

Behçet hastalığı patogenezindeki yenilikler

Mehmet Yıldırım, Yıldız Kılınc, Ali Murat Ceyhan

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Isparta

Özet

Behçet hastalığı tekrarlayan oro-genital ülserler, üveit, deri ve mukoza bulguları, eklem, nörolojik, ürogenital, vasküler, intestinal ve pulmoner tutulum ile karakterize olabilen sistemik bir vaskülitir. Günümüze kadar etyolojinin aydınlatılmasına yönelik çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, hastalığın patogenezi halen kesin olarak bilinmemektedir. Bu makalede Behçet hastalığının patogenezindeki yenilikler literatür ışığında gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, etyopatogenez

Abstract

New advances in the pathogenesis of Behçet's disease

Behçet's disease is a systemic vasculitis characterized by recurrent oral and genital ulcers, relapsing uveitis, mucocutaneous, articular, neurologic, urogenital, vascular, intestinal and pulmonary manifestations. Although several etiological factors have been investigated in detail for several years, the exact pathogenesis of Behçet's disease is still unknown. In this article, new advances in the pathogenesis of Behçet's disease were reviewed in the light of the literature.

Key words: Behçet's disease, etiopathogenesis

Giriş

Behçet hastalığı (BH) tekrarlayan oral ülserler, genital ülserler ve hipopiyonlu üveit ile karakterize üçlü semptom kompleksi olarak ilk kez bir Türk dermatolog olan Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır (1–6). Günümüzde, hastalığın bu bulgularına ek olarak bazı dermatolojik, vasküler, nörolojik, lokomotor, intestinal, ürogenital ve kardiyopulmoner semptomların eşlik edebildiği remisyon ve alevlenmelerle seyreden multisistemik kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (1, 2, 5–7). BH, hem arteriyel hem de venöz sistemde çok değişik çapta ve yerleşimde damar tutulumları gösteren ve özellikle venöz tromboz eğilimi ile seyreden ancak tipik histopatolojik özelliği tanımlanamayan bir sistemik vaskülit olarak kabul edilmektedir (6, 8–10, 11).

Epidemiyoloji

Tüm dünyada ve hemen hemen her ırkta görülebilen BH, kuzey yarım kürede ve baskın olarak tarihi İpek Yolu üzerinde bulunan ülkelerde oldukça sık görülmektedir (12–14).

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Ali Murat Ceyhan
Adres: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı, Çünür, Isparta
Tel: 05056988343
Fax: 0246 237 02 40
E-mail: amuratceyhan@yahoo.com

Müracaat tarihi: 13.01.2009
Kabul tarihi: 27.04.2009

BH genellikle ikinci ve üçüncü dekattaki genç erişkinleri etkilemektedir. Önder ve ark. yaptıkları çalışmada Türk popülasyonunda BH'nin ortalama başlangıç yaşını 23,3 olarak tespit etmişlerdir (12). BH'nin erkeklerde daha sık olduğunu bildiren yayımlar mevcut olsa da yapılan son çalışmalarda hastalığın kadınlarda da erkeklere benzer sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir (2, 15). BH prevalansının en yüksek olduğu ülke Türkiye'dir (12, 16). Türkiye'de görülme sıklığına yakın olan ülkelerin başında İran ve ardından Kore ve Japonya gelmektedir (17).

Etyopatogenez

BH'nin etyopatogenezi henüz kesin olarak ortaya konamamıştır. Ancak günümüzde genetik olarak bu hastalığa duyarlı bir bireyde, uygun çevresel faktörlerin etkisiyle immün sistemin tetiklendiği ve bu süreçte endotel harabiyetinin oluştuğu ve BH'nin klinik bulgularının ortaya çıktığı kabul edilmektedir (6, 18).

Genetik ve HLA Tiplemesi

BH'nin özel bir coğrafi dağılım göstermesi, sınıf I HLA antijen ile birlikteliği ve ailesel yatkınlığın olması BH'nin patogenezinde genetik faktörlerin rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. BH'de aile

öyküsü Japon hastalarda %2–3 ve Türk ve Orta Doğu’lu hastalarda

%8–34 oranında olduğu bildirilmiştir (6, 19).

Major histokompatibilite kompleksi (MHC), 6. kromozomun kısa kolunda yer alır ve T hücrelerine antijen sunumunda görevli çok sayıda HLA’nın kodlanmasından sorumludur (10). İlk kez Japonya’dan Ohno, histokompatibilite antijeni sınıf I HLA-B5 ile BH arasındaki genetik ilişkiyi bildirmiş ve HLA-B5’in BH’ye neden olma rölatif riskinin 5 olduğunu belirtmiştir (13). HLA-B5 lokusu HLA-B51 ve HLA-B52 alellerinden oluşmaktadır ve BH ile ilişkili olan alel HLA-B51 ya da HLA-B51’in major alt tipi olan HLA-B5101 alelidir (13, 20). HLA-B5101 kuramsal olarak ‘Behçetogenik’ hastalığı indükleyen alel olarak kabul edilmekte ve farklı etnik kökenli hastalarda yapılan genetik çalışmalar HLA-B51’in BH patogenezinde doğrudan rol aldığını desteklemektedir (1, 10, 21).

Tümör nekrozis faktör (TNF)- α çeşitli inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rolü gösterilmiş olan önemli bir proinflamatuvar sitokindir. MHC ilişkili hastalıklara TNF gen polimorfizmlerinin katkısı ayrıntılı olarak araştırılmış ve ilk kez 1992’de Japon Behçet hastalarında ve daha sonra Orta Doğu’lu hastalar arasında BH ile TNF promotör bölgesindeki aleller arasında ilişki bildirilmiştir. (10, 22, 23). Mukozal immünitede önemli olan MIC (MHC class I chain related) gen ailesi ilk kez 1994 yılında tanımlanmıştır ve son zamanlarda BH ile ilişkisi gösterilmiş immünojenetik lokus olan MICA geninin (MHC sınıf I zincirine bağlı gen A) 6. kromozom üzerinde bulunan HLA-B51 aleli ile TNF- α geninin arasında lokalize olduğu bildirilmiştir (1, 6, 7, 10, 22). Isı şoku sırasında MICA moleküllerinin ekspresyonunda artış saptanmış ve MICA moleküllerinin bakteriyel peptidleri $\gamma\delta^+$ T hücrelerine sunabilme özelliklerine sahip oldukları gösterilmiştir. (7, 10, 22).

Faktör V geni 1. kromozom üzerinde yer almaktadır ve Faktör V Leiden mutasyonu pıhtılaşma sisteminin en sık kalıtsal anomalisi olarak kabul edilmektedir (10, 22). Faktör V Leiden mutasyonu idiyopatik sistemik venöz tromboz için bir risk faktörüdür ve %40’dan fazla sistemik venöz tromboz görülen BH ile de ilişkilidir (22).

İnfeksiyöz Ajanlar

BH’de bugüne kadar sadece vertikal geçiş görülürken horizontal bir geçiş gösterilememesi hastalığın infeksiyöz bulaşıcı bir hastalık olmadığını ortaya

koymaktadır (7, 18). Bunun yanısıra tüm hastalıklarda olduğu gibi, BH’nin tetiklenme ve gelişmesinde de çevresel faktör olarak infeksiyöz ajanlar sorumlu tutulmuştur (6). BH’de etiyolojide anekdotal olarak suçlanan infeksiyöz ajanlar arasında *Streptococcus spp.* (örneğin *S. sanguis*, *S. fecalis*, *S. pyogenes*, *S. salivarius*), mikobakteriler, *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, HSV, Human Herpes Virus (HHV)-6, parvovirus B19 ve hepatit A, B, C ve E virüsleri bulunmaktadır (1, 2, 6). İnfeksiyöz ajanların BH’nin patogenezinde rol aldığı histopatolojik ve istatistiksel olarak gösterilmesine rağmen bu infeksiyöz ajanlardan hiçbiri BH nedeni olarak izole edilmemiş ve kanıtlanmamıştır (1, 3).

Bugün için genel görüş BH’nin direk olarak infeksiyon sonucunda ortaya çıkan bir hastalık olmadığı ancak viral veya bakteriyel antijenlerin etkisiyle oluşan immün disregülasyona bağlı olabileceği yönündedir (7).

Isı Şoku Proteinleri ve $\gamma\delta^+$ T lenfositler

Stres proteinleri olarak da adlandırılan ısı şoku proteinleri (İŞP), tüm prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde bulunan ve infeksiyon, travma, ısı gibi çevresel faktörler tarafından indüklenebilen stresle ilişkili immünreaktif proteinlerdir (1, 6, 7). İŞP’ler, BH’nin patogenezinde suçlanan streptokok ve mikobakteriler gibi mikroorganizmalar ile ortak antijenik epitoplara sahiptirler (6, 7, 10). BH’nin etyopatogenezinde suçlanan bazı streptokokların 65-kDa İŞP içerdiğinin belirlenmesi, Behçet hastalarının serumlarında mikrobiyal 65-kDa İŞP’ye karşı IgG ve IgA tipi antikorların gösterilmesi ve mikrobiyal 65-kDa İŞP ile insan mitokondriyal 60-kDa İŞP arasında çapraz reaksiyonun saptanması, İŞP’lerin BH’nin patogenezinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir (7, 20). Mikrobiyal 65-kDa İŞP ile insan mitokondriyal 60-kDa İŞP arasındaki büyük yapısal benzerlikten dolayı bakteriyel İŞP’ye cevap veren T hücrelerinin çapraz reaktivite mekanizmaları ile otoreaktif T hücrelerini stimüle ettiği düşünülmektedir (1, 7, 24). Bu gözlemler stresin, mukozal defansın kırılmasında ve anti-İŞP reaktivitesinde önemli olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (10, 24). Günümüzde bu bulgular doğrultusunda mikrobiyal ve insan İŞP’leri arasındaki çapraz reaksiyonun, infeksiyon ile otoimmünite arasındaki bağlantıyı sağladığı düşünülmektedir (6, 10, 18).

$\alpha\beta$ -Kristalin

$\alpha\beta$ -kristalin omurgalılarda beyin, lens, çizgili kas ve böbrek gibi çeşitli dokulardan salgılanan küçük bir stres proteindir. Nörolojik tutulumu olan Behçet hastalarında, vasküler hastalıktan çok parankimal tutulumu gösteren $\alpha\beta$ -kristaline karşı serum ve serebrospinal sıvıda IgG antikor cevaplarında artış gösterilmiştir (1, 10, 24).

Self Antijenler

Retinal-S antijeni protein yapıda olup üveit ile ilgili en potent otoantijendir. İnsanda immünopatojenik olduğu bulunmuştur ve belirli üveit formlarına neden olmaktadır. Bu otoantijen deneysel otoimmün üveite neden olabilen immünolojik olarak ayrıcalıklı bir retinal antijendir ve oküler inflamatuvar hastalık için bir hedef olduğu düşünülmektedir. Bu proteine karşı immün yanıtın sadece üveite bağlı doku hasarından sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir. BH ve benzeri birçok üveitte S antijenine karşı T hücre yanıtı vardır (1, 10, 24).

Hücrel İmmün Sistem

BH'de hem periferik kanda hem de doku örneklerinde T hücre aktivasyonu gözlenmektedir (24). HLA-B51'in bağladığı antijeni yalnızca sitotoksik T hücrelerine sunabilmesi, BH'de $\gamma\delta^+$ T hücrelerinin artması, Th1 sitokin sunumunun hastalık aktivitesi ile ilişkili olması, ayrıca T hücrelerinin çeşitli viral ve bakteriyel antijenlere aşırı duyarlı olması, paterji reaksiyonunun geç döneminde T hücresinden zengin infiltrasyon izlenmesi ve siklosporin-A gibi T lenfosit fonksiyonlarını baskılayan ilaçların BH üveitinde etkili olması BH'nin patogenezinde T lenfositlere bağlı immün yanıtın önemli olduğunu göstermektedir (6, 10). BH'de immün cevapta Th1 ile Th2 lenfosit komponentleri arasındaki dengesizlik ile birlikte çeşitli sitokin profilleri ve lenfosit popülasyonlarında artış gösterilmiş ve aktif hastalıkta T hücre dengesizliğinin Th1 lenfosit cevabı yönünde olduğuna işaret edilmiştir (1, 25, 26).

BH ile ilgili yapılan çalışmalarda antijen sunan hücrelerin (APC) de patogenezinde yer alabileceğini göstermiştir. IL-12 başlıca antijen sunan hücrelerden salgılanan ve Th1 cevabını yönlendiren bir sitokindir. Aynı şekilde IL-18 de antijen sunan hücrelerde eksprese edilmekte ve özellikle IL-12 varlığında Th1 polarizasyonuna neden olmaktadır. Behçet hastalarında Th1 polarizasyonuna IL-12'nin eşlik etmesi, IL-18'in düzeyinde artış olması ve IL-1 ve IL-18 genlerinde polimorfizm saptanması antijen sunan hücrelerin de patogenezinde önemli olabileceğini düşündürmektedir (10).

Th1-Fenotip Lenfositler

Behçet hastalarında proinflamatuvar mediyatörler olarak adlandırılan IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, TNF- α ve IFN- γ 'yı üreten Th1 lenfositlerin arttığı bildirilmiştir (1, 6, 26-28). Ayrıca, Behçet hastalarında $\gamma\delta^+$ T lenfositlerinin oranının arttığı, CD25, CD69 ve CD29 gibi aktivasyon belirteçlerini eksprese ettikleri, IFN- γ , TNF- α ve IL-8 sitokin ve kemokinleri salgıladıkları ve hastaların mukokütanöz lezyonları ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (7, 10). Behçet hastalarında T hücrelerinin çeşitli antijenlere aşırı duyarlı oldukları ve primer anormalliğin, çok sayıda antijene karşı aktivasyon eşliğinin düşmesi ile sonuçlanan, T hücre sinyali iletimindeki bozukluk olduğu gösterilmiştir. İn vitro ve in vivo kanıtlar aktif Behçet hastalarından alınan lenfositlerin kendiliğinden TNF γ -, IL-6 ve IL-8 salgıladıklarını göstermiş ve nötrofil fonksiyonunu aktive ettiği bilinen bu proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerine uygun olarak aktif Behçet hastalarının serumlarında artmış olduğu bulunmuştur (1, 10).

Th2 Fenotip Lenfositler

BH ile ilişkili, Th1 sitokinler tarafından ortaya çıkarılan reaksiyonlara karşıt yanıtı veren Th2 lenfositler ve sitokinlere ilişkin sonuçlar tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda CD8⁺ T lenfosit, IL-4 ve IL-10 düzeylerinde azalma gösterilmiş iken bazı yazarlar dolaşımda bulunan CD4⁺/CD8⁺ oranında azalmaya işaret ederek, serum IL-4, IL-6, IL-10 ve IL-13 gibi Th2 sitokin konsantrasyonlarında artış ile birlikte CD8⁺ T lenfosit popülasyonundaki artışı da ortaya koymuştur (1). Ancak Th2 sitokinlerdeki bu artış Th1 polarizasyonunu dengeleme çabaları olarak yorumlanmaktadır (10, 25).

Adenozin Deaminaz (ADA)

Adenozin deaminaz, pürin katabolizmasının sitoplazmik bir enzimidir. ADA'nın biyolojik aktivitesi özellikle T hücrelerinde saptanmış ve lenfosit proliferasyonu, maturasyonu ve diferansiyasyonu için gerekli bir enzim olduğu belirtilmiştir. ADA düzeyinin T lenfositlerin aktivasyonu ve proliferasyonu ile karakterize inflamatuvar hastalıklarda arttığı bilinmektedir. ADA enzim aktivitesinin Behçet hastalarında özellikle hastalığın şiddetinin arttığı dönemde arttığı bildirilmiştir. Bu bulgu da özellikle Th1 lenfositlerin BH'nin seyrine katıldığını desteklemektedir (1).

İmmünglobülinler ve İmmün Kompleksler

BH'de, özellikle hastalığın şiddetlendiği dönemlerde, oral mukozal antijenlere karşı gösterilen ve dolaşımda bulunan immün kompleksler ile birlikte hücre aracılı sitotoksosite artışı hem Th1 hem de Th2 tip immün reaksiyonun varlığını desteklemektedir (1). Bu immün kompleksler, inflamasyon bölgesine bazı immün hücrelerin toplanması ile hastalığı tetikleyen başlıca faktörler olabilir ve Behçet hastalarının %44-60'ının serumunda IgG, IgM ve IgA tipi immün kompleksler mevcuttur (1, 7). Behçet hastalarında saptanan poliklonal B hücre aktivasyonu sonucunda oluşan immün komplekslerin nötrofil hiperaktivasyonuna neden olarak doku hasarı oluşturabileceği ileri sürülmüştür (7).

Behçet hastalarının serumlarında antiendotel hücre antikoları (AECA) farklı çalışmalarda değişik oranlarda pozitif bulunmuştur ve bu antikoların hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (7). BH'de intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijenler-1a ve b ve E-selektini içeren bu hücre yüzey moleküllerinin upregüle edildiği gösterilmiştir (1).

Nötrofiller, Monositler ve Komplemanlar (C3-C9)

BH'de aktif olan monositler, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α ve granülosit makrofaj koloni stimüle eden faktör (GM-CSF) gibi bazı proinflamatuvar sitokinleri üretirler ve olasılıkla başlıca nötrofiller yoluyla doku hasarına neden olan bu sitokinler, endotel hücreleri ile etkileşime girerek PMNL aktivasyonuna katkıda bulunurlar. Özellikle lökositleri çektiği ve aktive ettiği bilinen major kemokin olan IL-8'in hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir ve aktif Behçet hastalarında serum IL-8 düzeyinde artış gösterilmiştir. BH'de bu sitokinler vasküler geçirgenliği artırarak, nötrofil kemotaksisine neden olarak ve akut faz proteinlerini stimüle ederek hastalık patogenezinde rol oynayabilir (1, 7).

BH'de gösterilen immünolojik bozukluklardan biri de nötrofil hiperaktivasyonudur (1, 7, 10). Nötrofil hiperaktivitesinden Th1 kaynaklı IFN- γ , TNF- α , IL-8, IL-12, IL-17 ve IL-18 gibi sitokin ve kemokinlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (6).

Endotel Hücreleri, Nitrik Oksit ve İlişkili Yeni İnflamatuvar Moleküller

BH'de tüm tip ve ebatlarda vasküler tutulum gözlenmesine rağmen venöz tutulum hastalığın belirgin özelliğidir ve BH başlıca venöz tutulum ve

tromboza eğilim ile diğer vaskülitlerden ayrılmaktadır (9, 10, 18, 20, 22). BH'deki vasküler tutulum ve trombozun temelinde endotel hasarı ve endotel işlev bozuklukları bulunur. (1, 6, 29, 30). Endotel hücre disfonksiyonu vasküler geçirgenlik, lökosit migrasyonu ve trombozda önemli rol oynamaktadır (7). Prostatiklin üretiminin bozukluğu, endotel kaynaklı von Willebrand faktör, trombomodulin ve E-selektinin serum düzeylerinin yüksekliği ve fibrinolitik sistem anormallikleri, BH'deki endotel disfonksiyonunun başlıca kanıtlarıdır (6, 10, 25). Endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak da bilinen nitrik oksit (NO) vücutta en çok bulunan bir serbest oksijen radikalidir ve sitokinler, IFN- γ , lipopolisakkaritler ve endotoksin gibi immünolojik, infeksiyöz ve inflamatuvar stimuluslar ile endotel hücreleri tarafından üretilmektedir (1, 29, 31). NO immünite ve inflamasyonun önemli bir mediyatörüdür ve trombosit adezyonunun inhibisyonu ve endotelial vazorelaksasyon önemli fonksiyonlarıdır (31). Yapılan çalışmalarda aktif Behçet hastalarının serum NO metabolitlerinin düzeylerinin inaktif hastalara göre yüksek olduğu ve bu artışın hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (29, 31-33).

Yakın zamanda BH'nin seyrinde ilişkisi gösterilmiş olan çeşitli moleküller ile serum NO düzeyindeki artış açıklanabilir. İlki, BH'de yüksek düzeyde bulunan homosisteindir ve endotel hücrelerinden NO sentezini artırır, serbest oksijen radikalleri ile kemoatraktantların ekspresyonunu indükler ve IL-6, IL-8 ve TNF- α için güçlü bir indükleyicidir. İkincisi, diğer endotele spesifik sitokin olan, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'dür ve makrofajlar, aktive insan nötrofilleri, monositler ve vasküler endotelial hücreler tarafından üretilir. VEGF sistemik ve retinal vasküler endotel hücreleri üzerinde lokalize olan reseptörleri ile angiogenez, endotele bağlı vazodilatasyon ve NO üretimini kuvvetli olarak stimüle eder. Serum VEGF düzeyinin Behçet hastalarında arttığı ve bildirilen VEGF gen polimorfizmleri ile oküler hastalığın ilişkili olduğu bulunmuştur (1, 31).

Son olarak, yakın zamanlarda serum leptin düzeylerinin Behçet hastalarında yükseldiği gösterilmiştir. Leptin insan kan damarlarından ve endotel hücrelerinden eksprese edilir, inflamasyonda kritik bir rol oynar ve bozulan endotel fonksiyonunda leptin replasmanı ile düzelme görülür. TNF- α insanda serum leptin düzeyini artırır ve leptin doğrudan endotel hücrelerinden NO'nun salınımını artırmaktadır (1, 30).

Oksidatif stres, Antioksidatif Savunma ve Eser Elementler

Behçet hastalarında aşırı süperoksit anyon (O_2^-) üretimi, ADA aktivitesinde artış, ve hidrojen peroksitin (H_2O_2) indüklediği hidroksil radikal (OH) ve malondialdehit üretiminde artış gösterilmiştir. Bu durum özellikle hastalığın şiddetlendiği dönemlerde olmak üzere, nötrofil aracılı immüniteye ve reaktif oksijen türlerinin (ROT) miktarında artışa işaret etmektedir. Bunun yanında süperoksit dismutaz, glutasyon peroksidaz ve katalaz gibi endojen serbest radikalleri temizleyen enzimlerin Behçet hastalarında azaldığı bulunmuştur. (1).

Koagülasyon ve Fibrinolizis

BH'nin klinik özelliklerinden biri venöz ve arteriyel tromboz ve artmış kompanseuar fibrinolitik süreç ile aktive olan hemostatik sistemdir. Genellikle, bozulmuş fibrinoliz ile birlikte aşırı bir trombin oluşumu vardır. Koagülasyon yolağının aktivasyonunu gösteren faktörlerden trombin-antitrombin III kompleks (TAT) ve protrombin fragmant₁₊₂'nin düzeylerinin yüksek saptanması, Behçet hastalarında intravasküler trombin yapımının arttığını göstermektedir. Behçet hastalarında plazmin/ α_2 -antiplazmin (PAP) kompleksi gibi fibrinolitik sistem aktivasyonunu gösteren mediyatörlerin düzeyi de yüksek saptanmıştır (1, 10, 25).

Venöz tromboz ile ilişkili olan ve en sık görülen kalıtsal koagülasyon bozukluğu olarak aktive protein C direnci tanımlanmıştır. Aktive protein C direncinin moleküler temelini koagülasyon faktör V genindeki tek nokta mutasyonu (G1691A) olduğu gösterilmiştir (9).

BH'de fibrinojen, von Willebrand faktör (vWF), vWF antijen, ristosetin, faktör VIII, faktör IX, faktör XI, kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış ve antitrombin III ve protein S düzeylerinde azalma ya da artış gösterilmiştir. (1, 7).

Doku plazminojen aktivatörünün indüklediği fibrinolizin yeni ve potent bir inhibitörü olan trombinin aktive ettiği fibrinoliz inhibitörü (thrombin-aktivatable fibrinolysis inhibitor) (TAFI), plazmin oluşumunu azaltarak tromboz gelişmesine yakınlık yaratan bir enzimdir. TAFI plazma düzeyinin trombozu olan ile trombozu olmayan alt gruplar arasında fark olmadan tüm Behçet hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum ise BH'de yeniden trombotik bir eğilim ile sonuçlanan pıhtının lizisini zayıflatmaktadır (34).

Hiperhomosisteinemi

Homosistein (Hms), metiyonin metabolizması sırasında oluşan, sülfür içeren ve transsülfürasyon veya remetilasyon yollarından birini kullanarak metabolize olan bir aminoasittir. Artmış plazma homosistein düzeyi, sitokin aktivasyonu, LPO, damar endotel hasarı, protrombotik durum, aterotrombogenez, tromboembolizm ve sistemik ve retinal vasküler oklusif hastalık kaskadına neden olmaktadır. (1, 35, 36). Son kanıtlar Hms'nin Behçet hastalarının hiperkoagülabilite durumu ve trombotik komplikasyonlarda yeni bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. (1, 36).

Sonuç olarak BH'nin patogenezinin, genetik yakınlığı olan bireylerde, özellikle infeksiyöz ajanlar gibi çeşitli antijenik uyarılar ve çevresel faktörlerin etkisiyle hücrel ve humoral immünitede meydana gelen disfonksiyonun sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. *Surv Ophthalmol* 2005;50:297-350.
2. Onder M, Gurer MA. The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:126-36.
3. Ghate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:1-18.
4. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet sendromu. In: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O, (eds). *Dermatoloji*. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 1994; 393-9.
5. Arca E, Gür AR. Behçet Hastalığı. *T Klin J Med Sci* 2003;23:261-8.
6. Doğanavşargil E, Keser G. Behçet Hastalığı. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:80-91.
7. Boyvat A. Behçet hastalığının etyopatogenezi. *T Klin J Dermatol* 2004;1415-21.
8. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H. Behcet syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:38-42.
9. Gul A, Ozbek U, Ozturk C, Inanc M, Konice M, Ozcelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1996;35:1178-80.
10. Pay S. Behçet hastalığı: etiyoloji ve patogenezi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:10-8.
11. Reynolds N. Vasculitis in Behçet's syndrome: evidence-based review. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20(3):347-52.
12. Önder M, Gürer MA. Ülkemizde Behçet hastalığı epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3:4-7.
13. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoglu M. Behcet's

- disease in the Middle East. *Clin Dermatol* 1999;17:209-23.
14. Doğanavşargil E, Keser G, Behçet hastalığı. In: Gümüşdiş G, Doğanavşargil E, (eds). *Klinik Romatoloji*, 1. Baskı. İstanbul, Deniz matbaası, 1999; 423-39.
 15. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1999;150:488-98.
 16. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:291-311.
 17. Pamuk ÖN, Çakır N. Behçet hastalığı epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:3-9.
 18. Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:161-71.
 19. Gul A, Inanc M, Ocal L, Aral O, Konice M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000;59:622-5.
 20. Lehner T. Immunopathogenesis of Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1999;150:483-7.
 21. Durrani K, Papaliadis GN. The genetics of Adamantiades-Behçet's disease. *Semin Ophthalmol*. 2008;23(1):73-9.
 22. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behçet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1175-83.
 23. Krause I, Weinberger A. Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(1):82-7
 24. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60:996-1002.
 25. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gul A, Onoe K, Isogai E. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:1903-22.
 26. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hazma M, Ayed K. Cytokine profile in Behçet's disease patients. *Scand J Rheumatol* 2002;31:205-10.
 27. Evereklioglu C, Er H, Turkoz Y, Cekmen M. Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm* 2002;11:87-93.
 28. Ilhan F, Demir T, Türkçüoğlu P, Turgut B, Demir N, Gödekmerdan A. Th1 polarization of the immune response in uveitis in Behçet's disease. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(1):105-8.
 29. Duygulu F, Evereklioglu C, Calis M, Borlu M, Cekmen M, Ascioğlu O. Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behçet's disease: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2005;24:324-30.
 30. Evereklioglu C, Inaloz HS, Kirtak N, Doganay S, Bulbul M, Ozerol E, Er H, Ozbek E. Serum leptin concentration is increased in patients with Behçet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol* 2002;147:331-6.
 31. Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, Inaloz HS, Ozbek E, Cekmen M. Increased nitric oxide production in patients with Behçet's disease: is it a new activity marker? *J Am Acad Dermatol* 2002;46:50-4.
 32. Yıldırım M, Baysal V, Inaloz HS, Doguc D. The significance of serum nitric oxide levels in Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis. *J Dermatol* 2004;31:983-8.
 33. Yilmaz G, Sizmaz S, Yilmaz ED, Duman S, Aydin P. Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behçet disease. *Retina* 2002;22:330-5.
 34. Donmez A, Aksu K, Celik HA, Keser G, Cagircan S, Omay SB, Inal V, Aydin HH, Tombuloglu M, Doganavşargil E. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in Behçet's disease. *Thromb Res* 2005;115:287-92.
 35. Aksu K, Turgan N, Oksel F, Keser G, Ozmen D, Kitapcioglu G, Gumusdis G, Bayindir O, Doganavşargil E. Hyperhomocysteinaemia in Behçet's disease. *Rheumatology* 2001;40:687-90.
 36. Er H, Evereklioglu C, Cumurcu T, Turkoz Y, Ozerol E, Sahin K, Doganay S. Serum homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 653-7