Behçet hastalarında daha yüksek olduğu görüldü (Çizelge 4.9, 4.12). Aktif Behçet ve aktif SLE arasında İL-12/23 (p40) açısından (Çizelge 4.10), ayrıca inaktif Behçet, inaktif SLE ve sağlıklı kontroller arasında (Çizelge 4.11, 4.14) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Yukarıda da belirtildiği gibi; İL-12 ve İL-23, Th1 ve Th17 farklılaşmasını uyaran temel sitokinlerdir. Bu bilgiler doğrultusunda verilerimiz aktif BH patogeneğinde İL-17A/F ve Th1 yanıtının yer aldığını düşündürmektedir. Bizim bulgularımızın aksine Na ve ark.'nın yaptığı çalışmada İL-12/23 p40 mRNA'sının inaktif grupta aktif gruba göre arttığı bulunmuştur. Bu sonuçlar diğer başka düzenleyici mekanizmaların İL-12/23 p40 üretiminde rol oynayabileceğini göstermektedir. Aynı çalışmada, aktif hastalarda kontrollerle kıyaslandığı zaman İFN- γ düzeylerinin arttığı görüldü (Na ve diğerleri, 2013). Frassanito ve ark.'nın yaptığı çalışmada aktif Behçet hastaları; inaktif hastalar ve sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında İL-12 düzeyinin yüksek olduğu ve Th1 polarizasyonunun hakim olduğu belirtilmiştir (Frassanito, 1999). Tüm bu veriler, bizim çalışmamızdan elde edilen veriler ile birlikte değerlendirildiği zaman BH'nın Th1/Th17 sitokinleri ile ilişkili olduğunu ve Th1 hücrelerinin doku enflamasyonunda yer aldığını düşündürmektedir. Hem Th17 hem de Th1 sitokinlerinin, farklı mekanizmalar kullanarak aktif hastalık patogeneğinde yer alması olasıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar enflamasyonun farklı aşamalarında Th17 ve Th1 hücrelerinin rol oynayabileceğini göstermektedir (Korn ve diğerleri, 2007). Th17 hücrelerinin enflamasyon

bölgesinde Th1 hücrelerine göre daha erken göç ettiği, bu durumda Th17 fonksiyonları bloke edilerek sonradan gelişen Th1 göçünün de bloke edilerek enflamasyonun inhibisyonu söz konusu olabilir (Hamzaoui ve diğerleri, 2011 a).

Son zamanlarda İL-21, İL-23 ve İL-27 gibi enflamatuvar sitokinlerin Th17 uyarımı için gerekli olduğu rapor edilmiştir (Shimizu ve diğerleri, 2012). İL-23'ün otoimmün hastalıkların patogenezinde yer aldığını gösteren deliller bulunmaktadır (Murphy ve diğerleri, 2003). Bu nedenle çalışmamızda İL-23'ün BH patogenezindeki rolünü araştırdık. Aktif Behçet hastalarında, inaktif Behçet hastaları ve sağlıklı kontrollere göre İL-23 düzeyinde önemli artış olduğunu saptadık (Çizelge 4.9, 4.12, 4.14). İnaktif Behçet ve inaktif SLE hastaları ile sağlıklı kontroller arasında İL-23 düzeylerinde anlamlı bir fark tespit edilemedi (Çizelge 4.11, 4.14, 4.15). İL-17'nin sadece İL-23 varlığında arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Chi, Zhou, Yang ve Chen, 2011). Bizim verilerimiz de bu veriyi desteklemektedir. İL-17 ile İL-23 arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmek için biz de çalışmamızda periferik kan lenfositlerinin PHA ile 48 ve 72 saat uyarımı sonrasında; aktif Behçet hastalarında İL-17 ve İL-23 arasında güçlü bir korelasyon bulunduğunu tespit ettik. Bu bulgular aktif BH patogenezinde İL-17/23 aksının yer aldığını ve BH'ndaki enflamasyon ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Aktif SLE hastalarında da 48 ve 72 saat uyarım sonucunda lenfosit kültüründeki İL-17 ile İL-23 düzeyleri arasında yüksek korelasyon bulundu. Bulgularımız aktif Behçet ve SLE hastalarında İL-17 düzeylerinin İL-23 düzeyleri ile paralel olarak artış gösterdiğini düşündürmektedir. Elde edilen veriler değerlendirildiğinde aktif hastalıktaki enflamatuvar koşulların Th17 farklılaşmasına neden olabileceğini, Th17 çoğalmasının aktif hastalardaki sitokin ortamı ile ilişkili olduğunu, İL-23-İL-17 aksının BH ve SLE enflamatuvar yanıtında önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir. Benzer olarak, Habibagahi, Behçet hastalarının serumlarında yüksek düzeyde İL-23 tespit ederken, diğer araştırmacılar üveiti ve deri lezyonu olan Behçet hastalarında yüksek düzeyde İL-23 bulunduğunu rapor etmişlerdir (Chi ve diğerleri, 2008). İL-17 ve İL-23 düzeyleri, Behçet, aktif üveiti olan VKH (Vogt-Koyanagi-Harada), psöriazis, enflamatuvar bağırsak hastalığı, skleriti ve üveit hastalarında da yüksek bulunmuştur (Chan ve diğerleri, 2006). Tüm bu immün temelli hastalıklar farklı klinik bulgulara ve patolojik özelliklere sahip olup farklı otoantijenler taşımakla birlikte hepsinde İL-23/İL-17 ortak bir yolak olarak görünmektedir. Hegab ve ark. tarafından yapılan çalışmada sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı zaman, serum İL-23

konsantrasyonlarının hastalık aktivitesine bağılı olarak arttığı tespit edildi (Hegab ve diğlerleri, 2014). Bu bulgular Wong ve ark (Wong ve diğlerleri, 2008), tarafından yapılan çalışmadaki bulgular ile uyumlu bulunurken, Cheng ve ark tarafından yapılan çalışmadaki bulgular ile uyumsuz bulunmuştur. Cheng ve ark, İL-17 ve İL-23'te bir artış olmadığını, İL-22 düzeylerinin düşük olarak saptandığını, bu bulguların farklı ilaç rejimi ve dozlarından kaynaklı olabileceğini öne sürmüşlerdir (Cheng ve diğlerler, 2009).

Treg hücreleri, yüzeyinde CD4, CD25 ve Foxp3 transkripsiyon faktörü ifadenmesi ile karakterize olup otoimmün hastalıklara karşı korunmada ve immün dengenin sağlanmasında önemli bir role sahiptir (Miyara ve Sakaguchi, 2011). iTreg hücreler İL-35, TGF- β , İL-10 gibi bazı anti-enflamatuvar sitokinler üretir ve immün yanıtı baskırlar (Shimizu ve diğlerleri, 2010). Th17 ve Treg dengesinin enflamatuvar ve otoimmün hastalıkların gelişiminde önemli olabileceği düşünülmektedir (Becker ve diğlerleri, 2003) Genel olarak BH'nda Th17 efektör fonksiyonları artmış, Treg fonksiyonları azalmıştır (Geri ve diğlerleri, 2011). BH'nda Treg hücre popülasyonu ile ilgili veriler çelişkilidir. Bazı çalışmalarda periferik kan ve serebrospinal sıvıda Treg hücre oranında artış gözlenirken (Hamzaoui, Borhani, Ghorbel ve Houman, 2011; Pekiner, Aytugar, Demirel ve Borahan, 2012) diğler çalışmalarda azalma olduğu saptanmıştır (Geri ve diğlerleri, 2011). Diğler bazı çalışmalarda ise Behçet hastaları ile kontroller karşılaştırıldığında Treg hücrelerde belirgin bir fark tespit edilmemiştir (Geri ve diğlerleri, 2011). Bununla birlikte CD45 ekspresyonuna göre Treg alt gruplarına bakıldığında, aktif Treg hücrelerin (CD45RA⁺CD25⁺) BH'nda önemli düzeyde azaldığı tespit edilmiştir (Geri ve diğlerleri, 2011). Çalışmamızda, aktif Behçet ve SLE hastalarında İL-17 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre artmış, ancak bir Treg sitokini olan ve baskılayıcı role sahip olan İL-35'in düşük düzeylerde tespit edilmiş olması Th17 ve Treg hücreleri arasında güçlü bir negatif korelasyon olduğunu göstermektedir (Çizelge 4.10, 4.12, 4.13). Bu bulgular Yang ve ark.'nın bulguları ile uyumlu bulunmuştur (Yang ve diğlerleri, 2009). Çalışmamızda İL-35 düzeylerinin inaktif Behçet hastalarında (Çizelge 4.9) ve sağlıklı kontrollerde (Çizelge 4.12) aktif Behçet hastalarına göre yüksek bulunması, Th17 ve Treg hücreleri arasındaki plastisite ile açıklanabilir. T hücre alt tipleri çevresel sinyallere bağılı olarak farklı hücre tiplerine dönüşebilirler (Zhu ve Paul, 2008). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar otoimmün hastalıkların düzenlenmesinde Treg ve Th17 hücrelerinin arasındaki dönüşüm rapor edilmiştir. Treg hücrelerinin Th17 hücrelerine farklılaşması Foxp3

ekspresyonunun azalması ile gerçekleşmektedir. Foxp3'ün Th17 farklılaşmasını ROR γ t fonksiyonunu antagonize ederek gerçekleştiği düşünülmektedir (Zhou ve diğerleri, 2008). Aktif hastalar tarafından oluşturulan sitokinler, Treg oluşumunu baskılayabilir ve Th17 hücrelerinin baskın olduğu proenflamatuvar T hücre yanıtını uyarabilir. Hamzaoui'nin de bildirdiği gibi Th17/Treg dengesi BH'daki enflamasyonda önemli bir rol oynayabilmektedir (Hamzaoui ve diğerleri, 2011 b). Verilerimize göre güçlü bir Th17 yanıtı ile birlikte, düşük düzeyde Treg yanıtı BH patogenezinde kompleks bir yanıtın olduğunu düşündürür. Veriler birlikte değerlendirildiğinde Treg hücrelerinin oluşturduğu antienflamatuvar özellikteki sitokinlerin otoimmün hastalıkların önlenmesinde ve immün toleransın kazanılmasında önemini ortaya koymaktadır. Treg hücrelerinin *in vitro* olarak çoğaltılarak hastaya verilmesinin BH tedavisi için uygun bir tedavi yaklaşımı olabileceği düşünülmektedir (Peizeng ve diğerleri, 2014). Gagliani ve ark. tarafından Th17 ve Treg hücreleri arasında ortak bazı özelliklerin olduğu; bunlar farklı T hücre alt tipleri olmalarına rağmen homeostatik koşullarda Th17 hücrelerinin İL-17 ekspresyonunu kaybederek Treg hücrelerine dönüşebildiği rapor edilmiştir. Anti-CD3 monoklonal antikoları ile uyarılan ve kendi kendini sınırlayan bir enflamatuvar yanıtta Th17 plastisitesini değerlendirmek için hücre yüzey belirteçleri analiz edildiğinde hücrelerin Treg baskılayıcı fonksiyonlarında önemli bir rol oynayan LAG-3 proteininin pozitif olduğu ancak Th17 hücreleri için özgül olan CCR6'nın negatif oldukları tespit edildi. Th17 hücrelerinin Treg hücreleri ile ilgili genleri geçici olarak eksprese edip etmediği veya genetik ve fonksiyonel programlama sonucunda bir T hücre tipinden diğerine farklılaşıp farklılaşmadığı (*transdifferentiation*) net değildir (Gagliani ve diğerleri, 2015). Bir Treg sitokini olan İL-35 düzeylerinin çalışmamızda sağlıklı kontrollerde en yüksek olduğu bunu inaktif Behçet ve inaktif SLE hastalarının takip ettiği saptanmıştır. Bu veriler homeostatik koşullarda Th17 hücrelerinin İL-17 üretiminin azaldığı ve hücrelerin regülatör hücrelere dönüştüğü görüşünü desteklemektedir.

Burada sunulan çalışmada, immün patogenezinde asıl olarak T hücre cevabına bağlı enflamasyonun suçlandığı Behçet Hastalığı incelenirken sadece sağlıklı kontrollerle karşılaştırma yapmak yerine yine immün sistem temelli bir patogenezi olan, ancak patogeneizde asıl olarak humoral immün cevaba bağlı otoantikorların rol oynadığı SLE hastalığının da "hasta kontrol grubu" olarak yer almasının verilerin analizini kolaylaştıracağı düşünüldü. Çalışmamızda aktif SLE hastaları sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında İL-17, İL-23

düzeyleri daha yüksek bulundu (Çizelge 4.13). Bu durum İL-17/23 aksının aktif hastalık patogenezinde yer aldığını düşündürmektedir. Aktif Behçet ve SLE hastaları (Çizelge 4.10) karşılaştırıldığında bu sitokinlerin aktif Behçet hastalarında daha yüksek olduğu, bu durumda SLE hastalık patogenezinde İL-17/23 aksı dışında başka mekanizmaların da yer alabileceğini düşündürmektedir. SLE'deki sitokin mikroçevresinin özellikleri (düşük İL-2, yüksek İL-6 ve İL-21) Th17 çoğalmasını uyarmaktadır. Th17 sitokinleri, B hücreleri uyarabilir ve lokal enflamasyonu başlatarak doku hasarına neden olabilirler (Nalbandian, Crispin ve Tsokos, 2009). Çalışmamızda, inaktif SLE hastaları sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında (Çizelge 4.15), 48 saat ve 72 saat uyarım sonrası söz konusu sitokinlerde anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Bu durum İL-17 ve İL-23'ün hastalık aktivitesi ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Wong ve ark.'nın yaptığı çalışmada bizim bulgularımıza benzer olarak SLE hastalarında serum İL-17 ve İL-23 düzeyleri arttığı ve bu durumun hastalık aktivitesi ile uyumlu olduğu bulunmuştur (Wong ve diğerleri, 2008). Hamzaoui ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 45 aktif ve 28 inaktif Behçet hastası, 20 SLE ve 12 MS hastası çalışmaya dahil edilmiştir. SLE ve MS kontrol hastalıklar olarak alınmıştır (Hamzaoui ve diğerleri, 2011 a). Bizim çalışmamızda da SLE vakaları, "hasta kontrol grubu" olarak çalışmaya dahil edildi. Onların çalışmasında aktif Behçet hastalarının MS ile benzer düzeyde, ama SLE'den daha düşük düzeyde İL-17A eksprese ettiği saptanmıştır. Bu bulgu bizim bulgularımızdan farklı olup Hamzaoui ve ark.'nın çalışmasında yer alan aktif hasta sayısının bizim çalışmamıza göre daha fazla olması ve çalışmada yer alan hastaların SLEDAI skorunun bizim çalışmamızda yer alan hastalara göre daha yüksek olmuş olabileceğinden kaynaklanabilir. Bir çalışmada, İL-17'nin tek başına veya BAFF ile birlikte B hücrelerin antikor oluşturan hücrelere farklılaşmasına ve yaşamasına (*survival*) neden olduğu bildirilmiştir (Doreau, 2009). Bu İL-17'nin SLE patogenezindeki rolüne yeni bir bakış açısı kazandırmıştır çünkü otoantikor oluşturan aberen (anormal) B hücre immünitesi doku hasarı ve enflamasyon için gereklidir. Yang ve ark. tarafından yapılan çalışmada aktif SLE hastalarında Th17 hücre oranı ve bu hücrelerin İL-17A yapma kapasitelerinin artmış olduğu gösterilmiş ve aktif hastalıkta Th17 hücrelerinin çoğalmış olabileceği öne sürülmüştür (Yang ve diğerleri, 2009).

Çalışmamızda aktif Behçet ve aktif SLE arasında (Çizelge 4.10), aktif SLE hastaları ve sağlıklı kontroller arasında (Çizelge 4.13); ayrıca inaktif SLE hastaları ve sağlıklı kontroller arasında, İL-12/23 P(40) düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanamadı. İL-17 düzeylerinin sağlıklı

kontrollerle kıyaslandığı zaman arttığı düşünüldüğü zaman, bu veriler Th17 ve Th1 hücre yanıtını dengelemede yer alan faktörlerin SLE hastalığında düzensiz olduğunu düşündürmektedir. Shah ve ark. tarafından yapılan çalışmada sağlıklı kontrollere göre; Th17 ve Th1 sıklığı arasındaki pozitif korelasyonun SLE hastalarında bozulduğu görülmüştür (Shah ve diğerleri, 2010). Bu veriler bizim bulgularımızla uyumlu görünmektedir.

Son zamanlarda yapılan iki çalışma aktif SLE hastalarında Treg/Th17 oranının azaldığını göstermektedir (Xing, Wang, Su, Cui ve Li, 2011). Bizim çalışmamızda da aktif SLE hastalarında sağlıklı kontrollere göre İL-17 düzeylerinde artış olduğu , 48 saatlik uyarım sonrasında İL-35 düzeylerinde ise sağlıklı kontrollerde aktif SLE hastalarına göre anlamlı bir fark olduğu (Çizelge 4.13) tespit edildi. Bu bulgular aktif hastalarda Th17 hücrelerinin baskın olduğunu, Treg hücrelerinin ise deplesyona uğradığını, her iki hücre tipi arasında negatif korelasyon olduğunu ve immün sistem tarafından oluşturulan sitokinlerin nTreg hücrelerini baskıladığını, Th17 hücrelerinin baskın olduğu bir proenflamatuvar yanıtı uyardığını düşündürmektedir. Bu bulgular Yang ve ark.'nın çalışmasını desteklemektedir (Yang ve diğerleri, 2009).

Periferik kan mononükleer hücrelerin uyarımında şimdiye kadar yapılan çalışmalarda farklı uyaranlar, farklı uyaran konsantrasyonları ve farklı uyarım süresi uygulanmıştır. Bunun için standart bir prosedür bulunmamaktadır. Çalışmamızda 48 saatlik uyarım ve 72 saatlik uyarım sonrasında hastalıklara ve hastalıkların aktivite durumuna göre elde edilen veriler benzer olup, İL-17A/F, İL-12/23 P(40), İL-23 düzeyleri en fazla aktif Behçet hastalarında, bunun ardından aktif SLE hastalarında artış gösterdi (Şekil 4.29, 4.36). Bu veriler İL-17/23 aksının ve ayrıca Th1 ilişkili immün yanıtın Behçet ve SLE patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak BH immünopatogenezinde, İL-17, İL-23, İL-12/23 p(40)'ın yer aldığı düşünülmektedir. Elde edilen veriler Th17 ve Th1 yanıtının patogeneizde yer alabileceğini göstermektedir. Aktif Behçet hastalarında inaktif Behçet hastalarına ve sağlıklı kontrollere göre İL-35 düzeylerinin düşük olması, Th17 ve Treg hücreleri arasında aktivite durumuna bağlı olarak plastisite bulunabileceğine işaret etmektedir. Çok önemli immün temelli sistemik bir hastalık olan SLE'de de, BH'da olduğu gibi, patogeneizde İL-17/23 aksının yer aldığı ancak başka mekanizmaların da hastalık patogenezine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Farklı aktiviteye sahip hasta gruplarında, farklı T hücre alt gruplarına ait sitokinlerin birlikte değerlendirildiği bu çalışma sayesinde, hem Behçet hastaları hem de SLE hastalarında sitokinlerin hastalık patogenezindeki rolü analitik bir şekilde araştırılmıştır.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar:

- Hastalık semptom ve bulgularına göre İL-17, İL-23, İL12/23 (p40) düzeyleri incelendiğinde 48 ve 72 saat FHA ile uyarılan ve uyarılmayan periferik kan lenfosit kültürleri arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. Aktif hastalarda İL-35 düzeyi, kullanılan yöntem ile ölçülebilir düzeylerin altında olduğu için herhangi bir istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır
- İL-17A/F düzeyleri aktif Behçet hastalarında, inaktif Behçet hastaları ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Aktif Behçet ve aktif SLE hastalarının periferik kan lenfosit kültürlerinin PHA ile 48 ve 72 saatlik uyarımı sonucunda kültür süpernatantında ölçülen İL-17A/F düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte her iki uyarım zamanında da aktif Behçet hastalarının değerleri daha yüksek bulunmuştur. Bu veriler aktif hastalığa bağlı olarak Th17 hücre popülasyonunun çoğaldığını ve İL-17'nin BH'nın akut enflamatuvar atak döneminde yer aldığını ve hastalık aktivitesi ile uyumlu olduğunu düşündürmektedir.
- Aktif Behçet hastalarında; inaktif Behçet hastaları ve sağlıklı kontrollere göre İL-12/23 P(40) düzeylerinin arttığı görüldü. İL-12/23 p(40) düzeyi açısından aktif

Behçet ve aktif SLE; ayrıca inaktif Behçet, inaktif SLE ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Verilerimiz aktif BH patogenezinde İL-17A/F ve Th1 yanıtının yer aldığını düşündürmektedir.

- Aktif Behçet hastalarında; inaktif Behçet hastaları ve sağlıklı kontrollere göre İL-23 düzeylerinde önemli düzeyde artış olduğu saptandı. İnaktif Behçet, inaktif SLE ve sağlıklı kontrollerin İL-23 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.
- Hem aktif Behçet hem de aktif SLE hastalarının periferik kan lenfosit kültürleri PHA ile 48 ve 78 saat uyarıldığında; İL-17 ile İL-23 düzeyleri arasında güçlü bir korelasyonun bulunduğu görüldü.
- Aktif Behçet ve SLE hastalarında İL-17 düzeylerinin İL-23 düzeyleri ile paralel olarak artış gösterdiği tespit edildi.
- Aktif Behçet ve SLE hastalarında İL-17 düzeylerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında artmış, ancak bir Treg sitokini olan ve baskılayıcı rolü olan İL-35'in düşük düzeylerde tespit edilmiş olması aktif hastalarda Th17 ve Treg hücreleri arasında güçlü bir negatif korelasyon olduğunu göstermektedir.
- Th17 ve Treg hücreleri arasında plastisite olabilir.
- 48 ve 72 saatlik uyarım sonrasında hastalıklara ve hastalıkların aktivite durumuna göre elde edilen veriler benzer olup, İL-17A/F, İL-12/23 P(40), İL-23 düzeyleri en fazla aktif Behçet hastalarında, bunun ardından aktif SLE hastalarında artış göstermiştir. Bu veriler İL-17/23 aksının ve ayrıca Th1 ilişkili immün yanıtın BH patogenezinde yer aldığını, benzer şekilde bu aksın SLE patogenezinde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.
- Burada sunulan çalışmada incelenen sitokinler açısından, aktif Behçet ve SLE hastaları karşılaştırıldığında; bu sitokinlerin aktif Behçet hastalarında daha yüksek düzeyde olması, SLE patogenezinde İL-17/23 aksı dışında başka mekanizmaların da yer alabileceğini düşündürmektedir.

Bundan sonra yapılması gerekenler:

- Tek bir semptom ama daha çok sayıda hasta içeren hasta gruplarında bu sitokinlerin çalışılarak semptom-sitokin ilişkisinin daha detaylı araştırılması gerekir.

- Hastalar aldıkları tedaviye göre gruplandırılarak, sitokin profilleri incelenebilir.
- Aktif ve inaktif hasta seçiminde, kişisel ve cinsiyet farklılıklarını ortadan kaldırmak için aynı kişilerin aktif ve inaktif oldukları dönemlerden örnekler alınarak analizler yapılmak üzere prospektif çalışmalar planlanabilir.
- Sitokin düzeyleri hem periferik kan lenfosit hücre kültür süpernatanında hem de serumda ölçülerek bu sonuçlar karşılaştırılabilir. Böylece serum ile hücre kültür süpernatanı arasındaki fark değerlendirilebilir.
- Serum ve kültür süpernatanında sitokin düzeylerinin ölçülmesi sitokini oluşturan hücre tipinin identifikasyonuna izin vermez. Bu nedenle intrasellüler sitokin boyama ile incelenen sitokini üreten T hücreler analiz edilebilir.

KAYNAKLAR

- Abbas AK, Lichtman HA ve Pillai S (Ed). (2007). *Cellular and Molecular Immunology*, Philadelphia: Saunders an Elsevier, 6th ed., 19-374.
- Accardo-Palumbo, A., Giardina, A R., Ciccia, F., Ferrante, A., Principato, A., Impastato, R. (2010). Phenotype and functional changes of Vgamma9/Vdelta2 T lymphocytes in Behçet's disease and the effect of infliximab on Vgamma9/Vdelta2 T cell expansion, activation and cytotoxicity. *Arthritis Research and Therapy*, 12(3), R109. doi: 10.1186/ar3043.
- Ahmed, B., Houman, H., Miled, M., Dellagi, K., Louzir, H. (2004). Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Arthritis and Rheumatism*, 50(7), 2291-2295.
- Ahn, J, K., Chung, H., Lee, D, S., Yu, Y, S., Yu, H, G. (2005). CD8brightCD56+T cells are cytotoxic effectors in patients with active Behcet's uveitis. *Journal of Immunology*, 175(9), 6133-6142.
- Ahn, J, K., Yu, H. G., Chung, H., Park, Y. G. (2006). Intraocular cytokine environment in active Behçet uveitis. *American Journal of Ophthalmology*, 142(3), 429-434.
- Akdeniz, S., Harman, M., Atmaca, S., Akpolat, N. (2003). The seroprevalence of varicella zoster antibodies in Behçet's and other skin diseases. *European Journal of Epidemiology*, 18(1), 91-93.
- Akdeniz, N., Esrefoglu, M., Keles, M. S., Karakuzu, A., Atasoy, M. (2004). Serum interleukin-2 interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and nitric oxide levels in patients with Behçet's disease. *Annals Academy of Medicine Singapore*, 33(5), 596-599.
- Akdis, M., Burgler, S., Cramer, R., Eiwegger, T., Hiroyuki, F., Gomez, E. (2011). Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : Receptors, functions, and roles in diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(3), 701-721.
- Akdis, C. A., Akdis, M. (2009). Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 123(4), 735-746.
- Akdis, C. A., Akdis, M.(2011). Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(1), 18-27.
- Akkoc, T., Koning, P. J., Ruckert, B., Barlan, I., Akdis, C. A. (2008). Increased activation induced cell death of high IFN-gamma producing T h1 cells as a mechanism of Th2 predominance in atopic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(3), 652-658.

- Akman, A., Kacaroglu, H., Donmez, L., Bacanli, A., Alpsoy, E. (2007). Relationship between periodontal findings and Behcet's disease: a controlled study. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(6), 485-491.
- Akman, A., Ekinci, N. C., Kacaroglu, H., Yavuzer, U., Alpsoy, E., Yegin, O. (2008). Relationship between periodontal findings and specific polymorphisms of interleukin-1alpha and -1beta in Turkish patients with Behçet's disease. *Archives of Dermatological Research*, 300(1), 19-26.
- Alayli, G., Aydın, F., Coban, A. Y., Süllü, Y., Cantürk, F., Bek, Y. (2007). T helper 1 type cytokines polymorphism: association with susceptibility to Behçet's disease. *Clinical Rheumatology*, 26(8), 1299-1305.
- Alpsoy, E. (2003). BHNın deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm*, 37, 92-99.
- Alpsoy, E., Dönmez, L., Bacanlı, A., Apaydın, C., Butun, B. Review of the clinical manifestations chronology in 60 patients with Behcet's disease. 10th International Conference on Behçet's disease. 10th International Conference pn Behçet's disease; Berlin 27-29 June 2002, Germany.
- Alpsoy, E., Er, H., Durusoy, C., Yilmaz, E. (1999). The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulcerations of Behçet's disease: A randomised, placebo-controlled and double-blind study. *Archives of Dermatology*, 135(5), 529-532.
- Alpsoy, E., Zouboulis, C. C., Ehrlich, G. E. (2007). Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Yonsei Medical Journal*, 48(4), 573-585.
- Altenburg, A., Papoutsis, N., Orawa, H., Martus, P., Krause, L., Zouboulis, C. C. (2006). Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades-Behçet disease in German-Current pathogenetic concepts and therapeutic possibilities. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 4(1), 49-64. Doi: 10.1111/j.1610-0387.2006.05841.x.
- Amoura, Z., Guillaume, M., Caillat-Zucman, S., Wechsler, B., Piette, J. C. (2006). Pathophysiology of Behcet's disease. *La Revue de Medecine Interne*, 27(11), 843-853.
- Annunziato, F., Cosmi, L., Liotta, F., Maggi, E., ve Romagnani, S.(2012). Defining the human T helper 17 cell phenotype. *Trends in Immunology*, 33(10), 505-512.
- Arend, W. P., Palmer, G., Gabay, C. (2008). İL-1, İL-18, and İL-33 families of cytokines. *Immunological Reviews*, 223, 20-38.
- Aslan, H., Pay, S., Gok, F., Baykal, Y., Yilmaz, M. I., Sengul, A. (2004). Antiannexin V autoantibody in thrombophilic Behçet's disease. *Rheumatology International*, 24(2), 77-79.

- Ateş, O., Dalyan, L., Hatemi, G., Hamuryudan, V., Topal-Sarıkaya, A. (2010). Analyses of functional IL10 and TNF- α genotypes in Behçet's syndrome. *Molecular Biology Reports*, 37(7), 3637-3641.
- Aytuğar, E., ve Pekiner, F. N. (2011). Behçet hastalığı. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1(1), 65-73.
- Baggiolini, M., Dewald, B., Moser, B. (1994). Interleukin-8 and related chemotactic cytokines-CXC and CC chemokines. *Advances in Immunology*, 55, 97-179.
- Bang, D. (1997). Treatment of Behçet's disease. *Yonsei Medical Journal*, 38(6), 401-410.
- Barlas, S. (1999). Behçet's disease. An insight from a vascular surgeon's point of view. *Acta Chirurgica Belgica*, 99(6), 274-281.
- Baskan, E. B., Yilmaz, E., Saricaoglu, H., Alkan, G., Ercan, I., Mistik, R. (2007). Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease. *Clinical and Experimental Dermatology*, 32(2), 186-190.
- Batten, M., Li, J., Yi, S., Kljavin, N. M., Danilenko, D. M., Lucas, S. (2006). Interleukin 27 limits autoimmune encephalomyelitis by suppressing the development of interleukin 17 producing T cells. *Nature Immunology*, 7(9), 929-936.
- Bayazit, N., Yilmaz, M., Oral, B., Tokgöz, N., Yücel, A., Sarıcaoğlu, H. (2008). BHnda immünolojik aktivasyon belirteçleri. *Türk Dermatoloji Dergisi*, 2, 34-38.
- Becker, C., Wirtz, S., Blessing, M., Pirhonen, J., Strand, D., Bechthold, O. (2003). Constitutive p40 promoter activation and IL-23 production in the terminal ileum mediated by dendritic cells. *The Journal of Clinical Investigation*, 112(5), 693-706.
- Belguendouz, H., Messaoudene, D., Hartani, D., Chachoua, L., Ahmedi, M. L., Lahmar-Belguendouz, K. (2008). Effect of corticotherapy on interleukin-8 and -12 and nitric oxide production during Behçet and idiopathic uveitis. *Journal Francais de Ophtalmologie*, 31(4), 387-395.
- Belguendouz, H., Messaoudène, D., Lahmar, K., Ahmedi, L., Medjeber, O., Hartani, D. (2011). Interferon- γ and nitric oxide production during Behçet uveitis: immunomodulatory effect of interleukin-10. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, 31(9), 643-651.
- Ben-Chetrit, E., Levy, M. (1998). Colchicine: 1998 update. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 28(1), 48-59.

- Bending, D., De la Pena. H., Veldhoen, M., Philips, J. M., Uyttenhove, C., Stockinger, B., Cooke, A. (2009). Highly purified Th17 cells from BDC2.5NOD mice convert into Th1-like cells in NOD/SCID recipient mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 119(3), 565-572.
- Bengtsson, A. A., Sturfelt, G., Truedsson, L., Blomberg, J., Alm, G., Vallin, H. (2000). Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies. *Lupus*, 9(9), 664-671.
- Bettelli, E., Carrier, Y., Gao, W., (2006). Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector Th17 and regulatory T cells. *Nature*, 441(7090), 235-238.
- Bhakta, B. B., Brennan, P., James, T. E., Chamberlain, M. A., Noble, B. A., Silman, A. J. (1999). Behcet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology*, 38(8), 728-733.
- Bodur, H., Borman, P., Ozdemir, Y., Atan, C., Kural, G. (2006). Quality of life and life satisfaction in patients with Beçet's disease: relationship with disease activity. *Clinical Rheumatology*, 25(3), 329-333.
- Borhani, H. A., Safari, A. (2008). Tocilizumab may be a potential addition to our weapons against neuro-Behçet's disease. *Medical Hypotheses*, 71(1), 156-157.
- Botsios, C., Sfriso, P., Furlan, A., Punzi, L., Dinarello, C. A. (2008). Resistant Behçet disease responsive to anakinra. *Annals of Internal Medicine*, 149(4), 284-286.
- Bonyadi, M., Jahanafrooz, Z., Esmaeili, M., Kolahi, S., Khabazi, A., Ebrahimi, A. A. (2009). TNF-alpha gene polymorphisms in Iranian Azeri Turkish patients with Behcet's Disease. *Rheumatology International*, 30(2), 285-289.
- Briani, C., Doria, A., Marcolongo, R., Tognon, S., Ruggero, S., Toffanin, E. (2006). Increased titres of IgM anti-heparan sulfate antibody in Behçet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 24(5 Suppl 42), 104-107.
- Buckner, J. H. (2010). Mechanism of impaired regulation by CD4(4)CD25(4)FOXP3(4) regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nature Reviews Immunology*, 10(12), 849-859.
- Burgler, S., Ouaked, N., Bassin, C., Basinski, T. M., Mantel, P. Y., Siegmund, K. (2009). Differentiation and functional analysis of human Th17 cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 123(3), 88-95.
- Calgüneri, M., Kiraz, S., Ertenli, I., Benekli, M., Karaarslan, Y, Celik, I. (1996). The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with

- Behçet's disease. A randomized clinical trial. *Arthritis and Rheumatology*, 39(12), 2062-2065.
- Celet, B., Akman-Demir, G., Serdaroğlu, P., Yentür, S. P., Taşci, B., Noort, J. M. (2000). Anti-alpha B-crystallin immunoreactivity in inflammatory nervous system diseases. *Journal of Neurology*, 247(12), 935-939.
- Cervera, R., Navarro, M., López-Soto, A., Cid, M. C., Font, J., Esparza, J. (1994). Antibodies to endothelial cells in Behçet's disease: cell-binding heterogeneity and association with clinical activity. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 53(4), 265-267.
- Chambrun, M. P., Wechsler, B., Geri, G., Cacoub, P., Saadoun, D. (2012). New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmunity Reviews*, 11(10), 687-698.
- Chan, J. R., Blumenschein, W., Murphy, E., Diveu, C., Wiekowski, M., Abbondanzo, S. (2006). IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2 -dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *Journal of Experimental Medicine*, 203(12), 2577-2587.
- Charron, D. (2011). HLA, immunogenetics, pharmacogenetics and personalized medicine. *Vox Sang*, 100(1), 163-166.
- Chen, W., Jin, W., Hardegen, N., Lei, K. J., Li, L., Marinos, N. (2003). Conversion of peripheral CD4⁺CD25⁻ naive T cells to CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor foxp3. *Journal of Experimental Medicine*, 198(12), 1875-1886.
- Chen, X. Q., Yu, Y. C., Deng, H. H., Sun, J. Z., Dai, Z., Wu, Y.W. (2010). Plasma IL-17A is increased in new-onset SLE patients and associated with disease activity. *Journal of Clinical Immunology*, 30(2), 221-225.
- Chen, Y., Vaughan, R. W., Kondeatis, E., Fortune, F., Graham, E. M., Stanford, M. R. (2004). Chemokine gene polymorphisms associate with gender in patients with uveitis. *Tissue Antigens*, 63(1), 41-45.
- Chen, Y., Haines, C. J., Gutcher, I., Hochweller, K., Blumenschein, W. M., Clanahan, T. (2011). Foxp3(+) regulatory T cells promote T helper 17 cell development in vivo through regulation of interleukin-2. *Immunity*, 34(3), 409-421.
- Cheema, G. S., Roschke, V., Hilbert, D. M., Stohl, W. (2001). Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *Arthritis and Rheumatism*, 44(6), 1313-1319.

- Cheng, F., Guo, Z., Xu, H., Yan, D., Li, Q. (2009). Decreased plasma IL-22 levels, but not increased IL-17 and IL-23 levels, correlate with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of Rheumatic Diseases*, 68(4), 604-606.
- Cheon, J. H., Shin, S. J., Kim, S. W., Lee, K. M., Kim, J. S., Kim, W. H. (2009). Diagnosis of intestinal Behçet's disease. *The Korean Journal of Gastroenterology*, 53(3), 187-193.
- Chi, W., Zhu, X., Yang, P., Liu, X., Lin, X., Zhou, H. (2008). Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet patients with active uveitis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 49(7), 3058-3064.
- Chi, W., Yang, P., Zhu, X., Wang, Y., Chen, L., Huang, X. (2010). Production of interleukin-17 in Behçet's disease is inhibited by cyclosporin A. *Molecular Vision*, 16, 880-886.
- Chi, W., Zhou, S., Yang, P., Chen, L. (2011). CD4+ T cells from Behçet patients produce high levels of IL-17. *Eye Science*, 26(2), 65-69.
- Clemente, A., Cambra, A., Saa, I. M., Crespi, C., Pallares, L., Juan, A. (2010). Phenotype markers and cytokine intracellular production by CD8+ $\gamma\delta$ T lymphocytes do not support a regulatory T profile in Behçet's disease patients and healthy controls. *Immunology Letters*, 129, 57-63.
- Cobankara, V., Guclu, A., Kuru, O., Senel, S., Kuru, D. S., Evrengul, H. (2012). Evaluation of biventricular myocardial performance index in patients with Behçet's disease. *The Journal of International Medical Research*, 40(1), 328-332.
- Coelho, A. L., Hogaboam, C. M., Kunkel, S. L. (2005). Chemokines provide the sustained inflammatory bridge between innate and acquired immunity. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 16, 553-560.
- Crispin, J. C., Kyttaris, V. C., Terhorst, C., Tsokos, G. C. (2010). Therapeutic approaches that limit the cognate interaction between T cells and B cell, prevent inappropriate tissue homing and restore Treg cell function and the normal cytokine milieu have been entertained. *Nature Reviews Rheumatology*, 6, 317-325.
- Dalhous, A. M., Freysdottir, J., Fortune, F. (2006). 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. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 35(6), 472-475.
- De Menthon, M., Lavalley, M. P., Maldini, C., Guillemin, L ve Mahr, A. (2009). HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis and Rheumatology*, 61(10), 1287-1296.

- De Smet, M. D., ve Dayan, M. (2000). Prospective determination of T cell responses to S-antigen in Behçet's disease patients and controls. *Investigative Ophthalmol and Visual Science*, 41(11), 3480-3484.
- Dean, G. S., Price, J. T., Crawley, E ve Isenberg, D. A.(2000). Cytokines and systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 59(4), 243-251.
- Deniz, G., Erten, G., Kucuksezer, U. C., Kocacık, D., Karagiannidis, C., Aktas, E. (2008). Regulatory NK cells suppress antigen specific T cell responses. *Journal of Immunology*, 180(2), 850-857.
- Dinareello, C. A., ve Renfer, L., Wolff, S. M. (1977). Human leukocytic pyrogen: purification and development of a radioimmunoassay. *Proct Natl Acad Sci*, 74(10), 4624-4627.
- Dinareello, C. A. (2009). Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual Review of Immunology*, 27, 519-550.
- Direskeneli, H. (2001). Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens and HLA-B51. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 60(11), 996-1002.
- Direskeneli, H., Keser, G., D'Cruz, D., Khamastha, M. A., Akoğlu, T., ve Yazıcı, H. (1995). Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behçet's disease. *Clinical Rheumatology*, 14(1), 55-61.
- Direskeneli, H., Eksioğlu, E. D.,Yavuz, S., Ergun, T., Shinnick, T., Lehner, T. (2000). T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein derived peptides in Turkish patients with Behcet's disease. *The Journal of Rheumatology*, 27(3), 708-713.
- Direskeneli, H., ve Direskeneli, G. S. (2003). The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 21(30), 44-48.
- Direskeneli, H. (2006). Autoimmunity vs autoinflammation in Behcet's disease: do we oversimplify a complex disorder? *Rheumatology*, 45(12), 1461-1465.
- Direskeneli, H., Mumcu, G. (2010). A possible decline in the incidence and severity of Behcet's disease: implications for an infectious aetiology and oral health. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 28(4 Suppl 60), 86-90.
- Direskeneli, H., Fujita, H., Akdis, C. (2011). Regulation of Th17 and regulatory T cells in patients with Behçet disease. *Journal of Allergy Clinical Immunology*, 128(3), 665-666.
- Diri, E., Mat, C., Hamuryudan, V., Yurdakul, S., Hizli, N., Yazici, H. (2001). Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have

- arthritis: a controlled and masked study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 60(11),1074-1076.
- Doreau, A., Belot, A., Bastid, J., Riche, B., Trescol, M. C., Ranchin, B. (2009). Interleukin 17 acts in synergy with B-cell activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. *Nature Immunology*, 10(7), 778-785.
- Durmazlar, S. P., Ulkar, G. B., Eskioğlu, F., Tatlıcan, S., Mert, A., ve Akgul,A. (2009). Significance of serum interleukin-8 levels in patients with Behcet's disease: high levels may indicate vascular involvement. *International Journal of Dermatology*, 48(3), 259-264.
- Eglin, R. P., Lehner, T., Subak-Sharpe, J. H. (1982). Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet*, 18, 2(8312), 1356-1361.
- Ekinci, N. S., Alpsoy, E., Karakas, A. A., Yilmaz, S. B., Yegin, O. (2010). İL-17A has an important role in the acute attacks of Behçet's disease. *Journal of Investigative Dermatology*, 130(8), 2136-2138.
- Erer, D., Gogus, F., Tumer, N. B., Gunendi, Z., Iriz, E., Imren, V. Y. (2009). Prevalence of Behçet's syndrome in ppatients presenting with venous thrombosis: prospective study in a cardiovascular outpatient clinic. *Archives of Medical Science*, 5(3), 371-375.
- Ergun, T., İnce, Ü., Eksioğlu, D. E., Direskeneli, H., Gürbüz, O., Gürses, L. (2001). Heat shock protein 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*,45(6),904-909.
- Erkan, G., Değertekin, H. (2013). BHnda gastrointestinal sistem tutulumu. *Güncel Gastroenteroloji*, 17(4), 271-275.
- Ersoy, O., Ersoy, R., Yayar, O., Demirci, H., Tatlıcan, S. (2007). H pylori infection in patients with Behcet's disease. *World Journal of Gastroenterology*, 13(21), 2983-2985.
- Evans, C. A., Jellis, J., Hughes, S. P., Remick, D. G., Friedland, J. S. (1998). Tumour necrosis factor alpha, interleukin-6, and interleukin-8 secretion and the acute phase response in patients with bacterial and tuberculous osteomyelitis. *The Journal of Infectious Diseases*, 177(6), 1582-1587.
- Evans, H. G., Suddason, T., Jackson, I., Taams, L. S., Lord, G. M. (2007). Optimal induction of T helper 17 cells in humans requires T cell receptor ligation in the context of Toll-like receptor-activated monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*,104(43),17034-17039.

- Evereklioglu, C. (2005). Current concepts in the etiology and treatment of Behçet's disease. *Survey of Ophthalmology*, 50(4), 297-350.
- Feng, X. G., Ye, S., Lu, Y., Xu, X. J., Gu, Y. Y., Shen, N. (2007). Antikinetin autoantibody in Behçet's disease and several other autoimmune connective tissue diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 25(4 Suppl 45), 80-85.
- Ferrante, A., Ciccia, F., Principato, A., Giardina, A. R., Impastato, R., Peralta, S. (2010). A Th1 but not a Th17 response is present in the gastrointestinal involvement of Behçet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 4 (60), 27-30.
- Frassanito, M. A., Dammacco, R., Cafforio, P., ve Dammacco, F. (1999). Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease. *Arthritis and Rheumatism*, 42(9), 1967-1974.
- Fresko, İ. (2008). Behçet sendromunda patogenezi. Tüzün, Y., Güner, M. A., Serdaroğlu, S., Oğuz, O., Aksungur, V. L. editör. *Dermatoloji*, 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 915-917.
- Freysdottir, J., Hussain, L., Farmer, I., Lau, S. H., Fortune, F. (2006). Diversity of gammadelta T cells in patients with Behcet's disease is indicative of polyclonal activation. *Oral Diseases*, 12(3), 271-277.
- Furuzawa-Carballeda, J., Vargas-Rojas, M. I., Cabral, A. R. (2007). Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmunity Reviews*, 6, 169-175.
- Gabay, C., Cakir, N., Moral, F., Roux-Lombard, P., Meyer, O., Dayer, J. M. (1997). Circulating levels of tumor necrosis factor soluble receptors in systemic lupus erythematosus are significantly higher than in other rheumatic disease and correlate with disease activity. *Journal of Rheumatology*, 24(2), 303-308.
- Gagliani, N., Vesely, M. C., Iseppon, A., Brockmann, L., Xu, H., Palm, N. W. (2015). Th17 cells transdifferentiate into regulatory T cells during resolution of inflammation. *Nature Letter Research*, 1-5.
- Galeone, M., Colucci, R., D'Erme, A. M., Moretti, S., ve Lotti, T. (2012). Potential infectious etiology of Behçet's disease. *Pathology Research International*, volume 2012, article ID 595380, doi:1155/2012/595380.
- Geri, G., Terrier, B., Rosenzweig, M., Wechsler, B., Touzot, M., Seilhean, D. (2011). Critical role of IL-21 in modulating Th17 and regulatory T cells in Behçet disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128(3), 655-664.
- Ghate, J. V., Jorizzo, J. L. (1999). Behcet's disease and complex aphthosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 40(1), 1-18.

- Goldbach-Mansky, R ve Kastner, D, L. (2009). Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implications for common illnesses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124(6), 1141-1151.
- Grondal, G., Gunnarsson, I., Ronnelid, J., Rogberg, S., Klaresgok, L., Lundberg, I. (2000). Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 18(5), 565–570.
- Gül, A. (2001). Behcet's disease: an uydade on the pathogenesis. *Clinical and Exerimental Rheumatology*, 19, 6-12.
- Gür-Toy, G., Lenk, N., Yalcin, B., Aksaray, S., ve Alli, N. (2005). Serum interleukin-8 as a serolojic marker of activity in Behçet's disease. *International Journal of Dermatology*, 44(8), 657-660.
- Hadidi, H. E., Grace, B. M., Shaker, O. S., Sherif, H. E., Halim, A. A. (2006). The role of heat shock protein 60, vascular endothelial growth factor and antiphospholipid antibodies in Behcet's disease. *Journal of the Egyptian women's Dermatologic Society*, 3(1), 26-31.
- Haghighi, A. B. (2004). Behcet's disease. *Shiraz E-Medical Journal*, 5(2), 1-17.
- Hamza, T., Barnett, J. B., ve Li, B. (2010). Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(3), 789–806.
- Hamzaoui, K., Ayed, K., Hamza, M., Touraine, J. L. (1988). Natural killer cells in Behçet's disease. *Clinical and Experimental Immunology*, 71(1), 126-131.
- Hamzaoui, K., Hamza, M., Ayed, K. (1990). Production of TNF-alpha and IL-1 in active Behçet's disease. *The Journal of Rheumatology*, 17(10), 1428-1429.
- Hamzaoui, K., Hamzaoui, A., Hentati, F., Kahan, A., Ayed, K., Chabbou, A. (1994). Phenotype and functional profile of T cells expressing gamma delta receptor from patients with active Behçet's disease. *The Journal of Rheumatology*, 21(12), 2301-2306.
- Hamzaoui, K., Kamoun, M., Houman, H., Hentati, F., Hamza, M., Ayed, K. (2006). Discrepancies of NKT cells expression in peripheral blood and in cerebrospinal fluid from Behçet's disease. *Journal of Neuroimmunology*, 175(1-2), 160-168.
- Hamzaoui, K., Bouali, E., Ghorbel, I., Khanfir, M., Houman, H., Hamzaoui, A. (2011 a). Expression of Th17 and ROR γ T m RNA in Behçet's disease. *Medical Science Monitor*, 17(4), 227-234.

- Hamzaoui, K., Haghighi, A., Ghorbel, I. B., Houman, H. (2011 b). RORC and Foxp3 axis in cerebrospinal fluid of patients with neuro-Behçet's disease. *Journal of Neuroimmunology*, 233(1-2), 249-253.
- Hamzaoui, K., Hamzaoui, A., Guemira, F., Bessioud, M., Hamza, M., ve Ayed, K. (2002). Cytokine profile in Behçet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 31(4), 205-210.
- Hamzaoui, K., ve Hamzaoui, A. (2012). Immunological responses in patients with Behçet's disease: advances in understanding. *Expert Review of Ophthalmology*, 7(3), 1-10.
- Harrington, L. E., Hatton, R. D., Mangan, P. R., Turner, H., Murphy, T. L., Murphy, K. M. (2005). Interleukin 17 producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nature Immunology*, 6(11), 1123-1132.
- Hasan, A., Fortune, F., Wilson, A., (1996). Role of $\gamma\delta$ T cells in pathogenesis and diagnosis of Behcet's disease. *Lancet*, 347(9004), 789-794.
- Hassard, P. V., Binder, S. W., Nelson, V., Vasiliauskas, E. A. (2001). Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy for gastrointestinal Behcet's disease: a case report. *Gastroenterology*, 120(4), 995-999.
- Hayasaki, N., Ito, M., Suzuki, T., Ina, K., Ando, T., Kusugami, K. (2004). Neutrophilic phlebitis is characteristic of intestinal Behçet's disease and simple ulcer syndrome. *Histopathology*, 45(4), 377-383.
- Hegab, D. S., Gamei, M. M., Saudi, W. M., Ammo, D. E., Bedewy, M. M., Elhabian, N. F. (2014). Role of interleukin-23 in the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Egyptian Journal of Dermatology and Venerology*, 34, 120-125.
- Henriques, A., Ines, L., Couto, M., Pedreiro, S., Santos, C., Maqalhaes, M. (2010). Frequency and functional activity of Th17, Tc17 and other T-cell subsets in Systemic Lupus Erythematosus. *Cellular Immunology*, 264(1), 97-103.
- Hin Yap, D. Y., Lai, K. N. (2010). Cytokines and their roles in the pathogenesis of Systemic lupus erythematosus: From basic to recent advances. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010, 1-10.
- Hirohata, S., Oka, H., Mizushima, Y. (1992). Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon-gamma by T cells from patients with Behcet's disease. *Cellular Immunology*, 140(2), 410-419.

- Holmes, W. E., Lee, J., Kuang, W. J., Rice, G. C., Wood, W. I. (1991). Structure and functional expression of a human interleukin-8 receptor. *Science*, 253(5025), 1278-1280.
- Houman, H., Hamzaoui, A., Ghorbal, I. B., Khanfir, M., Feki, M., ve Hamzaoui, K. (2004). Abnormal expression of chemokine receptors in Behçet's disease: relationship to intracellular Th1/Th2 cytokines and to clinical manifestations. *Journal of Autoimmunity*, 23(3), 267-273.
- Hsieh, C. S., Macatonia, S. E., Tripp, C. S., Wolf, S. F., Ogarra, A., Murphy, K. M. (1993). Development of Th1 CD4+T cells through IL-12 produced by Listeria-induced bmacrophages. *Science*, 260(5107), 547-549.
- Huang, X., Hua, J., Shen, N., ve Chen, S (2007). Dysregulated expression of interleukin-23 and interleukin-12 subunits in systemic lupus erythematosus patients. *Modern Rheumatology*, 17(3), 220-223.
- Hughes, E. H., Collins, R. W., Kondeatis, E., Wallace, G. R., Graham, E. M., Vaughan, R. W. (2005). Associations of major histocompatibility complex class I chain-related molecule polymorphisms with Behcet's disease in Caucasian patients. *Tissue Antigens*, 66(3), 195-199.
- Hymowitz, S. G., Filvaroff, E. H., Yin, J. P., Lee, J., Cai, L., Risser, P.(2001). IL-17s adopt a cystine knot fold: structure and activity of a novel cytokine, IL-17F, and implications for receptor binding. *EMBO J*, 20(19), 5332-5341.
- Ippolito, A., Wallace, D. J., Gladman, D., Fortin, P. R., Urowitz, M., Werth, V. (2011). Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: comparison of historical and current assessment of seropositivity. *Lupus*, 20(3),250-255.
- Iwakura, Y., Ishigame, H., Saijo, S., Nakae, S. (2011). Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity*, 34(2), 149-162.
- Jang, W C., Nam, Y. H., Ahn, Y. C., Lee, S. H., Park, S. H., Choe, J. Y. (2008). Interleukin-17F gene polymorphisms in Korean patients with Behçet's disease. *Rheumatology International*, 29(2), 173-178.
- Jager, A., Kuchroo, V. K.(2010). Effector and regulatory T-cell subsets in autoimmunity and tissue inflammation. *Scandinavian Journal of Immunology*, 72(3), 173-184.
- Jiang, Z., Yang, P., Hou, S., Du, L., Xie, L., Zhou, H., Kijlstra, A. (2010). IL-23R gene confers susceptibility to Behcet's disease in a Chinese Han population. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(7), 1325-1328.

- Kaburaki, T., Fujino, Y., Kawashima, H., Merino, G., Numaga, J., Chen, J. (2003). Plasma and whole blood chemokine levels in patients with Behcet's disease. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 241(5), 353-358.
- Kaneko, F., Oyama, N., Nishibu, A. (1997). Streptococcal infection in the pathogenesis of Behçet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms. *Yonsei Medical Journal*, 38(6), 444-454.
- Kaneko, F., Dongsik, B., Direskeneli, R. H., Ohno, S., Ishigatsubo, Y. (2014). Immune Reactions in Behçet's Disease. *Genetics Research International*, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/985689>
- Kang, I., Craft, J. (2006). The immunology of systemic lupus erythematosus in the autoimmune diseases. *The Autoimmune Diseases London: Elsevier* Rose NR, MacKay IR, 4, 357-368.
- Kapsimali, V. D., Kanakis, M. A., Vaiopoulos, G. A., Kaklamanis, P. G. (2010). Etiopathogenesis of Behçet's disease with emphasis on the role of immunological aberrations. *Clinical Rheumatology*, 29(11), 1211-1216.
- Karadağ, R., Koca, C., Totan, Y., Yağcı, R., Aydın, M., Karadağ, A. S. (2010). Comparison of serum levels of IL-6, IL-8, TNF- α , C reactive protein and heat shock protein 70 in patients with active or inactive Behçet's disease. *Turkish Journal of Medical Science*, 40(1), 57-62.
- Kera, J., Mizuki, N., Ota, M., Katsuyama, Y., Pivetti, P., Ohno, S. (1999). Significant associations of HLA-B*5101 and B*5108, and lack of association of class II alleles with Behçet's disease in Italian patients. *Tissue Antigens*, 54(6), 565-571.
- Kim, E. S., Kim, S. W., Moon, C. M., Park, J. J., Kim, T. I., Kim, W. H. (2012). Interactions between IL17A, IL23R and STAT4 polymorphisms confer susceptibility to intestinal Behcet's disease in Korean population. *Life Sciences*, 90(19-20), 740-746.
- Kim, J., Park, J. A., Lee, E. Y., Lee, Y. J., Song, Y. W., Lee, E. B. (2010). Imbalance of Th17 to Th1 cells in Behçet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 28, 16-19.
- Kim, W. U., Do, J. H., Park, K. S., Cho, M. L., Park, S. H., Cho, C. S. (2005). Enhanced production of macrophage inhibitory protein-1 α in patients with Behçet's disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 34(2), 129-135.
- Kimura, A., ve Kishimoto, T. (2010). IL-6: Regulator of Treg/Th17 balance. *European Journal of Immunology*, 40(7), 1830-1835.

- Kimura, M. Y., Nakayama, T. (2005). Differentiation of NK1 and NK2 cells. *Critical Reviews in Immunology*, 25(5), 361-374.
- Kimura, A., Naka, T., ve Kishimoto, T. (2007). İL-6 dependent and independent pathways in the development of interleukin 17-producing T helper cells. *Proc Natl Acad Sci*, 104(29), 12099-12104.
- Kitaichi, N., Kotake, S., Morohashi, T., Onoe, K., Ohno, S., Taylor, A. W. (2002). Diminution of experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in mice depleted of NK cells. *Journal of Leukocyte Biology*, 72(6), 1117-1121.
- Kitani, A., Hara, M., Hirose, T., Harigai, M., Suzuki, K., Kawakami, M. (1992). Autostimulatory effects of İL-6 on excessive B cell differentiation in patients with systemic lupus erythematosus: analysis of İL-6 production and İL-6R expression. *Clinical and Experimental Immunology*, 88(1), 75-83.
- Kleczynska, W., Jakiela, B., Plutecka, H., Milewski, M., Sanak, M., Musial, J. (2011). Imbalance between Th17 and regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *Folia Histochemica Et Cytobiologica*, 49(4), 646-653.
- Kobayashi, M., Ito, M. S., Nakahawa, A., Matsushita, M., Nishikimi, N., Sakurai, T. (2000). Neutrophil and endothelial cell activation in the vasa vasorum in vasculo-Behçet disease. *Histopathology*, 36(4), 362-371.
- Kobayashi, M., Fitz, L., Ryan, M., Hewick, R. M., Clark, S. C., Chan, S. (1989). Identification and purification of natural killer cell stimulatory factor (NKSF), a cytokine with multiple biologic effects on human lymphocytes. *The Journal of Experimental Medicine*, 170(3), 827-845.
- Kokturk, A. (2012). Clinical and pathological manifestations with differential diagnosis in Behçet's disease. *Pathology Research International*, volume, 2012, article ID 690390, 9, doi:10.1155/2012/690390.
- Kolls, J. K., Linden, A. (2004). Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*, 21(4), 467-476.
- Kontogiannis, V., Powell, R. J. (2000). Beçet's disease. *Postgraduate Medical Journal*, 76(900), 629-637.
- Korn, T., Reddy, J., Gao, W., Bettelli, E., Awasthi, A., Petersen, T. R. (2007). Myelin-specific regulatory T cells accumulate in the CNS but fail to control autoimmune inflammation. *Nature Medicine*, 13(4), 423-431.
- Köse, O. (2009). BHnda tanı ve ayırıcı tanı. *Türkderm*, 43(2), 87-91.

- Kuranov, A., Kötter, I., Henes, J. C., Abisheva, S. T., Steiert, I., Riewerts, F. (2014). Behçet's disease in HLA-B*51 negative Germans and Turks shows association with HLA-Bw4-80I. *Athritis Research and Therapy*, 16(3), doi: 10.1186/ar4569.
- Langrish, C. L., Chen, Y., Blumenschein, W. M., Mattson, J., Basham, B., Sedgwick, J. D. (2005). IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *Journal of Experimental Medicine*, 201(2), 233-240.
- Lehner, T. (1997). The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease. *International Reviews of Immunology*, 14(1), 21-32.
- Lehner, T., Lavery, E., Smith, R., Van der Zee, R., Mizushima, Y., Shinnick, T. (1991). Association between the 65-kilodalton heat shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behçet's syndrome. *Infection and Immunity*, 59(4), 1434-1441.
- Leung, S., Liu, X., Fang, L., Chen, X., Guo, T., Zhang, J. (2010). The cytokine milieu in the interplay of pathogenic Th1/Th17 cells and regulatory T cells in autoimmune disease. *Cellular and Molecular Immunology*, 7(3), 182-189.
- Lewinski, U., Mavligib, G., Hersh, E. (1980). Cellular immune modulation after a single dose of levamisole in patients with carcinoma. *Cancer*, 46(10), 2185-2194.
- Li, H., Chen, J., Huang, A., Stinson, J., Heldsens, S., Foster, J. (2000). Cloning and characterization of IL-17B and IL-17C, two new members of the IL-17 cytokine family. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97(2), 773-778.
- Li, B., Zhou, H., Zhang, Z., Xie, C., Lin, X., Huang, X. (2003). T-bet expression is upregulated in active Behçet's disease. *British Journal of Ophthalmology*, 87(10), 1264-1267.
- Liu, X., Yang, P., Lin, X., Ren, X., Zhou, H., Huang, X. (2009). Inhibitory effect of cyclosporin A and corticosteroids on the production of IFN- γ and IL-17 by T cells in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Clinical Immunology*, 131(2), 333-342.
- Liu, X., Yang, P., Wang, C., Li, F., Kijlstra, A. (2011). IFN- α blocks IL-17 production by peripheral blood mononuclear cells in Behçet's disease. *Rheumatology*, 50(2), 293-298.
- Lu, L., Wang, F., Zhang, F., Chai, Y., Brand, D., Wang, X. (2010). Role of SMAD and non-SMAD signals in the development of Th17 and regulatory T cells. *The Journal of Immunology*, 184(8), 4295-4306.
- McGonagle, D., McDermott, M. F. (2006). A proposed classification of the immunological diseases. *Plos Medicine*, 3(8), 1242-1248.

- Mahesh, S. P., Li, Z., Buggage, R., Mor, F., Cohen, I. R., Chew, E. Y. (2005). Alpha tropomyosin as a self-antigen in patients with Behçet's disease. *Clinical and Experimental Immunology*, 140(2), 368-375.
- Main, D. M., Chamberlain, M. A. (1992). Clinical differentiation of oral ulceration in Behcet's disease. *British Journal of Rheumatology*, 31(11), 767-770.
- Malefyt, D. R., Abrams, J., Bennett, B., Figdor, C. G., De Vries, J. E. (1991). Interleukin 10 inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *The Journal of Experimental Medicine*, 174(5), 1209-1220.
- Melikoğlu, M., Uysal, S., Krueger, J. G., Kaplan, G., Gogus, F., Yazıcı, H. (2006). Characterization of the divergent wound-healing responses occurring in the pathergy reaction and normal healthy volunteers. *Journal of Immunology*, 177(9), 6415-6421.
- Manel, N. (2008). *In vitro* differentiation of human Th-17 CD4+ T cells. Protocol Exchange doi:10.1038/nprot.2008.122
- Mangan, P. R., Harrington, L. E., Oquinn, D. B. (2006). Transforming growth factor-beta induces development of Th17 lineage. *Nature*, 441(7090), 231-234.
- Mantas, C., Direskeneli, H., Oz, D., Yavuz, S., Akoğlu, T. (2000). IL-8 producing cells in patients with Behcet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 18(2), 249-251.
- Marshak-Rothstein, A. (2006). Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nature Review Immunology*, 6(11), 823-835.
- Marshall, S. E. (2004). Behçet's disease. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*, 18(3), 291-311.
- Mason, R. M., ve Barnes, C. G. (1969). Behçet's syndrome with arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 28(2), 95-103.
- Matsushima, K., Morishita, K., Yoshimura, T., Lavu, S., Kobayashi, Y., Lew, W. (1988). Molecular cloning of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor and the induction of MDNCF mRNA by interleukin 1 and tumor necrosis factor. *Journal of Experimental Medicine*, 167(6), 1883-1893.
- Mendes, D., Correia, M., Barbedo, M., Vaio, T., Mota, M., Gonçalves, O. (2009). Behçet's disease- a contemporary review. *Journal of Autoimmunity*, 32(3-4), 178-188.

- Miyara, M., Sakaguchi, S. (2011). Human FoxP3(+)CD4(+) regulatory T cells: their knowns and unknowns. *Immunology and Cell Biology*, 89(3), 346-351.
- Mizuki, N., Ota, M., Katsuyama, Y., Yabuki, K., Ando, H., Goto, K. (1999). Association analysis between the MIC-A and HLA-B alleles in Japanese patients with Behçet's disease. *Arthritis and Rheumatology*, 42(9), 1961-1966.
- Mizuki, N., Ota, M., Katsuyama, Y., Yabuki, K., Ando, H., Shiina, T. (2002). Sequencing-based typing of HLA-B*51 alleles and the significant association of HLA-B*5101 and -B*5108 with Behçet's disease in Greek patients. *Tissue Antigens*, 59(2), 118-121.
- Mizuki, N., Mequero, A., Ota, M., Ohno, S., Shiota, T., Kawaqoe, T. (2010). Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nature Genetics*, 42(8), 703-706.
- Mizushima, Y. (1988). Recent research into Behçet's disease in Japan. *International Journal of Tissue Reactions*, 10(2), 59-65.
- Mochizuki, M., Morita, E., Yamamoto, S., Yamana, S. (1997). Characteristics of T cell lines established from skin lesions of Becet's disease. *Journal of Dermatological Science*, 15(1), 9-13.
- Mochizuki, M., Suzuki, N., Takeno, M., Nagafuchi, H., Harada, T., Kaneoka, H. (1994). Fine antigen specificity of human gamma delta T cell lines (V gamma 9+) established by repetitive stimulation with a serotype (KTH-1) of a gram-positive bacterium, *Streptococcus sanguis*. *European Journal of Immunology*, 24(7), 1536-1543.
- Monselise, A., Weinberger, A., Monselise, Y., Fraser, A., Sulkes, J., Krause, I. (2006). Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies in Behçet's disease--a familial study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 24(5 Suppl 42), 87-90.
- Moseley, T. A., Haudenschild, D. R., Rose, L., Reddi, A. H. (2003). Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 14(2), 155-174.
- Mumcu, G., Inanc, N., Aydin, S. Z., Ergun, T., Direskeneli, H. (2009). Association of salivary *S. mutans* colonisation and mannose-binding lectin deficiency with gender in Behçet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 27(2 Suppl 53), 32-36.
- Muranski, P., ve Restifo, N. P. (2013). Essentials of Th17 cell commitment and plasticity. *Blood*, 121,(13), 2402-2414.
- Murphy, C. A., Langrish, C. L., Chen, Y. P., Blumenschein, W., Clanahan, T., Kastelein, R. (2003). Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *Journal of Experimental Medicine*, 198(12), 1951-1957.

- Musabak, U., Baylan, O., Cetin, T., Yesilova, Z., Sengul, A., Saglam, K. (2005). Lipid profile and anticardiolipin antibodies in Behcet's disease. *Archives of Medical Research*, 36(4), 387-392.
- Musabak, U., Pay, S., Erdem, H., Simsek, I., Pekel, A., Dinc, A. (2006). Serum interleukin-18 levels in patients with Behçet's disease. Is its expression associated with disease activity or clinical presentations? *Rheumatology International*, 26(6), 545-550.
- Na, S. Y., Park, M. J., Park, S., Lee, E. S. (2013). Up regulation of Th17 and related cytokines in Behcet's disease corresponding to disease activity. *Clinical and Experimental Immunology*, 31(77), 32-40.
- Nagafuchi, H., Takeno, M., Yoshikawa, H., Kurokawa, M. S., Nara, K., Takada, E. (2005). Excessive expression of Txk, a member of the Tec family of tyrosine kinases, contributes to excessive Th1 cytokine production by T lymphocytes in patients with Behcet's disease. *Clinical and Experimental Immunology*, 139(2), 363-370.
- Nalbandian, A., Crispin, J. C., Tsokos, G. C. (2009). Interleukin-17 and systemic lupus erythematosus: current concepts. *Clinical and Experimental Immunology*, 157(2), 209-215.
- Niwa, Y., ve Mizushima, Y. (1990). Neutrophil-potentiating factors released from stimulated lymphocytes; special reference to the increase in neutrophil-potentiating factors from streptococcus-stimulated lymphocytes of patients with Behçet's disease. *Clinical and Experimental Immunology*, 79(3), 353-360.
- Oelke, K ve Richardson, B. (2002). Pathogenesis of lupus. *Arthritis and Rheumatology*, 47(3), 343-345.
- O'Garra, A ve Vieira, P. (2004). Regulatory T cells and mechanisms of immune system control. *Nature Medicine*, 10(8), 801-805.
- Ohno, S., Ohguchi, M., Hirose, S., Matsuda, H., Wakisaka, A., Aizawa, M. (1982). Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Archives of Ophthalmology*, 100(9), 1455-1458.
- Okamura, H., Tsutsi, H., Komatsu, T., Yutsudo, M., Hakura, A., Tanimoto, T. (1995). Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature*, 378(6552), 88-91.
- Onen, F., Tuncer, D., Akar, S., Birlik, M., Akkoc, N. (2003). Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* in patients with Behçet's disease. *Rheumatology International*, 23(6), 289-293.

- Oshima, Y., Shimizu, T., Yokohari, R., Matsumoto, T., Kano, K. , Kagami, T. (1963). Clinical studies on Behçet's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 22(1), 36-45.
- Önder, M. (2009). BH: Epidemiyoloji. *Türkderm*, 43(2), 28–31.
- Özbalkan, Z., Bilgen, Ş. A. (2006). Behçet Hastalığı. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 37, 14-20.
- Oztas, M. O., Onder, M., Gurer, M. A., Bukan, N., Sancak, B. (2005). Serum interleukin 18 and tumour necrosis factor- α levels are increased in Behcet's disease. *Clinical and Experimental Dermatology*, 30(1), 61-63.
- Parham, C., Chirica, M., Timans, J., Vaisberg, E., Travis, M., Cheung, J. (2002). A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *The Journal of Immunology*, 168(11), 5699-5708.
- Pay, S., Simsek, I., Erdem, H., Dinc, A. (2007). Immunopathogenesis of Behcet's disease with special emphasize on the possible role of antigen presenting cells. *Rheumatology International*, 2007, 27(5), 417-424.
- Peizeng, Y., Wang, C., Hou, S., Lei, B., Kijlstra, A., Li, D. Q. (2014). Advances in pathogenesis of Behcet's disease and Vogt-Koyanagi- Harada syndrome. DOI: 10.5772/57586
- Pekiner, F. N., Aytugar, E., Demirel, G. Y., Borahan, M. O. (2012). Interleukin-2, interleukin-6 and Tregulatory cells in peripheral blood of patients with Behcet's disease and recurrent aphthous ulcerations. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 41(1), 73-79.
- Peritt, D., Robertson, S., Gri, S., Showe, L., Astre-Amezaqa, M., Trinchieri, G. (1998). Differentiation of human NK cells into NK1 and NK2 subsets. *The Journal of Immunology*, 161(11), 5821-5824.
- Pinto, C. M., Carrasco, M. G., Hernandez, M. J., Hernandez, C. J., Navarro, C. R., Zavala, A. N. (2010). Etiopathogenesis of Behcet's disease. *Autoimmunity Reviews*, 9(4), 241-245.
- Pisetsky, D. S.(2012). The Immunopathogenesis and Immunopathology of Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Evaluation and Treatment*. DOI 10. 1007/978-1-4614-1189-5-2.
- Polat, M. U., Vahaboğlu, G., Ekşioğlu, M., Önde, U. (2005). Behçet hastalarında serum anti-nötrofil sitoplazmik antikor varlığının araştırılması. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 1, 15-18.
- Pons-Estel, G. J., Alarcon, G. S., Scofield, L., Reinlib, L., Cooper, G. S. (2010). Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 39(4), 257.

- Pope, R. M., ve Shahrara, S. (2013). Possible roles of IL-12 family cytokines in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews, Rheumatology*, 9(4), 252-256.
- Remmers, E. F., Cosan, F., Kirino, Y., Ombrello, M. J., Abaci, N., Satorius, C. (2010). Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nature Genetics*, 42(8), 698-702.
- Reynolds, J. M., Dong, C. (2013). Toll-like receptor regulation of effector T lymphocyte function. *Trends in immunology*, 34(10), 511-519.
- Robertson, L. P., Hickling, P. (2001). Treatment of recalcitrant orogenital ulceration of Behçet's syndrome with infliximab. *Rheumatology*, 40(4), 473-474.
- Ronnellid, I., Tejde, A., Mathsson, L., Nilsson-Ekdahl, K., Nilsson, B. (2003). Immune complexes from SLE sera induce IL10 production from normal peripheral blood mononuclear cells by an FcγRII dependent mechanism: implications for a possible vicious cycle maintaining B cell hyperactivity in SLE. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 62(1), 37-42.
- Rönnblom L., Elkon, K. B. (2010). Cytokines as therapeutic targets in SLE. *Nature Review Rheumatology*, 6(6), 339-349.
- Sakane, T., Mochizuki, M., Inaba, G., Masuda, K. (1995). A phase II study of FK506 (tacrolimus) on refractory uveitis associated with Behçet's disease and allied conditions. *Ryumachi*, 35(5), 802-813.
- Sakane, T., Takeno, M., Suzuki, N ve Inaba, G. (1999). "Behçet's disease". *The New England Journal of Medicine*, 341(17), 1284-1291.
- Saruhan-Direskeneli, G., Yentür, S. P., Akman-Demir, G., Işık, N., Serdaroğlu, P. (2003). Cytokines and chemokines in neuro-Behçet's disease compared to multiple sclerosis and other neurological diseases. *Journal of Neuroimmunology*, 145(1-2), 127-134.
- Savey, L., Rigon, M. R., Wechsler, B., Comarmond, C., Piette, J. C., Cacoub, B. (2014). Ethnicity and association with disease manifestations and mortality in Behçet's disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9(42), 1-7.
- Schmidt-Weber, C. B., Akdis, M., Akdis, C. A. (2007). Th17 cells in the big picture of immunology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120(2), 247-254.

- Serin, S., Tatar, K. K., Saler, T. (2014). İnfektif endokarditle karışan sistemik lupus eritematozus olgusu. *Haseki Tıp Bülteni*, 52, 212-215.
- Sfikakis, P. P., Theodossiadis. P. G., Katsiari, C. G., Kaklamantis, P., Markomichelakis, N. N. (2001). Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet*, 358(9278), 295-296.
- Shah, D., Wanchu, A., Bhatnagar, A. (2011). Interplay of cytokines and chemokines in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *American Journal of Immunology*, 7(3), 29-38.
- Shah, K., Lee, W. W., Lee, S. H., Kim, S. H., Kang, S. W., Craft, J. (2010). Dysregulated balance of Th17 and Th1 cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research and Therapy*, 12, (53), 1-10.
- Shimizu, J., Yoshikawa, H., Takada, E., Hirotsu, C., ve Suzuki, N. (2010). Unbalanced helper T cell function in Behcet's disease. *Enflamation and Regeneration*, 31(3), 296-301.
- Shimizu, J, Takai, N., Fujiwara, N., Arimitsu, N., Ueda, Y., Wakisaka, S. (2012). Excessive CD4+T cells co-expressing interleukin-17 and interferon- γ in patients with Behçet's disease. *Clinical and Experimental Immunology*, 168(1), 68-74.
- Shimizu, J, Kaneko, F., ve Suzuki, N. (2013). Skewed helper T cell responses to IL-12 family cytokines produced by antigen presenting cells and the genetic background in Behcet's disease. Hindawi publishing corporation genetics research international, doi: 10.1155/2013/363859.
- Shimizu, J., Takai, K., Fujiwara, N., Arimitsu, N., Ueda, Y., Wakisaka, S. (2011). Excessive CD4+T cells co-expressing interleukin-17 and interferon- γ in patients with Beçet's disease. *Clinical and Experimental Immunology*, 168(1), 68-74.
- Sohn, S., Lee, E. S., Bang, D., Lee, S. (1998). Behçet's disease-like symptoms induced by the Herpes simplex virus in ICR mice. *European Journal of Dermatology*, 8(1), 21-23.
- Sonmezoğlu, M., Dervis, E., Badur, S., Yenen, O. S. (2004). Examination of the relationship between the hepatitis C virus and Behçet's disease. *The Journal of Dermatology*, 31(5), 442-443.
- Starnes, T., Broxmeyer, H. E., Robertson, M. J., Hromas, R. (2002). Cutting edge: IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemapoiesis. *The Journal of Immunology*, 169(2), 642-646.
- Starnes, T., Robertson, M. J., Sledge, G., Kelich, S., Nakshatri, H., Broxmeyer, H. E. (2001). Cutting edge: IL-17F, a novel cytokine selectively expressed in activated T cells and

- monocytes, regulates angiogenesis and endothelial cell cytokine production. *The Journal of Immunology*, 167(8), 4137-4140.
- Sugita, S., Kawazoe, Y., Imai, A., Yamada, Y., Horie, S., ve Mochizuki, M. (2012). Inhibition of Th17 differentiation by anti-TNF-alpha therapy in uveitis patients with Behçet's disease. *Arthritis Research and Therapy*, 14(3), 1-12.
- Sugita, S., Yamado, Y., Kaneko, S., Horie, S., ve Mochizuki, M. (2011). Induction of regulatory T cells by infliximab in Behçet's disease. *Investigation Ophthalmology and Visual Science*, 52(1), 476-484.
- Sun, A., Wang, Y. P., Chia, J. S., Liu, B. Y., Chiang, C. P. (2009). Treatment with levamisole and colchicine can result in a significant reduction of IL-6, IL-8 or TNF- α level in patients with mucocutaneous type of Behcet's disease. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 38(5), 401-405.
- Takemoto, Y., Naruse, T., Namba, K., Kitaichi, N., Ota, M., Shindo, Y. (2008). Re-evaluation of heterogeneity in HLA-B*510101 associated with Behçet's disease. *Tissue Antigens*, 72(4), 347-353.
- Tan, E. M. (1989). Antinuclear antibodies: Diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Advances in Immunology*, 44, 93-151.
- Torrado, E., ve Cooper, A. M. (2013). Cytokines in the balance of protection and pathology during mycobacterial infections. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 783, 121-140.
- Türsen, Ü. (2009). BHnda aktivite belirteçleri. *Türkderm*, 43(2), 74-86.
- Tursen, U., Gurler, A., Boyvat, A. (2003). Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *International Journal of Dermatology*, 42(5), 346-351.
- Verity, D. H., Marr, J. H., Ohno, S. (1999). Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens*, 54(3), 213-220.
- Vieira, P., de Waal-Malefyt, R., Dang, M. N., Johnson, K. E., Kastelein, R., Fiorentino, D. F. (1991). Isolation and expression of human cytokine synthesis inhibitory factor cDNA clones: homology to Epstein-Barr virus open reading frame BCRF1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88(4), 1172-1176.
- Viggor, S. F., Willis, A. M., ve Jawad, A. S. M. (2011). Behçet disease. *Grand Rounds*, 11, L1-L2. DOI: 10.1102/1470-5206.2011.L001.

- Wallace, G. R., Verity, D. H., Delamaine, L. J., Ohno, S., Inoko, H. (1999). MIC-A allele profiles and HLA class I associations in Behçet's disease. *Immunogenetics*, 49(7-8), 613-617.
- Wang, C. R., Chuang, C. Y., Chen, C. Y. (1992). Anticardiolipin antibodies and interleukin-6 in cerebrospinal fluid and blood of Chinese patients with neuro-Behçet's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 10(6), 599-602.
- Wang, X., He, W., Zhang, L., Zhang, S., He, H., Jiang, H. (2003). The ex vivo expansion of $\gamma\delta$ T cells from the peripheral blood of patients with nasopharyngeal carcinoma and their cytotoxicity to nasopharyngeal carcinoma lines in vitro. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*, 17, 155-158.
- Wong, C. K., Ho, C. Y., Li, E. K., Lam, C. W. (2000). Elevation of proinflammatory cytokine (IL-18, IL-17, IL-12) and Th2 cytokine (IL-4) concentration in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 9(8), 589-593.
- Wong, C. K., Lit, L. C., Tam, L. S., Li, E. K., Wong, P. T., Lam, C. W. (2008). Hyperproduction of IL-23 and IL-17 in patients with systemic lupus erythematosus: implications for Th17 mediated inflammation in autoimmunity. *Clinical Immunology*, 127(3), 385-393.
- Xiaoli, L., Peizeng, Y., Chaokui, W., Fuzhen, L., Aize., K. (2011). IFN- α blocks IL-17 production by peripheral blood mononuclear cells in Behçet's disease. *Rheumatology*, 50(2), 293-298.
- Xing, Q., Wang, B., Su, H., Cui, J., Li, J. (2011). Elevated Th17 cells are accompanied by Foxp3+ Treg cells decrease in patients with lupus nephritis. *Rheumatology International*, 32(4), 949-958.
- Yamaguchi, Y., Takahashi, H., Satoh, T., Okazaki, Y., Mizuki, N., Takahashi, K. (2010). Natural killer cells control a T-helper 1 response in patients with Behçet's disease. *Arthritis Research and Therapy*, 12, 1-9.
- Yang, J., Chu, Y., Yang, X., Gao, D., Zhu, L., Yang, X. (2009). Th17 and natural Treg cell population dynamics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 60(5), 1472-1483.
- Yao, Z., Fanslow, W. C., Seldin, M. F., Rousseau, A. M., Painter, S. L., Comeau, M. R. (1995). Herpesvirus saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity*, 3, 811-821.
- Yoshimura, T., Matsushima, K., Tanaka, S., Robinson, E. A., Appella, E., Oppenheim, J. J. (1987). Purification of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor that has peptid sequence similarity to other host defence cytokines. *Proc Natl Acad Sci USA*, 84(24), 9233-9237.

- Yato, H., Matsumoto, Y. (1999). CD56+ T cells in the peripheral blood of uveitis patients. *British Journal of Ophthalmology*, 83(12), 1386-1388.
- Yazıcı, H., Pazarlı, H., Barnes, C. G., Tüzün, Y., Özyazgan, Y., Silman, A. (1990). A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *New England Journal of Medicine*, 322(5), 281-285.
- Yu, H. G., Lee, D. S., Seo, J. M., Ahn, J.K., Yu, Y.S., Lee, W.J. (2004). The number of CD8+T cells and NKT cells increases in the aqueous humor of patients with Behçet's uveitis. *Clinical and Experimental Immunology*, 137(2), 437-443.
- Yurdakul, S. (2008). Behçet's syndrome. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*, 22(5), 793-809.
- Zhang, G. X., Gran, B., Yu, S., Li, J., Siglienti, I., Chen, X. (2003). Induction of experimental autoimmune encephalomyelitis in IL-12 receptor-beta 2-deficient mice: IL-12 responsiveness is not required in the pathogenesis of inflammatory demyelination in the central nervous system. *The Journal of Immunology*, 170, 2153-2160.
- Zhang, C., Zhang, J., Tian, Z. (2006). The regulatory effect of natural killer cells: do "NK-reg cells" exist? *Cellular and Molecular Immunology*, 3(4), 241-254.
- Zhao, C., Yang, P., He, H., Lin, X., Li, B., Zhou, H. (2008). S antigen specific T helper type 1 response is present in Behcet's disease. *Molecular Vision*, 14, 1456-1464.
- Zhao, X. F., Pan, H. F., Yuan, H., Zhang, W. H., Li, X. P., Wang, G. H. (2010). Increased serum interleukin 17 in patients with systemic lupus erythematosus. *Molecular Biology Reports*, 37, 81-85.
- Zhou, L., Lopes, J. E., Mark, M. W., Ivanov, I. I., Min, R., Victora, G. D. (2008). TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H) 17 cells differentiation by antagonizing RORgamma function. *Nature*, 453(7192), 236-240.
- Zhou, Z. Y., Chen, S. L., Shen, N., Lu, Y. (2012). Cytokines and Behcet's disease. *Autoimmunity Reviews*, 11(10), 699-704.
- Zhu, J., Paul, W. E. (2008). CD4 cells: Fates, functions and faults. *Blood*, 112(5), 1557-1569.
- Zouboulis, C. C., Turnbull, J. R., Mühlradt, P. F. (2003). Association of Mycoplasma fermentans with Adamantiades-Behçet's disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 528, 191-194.
- Zierhut, M., Mizuki, N., Ohno, S., Inoko, H., Gül, A., Onoe, K. (2003). Human Genome and Diseases: Review. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 60(9), 1903-1922.

EKLER

EK-1. Etik kurul onayı

				
GAZİ ÜNİVERSİTESİ (GİRİŞİMSSEL OLMAYAN) KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DEĞERLENDİRME FORMU				
DEĞERLENDİRME KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara			
TELEFON	0312 202 69 58			
FAKS	0312 202 46 73			
E-POSTA	tipetikkurulu@gazi.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Behçet Hastalığının İmmünoopatogenezinde Kantitatif Kemokin Reseptör Sayımı ve TH17 Hücrelerinin Rolünün Belirlenmesi		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Ayşegül ATAK YÜCEL		
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☐	AKADEMİK AMAÇLI ☐	
		DİĞER ☐	Doktora Tezi ☐	
	İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA ☒	☐ İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSSEL ☒ İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSSEL OLMAYAN 4-Rutin takip ve tedavi sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar 5-Hücre ve doku kültürleriyle yapılacak in-vitro çalışmalar		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİL. GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	SIGORTA	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2 32	Toplantı tarihi: 13.06.2012		
	Üniversitemiz Tıp Fakültesinde Doç.Dr.Ayşegül Atak Yücel'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı başvuru bilgileri verilen, <i>Doktora Tezi</i> olan klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve "bütçesi dışında" uygun olduğuna G.Ü.T.F. Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup, BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.			
ETİK KURUL BİLGİLERİ				
ÇALIŞMA ESASI	Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin son versiyonu, İyi Klinik Uygulamaları (Uluslararası ICH-GCP) kılavuzu ve bununla ilgili 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı Avrupa Birliği direktifleri, Biyoloji ve Tıbbın uygulanması bakımından İnsan Hakları ve İnsan haysiyetinin korunması sözleşmesi ve İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin onaylanmasının uygun bulunduğu dair kanun (9.12.2003 tarihli 25311 sayılı Resmi Gazete), 2547 sayılı Yükseköğretim Kanunu (06.11.1981 tarihli 17506 sayılı Resmi Gazete), Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
ETİK KURUL BAŞKANI ÜNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Canan ULUOĞLU				

EK-1. (devam) Etik kurul onayı

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Arzu BAKIRTAŞ BAŞKAN YRD.	Çocuk Sağ.ve Hast. Çocuk Alerji	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji	G.Ü.T.F Fizyoloji A.D	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Fusun BOZKIRLI UYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	G.Ü.T.F Anest.ve Rea. A.D	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Emin TÜRKÖZ UYE	Restoratif Diş Tedavisi ve Endodonti	G.Ü.D.F Restoratif Diş Ted. ve Endodonti A.D	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Seyhan ERSAN UYE	Farmasötik Kimya	G.Ü.E.F (Ecz. Mes. Bil.) Farmasötik Kimya A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Sefer AYCAN UYE	Halk Sağlığı	G.Ü.T.F Halk Sağlığı A.D	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Mustafa KAVUTÇU UYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Öznur L.BOYUNAGA UYE	Radyoloji	G.Ü.T.F Radyoloji A.D	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Galip GÜZ UYE	İç Hastalıkları Erişkin Nefroloji	G.Ü.T.F İç Hastalıkları A.D	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Aylar POYRAZ UYE	Tıbbi Patoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Patoloji A.D	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Metin YILMAZ UYE	Kulak-Burun-Böğaz Hast.	Kulak-Burun-Böğaz Hast. A.D	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU UYE	Tıp Etiği ve Tıp Tarihi	G.Ü.T.F Tıp Etiği ve Tıp Tarihi A.D	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Birol DEMİREL UYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Huk.Müş.Adem GELİR UYE	Hukuk Müşavirliği	Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Emine ŞEKER UYE	Sivil Temsilci	Sivil Temsilci	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

* :Araştırma ile İlişki

** :Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ**Kişisel Bilgiler****Adı Soyadı** : Cemile SÖNMEZ**Uyruğu** : KKTC/TC**Doğum yeri ve tarihi** : 26/11/1972 KKTC**Medeni hali** : Bekar**Telefon** : 0 (312) 565 54 59**Faks** :0312 565 54 55**e-posta** :cemilesonmez2004@yahoo.com

Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet Yılı
Doktora	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü / İmmünoloji Anabilim Dalı	Devam ediyor
Yüksek Lisans	Refik Saydam Hızlısıhha Merkez Başkanlığı Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ihtisası	2003
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji	1996
Lise	Türk Maarif Koleji	1992

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2003-devam ediyor	Türkiye Halk Sağlığı Kurumu	Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı
2000-2003	Refik Saydam Hıfzısıhha Merkez Başkanlığı	Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Asistanı

Yabancı Dili

İngilizce

Yayınlar

- İyidir, O. T., Degertekin, C. K., Sönmez, C., Yucel, A. A., Erdem, M., Akturk, M. (2015). The effect of thyroid autoimmunity on T-cell responses in early pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*, 110, 61-66.
- Türkoglu, E., Sönmez, C., Kurugöl, Z., Cöplü, N., Koturoğlu, G. (2015). Pertussis Serosurveillance Study in Izmir, Turkey. *Journal of Tropical Pediatrics*, 61(1), 32-36.
- Yücel, A. A., Sönmez, C., Bulur, I., Kaşkari, D., Göğüş, F., Gürer, M.A. (2014). Serological Evaluation of Anti-CCP, ANCA and ANA Autoantibodies in Patients with Psoriasis Vulgaris and Psoriatic Arthritis. *Türkiye Klinikleri*, 34(1), 40-46.
- Ercan, T. E., Sönmez, C., Vural, M., Erginoz, E., Torunoğlu, M. A., Perk, Y. (2013). Seroprevalance of pertussis antibodies in maternal and cord blood of preterm and term infants. *Vaccine*, 31(38), 4172-4176.
- Gümüşay, O., Ozenirler, S., Atak, A., Sönmez, C., Ozkan, S., Tuncel, A. F. (2013). Diagnostic potential of serum direct markers and non-invasive fibrosis models in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology Research*, 43(3), 228-237
- Yücel, A. A., Sönmez, C. (2013). Besin Allerjisi Tanısında Kullanılan Eski ve Yeni Testler. *Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics*, 6(1), 20-26
- Başbulut, E. A., Gözalan, A., Sönmez, C., Cöplü, N., Körhasan, B., Esen, B. (2012). Seroprevalence of Borrelia burgdorferi and tick-borne encephalitis virus in a rural area of Samsun, Turkey. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 46(2), 247-256.
- Gürsel, D., Aslan, A., Sönmez, C., Koturoğlu, G., Cöplü, N., Kurugöl, Z.(2012). Detection of Bordetella pertussis infection by culture, real-time polymerase chain reaction and serologic tests among children with prolonged cough. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 46(2), 211-224.
- Ceylan, A., Cöplü, N., Saka, G., Gül, K., Sönmez, C., Esen, B.(2011). Diyarbakır Ben-U Sen Sağlık Ocağı Bölgesindeki Gebelerde Tetanoz Seroprevalansı. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 10(4), 481-486.
- Sönmez, C., Coplu, N., Kurtoglu, D., Esen, B., Luke, A. C., Ransley, L. A.(2010). Levels of Haemophilus influenzae type B (Hib) antibody in Turkey before routine immunization. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 40 (6), 959-964.
- Sönmez, C., Cöplü, N., Esen, B. (2010). Anti-Tetanoz Antikorların Saptanmasında Ev Yapımı ELISA Tekniğinin iyileştirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 40 (4),

259 – 266.

12. Duranoglu, L., Sönmez, C., Vurucu, S., Kurtoglu, D., Kesik, V., Coplu. (2009). Evaluation of pertussis immunity status in schoolchildren immunized with whole-cell vaccine. *Epidemiology and Infection*, 7, 1-5.
13. Aksakal, F. N., Coplu, N., Ceyhan, M. N., Sonmez, C., Ozkan, S., Esen, B.(2007). Pertussis incidence among school children with prolonged cough in Turkey: There is a need for booster vaccination policy. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 211, 353-358.
14. Vatansever, U., Coplu, N., Oner, N., Sonmez, C., Karasalihoglu, S., Kurtoglu, D. (2005). Seroprevalance of Bordetella pertussis antibodies among healthy adolescent girls in Edirne. *Swiss Medical Weekly*, 135, 531-536.

Hobiler

Kitap okuma, müzik dinleme, doğa yürüyüşü



GAZİ GELECEKTİR..