

BEHÇET HASTALIĞINDA ETYOPATOGENEZ Etiopathogenesis of Behçet's Disease

Murat BORLU¹

Özet : Behçet hastalığı akut alevlenme ve dinlenme dönemleri ile seyreden kronik sistemik bir hastalıktır. İlk kez 1937 yılında Türk dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral aft, genital ülser ve hipopiyonlu iridosiklitten oluşan üçlü semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır. Günümüzde ise bu bulgular dışında, eklem ve damar bulgularının veya gastrointestinal sistem ve nörolojik sistem gibi diğer sistemlerle ilgili bulgularının olduğu bilinmektedir. Hastalık Akdeniz ülkeleri ve Japonya'da özellikle de tarihi İpek Yolu coğrafyasında yaşayanlarda daha siktir. Hastalık genellikle 30 yaşlarında ortaya çıkmaktadır, bununla birlikte çocukluk çağında hatta yenidoğan döneminde bildirilen vakalar bulunmaktadır. Patogenezinde enfeksiyon ajanları, immün mekanizmadaki bozukluklar ve genetik faktörlerin etkili olabileceği savunulmuştur. Behçet hastalığında bilinmeyen bir mekanizma ile immün sistemde çeşitli değişiklikler olmakta ve damar endoteli ile etkileşim sonrası vaskülit tablosu ortaya çıkmaktadır. Hastalığın etkin teşhis tedavi ve takip yöntemleri sayesinde prognozu genellikle iyidir.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, etyopatogenez, genetik

TARİHÇE

Hipokrat'tan hatta tartışmalı olsa da ondan önce zamanlardan itibaren benzer hastalar tanımlanmış olmasına ve modern tıp alanında tanımlanana kadar hastalık özelliklerini taşıyan birçok olgu bildirimini bulunmuş olmasına rağmen, Behçet hastalığı dünyada ilk kez 1937 yılında bir Türk dermatolog olan Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından; tekrarlayan oral aft, genital ülser ve hipopiyonlu iridosiklitten

Summary : Behçet's disease (BD) is a chronic multisystem disorder with unpredictable exacerbations and remissions. The Turkish dermatologist Hulusi Behçet first described it in 1937 as recurrent oral aphthous ulcers, genital ulcers, and uveitis. Today it is a well-known the disease characterized by oral aphthae, genital ulcers, arthritis, cutaneous lesions, and, ocular, gastrointestinal, neurological and other manifestations without exception. It affects mainly people living around the Mediterranean area and in Japan, especially on The Silk Road. The mean age of onset is 30 years. Children are rarely affected although neonatal cases have been reported. Infectious agents, immune mechanism, and genetic factors are implicated in the etiopathogenesis of the disease, which remains to be elucidated. The pathology of the lesions consists of widespread vasculitis. The prognosis of the disease may be improved with early diagnosis and suitable treatment.

Key words: Behçet's disease, etiopathogenesis, genetics

oluşan ayrı bir hastalık olarak tanımlanmıştır (1). Bu sendrom 1947 yılında Behçet Sendromu, Morbus Behçet veya Behçet hastalığı olarak tıp literatürüne geçmiştir. Bu nedenle son yıllarda bazı yazarlar ca kullanılan başka isimler gerçeklere uygun değildir (2). Başlangıçta üçlü semptom kompleksi olarak tanımlanan hastalığın, yıllar içinde tüm sistemleri tutabilen kronik multisistemik bir hastalık olduğu görülmüştür (3-7). Behçet hastalığı tanısı, tanı kriterleri kullanılarak

¹ Yrd.Doç.Dr.Erc.Ün.Tıp Fak. Dermatoloji AD, Kayseri

konulmaktadır (3-9).

EPİDEMİYOLOJİ

Behçet hastalığı; Akdeniz ülkeleri, orta ve uzak doğuda yaşayan toplumlarda sık görülmektedir ve bu toplumdaki sıklığı 1/10.000 – 1/1000 arasındadır. İpek yolu üzerinde bulunan bölgelerde yaşayanlarda hastalığa yakalanma sıklığının daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Ülkemizde sıklığın 8-37/10.000 olduğu bilinmektedir (6-15). Amerika'da, İngiltere'de ve Kuzey Avrupa ülkelerinde yaşayanlarda ve siyah ırkta çok daha az oranda görülmektedir (1/300.000) ve Amerika yerlilerinde hemen hiç rastlanmamaktadır (6). Hastalık genellikle 20 ile 40 yaş arasında ortalama 30 yaşlarında ortaya çıkmaktadır. Yapılan birçok çalışmada her iki cinsten de eşit olarak saptanmış, bazı çalışmalarda da erkeklerde biraz daha fazla görüldüğü, erkek ve genç hastalarda daha şiddetli bir seyri olduğu belirtilmiştir (3-7,10-16). Çocukluk çağında ve ileri yaşlarda daha nadir görülür. Çocuklarla ilgili serilerde erişkinlerdeki benzer klinik ancak daha fazla ailevi birliktelik olduğu gösterilmiştir (3,17-20). Ailevi geçiş şekli kesin olarak ortaya konamasa da birçok ailevi olgu vardır veya hastaların ailesinde tekrarlayan oral aft hikâyesi saptanabilir (21,22). Toplumda tekrarlayan oral aft prevalansı % 5 - % 60 arasındadır. Bir veya birden fazla görülebilen ve hafta veya aylar içinde tekrarlayan ağrılı oral aftlar Behçet hastalığının habercisi olabilir (3,23). Ailevi vakalar hastalıkta genetik faktörleri akla getirmekte; coğrafi dağılım ise çevresel etkenlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Almanya'da yaşayan Türklere sıklık beklenildiği gibi diğer ırklara oranla daha fazla saptanmış ancak Türkiye'de yaşayan ırkdaşlarına göre daha az risk altında oldukları görülmüştür. Benzer şekilde hastalığın Japonya'da sık olduğu bildirilirken buradan Havai ve Amerika'ya göç edenlerde daha az oranda görülmüştür. Son yıllarda Japon toplumunda görülen yeni vaka sayısı giderek azalmaktadır (24,25).

PATOGENEZ

Behçet hastalığında immünolojik faktörlerin, enflamasyon mediatörlerinin, streptokok

(Streptococcus=S.) ve herpes gibi enfeksiyon ajanlarının, organik fosfat yapısındaki pestisitlerin patogenezi de rol aldığı savunulmuş ancak tam olarak rolleri açıklanamamıştır. Birçok sistemi tutabildiği için hastalığın oluşumunda altta yatan immünolojik bozukluğun rolü olabileceği düşünülmektedir. Bugün için üzerinde durulan hipotez; genetik yatkınlığı olan kişilerde bazı mikrobiyal veya çevresel etkenler sonucunda immün sistemde değişikliklerin oluştuğu ve gelişen immünolojik değişikliklerin hastalıkta gözlenen klinik semptomlara neden olduğu yönündedir (26-28). Patogenezi de rol alan bu etkenler aşağıda açıklanmıştır.

1. Genetik özellikler: İpek yolu üzerindeki ülkelerde yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında belirgin HLA-B51 pozitifliği saptanmış, ancak batı ülkelerinde bu ilişki saptanamamıştır. HLA-B51 pozitif kişilerde negatiflere göre hastalık çıkma olasılığı Türkiye'de: 13.3, Japonya'da: 6.7, Amerika Birleşik Devletleri'nde: 1.3 tür (29,30). HLA-B51'in hastalığa yatkınlık mı oluşturduğu yoksa hastalığın şiddetine mi etkili olduğu konusu tartışmalıdır. HLA-B51 pozitifliği posteryor üveitli ve santral sinir sistemi tutulumu olanlarda oran olarak daha yüksektir. Günümüzde HLA-B5101, HLA-B5102, HLA-B5108, HLA-B5109 haplotipleri etkileri tam net olmasa da Behçet hastalığına yatkınlık oluşturan genler olarak kabul edilmektedir. Son zamanlarda MICA (major histokompatibilite antijen kompleksi sınıf I ilişkili) gen ve HLA-Cw1602 genlerin hastalığın oluşumunda ilişkili olduğu savunulmuştur (31). HLA-DR1 ve HLA-DQw1 pozitif kişilerde ise Behçet hastalığına karşı direnç olduğu düşünülmektedir (28, 32,33).

2. Mikrobiyal etkenler: Behçet hastalığında viral etiyoloji ilk olarak Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından ileri sürülmüştür. Prof. Dr. Hulusi Behçet, hastalığı ilk tanımladığında viral bir hastalık olabileceği üzerinde durmuştur (1). Bunun üzerine yapılan bazı çalışmalarda göz ve beyin dokularında virüs izole edildiği bildirilmiş ancak sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar alınamamıştır (3,34). Günümüze kadar Behçet hastalığı etyopatogenezinde sorumlu olabileceği öne sürülen

ajanlar, herpes virüsler,(tip1,2,6) streptokoklar (S. sangius, S. feacalis, S. pyogenes, S. salivarius), Parvovirus B19, Helikobakter pilori, Borelia burgdorferi, hepatit A,B,C,E'dir.

İmmünolojik çalışmalar 1970'li yıllarda viral çalışmaların önüne geçmiş ve viral çalışmalara uzun süre ara verilmiştir. Behçet hastalarında mitojenle uyarılan mononükleer hücre kültürlerinde Herpes simpleks virüs (HSV)'ünün replike olmadığı gösterilmiştir. Behçet hastalarında artmış oranda bulunan interferon (İnterferon=IFN)-alfa düzeyinin HSV enfeksiyonuna karşı koruyucu etki oluşturabileceği düşünülmüş ancak neden bu cevabın sadece HSV ye karşı olduğu anlaşılamamıştır. Hastalarda anti HSV-1 normal kontrollere göre artmış oranda saptanmaktadır ve hastalarda HSV spesifik immün kompleksler artmış bulunmaktadır. Behçet hastalarında HSV uyarımına karşı CD4⁺ ve CD8⁺ lenfosit proliferatif cevabında azalma vardır (3-6,34).Bugün için Behçet hastalığında HSV' ünün yeri direkt olarak hastalığı oluşturmaktan çok T hücre immün regülasyonuna olan etkisi ile açıklanmaktadır (35-37).

Behçet hastalarının lenfositlerinin streptokokal antijenlerle inokülasyonu ile IFN-gama, interlökin (İnterleukin=IL)-1, IL-6, IL-8 gibi polimorf nüveli lökosit (polymorphonuclear leucocytes=PMNL) aktive edici faktörlerin salgılandığı gösterilmiştir. S.sangius ve beta-hemolitik streptokoklara ek olarak S.faecalis ve S.salivarius da etyolojide suçlanmıştır. Bu dört farklı grup streptokokla veya hücre duvarlarından hazırlanan preparatla yapılan deri testinde Behçet hastalarında 48. saatte şiddetli pozitiflik saptanması ve test sonrası kısa dönemde oküler, mukokütanöz ve artritik semptomlarda artış olması da araştırmacılar tarafından çok anlamlı kabul edilmiştir (38,39). Ancak streptokokların dört farklı tipinin birden Behçet hastalığının etyopatogenezinde suçlanması çok anlamlı görünmemektedir. Ortak bir antijenik determinantın hastalıktan sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (40).

3. Stres Proteinleri: Stres ya da ısı şoku proteinleri (heat shock protein=İŞP),

mikroorganizmalarda ve hayvan dokularında bulunan immün reaktif proteinlerdir. Behçet hastalığı etyopatogenezinde üzerinde durulan dört farklı tip streptokokun da İŞP (65 kd) içerdiği gösterilmiştir. Immunoblotting ve radioassay yöntemleri ile İŞP (65 kd)'lerine karşı IgG ve IgA tipi antikolar gösterilmiştir. İnsan mitokondrial İŞP (60 kd)'nin streptokokal İŞP (65 kd) ile arasında büyük bir yapısal benzerlik ve buna bağlı antijenik çapraz reaksiyon vardır. Bu bulgu Behçet hastalarında başlangıçta İŞP (65 kd)'ne karşı gelişen immün yanıtın zaman içinde kendi İŞP (60 kd)'ne yönelebileceğini ve otoimmün mekanizmayı başlatarak Behçet hastalığındaki patolojik değişiklikleri başlatabileceğini düşündürmektedir. İŞP (65 kd)'nin 111-125, 154-172, 311-325, 219-233 peptidleri karıştırıldığında Behçet hastalarının %76'sında belirgin bir T hücre yanıtı oluşturmaktadır. Bu peptidlere karşılık gelen insan İŞP (60 kd) peptidleri daha kuvvetli reaksiyon oluşturmaktadır ve bunlardan 136-150 ve 336-351 peptidleri ile ratlarda deneysel olarak gözde otoimmün üveit oluşumunun en önemli uyarıcısı olan retinal S antijeninin oluşturduğuna benzer şekilde üveit oluşturulduğu görülmüştür (3,27,34). Son yıllarda doğal immün sistemde Th-1 sitokin salınımını indükleyen Toll-like reseptörlerin (TLR-2, TLR-4) HSP-60 ile ligand oluşturduğu gösterilmiştir (41,42). Alfa-beta kristalin bir diğer stres proteindir ve Nörobeçetli hastalarda arttığı ve parankimal tutulumun göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (43).

4. Hücresel İmmünite: Behçet hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalar özellikle hücresel immünitenin aktivasyonu ile ilgili kanıtlar ortaya koymuş olsa da son zamanlarda immün sistemdeki değişikliklerin sadece hücresel değil humoral immün değişikliklerle de ilişkili olduğunu göstermektedir. T hücre bozukluğuna ait bilgiler özellikle Th1/Th2 oranında değişiklik ve Th1 immün sistem cevabının oluşturduğu bir sitokin salınımı ve doku infiltrasyonu olduğunu açıklamaktadır. Toplam T hücre sayısında azalma olmakla birlikte dolaşımdaki T hücrelerinin CD25, HLA-DR (+) aktif T hücreleri olduğu saptanmıştır ki bu artış T hücrelerinin immunopatogenezde önemli rol oynadıklarını düşündürmektedir. Lezyonlardan alınan biyopsilerin

histopatolojik incelemesinde ise erken dönemde yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu saptanmakta iken zamanla bu hücrelerin yerini nötrofillerin aldığı görülmektedir. Erken dönemde saptanan mononükleer infiltrasyonun immunohistokimyasal incelemesi ise infiltrasyondaki lenfositlerin başlıca CD4⁺ T hücreleri olduğunu ortaya koymaktadır (3,27,28,33,34, 44-48). Son zamanlarda ortaya konan bir başka T hücre artışı da CD3 hücrelerdir ve CCR5, CCR6 ve CXCR3 kemokinler için reseptör oluştururlar. Nörobeçetli hastalarda CD3⁺ T hücrelerde CXCR3 artışı gösterilmiş, CCR5 artışının ise klinik prezantasyondan bağımsız olduğu bildirilmiştir (49,50).

Pozitif paterji testinin histopatolojik incelenmesinde ise T lenfosit ve makrofajlardan oluşan infiltrasyon görülmektedir. T lenfositlerin büyük bölümü CD45RA⁺ CD4 hücrelerdir ve yarısında HLA-DR ekspresyonu kuvvetli pozitif bulunmaktadır (34,51).

Sitokinler üzerinde yapılan çalışmalarda Th1 sitokinlerin etkisinin Behçet hastalarında ön planda olduğu düşünülmektedir. Behçet hastalarının uyarılmış T lenfositlerinden IFN-gama salınımı artmış bulunmaktadır. Dolaşımda da IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinler artmış düzeyde bulunmaktadır. TNF-alfa geni 6. kromozomda HLA genlerine yakın yer almaktadır ve bu nedenle Behçet hastalığı gibi HLA ile ilişkili hastalıklarda önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (32,48,52-55).

IL-6 da üzerinde önemle durulan diğer bir sitokindir. CD8⁺ hücelere etki ederek CD8⁺ hücre proliferasyonuna, poliklonal B hücre aktivasyonuna neden olmakta, nötrofil hiperfonksiyonuna yol açabilmektedir. Tüm bu bulguların Behçet hastalarında bulunması IL-6'nın immunopatogenezde önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Aktif nörobeçetli hastalarda serebrospinal sıvıda da IL-6 düzeyi artmış bulunmaktadır. (56).

Behçet hastalarında Th1 sitokinlerinde artış olduğunun gösterilmesi üzerine Th2 grubunda olan

ve Th1 üzerine inhibisyon görevi yapan IL-10 ve IL-12 düzeyleri ölçülmüş ve yüksek bulunmuştur. IL-10 düzeyinin, artmış Th1 sitokinlerine karşı cevap olarak arttığı düşünülmüştür (48,55).

Behçet hastalığında saptanan diğer bir bulgu da dolaşımda CD4⁺ ve CD8⁺ hücrelerinin büyük bir kısmının TCR gama-delta reseptörü taşıdığıdır. TCR gama-delta pozitif T hücreler sadece dolaşımda artmış bulunmamakta ayrıca oral aftlarda mononükleer hücre infiltrasyonunda, bronkoalveolar lavajda, serebrospinal sıvıda da artmış bulunmaktadır. Anti gama-delta antikoru kullanıldığında doz bağımlı olarak T hücre proliferasyonu inhibe olmaktadır (3,32,34,47,57). Adenozin deaminaz T hücre proliferasyonu, olgunlaşma ve farklılaşmasında etkilidir ve Behçet hastalarında arttığı gösterilmiştir (58,59).

5.Humoral İmmünite: Behçet hastalarında genellikle poliklonal olarak immunoglobulin düzeyinde artış saptanmaktadır. Kompleman düzeyleri ise normal olarak kalmaktadır. Behçet hastalarının % 44 - % 60'ında IgG, IgA, IgM tipinde immün kompleksler bulunmaktadır. Fakat spesifik antijene karşı değil heterojen yapıdadırlar. Anti HSV antikoru ve streptokokal antijenlere karşı gelişen antikolar dışında nonspesifiklerdir. Behçet hastalarında saptanan poliklonal B hücre aktivasyonu, supresör T hücre disfonksiyonu veya B hücre aktivasyonuna neden olan IL-6, IL-1 ve IL-10 gibi sitokinlerin aşırı miktarda salgılanması sonucu olabilir. Poliklonal B hücre aktivasyonu sonucu oluşan immün komplekslerin ise nötrofil hiperfonksiyonuna neden olarak doku hasarı oluşturabileceği ileri sürülmektedir (3,2 6, 34, 48, 51, 54, 56).

Klinikte oral ve genital lezyonların ön planda olması etyopatogenezde IgA'nın rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Serum IgA düzeyi yüksek bulunurken tükürükte IgA salgısı düşük bulunmuştur. Mukoza epitelinde IgA reseptörü olarak görev yapan sekretuar komponent düzeyi de azalmış bulunmaktadır. Lokal IgA eksikliğinin antijenik uyarıların vücuda girişi için açık kapı oluşturabileceği düşünülebilir. Dolaşımda saptanan Ig'lerin büyük bir kısmı Ig A tipindedir. IgA⁺B hücreleri artmış bulunmakta ayrıca T

hücrelerinde de IgA spesifik değişiklikler saptanmaktadır. Doğal öldürücü hücrelerle yapılan çalışmalarda, dolaşımda doğal öldürücü hücre sayısının arttığı ancak fonksiyonlarında belirgin azalma olduğu görülmektedir (34,60). Behçet hastalığı klasik otoantikor bağımlı hastalıklardan farklıdır, otoantikor üreten Cd5⁺, CD19⁺ B hücrelerinde artış yoktur. Genel olarak B hücre sayısında değişiklik saptanmazken aktif hastalarda CD13⁺, CD33⁺, CD80⁺ B hücrelerinde artış tespit edilmektedir.

6. Otoantikorlar: Primer vaskülitlerde üç önemli otoantikor üzerinde durulmaktadır. Bunlar anti fosfolipid antikorlar, anti nötrofil sitoplazmik antikor (antineutrophil cytoplasmic antibody=ANCA)'lar ve anti endotel hücre antikor (antiendothelial cell antibody=AECA)'lardır. Behçet hastalığında gözlenen arteriyel ve venöz trombüslerin ve nörolojik tutulumun anti fosfolipid antikorları ile açıklanabileceği düşüncesiyle çalışmalar yapılmıştır. Anti kardiyolipin antikor (anticardiolipin antibody=ACA)'larının IgM izotipinin akut enfeksiyonlarda, IgG izotipinin ise trombotik olaylarla ilişkili olduğu görülmüştür. Behçet hastalarında saptanan ACA IgM tipidir ve trombotik olaylarla korelasyon göstermemektedir (26,27,34,60,61).

ANCA pozitifliği Behçet hastalarında son derece nadirdir ve patogeneze rol oynamadığına inanılmaktadır (60,62).

AECA Behçet hastalarında %17-%50 arasında pozitifdir. Ayrıca EACA bulunan hastalarda % 80, EACA bulunmayanlarda %33 oranında aktif hastalık bulunmuştur. EACA vasküler hasarın primer sorumlusu olabileceği gibi, vasküler inflamasyon sırasında ortaya çıkan yeni determinantlara karşı da oluşabilir (60-62). Ayrıca EACA ile birlikte endotelde ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunda da artış gösterilmiştir. Günümüze kadar Behçet hastalarında diğer tanımlanan otoantijene karşı antikorlar; okside LDL (low density lipoprotein), tropomyozin, antilenfosit, immunglobulin benzeri reseptör antikorlarıdır.

Endotelin-1 (endothelin-1=ET-1), aktif Behçet hastalarında yüksektir ve dolaşımdaki düzeyi ile

hastalık aktivitesi arasında korelasyon olduğu düşünülmektedir. Ancak ET-1 düzeyindeki artışın nedenden çok bir sonuç olarak değerlendirilmesi daha doğru olacaktır. Behçet hastalarında artmış oranda saptanan IL-1, IL-6, TNF endotel hücrelerinde uyarıma neden olarak ET-1 ve Von Willebrand faktör antijeni artışına yol açabilmektedir. Behçet hastalarında ayrıca anti nükleer antikor (antinuclear antibody=ANA) ve anti düz kas antikorları az oranda da olsa bulunabilmektedir ve bu bulguların poliklonal B hücre aktivasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir (26,27,34,54,56,61,62).

7. Endotel Hücreleri, Nötrofiller ve Oksidatif

Hasar: Behçet hastalığı etyopatogenezinde damar duvarındaki hasarın oluşumunda serbest oksijen radikalleri suçlanmıştır. Behçet hastalarında artmış oksidatif stresin göstergesi olarak superoksitler, ADA, hidrojen peroksit düzeylerinde artış, anti oksidatif fonksiyonlarda azalmanın göstergesi olarak da süperoksit dismutaz (superoxide dismutase=SOD) SOD, glutasyon peroksidaz ve katalazın azaldığı bildirilmiştir (60). Behçet hastalarında PMNL hücre fonksiyonlarında, enzimatik aktivitede, (metiltransferaz, fosfolipaz A-2) kemotaksida, fagositozda ve süperoksit salınımında normale göre artış saptanmaktadır. Bununla birlikte bazı çalışmalarda Behçet hastalarında plazma SOD düzeyleri yüksek oranda bulunmakta ve bu artışın doku hasarı nedeni ile oluştuğu düşünülmüştür. Ancak mononükleer hücrelerde, T ve B lenfositlerde ise SOD düzeyi normale göre azalmış bulunmaktadır ki bu durum oksijen radikallerinin yeteri kadar ortadan kaldırılamamasına ve doku hasarının gelişimine neden olabilir (63).

Süperoksit salınımında artış ile HLA-B51 pozitifliği arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir. HLA-B51⁺ sağlıklı bireylerde nötrofillerden TNF-alfa üretimi de artmış bulunmaktadır. Ancak HLA-B51⁺ kişilerin sadece 1/1000'inde Behçet hastalığı gelişmektedir (32,34,52,53,64). Yine antioksidan sistemin kofaktörü durumundaki selenyum, demir, manganez, çinko elementlerin serum düzeylerinin düşük olduğu gösterilirken bazı çalışmalarda serum

bakır, eritrosit çinko ve manganezde düzeylerinde artma bildirilmiştir. Antioksidan vitaminlerden A,C,E ve Beta-karotenin Behçet hastalarında azalmış olduğunu ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (65-67).

Nötrofillerin endotele adezyonu incelendiğinde Behçet hastalarında nötrofillerde LFA-1 (CD11aCD18⁺) ekspresyonunda ve endotelde ICAM-1 ekspresyonunda, ayrıca P-L selektin'de artış saptanmıştır (34,68). Endotoksinler, IFN-gama gibi sitokin salınımına paralel olarak arttığı düşünülen NO'nun Behçet hastalarının serum, eritrositler ve snoviyal sıvılarında arttığı gösterilmiştir. NO'nun artmış düzeylerine paralel olarak kanda homosistein ve VEGF (vasküler endotelial growth faktör) de Behçet hastalarında artmaktadır (69,70). Leptin inflamasyon ve endotel hasarında kritik rol oynar ve endotel hücrelerinde eksprese edilir. Leptin direkt olarak NO'nun endotel hücresinden salınımına yol açmaktadır ve düzeyleri Behçet hastalarında artmıştır (71). Behçet hastalığında klinik olarak hem arteriyel hem venöz sistemde tromboz riski artmıştır. Tromboz oluşumunu artıran trombin-antitrombin-III kompleks, plazmin-antiplazmin kompleks, trombomodulin, protrombin Behçet hastalarında artmış olarak bulunmuştur. Yine Faktör V Leyden (G1691A) ve protrombin gen (G20210A) mutasyonları da artmış olarak bulunmuştur. Behçet hastalarında trombotik olaylarda etkili olduğu düşünülen fibrinojen, von Willebrand faktör, (vWF), vWF antijen, ristosetin, faktör VIII, faktör IX, faktör XI, kolesterol, trigliserid değerleri yükselmiş, antitrombin III ve protein S artmış ve azalmış olarak bildirilmiştir. Son zamanlarda üzerinde durulan bir diğer konu da Behçet hastalarında homosistein konsantrasyonunun yüksekliği ve trombotik olaylarla olan pozitif ilişkisidir. Homosistein konsantrasyonunu etkileyen metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi (MTHFR) kodlayan gen C677T de polimorfizmi yine Behçet hastalarında farklı bulunmuştur (72). Homosistein artışı endotel hasarı ve buna bağlı trombotik olayların gelişmesinde etkilidir.. Bununla birlikte Behçet hastalarında genel olarak kanama zamanları normaldir ve bir anti trombotik tedavi ve profilaksisi önerilmemektedir (34,60).

HİSTOPATOLOJİ

Behçet hastalığının histopatolojik bulguları lökositoklastik vaskülit ve nötrofilik infiltrasyonla karakterizedir. Vaskülit; nötrofillerde karyoreksis, eritrosit ekstrasvazasyonu, postkapiller venüllerde fibrinoid nekrozun görüldüğü lökositoklastik vaskülit veya daha az oranda görülen nötrofilik vasküler reaksiyon şeklindedir. Burada fibrinoid nekroz, nükleer ürünler ve eritrosit ekstrasvazasyonu yoktur. Deri lezyonlarının histopatolojisinde nötrofilik vasküler reaksiyonun daha belirgin olduğu yönünde bir fikir birlikteliği vardır. Bu nedenle folliküler lezyonların Behçet hastalığının deri bulgusu olarak tanı kriterleri arasında yer almaması gerektiği savunulmaktadır. Kronik lezyonlarda perivasküler lenfositik infiltrasyon görülebilmektedir. Paterji reaksiyonunun histopatolojik incelemesinde lökositoklastik vaskülit veya Sweet sendromunda görülen nötrofilik vasküler reaksiyon görülür. Histopatolojik bulgular Behçet hastalığının patogenezinde immün kompleks bağımlı vaskülitin rol oynadığını desteklemektedir (3-7,60).

Sonuç olarak Behçet hastalığı tanımlandığı günden bu yana 60 yıl geçmesine ve immünolojik çalışmalar 35 yıldır yoğun olarak sürdürülmesine rağmen hala hastalığın immünopatogenezi ile ilgili kesin bilgilerin elde edildiğini söylemek güçtür. Bugün için Behçet hastalığı etyopatogenezini arayan hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Behcet H. *Über rezidivierende Aphthose, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. Dermatol ochenschr 1937,105:1152-1157.*
2. Evereklioglu C. *Current Concept in the Etiology and Treatment Of Behçet Disease: reply Survey Of Ophthalmology.2005,51(2):174-175.*
3. Ghate JV, Jarizzo JL. *Behçet's disease and complex aphthosis. J Am Acad Dermatol 1999, 40 (1): 1-18*

4. Kastner DL. *Intermittant and Periodic Arthritic Syndromes in Arthritis and Allied Conditions*. William J Kopman. Williams & Wilkins 13th edition. Pennsylvania 1997, pp1291-1297.
5. Valente RM, Hall S, O'Duffy JD, Conn DL. *Vasculitic Syndromes in Textbook of Rheumatology*. Kelly WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB. WB Saunders Company fifth edition. Pennsylvania 1997, pp 1114-1116
6. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. *Behçet Sendromu*. Dermatoloji Kitabı. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. II. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 1994, ss 393-399.
7. Dilsen N. *History and development of Behçet's disease*. Rev Rhum (English Edition) 1996, 63 (7-8): 512-519.
8. *Intenational Study Group For Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's Disease*. Lancet 1990, 335 (1):1078-1080.
9. O'Neill TW, Rigby AS, Silman AJ, Barnes C. *Validation of the International Study Group criteria for Behçet's disease*. Brit J Dermatol 1994, 33 (2): 115-117
10. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Molad Y, Amit M, Weinberger A. *Mode of presentation and multisystem involment in Behçet's disease: the influence of sex and age of disease onset*. J Rheumatol, 1998, 25 (8): 1566-1569.
11. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamani PG. *Behçet's disease*. Semin Arthritis Rheum 1998, 27 (4): 197-217.
12. Borlu M, Aşçıoğlu Ö, Kartal D, Yıldız H, Ferahbaş, A, Utaş S, Aktaş E, Ukşal Ü. 1998-2005 yılları arasında takip ettiğimiz Behçet hastalarının klinik bulguları. 10. Ulusal Behçet Hastalığı Kongresi İstanbul 2006, B5:24
13. Sakane T. *New perspective on Behçet's disease*. Int Immunol 1997, 14 (1): 89-96.
14. Whallett AJ, Thurairajan G, Hamburger J, Palmer RG. *Behçet's disease: a multidisciplinary approach to clinical care*. QJM 2000, 93 (6): 385.
15. Atmaca LS, İdil A, Batioğlu F. *A descriptive study on Behçet's disease*. Acta Ophthalmol Scan 1996, 74 (4): 403-406.
16. Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Özyazgan Y, Özdoğan H, Serdaroğlu S, Ersanlı M, Ülkü BY, Müftüoğlu AÜ. *Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's disease*. Ann Rheum Dis 1984,43: 783-789.
17. Borlu M, Ukşal Ü, Ferahbaş A, Evereklioğlu C. *Clinical features of Behçet's disease*. Int J Dermatol 2006, 45:713-416.
18. Kari JA, Shah V, Dillion MJ. *Behçet's disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide*. Rheumatology 2001, 40 (8): 993-998.
19. Fam AG, Siminovitch KA, Carette S, From L. *Neonatal Behçet's syndrome in an infant of a mother with the disease*. Ann Rheum Dis 1981, 40(5): 509-512.
20. Lewis MA, Priestley BL. *Transient neonatal Behçet's disease*. Arch Dis Child 1986, 61 (8): 805-806.
21. Nishiura K, Koteke S, Ichiishi A, Matsuda H. *Familial occurrence of Behçet's disease*. Jpn J Ophthalmol 1996, 40 (2): 255-259.
22. Vaiopoulos G, Sfrikakis PP, Hatzinikalou P, Stamatelos G, Kaklamani P. *Adamantiadis- Behçet's disease in sisters*. Clin Rheum 1996, 15 (4): 382-384.
23. Main DM, Chamberlain AM. *Clinical differantitation of oral ulceration in Behçet's disease*. Brit J Rheum 1992, 31 (11): 767-770.
24. Hirohata T, Kuratsune M, Nomura A, Jimi S: *Prevalence of Behçet's syndrome in Hawaii. With particular referene to the comparison of the Japanese in Hawaii and Japan*. Hawaii Med J 1975, 34:244-246.

25. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, et al: Epidemiological features of Adamantiades- Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997, 38:411-422.
26. Emmi L, Brugnolo F, Marchione T. Pathogenesis and therapy of Behçet's disease. *Ann Ital Med Int* 1997, 2 (1): 20-25.
27. Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behçet's disease: immunological aspects. *Yonsei Med J* 1997, 38 (6): 350-358.
28. Lehner T. Immunopathogenesis of Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1999, 15 (6):483-487.
29. Gül A, İnanç M, Öcal L, et al: Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000, 59: 622-625.
30. Aygündüz M, Bavbek N, Öztürk M, et al: Serum beta 2-microglobulin reflects disease activity in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2002, 22:5-8.
31. Ota M, Mizuki N, Katsuyama Y, et al: The critical region for Behçet disease in the human major histocompatibility complex is reduced to a 46-kb segment centromeric of HLA-B, by association analysis using refined microsatellite mapping. *Am J Hum Genet* 1999, 64:1406-1410.
32. Sakane T, Miura K. Research for basic and clinical aspects of Behçet's disease. *Jpn J Clin Med* 1996, 54 (3): 870-884
33. Mizuki N, Ohno S. Immunogenetic studies of Behçet's disease. *Rev Rhum* 1996, 63 (7-8): 520-527
34. Gürler A, Boyvat A, Behçet hastalığının immunopatogenezi. II. *Ege Dermatoimmunoloji Simpozyum Kitabı. İzmir* 1997, ss 29-38.
35. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease. *Int Immunol* 1997,14 (1): 21-32
36. Sun A, Chang JG, Kao CL, Liu BY, Wang JT, Chu CT. Human cytomegalovirus as a potential etiologic agent in recurrent aphthous ulcers and Behçet's disease. *Journal of Oral Pathol Med* 1996, 25 (5): 212-218
37. Lee S, Bang D, Cho YH, Lee ES, Shon S. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* 1996, 288 (4): 179-183
38. Çalgüneri M, Ertenli I, Kiraz S, et al: Effect of prophylactic benzathine penicilline on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology* 1996, 192:125-128.
39. Çalgüneri M, Kiraz S, Ertenli I, et al: The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1996, 39:2062-2065.
40. Yoshikawa K, Kotake S, Matsuda H. Behçet's disease and streptococcal antigens. *Nippon-Rinsho Ophthalmologicae Japonicae* 1996, 100 (3): 173-180
41. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G: The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003, 21:44-48.
42. Imamura Y, Kurokawa MS, Yoshikawa H, et al: Involvement of Th1 cells and heat shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 2005, 139:371-378.
43. Celet B, Akman-Demir G, Serdaroğlu P, et al: Anti- α - β -crystallin immunoreactivity in

- inflammatory nervous system diseases. *J Neurol* 2000, 247:935–939.
44. Mochizuki M. Immunotherapy for Behçet's disease. *Int Immunol* 1997, 14 (1):49-66
 45. Esin S, Gül A, Hodara V, Jeddi-Tehrani M, Dilsen N, Konice M, Andersson R, Wigzell H. Peripheral blood Tcell expansions in patients with Behçet's disease. *Rheumatology* 2001,40 (8): 933.
 46. Freysdottir J, Lau S, Fortune F: $\gamma\delta$ T cells in Behçet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Immunol* 1999, 118:451–457.
 47. Yamashita N, Kaneko H, Kaneko S, Takeno M, Oneda K, Koizumi H, Kogure M, Inaba G, Sakane T. Role of gamma delta T lymphocytes in the development of Behçet's disease. *Clin Exp Immunol.* 1997, 107:2, 241-247.
 48. Turan B, Gallati H, Erdi H, Gürler A, Michel BA. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1997, 24 (1): 128-132.
 49. Housman H, Hamzaoui A, Ben Ghorbal I, et al: Abnormal expression of chemokine receptors in Behçet's disease: relationship to intracellular Th1/Th2 cytokines and to clinical manifestations. *J Autoimmun* 2004,23:267–273,
 50. Imamura Y, Kurokawa MS, Yoshikawa H, et al: Involvement of Th1 cells and heat shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 2005, 139:371–378.
 51. Treudler R, Zoubolis 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 (11):1323-1329.
 52. Iijima S, Otsuka F. Peripheral blood neutrophil rheology measured by micropore filtration reflects Behçet's disease activity well. *J Dermatol Sci* 1997, 15 (1): 440-508.
 53. Accardo-Palumbo A, Triolo G, Carbone MC, Ferrante A, Ciccia F, Giardina E. Polymorphonuclear leukocyte myeloperoxidase levels in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2000, 18 (4): 495-498.
 54. Şahin S, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazıcı H, Akoğlu T. Monocyte activity in Behçet's disease. *Brit J Rheumatol* 1996, 35 (5): 424-429.
 55. Sayınalp N, Özcebe OI, Özdemir O, Haznedaroğlu IC, Dündar S, Kirazlı S. Cytokines in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1996,23 (2): 321-322.
 56. Hirohata S, Isshi K, Oguchi H, Ohse T, Haraoka H, Takeuchi A, Hashimoto T. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behçet's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1997, 82 (1): 12-17.
 57. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Hentati F, Kahan A, Ayed K, Chan Ben Hamida M, Hamza M. Phenotype and functional profile of T cells expression gamma delta receptor from patients with active Behçet's disease. *J Rheumatol* 1994,21(12): 2301-2306.
 58. Erkalıç, K, Evereklioğlu C, Çekmen M, et al: Adenosine deaminase enzyme activity is increased and negatively correlates with catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in patients with Behçet's disease: original contributions/clinical and laboratory investigations. *Mediators Inflamm* 2003, 12:107–116.
 59. Köse K, Yazıcı C, Aşçıoğlu Ö. The evaluation of lipid peroxidation and adenosine deaminase

- activity in patients with Behçet's disease. *Clin Biochem* 2001, 34:125–129.
60. Evereklioglu C. *Current Concepts in the Etiology and Treatment of Behçet Disease. Survey Of Ophthalmology*.2005, 50(4):297-350.
 61. Taylor PV, Chamberlain MA, Scott JS. Autoreactivity in patients with Behçet's disease. *Brit J Rheumatol* 1993,32 (10): 908-910.
 62. Burrows NP, Zhao MH, Norris PG, Lockwood CM. ANCA associated with Behçet's disease. *J Roy Soc Med* 1996, 89 (1): 47-48.
 63. Evereklioglu C, Çekmen M, Özkiris, A, et al: The pathophysiological significance of red blood cell nitric oxide concentrations in inflammatory Behçet's disease. *Mediators Inflamm*, 2003,12:255–256.
 64. Chen KR, Kawahara Y, Miyakawa S, Nishikawa T. Cutaneous vasculitis in Behçet's disease: a clinical and histopathologic study of 20 patients. *J Am Acad Dermatol* 1997, 36 (5) Pt1: 689-696.
 65. Erel A, Özsoy E, Biberoglu G, et al: Serum levels of vitamins A, C, and E, beta-carotene, selenium, and zinc in patients with Behçet's disease: a controlled study. *Biol Trace Elem Res* 2003, 95:97–106.
 66. Kökçam I, Naziroglu M: Effects of vitamin E supplementation on blood antioxidants levels in patients with Behçet's disease. *Clin Biochem* 2002, 35:633–639.
 67. Noyan T, Şahin I, Şekeroğlu MR, Dülger H: The serum vitamin C levels in Behçet's disease. *Yonsei Med J* 2003, 44:771–778.
 68. Borlu M, Asçioğlu O, Uksal U, Utas S. ICAM-1 Levels in Behçet's Disease and Correlation with Disease Activity Abstracts of the 11th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Blackwell science Prague 2001; Free Communications FC5-5.
 69. Duygulu F, Evereklioglu C, Çalis, M, et al: 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(4):324-330.
 70. Bouloumie' A, Schini-Kerth VB, Busse R: Vascular endothelial growth factor up-regulates nitric oxide synthase expression in endothelial cells. *Cardiovasc Res* 1999,

