

# Behçet Hastalığı: Etyopatogeneze Güncel Bilgiler

## Behcet's Disease: Current Aspects in the Etiopathogenesis

Ayşe Akman, Erkan Alpsoy

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji ve Veneroloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

### Özet

Behçet hastalığı (BH), uzun seyirli, tekrarlayıcı, sistemik bir vaskülitir. Hastalığın etyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Etyopatogeneze yönelik bugün için üzerinde en çok durulan hipotez; hastalığın, viral, bakteriyel vb. gibi çevresel bir antijenle ve/veya ısı şok proteini gibi otoantijenlerle tetiklenen ve genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkan düzensiz bir immün yanıt olduğu yönündedir. Bu derlemede hastalığın etyopatogenezi, son yıllarda sağlanan gelişmelerle birlikte 3 temel alt başlık altında (genetik faktörler, infeksiyöz ajanlar ve immünolojik değişiklikler) özetlenmeye çalışılmıştır. (*Turkderm 2009; 43 Özel Sayı 2: 32-8*)

**Anahtar Kelimeler:** Behçet hastalığı, etyopatogeneze, genetik faktörler, immün sistem, infeksiyöz ajanlar

### Summary

Behcet's disease (BD) is a chronic, relapsing, systemic vasculitis. The aetiology of BD remains unknown, but the most widely held hypothesis of the disease pathogenesis is that an altered immune response triggered by an infectious agent or by an autoantigen in a genetically susceptible host. In this paper, we aimed to overview the main aetiopathogenetic hypotheses for the disease including genetic factors, infectious agents and immunologic abnormalities. (*Turkderm 2009; 43 Suppl 2: 32-8*)

**Key Words:** Behcet's disease, aetiopathogenesis, genetic factors, infectious agents, immunologic system

### Giriş

Behçet hastalığı (BH), ataklarla birlikte uzun süreli bir seyir gösteren ve etyolojisi tam olarak bilinmeyen sistemik bir vaskülitir<sup>1</sup>. Hastalığın gelişiminde bugün için üzerinde en çok durulan hipotez; viral, bakteriyel vb. gibi çevresel bir antijenle ve/veya ısı şok proteinleri (İŞP) gibi otoantijenlerle tetiklenen ve genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkan düzensiz bir immün yanıt olduğu yönündedir<sup>2,3</sup>. Bu derlemede hastalığın etyopatogenezi, son yıllarda sağlanan gelişmelerin ışığında 3 temel alt başlık altında özetlenmeye çalışılmıştır.

### 1- Genetik Faktörler

BH'de genetik faktörlerin önemli rolü olduğunu gösteren çok sayıda kanıt vardır. Bugüne kadar yapılan de-

ğişik çalışmalarda bildirilen en güçlü genetik yatkınlık faktörü HLA-B51 antijenidir. BH ile HLA-B51 arasındaki ilişki ilk defa 1982 yılında Ohno ve ark<sup>4</sup>. tarafından tanımlanmıştır. O yıldan bu yana değişik etnik kökenli insanlarda yapılan çalışmalarla bu güçlü ilişki kanıtlanmıştır<sup>5</sup>. HLA-B51'in değişik allellerinden özellikle HLA-B5101 ve HLA-B5108 ile daha sık birliktelik bildirilmiştir<sup>6-8</sup>. Behçet hastası olsun olmasın HLA-B51 taşıyan kişilerin nötrofilleri aşırı fonksiyon göstermektedir. HLA-B51 transgenik farelerde formil metionin lösin fenilalanin uyarımının nötrofillerden hidrojen peroksit yapımını arttırdığı gösterilmiştir<sup>9</sup>. HLA-B51'in hastalığın daha şiddetli klinik formları ile ve göz tutulumu ile sık birliktelik gösterdiği de bildirilmiştir<sup>10</sup>. HLA-B51 geninin önemi bilinmekle beraber Behçet hastalarının yaklaşık %60'ında pozitif olarak saptanmaktadır. Yine toplumlar arasında HLA-B51 sıklığı da değişiklikler göstermektedir. HLA-B51 Türk ve Japon Behçet hastalarında sık-

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Erkan Alpsoy, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji ve Veneroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, 07070, Antalya, Türkiye Tel.: +90 242 227 49 67 Faks: +90 242 227 49 10 E-posta: ealpsoy@akdeniz.edu.tr

*Turkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*



İkila görüldükçe İngiliz hastalarda bu oran düşmektedir. Gül ve ark<sup>10</sup>. HLA-B bölgesi ile BH arasındaki bağıntıyı göstermişler, ancak bu bölgenin hastalığa olan genetik yakınlıktaki rolünün %12-19 dolayında olduğunu hesaplamışlardır. Bu veriler ışığında HLA-B51'in etyopatogeneze sorumlu tek gen olmadığı ve henüz tam olarak tanımlanamamış gen veya genlerle (özellikle "HLA-Class I" bölgesiyle) dengesiz bağlantı ("Linkage disequilibrium"=LD) gösterdiği öngörülebilmektedir. Bölgemizde grubumuzun yaptığı bir çalışmada HLA-B51 sıklığı %70 olarak saptanmış ve HLA haplotiplerinden B51-DR5 ile A1-B51 arasında pozitif bir LD olduğu belirlenmiştir<sup>11</sup>.

Toplam 28 ailenin katıldığı çalışmada<sup>12</sup> sistematik bir genom taraması yapılmış ve HLA bölgesi dışındaki lokuslarla hastalık arasındaki olası ilişkiler araştırılmıştır. BH için bildirilen yeni yakınlık genlerinden 12p12-13 bölgesindeki D12S77 ve 6p22-24 bölgesindeki D6S285 ile hastalık arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir. Ancak bu yeni genlerin hastalığın gelişimine olan katkısı tam olarak bilinmemektedir.

Yakın tarihli çalışmalarda, klasik HLA antijenleri dışında yer alan HLA-E ve G antijenlerinin doğal öldürücü ve sitotoksik T hücrelerince geliştirilen hücre erimesini, CD4+T hücre çoğalmasını ve sitokin salgılamasını azalttığı gösterilmiştir. Park ve ark<sup>13</sup>. çalışmalarında HLA-E\*0101 ve HLA-G\*010101 alleli taşımanın hastalık riskini azaltırken HLA-E\*010302, HLA-G\*010102, G\*0105N alleli taşımanın hastalık riskini arttırdığını göstermişlerdir.

Son yıllarda giderek artan sayıda gen polimorfizmi çalışmaları yapılmaktadır. Bir toplumda bireyler arasındaki genetik çeşitliliğe, bir başka deyimle DNA dizisi değişikliklerine polimorfizm denir. Genetikçiler bir genin farklı formlarını allelik varyant olarak adlandırır. Bir genin allelik varyantları, nükleotid çiftlerindeki değişiklik ile ortaya çıkar. Eğer böyle bir allel değişimi toplumun en az %1'inde görülüyorsa genetik polimorfizmden söz edilebilir. Buna karşın, nükleotid değişimi daha nadir görülüyorsa mutasyon tanımı kullanılmaktadır. Özellikle gelişiminde çok sayıda faktörün rol aldığı BH gibi hastalıklarda gen değişiklikleri, örneğin polimorfizmler hastalığa yakınlıkta, çeşitli klinik görünümünün ortaya çıkmasında ya da hastalığın seyirinde etkin olabilir. Polimorfizmler, doğal ve kazanılmış bağımlılıkta, inflamatuvar mediatörlerde ya da bunların fonksiyonlarında değişikliklere neden olabilir. Bu noktada polimorfizm çalışmaları ile ilgili olarak bazı noktaların akıldan tutulmasında yarar vardır. Hastalıkla ilgili gibi görünen polimorfizm, normal insanlarda da bulunabilen bir allelik varyanttır. Tek başlarına, çalışılan hastalığın nedeni değil, ancak olası nedenlerinden birisidir. BH gibi sistemik inflamatuvar hastalıklarda çok sayıda ve farklı genlerdeki değişikliklerin etyolojide rol alması yüksek bir olasılıktır. Çalışılan polimorfizmin fonksiyonel olması, yani aminoasit sentezinde bir değişikliğe yol açması etyolojide rol oynama olasılığını güçlendirir. Çalışılan olgu ve kontrol sayısının yüksek olması ise sonucun güvenilirliği için son derece önemlidir<sup>3</sup>.

Son yıllarda BH için çok sayıda gen polimorfizmi değerlendirilmiştir. Bu genler içerisinde HLA B51'e yakın komşuluk gösterenlerden özellikle tümör nekroz edici faktör (TNF) ve MIC ("MHC class I chain-related gene") genleri ile ilgili polimorfizmler üzerinde daha yoğun olarak durulmuştur. TNF- $\alpha$  geni, 6. kromozomun kısa kolunda klas 3 MHC genlerinden HLA-B'ye 200 kb yakınlığında bir yerleşim gösterir. Ahmad ve ark.<sup>14</sup> İngiliz toplumunda yaptığı çalışmada TNF- $\alpha$ -1031T/C pro-

motir polimorfizminin, HLA-B51'den bağımsız olarak hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Toplumumuzda yaptığımız yakın tarihli çalışmamızda TNF- $\alpha$ -1031T/C polimorfizminin HLA B51'den bağımsız bir risk faktörü olabileceğini desteklemektedir<sup>15</sup>. Çalışmamızda ayrıca, CC genotipli hastalarda TNF- $\alpha$  üretiminin ve IFN- $\gamma$  yanıtının arttığı da gösterilmiştir. Bu sonuç, TNF- $\alpha$ -1031T/C gen polimorfizminin fonksiyonel bir görev üstlenerek hastalığın patogeneze rol alabileceğini düşündürmektedir. MIC-A geninin hastalık için aday gen olabileceği fikri üzerinde çokça durulmuştur. Epitelyal hücrelerde İŞP ile uyarılan gösterimi ve bazı T hücreler için ligand olarak immün yanıtta görev alması da bunda rol oynamıştır. Mizuki ve ark<sup>16</sup>. MIC-A geni TM alanında mikrosatellit polimorfizmi saptamışlardır. Ancak diğer toplumlarda yapılan çalışmalar bu ilişkiyi ya düşük bulmuş ya da benzer bir ilişkiye rastlamamışlardır. Daha sonra yapılan çalışmalarda MIC-A009 ve hastalık arasında güçlü bir ilişki Japon, Filistin ve Ürdün kökenli hastalarda bildirilmiştir. Ancak HLA-B51 ile MIC-A009 arasındaki stratifikasyon ve LD çalışmaları ile hastalık için esas şüpheli antijenin HLA-B51 olduğu, MIC-A009'un ise HLA-B51 ile güçlü bir LD gösterdiği anlaşılmıştır<sup>17,18</sup>.

İnterlökin (IL) gibi inflamatuvar süreçte rol alan moleküllerin yapısında bulunan ve bu moleküllerin işlevini etkileyen farklılıkların (gen mutasyonları, gen polimorfizmleri) inflamatuvar sürece katkıda buldukları ve BH'ye yakınlıkla ilişkili oldukları konusunda bir çok veri vardır. Grubumuzun da içinde bulunduğu çok sayıda araştırmacı, özellikle IL-1 $\alpha$  ve  $\beta$  IL-8, IL-12 gibi birçok sitokin geni, ve immün yanıtta önemli rolleri olan CTLA-4, VEGF, ICAM-1, eNOS, nükleer faktör kapp B1 gen polimorfizmleri ile BH arasında ilişki kuran sonuçlar bildirmiştir<sup>19-28</sup>. BH ile benzer epidemiyolojik ve klinik özelliklere sahip olan ailevi Akdeniz ateşi ile ilişkilendirilen ve MHC dışı genler içerisinde yer alan MEFV genlerindeki çeşitli mutasyonlar son yıllarda BH için de bildirilmiştir. Hastaların en azından bir bölümünde bu genlerdeki mutasyonların hastalığa yakınlıkta ve hatta vasküler tutulum gibi şiddetli klinik görünümünün ortaya çıkmasında rol oynayabileceği bildirilmektedir<sup>29,30</sup>.

Özet olarak, BH ile "HLA-Class I" gen bölgesi, özellikle HLA-B51 arasındaki ilişki kesin görünmektedir. Ancak bu ilişkinin moleküler mekanizması ve etki şekli tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. HLA-B51 bölgesine yakın ve bu allele kuvvetli LD gösteren başka gen(ler)in varlığı konusunda genel bir fikir birliği bulunmaktadır. Hem genetik faktörlerin hem de çevresel etmenlerin rol oynadığı karmaşık immün hastalıkların patogenezi hakkında yeni hipotezler geliştirebilmek için son zamanlarda, binlerce genin gösterim durumunun aynı anda ortaya çıkarılması amacıyla kullanılan mikroarray gibi teknolojilerden yararlanılmaktadır. DNA havuzlama (DNA Pooling) yöntemi tüm genomda tek-nükleotid polimorfizmlerini (SNP) değerlendirmek için son dönemde geliştirilmiş yeni bir genetik yöntemdir. Bu yöntemin uygulandığı ve toplam 152 hastanın değerlendirildiği yakın tarihli çalışmada KIAA1529, CPVL, LOC100129342, UBASH3B ve UBAC2 polimorfizmleri ile hastalık arasında ilişki bulunmuştur<sup>31</sup>.

## 2- İnfeksiyöz Ajanlar

BH'nin gelişiminde infeksiyöz bir ajanın rol oynayabileceğine ilk dikkat çeken hekimlerden birisi Dr. Hulusi Behçet'dir. Özellikle Herpes simpleks virüs 1 (HSV-1) ile BH arasındaki olası bir

ilişki birçok araştırmaya konu olmuştur. HSV-1 DNA ve mononükleer hücrelerdeki tamamlayıcı RNA arasında hibridizasyon, hastalarda kontrol grubuna göre yüksek oranda saptanmıştır<sup>32</sup>. Sonuçlar, Behçet hastalarının mononükleer hücrelerinde HSV-1 genomunun en azından bir kısmının varlığına işaret etmektedir. Yine hastaların kanında HSV-1 antijeni içeren immün kompleksler gösterilmiştir<sup>33</sup>. Behçet hastalarının oral ülserlerinden alınan biopsilerde virüse özgü DNA saptanmamıştır, ancak tükürkte, genital ve intestinal ülserlerden alınan örneklerde HSV-1 DNA gösterilmiştir<sup>34,35</sup>. Yakın tarihli çalışmada Başkan ve ark. ülsere olmayan deri belirtilerinde (eritema nodozum, papülopüstüler lezyonlar ve paterji reaksiyonu alanı) ülsere lezyonlara (genital ülser ve ekstragenital ülser) ve sağlıklı kontrol derilerine göre daha yüksek oranda parvovirus B19 saptadıklarını bildirmişlerdir<sup>36</sup>.

Çeşitli Streptokok suşları infeksiyöz etyolojide son yıllarda giderek artan bir önem kazanmıştır. Streptokok suşlarından *S. sanguis*, *S. pyogenes*, *S. faecalis* ve *S. salivarius* ile BH arasında ilişki kurulmuştur. Streptokok antijenleri ile Behçet hastalarında yapılan hipersensitivite testlerinde, hastalığın bazı klinik görünümünün ortaya çıkması bu konudaki en güçlü kanıtlardandır<sup>37</sup>. Ayrıca, *S. sanguis* ve *S. pyogenes*'e karşı antikorlar Behçet hastalarının serumlarında kontrol grubuna göre belirgin derecede daha sık bulunmuştur<sup>38</sup>.

Oral mukoza florasında bulunan mikroorganizmaların hastalığın gelişiminde rol oynayabileceği üzerinde uzun yıllardan beri durulmaktadır. Dişlerle ilgili girişimleri ya da tonsilliti takiben başta oral ülser olmak üzere hastalığın çok sayıda belirtisinde aktivasyon görüldüğü bildirilmiştir<sup>39</sup>. Antimikrobiyal ilaçlardan antibiyotikler ve antiseptikler, oral ülserlerin ve diğer hastalık belirtilerinin kontrol altına alınmasında başarı ile kullanılmaktadır<sup>40,41</sup>. Yakın tarihli bir çalışmada Mumcu ve ark.<sup>42</sup> BH'de oral sağlığı değerlendirmişler ve bu hastalarda belirgin bir yetersizlik saptamışlardır. İlginç olarak plak indeksi kontrol gruplarına göre yüksek bulunmuş ve hastalığın şiddeti ile de ilişkili olduğu saptanmıştır. Grubumuzun yaptığı çalışmada da kontrol grubu ve rekürren aftöz stomatitli hastalar ile karşılaştırıldığında Behçet hastalarında periodontal skorların yüksek olduğu ve bu yüksekliğin hastalığın şiddeti ile de doğru ilişkili olduğu belirlenmiştir.<sup>43</sup> Çelenligil-Nazlıel ve ark.<sup>44</sup> çalışmalarında periodontal skorların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, Behçet hastalarında daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada bakteriyel plak ekolojisi ve/veya buradaki mikroorganizmalara karşı gelişen immün yanıtın hastalığın gelişiminde rol aldığı ileri sürülmüştür.

Son yıllarda, periodontitin neden olduğu inflamatuvar mediatörlerin ve akut faz reaktanlarının sistemik hastalıkların gelişimine neden olabileceği üzerinde durulmaktadır. Grubumuzun yaptığı yakın tarihli bir çalışmada<sup>45</sup>, periodontitin BH gelişimindeki rolü ve TNF- $\alpha$ -1031T/C polimorfizminin periodontal bulgularla olası ilişkisi araştırılmıştır. Hasta grubunda TNF- $\alpha$ -1031C allelinde kontrol grubuna göre belirgin derecede bir artış saptanmıştır ( $p=0,023$ ). Periodontal indeks hasta grubunda ( $1,76\pm 0,9$ ), sağlıklı kontrol grubuna göre ( $1,05\pm 0,9$ ) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Her iki grubun periodontal skorları genotiplere göre değerlendirildiğinde, ilginç olarak, T/T genotipli olgulardan ( $1,26\pm 0,9$ ) T/C genotipli ( $1,67\pm 1,0$ ) ve C/C genotipli olgulara ( $2,2\pm 0,8$ ) doğru gittikçe periodontal skorda bir artış saptanmıştır ( $p=0,004$ ). Ayrıca gerek periodontal skorlar, gerekse de C/C genotipi BH'nin klinik şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Bulgularımız,

TNF- $\alpha$ -1031T/C polimorfizminin BH ve periodontal hastalık gelişiminde rol oynayabileceğini desteklemektedir. Bu polimorfizm zemininde periodontal hastalık ile tetiklenen otoinflamatuvar yanıtın hastalığın gelişiminde ve şiddetinde rol oynadığı düşünülebilir. Yakın tarihli çalışmada Karaçaylı ve ark.<sup>46</sup> dental ve periodontal tedavi alan hastalarda girişimi izleyen ilk günlerde oral ülser sıklığında bir artış olduğunu, ancak uzun süreli izlemde girişim yapılmayan hastalara göre ülser sayısında azalma olduğunu ve daha iyi oral sağlık parametrelerine sahip olduklarını saptamışlardır.

BH'de gözlenen mukozal lezyonların HSV-1, Streptokok suşları vb. infeksiyöz ajanlarca doğrudan ortaya çıktığı düşünülebilirse de, bu yaklaşım çok sayıda organı etkileyen vaskülitik lezyonların nasıl ortaya çıktığını tam olarak açıklayamamaktadır. Günümüzde vaskülitin doğrudan infeksiyöz ajandan kaynaklanmadığı, ancak bu infeksiyöz ajanlara bağlı olarak, genetik yatkınlığı olan bireylerde gelişen immün düzensizliklerin hastalığın gelişiminde rol oynadığına inanılmaktadır. Etiyolojide söz konusu edilen mikroorganizmalara ait yapısal moleküllere karşı gelişen immün yanıtın çapraz reaksiyon ile BH lezyonlarına neden olduğu düşünülmektedir. Oral mukoza homojenatlarına karşı T hücrelerinin proliferatif, sitotoksik ve antikor yanıtları, BH'de otoimmünitenin rolüne işaret etmektedir. Son yıllardaki çok sayıda çalışmanın sonuçları, bu mikroorganizmalardaki İŞP'ne karşı gelişen antikorların Behçet hastalarında çapraz otoimmün reaksiyona yol açtığına işaret etmektedir. Bu şekilde bir çapraz reaksiyonu açıklayabilecek şekilde homoloji gösteren yapılar olarak mikrobiyal 65 KD İŞP ve insan 60 KD İŞP saptanmıştır<sup>47</sup>. Behçet hastalarının diş etleri ve aftöz ülserlerindeki mikrobiyal yük ve bununla ilişkili mikrobiyal İŞP'ne karşı oluşan immün yanıtın endojen İŞP ile çapraz reaksiyona girecek otoreaktif T hücre klonları oluşturduğu ve buna bağlı olarak BH'deki immünopatolojik değişikliklerin görüldüğü düşünülmektedir. Sıklıkla BH'nin tekrarlayıcı mukozal ülserlerle başlayıp zaman içinde diğer klinik belirtilerin ortaya çıkması da bu görüşü destekleyici özelliktedir.

İŞP bakteri hücreleri dahil, maya ve protozoonlardan insana kadar hemen her canlı hücrede yaygın olarak bulunan moleküllerdir. Filogenetik açıdan bu proteinler hem yapı hem de fonksiyon olarak çok iyi korunmuş ve hemen hemen hiç değişmeden aktarılmışlardır. Bazı mikroorganizmalarda yer alan İŞP aminoasid sekanslarının, insan hücrelerinde yer alan İŞP ile homoloji gösterebileceği de saptanmıştır. Isı dışında anoksi, ağır metal iyonları, hidrojen peroksit ile karşılaşma ya da virüsler İŞP yapımını arttırmaktadır. Bu proteinlerin çok sayıda işlevinin yanısıra antijen taklitliliği üzerinden otoimmünite oluşmasında da rol oynadığı düşünülmektedir. İŞP'nin, BH patogenezinde rol aldığını gösteren birçok kanıt söz konusudur. BH etiolojisinde suçlanan 4 Streptokok suşunda da 65-KD'luk İŞP'nin bulunduğu gösterilmiştir<sup>38</sup>. Behçet hastalarının serumlarında bu İŞP'ye karşı IgA ve IgG alt tiplerinde antikorlar immünoblotting ve radioassay yöntemlerle saptanmıştır. Ayrıca, ELİSA yöntemiyle hasta serumlarında, hem mikrobiyal hem insan İŞP sekanslarına karşılık gelen 4B hücre epitopu belirlenebilmiştir<sup>8</sup>. Ek olarak, İŞP ile fetal oral mukoza ve insan mitokondriyel P1 antijeni arasında çapraz reaktivite in vitro çalışmalarda kanıtlanmıştır. Yine mikrobiyal İŞP üzerinde T hücrelere bağlanarak onları uyaran kısmın, bu uyarıyı tekrarlayan oral ülserli, juvenil romatoid artritli hastalarda veya sağlıklı kontrol grubunda değil, sadece Behçet hastalarında ortaya çıkardığı da gösterilmiştir<sup>33</sup>.

### 3- İmmünolojik Değişiklikler

Son yıllarda özellikle moleküler biyolojideki gelişmeler sonucunda, immün sistem elemanlarının yapı ve görevleri hakkında elde edilen yeni bilgiler, immün sistemin hastalığın başlangıcında ya da seyirinde önemli bir rol üstlendiğine işaret etmektedir. BH'de inflamasyonda önemli görevler üstlenen sitokinlerin düzeyi özellikle hastalığın aktif döneminde artmıştır. Önceki çalışmalar, değişik hücrelerden kaynaklanan IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNFR75, IL-1, IL-2, sIL-2R, IL-6, IL-8, IL-12 ve IL-18 gibi sitokinler, sitokin reseptörleri ve kemokinlerin serum ve/veya plazma'da arttığını göstermiştir<sup>49-56</sup>. Ayrıca BH'li hastaların serumlarının, periferik kan makrofajlarının proinflamatuvar aktivasyonuna neden olduğu da bildirilmiştir<sup>57</sup>. Sonuç olarak hastalığın inflamatuvar ataklarında immün sistemin çok sayıda elemanı görev almaktadır.

BH'nin deri ve mukoza belirtileri başta olmak üzere tüm lezyonlarında erken dönemde artmış bir nötrofil infiltrasyonu saptanır. Lökositlerde adezyon molekülleri olan L-Selectin, MAC-1 ve CD44'ün gösterimi artar; bu olay da hücrelerin kemotaksis ve adezyonunda rol oynar. Yine nötrofillerin yüzeylerinde endotel hücrelerine adezyonda rol oynayan CD11a/CD18, endotel hücre yüzeyinde ise ICAM-1 artmış oranda ifade edilmektedir. Behçet hastalarının serumlarında myeloperoksidaz ve süperoksit gibi aktive nötrofillerden salınan faktörler ve TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-8 gibi çeşitli nötrofilleri uyaran sitokinlerin arttığı saptanmıştır. Bulgular, nötrofillerde artmış superoksid üretiminin HLA-B51 varlığında ortaya çıktığına işaret etmektedir<sup>9</sup>. Kontrollü bir çalışmada<sup>58</sup>, Behçet hastalarında aktif lenfositlerin, nötrofilleri daha güçlü bir şekilde uyardığı, nötrofil kemotaksisinin daha yoğun olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak, tüm bu bulgular BH'de nötrofillerin aktif olduğu ve doku hasarına yol açtığı veya katkıda bulunduğuna işaret etmektedir<sup>59,60</sup>. Hastalığıdaki nötrofil aktivitesinin genetik etkilerden mi yoksa enfeksiyöz ajanlarla sürekli aktivasyondan mı kaynaklandığı ise açık değildir. Bu iki faktörün bir arada işliyor olması da olasıdır.

T lenfositlerince salgılanan sitokinlerin BH'nin gelişiminde ve hastalığın aktivasyonunda önemli olduğuna inanılır. Çoğunlukla T yardımcı hücresi tip 1 (Th1) tipindeki inflamasyona yol açan sitokinlerin aşırı ifadesinin genetik yakınlıkla birlikte, artmış inflamatuvar reaksiyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Streptokokkal antijenler ve lipopolisakaritle uyarlama sonucunda IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, interferon- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  başta olmak üzere özellikle inflamasyonun gelişiminde önemli olan sitokinler artmaktadır. E. coli kökenli antijenlerin de benzer bir yanıtı neden olduğu saptanmış ve T hücrelerinin çok sayıda bakteriyel antijene karşı artmış bir hipersensitivite gösterdiği düşünülmüştür<sup>61</sup>. İŞP 60 kökenli peptid 336-351'e karşı, periferik kan mononükleer hücrelerinden Th1 sitokinlerinden IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve IL-12 yapımında artış saptanmıştır. Tirozin kinaz Tec ailesinin bir üyesi olan Txk'nin Behçet hastalarında gösterimi artmış olarak bulunmuştur. Txk özgün bir Th 1 hücre transkripsiyon faktörü olup Th1/Th0 hücrelerinde ifade edilir ve özellikle IFN- $\gamma$  gen gösterimini düzenler<sup>62</sup>. Yine, Behçet hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinde saptanmış olan artmış T-bet (Th1'e özgün T-box transkripsiyon faktörü) gösterimi, BH'de Th1 hücrelerinin rolünü desteklemektedir<sup>63</sup>. Son yıllarda, Ben Ahmed ve ark<sup>64</sup>. RT-PCR yöntemini kullandıkları araştırmalarında, mukokutanöz lezyonlarda çeşitli

kemokinlerle birlikte Th1 ve 2 sitokinlerini araştırmışlardır. Sonuç olarak, Th1 sitokinlerinde mRNA düzeyinde belirgin bir artış bildirmişlerdir. Bu çalışmada IL-8'de 700, monosit kemoatraktan protein (MCP)'de 65, IFN- $\gamma$ 'da 71, IL-12 de 69 ve IL-10 da 75 kat artış gözlenirken, IL-4 ve IL-13 mRNA gösteriminde ise artış olmadığı saptanmıştır.

T hücreleri taşıdıkları reseptörlere göre  $\alpha$ - $\beta$  ve  $\gamma$ - $\delta$  olarak ayrılır. Behçet hastalarında  $\gamma$  $\delta$ T hücrelerinin oranı artmıştır<sup>65,66</sup>. Yapılan çalışmalar mikrobiyal İŞP'nin T hücre proliferasyonunu  $\gamma$  $\delta$  reseptörleri üzerinden sağladığını göstermektedir<sup>67</sup>. Behçet hastalarında bu  $\gamma$  $\delta$  tipte reseptör taşıyan T hücrelerinin mitokondriyel insan İŞP'ye ait homolog peptitlere de reaksiyon verdiği gözlenmiştir. Ayrıca, bu durumun BH'ye spesifik olduğu da gösterilmiştir. Söz konusu  $\gamma$  $\delta$  T hücrelerinin sitokin üretimi dışında T hücrelerini kontrol etme, öldürücü hücre olarak görev alma ve epitel hücre çoğalmasını etkileme özellikleri taşıdığı düşünülmektedir. İŞP'ye karşı T hücre proliferatif yanıtının BH için tanısıl bir test olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Behçet hastalarının %76'sında pozitif olan bu test tekrarlayan oral ülserleri olan, başka sistemik hastalığı bulunan ve sağlıklı kişilerden oluşan kontrol gruplarının sadece %3'ünde pozitifdir. BH'nin aktif döneminde yapıldığında bu test %76'dan da fazla oranda pozitif saptanmaktadır<sup>68</sup>. BH'nin aktivitesiyle T hücre yanıtı arasında ilişki bulunmaktadır. Son yıllarda  $\alpha$ - $\beta$  T hücrelerinde ve bu hücrelerden IFN- $\gamma$  yapımında da artış olduğu gösterilmiştir<sup>65</sup>.

Son yıllarda bilinen Th1 ve Th2 hücrelerine ek olarak çoğunlukla IL-17 üreten Th17 hücre alt grubu tanımlanmıştır. Proinflamatuvar sitokin olan IL-17, monositlerden, stromal, epitel ve endotel hücrelerinden TNF, IL-1, IL-6, IL-8 ve CXC ligand 1'in üretilmesini yönetir. Böylece üretilen bu proinflamatuvar sitokinler yangının olduğu alana nötrofillerin hızla gelmesini sağlar<sup>69</sup>. Yakın tarihli bir çalışma<sup>70</sup> Th17 hücrelerinin ve ürettikleri IL-17'nin Behçet hastalarında ve özellikle de aktif üveitilerde artmış inflamasyondan sorumlu olduğunu göstermektedir. Grubumuzun yaptığı çalışmada<sup>71</sup>, Th17 hücrelerinin ürettiği IL-17 sitokininin BH'nin aktivitesinde ve farklı organ tutulumlarındaki rolü araştırılmıştır. Çalışmamızda, aktif dönemdeki hastaların IL-17 serum düzeyi, inaktif dönemdekilere ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti. Aktif göz tutulumu, oral ülser, genital ülser ve eklem tutulumu olanlarda bu belirtileri inaktif dönemde olan hastalara göre de IL-17 serum düzeyi belirgin derecede yüksek bulundu. ELISPOT metodu ile *S. sanguis*, *E. coli* ve PHA ile uyarımdan sonra IL-17 yanıtı oluşturan hücre sayısı Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti. Akış sitometrisinde, *S. sanguis* uyarımı ile IL-17 üreten hücrelerin oranında artış görülmesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Buna karşın, *E. coli* ve PHA ile uyarımdan sonra IL-17 üreten hücre oranlarının hastalarda belirgin derecede yüksek olduğu saptandı. Bulgularımız Th17 hücreleri ve IL-17 sitokininin BH'nin özellikle akut ataklarda önemli role sahip olabileceğini göstermektedir. BH'nin özelliklerinden olan artmış nötrofil aktivitesi ve etkilenen bölgelerde nötrofil birikimi yüksek IL-17 yanıtıyla ilişkili olabilir. IL-17 düzeyi ve IL-23-Th 17 yolağını durdurma veya azaltmaya yönelik tedavilerin klinik etkisinin araştırılması biyolojik önemini açıklığa kavuşturabilir.

Hastalığın seyirinde inflamasyonda görev alan sitokinlerin salınımı ve inflamasyonun kronik seyri göz önüne alındığında monositlerin hastalıkta aktif bir görev üstlendiği düşünülebilir.



Spontan olarak TNF- $\alpha$ , IL-6, ve IL-8'in hastaların monositleri tarafından aşırı üretilmesi hastalığın aktivitesi ile direkt olarak ilişkili gibi görünmektedir. Değişik in vitro çalışmalarda monositlerin hastalığın seyrinde aktif bir rol oynadığı ve CD14 ekspresyonunun ve 25F9 ve G16/1 antijenlerinin arttığı gösterilmiştir<sup>72</sup>. Yine monositlerden TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 salınımının arttığı saptanmıştır<sup>52,73</sup>. Makrofajların hastalığıdaki rolü ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu konuda yapılan in vitro bir çalışma<sup>56</sup>, hastalığın etyopatogeneizinde klasik yoldan aktive olan makrofajların aktif olarak görev aldığına işaret etmektedir. BH'de endotel hücre hasarının ve patolojik aktivasyonunun söz konusu olduğu gösterilmiştir. Hastalığın aktif dönemlerinde Behçet hastalarının lenfositlerinin endotel hücre kültürleriyle etkileşim gösterdiği saptanmıştır<sup>74</sup>. BH'nin diğer sistemik vaskülitlerden bir diğer önemli farkı da artmış bir tromboz eğilimi ile birliktelik göstermesidir. BH hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilen, yaygın, tıkaçıcı tipte bir vasküitle kendini gösterebilir. Damarsal lezyonlardaki tıkaçıcı karakterin, hiperkoagülabilite ve protrombotik durumun işareti olduğu söylenmektedir. Hastalığın seyrinde gözlenen immün kökenli inflamasyon sonucunda gelişen endotel hücre aktivasyonu ve/veya hasarı tromboza olan eğilimden sorumlu tutulmaktadır<sup>1,75</sup>.

Doğuştan immün sistemin önemli yapı taşları olan ve doğuştan ve edinsel immün yanıtın arasındaki koordinasyonda görev alan "Toll like" reseptörler<sup>76,77</sup> ve antimikrobiyal peptidler<sup>78</sup>, serum mannoz bağlayan lektin<sup>79</sup> de etyolojide sorumlu patojenlere karşı immün yanıtta rol oynadığı düşünülen moleküllerdir. Son yıllarda bu moleküllerin lezyonlu alandaki ekspresyonu, granulositlerin antijenik uyarım sonucu ekspresyonu ve bu moleküllerdeki genetik çeşitlilikle ilgili yeni araştırmalar devam etmektedir.

BH bir çok yönü ile otoimmün bir hastalık olarak değerlendirilebilir. Hastaların bir bölümünde damar duvarında depolanan immün komplekslerin yanısıra dolaşkan antikorların saptanması bu teorisinin geliştirilmesinde önemli rol oynamıştır. Yukarıda da özetlenmeye çalışıldığı üzere İŞP, otoantijenler içerisinde belkide en önemlisi olup, yoğun olarak araştırılmıştır. Son yıllarda alfa-tropomyozin<sup>80</sup>, alfa-enolaz<sup>81</sup>, kinectin<sup>82</sup>, gibi çok sayıda otoantijene karşı gelişen antikor yanıtı saptanmıştır. Hastalığın otoimmün kökenli olduğuna ilişkin bir diğer önemli kanıt ise azatioprin ve siklosporin gibi immünsupresif ilaçların bu hastalıkta başarı ile kullanılıyor olmasıdır. Diğer yandan diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik göstermemesi, bu grup hastalıklarla birliktelik gösteren HLA haplotiplerinin (HLA-A1, -B8, -DR3) sık rastlanmaması, kadın hakimiyetinin olmaması ve ANA gibi sık görülen otoantikorların bulunmaması nedeniyle otoimmün bir hastalık olarak tanımlanamayacağı da ileri sürülmüştür. Son yıllarda hastalığın otoinflamatuvar hastalıklar grubunda yer alması gerektiği ileri sürülmüştür. Görünür bir neden olmadan özellikle doğal immünitenin (nötrofiller vb.) rol aldığı tekrarlayan inflamasyon atakları ve belirgin bir otoimmün patolojinin yokluğu ile karakterize otoinflamatuvar hastalıklar grubunda çok sayıda hastalık yer almaktadır. Bunlardan ülkemizde en iyi bilineni ise ailevi Akdeniz ateşidir. Ancak bu derlemede de özetlenmeye çalışılan bulguların ışığında, hastalığı bu iki gruptan birisine tam olarak sokmak mümkün görünmemektedir. BH hem otoimmün, hem de otoinflamatuvar hastalıklarla benzerlikler taşımaktadır.

## Kaynaklar

1. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gül A, Onoé K, Isogai E: Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:1903-22.
2. Alpsoy E: Behçet Hastalığının Deri ve Mukoza Belirtileri: Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi 2003;37:92-9.
3. Alpsoy E, Akman A: "Behçet Hastalığı; Etyopatogeneizde Yeni Kavramlar", *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:8-14.
4. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M: Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1455-8.
5. Arayssi T, Hamdan A: New insights into the pathogenesis and the therapy of Behçet's disease *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4:183-8.
6. Mizuki N, Inoko H, Ando H, Nakamura S, Kashiwase K, Akaza T, Fujino Y, Masuda K, Takiguchi M, Ohno S: Behçet's disease associated with one of the HLA-B51 subantigens, HLA-B\*5101. *Am J Ophthalmol*. 1993;116:406-9.
7. Koumantaki Y, Stavropoulos C, Spyropoulou M, Messini H, Papademetropoulos M, Giziaki E, Marcomichelakis N, Palimeris G, Kaklamanis P, Kaklamani E: HLA-B51 in Greek patients with Behçet's disease. *Hum Immunol* 1998;59:250-5.
8. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Shiina T, Nomura E, Onari K, Ohno S, Inoko H: HLA-B51 allele analysis by the PCR-SBT method and a strong association of HLA-B5101 with Japanese patients with Behçet's disease *Tissue Antigens*. 2001;58:181-4.
9. Takeno M, Kariyone A, Yamashita N, Takiguchi M, Mizushima Y, Kaneoka H, Sakane T: Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behçet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. *Arthritis Rheum*. 1995;38:426-33.
10. Gül A, Hajeer AH, Worthington J, Barrett JH, Ollier WE, Silman AJ: Evidence for linkage of the HLA-B locus in Behçet's disease, obtained using the transmission disequilibrium test. *Arthritis Rheum*. 2001;44:239-40.
11. Alpsoy E, Yılmaz E, Savas A, Coskun M, Yegin O: HLA antigens and linkage disequilibrium patterns in Turkish Behçet's patients. *The Journal of Dermatology* 1998;25:158-62.
12. Gül A, Hajeer AH, Worthington J, Ollier WE, Silman AJ: Linkage Mapping of a Novel Susceptibility Locus for Behçet's Disease to Chromosome 6p22-23. *Arthritis Rheum* 2001;44:2693-6.
13. Park KS, Park JS, Nam JH, Bang D, Sohn S, Lee ES: HLA-E\*0101 and HLA-G\*010101 reduce the risk of Behçet's disease. *Tissue Antigens*. 2007;69:139-44.
14. Ahmad T, Wallace GR, James T, Neville M, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Armuzzi A, Crawshaw J, Fortune F, Walton R, Stanford MR, Welsh KI, Marshall SE, Jewell DP: Mapping the HLA association in Behçet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms? *Arthritis Rheum* 2003;48:807-13.
15. Akman A, Sallakcı N, Coşkun M, Bacanlı A, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O: TNF-alfa gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *British Journal of Dermatology* 2006;155:350-6.
16. Mizuki N, Ota M, Kimura M, Ohno S, Ando H, Katsuyama Y, Yamazaki M, Watanabe K, Goto K, Nakamura S, Bahram S, Inoko H: Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1298-303.
17. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Goto K, Nakamura S, Bahram S, Ohno S, Inoko H: Association analysis between the MIC-A and HLA-B alleles in Japanese patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1999;42:1961-6.
18. Wallace GR, Verity DH, Delamaine LJ, Ohno S, Inoko H, Ota M, Mizuki N, Yabuki K, Kondiatis E, Stephens HA, Madanat W, Kawawati CA, Stanford MR, Vaughan RW: MIC-A allele profiles and HLA class I associations in Behçet's disease. *Immunogenetics* 1999;49:613-7.
19. Coskun M, Bacanlı A, Sallakcı N, Alpsoy E, Yavuzer U, Yegin O: Specific interleukin-1 gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet' disease. *Experimental Dermatology* 2005;14:124-9.
20. Akman A, Ekinci NC, Kacaroglu H, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O: Relationship between periodontal findings and specific polymorphisms of interleukin-1alpha and -1beta in Turkish patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* 2008;300:19-26.



21. Karasneh J, Hajeer AH, Barrett J, Ollier WE, Thornhill M, Gul A: Association of specific interleukin 1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behçet's disease. *Rheumatology* 2003;42:860-4.
22. Duymaz-Tozkir J, Yilmaz V, Uyar FA, Hajeer AH, Saruhan-Direskeneli G, Gul A: Polymorphisms of the IL-8 and CXCR2 genes are not associated with Behçet's disease. *J Rheumatol*. 2005;32:93-7.
23. Yanagihori H, Oyama N, Nakamura K, Mizuki N, Oguma K, Kaneko F: Role of IL-12B promoter polymorphism in Adamantiades- Behçet's disease susceptibility: An involvement of Th1 immunoreactivity against Streptococcus Sanguinis antigen. *J Invest Dermatol*. 2006;126:1444-7.
24. Sallakci N, Bacanli A, Coskun M, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O: CTLA-4 gene 49 A/G polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30:546-50.
25. Nam EJ, Han SW, Kim SU, Cho JH, Sa KH, Lee WK, Park JY, Kang YM: Association of Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms With Behçet Disease in a Korean Population. *Human Immunol*. 2005;66:1068-73.
26. Boiardi L, Salvarani C, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, Salvi F, Malatesta R, Govoni M, Trotta F, Filippini D, Paolazzi G, Nicoli D, Farnetti E, Macchioni L: Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behçet's Disease. *J Rheumatol* 2001;28:1283-7.
27. Salvarani C, Boiardi L, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, Salvi F, Malatesta R, Govoni M, Trotta F, Filippini D, Paolazzi G, Nicoli D, Farnetti E, Macchioni P: Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease. *J Rheumatol* 2002;29:535-40.
28. Yalcin B, Atakan N, Alli N: The functional role of nuclear factor kappa-kappaB1 -94 ins/del ATTG promoter gene polymorphism in Behçet's disease: an exploratory study. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:629-33.
29. Imirzalioglu N, Dursun A, Tastan B, Soysal Y, Yakicier MC: MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 2005;34:56-8.
30. Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H: MEFV mutations are increased in Behçet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:35-7.
31. Fei Y, Webb R, Cobb BL, Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G, Sawalha AH: Identification of novel genetic susceptibility loci for Behçet's disease using a genome-wide association study. *Arthritis Res Ther* 2009;11:66.
32. Eglin RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH: Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet* 1982;2:1356-61.
33. Lehner T: The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 1997;14:21-32.
34. Studd M, McCance DJ, Lehner T: Detection of HSV-1 DNA in patients with Behçet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol* 1991;34:39-43.
35. Lee ES, Lee S, Bang D, Sohn S: Herpes simplex virus detection by polymerase chain reaction in intestinal ulcer of patients with Behçet's disease. In: Melasma Hamza, ed. *Proceedings of the 7th International Conference on Behçet's Disease*. Tunis, Tunisia: Pub Adhona 1997;71-4.
36. Baskan EB, Yilmaz E, Saricaoglu H, Alkan G, Ercan I, Mistik R, Adim SB, Goral G, Dilek K, Tunali S: Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:186-90.
37. Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu Y, Miura Y: Immunological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum-like eruptions in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1985;113:303-12.
38. Isogai E, Ohno S, Takehashi K: Close association of Streptococcus sanguis uncommon serotypes with Behçet's disease. *Bifidobact Microflora* 1990;9:27-41.
39. Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K, Ohno S: Induction of Behçet's disease symptoms following dental treatment and streptococcal antigen skin test. *J Rheumatol* 1988;61:1029-30.
40. Alpsoy E, Akman A: Behçet's disease: an algorithmic approach to its treatment. *Arch Dermatol Res* 2009;301:693-702.
41. Alpsoy E: Behçet's disease: treatment of mucocutaneous lesions. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:532-9.
42. Mumcu G, Ergun T, Inanc N, Fresko I, Atalay T, Hayran O, Direskeneli H: Oral health is impaired in Behçet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1028-33.
43. Akman A, Kacaroglu H, Donmez L, Bacanli A, Alpsoy E: Relationship between periodontal findings and Behçet's disease: a controlled study. *J Clin Periodontol*. 2007;34:485-91.
44. Celenligil-Nazliel H, Kansu E, Ebersole J: Periodontal findings and systemic antibody responses to oral microorganisms in Behçet's disease. *J Periodontol* 1999;70:1449-56.
45. Akman A, Sallakci N, Kacaroglu H, Tosun O, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O: Relationship between periodontal findings and the TNF-alpha Gene 1031T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:950-7.
46. Karacayli U, Mumcu G, Simsek I, Pay S, Kose O, Erdem H, Direskeneli H, Gunaydin Y, Dinc A: The close association between dental and periodontal treatments and oral ulcer course in Behçet's disease: a prospective clinical study. *J Oral Pathol Med*. 2009;38:410-5.
47. Lehner T, Lavery E, Smith R, van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T: Association between the 65-kilodalton heat shock protein, streptococcus sanguis, and the corresponding antibodies in Behçet's disease. *Infect Immun* 1991;59:1434-41.
48. Direskeneli H, Hasan A, Shinnick T, Mizushima R, van der Zee R, Fortune F, Stanford MR, Lehner T: Recognition of B-cell epitopes of the 65 kDa HSP in Behçet's disease. *Scand J Immunol* 1994;43:464-71.
49. Hamzaoui K, Ayed K, Slim A, Hamza M, Touraine J: Natural killer cell activity, interferon-gamma and antibodies to herpes viruses in patient's with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1990;79:28-34.
50. Lew W, Lee SH, Bang D, Lee S, Kim JC, Chung TH: Serum tumor necrosis factor, interleukin-1-beta and interleukin-6 levels in Behçet's disease. *Ann Dermatol* 1993;5:69-73.
51. Turan B, Gallati H, Erdi H, Gurler A, Michel BA, Villiger PM: Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol*. 1997;24:128-32.
52. Alpsoy E, Cayirli C, Er H, Yilmaz E: The levels of plasma interleukin-2 and soluble interleukin-2r in Behçet's disease; A marker of disease activity. *The Journal of Dermatology* 1998;25:513-6.
53. Mege JL, Dilsen N, Sanguedolce V, Gul A, Bongrand P, Roux H, Ocal L, Inanc M, Capo C: Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha, interleukin (IL) 6; IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behçet's disease: a comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. *J Rheumatol* 1993;20:1544-9.
54. Itoh R, Takenaka T, Okitsu-Negishi S, Matsushima K, Mizogouchi M: Interleukin-8 in Behçet's disease. *J Dermatol* 1994;21:397-404.
55. Sayinalp N, Özcebe OI, Özdemir O, Haznedaroglu IC, Dündar S, Kirazli S: Cytokines in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1996;23:321-2.
56. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessiod M, Hamza M, Ayed K: Cytokine profile in Behçet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol*. 2002;31:205-10.
57. Alpsoy E, Kodelja V, Goerdts S, Orfanos CE, Zouboulis ChC: Serum of patients with Behçet's disease induces classical (pro-inflammatory) activation of human macrophages in vitro. *Dermatology* 2003;206:225-32.
58. Sahin S, Akoglu T, Direskeneli H, Sen LS, Lawrence R: Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1996;55:128-33.
59. Sakane T: New perspective in Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 1997;14:89-96.
60. Rizzi R, Bruno S, Dammacco R: Behçet's disease: An immune-mediated vasculitis involving vessels of all sizes. *Int J Clin Lab Res* 1997;27:225-32.
61. Hirohata S, Oka H, Mizushima Y: Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon-gamma by T cells from patients with Behçet's disease. *Cell Immunol* 1992;140:410-9.
62. Nagafuchi H, Takeno M, Yoshikawa H, Kurokawa MS, Nara K, Takada E, Masuda C, Mizoguchi M, Suzuki N: Excessive expression of Txx, a member of the Tec family of tyrosine kinases, contributes to excessive Th1 cytokine production by T lymphocytes in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol*. 2005;139:363-70.

63. Li B, Yang P, Zhou H, Zhang Z, Xie C, Lin X, Huang X, Kijlstra A: T-bet expression is upregulated in active Behçet's disease. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:1264-7.
64. Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H: Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Arthritis Rheumatism* 2004;50:2291-5.
65. Fortune F, Walker J, Lehner T: The expression of gamma delta T cell receptor and the prevalence of primed, activated and IgA-bound T cells in Behçet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1990;82:326-32.
66. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Hentati F, Kahan A, Ayed K, Chabbou A, Ben Hamida M, Hamza M: Phenotype and functional profile of T cells expressing gamma delta receptor from patients with active Behçet's disease. *J Rheumatol* 1994;21:2301-6.
67. Hasan A, Fortune F, Wilson A, Warr K, Shinnick T, Mizushima Y, van der Zee R, Stanford MR, Sanderson J, Lehner T: Role of gamma delta T cells in pathogenesis and diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1996;347:789-94.
68. Lehner T: State of art in Behçet Disease. 8th International Conference on Behçet's disease 1998.
69. Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR: Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmun Rev.* 2007;6:169-75.
70. Chi W, Zhu X, Yang P, Liu X, Lin X, Zhou H, Huang X, Kijlstra A: Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet patients with active uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:3058-64.
71. Sayin N, Alpsoy E, Akman A, Büyükkara Yılmaz S, Yegin O: The role of IL-17 in activity of Behçet's disease. *Journal of Investigative Dermatology* 2009;129(Suppl 2):S99-S99.
72. Sahin S, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazici H, Akoglu T: Monocyte activity in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1996;35:424-9.
73. Nakamura S, Sugita M, Tanaka S, Ohno S: Enhanced production of in vitro tumor necrosis factor-alpha from monocytes in Behçet's disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1992;96:1282-5.
74. Treudler R, Zouboulis CC, Buttner P, Detmar M, Orfanos CE: Enhanced interaction of patients' lymphocytes with human dermal microvascular endothelial cell cultures in active Adamantiades- Behçet disease. *Arch Dermatol* 1996;132:1323-9.
75. Kiraz S, Ertenli I, Ozturk MA, Haznedaroglu IC, Celik I, Calguneri M: Pathological haemostasis and "prothrombotic state" in Behçet's disease. *Thromb Res* 2002;105:125-33.
76. Bacanlı A, Sallakci N, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O: Toll-like receptor 2 Arg753Gln gene polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:699-701.
77. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G: The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:44-8.
78. Mertens D, Koetter I, Guenaydin I, Fresko I, Yazici H, Mueller C: Expression of -defensins HNP 1-3 in Behçet's disease: Effector molecules of spontaneous and pathergy induced (papulo)pustular lesions?. *Clin Exp Rheumatol* 2004;34:93.
79. Mumcu G, Inanc N, Aydin SZ, Ergun T, Direskeneli H: Association of salivary *S. mutans* colonisation and mannose-binding lectin deficiency with gender in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:32-6.
80. Mahesh SP, Li Z, Buggage R, Mor F, Cohen IR, Chew EY, Nussenblatt RB: Alpha tropomyosin as a self-antigen in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol.* 2005;140:368-75.
81. Lee KH, Chung HS, Kim HS, Oh SH, Ha MK, Baik JH, Lee S, Bang D: Human alpha-enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2003;48:2025-35.
82. Lu Y, Ye P, Chen SL, Tan EM, Chan EK. Identification of kinectin as a novel Behçet's disease autoantigen. *Arthritis Res Ther* 2005;7:1133-9.