

DERLEME

Behçet Hastalığı'nın Etiopatogenezi

Ayten YAZICI

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bölümü, Sakarya.

ÖZET

Behçet hastalığı (BH), arter ve venlerde küçük ve büyük damarları etkileyen, etyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmeyen sistemik bir vaskülitir. Birçok viral ve bakteriyel nedenler detaylı olarak araştırılmış olup mikroorganizmaların tetikleyici rol oynadıkları ya da çapraz reaktif antijenler gibi (ısı şok proteinleri gibi) self antijenlerle etkileştikleri yaygın olarak kabul edilmektedir. BH ile en güçlü ilişkili gösterilen genetik risk faktörü insan lökosit antijeni (HLA)-B51'dir. IL1, faktör V ve ICAM-1, KIR ve e NOS gibi MHC bölgesi dışındaki diğer genlerin patogenezi rol oynayabileceği düşünülmektedir. Sadece HLA-B51'in hastalık patogenezi ile direk ilişkili olduğu, diğerlerinin ise HLA-B51 ile güçlü linkage disequilibrium (bağlantı dengesizliği)'a sahip olduğu kabul edilmektedir. BH'lı hastalarda doğal ve edinsel immunitede birçok anormallikler tespit edilmiştir. Aktive nötrofiller hem kendilerini hem de Th1 hücrelerini uyaran bazı sitokinleri salgırlar. Bu derlemede BH'nın patogenezi dikkat çekip olası nedenler tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Behçet Hastalığı. Patogenez. Vaskülit.

Etiopathogenesis of Behçet's Disease

ABSTRACT

Behçet's disease (BD) is a vasculitis with an unknown etiology and pathogenesis affecting the small and large vessels of the venous and arterial systems. Although several viral and bacterial causes have been investigated in detail for several years, of late it is widely accepted that microorganisms may play a role as a trigger, or as a cross-reactive antigens that interfere with self-antigens, such as heat-shock proteins. The genetic risk factor most strongly associated with BD is the human leukocyte antigen (HLA)-B51 allele. Some other genes such as IL-1, Factor V and ICAM-1, KIR and eNOS assumed to take a part in the pathogenesis are settled out of the MHC region. However, it has been accepted that, only HLA-B51 is directly related with pathogenesis of the disease, and others have strong linkage disequilibrium with HLA-B51. In patients with BD, several abnormalities in innate and acquired immunity were detected. Activated neutrophils secrete some cytokines, which prime themselves and also stimulate Th1 cells. In this review, we focus on the pathogenesis of BD and discuss the potential contributors.

Key Words: Behçet's Disease. Pathogenesis. Vasculitis.

Behçet hastalığı (BH), etyolojisi tam olarak bilinmeyen remisyona ve alevlenmelerle seyreden, kronik, multisistemik bir vaskülitir. İlk olarak 1937 yılında Profesör Doktor Hulusi Behçet tarafından oral aftlar, genital ülserasyonlar ve hipopiyonlu iridosiklit şeklinde tanımlanmıştır^{1,2}.

BH tüm dünyada görülebilmekle birlikte Akdeniz'den Japonya'ya kadar uzanan ve İpek yolu ülkeleri olarak adlandırılan ülkelerde daha siktir^{3,4}. 80-420/100.000 görülme sıklığıyla en sık Türkiye'de görülürken 1-3/100.000 görülme sıklığıyla en az Amerika Birleşik Devletlerinde görüldüğü bildirilmiştir⁵⁻⁸.

Epidemiyolojik faktörler, hastalığın sıklığını etkilediği gibi klinik seyir ve organ tutulumunu da etkiler. Örneğin, gastrointestinal sistem (GIS) tutulumu, Japonya'da sık görülmekte ve ciddi sorunlara yol açmakta iken Türkiye'deki olgularda nadir görülmektedir^{2,5,9}.

BH en sık 20-40 yaşları arasında ortaya çıkmakta, tanı genellikle 3. dekatta konulmaktadır. Daha genç ve daha ileri yaşlarda tanı konulması nadirdir. Ülkemizde ortalama başlangıç yaşı 27.8 olarak bildirilmiştir^{3,6,9-12}. BH'nın çocukluk çağında ortaya çıkması nadirdir. Çocuklarda çoğunlukla 7-13 yaş arasında klinik bulguların ortaya çıktığı gösterilmiştir. Çocukluk çağında başlayan BH'da klinik bulgular erişkinlerden farklı değildir^{10,13-15}.

Önceleri hastalığın erkeklerde daha sık olduğu söylenirken son dönemlerde hastalığın her iki cinsi de eşit oranda etkilediği bildirilmektedir. Bununla birlikte cinsiyet dağılımı bölgesel farklılıklar göstermektedir. İlk çalışmalarda ülkemizde erkeklerin daha sık etkilendiği bildirilmiş olmasına rağmen son yıllarda yapı-

Geliş Tarihi: 10.01.2013
Kabul Tarihi: 14.06.2013

Dr. Ayten Yazıcı
Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Romatoloji Bölümü, Sakarya.
Tel: 0264 255 21 06
e-Posta: burakdefy@hotmail.com

lan çalışmalarda erkek-kadın oranının neredeyse birbirine eşit olacak şekilde (E/K:1.03) değiştiği bildirilmiştir^{11,16,17}. Bununla birlikte Amerika kıtasında, Çin, Singapur ve özellikle Kore kaynaklı serilerde kadınların; Ortadoğu, Akdeniz ve Avrupa kaynaklı serilerde ise erkeklerin daha fazla olduğu bildirilmektedir^{11,16,17}.

Cinsiyet, BH'nın klinik bulgularını ve prognozunu da etkileyen bir faktördür. Türkiye'den bildirilen serilerde eritema nodozumun kadınlarda daha sık gözlemlendiği bildirilmektedir^{6,17}. Bunun yanında, hastalıkla ilişkili mortalite ve morbidite, genç erkeklerde belirgin olarak artmıştır. Yine Türkiye'den bildirilen farklı serilerde, erken yaşta hastalık başlangıcı ve erkek cinsiyetin daha şiddetli hastalık seyri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^{3,18}.

Hastalık aynı ailede birden fazla kişiyi etkileyebilir. Ailesel olgular daha çok Türkiye ve Japonya'da bildirilmiş olup^{10,19} aile hikayesi pozitifliği Türkiye ve Orta doğu ülkelerinde ortalama %8-34, Japon hastalarda %2-3 oranında görülmektedir. Çocukluk çağı olgularının ailesel olma ihtimali daha yüksektir^{10,13-15}.

BH'nın prevalansı ile ilgili birçok çalışma yapılmış olup bu yayınlarda etnik köken dışında genetik ve çevresel faktörlerin de hastalığın sıklığını etkilediği bildirilmektedir. Ailesel olgular bildirilmesine rağmen Mendelyan genetik geçiş söz konusu değildir. Ama BH'nın insan lökosit kaynaklı antijen-B51 (Human leukocyte antigen: HLA) ile ilişkisi çok iyi bilinmektedir ve birçok etnik grupta araştırılmıştır. Hastalığın sık olduğu ülkelerde HLA-B51 sıklığı da artmıştır^{6,10,20}.

1. Behçet Hastalığının Etiyopatogenezi

BH'nın etiyopatogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik olarak duyarlı bireylerde çevresel faktörlerle tetiklenen yoğun inflamatuvar yanıt sonucu hastalığın ortaya çıktığı yaygın olarak kabul edilen görüştür^{20,21}.

Genetik Özellikler

BH'nın patogenezinde rol oynadığı düşünülen HLA-B51, majör histokompatibilite kompleks sınıf I zincir ilişkili gen A (MICA), TNF gibi genler majör histokompatibilite kompleks (MHC) bölgesinde yer almaktadır^{22,23}.

HLA-B5 ve onun bir alt grubu olan HLA-B51 antijeni MHC 6. kromozomda yer alır. HLA-B51 antijeni, T hücrelerine antijen sunumundan sorumlu çok sayıda HLA'nın kodlanmasından sorumludur. BH ile sınıf I HLA kompleksine ait olan HLA-B5 arasındaki genetik ilişki ilk olarak 1982 yılında Ohno ve ark.'ları tarafından bildirilmiştir²⁴. Etnik gruplar arasında fark olmakla birlikte sağlıklı bireylerde %20 oranında HLA-B51 lokusu saptanmaktadır. BH olan bireylerde ise bu oran %50-80'lere kadar ulaşmaktadır. BH ile

HLA-B51 arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmesine karşın bu genin patogeneizde doğrudan mı rol oynadığı, yoksa bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium) şeklinde güçlü bir birliktelik mi olduğu kesin olarak bilinmemektedir^{21,25}.

Son dönemlerde yapılan tüm genom çalışmalarında HLA-B51 dışında başka HLA bölgeleri ile de BH arasında ilişki gösterilmiştir^{26,27}. Bu çalışmalarda ayrıca IL10 ve IL23R/IL12RB2 genlerindeki değişikliklerin BH predispozisyonun yol açtığı bildirilmektedir²⁷. Ayrıca kodladığı proteinin fonksiyonu bilinmese de UBCA2 ile BH arasında genetik bir ilişki olduğu bildirilmektedir²⁸.

TNF inflamasyonla seyreden hastalıklarda rol oynayan önemli bir proinflamatuvar sitokindir. TNF loküsü HLA-B'ye yakın olan HLA sınıf 3 bölgesinde yer alır. TNF polimorfizmlerinin MHC ile ilişkili hastalıkların patogenezinde katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Bu polimorfizmlerden TNFB2'nin BH'da daha sık olduğu ve göz tutulumunda kötü prognoz ile birlikte olduğu saptanmıştır. Ancak TNFB2'nin HLA-B51'den bağımsız olmadığı, güçlü "linkage disequilibrium" şeklinde birliktelik gösterdiği tespit edilmiştir^{21,29}.

Mikrobiyal Etkenler

Çevresel faktörler arasında en çok enfeksiyöz ajanlar suçlanmaktadır. BH etiolojisinde hepatit viruslerden parvovirüs B19'a kadar birçok virüs suçlanmıştır. Ancak sadece Herpes simpleks virüsü (HSV) ile olası bir birliktelik gösterilmiştir³⁰.

BH'lı hastaların %70'inde oral aftöz lezyonların ilk bulgu olması, diş tedavilerinden sonra lezyonların artması ve penisilin tedavisinden sonra bazı klinik bulguların azalmasından dolayı oral floranın patogeneizde rolü olabileceği düşünülmüştür³⁰⁻³². Ancak günümüzde viral ve bakteriyel antijenlerin doğrudan BH'ya neden olmadığı düşünülmektedir.

Isı Şok Proteinleri (Heat shock protein: HSP)

HSP, infeksiyon, hipoksi, travma, ilaç toksisitesi gibi stres durumlarında üretilen ve hücre içi proteinleri denatüre olmaktan koruyan, hem mikroorganizmalarda ve hem de hayvan dokularında bulunan immün reaktif proteinlerdir. BH'lı hastalarda eritema nodosum ve mükokutanöz üserlerler gibi aktif lezyonlarda epidermal bölgede yoğun şekilde HSP60'ın eksprese olduğu gösterilmiştir³³. HSP60 dışında diğer bazı HSP'lerin de BH patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Benzer şekilde anti-HSP70 antikorları da BH'lı hastalarda yüksek saptanmış ama patogeneze ile ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır^{34,35}.

Hücrel ve Hümorale İmmünite

BH'nın patogenezinin açıklamak ve hastalığın aktivasyonunu değerlendirmek amacı ile günümüze kadar pek çok kemokin, sitokin ve bunların reseptörleri

Behçet Hastalığı

araştırılmıştır. TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-8, IL-12, soluble IL-2 reseptörü (sIL-2R), TNF reseptörü (TNFR) bunlardan bazılarıdır. Hasta serumlarında özellikle aktif dönemde sIL-2R'nin artmış, T lenfositlerinde yüksek afiniteli IL-2 ekspresyonunun ise azalmış olduğu bildirilmiştir³⁶. Bu sitokinlerin yanı sıra Th1 polarizasyonunda rol oynayan serum IL-18 düzeyinin de yüksek olduğunu ve klinik bulgularla bu yüksekliğin korele olduğunu bildirmişlerdir³⁷. Musabak ve ark'larının çalışmaları da bunu destekler niteliktedir³⁸. Aynı yazarlar bronkoalveolar lavajda IL-18 mRNA düzeylerini ve IFN- γ indüksiyonunu yüksek saptamışlar ve BH'nın lokal inflamasyonunda IL-18'in rol alabileceğini bildirmişlerdir³⁹. Bu sitokinler BH patogenezinde belirli oranlarda bir role sahip olsalar da hepsi son derece nonspesifiktir ve immün bozuklukla seyreden pek çok hastalıkta serum düzeyleri yüksek saptanmaktadır. Bu nedenle günümüzde bu sitokin ve kemokinler tanı ya da takipte kullanılmamaktadır.

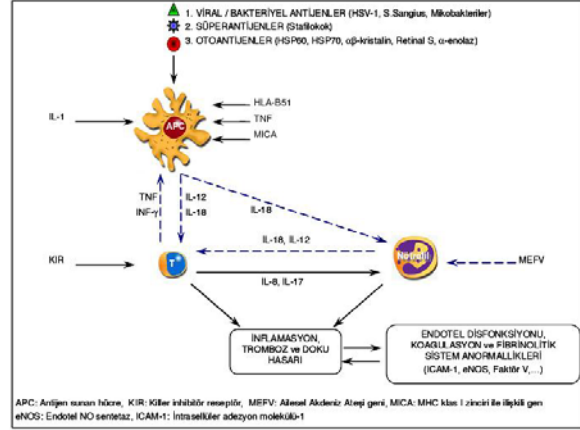
Aktif Behçet hastalarında Th1 hücre sıklığında artış olduğu ve bunun patogenezde önemli bir rol oynadığı gösterilmekle birlikte Th2 kaynaklı IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi sitokin düzeylerinin yüksek bulunduğunu bildiren çalışmalar da vardır. Ancak bu Th1 polarizasyonunu dengeleme çalışmaları olarak yorumlanmaktadır^{17,40-42}.

IL-6 üzerinde önemle durulan bir sitokindir. IL-6 makrofajlardan, B ve T hücrelerinden salgılanmaktadır ve CD8+ hücelere etki ederek CD8+ hücre proliferasyonuna, poliklonal B hücre aktivasyonuna neden olmakta ve nötrofil hiperfonksiyonuna yol açabilmektedir^{36,37,43,44}. Tüm bu bulguların Behçet hastalarında bulunması IL-6'nın immunopatogenezde önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Aktif nörobehçetli hastalarda serebrospinal sıvıda da IL-6 düzeyi artmış bulunmaktadır^{45,46}.

IL-12 başlıca Antijen sunan hücrelerden (APC) salgılanan ve Th1 yanıtını yönlendiren bir sitokindir. Yine IL-18 de APC'den eksprese edilmekte ve özellikle IL-12 varlığında Th1 polarizasyonuna neden olmaktadır. BH'lı hastalarda Th1 polarizasyonuna IL-12'nin eşlik etmesi, IL-18 düzeylerinin yüksek bulunması, IL-1 ve IL-18 genlerinde polimorfizm saptanması APC'nin de patogenezde önemli olabileceğini düşündürmektedir⁴⁷.

BH'da gösterilen diğer bir immünolojik bozukluk da nötrofil hiperaktivasyonudur. BH'da nötrofil fonksiyonlarında (kemotaksis, fagositoz, serbest oksijen radikallerinin yapımı ve miyeloperoksidaz ekspresyonu gibi..) artış ve CD11a, CD10 ve CD14 gibi aktivasyon markerlarında up-regülasyon gösterilmiştir³⁸. BH'da nötrofil hiperaktivasyonunda T hücrelerinin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. BH'nın immunopatogenezini şekil 1'de özetlenmiştir. T hücrelerinin birçok antijene karşı aşırı duyarlılığı patogenezde kritik rol oynamaktadır. Aktiflenmiş nötrofiller de salgıladıkları IL-12 ve IL-18 ile hem kendilerini prime ederler hem de Th1 hücrelerini uyarırlar. APC, Th1 ve

nötrofiller arasındaki bu ilişki BH'daki immün yanıtın temelini oluşturur⁴⁸.



Şekil 1: Behçet Hastalığı'nın immünopatogenezini.

1.5. Otoantikorlar

Endotel hücrelerine karşı oluşan non-litik antikorlar hem damar tutulumu olan hem de damar tutulumu olmayan Behçet hastalarında sıklıkla gösterilmiştir. Anti endotelial hücre antikoru (AECA) Behçet hastalarında %17-%50 arasında pozitifdir. Ayrıca AECA bulunan hastalarda %80, AECA bulunmayanlarda %33 oranında aktif hastalık bulunmuştur. AECA vasküler hasarın primer sorumlusu olabileceği gibi, vasküler inflamasyon sırasında ortaya çıkan yeni determinantlara karşı da oluşabilir. Ayrıca AECA ile birlikte endotelde ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunda da artış gösterilmiştir^{25,41,49-52}.

2. Behçet Hastalığının Klinik Özellikleri

BH, klinik bulguları çok geniş bir yelpazede yer alan ve önceden tahmin edilemeyen alevlenme ve remisyonlarla seyreden bir hastalıktır. Klinik bulguların sıklıkları coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermekle birlikte oral ülserler, genital ülserler, deri belirtileri, göz belirtileri ve eklem bulguları hastalığın görüldüğü tüm ülkelerde en sık saptanan semptomlardır. BH'da görülebilecek klinik bulguların sıklığı şöyle bildirilmiştir^{5,17};

- Oral ülserler (%97-99)
- Genital ülserler (%85)
- Genital skar (%50) (erkeklerde daha sık)
- Papülopüstüler lezyonlar (%85)
- Eritema nodozum (%50)
- Paterji testi pozitifliği (%60) (Akdeniz ülkelerinde ve Japonlar'da daha sık)
- Üveit (%50)
- Artrit (%30-50)
- Yüzeysel tromboflebit (%25)

- Derin ven trombozu (%5)
- Arteryel oklüzyon (anevrizma) (%4)
- Nörolojik tutulum (%5)
- Epididimit (%15)
- Gastrointestinal tutulum (%1-30) (Japonlar'da daha sık)

3. Behçet Hastalığının Tanısı

Kabul edilmiş spesifik bir diagnostik laboratuvar testi veya histolojik bulguları olmayan BH'da tanı, Uluslararası BH Çalışma Grubu'nun 1990'da kabul edilen tanı kriterleri esas alınarak konulur (Tablo I). Bu kriterlerin duyarlılığı %91, özgüllüğü ise % 96'dır⁵³.

ISG kriterlerine göre BH tanısı koyabilmek için tekrarlayan oral ülserlere ek olarak diğer kriterlerden en az ikisinin de bulunması gereklidir. Fakat hastaların %3 kadarında oral aft olmayabileceği akılda tutulmalıdır⁵⁴.

Hastalığa spesifik laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte hafif derecede kronik hastalık anemisi, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP)'de artma gibi nonspesifik laboratuvar aktivite bulguları da tespit edilebilir. Düşük özgüllük ve duyarlılık nedeni ile tanıda HLA tiplemesinin kullanılması faydalı değildir. Ancak tanıda ortada kalınmış bazı vakalarda ayırıcı tanıyı kolaylaştırmak amacı ile yapılabilir^{3,55}.

Tablo I- Uluslararası Çalışma grubu'nun BH Tanı Kriterleri⁵³.

Tekrarlayan oral Aftlar	Yılda en az 3 kez tekrarlayan, doktor tarafından gözlenen veya hasta tarafından bildirilen minör, majör veya herpetiform aftlar
Tekrarlayan genital Ülserler	Doktor tarafından gözlenen veya hasta tarafından bildirilen ülser veya skatris
Göz lezyonları	Oftalmolog tarafından tanı konmuş inflamatuvar göz hastalığı (ön üveit, arka üveit, vitreusta hücre varlığı veya retinal vaskülit)
Deri lezyonları	Doktor tarafından gözlenen veya hasta tarafından bildirilen eritema nodozum, psödofolikülit, steroid tedavisi olmayan puberte sonrası hastalarda doktor tarafından gözlenen papülopüstüler lezyonlar veya akneiform nodüller
Pozitif paterji testi	24-48. saatte doktor tarafından testin pozitif yorumlanması

4. Behçet Hastalığının Prognozu

BH önceden tahmin edilemeyen nöksler ve remisyonlarla seyreden bir tablodur. Genellikle ilk 4. dekattan sonra klinik aktivitesinde ve tekrarlama sıklığında azalma görülür. Birçok hastada zamanla tam remisyon gözlenir. Hastalık gençlerde ve erkeklerde daha ağır seyretme eğilimindedir^{3,5,17}.

Morbidite göz ve nörolojik tutulumu olan Behçet hastalarında oldukça yüksektir. Yapılan bir çalışmada BH'da mortalite %9.8 olarak bildirilmekte^{6,18} ve bu mortalite başlıca büyük damar tutulumuna ve nörolojik tutulumla ilgili olarak görülmektedir^{17,18,56}.

5. Behçet Hastalığının Tedavisi

BH'nın tedavisinde amaç semptomların ortadan kaldırılması, inflamasyonun erken dönemde baskılanarak kalıcı organ hasarının önlenmesidir. Uygulanacak tedavi tutulan organa, yaşa ve cinse göre değişir (Tablo II). Erkeklerde özellikle genç yaşta BH önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle özellikle damar ve göz tutulumu gibi ciddi organ tutulumlarında daha agresif tedavi önerilmektedir^{3,5,57}.

Tablo II- Klinik bulgulara göre uygulanabilecek tedavi ajanları⁵⁷.

Klinik	Tedavi
Deri ve mukoza tutulumu	Kolşisin, Azatiyoprin, Siklosporin, Dapson, Talidomid, İnterferon
Eklemler tutulumu	Kolşisin, NSAİİ, Sülfasalazin, Kortikosteroid, Azatiyoprin, İnterferon, TNF- α inhibitörleri
Göz tutulumu	Topikal kortikosteroid, Sistemik kortikosteroid, Siklosporin, Azatiyoprin, TNF- α inhibitörleri, İnterferon
GIS tutulumu	Sülfasalazin, Azatiyoprin, Kortikosteroid, Talidomid, TNF- α inhibitörleri, Cerrahi
Büyük damar ve nörolojik tutulum	Sistemik kortikosteroid, Siklofosamid, Azatiyoprin, TNF- α inhibitörleri

Cerrahi tedavi

Gastrointestinal perforasyon, enterokutanöz fistüller gibi ağır klinik tablolar cerrahi tedavi gerektirebilecek durumlardır⁷. Pulmoner arter anevrizmalarında cerrahi tedavi yüksek mortalite riskine sahiptir⁵⁷. Periferik arter anevrizmalarında cerrahi tedavi sonrası %30'a yakın tekrarlama riski bildirilmiştir⁷.

Kaynaklar

1. Behçet H. Über rezidivierende aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;105:1152-7.
2. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H. Behçet's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(1):38-42.
3. Yurdakul S. Behçet's syndrome. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2008;22(5):793-809.
4. Sfikakis PP, Markomichelakis E, Alpsoy E, Assaad-Khalil S, Bodaghi B, Gul A, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease – review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(5):736-41.

Behçet Hastalığı

5. Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat Clin Prac Rheumatol* 2007;3(3):148-55.
6. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2004;18(3):291-311.
7. Seyahi E, Fresko I, Melikoglu M, Yazici H. The management of Behçet's syndrome. *Acta Rheum Port* 2006;31(2):125-31.
8. Azizlerli G, Akdağ-Köse A, Sarıca R, Gül A, Tutkun-Tuğal I, Kulaç M, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003;42(10):803-6.
9. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoğlu M. Behçet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol* 1999;17(2):209-23.
10. Gül A, Inanç M, Öcal L, Aral O, Koniçe M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000;59(8):622-5.
11. Davatchi F, Shahram F, Chams C, Chams H, Nadji A. Behçet's disease. *Acta Medica Iranica* 2005;43(4):233-42.
12. Ziade N, Awada H. Late onset Behçet's disease. *Joint Bone Spine* 2006;73(5):567-9.
13. Treudler R, Orfanos CE, Zoubolis ChC. Twenty-eight cases of juvenile-onset Adamantiades-Behçet's disease in Germany. *Dermatology* 1999;199(1):15-9.
14. Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, Shafae N, Ozen S, Ozdogan H, et al. Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 1998;132(4):721-5.
15. Kone-Paut I, Gorchakoff-Molinas A, Weschler B, Touitou I. Paediatric Behçet's disease in France. *Ann Rheum Dis* 2002;61(7):655-6.
16. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003;42(5):346-51.
17. Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TWJ. Behçet' disease: A review. *J Dent Res* 2005;84(3):209-22.
18. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet's disease: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(1):60-76.
19. Srivastava N, Chand S, Bansal M, Srivastava K, Singh S. Familial Behçet's disease. *Indian J Dermatol Venereol Lepr* 2007;73(4):260-1.
20. Karasneh J, Gül A, Ollier WE, Silman AJ, Worthington J. Whole-genome screening for susceptibility genes in multicase families with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1836-42.
21. Mizuki N, Meguro A, Tohna I, Gul A, Ohno S, Mizuki N. Association of histocompatibility complex class I chain-related gene A and HLA-B alleles with Behçet's disease in Turkey. *Jpn J Ophthalmol* 2007;51(6):431-6.
22. Arayssi T, Hamdan A. New insights into the pathogenesis and therapy of Behçet's disease. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4(2):183-8.
23. Günesacar R, Erken E, Bozkurt B, Ozer HT, Dinkci S, Erken EG, et al. Analysis of CD28 and CTLA-4 gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Immunogenet* 2007;34(1):45-9.
24. 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(9):1455-8.
25. Sano K, Yabuki K, Imagawa Y, Shiina T, Mizuki N, Ohno S, et al. The absence of disease-specific polymorphisms within HLA-B51 gene that is the susceptible locus for Behçet's disease. *Tissue Antigens* 2001;58(2):77-82.
26. Hughes T, Coit P, Adler A, Yilmaz V, Aksu K, Düzgün N, et al. Identification of multiple independent susceptibility loci in the HLA region in Behçet's disease. *Nat Genet* 2013;45(3):319-24.
27. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nat Genet*. 2010 Aug;42(8):698-702.
28. Sawalha AH, Hughes T, Nadig A, Yılmaz V, Aksu K, Keser G, et al. A putative functional variant within the UBAC2 gene is associated with increased risk of Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov;63(11):3607-12.
29. Verity DH, Wallace GF, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, et al. HLA and tumour necrosis factor (TNF) polymorphisms in ocular Behçet's disease. *Tissue Antigens* 1999;54(3):264-72.
30. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60(11):996-1002.
31. Calgüneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaaslan Y, Çelik I. 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(12):2062-5.
32. Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. *Med Microbiol Immunol* 2003;192(3):149-55.
33. Ergun T, İnce U, Eksioğlu-Demiralp E, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(6):904-9.
34. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(suppl.30):S44-8.
35. Birtas-Atesoglu E, Inanc N, Yavuz S, Ergun T, Direskeneli H. Serum levels of free heat shock protein 70 and anti-HP70 are elevated in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(suppl.50):S96-8.
36. Kurokawa MS, Suzuki N. Behçet's disease. *Clin Exp Med* 2004;3:10-20.
37. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, Ayed K. Cytokine profile in Behçet's disease patients. *Scand J Rheumatol* 2002;31(4):205-10.
38. Musabak U, Pay S, Erdem H, Simsek I, Pekel A, Dinc A, et al. Serum IL-18 levels in patients with Behçet's disease. Is its expression associated with disease activity or clinical presentation? *Rheumatol Int* 2006;26:545-50.
39. Hamzaoui A, Ghrairi H, Ammar J, Zekri S, Guemira F, Hamzaoui K. IL-18 mRNA expression and IFN-gamma induction in bronchoalveolar lavage from Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(suppl.30):S8-14.
40. Yasuoka H, Yamaguchi Y, Mizuki N, Nishida T, Kawakami Y, Kuwana M. Preferential activation of circulating CD8+ and $\gamma\delta$ T cells in patients with active Behçet's disease and HLA-B51. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(suppl.50):S59-63.
41. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gül A, Onoe K, et al. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003;60(9):1903-22.
42. Raziuddin S, Al-Dalaan A, Bababri S, Siraj AK, Al-Sedairy S. Divergent Cytokine production profile in Behçet's disease. Altered Th 1 / Th 2 cell cytokine pattern. *J Rheumatol* 1998;25:329-33.
43. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Kahan A, Hamza M, Chabbou A, Ayed K. Interleukin-6 in peripheral blood and inflammatory sites in Behçet's disease. *Mediators Inflamm* 1992;1(4):281-5.
44. Yamakawa Y, Sugita Y, Nagatani T, Takahashi S, Yamakawa T, Tanaka S, et al. Interleukin-6 (IL-6) in patients with Behçet's disease. *J Dermatol Sci* 1996;11(3):189-95.
45. Hirohata S, Isshi K, Oguchi H, Ohse T, Haraoka H, Takeuchi A, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behçet's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;82(1):12-7.

46. Wang CR, Chuang CY, Chen CY. Anticardiolipin antibodies and interleukin-6 in cerebrospinal fluid and blood of Chinese patients with neuro-Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10(6):599-602.
47. 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 (Oxford)* 2003;42(7):860-4.
48. Pay S, Simsek I, Erdem H, Dinc A. Immunopathogenesis of Behçet's disease with special emphasize on the possible role of antigen presenting cells. *Rheumatol Int* 2007;27(5):417-24.
49. Direskeneli H, Keser G, D'Cruz D, Khamashta MA, Akoğlu T, Yazıcı H, et al. Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 1995;14(1):55-61.
50. Lee KH, Chung HS, Kim HS, Oh SH, Ha MK, Baik JH, et al. Human α -enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2003;48(7):2025-35.
51. Cervera R, Navarro M, Lopez-Soto A, Cid MC, Font J, Esparza J, et al. Antibodies to endothelial cells in Behçet's disease: cell-binding heterogeneity and association with clinical activity. *Ann Rheum Dis* 1994;53(4):265-7.
52. Aydintug AO, Tokgöz G, D'Cruz DP, Gürler A, Cervera R, Düzgün N, et al. Antibodies to endothelial cells in patients with Behçet's disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;67(2):157-62.
53. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335:1708-1080.
54. Shimizu S, Chen KR, Ikemoto K, Han-Yaku H. Abrupt onset of severe Behçet's disease: preceding oral ulceration is not essential for diagnosis. *Br J Dermatol* 1998;139(1):160-1.
55. Oztürk MA. Behçet hastalığında laboratuvar bulguları. *Türkiye klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(25):55-8.
56. Yazıcı H, Esen F. Mortality in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(suppl.51):S138-40.
57. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gül A, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet's disease: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2008;67(12):1656-62.