

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

BEHÇET HASTALARINDA
KIR GEN POLİMORFİZMİNİN İNCELENMESİ

(Uzmanlık tezi)

Dr. Zeynep TOPKARCI

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Gülsevim AZİZLERLİ

İSTANBUL-2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve görüşlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Rifkiye KÜÇÜKOĞLU, Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz merhum Prof. Dr. Dilek KOCABALKAN SELÇUKİ, sayın Prof. Dr. Gülsevım AZİZLERLİ, sayın Prof. Dr. Güzin ÖZARMAĞAN, sayın Prof. Dr. Can BAYKAL, sayın Prof. Dr. Afet AKDAĞ KÖSE, sayın Prof. Dr. Esen ÖZKAYA ve sayın Uzm. Dr. Kurtuluş Didem YAZGANOĞLU'na şükranlarımı sunarım.

Bana bu konuyu tez çalışması olarak veren, bilgi ve tecrübeleri ile çalışmayı yönlendiren, hasta ve hastalığa yaklaşımda bize yol gösteren tez danışmanım, değerli hocam sayın Prof. Dr. Gülsevım AZİZLERLİ'ye en derin minnet duygularımı sunarım.

Birlikte çalışma şansına eriştiğim, desteklerini esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarıma ve klinik personeline teşekkür ederim.

Genetik çalışmalar aşamasında büyük katkıları olan Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Sarper DİLER'e ve istatistiksel değerlendirmelerde yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Meltem ALKAN MELİKOĞLU'na teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca beni destekleyen, her zaman yanımda olan canım anneme, babama, kız kardeşime ve ağabeyim Uzm. Dr. Mehmet MELİKOĞLU'na, sabır ve hoşgörü ile bana her türlü desteği veren, biricik kızım Yasemin Begüm TOPKARCI ve değerli eşim Uzm. Dr. M. Akın TOPKARCI'ya minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep Topkarcı, 2010

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
TABLO LİSTESİ.....	: III
ŞEKİL LİSTESİ.....	: IV
KISALTMA LİSTESİ.....	: V
ÖZET.....	: VII
ABSTRACT.....	: VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	: 1
2. GENEL BİLGİLER.....	: 3
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	: 53
4. BULGULAR.....	: 55
5. TARTIŞMA.....	: 71
6. SONUÇLAR.....	: 76
7. KAYNAKLAR.....	: 77
8. ÖZGEÇMİŞ.....	: 100

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Farklı ülkelerden bildirilen Behçet Hastalığı prevalansları
- Tablo 2.** Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun Tanımladığı Tanı Kriterleri
- Tablo 3.** Behçet Hastalığı'nın ayırıcı tanısına giren hastalıklar
- Tablo 4.** Behçet Hastalığı'nda tedavinin ana hatları
- Tablo 5.** İnsan KIR ve ligandları
- Tablo 6.** HLA/KIR ve hastalık ilişkisi
- Tablo 7.** Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri
- Tablo 8.** Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında KIR gen frekanslarının karşılaştırılması
- Tablo 9.** Hasta grubunda mukokutan, sistemik tutulumlar ve sağlıklı kontrol grubu arasında KIR gen frekanslarının dağılımı ve karşılaştırılması
- Tablo 10.** Vasküler tutulumu olan ve olmayan Behçet hastaları ve vasküler tutulumu olan Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında KIR gen frekanslarının karşılaştırılması
- Tablo 11.** Göz tutulumu olan ve olmayan Behçet hastaları ve göz tutulumu olan Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında KIR gen frekanslarının karşılaştırılması
- Tablo 12.** Artriti olan ve olmayan Behçet hastaları ve artriti olan Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında KIR gen frekanslarının karşılaştırılması
- Tablo 13.** Aile öyküsünde birinci derecede akrabalarında BH bulunan ve bulunmayan Behçet hastaları arasında KIR gen frekanslarının karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** İnsan lökosit antijen (HLA) bölgesi
- Şekil 2.** Behçet Hastalığı'nın immunopatogenezi
- Şekil 3.** KIR ilmek (domain) organizasyonu
- Şekil 4.** KIR Moleküllerinin İsimlendirilmesi
- Şekil 5.** Lökosit Reseptör Kompleksi (LRC) (19q13.4) ve KIR geni
- Şekil 6.** KIR haplotipleri
- Şekil 7.** Behçet hastalarında klinik tutulum tipleri
- Şekil 8.** Behçet hastalarında KIR gen frekansları
- Şekil 9.** Sağlıklı kontrol grubunda KIR gen frekansları
- Şekil 10.** Mukokutan ve sistemik tutulumu olan Behçet hastalarında KIR gen frekansları

KISALTMA LİSTESİ

Alfabetik sıraya göre dizilmiştir.

AAA: Ailesel Akdeniz ateşi

APC: Antijen sunan hücre (Antigen presenting cell)

AIDS: Edinsel immün yetersizlik sendromu (Acquired Immunodeficiency Syndrome)

BH: Behçet hastalığı

CTLA4: Sitotoksik T lenfosit antijen 4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4)

DAP12: DNAX aktive edici protein 12kDa

EN: Eritema nodozum

eNOS: Endotel nitrik oksit sentetaz

G6PD: Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (Glucose-6-phosphate dehydrogenase)

GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (Granulocyte macrophage colony-stimulating factor)

GVHD: Graft Versus Host hastalığı (Graft versus host disease)

GÜ: Genital ülser

HSV: Herpes Simpleks Virus

HCV: Hepatit C virüs

HIV: İnsan immün yetersizlik virüsü (Human İmmunodeficiency Virus)

HLA: İnsan lökosit antijeni (Human leukocyte antigen)

HLA-Bw4: Bw4 allellerini içeren HLA grubu

Ig: İmmünglobülin

IL : İnterlökin

IFN- γ : İnterferon gamma

IL2R: IL2 reseptör

ITIM: İmmünoreseptörün tirozin bazlı inhibisyon motifi

ITAM: İmmünoreseptörün tirozin bazlı aktivasyon motifi

ICAM : Hücre içi adezyon molekülü (Intracellular adhesion molecule)

IDDM: İnsuline bağımlı diyabet (Insuline dependent diabetes mellitus)

ISG: Uluslararası Çalışma Grubu (International Study Group)

ISP: Isı Şoku Proteini

KIR: Doğal öldürücü hücre immünglobülin benzeri reseptör (Killer-cell immünglobulin-like receptor)

- LRC:** Lökosit reseptör kompleksi (Leukocyte receptor complex)
- MALP:** Makrofaj aktive edici lipopeptid (Macrophage activating lipopeptide)
- MEFV:** Ailesel Akdeniz ateşi (Mediterranean Fever)
- MHC:** Majör histokompatibilite kompleksi (Major histocompatibility complex)
- MIC:** MHC sınıf 1 ile ilişkili gen
- MIC-A:** MHC sınıf 1 zinciri ile bağlantılı gen A (Major histocompatibility complex related gene A)
- MMP:** Matriks metalloproteaz (Matrix metalloproteinase)
- MIF:** Makrofaj migrasyon inhibe edici faktör (Macrophage migration inhibitory factor)
- NB:** Nöro-Behçet
- NK:** Doğal öldürücü hücre (Natural killer)
- NO:** Nitrik oksit
- OÜ:** Oral ülser
- PCR:** Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase chain reaction)
- PCR-SSP:** PCR diziyeye özgü primer (Polymerase-Chain-Reaction-with-Sequence-Specific-Primer)
- PCR-SSO:** PCR diziyeye özgü oligonükleotid (Polymerase-Chain-Reaction-with-Sequence-Specific-Oligonucleotides)
- PAA:** Pulmoner arter anevrizması
- PMNL:** Polimorfonükleer lökosit
- PGE2:** Prostaglandin E2
- RA:** Romatoid artrit
- RAS:** Rekürren aftöz stomatit
- SHP:** Src homology-2 domain containing phosphatase
- SLE:** Sistemik lupus eritematozus
- SNP:** Tekli nükleotid polimorfizmi (Single nucleotide polymorphism)
- SSS:** Santral sinir sistemi
- TFPI:** Doku faktörü yolu inhibitörü (Tissue factor pathway inhibitor)
- THR:** T hücre reseptörü
- TNF- α :** Tümör nekroz faktör alfa
- Th1:** Tip 1 yardımcı T hücresi
- Th2:** Tip 2 yardımcı T hücresi
- VEGF:** Vasküler endotelial büyüme faktörü (Vascular endothelial growth factor)
- ZAP70:** Zeta (ζ) eşlikçi 70kD protein

ÖZET

BEHÇET HASTALARINDA KIR GEN POLİMORFİZMİNİN İNCELENMESİ

Behçet hastalığı (BH) tekrarlayan oral ve genital ülserler, üveit ve deri lezyonları ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. BH'nın etyopatogenezi bilinmemektedir. BH'nın HLAB*51 ve zayıf da olsa HLAB*2702 ile ilişkisi patogenezinde genetik faktörlerin rol aldığını göstermektedir. HLA-B*51 ve B*2702 allelleri ortak olarak Bw4 motifi taşımaktadır ve doğal katil hücrelerin immunoglobulin benzeri reseptörlerinden (KIR) 3DL1 ile bağlanma bölgeleri aynıdır.

Bu çalışmada mukokutan ve sistemik tutulumu olan BH'larında KIR gen polimorfizmlerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma grubu 107 Behçet hastası, 154 sağlıklı kontrollerden oluşmaktadır. Hasta grubu önce tamamı alınıp, daha sonra alt gruplara (mukokutan ve sistemik tutulumu göre) ayrılarak değerlendirme yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarında ve mukokutan ve sistemik tutulumu olan hasta gruplarının KIR gen frekanslarının karşılaştırmasında Ki-kare testi kullanıldı.

Behçet hastaları ve kontrol grubunda KIR gen polimorfizmlerinin incelenmesi sonucu istatistiksel olarak mukokutan ve sistemik tutulumu göre anlamlı fark saptanmadı.

ABSTRACT**THE INVESTIGATION OF KIR GENE POLYMORPHISM
IN BEHÇET'S DISEASE PATIENTS**

Behçet's Disease (BD) is a systemic inflammatory disorder mainly characterised by recurrent attacks of oral and genital ulcerations, skin lesions, uveitis. The etiopathogenesis of BD is unknown. The pathogenic significance of the strong association with HLA-B*51 and weak relation with B*2702 has yet to be identified. HLA-B*51 and B*2702 shared the Bw4 epitope that can bind to a group of highly polymorphic receptors expressed on natural killer (NK) cells, which are known as killer immunoglobulin-like receptors 3DL1 (KIR).

We aimed to evaluate if there was any differences of KIR gene polymorphisms between mucocutaneous and systemic involvement of Behçet's disease. A group of 107 patients with BD and 154 healthy controls comprised the study group. The KIR gene frequencies of Behçet's disease patient and controls and mucocutaneous and systemic involvement groups have been compared by using chi-square test.

In the comparison of the polymorphisms of KIR genes in Behçet's disease patients and controls, no association was identified between any of the KIR genes with mucocutaneous and systemic involvement of the disease, studied between control group and Behçet's disease patients.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet Hastalığı (BH), tekrarlayan oral ve genital aftöz ülserler, üveit ve deri lezyonları ile karakterize, merkezi sinir sistemi, akciğerler, gastrointestinal sistem gibi çoklu sistem tutulumu yapabilen, her çeşit ve büyüklükteki damarları etkileyebilen, vaskülitik, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. BH'nın etyolojisi bilinmemektedir. Patogenezinde, genetik yatkınlığı olan bireylerde çeşitli infeksiyöz ve/veya çevresel diğer faktörlerle tetiklenen immunolojik bozuklukların rolü üzerinde durulmaktadır (1, 2).

BH patogenezinde MHC (major histocompatibility complex) üzerinde yerleşen HLA-B*51, MICA ve TNF genlerinin ve MHC alanı dışında yerleşen IL-1, Faktör V, ICAM-1, KIR, eNOS gibi bazı diğer genlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. İnsan lökosit antijeni HLA B*51 alleli, MHC üzerinde 6. kromozomda yer alır. Eski İpek Yolu boyunca, Türk ve Japon hastalarda BH için en güçlü ilişkili risk faktörü olduğu gösterilmiştir (3).

BH gelişiminde HLA-B*51 molekülü doğrudan etkili olabileceği gibi HLA-B lokusuna yakın bir başka hastalık-yatkınlık geni ile bağlantı dengesizliğinin de patogenezde rol alabileceği üzerinde durulmuştur (4). HLA-B*51 dışındaki HLA-B allelleri ile BH arasındaki ilişki araştırıldığında, HLA-B*2702 alleli ile zayıf bir ilişki olduğu ve HLA-B*51 ve B*2702 allellerinin Bw4 motifinin ortak olduğu görülmüştür. Bu ortak dizinin özellikle doğal öldürücü (NK, Natural Killer) hücreler üzerinde bulunan doğal öldürücü hücre immünoglobülin benzeri reseptörlerden (KIR, Killer Ig-like Receptor) aynı sekansı paylaştığı görülmüştür (4).

KIR gen ailesi, lökosit reseptör kompleksi üzerinde yer alan kromozom 19q13.4 üzerinde kodlanırlar. KIR reseptörleri, NK hücreleri, CD4⁺ αβ, CD8⁺ αβ ve γδ T hücreleri gibi lenfoid hücre alt gruplarında bulunan düzenleyici moleküller grubunun bir üyesidir. Hedef hücreler üzerindeki KIR ve kendine ait ligandları arasındaki etkileşim NK hücre fonksiyonunun düzenlenmesinde etkili olacak pozitif/negatif sinyallerin üretimi ile sonuçlanır (5, 6).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda KIR gen lokusunda çok sayıda poligenik ve multi-allelik polimorfizm olduğu saptanmıştır (7). KIR molekülleri değişik toplumlarda dağılım farklılıkları gösterir. Bu dağılım farklılığı, belirli hastalıklarla fonksiyonel ilişkisi olabileceğini düşündürür. Psöriyaziste Avrupa ve Japon toplumlarında yapılan genetik

çalışmalar ile hastalarda kontrol grubuna göre KIR2DS1 frekansının arttığı gösterilmiştir (8, 9).

Bu tez çalışmasında KIR gen frekansları ile BH arasındaki ilişkiye dair verilerden yola çıkılarak, mukokutan ve sistemik tutulumda farklılık olabileceği hipotezi sınanmaktadır. BH'nda mukokutan ve sistemik tutulumda farklı KIR gen frekanslarının tesbiti, BH'nın farklı klinik tabloları ve seyri ile KIR genleri arasındaki ilişkinin önemini tanımlamada büyük yarar sağlayabileceği gibi ileride bulunması muhtemel yeni tedavilere yönelik iyi bir kaynak olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BEHÇET HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Behçet Hastalığı (BH) ilk kez 1937 yılında Türk dermatolog Ordinaryüs Profesör Doktor Hulusi Behçet tarafından, tekrarlayan oral aft, genital ülser ve hipopiyonlu iridosiklitten oluşan üçlü semptom kompleksi ile tanımlanmış, tekrarlayan ataklarla seyreden, çoklu sistem tutulumu yapabilen, kronik inflamatuvar seyirli bir hastalıktır (10).

BH'nda deri-mukoza ve gözlerin yanı sıra eklemler, merkezi sinir sistemi, vasküler sistem, akciğerler, gastrointestinal sistem ve daha nadir olarak epididimis, böbrek, pankreas, kalp ve mesanenin de etkilenebildiği bildirilmiştir. BH etyolojisi henüz bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlığı olan kişilerde, bazı infeksiyöz ajanlar ve/veya çevresel faktörlerle tetiklenen, immun aracılı sistemik bir vaskülit olduğu düşünülmektedir (1,2,11).

2.1.2. Tarihçe

BH ilk kez 1937 yılında, dermatolog Ord.Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından, tekrarlayan oral aft, genital ülserasyon ve hipopiyonlu iridosiklit ile karakterize, viral olması muhtemel bir hastalık olarak tanımlanmıştır (10). Hipokrat M.Ö. 450'deki yazılarında BH'na benzer klinik bulguları olan olgulardan bahsetmiştir (12). Benzer bulgular, 1908'de Bluthe, 1923'de Planner ve Remenovskiy ve 1924'de Shigeta tarafından bildirilmiş, Adamantiades ise bu bulgulara flebit ve hidrartrozu eklemiştir. Ancak tüm yazarlar bu semptomların tesadüfen birlikte olabileceği ya da tüberküloz, sifiliz gibi enfeksiyonlarla ilişkili olabileceğini düşünmekteydiler (13,14).

Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet ise yaptığı araştırmalar sonucu bu tabloyu ayrı bir hastalık olarak bildiren ilk hekimdir. Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet'in ilk hastası görme bulanıklığı, tekrarlayan oral ve genital ülserler nedeni ile 40 yıl boyunca İstanbul ve Viyana'da takip edilen bir erkekti. Bazı doktorlar tarafından tüberküloz veya sifiliz olduğu düşünülmüş, kimileri de Avrupa da var olmayan bir mikroorganizmanın neden olduğunu düşünmüşlerdi. Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet, 1924 yılında, hastanın görme kaybı sonrasında takibine devam etmiş ve etkenin virüs olabileceği üzerinde durmuştur. 1930 yılında oral ve genital ülserler ve göz kızarıklığı ile bir bayan hasta başvurmuştur. 1935 yılına kadar hasta

takip edilmiş, tüberküloz, mantar, sifiliz ve diğer hastalık ajanları araştırılmış, biyopsi yapılmış ama belirgin bir neden saptanamamıştır. 1936 yılında diş hekimine derin ağız ülserleri nedeni ile başvuran diğer bir erkek hasta Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet ile değerlendirilmiştir. Bu hastada da diğer 2 hastaya benzer bulgular görülmüştür. Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet daha önceki deneyimlerine de dayanarak yaptığı incelemeler sonucunda özel bir etkene ulaşamadığından muhtemel etkeni virüs olarak düşünmüştür. Türkiye’de mikrobiyoloji üzerine çalışan Hugo Braun’un desteği ile bu virüs üzerinde çalışmalarına başlamıştır. Bu sırada Gülhane Hastanesi başhekimisi Niyazi İsmet Gözcü kendisine asıl olarak göz semptomları olan bir hasta bildirmiştir. Ardından Türkiye’de çalışan bir Alman doktor olan Erich Frank’ın tüm semptomların olduğu başka bir hastayı daha bildirmesiyle 5 vaka ortaya çıkmıştır. Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet bu bulguların yeni bir hastalığın semptomları olduğunu düşünerek, bu konuyla ilgili görüşlerini ilk kez, 1936 yılında yayınlanan *Dermatologische Wochenschrift* dergisinde bildirmiştir (10). Bu makale daha sonra “Aynı zamanda ağız ve tenasül uzuvlarında husule gelen aftöz tegayyürlerle, aynı zamanda gözde görünen virütik olması muhtemel tesevvüsler üzerine mülahazalar ve mihraki intan hakkında şüpheler” başlığıyla *Deri Hastalıkları ve Frengi Kliniği Arşivinde* (cilt. IV, No.20) yayınlanmıştır. Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet, 1937 yılında Paris’te yapılan dermatoloji toplantısında da bu görüşlerini sunmuş, 1938 yılında aynı dergide bu konu ile ilgili daha geniş bir makale yazmıştır (15).

Hastalığın isimlendirilmesi ile ilgili en önemli gelişme Eylül 1947 yılında Cenevre’de yapılan uluslar arası dermatoloji kongresinde olmuştur. Oral ve genital ülserler ve göz bulguları ile ortaya çıkan hastalık, Prof. Miescherin önerisi ve kongre katılımcılarının onayı ile "*Morbus Behçet*" Behçet Hastalığı olarak kabul edilmiştir (13). Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet’in hastalığı tanımlamasından sonraki yıllarda diğer araştırmacıların katkıları ile Uluslararası Behçet Hastalığı grubu oluşturulmuş ve tanı kriterleri belirlenmiştir (16).

2.1.3. Epidemiyoloji

2.1.3.1. Irksal ve Coğrafi Dağılım

BH’nın, dünya üzerindeki coğrafi dağılımı belirgin farklılıklar gösterir (17). Hastalık tarihi İpek Yolu coğrafyası üzerinde, Ortadoğu ve Akdeniz’e komşu ülkelerden Japonya’ya kadar 30 ile 45 kuzey enlemleri arasında kalan ülkelerde görüldüğünden dolayı “İpek Yolu Hastalığı” olarak da bilinir. BH’nın İpek yolu boyunca göç eden Türkler veya göçebe kabilelerle Japonya’dan Ortadoğu’ya, Asya’dan Avrupa’ya yayılmış olabileceği düşünülmektedir. İpek yolu üzerinde seyahat eden Doğu Asyalılar ve Avrupalılar arasındaki

gen aktarımını gösteren mitokondriyal DNA çalışmaları da BH'na ait bu özel dağılımın altta yatan nedeninin genetik temel olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca, bu bölgede yaşayan sağlıklı bireylerde HLA-B*51 pozitifliğinin, diğer coğrafi bölgelerden daha yüksek olması da artmış prevalansa katkıda bulunabilir (18).

Türkiye, 8-42/10.000 prevalansı ile hastalığın en sık olduğu ülkedir (19). Japonya'da bu oran yaklaşık olarak 7 - 13/100 000'dir. Kuzey Avrupa ülkelerinde ve Amerika'da bu sıklık 1/100 000 altına inmektedir (20). Afrikalı siyah ırkta daha az görülmekte ve sıklıkla mukokutan semptomlarla seyretmektedir. Berlin'de yaşayan Türk kökenli vatandaşlar arasındaki prevalans 21/100.000 ile Türkiye'den düşük, ancak Alman kökenli vatandaşlar arasındaki 0.42-0.55/100.000 prevalansa göre çok yüksektir (21). Japonya'da Hokkaido bölgesindeki Japonlar ile Amerika-Hawaii'deki Japonlar arasında hastalığın görülme sıklığı yaklaşık 30 kat farklıdır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da farklı prevalans oranları bildirilmiştir. Benzer etnik kökenli, fakat farklı enlem ve boylamlardaki yerleşim yerlerinde yaşayan popülasyonlarda BH prevalansının farklı olması hastalığın başlamasında ya da gelişiminde, çevresel bir faktörün veya faktörlerin önemli olabileceğine işaret etmektedir (21). Tablo 1'de, farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gözlenen BH prevalansları görülmektedir.

Epidemiyolojik faktörler, hastalığın sıklığını etkilemeleri yanında, klinik gidişe ve organ tutulumuna da etki etmektedir. Örneğin; Türkiye'deki olgularda GİS tutulumu oldukça nadir görülmekte iken, Japonya'daki BH olgularında sık görülmekte ve ciddi sorunlara yol açmaktadır (17, 22, 23).

Epidemiyolojik araştırmalar hastalığın ailesel yığılma eğilimi olduğunu göstermiştir. Geçmişte "aile öyküsü pozitifliği" tanı / sınıflandırma kriteri olarak da kullanılmıştır (24). Ailesel yığılma bir özelliğin akrabalar arasında görülme sıklığının toplum genelinden fazla olması şeklinde tanımlanabilir (25) Ailesel yığılma, epidemiyolojide kalıtım lehine kabul edilmektedir. BH'nda aile içi sıklık dünya geneli için %2-%5 aralığında bildirilmiştir. Ortadoğu ülkelerinde bu değer %15'e ulaşmaktadır (26). Ülkemizden yapılan 2147 hastalık bir çalışmada hastaların %7.3'ünde ailede BH anamnezde saptanmıştır (27). Ailesel vakaların çoğunluğu Türkiye (28) ve Japonya'dan (29) bildirilmiştir. Ailesel vakalar juvenil hastalarda daha yüksek oranda görülmüştür (30). Ailesel vakalarda herediter geçiş paterni gösterilememiştir (31). Ancak juvenil BH'nda genetik yatkınlık görülmüştür (32).

Sendromun monozigot ikizler için konkordans oranı kesin bilinmemektedir. Tıbbi literatüre girmiş biri uyumlu, biri de uyumsuz iki monozigot ikiz çifti bulunmaktadır (33)

Kardeşlerde yineleme risk oranı (λ_s) endeks olgunun kardeşlerinin hastalıktan etkilenme olasılığının, toplum genelinin etkilenme olasılığına oranı olarak açıklanabilir. Yüksek λ_s değerleri ailesel yığılmanın göstergesidir. Gül ve meslektaşları Behçet hastaları için kardeşlerde yineleme oranını %4.2, λ_s değerini de 11.4 – 52.5 aralığında hesaplamışlardır (34,35). İngiltere de yapılan benzer bir araştırmada Kone-Paut ve meslektaşları kardeşlerde yineleme oranını yetişkinler için %2.2, juvenil olgular için %12.3 bulmuşlardır (30). İngiltere genelini kapsayan bir başka çalışmada kardeşlerde yineleme oranı %2.1 bulunmuştur (37). Kardeşlerde yineleme oranlarındaki ülkelerarası fark, sendromun ailesel kümelenme eğiliminin de bölgesel değişiklik gösteriyor olabileceğine işaret etmektedir.

Tablo 1: Farklı ülkelerden bildirilen Behçet Hastalığı prevalansları

Kaynak	Ülke	Prevelans (1/100.000)
O'Duffy ¹⁷	ABD, Olmsted, 1978	0.33
Mousa ¹⁷	Kuveyt, 1986	2.1
Yamamoto ³⁸	Japonya, 1972	7-8.5
Chamberlain ³⁸	İngiltere, 1977	0.64
Chamberlain ³⁸	ABD, 1979	0.12
Pivetti-Pezzi ³⁸	İtalya, 1988	2.5
Gharibdoost ³⁸	İran, 1993	100
Crespo ³⁸	Portekiz, 1993	1.53
Davatchi ³⁸	İran, 1997	16.7
Zouboulis ³⁸	Almanya, 1994	2.26
		(Türk: 20.75, Alman: 0.55)
Nakae ³⁹	Japonya, 1991	13.5
Mok ⁴⁰	Çin, 2002	2.62
Ek ve Hedfors ⁴¹	İsveç, 1993	1.18
Jankowski ⁴²	İskoçya, 1992	0.27
Gonzalez-Gay ⁴³	İspanya, 2000	0.65 (insidans)
Azizlerli G ¹⁹	Türkiye, 2003	420

2.1.3.2. Yaş ve Cinsiyet

BH tanısı genellikle 3. dekatta konulur. Bildirilen serilerde, tanı anındaki yaş ortalaması genellikle yirmili yaşların ikinci yarısı ile otuzlu yaşların ilk yarısı arasında değişmektedir (44).

Bölgesel ve etnik faktörler, hastalığın tanı süresini de etkileyebilir. Almanya'dan bildirilen iki farklı seride, Türk hastalarda BH tanısının daha erken dönemde konulduğu gösterilmiş, her iki seride de semptomlar başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin, Türk hastalarda anlamlı derecede daha kısa olduğu tespit edilmiştir (44).

BH'nın çocukluk çağında ortaya çıkması nadirdir (45). Neonatal dönemde bildirilen vakalar da vardır (46). BH olguları içinde juvenil başlangıç, Türkiye ve Tunus' ta %2, İran' da %3 oranında gözlenmektedir (17).

BH, nadiren de olsa ileri yaşlarda başlayabilmektedir (47, 48). Sarıcaoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 439 Behçet hastasından 50 yaş üstü olanların özellikleri incelenmiştir. Çalışmadaki 9 ileri yaş Behçet olgusunda klinik bulguların sık görülen yaş grubu ile benzer özellikleri taşıdığı görülmüştür (47).

Literatürde önceleri hastalığın erkeklerde daha sık olduğunu bildiren yayınlar varken, son dönemde kadınlarda da hastalığın erkeklere benzer sıklıkta rastlandığı vurgulanmaktadır. (49, 50, 51). Türşen ve arkadaşlarının bildirdiği geniş seride ise erkek / kadın oranı 1.03 olarak bulunmuştur (52).

Cinsiyet BH'nın klinik bulgularını ve prognozunu da etkiler. Hastalık ile ilişkili mortalite ve morbidite, genç erkeklerde belirgin olarak artmıştır (53). Türkiye' den bildirilen farklı serilerde erken yaşta hastalık başlangıcı ve erkek cinsiyetin daha şiddetli hastalık seyri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (53). Kore'de hastalığın kadınlarda daha sık gözlenmesine rağmen, erkeklerde daha ağır seyrettiği bildirilmektedir (54).

2.1.4. Etyoloji ve Patogenez

BH'nın etyoloji ve patogenezini tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın, genetik yatkınlığı olan bireylerde infeksiyöz veya çevresel faktörlerin tetiklenmesiyle ortaya çıkan immünoinflamatuvar bir yanıt olduğu üzerinde durulmaktadır (55,56) (Şekil 2).

2.1.4.1. Genetik faktörler

BH prevalansının tarihi ipek yolu coğrafyası üzerinde belirli etnik gruplarda daha sık görülmesi, hastalığın patogenezinde infeksiyöz veya çevresel faktörlerle tetiklenen genetik yatkınlık olduğunu düşündürmektedir (57).

BH'nda HLA ilişkisinin, ailesel yığılma eğiliminin ve kliniğin coğrafi ve etnik farklılıklar göstermesi, hastalığın Mendel kuralları ile kalıtılan genetik bir hastalık olmadığı fikrini desteklemektedir (58).

BH'nın patogenezinde rol oynadığı düşünülen genler, major doku uygunluk kompleksi (MHC) lokusuna yerleşen genler ve MHC lokusu dışında yerleşen genler olarak iki grupta değerlendirilir. HLA-B51, major histocompatibility complex class I chain related gene- A (MICA) ve TNF, MHC lokusunda yerleşen genlerdir (59). Bunlardan hastalıkla ilişkisi en güçlü olanı HLA-B51'dir (60).

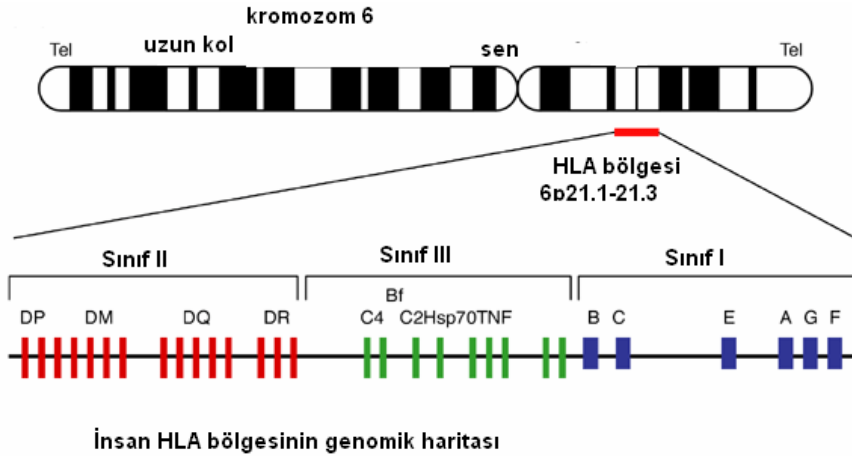
Yakın bir zamanda yapılan Behçet hastalarının tüm genomik incelemesinde 16.kromozomda yerleşen MHC dışı bölgelerin de BH'nda önemli olduğu gösterilmiştir. IL-1, faktör V, ICAM-1, KIR, eNOS ve MEFV genleri MHC lokusu dışına yerleşen ve hastalık patogeneğinde rol oynadığı düşünülen genlerdir (61).

HLA-B51

Human Leukocyte Antigen (HLA) genleri 6. kromozomda HLA gen bölgesi üzerinde 3500 kb'ın üzerinde bir alanda dağılmış olarak bulunurlar.

HLA bölgesi kromozom 6p21.1 –p21.3 bölgesinde yeralıp, sınıf I genleri kısa kol üzerinde, sınıf II ve sınıf III genleri uzun kol üzerinde yer almaktadır. Sınıf I gen ürünleri CD8 sitotoksit T lenfositlerin fonksiyonlarını sınırlarken, organizmaların kendilerine ait olan antijenlere karşı ve virusun bulaştığı hedef hücelere karşı bağışıklık cevaplarına aracılık eder. Sınıf II HLA molekülleri, yabancı antijenlerin yardımcı T hücelere sunumuyla ilgilidir. HLA Sınıf III bölgesi hücre aracılı bağışıklık cevabı ile ilgili olmayan fakat bağışıklık sisteminin düzenlenmesiyle ilgili proteinleri ifade ederler. Ayrıca sınıf III gen ürünleri tümör nekrozis faktör (TNF), ısı şok proteinleri (ISP) ve C2, C4 gibi komplement proteinlerinin düzenlenmesinde görev alırlar (62) (Şekil 1).

Şekil 1. İnsan lökosit antijen (HLA) bölgesi (62).



HLA-B51, T hücelere antijen sunumundan sorumlu çok sayıda HLA' nın kodlanmasından sorumludur. Günümüze dek yapılan çalışmalarda BH'nda en güçlü genetik yatkınlık faktörünün HLA-B51 geni olduğu saptanmıştır. BH ile sınıf I HLA kompleksine ait

olan HLA-B5 arasındaki genetik ilişki ilk kez 1982 yılında Ohno ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (60).

HLA-B5 lokusu HLA-B51 ve HLA-B52 allellerinden oluşur. HLA-B52, HLA-B51'den sadece 2 aminoasit farklı olmasına karşın, BH ile ilişkisizdir (63). HLA-B51 geni en güçlü genetik yatkınlık faktörü olmakla birlikte Behçet hastalarının yaklaşık %60'ında saptanabilmektedir. HLA-B5 prevalansı, Yazıcı ve arkadaşlarının hastaneye gelen hastalarla yaptıkları çalışmalarında %50-80 olarak bildirilmiştir (64). Yurdakul ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptıkları bir saha çalışmasında %26 olarak bulunmuştur (51). Bu çalışmadaki hastaların çoğu önceden BH tanısı almamış, mukokutan semptomları olan hastalardır. Bu veriler, allelin yüksek prevalanslı bölgelerde hastalığın ortaya çıkma riskine katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Toplumlar arasında HLA-B51 sıklığı da değişiklikler göstermektedir. HLA-B51 Türk ve Japon Behçet hastalarında sıklıkla görülürken İngiliz hastalarda bu oran düşmektedir (60,64). Amerikalılarda BH'nın HLA ile ilgisi gösterilememiştir (65). Gül ve arkadaşları, HLA-B bölgesi ile BH arasındaki ilişkiyi göstermişler, ancak bu bölgenin hastalığa olan genetik yatkınlıktaki rolünün %12-19 civarında olduğunu hesaplamışlardır. Bu veriler ışığında HLA-B51'in etyopatogenezden sorumlu tek gen olmadığı ve kendisi veya yakınındaki gen veya genlerle (özellikle "HLA-Class I" bölgesiyle) dengesiz bağlantı ("Linkage disequilibrium"=LD) ilişkisi içinde BH gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (66). Alpsy ve arkadaşlarının Akdeniz bölgesinde yaptığı bir çalışmada HLA-B51 sıklığı %70 saptanmış ve haplotiplerinden B51-DR5 ile A1-B51 arasında pozitif bir LD olduğu belirlenmiştir (67). Ayrıca HLA-B51'in intron ve promotor bölgelerinde bazı "tekli nükleotid polimorfizmleri" (SNP) tanımlanmasına karşın, BH ile ilişkili ve hastalığa spesifik bir polimorfizm veya mutasyon gösterilememiştir (68). Ancak, Behçet hastası olsun olmasın HLA-B51 taşıyan kişilerin nötrofilleri aşırı fonksiyon göstermektedir ve HLA-B51 molekülünün, nötrofillerden fazla proinflamatuvar sitokin üretimini kontrol ettiği düşünülmektedir (69).

HLA-B51'in hastalığın daha şiddetli klinik formları ve göz tutulumu ile sık birliktelik gösterdiği de bildirilmiştir. Kuzey Avrupa'da HLA-B51 pozitiflikleri, erkeklerde kadınlardan daha fazladır ve üveitli hastalarda daha siktir (44). Kaya ve arkadaşları, HLA-B51 pozitif Behçet hastalarında tromboflebit riskinin dört kat fazla olduğunu göstermişlerdir (70). Zouboulis ve arkadaşları yüzeysel ve derin ven trombozunun HLA-B5 pozitif Behçet hastalarında HLA-B5 negatif Behçet hastalarından daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (71). Azizlerli ve arkadaşları genital ülser ve HLA-B5 arasında pozitif ilişki saptamış, ancak

tromboflebit ile ilişkisini gösterememişlerdir (72). Müftüoğlu ve arkadaşları ise HLA-B5 pozitifliği ile tromboflebit, göz tutulumu, artrit ve eritema nodozum arasında ilişki gösterememişlerdir (73). Bu veriler HLA-B51'in BH'nda patojenik olduğunu desteklemektedir.

Diğer HLA-B Genleri

HLA-B51' in yanı sıra diğer HLA-B genlerinin de BH ile olası birlikteliği araştırılmıştır. Örneğin Gül ve arkadaşları HLA-B2702 ile BH arasında zayıf bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. HLA-B51 ve B2702 allellerinin dizileri karşılaştırıldığında, 77-83. pozisyonlardaki amino asitler arasındaki Bw4 motifinin aynı olduğu görülmüştür. Bu ortak dizinin özellikle NK hücreleri üzerinde bulunan KIR moleküllerinden KIR3DL1'i bağlama özelliği taşımalarının patogeneze fonksiyonel önemi olabileceği belirtilmiştir (74). Benzer olarak, HLA-B5701 lokusu İngiliz Behçet hastalarında yüksek oranda saptanmıştır (75). Ayrıca Fas'lı Behçet hastalarında HLA-B15'in, kadın ve erken başlangıçlı erkek hastalarda yüksek olduğu gösterilmiş ve HLA-B15'in cinsiyete spesifik etkisinin olabileceği vurgulanmıştır (76).

Kaya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, BH'nın klinik özellikleri ile sınıf-1 HLA antijenleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Tromboflebitli hastalarda HLA-B51 artışı, HLA-B35 azalması; oküler tutulumda HLA-B29 artışı, HLA-Bw6 azalması; eritema nodozumda HLA-Cw2 azalması; genital ülserde ise HLA-Cw7 azalması tespit edilmiştir (70).

Tümör nekrozis faktör (TNF) geni

TNF, inflamasyonla seyreden hastalıklarda önemli rolü olan proinflamatuvar bir sitokindir. TNF lokusu, 6. kromozomun kısa kolunda, klas MHC genlerinden HLA-B'ye 200 kb yakınlığında yerleşir. TNF promotör bölgesinde çok sayıda polimorfizm saptanmış ve bunların MHC ile ilgili hastalıkların patogeneze katkısı olduğu tespit edilmiştir. Örneğin, TNFB1 ve TNFB2 olmak üzere iki allel incelendiğinde; TNFB2 (+) monositlerin uyarıldığında TNFB1 (+)'lere göre daha çok TNF sekrete ettikleri gösterilmiştir. TNFB2'nin Behçet hastalarında daha sık ve göz tutulumunda kötü prognoz ile birlikte olduğu saptanmıştır (77). Ancak TNF B2'nin HLA B51'den bağımsız olmadığı gösterilmiştir. BH ile en güçlü ilişki 1031C alleli ile gösterilmiştir. TNF- α -1031T/C gen polimorfizminin HLA-B51'den bağımsız olarak hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (75) Alpsy ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada TNF- α -1031T/C gen polimorfizminin HLA-B51'den bağımsız bir risk faktörü olabileceğini, CC genotipli hastalarda TNF- α üretiminin ve INF- γ yanıtının

artmasından dolayı bu polimorfizmin fonksiyonel bir görev üstlenerek hastalığın patogeneğinde rol alabileceğini belirtmişlerdir (78).

MHC klas I zinciri ile ilişkili gen (MIC)

İlk kez 1994 yılında tanımlanan MIC (MHC class I chain-related gene) gen ailesi, TNF ve HLA-B genleri arasında bir bölgede yer almaktadır. MIC-A geni fibroblastlar, epitelyal hücreler, endotelyal hücreler ve monositlerde eksprese edilir. MHC sınıf I molekülüne benzer aminoasit zincirine sahip bir polipeptidi kodlar. Hücrede bir stres cevap geni olarak görev yapar. MIC-A epitel hücrelerinde ısı şok proteini tarafından düzenlenir. MIC-A molekülü hem $\gamma\delta$ T hücreleri, hem de NK hücreleri tarafından tanınmaktadır. MIC-A moleküllerinin bakteriyel peptidleri $\gamma\delta$ T hücrelerine sunabilme özelliklerine sahip oldukları gösterilmiştir. Bu özelliklerinden dolayı, HLA-B'ye 46-kb sentromerik bölgede yer alan MIC-A geninin BH ile güçlü ilişkisi olabileceği düşünülmüştür. BH ile MIC-A arasındaki genetik ilişki ilk kez 1997 yılında Japon Behçet hastalarında gösterilmiştir (80). Daha sonra bu molekülün hücre dışı kısmını kodlayan ve Behçet hastalarında daha yüksek oranda pozitif saptanan MIC-A 009 alleli tanımlanmıştır. Değişik etnik gruplarda yapılan çalışmalarda MIC-A A6 ve MIC-A 009'un BH patogeneğinde doğrudan sorumlu olmadığı gösterilmiş, MIC-A dahil diğer tüm ilişkiler HLA-B51'in güçlü bağlantı dengesizliği ile açıklanmıştır (80,81).

İnterlökin-1 (IL-1) genleri

IL-1 genleri 2. kromozomda birbirine yakın bir şekilde yer alırlar (82). IL-1, TNF gibi akut ve kronik inflamasyonda rol alan önemli bir sitokindir. İnterlökin (IL) gibi inflamatif süreçte rol alan moleküllerin yapısında bulunan ve bu moleküllerin işlevini etkileyen farklılıkların (gen mutasyonları, gen polimorfizmleri) inflamatif sürece katkıda buldukları ve BH'na yakınlıkla ilişkili oldukları konusunda birçok veri vardır (83, 84). Özellikle IL-1 α ve β , IL-8, IL-12 gibi birçok sitokin geni polimorfizmleri ile BH arasında ilişki kuran yayınlar mevcuttur (85-88).

Faktör V geni

Faktör V geni 1. kromozomda yer alır. Ülkemizde ve Suudi Arabistan'da yapılan çalışmalarda faktör V mutasyonunun Behçet hastalarında yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca

bu mutasyonun venöz tromboz riskini artırabildiği ve trombotik göz bulgularıyla da ilişkili olduğu bildirilmiştir (89-91).

İntrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) geni

ICAM-1 19. kromozomda yer alan tek bir gen tarafından kodlanır. Aktive vasküler endotel yüzeyinde eksprese olur ve lökosit trafiğinde önemli rol oynayan bir mediatördür. Son yıllarda bu genin multipl skleroz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve BH ile ilişkisi bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda Filistinli ve Ürdünlü hastalarda ICAM-1 E469, İtalyan hastalarda ise ICAM-1 R241 alleli ile BH arasında ilişki olduğu saptanmıştır (91-92). ICAM-1 üzerindeki polimorfik allellerin ICAM-1 fonksiyonuna etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte, DNA zincirindeki değişikliğin, ICAM-1'in lökositler üzerindeki reseptörlere bağlanmasını etkilediği düşünülmektedir (91).

Endotel nitrik oksit sentetaz (eNOS) geni

Nitrik oksit (NO) vazodilatasyona neden olan, trombosit ve lökosit adezyonunu engelleyerek trombozun önlenmesinde rol alan bir mediatördür. NO, eNOS tarafından L-arginin'den sentezlenir. eNOS'un fonksiyon bozukluğu NO'in azalmasına neden olur. Behçet hastalarında serum NO düzeylerinin özellikle aktif dönemde azaldığı saptanmıştır. Düşük NO düzeyleri BH'nın vaskülitik doğası ve tromboz eğilimi ile ilişkili gibi görünmektedir. Yapılan çalışmalarda eNOS'ta iki polimorfizm saptanmış ve İtalyan Behçet hastalarında Asp 298 allelin BH ile ilişkisi saptanmıştır. Stratifikasyon analizinden sonra da bu ilişki devam etmiş ve HLA-B51' den bağımsız olduğu gösterilmiştir (94).

Ailevi Akdeniz Ateşi geni (MEFV)

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) MEFV genindeki mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkan otozomal resesif bir hastalıktır. Ailevi Akdeniz ateşi BH ile benzer epidemiyolojik ve klinik özelliklere sahiptir. Son yıllarda AAA ile ilişkilendirilen ve MHC dışı genler içerisinde yer alan MEFV genindeki 4 mutasyonun, Behçet hastalarında kontrollere göre daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır (95). Bu genlerdeki mutasyonların hastalığa yatkınlıkta ve vasküler tutulum gibi şiddetli klinik görünümünün ortaya çıkmasında rol oynayabileceği bildirilmektedir (96,97). Ancak, ülkemizde ve İsrail' de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda AAA ile BH arasında birlikteliğin olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (98,99)

2.1.4.2. İnfeksiyöz Ajanlar

BH'nın etyopatogenezinde mikrobiyal ajanların rol alabileceğine dair ilk görüşler Dr. Hulusi Behçet tarafından belirtilmiş ve sonrasında araştırılmaya devam edilmiştir (10). BH'nda gözlenen mukozal lezyonlarda bazı virüs ve bakterilerin rolüne değinilmiş olmakla birlikte, bu çok sayıda organı etkileyebilen vaskülitik patolojinin ortaya çıkışını açıklamada yetersiz kalmaktadır. Bugün gelinen son nokta BH'nın genetik yatkınlığı olan bireylerde bazı mikrobiyal ajanlar ve çevresel etkenlerle tetiklenerek ortaya çıkan immün aracılı inflamatuvar bir etyopatogenezinin olduğu yönündedir (55).

Virüsler

Hepatit virüsleri, parvovirüs B19 ve herpes virüsler hastalık etyolojisinde yer aldığı düşünülen virüslerdir. Bunlar arasında en çok üzerinde durulanı ve muhtemel bağlantısı gösterilebileni herpes simpleks virüs tip 1 (HSV Tip-1)' dir. BH'larında HSV-1 DNA ve mononükleer hücrelerdeki tamamlayıcı RNA arasında hibridizasyon, hastalarda kontrol grubuna göre yüksek oranda saptanmıştır (101).

Behçet hastalarının oral ülserlerinden alınan örneklerde HSV Tip-1 DNA'sı saptanmazken, tükürkte, genital ve gastrointestinal ülserlerinde HSV Tip-1 DNA'sı gösterilmiştir (102, 103).

Behçet hastalarında serum anti-HSV-1 antikorları kontrollere göre yüksek düzeylerde tespit edilmiş ve HSV-1 ile birlikte olan dolaşan immün kompleksler bildirilmiştir (104, 105). Sohn ve arkadaşlarının yaptığı HSV inoküle edilen farelerden oluşan hayvan modelinde, farelerin %30'ünde BH lezyonlarına benzer lezyonların olduğu gözlemlenmiştir (106).

Başkan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Behçet hastalarının ülsere olmayan deri lezyonlarında (eritema nodozum, papülopüstüler lezyonlar ve paterji reaksiyon alanı) ülsere lezyonlara (genital ülser ve ekstragenital ülser) ve sağlıklı kontrollerin derilerine göre daha yüksek oranda parvovirüs B19 saptanmıştır (107). Ancak bu araştırmalardaki bulguların hiçbiri BH'na özgü değildir ve BH etyolojisinde virüslerin direk rolü olduğu bildirilmemektedir.

Bakteriler

Behçet hastalarının çoğunluğunda ilk bulgunun oral aftöz lezyonlar olması, oral aftöz lezyonların diş tedavilerinden sonra artması ve benzatin penisilinin bazı klinik bulguların ortaya çıkmasını azalttığıının bildirilmesi oral floranın patogenezde rolü olabileceğini düşündürmüştür (108). Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet başta olmak üzere birçok araştırmacı

Behçet hastalarında olası etken streptokoklarla birlikte diş çürüğü, periodontit veya tonsillit öyküsünün daha fazla olduğuna dikkati çekmişlerdir (104).

BH etyopatogenezinde var olduğu düşünülen infeksiyöz etkenler arasında üzerinde en çok durulan bakteriyel ajan streptokoklardır (109). Ayrıca Behçet hastalarının, oral florasında bazı atipik streptokok türlerinin baskın olduğu ve streptokok deri testlerine duyarlı oldukları saptanmıştır. Artmış deri duyarlılığının yanı sıra bazı hastalarda deri testleri sırasında streptokok antijenlerinin hastalık bulgularını ortaya çıkarttığı görülmüştür (110). BH ile arasında özellikle ilişki kurulan streptokok suşları: *S. sanguis*, *S. pyogenes*, *S. faecalis* ve *S. salivarius*'tur. *S. sanguis* ve *S. pyogenes*'e karşı antikorlar Behçet hastalarının serumlarında kontrol grubuna göre belirgin derecede daha sık bulunmuştur (111). Ayrıca, Behçet hastalarında bulunup sağlıklı insanlarda bulunmayan *S. sanguis* subtipinin trombositlere selektif bağlanma yeteneği bulunmuştur ve bunun vaskülite neden olacağı iddia edilmiştir (112). *S. Sanguis* partiküllerinin Behçet hastalarının periferik kan T hücrelerinde IL-6 ve IFN- γ sekresyonunu artırdığı ve T hücresi kültürlerinde γ T hücrelerinin üretimini arttırdığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (113).

E. coli ve *Staphylococcus aureus*' un BH'nda lenfositleri aktive ederek IFN- γ ve IL-6 salgılanmasına neden olduğu ve Behçet hastalarının T lenfositlerinin, kontrollere göre stafilokok süperantijenlerinin daha düşük dozlarına yanıt verdiği saptanmıştır (114). Hastalığın bir diğer deri bulgusu olan püstüler lezyonlar incelendiğinde bunların steril olmadığı ve *S. aureus*, *P. akne*, koagulaz negatif stafilokoklar, *E coli* ve *Prevotella* türleri içerdiği tespit edilmiştir (115).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda Behçet hastalarının serumlarında mikoplazma fermentazın lipoproteini olan makrofaj aktive edici lipopeptid (MALP)-404 saptanmıştır. Mikoplazmaların mukozal infeksiyonlara sebep olması ve MALP-404'ün HLA- 51 ile aynı peptid motifini taşıması nedeniyle bu bakterilerin de hastalık patogenezinde önemli olabileceği ileri sürülmüştür (116).

BH'nın etyopatogenezinde sorumlu olduğu düşünülen diğer bakteriyel ajanlar arasında *Borrelia Burgdorferi*, *Saccharomyces Cerevisiae* ve *Helicobacter* olmakla birlikte bunların BH'ndaki rolü kesin olarak gösterilememiştir.

2.1.4.3. Isı Şok Proteinleri, $\alpha\beta$ Kristalin ve ISP70, Retinal S Antijeni ve α -Tropomiyozin

Isı Şok Proteinleri

Isı Şok Proteinleri (ISP) bakteri hücreleri dahil, maya ve protozoonlardan insana kadar hemen her canlı hücrede yaygın olarak, hücrelerin değişik stresler karşısında ürettikleri ve hücrenin korunmasını sağlayan moleküllerdir. Isı dışında anoksi, ağır metal iyonları, hidrojen peroksit ile karşılaşma ya da virüsler gibi hücresel stres durumlarında ISP yapımı artmaktadır ve hücreyi ciddi bir hasardan koruyup denatürasyon ve degradasyonu baskılayarak erken hücre ölümüne engel olurlar. ISP'nin çöpçü rolleri vardır ve infeksiyon, hipoksi, travma ve toksik ilaçlar gibi proteinlerin parçalanmasına neden olan durumlarda ortaya çıkan artıkların temizlenmesinde rol oynarlar (117).

Bazı mikroorganizmalarda yer alan ısı şok proteinlerinin aminoasid sekanslarının, insan hücrelerindeki mitokondriyal ısı şok proteinleri ile homoloji gösterebileceği, antijen taklitçiliği üzerinden otoimmünite oluşumunu tetiklediği ve inflamasyona neden oldukları düşünülmektedir (118).

Son yıllardaki çok sayıda çalışmanın sonuçları, streptokoklar ve mikobakteriler gibi mikroorganizmalardaki ISP'ye karşı gelişen antikorların Behçet hastalarında çapraz otoimmün reaksiyona yol açtığına işaret etmektedir (119). Mikobakteriyal kaynaklı ISP65'in insandaki karşılığı ISP60'dır. ISP60'ın Behçet hastalarının eritema nodozum ve mukokutan ülserler gibi aktif deri lezyonlarında epidermal bölgede yoğun bir şekilde üretildiği gösterilmiştir (120).

Bu güne kadar, Behçet hastalarının γ T hücrelerinin çoğalmasını uyarıcı 65-kDa bakteriyel ISP'den elde edilen 4 peptid saptanmıştır (116,121). Bu peptidler insan 60-kDa mitokondriyal ISP'den elde edilen peptidler ile belirgin benzerlik göstermektedir (122). Behçet hastalarında mikobakteri 65 kD ISP peptidlerine karşı immünglobulin (Ig)A ve IgG sınıfı antikorların serum seviyeleri, kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (123). Nörolojik tutulumu olan Behçet hastalarında beyin omurilik sıvısında anti ISP IgG antikor indeksinin de artmış olduğu saptanmıştır (124). Mikrobiyal ISP üzerinde T hücrelere bağlanarak onları uyarıcı kısmın, bu uyarıcıyı tekrarlayan oral ülserli, juvenil romatoid artritli hastalarda veya sağlıklı kontrol grubunda değil, sadece Behçet hastalarında ortaya çıkardığı da gösterilmiştir (125).

Behçet hastalarının diş etleri ve aftöz ülserlerindeki mikrobiyal yük ve bununla ilişkili mikrobiyal ISP'ne karşı oluşan immün yanıtın, endojen ISP ile çapraz reaksiyona girerek otoreaktif T hücre klonları oluşturduğu ve buna bağlı olarak BH'ndaki immunopatolojik değişikliklerin görüldüğü düşünülmektedir. Sıklıkla BH'nın tekrarlayıcı mukozal ülserlerle başlayıp zaman içinde diğer klinik belirtilerin ortaya çıkması da bu görüşü desteklemektedir (125).

Hayvan modellerinde, ISP'nin sıçanların cilt altına inokulasyonunun diğer semptomlar olmaksızın üveite neden olduğu gösterilmiştir (126). Ayrıca bu peptidlerin oral yolla uygulanması da benzer şekilde üveit bulgularının ortaya çıkmasına neden olmuştur (127). Bu gözlemler stresin, mukozal defansın kırılmasında ve anti-ISP reaktivitesinde önemli olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Bu verilerin ışığında, BH patogenezinde T hücresi antijeni olarak ISP65'in olası rolünü gösteren bir immünolojik model öne sürülmüştür. Bu modele göre, "ISP60 reaktif" T hücre klonları yüksek affiniteli klonal delesyondan kaçarlar. ISP60 self antijen olarak timusta bulunduğu için düşük affinite ile pozitif seleksiyona uğrar ve anerjik formda dolaşımda bulunur. Mukoza ve olasılıkla deride, minör yaralanmalar ve oral ülserler geliştikten sonra streptokok ve insan ISP60 ekspresyonu artar ve self ISP60 reaktif klonlarını stimule eder. Daha sonra bu T hücreleri (olasılıkla kan-retina bariyerini ortadan kaldıran non-spesifik anterior üveit gelişimini takiben) oküler kompartmana geçerek retinal ISP60 ile aktive olurlar ve Th1 tip sitokin aktivitesi ile karakterize kronik oküler inflamasyona neden olur (104, 128).

$\alpha\beta$ Kristalin ve ISP70

ISP60 dışında diğer bazı ISP'nin de BH patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. $\alpha\beta$ kristalin, omurgalılarda beyin, lens, çizgili kas ve böbrek gibi çeşitli dokularda salgılanan küçük bir stres proteinidir. Yapılan araştırmalarda parankimal tipte beyin tutulumu olan Behçet hastalarında, serum ve beyin omurilik sıvısında anti- $\alpha\beta$ kristalin antikoları yüksek saptanmıştır (129) Beyin omurilik sıvısında ISP ve $\alpha\beta$ kristaline karşı oluşan immün yanıtın paralellik göstermesi, her ikisinin de ortak mekanizmalar ile etkili olduğunu düşündürmektedir.

Benzer olarak, anti-ISP70 antikoları da Behçet hastalarında yüksek saptanmış ama patogenezi ile ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır (128).

Retinal S Antijeni

Retinal S antijeni başlıca retinada bulunan ve olasılıkla immünolojik olarak "korunmuş" bir proteindir. Bu proteine karşı immün yanıtın sadece üveite bağlı doku hasarından sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir. BH ve benzeri birçok üveitte S antijenine karşı T hücresi yanıtının olması ve S antijenin bazı epitoplarının HLA-B51 ve HLA-B27 ile aynı aminoasit zincirine sahip olması, bu antijenin ayrıntılı incelenmesine neden olmuştur (104, 130).

α -Tropomiyozin

Behçet hastalarında α -tropomiyozine karşı IgG antikorlarında artış olması bu antijene karşı ototimmün yanıt olasılığını akla getirmektedir. Lewis farelerinin α -tropomiyozin ile immünizasyon sonrasında Behçet hastalarındakine benzer oküler ve mükokutanöz bulguların ortaya çıkması bu antijenin hastalık patogeneğinde yer alabileceğini düşündürmüştür (131).

2.1.4.4. İmmunolojik Bozukluklar

BH'nda çok sayıda immunolojik bozukluk bildirilmiştir. Paterji reaksiyonu BH'nın patogeneğinde hem doğal, hemde kazanılmış immüitenin rol aldığını gösterir. Paterji reaksiyonunun erken dönemi (ilk 4. saat) iğnenin neden olduğu travmaya cevap olarak vaskülit olmaksızın erken nötrofil birikimi ile karakterizedir (132). Geç dönemde ise (48. saatte) nötrofil oranı %5' in altına inerken başlıca T lenfositleri ve monosit / makrofajlardan oluşan hücre infiltrasyonu izlenir (133). Sonuç olarak, paterji reaksiyonunda başlatıcı olarak nötrofillerin yoğun kemotaksisi ve reaksiyonun tamamlanması için aktif T lenfositleri gerekmektedir.

BH'nın otoimmün kökenli bir hastalık olduğu üzerinde durulmuştur. Bunu destekleyen en önemli bulgu ise hücre yüzey antijenlerine karşı otoantikorların (anti-endotelyal hücreler (AECA)), anti-lenfosit antikorların gösterilmesi ve genel B hücre aktivasyonudur (134, 135). Son yıllarda, başta ısı şoku porteyini olmak üzere, alfa-tropomiyozin, alfa-enolaz ve kinektin gibi birçok otoantijene karşı gelişen antikor yanıtı saptanmıştır. (128, 136, 137, 138). Ayrıca, hastalığın tedavisinde azatiopürin ve siklofosfamid gibi klasik immünsüpresiflerin ve T-hücre inhibitörü olan siklofosfamidin etkili olması da bu görüşü desteklemektedir (139). Ancak, BH'nın eşlik eden diğer otoimmün hastalığın bulunmaması, diğer otoimmün hastalıklarda sık rastlanılan HLA haplotiplerinin (HLA-A1, -B8, -DR3) gösterilememesi, ANA (antinükleer antikor) gibi sık görülen otoantikorların bulunmaması ve kadın hakimiyetinin olmaması nedeni ile otoimmün hastalıklar grubuna girmediği ileri sürülmüştür (140).

Son yıllarda BH'nın otoinflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Otoinflamatuvar hastalıklar, görünür bir neden olmadan özellikle doğal immüitenin rol aldığı tekrarlayan inflamasyon atakları ve belirgin bir otoimmün patolojinin yokluğu ile karakterize kalıtsal hastalıklardır (141). Bunlar içinde en iyi bilineni ve ülkemizde en sık görüleni Ailevi Akdeniz Ateşi'dir. BH tekrarlayan sikatris bırakmayan mukokutan lezyonları, deformite bırakmayan artriti ve proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ile gelişmiş inflamatuvar yanıtı ile bu spektruma dahil görünmektedir (140). Ancak, iki hastalık arasında çeşitli klinik bulgular farklılık gösterir. Pediatrik başlangıç, serozal inflamasyonun paroksizmal atakları ve ateş otoinflamatuvar hastalıkların tipik özelliği iken BH'na

karakteristik değildir. Panüveti, yoğun vaskülit, hiperkoagülabilité ve hastalığın ileri yaşlarda şiddetinin azalması ise ortak özelliklerdir (142). Diğer önemli bir fark ise uzamış inflamatuvar deri yanıtıdır. FMF’de BH’nda görülen paterji pozitifliği ve üre kristallerine deri yanıtı görülmezken, erizipel benzeri deri lezyonları ve nadiren nötrofil infiltrasyonu ile kutane vaskülit görülebilir (143, 144).

Sonuç olarak BH’ni kesin otoimmün ya da otoinflamatuvar bir hastalık olarak tanımlamak mümkün değildir.

Sitokin ve Kemokinler

Behçet hastalarında TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, solubl IL-2R, 75 kDa TNF Reseptörü (TNFR75) gibi birçok sitokin, kemokin ve bunların reseptörlerinin serum düzeyleri incelenmiş ve bazılarının klinik aktivasyonu da yansıttığı ifade edilmiştir (145, 146). Bu sitokinlerin her biri son derece nonspesifiktir, BH patogenezinde belirli oranda rol aldıkları gibi immün bozuklukla seyreden diğer hastalıklarda da yüksek saptanmaktadır. Bu nedenle günümüzde bu sitokinlerden tanı ya da takipte kullanmak amacıyla geliştirilmiş bir belirteç yoktur. Ancak BH’nın tedavisinde etkili oldukları gösterilen INF- α ve anti-TNF gibi ajanlar, bu konulardaki araştırmaları destekler niteliktedir (147,148).

Behçet hastalarında T hücrelerinden salınan Th1 sitokinleri Th2’lere göre ön plandadır. Flow sitometre ile yapılan intrastoplazmik sitokin ekspresyonu analizleri, aktif Behçet hastalarında IL-2 ve INF- γ salgılayan Th1 hücre sıklığının arttığını göstermiştir (149, 150). Serum düzeyleri ile birlikte bu veriler Behçet hastalarında Th1 polarizasyonun olduğu ve bunun patogenezinde rol oynadığını göstermektedir. Bu verilerin aksine, Behçet hastalarında serum IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi Th2 kaynaklı sitokinlerin arttığını belirten çalışmalar da mevcuttur (151). Ancak Th2 sitokinlerdeki bu artış daha ciddi inflamatuvar reaksiyon oluşumunu engellemek için olduğu düşünülmüştür (152).

Behçet hastalarında BH’na bağlı artrit non-eroziv karakterinin hangi faktörlere bağlı olduğunu araştırmak amacı ile yapılan çalışmalarda, sinoviyal sıvı sitokin ve kemokin düzeyleri de araştırılmıştır. Ertenli ve arkadaşları TNF- α , gibi sitokinleri RA’li hastalardan daha düşük saptamışlardır (153). Pay ve arkadaşları da Behçet hastalarında sinoviyal IL-18 düzeylerini RA hastalarından daha düşük saptamışlardır (154). Yapılan çalışmalarda RA’de sinoviyal nötrofillerin eroziv değişikliklerden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Nötrofil migrasyonundan sorumlu olan CXC kemokinlerden IL-8, GRO- α (growth regulated oncogen) ve ENA-78’in (epithelial neutrophil activating peptide) sinoviyal sıvı düzeyleri de Behçet hastalarında RA’li hastalardan belirgin olarak düşük saptanmıştır (155). Ayrıca Behçet

hastalarında sinoviyal nötrofillerinin daha düşük oranda CXCR2 kemokin reseptör eksprese ettiği gösterilmiştir (156). Bu bulgular, Behçet hastalarında oluşan sinovitte nötrofilleri inflamasyon alanına çeken ve orada tutan kemotaktik gücün daha zayıf olduğunu ve bunun da nötrofillerin agresif etkilerinden koruyucu olup, BH artritinin non-eroziv seyretmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (157).

Antijen Sunan Hücreler (*Antigen presenting cells*) (APC)

BH'nda farklı tiplerde antijenlere karşı T lenfositlerinin aşırı duyarlılığının patogeneizde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak, bunun nedeninin hatalı sinyal iletimi mi veya antijen sunan hücrelerin disfonksiyonu mu olduğu tam bilinmemektedir. APC ve T hücrelerinden salınan sitokinler ve kemokinlerin nötrofil hiperaktivasyonunun neden olduğu düşünülmektedir (158). Aktive nötrofillerin saldırdığı bazı sitokinler hem kendilerini korurlar hem de Th1 hücrelerini uyarırlar. IL-12 başlıca antijen sunan hücrelerden salgılanır ve immün yanıtı Th1'e çevirir. Benzer şekilde IL-18 de antijen sunan hücrelerden üretilir ve özellikle IL-12 varlığında Th1 polarizasyonunu destekler (159). Behçet hastalarında; Th1 polarizasyonuna IL-12'nin eşlik etmesi, IL-18'in yüksek saptanması, IL-1 ve IL-18 genlerinde polimorfizm saptanması antijen sunan hücrelerin de patogeneizde önemli olabileceğini düşündürmektedir (160). Ayrıca IL-18'in nötrofil fonksiyonlarını da arttırdığı gösterilmiştir (161). APC, Th1 lenfositler ve nötrofiller arasındaki bu ilişki BH'nda immün yanıtın temelini oluşturduğu düşünülmektedir (158).

T Hücreleri

Paterji reaksiyonunun immunopatolojik incelenmesinde geç dönemde inflamatuvar bölgede yoğun T hücre infiltrasyonu olması, hastalıkta güçlü bir Th1 sitokin ekspresyonunun olması ve bunun hastalık aktivitesi ile ilişkili artması ve siklosporin-A gibi T lenfosit fonksiyonlarını baskılayan ilaçların hastalığın tedavisinde kullanılması BH patogenezinde T hücrelerine bağlı immün yanıtın önemini desteklemektedir. Ayrıca, lenfosit proliferasyonu, matürasyon ve diferansiasyonunda biyolojik aktivitesi artmış olan adenozin deaminazın BH'nın aktif döneminde arttığı gösterilmiştir. Bu da T hücrelerinin (özellikle Th1) hastalık patogenezinde önemli olduğunu düşündürmektedir (159).

Behçet hastalarının T hücrelerinde çok sayıda anormallik bildirilmiştir. BH'nda CD4+ T hücrelerinde azalma ve CD8+ T hücrelerinde artışa bağlı CD4+ / CD8+ T hücresi oranını düşüktür. CD4+ T hücrelerindeki azalmanın nedeni aktif Behçet hastalarının periferik kanlarındaki CD4+CD45RA+(*supressor-inducer*) T hücrelerinde azalmadır (162). Behçet hastalarında, T hücrelerinin çeşitli antijenlere aşırı duyarlı oldukları gösterilmiştir. T

hücrelerinin streptokok antijenleri tarafından uyarıldığında IL-6, IFN- γ ve nötrofil fonksiyonlarını artıran peptidleri salgıladıkları saptanmıştır. Benzer olarak *E.coli*' den elde edilen peptidlerin de T hücrelerinden IFN- γ yapımını uyardığı gösterilmiştir (163,164) Ayrıca stafilokok enterotoksinlerinin, Behçet hastalarında, normal bireyler ve RA' li hastalara göre daha düşük konsantrasyonlarda T hücrelerinden IFN- γ yapımını uyardığı bildirilmiştir (165).

$\gamma\delta$ T hücreleri

T hücreleri taşıdıkları reseptörlere göre $\alpha\beta$ ve $\gamma\delta$ olarak ayrılır. $\gamma\delta$ T hücrelerinin $\alpha\beta$ T hücrelerinden farkı, HLA bağımlı olmamaları ve MICA moleküllerinin de peptidleri $\gamma\delta$ T hücrelerine sunabilmesidir. Bu hücreler asıl olarak bakteriyel kökenli antijenler tarafından aktive edilirler. Buna ek olarak antijen sunumu da yapabildikleri gösterilmiştir. Bu hücreler stres altında hasarlı hücrelerin tesbit edilmesi amacı ile aktive edilir.

$\gamma\delta$ T hücreleri normalde periferik T hücrelerinin sadece %2-5' ini oluştururken Behçet hastalarında bu oranın arttığı, CD25, CD69, ve CD29 gibi aktivasyon belirteçlerini eksprese ettikleri ve IFN- γ , TNF- α ve IL-8 gibi çeşitli inflamatuvar sitokinleri salgıladıkları gösterilmiştir. Bu sitokinler aracılığıyla nötrofil infiltrasyonuna ve aktivasyonuna neden olarak akut inflamatuvar doku hasarına neden olabilecekleri ileri sürülmüştür (166, 167). Yapılan bir çalışmada Behçet hastalarında $\gamma\delta$ T hücrelerinin mikobakteriyel ISP tarafından özel olarak uyarıldığını ve bunun BH'na spesifik olduğu gösterilmiştir. ISP'ne karşı $\gamma\delta$ T hücrelerince oluşturulan T hücre proliferatif yanıtının BH için tanısal bir test olarak kullanılabilceği düşünülmüştür. Bu test Behçet hastalarının %76'sında, hatta aktif dönemdeki Behçet hastalarının %76'sından fazlasında pozitif saptanırken, tekrarlayan oral aftı olan, başka sistemik hastalığı bulunan ve sağlıklı kişilerden oluşan kontrol gruplarının sadece %3'ünde pozitif bulunmuştur (168).

NK ve NK-T Hücreleri

NK ve NK-T hücreleri apoptoz yoluyla hedef hücrelerin öldürmesinin yanısıra, \square IFN- γ ve IL-4 gibi sitokinleri salgılayarak kazanılmış immün yanıtın yönlendirilmesinde rol oynarlar (169). Bu nedenle NK hücrelerin BH'nın patogenezinde rol alabileceği düşünülmüştür. Ancak Behçet hastalarında bu hücreler ile yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı araştırmacılar NK ve NK-T hücrelerini Behçet hastalarında yüksek saptarken, diğerleri ise normal ve hatta düşük olduğunu rapor etmişlerdir (11). Bu nedenle NK ve NK-T'lerin BH patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılammıştır.

Nötrofiller

BH'nda gösterilen immunolojik bozukluklardan biri de nötrofil hiperaktivasyonudur. Nötrofil hiperaktivitesi, kemotaksis, fagositoz, serbest oksijen radikali yapımı ve miyeloperoksidaz üretimi gibi fonksiyonlarında artış ve hücre yüzeylerinde artmış oranda eksprese olan CD11a, CD10 ve CD14 ile gösterilmiştir (11). TNF- α , granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve IL-8 gibi sitokinler nötrofillerin çeşitli sitokinlere karşı daha duyarlı hale gelmelerine neden olurlar.

Behçet hastalarındaki nötrofil hiperaktivasyonunun kesin mekanizması belli değildir. BH'ndaki nötrofil hiperaktivasyonunda T hücrelerinin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (164). Behçet hastalarında Th1 kaynaklı IL-17, IFN- γ , IL-8 ve TNF- α gibi sitokin ve kemokinlerin nötrofil hiperaktivasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Örneğin; başlıca aktif CD4+ ve CD8+ T hücrelerden salgılanan IL-17'nin nötrofillerin inflamasyon bölgesinde toplanmasında rol oynadığı gösterilmiştir (170). Ayrıca son yıllarda başlıca APC'lerden salgılanan IL-18, IL-12 ile birlikte Th1 polarizasyonuna yol açtığı, diğer taraftan da nötrofil fonksiyonlarını potansiyelize ettiği tespit edilmiştir (171). Uyarılmış nötrofiller sitokinler tarafından daha kolay uyarılmakta ve önemli derece karakter değiştirmektedir. Uyarılmış ve sitokin ile aktive edilmiş nötrofillerin yarı ömrü uzamakta, dentritik hücre yüzey belirteçlerinden CD40 ve CD83 eksprese etmekte, IL-1, IL-1Ra ve migrasyon inhibe edici faktör (MIF) gibi sitokinleri sekrete etmektedirler (172, 173). Yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında aktive nötrofillerin IL-12 ve IL-18 salgılayarak hem kendilerini uyardıkları hem de Th1 polarizasyonuna katkıda buldukları gösterilmiştir (132).

Hümmoral immünite

Behçet hastalarında total B hücre sayısı normal olmasına rağmen, B hücre aktivasyon belirleyicilerinden CD33, CD13, CD80 ve hafıza belirleyicisi CD45RO ekspresyonunda artış tespit edilmiştir (174). BH'nda, B hücrelerinin sayısında değişiklik olmadan görülen fonksiyon artışının, bilinmeyen eksternal bir antijenle zayıf bir uyarı sonrası geliştiği düşünülmektedir (175). Behçet hastalarında genellikle poliklonal olarak immunglobülin düzeylerinde artış saptanmaktadır. Behçet hastalarının %44-60'ında IgG, IgM ve IgA tipi immunkompleksler bulunmaktadır. Ancak bu immunkompleksler genel olarak belli bir antijene özgü olmayıp heterojen yapıdadırlar. Aktif Behçet hastalarında bazı olgularda lezyonlarda saptanan perivasküler immunglobulin ve kompleman depolanmasını poliklonal B hücre aktivasyonu ile açıklanmaktadır. Poliklonal B hücre aktivasyonu sonucunda oluşan immunkomplekslerin ise nötrofil hiperfonksiyonuna neden olarak doku hasarını oluşturabileceği öne sürülmüştür (176,177).

Klinikte oral ve genital lezyonların ön planda olması etyopatogeneizde IgA'nın rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Serum IgA düzeyi yüksek bulunurken tükürükte IgA salgısı düşük bulunmuştur. Lokal IgA eksikliğinin antijenik uyarıların vücuda girişi için açık kapı oluşturabileceği düşünülebilir.

Monosit fonksiyonları

Monositler bazı sitokinlerin ana kaynağıdır. Hastalıkların kronik inflamasyon dönemlerindeki patogenezinde kısmen rol oynadıkları düşünülür. Endotel hücre adezyonunda CD11a, CD11b, CD18 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonu ve monositlerin rolü araştırılmıştır. İn vitro olarak BH'nın monositleri, nötrofillerin endotele adezyonunu arttırmıştır. Behçet hastalarında monosit aktivasyonunun da önemini ortaya koyan bulgular vardır. Hastalarda monositlerden hastalık aktivasyonu ile ilişkili olarak proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 üretiminde artış gözlenmektedir. Özellikle IL-8'in hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir ve hastalığın aktivitesi ile IL-8 düzeyi arasında da korelasyon olduğu gösterilmiştir (178).

2.1.4.5. Endotel Disfonksiyonu, Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem Anormallikleri

Behçet hastalarında endotel hücrelerine karşı antikorlar araştırılmış ve vasküler tutulum ile ilişkisiz olarak, belirli oranlarda pozitif saptanmıştır. Bu antikorların Behçet hastalarında α -enolaz endotelial antijenlere bağlanarak, endotel hücrelerin aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (104, 135). Bununla birlikte, anti-endotel antikorların Behçet hastalarında varlığı ile ilgili çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir (179, 180). Çalışmalarda endotel aktivasyonunu gösteren endotel kaynaklı von Willebrand faktör, endotel hücre hasarını yansıtan çözümlü trombomodulin düzeyleri ve aktive endotel hücrelerinde ekspres edilen adezyon molekülü E-selectin serum düzeylerinde artış saptanmıştır (55). Endoteldeki doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) rezervi azalmıştır ve bu bulgu da vasküler hasarı yansıtmaktadır (181).

Brakial arteriyel dopler ile saptanan arterin akıma bağlı dilatasyonunun Behçet hastalarında azaldığı gösterilmiştir. Akım aracılığı dilatasyon büyük oranda endotel fonksiyonuna bağlıdır ve endotelial NO salımı ile gerçekleştirilir (182). Bu ve diğer çalışmalar endotel hücreleri tarafından üretilen NO'nun hastalığın seyrinde önemli olduğu ve serum NO konsantrasyonundaki artışın hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (183).

Yapılan araştırmaların sonuçları farklı olmakla birlikte, protein C, protein S, antitrombin III yetersizlikleri, faktör V ve protrombin II mutasyonları ve hiperhomosisteinemi gibi bilinen tüm kalıtsal ve kazanılmış prokoagulan durumların BH'nda gözlenen tromboz eğilimine katkısı olduğu bildirilmiştir (184).

Behçet hastalarında plasmin- α_2 -antiplasmin kompleks gibi fibrinolitik sistem aktivasyonunu gösteren mediatörler de yüksek saptanmıştır. Hastalıktaki hiperkoagülabiliteden trombofilik faktörlerin sorumlu olmadığı, plazminojen aktivatör faktörün eksik salgılanmasından dolayı fibrinoliziste bir bozukluk olduğu düşünölmektedir (185).

Behçet hastalarında endotel fonksiyonu, koagülasyon ve fibrinoliz sistemini inceleyen çalışmaların sonuçlarında, farklı düzeylerde dengesizlikler saptanmıştır. Ancak, BH'nda immün yanıtı bağlı inflamasyon sonucu oluşan endotel disfonksiyonunun, tromboza eğilimin esas belirleyicisi olduğu, BH'na özgü başka bir bozukluğun olmadığı, bu faktörlerin çoğunun ikincil olarak ortaya çıktığı düşünölmektedir (186).

2.1.4.6. Hiperhomosisteinemi

Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında oluşan bir aminoasittir. Artmış plazma homosistein düzeyi, sitokin aktivasyonu, damar endotel hasarı, protrombotik durum, aterotrombogenez, tromboembolizm ve sistemik retinal vasküler oklüzif hastalığa neden olmaktadır. Son yıllarda, hiperhomosisteineminin Behçet hastalarının hiperkoagülabilité ve trombotik komplikasyonlar açısından risk faktörü olduğu bildirilmektedir (187, 188).

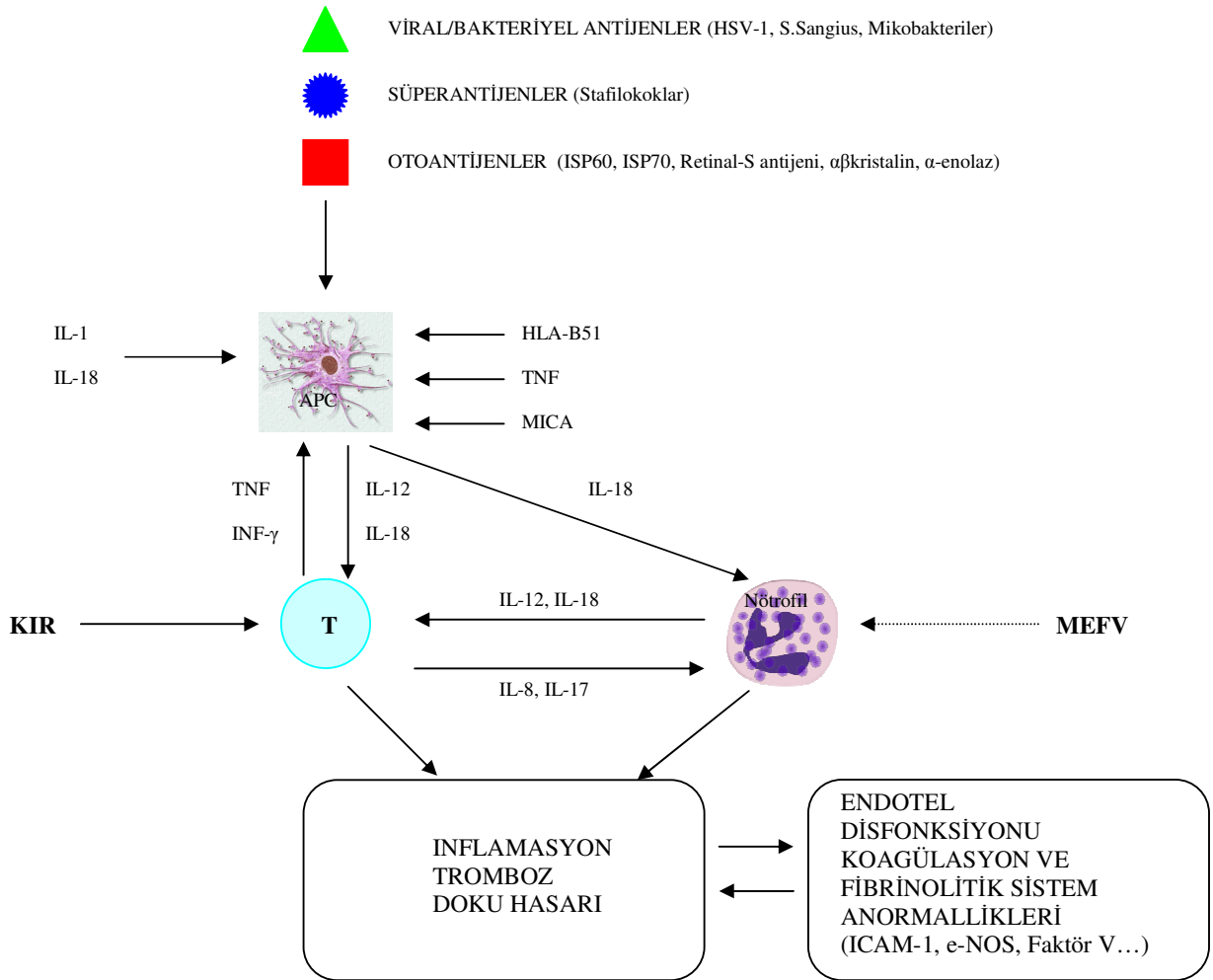
2.1.4.7. Çevresel Faktörler, Oksidatif Stres, Antioksidatif Defans ve Eser Elementler

BH'nın dünya üzerinde belli coğrafik bölgelerde görölmesi araştırmacıları çeşitli çevresel faktörleri araştırmaya itmiştir. Hayvan modellerinde çeşitli kimyasalların, özellikle organofosfat, organoklorid, inorganik bakır bileşenlerinin BH'na benzer mukokutan sendroma yol açtığı gösterilmiştir.

BH'nda ataklar öncesinde serum bakır seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu yükselmenin akut faz reaktanlarından serulopazminin yükselmesine paralel olabileceği üzerinde durulmuştur. Selenyum, serum demiri, manganez ve çinko seviyelerinde azalma saptanmıştır. Selenyum glutatyon peroksidaz enzim sisteminde görev almaktadır. BH'nda artmış serbest oksijen radikallerinin temizlenmesinde selenyum eksikliği patogeneizde

suçlanmaktadır (189, 190). BH'nda antioksidan etkisi bilinen vitamin A, C, E ile beta karoten seviyesinin azalmış olduğunu vurgulayan yayınlar da vardır (191).

Behçet hastalarında özellikle alevlenme dönemlerinde, aşırı süperoksit anyon (O_2^-) üretiminin, ADA adenzin dezaminaz (ADA) (aktive nötrofil fonksiyonu, kemotaksisi ve fagositozun belirteci) aktivitesini, hidrojen peroksitle (H_2O_2) uyarılan hidroksil radikalini (OH) ve malondialdehid üretimini artırdığı gösterilmiştir (192). Ayrıca, aktif Behçet hastalarının nötrofillerinin inaktif hastalara göre oksidatif strese daha yatkın olduğu belirlenmiştir. Endojen serbest radikaller temizleyen süperoksit dismutaz, glutasyon peroksidaz ve katalaz gibi enzimlerin düzeyleri de Behçet hastalarında daha düşük bulunmuştur (193).



Şekil 2. Behçet Hastalığı'nın immunopatogenezi.

Pay ve arkadaşlarının yayınındaki figürden modifiye edilmiştir (158).

APC: Antigen presenting cell (antijen sunan hücre), KIR: Killer-cell immunglobulin-like receptor (Doğal öldürücü hücre immünoglobülin benzeri reseptör)MEFV: Familial Mediterranean fever gene (Ailevi Akdeniz ateşi geni), MICA: MHC class I related gene (MHC sınıf 1 ile ilişkili gen), eNOS: Endotelyal nitrik oksid sentetaz, ICAM-1: Intracellular adhesion molecule-1 (Hücre içi adezyon molekülü)

2.1.5. Klinik Bulgular

2.1.5.1. Mukokutan bulgular

BH'nın karakteristik deri-mukoza bulguları tekrarlayan oral ve genital ülserler, eritema nodozum benzeri lezyonlar ve papülopüstüler lezyonlardır (194).

A. Oral mukoza ülserleri

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterlerine göre, tekrarlayan oral ülserler BH'nın vazgeçilmez tek kriteridir (*sine qua non feature of BD*). Bir yıl içerisinde en az 3 kez tekrarlama özelliği gösteren OÜ tanıda en önemli kriter olarak kabul edilir (16). Genellikle hastalığın en erken bulgusudur (hastaların %47-86'sında) ve diğer semptomların başlangıcına dek yıllarca sürebilir (194).

Dudaklar, yanak mukozası, dişetleri, dil, daha az sıklıkta da yumuşak damak ve orofarinkse yerleşirler. En önemli semptom ağrıdır ve zaman zaman beslenme güçlüğüne neden olabilir. OÜ, yuvarlak ya da oval, eritemli ve ödemli lezyonlar halinde başlar ve 48 saat içinde hızla ülser olur. Oval-yuvarlak, kenarları ödemli ve eritemli, tabanı gri-sarı renkte ülser gelişir. Sayıları değişkendir ve genellikle 1-4 hafta devam edip, gün ya da aylar içinde tekrarlama özelliği gösterirler. Lokal travmalar yeni lezyonların gelişimini tetikleyebilir. (Mukozal paterji reaksiyonu) (195).

OÜ'ler klinik görünümüleriyle rekürren aftöz stomatite (RAS) benzemekle birlikte, daha sık tekrarlar ve yaygın lezyonlara yol açar. Sayılarının fazla olması (aynı anda 6 veya daha fazla), lezyon çaplarının birbirinden farklı olması, lezyon çevresinde belirgin eritemli halka olması, yumuşak damak ve orofarenks tutulumunun olması RAS'ten en önemli ayırıcı kriterlerdir (196). Bang ve arkadaşları RAS'lı 67 olguyu prospektif olarak izlemiş ve bu hastalarda 35'inde (%52.2) ortalama 7.7 yıl sonra BH belirtilerinin geliştiğini gözlemlemişlerdir. OÜ diğer belirtiler olmaksızın tek başına yıllarca sürebileceği için özellikle Akdeniz ve Uzak Asya ülkelerinde RAS'lı hastaların BH geliştirme olasılığı nedeniyle dikkatli takip edilmesi önerilmektedir (197).

OÜ'lar çaplarına göre üç grupta sınıflandırılır (194):

1- Minör ülserler: Çapları 1cm'den küçük olan (2-6 mm), tek veya çok sayıda, yuvarlak veya oval, yüzeyel, zemini sarımtırak renkte pseudomembran ile kaplı, çevresinde

kırmızı halo bulunan ve 1-2 haftada sikatris bırakmadan iyileşen ve hastalığın seyrinde en sık görülen lezyonlardır.

2- Major ülserler: Çapları 1 cm'den büyük, derin yerleşimli, ağrılı, 2-6 hafta veya daha uzun sürede genellikle sikatris ile iyileşen lezyonlardır.

3- Herpetiform ülserler: Küçük (2-3 mm) çaplı, yaklaşık 10-100 adet, sarımsı, birbiri ile birleşme eğiliminde, genellikle sikatris bırakmadan iyileşen, en az görülen lezyonlardır.

B. Genital Ülserler

BH'nın başlıca bulgularından olan genital ülserler (GÜ) olguların %57-93'ünde görülür. Genellikle papül veya püstül olarak başlayıp hızla ülser şekline dönüşürler. Ülserler görünüm ve seyir olarak oral lezyonlara benzemekle birlikte, daha büyüktürler, daha düzensiz kenarlıdırlar, daha derindirler, daha az tekrarlama eğilimi vardır ve genellikle sikatris bırakarak iyileşirler. Erkeklerde en sık skrotumda görülür (%90). Penil lezyonlar daha azdır. Kadınlarda vulva, vajina ve servikal alanda görülür. Perianal bölge ve inguinal alandaki lezyonlar her iki cinste de görülebilir. En önemli semptom ağrı olmakla birlikte, nadiren kadınlarda semptomsuz seyredebilir. Vajina yerleşimi nedeniyle kanlı cerahatli akıntı olabilir. Derin vajinal ülserler üretra, mesane ve rektumu perfor ederek fistül oluşturabilirler (194).

C. Deri Bulguları

Eritema nodozum benzeri lezyonlar

BH'nda eritema nodozum (EN) benzeri lezyonların görülme oranı, değişik çalışmalarda %15-78 şeklinde bildirilmiştir (21,27). EN benzeri lezyonlar daha çok kadınlarda ve alt ekstremitelerde görülmekle birlikte, kollar, kalça, boyun ve yüzde de görülebilir. Klinik olarak ağrılı, lokal ısı artışı gösterebilen, subkutan, eritemli nodüllerle karakterizedirler; ortalama 2-3 hafta içerisinde ülserleşmeden, pigmentasyon bırakarak iyileşirler. Klinik olarak klasik EN'dan ayırt edilemeyen bu lezyonlarda histopatolojik olarak klasik EN'dan farklı olarak nötrofilik vasküler bir reaksiyon veya vaskülit izlenir. Vaskülitte ek olarak septal veya lobüler pannikülit, yağ nekrozu ve mikroapse oluşumu gibi ikincil bulgular da bildirilmiştir (198).

Papülopüstüler lezyonlar

Papülopüstüler lezyonlar ve akne benzeri lezyonlar klinikte en sık görülen deri belirtisidir. Behçet hastalarının %65-96'sında bulunduğu bildirilmiştir. Eritemli zeminde folikülit veya akneye benzer steril püstüllerle karakterizedir. Papül halinde başlayan

lezyonlar, 24-48 saat içinde püstüle dönüşürler. Papülopüstüler lezyonlar genellikle farklı deri alanlarında eş zamanlı bulunurlar. Dağılımları adolesan aknedden daha yaygındır, en sık sırt, yüz ve göğüs ön yüz olmak üzere bacaklar, gövde ve kalçalarda da görülebilir. Nötrofillerin neden olduğu püstüler lezyonlar küçük damarların nekrotizan vaskülitinin derideki belirtisi olarak kabul edilir (194).

D. Yüzeysel Tromboflebit

BH'nda vasküler tutulum sıklıkla venöz tutulum şeklinde olup, görülme oranı %7.7-60 arasındadır. En sık venöz damar tutulum şekli yüzeysel tromboflebittir (%47.3) ve genellikle büyük safen vende izlenir. Klinik görüntüsü eritemli, ağrılı, ip şeklinde dizilen subkutan nodüller şeklindedir. Proksimalden distale yayılma eğilimi vardır. Ven sisteminin çok sayıda segmenti aynı anda tutulabilir ve bu nedenle nodüllerin yeri günler içerisinde değişiklikler gösterebilir. Erkek hastalarda daha sık görülür. Tromboz ve takiben skleroz gelişimine genel bir eğilim vardır (197,200).

E. Ekstragenital Ülser

Ekstragenital ülseler hastaların %3'ünde ortaya çıkar. Klinik olarak aftöz ülselere benzerler; kenarları zımbayla delinmiş gibi keskin sınırlı ve ödemli, çevresi eritemli, tabanı sarı renkte, derin ülselerdir. Tekrarlayıcıdır ve genellikle sikatris bırakarak iyileşirler. Boyunda, göğüste, koltuk altlarında, meme, inguinal alan, bacaklar ve ayak parmak aralarında görülebilirler. Bu lezyonlar BH'nın en karakteristik ve spesifik lezyonlarından kabul edilmektedir (194,201).

F. Paterji Testi

Minör bir travmayı takiben oluşan derinin hiperreaktivitesi olarak bilinen Paterji reaksiyonu, ilk kez 1937'de Blobner tarafından tanımlanmış ve takip eden pek çok bildiri ile doğrulanmıştır (17). Paterji testi BH'nın tanı kriterleri arasında yer alır (16). Paterji testi steril koşullarda, hastanın ön kol derisinde damarsız bir alana, 20-gauge veya daha küçük iğne ile en az 2 ayrı noktaya pikür yapılarak uygulanması önerilmektedir. Reaksiyon oluşabilmesi için iğnenin dermise kadar girecek şekilde ve 45 derecelik açı ile uygulanması gerekmektedir. Paterji testi pikür alanına serum fizyolojik veya otolog serum injekte edilerek de yapılabilir. Doktor tarafından 24-48 saat sonra gözlenen 1-5 mm çapında, çevresinde eritemli bir halka ile çevrili papül veya steril püstül pozitif reaksiyon olarak kabul edilir. İndürasyonsuz eritem negatif sonuç olarak yorumlanır (194).

Deri paterji reaksiyonunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Pozitif deri testinin histopatolojik bulguları, hafif lökositoklazi ile birlikte, polimorfonükleer lökosit (PMNL) ve mononükleer hücrelerden oluşan bir inflamatuvar infiltrasyondur, fakat immünkompleks oluşumu gösteren açık vaskülit bulguları yoktur. Hücre popülasyonu başlıca lenfositler ve monosit /makrofajlardan oluşur. T lenfositlerin büyük bölümünü CD4+ hücreler oluşturur (132).

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu paterji testinin duyarlılığını %58, özgüllüğünü ise %90 olarak bildirmiştir (202). Testin pozitifliği coğrafik yerleşime göre farklılıklar gösterebilir. Orta Doğu'daki hastalarda %60'dan fazla pozitiflik varken, Koreli hastalarda %15, Kafkasyalılarda %5 oranında görülür (45).

Paterji uygulama metodları pozitiflik oranını etkilediği bildirilmiştir. Test öncesi ön kolun povidon iyot ile cerrahi temizlenmesi yalnız alkolle temizlemeyle karşılaştırıldığında reaksiyon oranlarının %48'den %27'ye azaldığı gösterilmiştir (203). Dilşen ve arkadaşlarının çalışmasında ise paterji testinde pozitiflik oranının kullanılan iğnenin çapı ile orantılı olarak arttığı ve bu artışın daha küçük çaplı iğnelerle yapılan testlerdeki pozitiflik oranı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (204).

Paterji testi; sağlıklı kişilerde, nadiren spondiloartropatilerde, piyoderma gangrenozum ve Sweet sendromu gibi nötrofilik dermatozlarda interferon-alfa ile tedavi edilen kronik miyeloid lösemili hastaların bir kısmında da pozitif olabildiğinden BH için patognomonik değildir (205).

G. Diğer Deri Bulguları

BH'nda görülebilen diğer deri bulguları; Sweet sendromu benzeri lezyonlar, piyoderma gangrenozum, eritema multiforme benzeri lezyonlar, fronküloz, apseler, piyodermiler, impetigo, selülit, subungual infarktlar, hemorajik büller ve purpuralardır (194). Son yıllarda yeni olgu bildirimleri olmakla birlikte Schreiner ve Jorizzo'ya göre bulguların BH'nın deri belirtisi olarak kabul edilmesi için hastalığın tipik histolojik bulgusu olan lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyon görülmesi gerekmektedir (206).

2.1.5.2. Göz Bulguları:

Göz tutulumu hastaların %30-70'inde ortaya çıkar ve morbiditenin önemli nedenidir. Göz tutulumu olanların %25'i tedaviye rağmen kör olurlar, ancak immünsüpresifler başta olmak üzere modern tedavi yaklaşımları ile prognoz daha iyiye gitmektedir. Göz tutulumu sıklıkla 2-4. dekadlar arasında yetişkinlerde görülmektedir Genellikle BH semptomları

başladıktan 2-3 yıl sonra ortaya çıkar ancak %10-20 hastada başlangıç bulgusudur. Türk ve Japon toplumunda daha sık görülür ve daha şiddetli seyrederek (207,208).

Tipik göz tutulumu kronik, tekrarlayan, bilateral granülatöz olmayan üveittir ve ön segment, arka segment veya her ikisini de etkileyebilir (panüveit). Olguların %50 kadarı erkeklerde gözlenir. Kadınlarda ön üveit, erkeklerde panüveit insidansı daha yüksektir ve daha kötü prognozludur. Hipopiyonlu ön üveit, inflamatuvar eksüdanın çemberde görünür hücre tabakasını oluşturması, BH'nın göz tutulumunun karakteristik bulgusudur, fakat sadece hastaların 1/3'ünde görülür. Diğer bulgular iridosiklit, keratit, episklerit, sklerit, vitrit, vitröz hemoraji, retinal vaskülit, retinal ven oklüzyonu, retinal neovaskülarizasyon ve optik nörittir (207).

Klinik semptomlar ve belirtiler, görme bulanıklığı, fotofobi, lakrimasyon, görme alanında beneklenmeler, hiperemi, periorbital veya yaygın ağrıdır. Tekrarlayan üveit atakları çoğu olguda görsel kayıplara da yol açan çeşitli komplikasyonlara yol açar. Bunlar, sekonder glokom, katarakt, maküler ödem, maküla dejenerasyonu, maküler delik, optik atrofi, retina dekolmanı, iris deformitesi ve atrofisi ve fitizis bulbi olup erkeklerde daha sık ortaya çıkmaktadır (207).

2.1.5.3. Nörolojik Tutulum:

Nörolojik tutulum ilk defa 1941 yılında tanımlanmıştır (209). BH'nda nörolojik tutulum oranı %2.5-49 arasında bildirilmesine rağmen (210), ülkemizden bildirilen seride bu oran %5 civarındadır (211).

Nörolojik tutulum ile başlayan BH oldukça enderdir. Genellikle hastalığın başlangıcından 5 yıl sonra ortaya çıkar. Yüksek morbidite ile ilişkilidir. Erkeklerde daha sıktır (211).

BH'nda nörolojik tutulum iki temel formda incelenir:

1- Santral sinir sisteminin (SSS) parankimal tutulumu veya Nöro-Behçet (NB):

Postkapiller venüllerin inflamatuvar hastalığı ile ilişkisi olduğu kabul edilen, özellikle beyin sapı, bazal gangliyonlar, diensefalik yapılar ve internal kapsülü etkileyen ve kötü prognozla ilişkili olan formdur. Daha sıktır (yaklaşık %80). Piramidal veya motor bulgular, kognitif değişiklikler, ataksi ve sfinkter kusurlarına neden olur. Davranış sorunları, NB'de en sık görülen klinik bulgulardan biridir (211).

2- Parankim dışı veya vaskülo-Behçet: Parankimal hasarın büyük venler ve nadiren

arterlerdeki patolojiye ikincil olduğu tablodur. Daha az (%11-35) görülür, daha iyi prognozludur. Sadece meninks tutulumu ile giden olgular da bu grupta ele alınabilir. Dural

sinüs trombozu, arteryel vaskülit ve aseptik menenjit kapsar. Dural sinüs trombozu sonucu artmış intrakranyal basınç en sık görülen klinik tablodur. Baş ağrısı, papilla ödemi, bulantı, kusma sık görülür. Altıncı sinir felci eşlik edebilir (211).

Sık görülen bu iki nörolojik tutulum formuna ilave olarak nadiren nöro-psiko-Behçet sendromu ve periferik sinir sistemi tutulumu da görülebilir. Ayrıca hastalık seyri sırasında ikincil sebeplere bağlı olarak sinir sistemi tutulumu da görülebilir (211).

BH'nda baş ağrısı; nörolojik tutulumu olsun olmasın hastaların büyük bir kısmında, özellikle kadınlarda sık görülür. Nörolojik bulguların eşlik etmediği gerilim baş ağrısı ve migren SSS tutulumunu düşündürmez. Hastaların tanımladığı gerilim baş ağrısı ve migren özellikleri normal popülasyonla aynıdır (212).

Odyovestibular anormallikler, hastaların yarısından fazlasında gösterilmiştir. Bilateral, sistemik koklear tip sensörinöral işitme kaybı ve unilateral periferik vestibüler fonksiyon kaybı en yaygın bulgulardır (213).

Serebral spinal sıvı genellikle normaldir, fakat artmış basınç, artmış sayıda nötrofil, lenfosit ve protein içerebilir. Manyetik rözenans görüntüleme (MRI) bazal ganglia, beyin sapı veya derin beyaz madde alanındaki lezyonlar daha sık görülür (211).

2.1.5.4. Damar Tutulumu:

BH sistemik bir vaskülitir ve her boyuttaki arterleri ve venleri etkiler. BH'nda vasküler tutulum ilk kez 1946 yılında tarif edilmiştir (1). Vasküler tutulum oranı farklı literatürlerde hastaların %7-49'unda tarif edilmiş olup, ülkemizden bildirilen geniş olgu serisinde oran %14.3 bulunmuştur (200, 214).

Vasküler tutulum nadiren BH'nın başlangıç semptomu olabilmekle birlikte, genellikle hastalığın başlangıcından 3-16 sene sonra görülür. Erkeklerde daha sıktır ve çoğunlukla genç erkeklerde görülür (200).

Farklı çalışmalarda venlerin daha sık, arterlerin ise daha nadir etkilendiği bildirilmiştir. Venöz tutulum en sık görülen şekli olan yüzeysel tromboflebit olabileceği gibi, büyük venlerin tutulumu ile derin ven trombozu şeklinde de olabilir. Alt ekstremitte venleri (femoral, poplitea) en sık tutulan venlerdir. Büyük ven tutulumları tıkanmalara yol açarak inferior ve superior vena kava sendromlarına yol açar. Bunların yanı sıra hepatik ven trombozu sonucu Budd-Chiari sendromu gelişebilir. Daha nadir olarak dural sinüsler, aksiler venler, brakial ve portal venler de hastalıktan etkilenebilir (200,215).

Yüzeysel tromboflebitler genellikle alt ekstremitte yerleşimlidir. Klinik olarak, tıkanan venlerin üzerinde, deri altında, ağrılı, yüzeysel kordonlar palpe edilir. Bazen nodüler özellik

göstermesi nedeni ile eritema nodozum ile karışabilir. Yüzeysel ve derin ven trombozu geçiren hastalarda uzun dönemde bacaklarda ödem, staz dermatitleri ve bacak ülserleri gelişebilir. Derin ven trombozuna sekonder tromboembolik komplikasyonlar çok nadirdir.

Arteriyel tutulum venöz tutulumuna göre daha seyrek görülmesine rağmen neden olduğu morbidite ve mortalite daha önemlidir. Arteriyel lezyonların en sık görülenleri üst ve alt ekstremitelerin geniş arterlerine ait oklüzyonlar ve anevrizmalardır. Anevrizmalar pulmoner arter anevrizması ve periferik arter anevrizmaları olarak iki grupta incelenir. Periferik arter anevrizmaları çoğunlukla karotis, femoral ve popliteal arterde görülür (216).

2.1.5.5. Kardiyak Tutulum:

BH'nda hasta sayısındaki azlık nedeni ile olgu raporlarından elde edilen kardiyovasküler tutulum oranı yaklaşık olarak %7 ile %46 arasında bildirilmiştir (214). BH'nda bugüne dek tariflenen kardiyak patolojiler; Koroner arterit, subklavyen arter, arkus aorta ve koroner arter anevrizması, granümatöz endokardit, rekürren ventriküler aritmiler, iletim sistemi defektleri, miyokardit, valvular kaçak, mitral kapak prolapsusu, perikardit, endomiyokardiyal fibrozis, akut miyokardiyal infarktüs, sessiz miyokardiyal iskemi, intrakardiyak trombüs, sol ventrikül anevrizması, kalp yetmezliği, aorta-atriyal fistül ve amiloidozdur (214).

2.1.5.6. Pulmoner tutulum:

BH'nda pulmoner tutulum prevalansı %1.7-7 arasında değişmektedir. Pulmoner arter anevrizması (PAA), arteriyel ve venöz tromboz, pulmoner infarkt, tekrarlayan pnömoni, bronşiolitis obliterans, organize pnömoni ve plörezi pulmoner tutulumun temel özellikleridir. Plevral ve interstisyel tutulum oldukça nadirdir (217).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada pulmoner tutulumun genç erkeklerde sık görüldüğü, en sık başvuru semptomunun hemoptizi olduğu, nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, ateş, terleme gibi belirtilerin eşlik edebildiği, vasküler tutulumun %54'ünü PAA'nın oluşturduğu bildirilmiştir (218).

2.1.5.7. Eklem Tutulumu:

Eklem tutulumu Behçet hastalarının %45-60'ını etkiler. Eklem yakınmaları %6-9 hastada tek başvuru yakınması olabilir (219). Eklem tutulumu sıklıkla monoartiküler veya oligoartiküler tiptedir. Oligoartiküler tutulum genellikle alt ekstremit eklemlerini ilgilendirir ve simetrik olabilir. BH seyrinde en sık etkilenen eklemler dizler, ayak bilekleri, el bilekleri

ve dirseklerdir. Artrit sıklıkla erozyon ve deformiteye yol açmaz; bazen oldukça fazla olabilen efüzyon sonucunda şişliğe ve inflamasyonun diğer bulgularına neden olur. Genelde birkaç aydan daha kısa sürelidir. Behçet hastalarında artrit genelde tekrarlama eğilimindedir (220).

2.1.5.8. Gastrointestinal Tutulum:

BH'nda gastrointestinal tutulum farklı topluluklarda %3-26 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Japonlarda Orta Doğu ve Akdeniz'den daha siktir. Cinsiyetler arasında tutulum açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (1,221). Sık karşılaşılan klinik belirtiler iştahsızlık, kusma, karın ağrısı, diyare ve melenadır. Gastrointestinal kanal boyunca mukozal inflamasyon ve ülserler ortaya çıkabilir. Sıklıkla ileoçekal bölge, daha az kolon ve rektum etkilenir; perforasyon ve obstrüksiyon gibi komplikasyonlar gelişebilir. Pankreas ve dalak tutulumu nadirdir (221).

2.1.5.9. Böbrek Tutulumu:

BH'nda böbrek tutulumu çeşitli serilerde %0 ile %55 arasında değişmektedir. BH'nda böbrek tutulumu; glomerülonefrit, amiloidoz, böbrek damar tutulumu, interstisyel nefrit, ilaç tedavisinin komplikasyonları şeklindedir. Böbrek tutulumunun en sık görülen şekli, klinik önem taşımayan asemptomatik hematüri ve proteinüri ayrıca çoğunlukla semptomatik amiloidozdur. İnterstisyel nefrit ve böbrek damar tutulumu ise daha seyrek görülür ve genellikle hafif seyredir (222).

2.1.5.10. Epididimit

BH'nda epididimit, %5-10 vakada görülür ve kendini sınırlar. Klinikte, 1-2 hafta süren akut ağrı vardır ve tekrarlayıcı özellik gösterir (223).

2.1.6. Çocukluk Çağında Behçet Hastalığı

BH'nın çocuklukta (<16 yaş) görülme oranı farklı araştırmalarda %5.4-7.6 arasında değişen oranlarda bildirilmiş, ülkemizde yapılan çalışmada BH kriterlerini tamamlama yaşı kızlarda 12.8 ± 3.0 , erkeklerde 13.1 ± 2.1 bulunmuştur (224). Jüvenil başlangıçlı Behçet hastalarında aile öyküsünün daha sık olduğu gözlemlenmiştir (224). Çocukluk çağında BH her iki cinsten yaklaşık eşit oranlarda görülmektedir. Çocukluk çağı BH'nda klinik çok değişken olabilmektedir. Çoğunlukla tek semptomla gider, ikinci bir bulgunun eklenmesi yıllar alabilir. Çoğu hastada ilk lezyon oral ülserlerdir. Daha sonra sıklıkla genital ülserler ortaya çıkar (225). Hastalığın göz tutulumu çocuklarda %30-61 aralığında bildirilmiştir ve

üveit seyri çocuklarda genel olarak daha ciddidir (226). Santral sinir sistemi tutulumu çocukluk çağında %5-15 arasında bildirilmiştir. BH'nda vasküler tutulum çocuklarda erişkinlere oranla daha ender olup %5-15 oranındadır. Eklem tutulumu daha çok oligoartrit şeklindedir ve %50-75'inde görülür Renal ve gastrointestinal tutulum nadirdir ancak Krause ve arkadaşları jüvenil başlangıçlı Behçet hastalarında, erişkin başlangıçlı Behçet hastalarına göre gastrointestinal tutulumun daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (227).

2.1.7. Gebelik ve Behçet Hastalığı

Gebelik BH'nı her hastada farklı etkilediği gibi aynı hastanın farklı gebeliklerinde de relapslar, semptomların kötüleşmesi veya remisyonlar görülebilir. Alevlenme ilk trimesterde daha sık görülür. Progesteron hormonunun BH'nın gebelikteki seyrinde olumlu yönde etki ettiği düşünülmektedir (228,229).

2.1.8. Laboratuvar Bulguları

BH için spesifik laboratuvar bulgusu yoktur. İnflamasyon belirteçlerinde artma olabilir; C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, periferik lökosit sayısı, trombosit sayısı hastalığın aktif dönemlerinde artabilir. Birçok sitokinin serum düzeyleri; TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 de artabilir. Kronik hastalıklarda görülen orta derece anemi olabilir. Otoantikörler, antinükleer antikörler ve romatoid faktör genellikle negatiftir (207).

2.1.9. Histopatoloji

BH'nda gözlenen histopatolojik bulgular; lenfomononükleer hücrelerden oluşan perivasküler infiltrasyon; küçük damarlarda parsiyel obliterasyona yol açan endotel hücre proliferasyonu ve fibrinoid dejenerasyondur. Deri lezyonlarının erken histopatolojik özelliği nötrofilik vasküler reaksiyon veya lökositoklastik vaskülitir. Geç dönem lezyonlarında lenfositik perivaskülit görülür. Paterji reaksiyonunun histopatolojik incelemesinde lökositoklastik vaskülit veya Sweet sendromunda görülen nötrofilik vasküler reaksiyon görülür (2,231,232).

2.1.10. Tanı

BH'na ait patognomonik klinik veya laboratuvar bulgusu olmadığından tanı klinik bulgulara dayanılarak konulur. BH'nın tanısında klinik belirtilerin gösterilmesi için ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene önemlidir. Günümüzde, 1990 yılında Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu (ISG)'nun tanımladığı kriterler kullanılmaktadır. Behçet Hastalığı

Uluslararası Çalışma Grubu'na göre BH tanısı koymak için tekrarlayıcı oral ülserlerin yanında kriterlerden en az ikisinin bulunması gerekmektedir (Tablo 2) (16).

Tablo 2. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun Tanımladığı Tanı Kriterleri (16)

Tekrarlayan oral mukoza ülserleri	1 yıl içerisinde en az 3 kez tekrarlayan, hastanın veya doktorun tanımladığı minor, major veya herpetiform ülserler.
Ek olarak aşağıdakilerden herhangi 2 tanesinin olması	
Tekrarlayan genital ülserler	Hastanın veya doktorun tanımladığı genital ülser veya sikatris
Göz lezyonları	Ön veya arka üveit, retinal vaskülit veya biyomikroskopi ile vitreusta hücre saptanması
Deri lezyonları	Hastanın tanımladığı veya doktorun saptadığı eritema nodozum, steroid tedavisinde olmayan erişkin hastalarda hekimin saptadığı papülopüstüler lezyonlar, psödofolikülit veya akneiform nodüller gibi deri lezyonları.
Paterji testinin pozitifliği	24-48. saat sonra doktor tarafından yorumlanan testin pozitif olması.

2.1.11. Ayırıcı Tanı

BH tipik destekleyici laboratuvar bulgularının olmaması nedeni ile diğer hastalıklarla karışabilir. Ayırıcı tanı için en önemli nokta, detaylı klinik hikayenin alınmasıdır. Ayırıcı tanıdaki hastalıklar Tablo 3'de verilmiştir (232).

Tablo 3. Behçet Hastalığı'nın ayırıcı tanısına giren hastalıklar (232)

Reiter's sendromu	HSV infeksiyonu
Sarkoidoz	Sifiliz
Stevens–Johnson sendromu	Sweet sendromu
Ailevi Akdeniz Ateşi	Vogt-Koyanagi–Harada sendromu
Multiple skleroz	Büllöz deri hastalıkları
Sistemik lupus eritematozus	Eritema multiforme
Mikst konnektif doku hastalığı	Rekürren aftöz stomatit
Çölyak hastalığı	Seronegatif artropatiler
İnflamatuvar barsak hastalığı (Crohn hastalığı, Ülseratif kolit)	Eales hastalığı
AIDS (Kazanılmış immun yetmezlik sendromu)	Fiks ilaç erüpsiyonu

2.1.12. Prognoz

BH'nın relapslar ve remisyonlarla giden farklı klinik seyri vardır. Prognoz klinik tutulumla bağlıdır. Hastalık özellikle genç erkeklerde, kadın hastalara ve yaşlılara göre her türlü organ tutulumu ve mortalite açısından daha ağır seyredir. Mukokutan tutulumda prognoz genellikle iyidir ve bulgular zamanla azalır. Göz tutulumu ve nörolojik tutulum prognosu etkileyen esas faktörlerdir. Göz tutulumu genellikle hastalıkla başlar ve en şiddetli tutulumu hastalığın ilk yıllarında yapar. Büyük damar tutulumu ve nörolojik tutulum hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkar. Nörolojik tutulum fonksiyon kaybı ve mortaliteye neden olur. Damar tutulumu hastalığın en önemli mortalite sebeplerindedir. Erişkin hastalardaki ölüm oranı farklı serilerde farklı biçimde verilmiştir. BH'nın erkeklerdeki ölümcüllük hızı, 10 yılda %9, 20 yılda %14 civarında seyretmektedir. BH'nda en yüksek mortalite oranı Türkiye'den (%9.8) bildirilmiş ve bu ani ölüme yol açan anevrizma rüptürü veya trombozla giden büyük damar vaskülitini ile ilişkilendirilmiştir. Yaş ilerledikçe hastalık seyri daha iyiye gider; remisyonlar uzar, nüksün şiddeti ve mortalite hızı azalır. BH'nın prognosu modern immünsüpresif tedavilerin kullanımı ile son yüzyılda iyileşmiştir (53, 233).

2.1.13.Tedavi

Tedavinin esas amacı semptomları azaltmak, inflamasyonu baskılamak, kalıcı organ hasarını önlemek veya sınırlamak, atakların sıklığı ve ciddiyetini azaltmak, komplikasyonları önlemektir. Tedavi seçiminde, hastalığın hangi organ veya organların etkilendiği, tutulumun yaygınlığı ve ciddiyeti, cinsiyet ve yaş belirleyici olmalıdır (234). Tablo 4'te BH'nda tedavinin anahatları gösterilmektedir (235).

Mukokutan Belirtilerin Tedavisi

Oral ülserler (OÜ) hastalığın en sık görülen semptomudur ve yaşam kalitesini büyük ölçüde etkiler. OÜ'lerin lokal tedavisinde en sık topikal kortikosteroidler kullanılır. Topikal kortikosteroidler, ağrının şiddetini azaltıp, iyileşmeyi hızlandırır. Ancak, inflamasyonu baskılayarak etkili olduklarından, özellikle inflamasyonun yoğun olduğu dönemde kullanılmaları önerilmektedir. OÜ'in geç dönemlerinde kullanıldıklarında ülserin iyileşme süresini uzatabilirler Topikal kortikosteroidlerin ülserle temas süresi uzatmak için en az 30 dakika süre ile sıvı gıda alınmamalıdır (236).

OÜ tedavisinde, plastibaz içerisinde veya burun spreyi şeklinde triamsinolon kullanılabilir. Özellikle büyük çaplı ve derin ülserlerde triamsinolon asetonid intralezyoner (5-10 mg/ml) uygulanması iyileşme süresini kısaltır (237). OÜ ağzın arka tarafına yerleştiğinde, deksametason içeren süspansiyonlar veya prednizolonun 5 mg'lık tabletleri 20 ml su içerisinde çözülerek günde 4 kez gargara şeklinde uygulanabilir (236,237).

Topikal kortikosteroidli kremler veya kortikosteroid ve antibiyotik kombinasyonları GÜ'de, papülopüstüler lezyonlarda ve ekstragenital ülserlerde kullanılabilir. Topikal kortikosteroidler ile nadiren de olsa adrenal süpresyon gözlenebilir. Kandida infeksiyonu yönünden hastalar izlenmelidir (236).

OÜ'lerin lokal tedavisinde antibakteriyel ve antikemotaktik özelliği olduğu düşünülen tetrasiklinli gargara kullanılabilir. Benzidamin, diklofenak gibi antiinflamatuvar preparatlar ve antiseptik gargaralar (heksetidin, klorheksidin, listerin) OÜ'lerin ağrı yakınmasında etkilidir (236). Listerin ve klorheksidin RAS'de iyileşme hızı üzerine de etkili oldukları bildirilmiştir (238, 239).

Antiinflamatuvar ve antialerjik etkilere sahip olan Amleksanoks RAS'li olgularda ağrıyı azaltmakta ve iyileşmeyi hızlandırmaktadır (240).

Çift kör plasebo kontrollü çalışmada, sükralfat süspansiyonun (günde 4 kez 5 ml ağız içinde tutularak) OÜ'lerin sıklığını, ağrı ve şiddetini ve iyileşme süresini kısalttığı görülmüştür (241).

Şiddetli mukokutan hastalıkta sistemik kortikosteroid tedavisi hastalığın durumuna göre tek başına veya kombine şekilde kullanılabilir. Sistemik kortikosteroidlerin, yan etkileri nedeni ile uzun süreli ve yüksek dozda kullanımları sakıncalıdır. Bu nedenle kortikosteroid dozunu azaltmak için kombine tedavi kullanılır. Kombine tedavinin diğer bir nedeni ise kortikosteroidlerin akut inflamasyonu tek başına baskılasa bile relapsları ve gelişebilecek sekelleri önlemede yetersiz kalmalarıdır (207). Sistemik kortikosteroidler, yüksek dozda başlanılarak (20-60 mg/g) en az 4 hafta süreyle tek başına ya da kolşisin, interferon gibi ilaçlarla kombine edilerek verilebilir. Klinik bulgular izin verdiği ölçüde birkaç hafta içinde yeterli doz azaltılması yapılır (207). Ülkemizde yapılan bir çift-kör çalışmada, düşük doz depo kortikosteroidlerin (40 mg metilprednizolon asetat, intramuskuler, her 3 haftada bir uygulama) genital ülser, oral ülser, folikülit ve artrit tedavisinde başarılı olmadığı ancak özellikle kadın hastalarda eritema nodozum lezyonlarının kontrolünde yardımcı olduğu gösterilmiştir (242).

Kolşisin anti-inflamatuar bitkisel alkaloid olup, nötrofil migrasyonunu mikrotübül formasyonunu engelleyerek inhibe eder. Mukokutan ve eklem tutulumunun kontrolünde etkilidir (207). Plasebo kontrollü çift kör çalışmada kolşisinin 1.5 mg günlük dozlarının hem kadınlarda hem de erkeklerde artrit tedavisinde etkili bulunmuştur. Aynı çalışmada Kolşisinin özellikle kadınlarda genital ülser sayısını ve eritema nodozumu azalttığı fakat erkeklerin kadınlar kadar iyi yanıt vermediği gözlenmiştir (243). Kolşisinin en sık yan etkileri gastrointestinal sisteme aittir (Bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı). Alopesi ve kemik iliği baskılanmasına yol açabilir, bu nedenle kolşisin alan hastalarda kan sayımı mutlaka monitorize edilmelidir (232).

Antibiyotiklerden bazılarının, mukokütanöz ve artrit baskılanmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Benzatin penisilinin kolşisin ile birlikte kullanımı, kolşisinin tek başına kullanımından daha etkili bulunmuştur (244). Bir başka çalışmada, azitromisin OÜ'lerin iyileşme süresini kısalttığı ve folikülitleri azalttığı gözlenmiştir (245).

Talidomidin immunmodülatör özellikleri vardır; Seçici olarak monositlerden TNF- α sentezini inhibe eder ve nötrofil migrasyonunu azaltır. Talidomid, 100 mg/gün dozunda OÜ ve GÜ'yi hızla iyileştirir ancak tedavi kesildikten sonra hastalık belirtileri hızla nüks eder. Talidomid tedavisinin ilk 8 haftasında eritema nodozum benzeri belirtilerde artış görülebileceği gibi, yüzeysel geçici tromboflebiti de tetikleyebileceğinden dikkatli olmak gerekir. Yan etkileri nedeniyle birinci basamak tedavi ajanı değildir. Yan etkiler teratojenite, periferel nöropati, sedasyon, başdönmesi, başağrısı, bulantı, kusma ve kilo artışıdır (246).

Dapson antibakteriyel bir ilaç olup, aynı zamanda antiinflamatuvar özellikler de taşır. Kolşisine benzer şekilde nötrofillerdeki artmış kemotaksisi inhibe ederek etkinlik gösterir. Dapson ile yapılan çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada, 100 mg günlük dozları ile oral, genital ve deri lezyonlarının tedavisinde etkili olduğu görülmüştür. Tedavi sırasında hemoliz, methemoglobinemi ve agranülositoz görülebileceğinden hastaların düzenli takibi gereklidir (247).

Azatiopürin antiinflamatuvar etkisini hem hümmoral hem de hüccresel immüniteyi baskılayarak gösterir. Kontrollü çalışmalarda azatiopürinin 2.5 mg/kg/gün dozunda göz belirtileri ve artrit yanında OÜ, GÜ ve tromboflebit tedavisinde etkili olduğu, prognoz üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir Yan etkileri, gastrointestinal intolerans-anoreksia, bulantı ve kusma, kemik iliği baskılanması ve infeksiyonlardır (248).

Siklosporin A, spesifik olarak T lenfosit inhibisyonu yapar. IL-1 ve IL-2 yapımını bloke eder. OÜ, GÜ, EN ve tromboflebitte 5 mg/kg/gün dozunda etkili bulunmuştur. Siklosporin A kortikosteroidlerle kombine olarak kullanılabilir ve kortikosteroid dozunun daha düşük kullanılmasına olanak vererek kortikosteroidden ayırıcı etki de gösterir. Ancak siklosporin dozu azaltılınca veya kesilince relaps olabilir (207). Topikal siklosporin A ise BH'nın OÜ'lerinin tedavisinde etkili bulunmamıştır (249). Yan etkileri nörotoksisite, hepatotoksisite, nefrotoksisite, hipertansiyon, hirsutizm, parestezi, gastrointestinal şikayetler, gingival hiperplazidir. Plazma kreatinin seviyesinde artış gözlenebilir, bu artış ilaç kesilince normale döner (207).

Metotreksat folat analogu olup, ciddi mukokutan tutulumun tedavisinde faydalı olduğu bildirilmiştir. Şiddetli deri ve mukoza belirtilerinde haftalık 7.5-20 mg dozlarda, 4 hafta ve üzeri kullanımda yararlı bulunmuştur (250).

İnterferon-alfa (INF- α) doğal ortaya çıkan bir sitokindir ve antiviral ve immünmodülatör özellikleri nedeni ile BH'nda etkili olduğu düşünülmektedir. Dolaşan $\gamma\lambda$ T hücre sayısını azalttığı, Behçet hastalarının periferik monositlerinde HLA-1'in ekspresyonunu arttırdığı ve in vitro olarak endotelde T hücre adezyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. BH'nda ilk olarak herpes virüs tip 1'e karşı antiviral aktivitesi nedeni ile kullanılmıştır (207). Haftada 3 kez $3-9 \times 10^6$ ünite arasında değişen dozlarda ve farklı sürelerle kullanılmaktadır. Çift kör plasebo kontrollü çalışmada INF- α 2a'nın OÜ'lerin süresini ve ağrısını, GÜ'ler ve papulopüstüler lezyonların sıklığını azalttığı gözlenmiştir (251). Yan etkiler; tedavinin başlangıcında grip-benzeri hastalık, lökopeni, trombositopeni, alopesi, kaşıntı ve depresyondur. Otoantikorlar gelişebilir. Yine de INF- α genellikle iyi tolere edilir ve doz azaltılmasıyla yan etkiler düzelir (207).

TNF- α inflamatuvar yanıtın oluşumu ve sağlanmasında gerekli bir sitokindir. Çeşitli bulgulara dayanarak BH patogenezinde yer aldığı düşünülmektedir. TNF- α etkisini antagonize eden ilaçlardan özellikle infliksimab ve etanersept son yıllarda giderek artan sıklıkla BH'nın tedavisinde kullanılmaktadır (252). Etanersept randomize çift kör kontrollü bir çalışmada haftada 2 kez 25 mg dozunda 4 hafta boyunca uygulanmış ve mukokutan bulguları plaseboya göre anlamlı ölçüde iyileştirmiştir. Ancak paterji ve monosodyum urat kristallerinin neden olduğu inflamasyonu baskılamamıştır. Tedavi sonrası takipte hastaların bir bölümünde yeni ataklar saptanmıştır (253). İnfliksimabın GÜ'lerin tedavisinde etkili olduğu gözlenmiştir (254). En sık yan etkiler üst solunum yolu infeksiyonu ve başağrısıdır. Otoantikör üretimi, infüzyon reaksiyonu, döküntü, ekzema, kontakt dermatit ve kaşıntı da görülebilir (255).

Pentoksifilin arasında TNF- α da bulunan çeşitli sitokinlerin sentezini inhibe eder, nötrofil fonksiyonlarını düzenler. Pentoksifilin günde 3 kez 400 mg dozda kullanılır. Oral ve genital ülserlerin tedavisinde başarılı bulunmuştur (256).

Laktobasil türlerinin arginin deaminazı aktive ettiği gösterilmiştir. Bu enzim arginin üzerine etki ederek amonyak ve sitrulline çevirir ve böylece proinflamatuvar bir mediatör olan nitrik oksit oluşumunu önler. Yapılan bir çalışmada laktobasillus içeren pastiller günde 5 kez verilmiş ve Behçet hastalarında oral ülserlerinin kontrolünde oldukça etkili bulunmuştur (257).

Sistemik Belirtilerin Tedavisi

Göz tutulumunda tedavi

Topikal olarak uygulanan kortikosteroitli göz damlaları, midriyatik ve sikloplejik ajanlarla birlikte anterior üveiti kontrol etmek için kullanılabilir. Tedaviye yanıtız olgularda ya da posterior üveit, panüveit ve/veya retinal vaskülitli olgularda immünsüpresifler başlanmalıdır. Bu amaçla siklosporin A veya azatiopürin kullanılabilir. Bazı dirençli olgularda bu iki ilacın birlikte kullanılması gerekebilir. Seçilmiş olgularda TNF- α blokerleri, özellikle infliksimab kullanılabilir. İnterferon, dirençli olgularda diğer önemli bir alternatiftir. Yukarıdakilere ek olarak, genellikle sistemik kortikosteroidler posterior üveit, panüveit ve retinal vaskülitin akut ataklarında tedaviye eklenir (207, 258).

Eklem tutulumunda tedavi

Kolşisin, steroid dışı antiinflamatuvar ajanlar ve sülfasalazin eklem tutulumunda kullanılacak ilk seçeneklerdir. Düşük doz kortikosteroit ve azatiopürin bunlara dirençli

olgularda kullanılabilir. IFN ve TNF- α blokerleri bu alanda kullanılabilecek diğler alternatif ilaçlardır (234).

Nörolojik tutulumda tedavi

Akut dönemde yüksek doz kortikosteroid (100 mg/gün) ya da pulse kortikosteroid (metil prednizolon 1 gr/gün, ardışık 3 gün) tek başına ya da siklofosfamid, azatiopürin, klorambusil ve metotreksat gibi sitostatiklerle kombine olarak kullanılır. Erken dönemlerde aseptik akut menenjit ya da meningoensefalit tedaviye oldukça iyi yanıt verir. Kronik ilerleyici SSS tutulumu ise genellikle mevcut tedavilere dirençlidir (207).

Damar tutulumunda tedavi

Tromboflebit en sık görülen damar tutulum şeklidir. Tromboflebitler damar endotelinin aktif inflamasyonuna bağlıdır. Tromboflebit koagülasyon bozukluğuna bağlı olmadığı için, embolizasyon bildirilmemiştir. Bazı yazarlar antikoagülasyonu önermesine karşın, özellikle pulmoner arter tutulumu olan genç erkeklerde, hemoptiziye yol açabilir. Tromboflebiti olan hastalara kortikosteroidler ve/veya azatiopürin gibi sistemik immünsüpresifler ve antiagregan dozda aspirin verilmelidir (234,259). Büyük arterlerin tutulumunda kortikosteroid ve sitotoksik ajanlar kombine edilerek verilir. Oral (2 mg/kg/gün) ya da intravenöz (1 gr/ay) siklofosfamid kortikosteroidlerle (1mg/kg/gün) birlikte verilebilir. Yine yüksek doz pulse kortikosteroid tedavisi (1 gr/gün, ardışık 3 gün), pulse siklofosfamid ile birlikte hemoptizisi olan olgularda kullanılabilir (207).

Gastrointestinal sistem tutulumunda tedavi

Temel seçenekler sülfasalazin (2-4 gr/gün) ve kortikosteroidlerdir. TNF- α blokerleri, özellikle infliksimab yeni bir alternatif gibi görünmektedir. Cerrahi girişim barsak perforasyonu ya da inatçı kanamalarda tercih edilmelidir (235).

Tablo 4. Behçet Hastalığı'nda tedavinin ana hatları (235).

Belirtiler	Hafif Olgular	Ağır Olgular
Oral ülserler	Gargara Lokal steroid Sükralfat	Talidomid Azatiopürin İnfliksımab Etanersept
Genital ülserler	Lokal steroid	Talidomid Azatiopürin İnfliksımab Kolşisin (kadın hastalarda)
Eritema nodozum		Kolşisin Depo steroid Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
Papülopüstüler belirtiler	Patlar Lokal steroidli merhemler	Antibiyotikler
Artrit/Artralji	Non-steroidal antiinflamatuvar ve analjezikler	Kolşisin Kortikosteroid Azatiopürin
Ön üveit	Lokal steroidler	İnterferon- α Azatiopürin, Oral siklosporin A Kortikosteroid
Panüveit, posterior üveit		İnterferon- α İnfliximab Azatiopürin Siklosporine Oral steroid veya Pulse steroid
Retinal vaskülit		İnterferon- α İnfliximab Pulse steroid ve sistemik steroid Pulse iv/oral siklofosfamid Azatiopürin
Tromboflebit	Semptomatik tedavi	Azatiopürin Düşük doz aspirin
Arter tutulumu		Pulse steroid ve sistemik steroid Pulse iv/oral siklofosfamid Azatiopürin
Nörolojik tutulum Dural sinus trombozu Parankimal hastalık		Kortikosteroidler Pulse steroid ve/veya oral steroide ek olarak pulse iv siklofosfamid veya Azatiopürin
Gastrointestinal lezyonlar		İnfliximab Sulfasalazin Azatiopürin İnfliximab

2.2.GENETİK POLİMORFİZM

İnsan genomu 3.2×10^9 baz çiftinden oluşur ve 23 çift kromozom üzerinde dizilmiştir. Genetik kod, A,T, C, G harflerinden oluşan bir alfabe ile yazılmıştır. Genom üzerinde protein veya RNA'ya çevrilen diziler “Gen” olarak adlandırılır. Genomun sadece %5'i protein kodlayan DNA'dır. İnsan DNA'sının yaklaşık %99.9'u iki insan arasında aynıdır ve insanlardaki genetik çeşitlilik DNA zincirindeki küçük farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Bazı DNA sekanslarındaki farklar insan fenotipini etkilememekte, bazıları ise direkt hastalığa neden olmaktadır. Bu iki uç arasında anatomik, fizyolojik, tedaviye cevap, ilaçlara karşı yan etki, infeksiyonlara yatkınlık, kansere yatkınlık ve kişilik özellikleri gibi genetik farklılıklar yer alır.

Her bir genin kromozom üzerinde yerleştiği, ‘lokus’ adı verilen, özgün bir yer mevcuttur. Bir genin özgün bir kromozom bölgesine (lokus) veya DNA dizisinin birkaç alternatif formundan her birine “allel” denir. İnsanların her otozomal lokusunda biri anneden diğeri babadan gelen iki allel bulunur.

Nükleotidlerden (adenin, timin, guanin ve sitozin) herhangi birisinde değişiklik allelik varyantların ortaya çıkmasına neden olur. Bu değişiklik aminoasit sentezini belirleyen üçlü kodonu etkileyerek farklı bir aminoasit sentezine neden olabilir. Allelik varyant bir genin farklı formlarıdır.

Polimorfizm Yunanca “poly” ve “morphos” kelimelerinden oluşur ve “çeşitli form” anlamına gelir. 4 farklı şekilde olabilir:

- 1- Fenotipik polimorfizm:** Tüm birey düzeyindeki polimorfizmdir; fenotipik farklılıklardan sorumludur. Farklı yüz görünümü, deri rengi, göz rengi, boy uzunluğu gibi.
- 2- Biyokimyasal polimorfizm:** Laboratuvar yöntemiyle saptanabilen genetik farklılıklar; değişikliğe uğramış proteinler, enzimler veya antijenler biyokimyasal polimorfizmdir. ABO, Rh kan grubu, insan lökosit antijeni (HLA), glikoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enziminin elektroforetik ve aktivite değişiklikleri gibi.
- 3- Kromozomal polimorfizm:** Kromozomların morfolojik özelliklerindeki farklılıklardır. Y kromozomunun uzun kolunun boyutundaki değişiklikler gibi.
- 4- DNA polimorfizmi:** DNA düzeyinde nükleotid farklılıklarıdır.

Genomdaki DNA dizgilerinin bir kısmı yaşam boyu korunurken, bir kısım DNA'da ise kısıtlı değişiklikler oluşmaktadır. Bu tip değişikliklerin olduğu DNA bölümleri “Polimorfik”, o bölümdeki DNA dizisi ise “Polimorfizm” olarak adlandırılır. İnsan genomundaki genlerin birçoğu polimorfiktir. Yani aynı lokusta 2 ya da daha çok farklı allel bulunabilir. Böylece bir popülasyonda farklı allellere bağlı olarak genetik olarak belirlenmiş iki ya da daha çok fenotip

görülebilir. Böyle bir allel değişiminin genel popülasyondaki kromozomların %1'inden fazlasında bulunması “genetik polimorfizmi” oluşturur. Allelik sıklığı %1'den küçük ise buna “nadir varyantlar” denir.

Hastalıkla ilgili gibi görünen polimorfizm, normal insanlarda da bulunabilen bir allelik varyanttır. Mutasyon ise gen ya da kromozomda meydana gelen kalıcı, kalıtılabilir sonuçlara yol açan sayısal ya da yapısal değişikliklerdir. Polimorfizmi mutasyondan ayıran da görülme sıklığındaki farktır; mutasyonlar polimorfizmlere göre çok daha nadirdir. Mutasyonlar hastalık nedeni olabilir. Polimorfizmler hastalık nedeni değildir, ancak hastalığa yatkınlık nedeni olabilirler.

BH gibi ortaya çıkmasında çok sayıda faktörün rol oynadığı düşünülen hastalıklarda polimorfizmler gibi gen değişiklikleri, hastalığa yatkınlıkta, farklı klinik bulguların ortaya çıkmasında, hastalığın seyrinde ve ilaçlara karşı gözlenen etki ve yan etkilerin farklı olmasından sorumlu olabilir (263).

Son yıllarda BH için çok sayıda gen polimorfizmi üzerinde çalışılmaktadır. Bunlar arasından TNF ve MIC genleri, IL-1 α , IL-1 β , IL- 8, IL-12 ve IL-18 gibi birçok sitokin geni ve immün yanıtta önemli rolleri olan CTLA-4 (sitotoksik T lenfosit antijen 4), VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü), ICAM-1, e-NOS gen polimorfizmleri özellikle üzerinde durulanlardır. Ancak hiç birisinin hastalık patogenezi ile kesin bağlantısı kanıtlanamamıştır (56).

2.3. KIR MOLEKÜLLERİ

NK hücreleri, kemik iliği kaynaklı lenfositlerdir. Doğal immün yanıtta önemli immunoregülatör görevleri vardır. Tümör hücreleri ve viral infekte hücrelerin immün kontrolünde son derece önemli parçalardır. İnsan NK hücrelerinin sitolitik aktivitesi, NK hücreleri tarafından eksprese edilen, inhibitör ve aktivatör zar reseptörleri ve konak hücre tarafından eksprese edilen MHC class 1 antijenlerinin etkileşimi ile düzenlenir. İnsan NK hücreleri tarafından yapısal olarak farklı 2 reseptör ailesi eksprese edilir: İmmünglobulin süperailisinden “killer immünglobulin-like receptor” (KIR) ve C-tip lektin reseptörleri (5, 264).

KIR, lenfoid hücrelerin alt gruplarında bulunan düzenleyici moleküller grubunun bir üyesidir. Bu reseptörlerin rolü ilk olarak NK hücrelerinin sitolitik etkilerini spesifik olarak göstermesinde tanımlanmıştır (265). Bu nedenle NK hücre inhibe edici reseptörler (**Killer Inhibition Receptor**) olarak adlandırılmış, ancak reseptörlerin fonksiyonları ve yapısı daha ayrıntılı tanımlandığında NK hücre immünglobulin benzeri reseptör (**KIR - Killer**

Immunoglobulin like Receptor) olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra sadece NK hücrelerinde değil, CD4⁺ αβ, CD8⁺ αβ, ve γδ T hücrelerine ait alt gruplarda da eksprese olduğu gösterilmiştir (7).

KIR ailesi üyeleri HLA-A, -B, -C allellerinin tanınmasında aracılık ederler. KIR izotipleri ile HLA allellerinin etkileşimi, IFN γ , TNF- α gibi sitokinlerin salgılanmasını, sitotoksik aktivitenin durdurulması veya başlatılması gibi efektör fonksiyonların düzenlenmesini sağlamaktadır. İnhibe edici KIR izotipleri ile ligandı olan HLA sınıf I moleküllerinin etkileşimi, sağlıklı hücreleri NK hücre aracılı spontan sitolitik aktiviteden korumaktadır. Diğer bazı KIR izotiplerinin de NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (5, 6).

2.3.1. KIR Moleküllerinin İsimlendirilmesi ve Genel Özellikleri

KIR proteinleri üç kriter göz önüne alınarak sınıflandırılır: Hücre dışındaki Ig ilmekleri, sitoplazmik kuyruk uzunluğu ve dizi benzerliği. KIR molekülleri hücre dışı ilmeklerine göre 2D veya 3D (Ig benzeri kısımlarının sayısını yansıtır) olarak ikiye ayrılmaktadır. Hücre dışı ilmeklerinden bağımsız olarak, hücre içerisindeki sinyal ileti bölümleri (sitoplazmik kuyrukları) uzun (L) veya kısa (S) olabilmektedir (Şekil 3) (266). KIR genlerine verilen isimler kodlandıkları molekülün yapısına dayanır (Şekil 4).

KIR akronimi sonrası

1. Basamak: Moleküldeki Ig benzeri ilmek sayısı
2. D: Domain (İlmek)
3. L: Long (Uzun sitoplazmik kuyruk)
4. S: Short (Kısa sitoplazmik kuyruk)
5. P: Pseudogenes (Psödogen)
6. Son basamak: Molekül numarası.

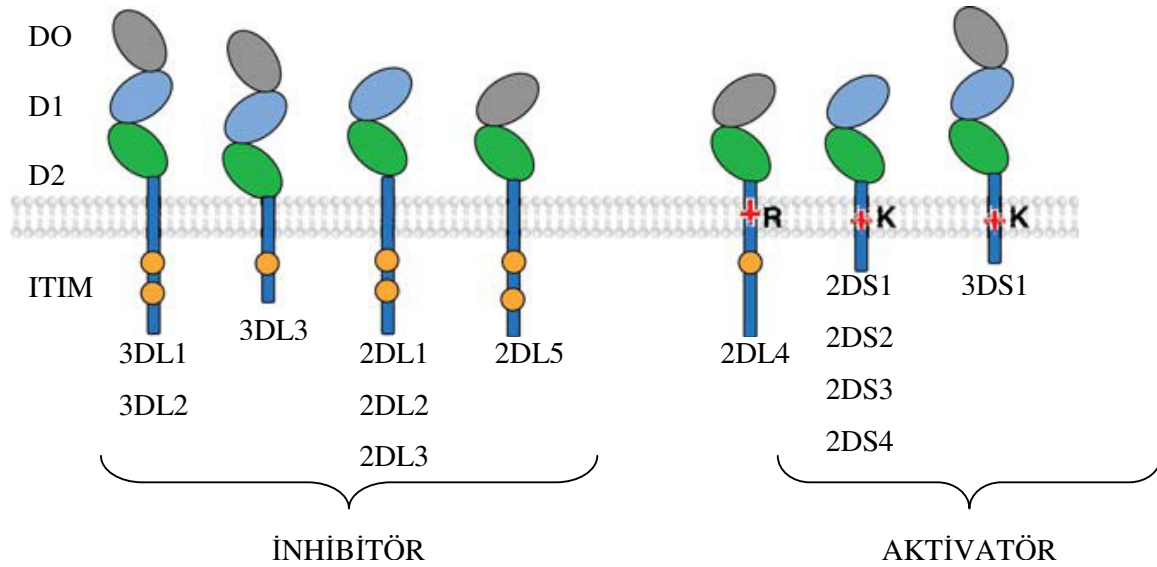
KIR genleri değişik şekillerde çeşitlilik gösterebilmektedir. Birbirleri ile homoloji gösteren bu genlerin dizileri arasındaki fark %2'den fazla olduğunda, moleküller numara serileri ile birbirinden ayrılmaktadır. Bu özelliklere göre KIR proteinleri 13 grupta sınıflandırılmaktadır: KIR2DL 1-5, KIR2DS 1-5, KIR3DL 1-2 ve KIR3DS1 (264). Bu özelliklere göre yapılan isimlendirmeye örnek şekil 4'te verilmiştir.

Hücre içi sinyal ileti kuyruğu uzun (L) olan reseptörlerin üzerinde bir veya iki tane "İmmünoresptör tirozin bazlı inhibisyon motifi (ITIM)" bulunmaktadır ve bu nedenle inhibitör etki gösterirler. ITIM dizisi içindeki tirozin fosforillendiğinde hücre içindeki SHP-1 fosfataz aktiflenir ve inhibisyon sinyalinin iletilmesi sağlanır. Hücre içi uzantısı kısa (S) olan

KIR molekülleri hücreye dolaylı yoldan aktivasyon sinyalleri iletir. Aktivasyon sinyali adaptör protein(ler) üzerindeki “immünoresptörün tirozin bazlı aktivasyon motifi (ITAM)” aracılığı ile iletilir. Aktive edici KIR’lar adaptör protein olarak hücre zarına bağlı homodimerik DNAX aktive edici protein 12 kDa (DAP12, DNAX activating protein of 12 kDa) molekülünü kullanır. DAP12 – KIR etkileşimi, KIR molekülünün hücre zarı ile temas bölgesindeki pozitif yüklü amino asit sayesinde olmaktadır. Kovalan olmayan bağlar aracılığı ile bağlanan DAP12, üzerindeki ITAM sayesinde Syk tirozin kinazlar ve ZAP70 (zeta (ç) eşlikçi 70kD protein) sinyal yollarını aktive eder ve hücrenin sitolitik aktivitesi artar.

Hücre yüzeyinde inhibitör ve aktivatör KIR molekülleri birlikte eksprese olmaktadır. Her iki reseptörün de sinyal aldığı durumlarda inhibitör sinyallerin aktive edici sinyallere baskın olduğu görülmüştür (6).

Şekil 3. KIR ilmek (domain) organizasyonu (266).



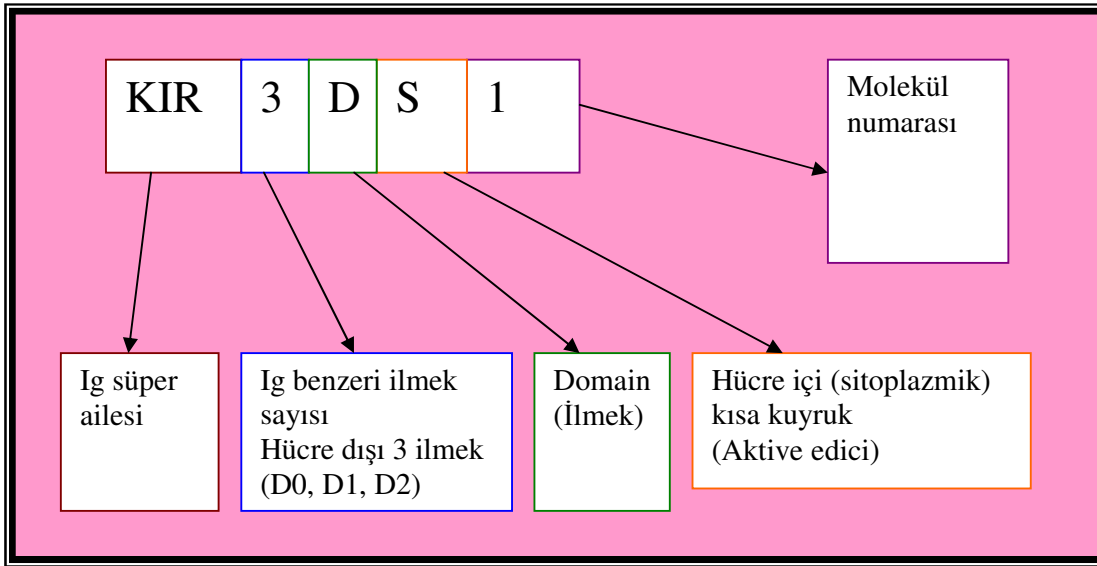
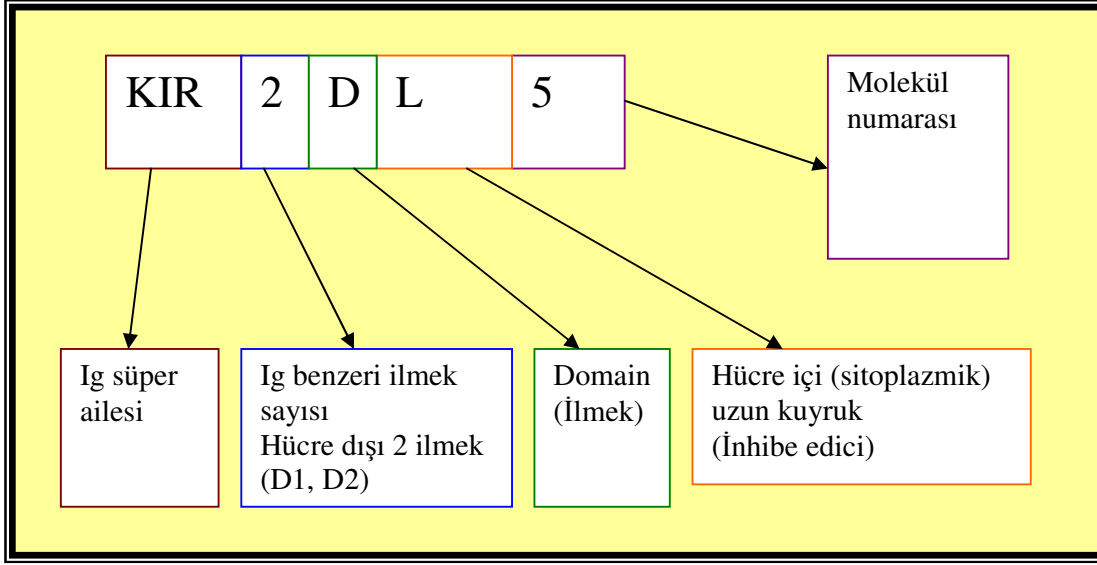
DO, D1, D2: İmmunglobulin benzeri ilmekler

İnhibitör KIR ve 2DL4 sitoplazmik kuyruklarında tirozin kaynaklı inhibitör motifler içeren immünoresptöre sahiptir

Aktivatör KIR ise transmembran kısmında bazik aminoaside sahiptir.

ITIM: Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif

Şekil 4. KIR Moleküllerinin İsimlendirilmesi



2.3.2. KIR Gen Düzeni ve Haplotipik Çeşitliliği

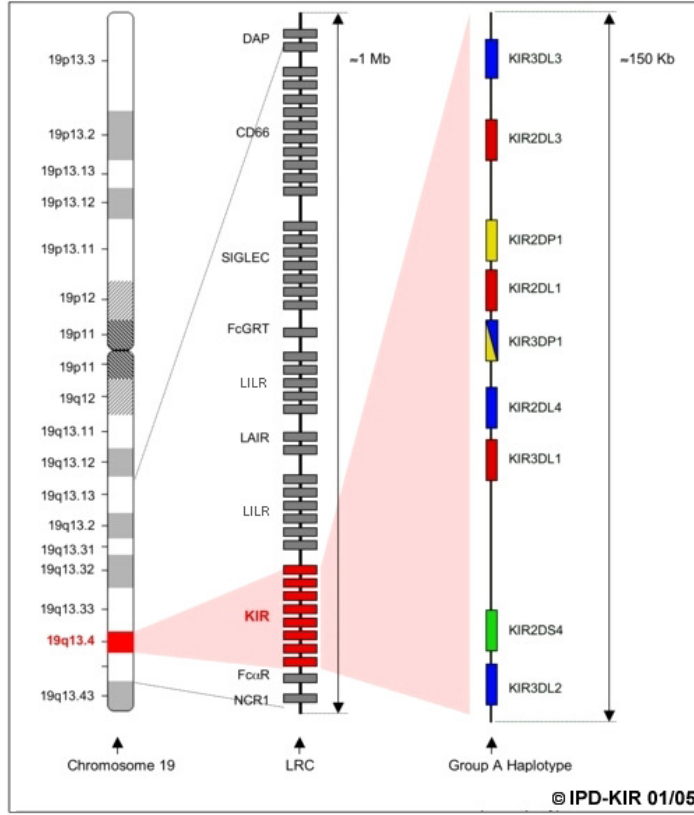
KIR gen ailesi, 19q13.4 kromozomunda, lökosit reseptör kümesinde (LRC) yer almaktadır. Bu bölge içerisinde hem genetik hem de fonksiyonel olarak ilişkili başka genler de bulunmaktadır (Şekil 5). Son yıllarda yapılan çalışmalarda KIR gen lokusunda çok sayıda poligenik ve multi-allelik polimorfizm olduğu saptanmıştır. Gen bölgesinin içeriği haplotipik farklılıklar da göstermektedir. Bunların sonucunda gelişigüzel seçilmiş iki kişinin aynı KIR genotipine sahip olması ihtimali çok düşüktür (264, 266).

KIR genleri 2 haplotipe sahiptir: Haplotip A ve Haplotip B. Haplotip A ve B arasındaki en belirgin fonksiyonel fark, içerdikleri aktive edici genlerin sayısıdır. KIR2DL4, 3DL2 ve 3DL3 genleri tüm haplotiplerde bulunurlar. Bu nedenle çatı bölgeleri /framework loci) olarak isimlendirilirler (266).

Bir haplotip içerisinde bulunabilecek KIR gen sayısı 7-12 arasında değişmektedir. Gen sayısındaki bu değişiklik daha çok aktive edici genlerin varlığına veya yokluğuna bağlıdır. . Haplotip A' da en çok 7 lokus bulunmaktadır: 2DL1, 2DL3, 2DL4, 2DS4, 3DL1, 3DL2 ve 3DL3. Bu genlerin hepsi haplotip B içerisinde de görülebilmektedir. Bu genlere ilaveten sadece haplotip B' de görülen genler 2DL2,2DL5, 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS5, 3DS1 olarak sıralanabilir (Şekil 6) (266).

Her iki haplotip incelenen bütün insan popülasyonlarında belirlenmiştir. Ama etnik gruplar içerisindeki görülme sıklıkları arasında fark vardır. Haplotip A ve B'nin beyaz ırk içerisindeki sıklığı (dağılımı) yaklaşık olarak birbirine eşittir. Haplotip A içerisindeki farklılıklar daha çok allelik polimorfizmlerden kaynaklanmaktadır. Haplotip B'de ise hem polimorfik hem de poligenik farklılıklar görülmektedir. Bu nedenle haplotip B daha fazla sayıda alt grup çeşitliliği göstermektedir. Farklı toplumlarda, birbirine akraba olmayan kişilerde yapılan çalışmalarda farklı gen içeriklere sahip 100'den fazla KIR profili tanımlanmıştır (266,267).

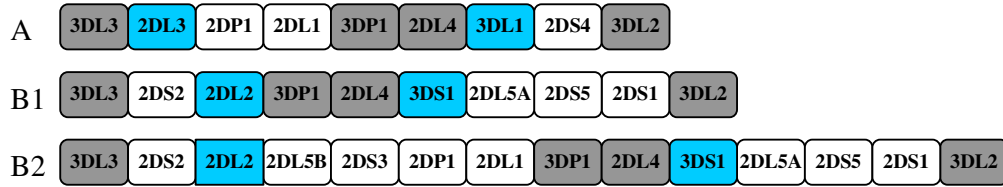
Şekil 5. Lökosit Reseptör Kompleksi (LRC) (19q13.4) ve KIR geni.



Mavi kutular yapısal genleri, sarı kutular psödogenleri (KIR3DP1 de yapısal gendir), kırmızı kutular inhibitör KIR ve yeşil kutular aktivatör KIR genlerini gösterir.

<http://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/introduction.html>'den alınmıştır.

Şekil 6. KIR Haplotipleri (266)



2.3.3. KIR Moleküllerinin Ligand Özgüllüğü

Günümüzde sadece sınıf 1 MHC molekülleri KIR için ligand olarak belirlenmiştir. Genel olarak söylenecek olursa KIR moleküllerinden KIR3D reseptörleri HLA-A ve -B allellerini, KIR2D reseptörleri ise HLA-C allellerini tanımaktadır. Genel olarak kişilerde KIR genleri açısından HLA-C için inhibitör reseptör, HLA-G için aktivatör reseptör bulunmaktadır. Bireylerin çoğunluğunda HLA-B alt gruplarına da yönelik inhibitör reseptörler bulunmaktadır (264, 266).

KIR molekülleri ve onların HLA ligandları arasındaki ilişkiler pek çok araştırmacı tarafından çalışılmıştır. Günümüze dek saptanan insan KIR ve ligandları tablo 5'de gösterilmektedir (266).

Tablo 5. İnsan KIR ve ligandları (266).

KIR	Ligand
2DL1, 2DS1	HLA-C grup 2 (C*02, *04, *05, *06)
2DL2, 2DL3, 2DS2	HLA-C grup 1 (C*01, *03, *07, *08)
3DL1 (3DS1-?)	HLA-Bw4
3DL2	HLA-A3, HLA-A11
2DL4	HLA-G
2DS4	HLA-Cw4

2.4. KIR Genleri ve Hastalık İlişkileri

KIR moleküllerinin polimorfik yapıları immün yanıtta farklılık oluşturarak bir seçici üstünlük ya da belirli hastalıklara yatkınlık oluşturabilir. KIR reseptörlerinin sağlıklı toplumdaki farklılıkları çevresel faktörler ya da belirli hastalıklarla karşılaşma ile ilişkili olabilir. KIR reseptörleri NK hücre fonksiyonlarını kontrol etmektedir. NK hücreleri, viral hastalıklarda ve tümör hücrelerine karşı immün cevapta yer alırlar. Bunun yanı sıra dendritik hücreler ve T hücreleri ile ilişkiye girerek adaptif immün yanıtın oluşmasına da katkıda bulunurlar (5).

Viral infeksiyonlarda ve transformasyonlarda konak hücre yüzeyindeki HLA Sınıf I molekül sayısının azalması veya artması, bu hücrelerin NK hücreleri ya da CD8+T hücreleri tarafından yok edilmesine neden olur. Gerek yapısal, gerekse HLA üzerindeki peptid ilişki açısından ortaya çıkan fonksiyonel farklılıklar, KIR molekülleri ile HLA etkileşiminin kronik

viral infeksiyonlar, otoimmünite, kanser ve transplantasyon gibi pek çok hastalığın patogenezindeki rolünün araştırılmasına neden olmuştur (Tablo 6) (266).

2.4.1. KIR ve Behçet Hastalığı

KIR haplotipleri içerisinde pek çok gen bulunmaktadır. KIR3DL1 geni hem haplotip A, hem de haplotip B içinde bulunabilmektedir. KIR3DS1 ise sadece haplotip B'de bulunmaktadır. Middleton ve arkadaşları tarafından yayınlanan çalışmada Behçet hastaları ve sağlıklı kontrollerde 14 farklı KIR geninin varlığı/yokluğu belirlenmiştir. KIR3DL1 geninin HLA-Bw4 ile birlikteliği sağlıklı kontrollere göre Behçet hastalarında yüksek olarak bildirilmiştir (268).

BH ile genetik ilişkisi gösterilen HLA-Bw4 ve B*51'in KIR3DL1 ile bağlanabilmesi nedeniyle, bu etkileşimin hastalığın gelişiminde fonksiyonel öneme sahip olabileceği öne sürülmektedir. Saruhan-Direskeneli ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Behçet hastaları ve sağlıklı kontrollerdeki KIR3DL1 ekspresyonu karşılaştırılmıştır. Çalışmada T ve NK hücreleri üzerindeki KIR3DL1 ekspresyonları arasında fark bulunmamıştır (269). Takeno ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise göz tutulumu olan Behçet hastalarında, CD56+ hücreler üzerindeki KIR3DL1 ekspresyonunun sağlıklı kontrollere göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir (270). Bazı hastalarda ekspresyon düşüklüğü, bazı hastalarda da ekspresyon artışı olarak saptanan bu farklılıkların NK hücre repertuarından kaynaklanabileceği öne sürülmektedir.

Tablo 6. HLA/KIR ve Hastalık İlişkisi (266)

HASTALIK	İlişki	ETKİ
OTOİMMUN-İNFLAMATUAR		
Psöriyatik artrit	2DS1/2DS2; HLA-Cw grup homozigositesi	Olası
Psöriyazis vulgaris	2DS1/HLA-Cw*06 2DS1;2DL5; KIR haplotip B	Olası
Guttat psöriyazis	2DS1	Olası
Romatoid vaskülit	2DS2/HLA-Cw *03	Olası
Skleroderma	2DS2+/KIR2DL2-	Olası
IDDM	2DS2/HLA-C1 2DS2/2DL2	Olası
Behçet Hastalığı	Anormal 3DL1 ekspresyonu	Şiddetli göz tutulumu ile ilişkili
İdiyopatik Bronşiektazi	2DS1 ve/veya 2DS2/HLA-C1 homozigositesi	Olası
Spondiloartropati	3DL2 artmış ekspresyonu	Hastalık patogenezinin katılabilir
Akut Koroner Sendrom	CD4+ T hücrelerinde 2DS2/DAP12 de novo ekspresyonu	Hastalık patogenezinin katılabilir
İNFEKSİYONLAR		
HIV-1	3DS1/HLA-B-Bw4 80I B*57 supertip ile Bw4-80I epitop/3DL1	Yavaş ilerleme Yavaş ilerleme
HCV	i. 2DL3/HLA-C1 homozigositesi ii. 3DS1/HLA-Bw4 3DS1/HLA-Bw4 80I	İnfeksiyonun düzelmesi İnfeksiyonun düzelmesi Hepatoselüler karsinom gelişiminden korur
CMV (Kemik iliği transplantasyonu sonrası reaktivasyon)	Donörde >1 aktivatör KIR	Alıcıda CMV reaktivasyon riskini azaltır
<i>P.falciparum</i>	3DL2*002	İnfekte eritrositlere yüksek yanıt
MALİNİTE		
Malin melanom	2DL2/2DL3; HLA-C1	Olası
Lösemi	i. 2DL2 ii. AB1 ve AB9 KIR fenotipleri	Olası
Servikal kanser	3DS1/ HLA-C2 ve/veya HLA-Bw4 yokluğu	Olası

	i. Genotip 10 ii. 2DL5*002	Olası koruyucu
Nazofarengeal kanser	≥5 aktivator KIR	Olası
Lenfoproliferatif hastalıklar (Büyük granüler lenfositlerin)	Anormal KIR ekspresyonu KIR/HLA sınıf 1 mismatch	Hastalık patogenezinin katılabilir Hastalık patogenezinin katılabilir
Derinin T hücreli lenfoması	Malin hücrelerde 3DL2 ekspresyonu	Hastalık patogenezinin katılabilir; iyi bir tanı belirteci
ÜREME/UTERUS HASTALIKLARI		
Preeklampsi	AA KIR genotipli anne; HLA- C2 genotipli fetus	Olası
Tekrarlayan spontan abortus	Daha az inhibitör KIR sahibi anne	Olası
Pelvik endometriyozis/adenomyozis	Anormal KIR ekspresyonu	Hastalık patogenezinin katılabilir

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışma grubuna İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Behçet Hastalığı Polikliniği'nde takipli olan 3300 Behçet hastası arasından rastgele seçilen, Uluslararası Çalışma Grubu'nun Behçet Hastalığı sınıflandırma kriterlerini karşılayan, 107 Behçet hastası dahil edilmiştir.

Yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile uyumlu, herhangi bir sağlık problemi ve BH ile ilgili herhangi bir bulgu öyküsü olmayan, İstanbul Tıp Fakültesi Kemik İliği Bankasına kayıtlı ve onay formu dolduran, kemik iliği vericisi 154 gönüllü kontrol grubunu oluşturmuştur.

Hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirilerek, hasta yaşı, hastalığın başlangıç yaşı, aile öyküsü, klinik tutulum tipi (mukokutan veya sistemik tutulum) ve tesbit edilen klinik özellikler (oral aft, genital ülser, eritema nodozum, psödofolikülit, ekstragenital ülser, tanı anında yapılan paterji testi sonucu, artrit, vasküler tutulum, göz tutulumu, nörolojik tutulum, epididimit) kaydedildi. Bu değişkenler için KIR genlerinin polimorfizmleri incelendi. Bu çalışmanın deneysel aşamaları İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda ve Kuzey İrlanda *Regional Histocompatibility and Immunogenetics* Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.*

3.2. DNA İzolasyonu

İzoloasyon için hastaların ve sağlıklı kontrollerin ön kol venlerinden 5-10 ml venöz kan EDTA'lı tüplere alınmıştır. Genomik DNA 450 µl periferik kandan trimethylammonium bromid tuzları ile denatürasyon / presipitasyon yöntemi kullanılarak izole edilmiştir. 450 µl EDTA'lı kan örneği 2 ml'lik eppendorf tüplerine aktarılmıştır. 450 µl %12'lik DTAB çözeltisi ilave edildikten sonra hafifçe karıştırılıp, 68⁰C'deki su banyosunda 5 dakika bekletilmiştir. 900 µl kloroform eklenip ve karıştırıldıktan sonra %0.5 CTAB solüsyonu içeren 1.5 ml'lik eppendorf tüplere aktarılıp ve hafifçe karıştırılıp 10.000 rpm'de santrifüj edilmiştir. Pelet üzerine 300 µl 1.2 M NaCl ilave edilip, karıştırıldıktan sonra 750 µl % 99.5'lık etanol eklenmiştir.

*Bu çalışma daha önce Middleton D. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın (268) devamı niteliğindedir.

Yumuşak hareketlerle çalkanarak, DNA ipliklerinin görünür hale gelmesi sağlandıktan sonra 13 000 rpm'de santrifüj edilmiştir. Pellet üzerine 1000 µl %70'lik etanol ilavesiyle 13 000 rpm'de santrifüj edildikten sonra süpernatant atılmıştır. Pelleti ihtiva eden tüpün iç kısmında kalan alkol damlacıkları steril bir ekuyiyon ile kurulanıp, pellete 50 –500 µl dH₂O ilave edilerek 30 sn kadar karıştırılıp, tamamen çözünmesi sağlanmıştır. İzole edilen DNA örneklerinin saflığı ve konsantrasyonu spektrofotometrede 260 / 280 dalga boylarında okunarak saptanmıştır. DNA örnekleri test aşamasına kadar -20 °C de saklanmıştır.

3.3. KIR Genotiplendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

KIR genotiplendirilmesinde PCR-SSP tekniği kullanılarak, Behçet hastaları ve kontrol grubunda sekiz inhibitör (2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DL4, 2DL5, 3DL1, 3DL2, 3DL3), 6 aktivatör (2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4, 2DS5, 3DS1) ve 2 psödogen (2DP1 ve 3DP1) çalışıldı.

3.4. Deneysel Aşamada Kullanılan Malzeme ve Cihazların Listesi

Deneysel aşamalar İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı ve Kuzey İrlanda *Regional Histocompatibility and Immunogenetics* Laboratuvarı bünyesinde bulunan cihaz ve ekipmanlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma ile ilgili istatistiksel verilerin değerlendirilmesinde “*SPSS (Statistical Packages for the Social Sciences) for Windows XP Release 11.5 version*” programı kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarında ve mukokutan ve sistemik tutulumu olan hasta gruplarının KIR genotiplerinin karşılaştırmasında Ki-kare (X^2) ve Fisher'in kesin Ki-kare testleri kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Elde edilen veriler literatür verileri eşliğinde tartışıldı.

4. BULGULAR

4.1. Genel Demografik Özellikler

Hasta grubu İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Behçet Hastalığı Polikliniği'nde takipli olan 3300 Behçet hastası arasından rastgele seçilen, 107 Behçet hastasından oluşmaktaydı. Hasta grubunun 64'ü (%59.8) kadın, 43'ü (%40.2) erkekti. Kadın/erkek oranı=1.49/1 idi. Sağlıklı kontrol grubu ise 91'i (%59.1) kadın, 63'ü (%40.9) erkek 154 kişiden oluşuyordu.

Hastaların genel yaş ortalaması 39.2 ± 12.36 , kontrol grubunun yaş ortalaması 25.3 ± 15.46 idi.

Hastalığın başlangıç yaş aralığı 9-46 yaş olup, ortalama değeri 24.8 ± 8.48 yaş idi.

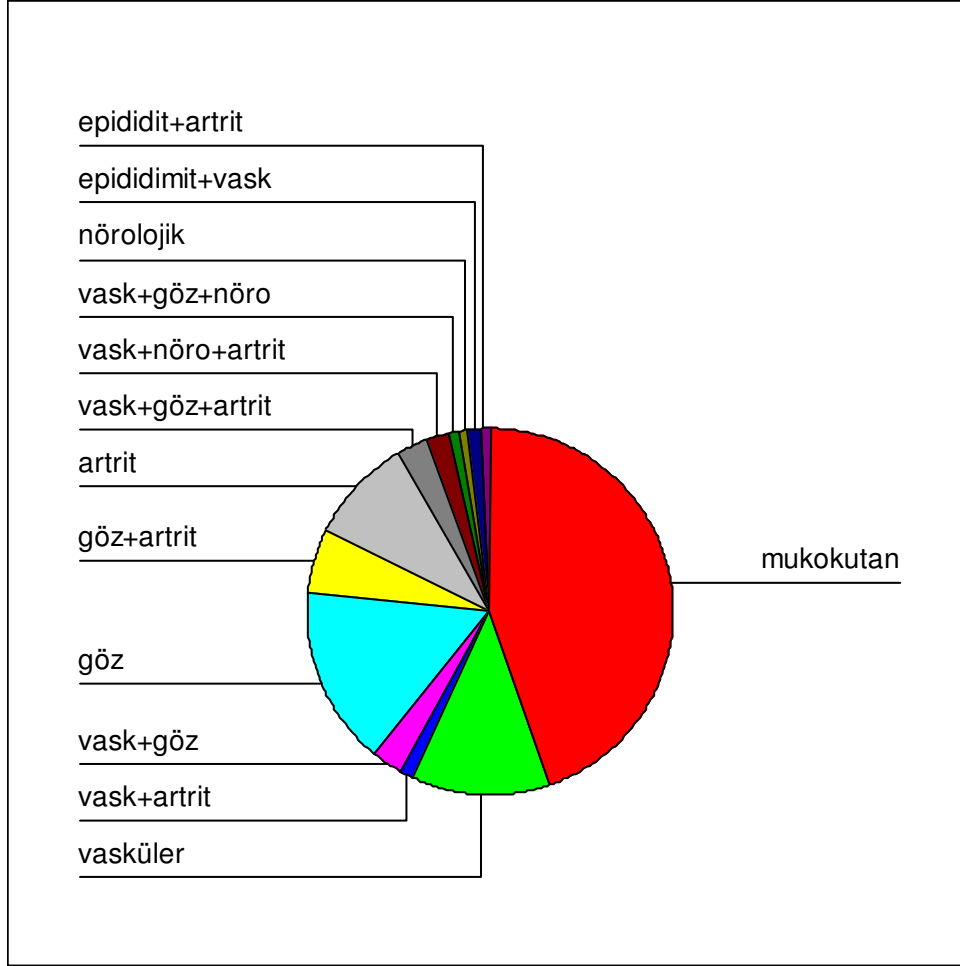
Hasta grubundaki 13 kişinin (%12.1) birinci dereceden akrabalarında tanı konulmuş BH olduğu tesbit edildi.

Klinik tutulumlar açısından değerlendirildiğinde; hastalardan 48'inde (%44.9) mukokutan tutulum, 59'unda (%55.1) sistemik tutulum olduğu tesbit edildi. Sistemik tutulumu olan hastalardan 24'ünde (%22.4) artrit, 32'sinde (%29.9) göz tutulumu, 24'ünde (%22.4) vasküler tutulum, 4'ünde (%3.7) nörolojik tutulum, 2'sinde (%1.9) epididimit olduğu tesbit edildi. Bazı hastalarda birden fazla sistem tutulumu tesbit edildi. 6 hastada göz tutulumu ve artrit; 3 hastada vasküler tutulum ve göz tutulumu; 3 hastada vasküler tutulum, göz tutulumu ve artrit; 2 hastada vasküler tutulum, nörolojik tutulum ve artrit; 1 hastada vasküler tutulum, göz tutulumu ve nörolojik tutulum; 1 hastada vasküler tutulum ve artrit; 1 hastada epididimit ve vasküler tutulum; 1 hastada epididimit ve artrit saptandı (Şekil 6).

Hastaların ilk tanı aldığı zamanda uygulanan paterji testine göre, 73'ünde (%68.2) test pozitif, 34 (%31.8)'ünde test negatif bulundu. Çalışma grubunun demografik özellikleri Tablo 7'de görülmektedir.

Tablo 7. Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri

Özellik		Hasta grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)
Cinsiyet	Kadın	64 (%59.8)	91 (%59.1)
	Erkek	43 (%40.2)	63 (%40.9)
Aile öyküsü	Var	13 (%12.1)	
	Yok	94 (%87.9)	
Tutulum	Mukokutan	48 (%44.9)	
	Artrit	24 (%22.4)	
	Göz tutulumu	32 (%29.9)	
	Vasküler tutulum	24 (%22.4)	
	Nörolojik tutulum	4 (%3.7)	
	Epididimit	2 (%1.9)	
BH bulguları	Oral aft	106 (%99.1)	
	Genital ülser	91 (%85)	
	Psödofolikülit	57 (%53.3)	
	Eritema nodozum	57 (%53.3)	
	Ekstragenital ülser	8 (%7.5)	
	Pozitif Paterji Testi	73 (%68.2)	
	Negatif Paterji Testi	34 (%31.8)	

Şekil 7. Behçet hastalarında klinik tutulum tipleri

4.2. KIR Frekanslarının Değerlendirilmesi ve Elde Edilen İstatistiksel Bulgular

Behçet hastaları ve kontrol grubunda sekiz inhibitör (2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DL4, 2DL5, 3DL1, 3DL2, 3DL3), 6 aktivatör (2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4, 2DS5, 3DS1) ve 2 psödogen (2DP1 ve 3DP1) çalışıldı.

Behçet hastaları (107 kişi) ve sağlıklı kontrol grubu (154 kişi) arasında KIR gen frekansları karşılaştırıldığında;

KIR2DL1; BH grubunda 105 kişide pozitif (% 98.1); sağlıklı kontrol grubunda 151 kişide pozitif (%98.1) bulundu. KIR2DL1 için her iki grup arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.964$).

KIR2DL2; BH grubunda 64 kişide pozitif (%59.8); sağlıklı kontrol grubunda 92 kişide pozitif (%59.7) bulundu. KIR2DL2 için her iki grup arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.991$).

KIR2DL3; BH grubunda 93 kişide pozitif (% 86.9); sağlıklı kontrol grubunda 132 kişide pozitif (%85.7) bulundu. KIR2DL3 için her iki grup arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.782$).

KIR2DL4; BH grubunda 107 kişide pozitif (%100); sağlıklı kontrol grubunda 154 kişide pozitif (%100) bulunduğundan istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

KIR2DL5; BH grubunda 57 kişide pozitif (% 53.3); sağlıklı kontrol grubunda 85 kişide pozitif (%55.2) bulundu. KIR2DL5 için her iki grup arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.759$).

KIR3DL1; BH grubunda 100 kişide pozitif (% 93.5), sağlıklı kontrol grubunda 148 kişide pozitif (% 96.1) bulundu. KIR3DL1 için her iki grup arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.334$).

KIR3DL2; BH grubunda 107 kişide pozitif (%100); sağlıklı kontrol grubunda 154 kişide pozitif (%100) bulunduğundan istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

KIR3DL3; BH grubunda 107 kişide pozitif (%100); sağlıklı kontrol grubunda 154 kişide pozitif (%100) bulunduğundan istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

KIR2DS1; BH grubunda 39 kişide pozitif (% 36.4); sağlıklı kontrol grubunda 56 kişide pozitif (%36.4) bulundu. KIR2DS1 için her iki grup arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.989$).

KIR2DS2; BH grubunda 66 kişide pozitif (% 61.7); sağlıklı kontrol grubunda 93 kişide pozitif (%60.4) bulundu. KIR2DS2 için her iki grup arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.833$).

KIR2DS3; BH grubunda 36 kişide pozitif (% 33.6); sağlıklı kontrol grubunda 54 kişide pozitif (%35.1) bulundu. KIR2DS3 için her iki grup arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.812$).

KIR2DS4; BH grubunda 100 kişide pozitif (% 93.5), sağlıklı kontrol grubunda 145 kişide pozitif (%94.2) bulundu. KIR2DS4 için her iki grup arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.817$).

KIR2DS5; BH grubunda 34 kişide pozitif (% 31.8), sağlıklı kontrol grubunda 44 kişide pozitif (%28.6) bulundu. KIR2DS5 için her iki grup arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.578$).

KIR3DS1; BH grubunda 40 kişide pozitif (% 37.4), sağlıklı kontrol grubunda 50 kişide pozitif (%32.5) bulundu. KIR3DS1 için her iki grup arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.411$).

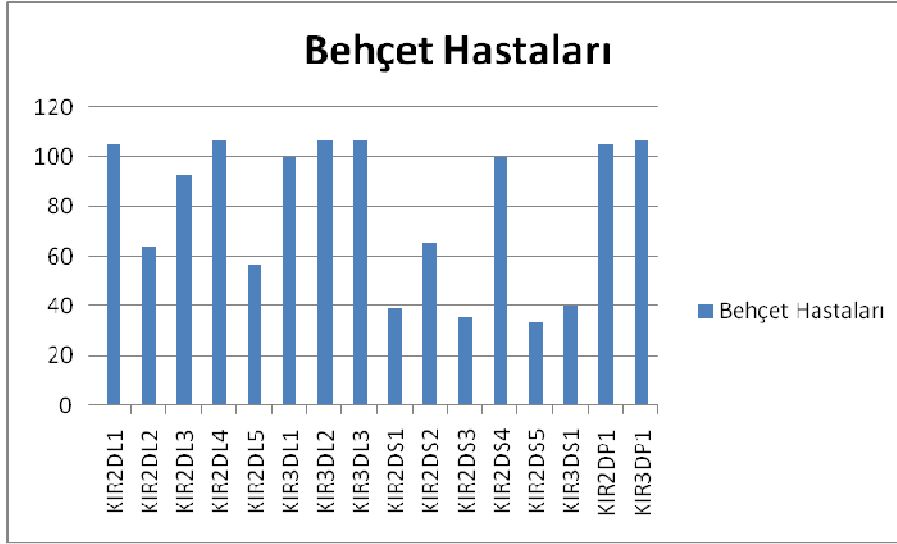
KIR2DP1; BH grubunda 105 kişide pozitif (% 98.1), sağlıklı kontrol grubunda 148 kişide pozitif (% 96.1) bulundu. KIR2DP1 için her iki grup arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.35$).

KIR3DP1; BH grubunda 107 kişide pozitif (%100); sağlıklı kontrol grubunda 154 kişide pozitif (%100) bulunduğundan istatistiksel karşılaştırma yapılamadı (Tablo 8).

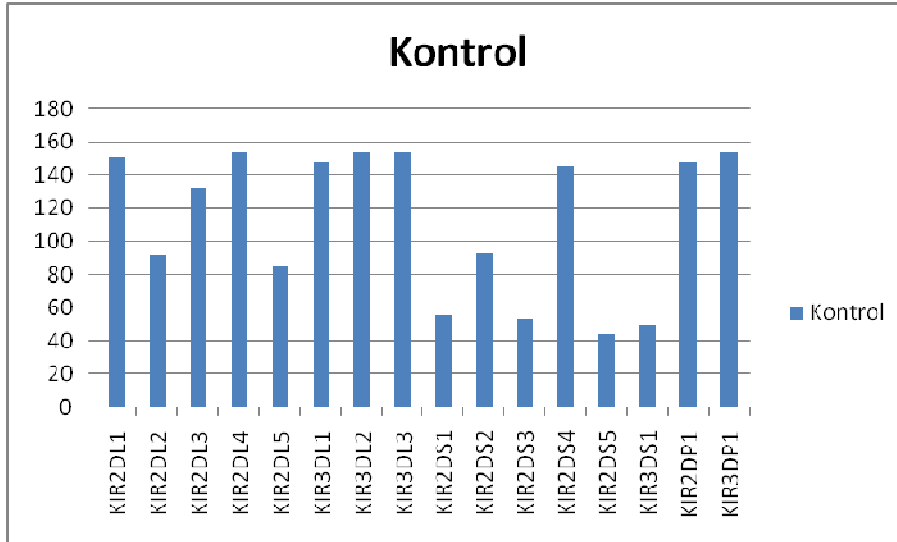
Hasta ve kontrol gruplarında KIR gen frekansları sırasıyla şekil 7 ve şekil 8’de gösterilmektedir.

Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında KIR gen frekanslarının karşılaştırılması Tablo 8’de gösterilmektedir.

Şekil 8. Behçet hastalarında KIR gen frekansları



Şekil 9. Sağlıklı kontrol grubunda KIR gen frekansları



Tablo 8. Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında KIR gen frekanslarının karşılaştırılması

KIR geni	Behçet Hastaları		Sağlıklı Kontrol		<i>p değeri</i>
	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	
KIR2DL1	2	105	3	151	0.964
KIR2DL2	43	64	62	92	0.991
KIR2DL3	14	93	22	132	0.782
KIR2DL4	-	107	-	154	A.E.*
KIR2DL5	50	57	69	85	0.759
KIR3DL1	7	100	6	148	0.334
KIR3DL2	-	107	-	154	A.E.*
KIR3DL3	-	107	-	154	A.E.*
KIR2DS1	68	39	98	56	0.989
KIR2DS2	41	66	61	93	0.833
KIR2DS3	71	36	100	54	0.812
KIR2DS4	7	100	9	145	0.817
KIR2DS5	73	34	110	44	0.578
KIR3DS1	67	40	104	50	0.411
KIR2DP1	2	105	6	148	0.350
KIR3DP1	-	107	-	154	A.E.*

*A.E.: Analiz edilemedi. (Hasta ve kontrol gruplarının tamamında pozitif olduğundan istatistiksel olarak analiz edilememiştir.)

Çalışmaya alınan Behçet hastalarının tamamı (107 hasta), mukokutan tutulum (48 hasta) ve sistemik tutulum (59 hasta) olarak iki gruba ayrılıp KIR gen frekansları incelendiğinde;

KIR2DL1; mukokutan tutulumu olanlardan 46 hastada (%95.8), sistemik tutulumu olanlardan 59 hastada (%100) pozitif bulundu. KIR2DL1 için;

- Mukokutan ve sistemik tutulumu olanlar arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.113$).
- Mukokutan tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.388$).
- Sistemik tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.280$).

KIR2DL2; mukokutan tutulumu olanlardan 29 hastada (%60.4), sistemik tutulumu olanlardan 35 hastada (%59.3) pozitif bulundu. KIR2DL2 için;

- Mukokutan ve sistemik tutulumu olanlar arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.909$).
- Mukokutan tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.933$).
- Sistemik tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.959$).

KIR2DL3; mukokutan tutulumu olanlardan 41 hastada (%85.4), sistemik tutulumu olanlardan 52 hastada (%88.1) pozitif bulundu. KIR2DL3 için;

- Mukokutan ve sistemik tutulumu olanlar arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.678$).
- Mukokutan tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.959$).
- Sistemik tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.645$).

KIR2DL4; mukokutan tutulumu olanların, sistemik tutulumu olanların ve kontrol grubunun tamamında (%100) pozitif bulunduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

KIR2DL5; mukokutan tutulumu olanlardan 22 hastada (%45.8), sistemik tutulumu olanlardan 35 hastada (%59.3) pozitif bulundu. KIR2DL5 için;

- Mukokutan ve sistemik tutulumu olanlar arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.164$).
- Mukokutan tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi. ($p=0.257$)
- Sistemik tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.587$).

KIR3DL1; mukokutan tutulumu olanlardan 45 hastada (%93.8), sistemik tutulumu olanlardan 55 hastada (%93.2) pozitif bulundu. KIR3DL1 için;

-Mukokutan ve sistemik tutulumu olanlar arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.912$).

-Mukokutan tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.490$).

-Sistemik tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.373$).

KIR3DL2; mukokutan tutulumu olanların, sistemik tutulumu olanların ve kontrol grubunun tamamında (%100) pozitif bulunduğundan istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

KIR3DL3; mukokutan tutulumu olanların, sistemik tutulumu olanların ve kontrol grubunun tamamında (%100) pozitif bulunduğundan istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

KIR2DS1; mukokutan tutulumu olanlardan 14 hastada (% 29.2), sistemik tutulumu olanlardan 25 hastada (%42.4) pozitif bulundu. KIR2DS1 için;

-Mukokutan ve sistemik tutulumu olanlar arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.158$).

-Mukokutan tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.360$).

-Sistemik tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.419$).

KIR2DS2; mukokutan tutulumu olanlardan 30 hastada (%62.5), sistemik tutulumu olanlardan 36 hastada (%61.0) pozitif bulundu. KIR2DS2 için;

-Mukokutan ve sistemik tutulumu olanlar arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.875$).

-Mukokutan tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.794$).

-Sistemik tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.933$).

KIR2DS3; mukokutan tutulumu olanlardan 16 hastada (%33.3), sistemik tutulumu olanlardan 20 hastada (%33.9) pozitif bulundu. KIR2DS3 için;

-Mukokutan ve sistemik tutulumu olanlar arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.951$).

-Mukokutan tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.826$).

-Sistemik tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.873$).

KIR2DS4; mukokutan tutulumu olanlardan 45 hastada (%93.8), sistemik tutulumu olanlardan 55 hastada (%93.2) pozitif bulundu. KIR2DS4 için;

- Mukokutan ve sistemik tutulumu olanlar arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.914$).
- Mukokutan tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.917$).
- Sistemik tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.799$).

KIR2DS5; mukokutan tutulumu olanlardan 11 hastada (%22.9), sistemik tutulumu olanlardan 23 hastada (%39.0) pozitif bulundu. KIR2DS5 için;

- Mukokutan ve sistemik tutulumu olanlar arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.076$).
- Mukokutan tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.442$).
- Sistemik tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.143$).

KIR3DS1; mukokutan tutulumu olanlardan 15 hastada (%31.3), sistemik tutulumu olanlardan 25 hastada (%42.4) pozitif bulundu. KIR3DS1 için;

- Mukokutan ve sistemik tutulumu olanlar arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.237$).
- Mukokutan tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.875$).
- Sistemik tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.176$).

KIR2DP1; mukokutan tutulumu olanlardan 46 hastada (%95.8), sistemik tutulumu olanlardan 59 hastada (%100) pozitif bulundu. KIR2DP1 için;

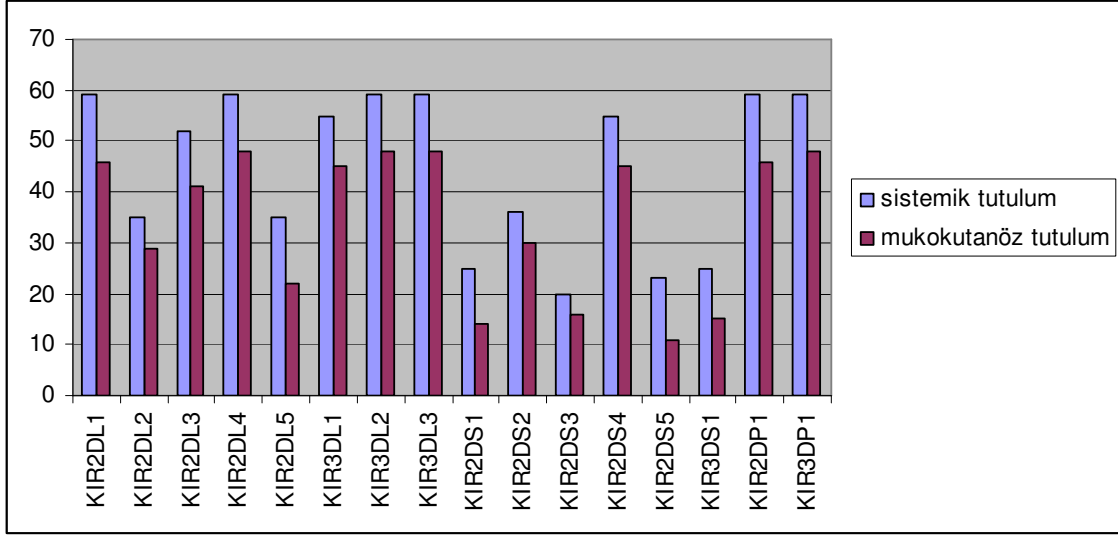
- Mukokutan ve sistemik tutulumu olanlar arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.113$).
- Mukokutan tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.933$).
- Sistemik tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0.124$).

KIR3DP1; mukokutan tutulumu olanların, sistemik tutulumu olanların ve kontrol grubunun tamamında (%100) pozitif bulunduğundan istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

Hasta grubunda mukokutan ve sistemik tutulumlar ve sağlıklı kontrol grubu arasında KIR gen frekansları ve karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmektedir.

Mukokutan tutulumu ve sistemik tutulumu olan Behçet hastalarında KIR gen frekansları Şekil 10'da gösterilmektedir.

Şekil 10. Mukokutan ve sistemik tutulumu olan Behçet hastalarında KIR gen frekansları



Tablo 9. Hasta grubunda mukokutan, sistemik tutulumlar ve sağlıklı kontrol grubu arasında KIR gen frekansları ve karşılaştırılması

KIR Geni	Mukokutan Tutulum (MT) n (%)	Sistemik Tutulum (ST) n (%)	MT/ST p değeri	Kontrol Grubu (KG) n (%)	MT/KG p değeri	ST/KG p değeri
KIR2DL1	46 (%95.8)	59 (%100)	0.113	151 (%98.1)	0.388	0.280
KIR2DL2	29 (%60.4)	35 (%59.3)	0.909	92 (%59.7)	0.933	0.956
KIR2DL3	41 (%85.4)	52 (%88.1)	0.678	132 (%85.7)	0.959	0.645
KIR2DL4	48 (%100)	59 (%100)	A.E.*	154 (%100)	A.E.*	A.E.*
KIR2DL5	22 (%45.8)	35 (%59.3)	0.164	85 (%55.2)	0.257	0.587
KIR3DL1	45 (%93.8)	55 (%93.2)	0.912	148(%96.1)	0.490	0.373
KIR3DL2	48 (%100)	59 (%100)	A.E.*	154 (%100)	A.E.*	A.E.*
KIR3DL3	48 (%100)	59 (%100)	A.E.*	154 (%100)	A.E.*	A.E.*
KIR2DS1	14 (%29.2)	25 (%42.4)	0.158	56 (%36.4)	0.360	0.419
KIR2DS2	30 (%62.5)	36 (%61.0)	0.875	93 (%60.4)	0.794	0.933
KIR2DS3	16 (%33.3)	20 (%33.9)	0.951	54 (%35.1)	0.826	0.873
KIR2DS4	45 (%93.8)	55 (%93.2)	0.914	145 (%94.2)	0.917	0.799
KIR2DS5	11 (%22.9)	23 (%39.0)	0.076	44 (%28.6)	0.442	0.143
KIR3DS1	15 (%31.3)	25 (%42.4)	0.237	50 (%32.5)	0.875	0.176
KIR2DP1	46 (%95.8)	59 (%100)	0.113	148 (%96.1)	0.933	0.124
KIR3DP1	48 (%100)	59 (%100)	A.E.*	154 (%100)	A.E.*	A.E.*

*A.E.: Analiz edilemedi. (Hasta ve kontrol gruplarının tamamında pozitif olduğundan istatistiksel olarak analiz edilememiştir.)

Vasküler tutulumu olan 24 hasta, vasküler tutulumu olmayan diğer 83 hastaya ve sağlıklı kontrol grubuna göre KIR gen frekansları açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir fark tesbit edilmedi. Vasküler tutulumu olan ve olmayan Behçet hastaları ve vasküler tutulumu olan Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında KIR gen frekanslarının karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmektedir.

Tablo 10. Vasküler tutulumu olan ve olmayan Behçet hastaları ve vasküler tutulumu olan Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında KIR gen frekanslarının karşılaştırılması

KIR Geni	Vasküler tutulum yok (VY)		Vasküler tutulum var (VT)		VT/VY <i>p değeri</i>	Kontrol grubu (KG) <i>n</i>	VT/KG <i>p değeri</i>
	<i>n</i>		<i>n</i>				
	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif			
KIR2DL1	2	81	0	24	0.443	151	0.490
KIR2DL2	33	50	10	14	0.867	92	0.896
KIR2DL3	10	73	4	20	0.555	132	0.759
KIR2DL4	-	83	-	24	A.E.*	154	A.E.*
KIR2DL5	39	44	11	13	0.920	85	0.925
KIR3DL1	5	78	2	22	0.687	148	0.329
KIR3DL2	-	83	-	24	A.E.*	154	A.E.*
KIR3DL3	-	83	-	24	A.E.*	154	A.E.*
KIR2DS1	53	30	15	9	0.903	56	0.914
KIR2DS2	32	51	9	15	0.925	93	0.844
KIR2DS3	55	28	16	8	0.971	54	0.868
KIR2DS4	5	78	2	22	0.687	145	0.638
KIR2DS5	58	25	15	9	0.494	44	0.374
KIR3DS1	52	31	15	9	0.989	50	0.626
KIR2DP1	2	81	-	24	0.443	148	0.325
KIR3DP1	-	83	-	24	A.E.*	154	A.E.*

*A.E.: Analiz edilemedi. (Hasta ve kontrol gruplarının tamamında pozitif olduğundan istatistiksel olarak analiz edilememiştir.)

Göz tutulumu olan 32 hasta, göz tutulumu olmayan 75 hastaya ve sağlıklı kontrol grubuna göre KIR gen frekansları açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir fark tesbit edilmedi. Göz tutulumu olan ve olmayan Behçet hastaları ve göz tutulumu olan Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında KIR gen frekanslarının karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmektedir.

Tablo 11. Göz tutulumu olan ve olmayan Behçet hastaları ve göz tutulumu olan Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında KIR gen frekanslarının karşılaştırılması

KIR Geni	Göz tutulum yok (GY)		Göz tutulum var (GT)		GT/GY <i>p değeri</i>	Kontrol grubu (KG) <i>n</i>	GT/KG <i>p değeri</i>
	<i>n</i>		<i>n</i>				
	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif			
KIR2DL1	2	73	-	32	0.351	151	0.426
KIR2DL2	30	45	13	19	0.952	92	0.969
KIR2DL3	11	64	13	29	0.457	132	0.459
KIR2DL4	-	75	-	32	A.E.*	154	A.E.*
KIR2DL5	39	36	11	21	0.094	85	0.278
KIR3DL1	6	69	1	31	0.350	148	0.835
KIR3DL2	-	75	-	32	A.E.*	154	A.E.*
KIR3DL3	-	75	-	32	A.E.*	154	A.E.*
KIR2DS1	50	25	18	14	0.305	56	0.433
KIR2DS2	29	46	12	20	0.910	93	0.824
KIR2DS3	51	24	20	12	0.581	54	0.793
KIR2DS4	6	69	1	31	0.350	145	0.535
KIR2DS5	53	22	20	12	0.406	44	0.316
KIR3DS1	48	27	19	13	0.651	50	0.375
KIR2DP1	2	73	-	32	0.351	148	0.256
KIR3DP1	-	75	-	32	A.E.*	154	A.E.*

*A.E.: Analiz edilemedi. (Hasta ve kontrol gruplarının tamamında pozitif olduğundan istatistiksel olarak analiz edilememiştir.)

Artriti olan 24 hasta, artriti olmayan diğer 83 hastaya ve sağlıklı kontrol grubuna göre KIR gen frekansları açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir fark tesbit edilmedi. Artriti olan ve olmayan Behçet hastaları ve artriti olan Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında KIR gen frekanslarının karşılaştırılması Tablo 12’de gösterilmektedir.

Tablo 12. Artriti olan ve olmayan Behçet hastaları ve artriti olan Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında KIR gen frekanslarının karşılaştırılması

KIR Geni	Artrit yok (AY)		Artrit var (AT)		AT/AY	Kontrol grubu (KG)	AT/KG
	n		n		<i>p değeri</i>	n	<i>p değeri</i>
	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif			
KIR2DL1	2	81	-	24	0.443	151	0.490
KIR2DL2	30	53	13	11	0.113	92	0.199
KIR2DL3	11	72	3	21	0.923	132	0.815
KIR2DL4	-	83	-	24	A.E.*	154	A.E.*
KIR2DL5	40	43	10	14	0.572	85	0.773
KIR3DL1	5	78	2	22	0.687	148	0.329
KIR3DL2	-	83	-	24	A.E.*	154	A.E.*
KIR3DL3	-	83	-	24	A.E.*	154	A.E.*
KIR2DS1	54	29	14	10	0.546	56	0.617
KIR2DS2	29	54	12	12	0.181	93	0.336
KIR2DS3	55	28	16	8	0.971	54	0.868
KIR2DS4	5	78	2	22	0.687	145	0.638
KIR2DS5	59	24	14	10	0.237	44	0.194
KIR3DS1	54	29	13	11	0.301	50	0.199
KIR2DP1	2	81	-	24	0.443	148	0.325
KIR3DP1	-	83	-	24	A.E.*	154	A.E.*

*A.E.: Analiz edilemedi. (Hasta ve kontrol gruplarının tamamında pozitif olduğundan istatistiksel olarak analiz edilememiştir.)

Behçet hastalığı grubunda, aile öyküsünde birinci derecede akrabalarında BH bulunan 13 hastanın, aile öyküsünde birinci derecede akrabalarında BH bulunmayan 94 hasta ile KIR gen frekansları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark tesbit edilmedi. Tablo 13'te aile öyküsünde birinci derecede akrabalarında BH bulunan ve bulunmayan Behçet hastaları arasında KIR gen frekanslarının karşılaştırılması görülmektedir.

Tablo 13. Aile öyküsünde birinci derecede akrabalarında BH bulunan ve bulunmayan Behçet hastaları arasında KIR gen frekanslarının karşılaştırılması

KIR geni	Aile öyküsü yok		Aile öyküsü var		<i>p değeri</i>
	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	
KIR2DL1	2	92	0	13	0.595
KIR2DL2	33	59	8	5	0.094
KIR2DL3	13	81	1	12	0.539
KIR2DL4	-	94	-	13	A.E.*
KIR2DL5	42	52	8	5	0.254
KIR3DL1	6	88	1	12	0.858
KIR3DL2	-	94	-	13	A.E.*
KIR3DL3	-	94	-	13	A.E.*
KIR2DS1	57	37	11	2	0.092
KIR2DS2	33	61	8	5	0.066
KIR2DS3	62	32	9	4	0.815
KIR2DS4	6	88	1	12	0.858
KIR2DS5	61	33	12	1	0.059
KIR3DS1	56	38	11	2	0.080
KIR2DP1	2	92	-	13	0.595
KIR3DP1	-	94	-	13	A.E.*

*A.E.: Analiz edilemedi. (Hasta ve kontrol gruplarının tamamında pozitif olduğundan istatistiksel olarak analiz edilememiştir.)

5. TARTIŞMA

Doğal öldürücü hücreler (NK, Natural Killer), kemik iliğinde olgunlaşan ve periferik kanda dolaşan lenfositlerdir. Doğal immun yanıtta önemli immunoregülatör görevleri vardır. NK hücre sitotoksitesi sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi bazı otoimmün hastalıklarda azalır. İnsan NK hücrelerinin sitolitik aktivitesi, NK hücreleri tarafından eksprese edilen, inhibitör ve aktivatör zar reseptörleri ve konak hücre tarafından eksprese edilen MHC sınıf 1 antijenlerinin etkileşimi ile düzenlenir. İnsan NK hücreleri tarafından eksprese edilen 2 farklı reseptör; KIR (Killer immunoglobulin like receptor) ve C-tip lektin reseptörleridir (5, 264).

KIR gen ailesi, lökosit reseptör kompleksi üzerinde yer alan kromozom 19q13.4 üzerinde kodlanırlar. KIR reseptörleri, NK hücreleri, CD4⁺ αβ, CD8⁺ αβ ve γδ T hücreleri gibi lenfoid hücre alt gruplarında bulunan düzenleyici moleküller grubunun bir üyesidir (7). Hedef hücreler üzerindeki KIR ve kendine ait ligandları arasındaki etkileşim NK hücre fonksiyonunun düzenlenmesinde etkili olacak pozitif/negatif sinyallerin üretimi ile sonuçlanır. İnhibe edici KIR izotipleri ile ligandı olan HLA sınıf I moleküllerinin etkileşimi, sağlıklı hücreleri NK hücre aracılı spontan sitolitik aktiviteden korumaktadır. Aktivatör KIR izotiplerinin de NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesini artırıp, patojenlere ve transforme hücrelere karşı hızlı ve koruyucu bir immün cevap aracısı oldukları gösterilmiştir (5,6). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda KIR gen lokusunda çok sayıda poligenik ve multi-alelik polimorfizm olduğu saptanmıştır. KIR molekülleri değişik toplumlardaki dağılım farklılıkları gösterir ve bu belirli hastalıklarla fonksiyonel ilişkisine bağlı olabilir (266,267).

KIR moleküllerinin enfeksiyona immün yanıtta önemli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İnsan immün yetmezlik virusü (HIV) ile enfekte hastalarda yapılan bir çalışmada, KIR3DS1 ve HLA-Bw4 genotipi taşıyan hastalarda klinik bulgularda edinsel bağışıklık yetersizliği sendromuna progresyonun, bu KIR-HLA birlikteliğini taşımayan hastalara göre, daha yavaş olduğu gösterilmiştir (271). Khakoo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (272), HCV enfeksiyonu kronikleşen kişilere göre, virüsün temizlendiği kişilerde KIR2DL3 ile HLA-C^{Asn80} birlikteliği artmıştır. Ancak KIR2DL3/HLA-C^{Asn80}'nin HCV enfeksiyonlarındaki koruyucu etkisi her iki molekülünde homozigot olduğu (yani KIR2DL2 ve HLA-CLys80 olmadığı) durumlarda gösterilmiştir.

Sık görülen bir inflamatuvar deri hastalığı olan psöriasis KIR2DS1 hem tek başına hem de HLA-Cw6 ile birlikte psöriasis gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. HLACw6, HLA-

CLys80 grubuna dahildir ve KIR2DL1 inhibitör ve KIR2DS1 aktivator reseptörlerini bağlamaktadır. PsA'lı 366 hastada yapılan çalışmada aktivator KIR'lara sahip (KIR2DS1 veya KIR2DS2) kişiler bu reseptörlerin ligandları olan HLA-C (Lys80 veya Asn80) açısından homozigot ise, bu kişilerde PsA gelişme olasılığı artmaktadır (273). 220 psöriasis hastasından oluşan ve 75 (%34.1)'i PsA'lı olan grupta yapılan ilave çalışmada, KIR2DS2 özellikle PsA'lı alt grup ile bağlantılı bulunmuş, sadece deri hastalığı olan psöriatik hastalarda böyle bir ilişki bulunmamıştır (274).

Romatoid artritte KIR2DS2 eksprese eden CD4+ CD28- T hücrelerinin arttığı gösterilmiştir. (275). RA alt gruplarında yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar doğrultusunda özellikle aktivator KIR moleküllerinin kronik inflamatuvar koşullarda önemli olduğu ileri sürülmektedir (276). KIR genlerinin otoimmün, inflamatuvar ve infeksiyöz birçok hastalıkla ilişkilerinin gösterilmesi üzerine BH ile ilgisi üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır.

Behçet Hastalığı ilk olarak 1937 yılında bir Türk dermatoloğu olan Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından, tekrarlayan oral aft, genital ülserasyon ve hipopiyonlu iritis ile karakterize üçlü semptom kompleksi olarak tanımlanan, etyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar seyirli sistemik bir hastalıktır (1,10,11). BH'nın etyolojisinde, üzerinde en çok durulan hipotez; hastalığın genetik yatkınlığı olan bireylerde infeksiyöz veya çevresel faktörlerin tetiklemesiyle ortaya çıkan immünoinflamatuvar bir yanıt olduğudur (55,56).

BH tanısı genellikle 3. dekatta konulur. Bildirilen serilerde, tanı anındaki yaş ortalaması genellikle yirmili yaşların ikinci yarısı ile otuzlu yaşların ilk yarısı arasında değişmektedir (44). Çalışma grubumuzda yaş ortalaması 39.2 ± 12.36 ; hastalığın başlangıç yaşı ortalaması ise 24.8 ± 8.48 idi. Literatürde önceleri hastalığın erkeklerde daha sık olduğunu bildiren yayınlar varken, son dönemde kadınlarda da hastalığın erkeklere benzer sıklıkta rastlandığı vurgulanmaktadır. (49, 50, 51). Benzer şekilde çalışmamızda da kadın/erkek oranının yaklaşık olarak eşit olduğu görüldü.

BH'nda yürütülen genetik çalışmalarda hastalığın patogenezinde MHC (major histocompatibility complex) üzerinde yerleşen HLA-B51, MICA ve TNF genlerinin ve MHC alanı dışında yerleşen IL-1, Faktör V, ICAM-1, KIR, eNOS gibi bazı diğer genlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (59). Bunlar arasında BH için en güçlü ilişkili risk faktörünün HLA B51 (Human Leukocyte Antigen) olduğu gösterilmiştir (60). HLA B*51'in BH patogenezinine ne şekilde katkıda bulunduğu belli değildir. Olasılıklardan biri bu genin BH'nın oluşumundan doğrudan sorumlu olduğudur ve bunu diğer Klas 1 Major histokompatibilite kompleksi gibi immün sistemin efektör ve regülatör hücrelerine belli bir antijen fragmanını sunarak veya sunmayarak gerçekleştirdiğidir. İkinci olasılık ise bu genin doğrudan bir rolünün

olmadığı ve HLA B*51 ile “linkage disequilibrium (dengesiz bağlantı)” ilişkisi içinde bulunan ve bu genle taşınan ikinci bir genin hastalığa yol açabileceğidir (66). HLA-B*51 dışındaki HLA-B allelleri ile BH arasındaki ilişki araştırıldığında, HLA-B*2702 alleli ile zayıf bir ilişki olduğu ve HLA-B*51 ve B*2702 allellerinin Bw4 motifinin ortak olduğu görülmüştür. Bu ortak dizinin özellikle doğal öldürücü (NK, Natural Killer) hücreler üzerinde bulunan doğal öldürücü hücre immünoglobülin benzeri reseptörlerle (KIR, Killer Ig-like Receptor) aynı sekansı paylaştığı görülmüştür (74).

BH'nın etyopatogenezinde mikrobiyal ajanların rol alabileceğine dair ilk görüşler Dr. Hulusi Behçet tarafından belirtilmiş ve sonrasında araştırılmaya devam edilmiştir (10). Behçet hastalarında NK hücresi, CD8 ya da γ T hücresi gibi KIR eksprese eden hücrelerde aktivasyon fazında olan baskılanma, bazı infeksiyon ajanlarına karşı yetersiz immün yanıt ve bu ajanların dolaşımdan veya hücrelerden temizlenmesinde gecikmeye ve infeksiyonun kalıcılığına etki edebilir. Bu ajanlar nedeniyle oluşan kronik antijenik stimülasyon BH'nın etyopatogenezine katkıda bulunabilir.

Middleton D. ve arkadaşlarının Türk popülasyonu üzerinde yaptığı çalışmada, Behçet hastalarında 14 KIR geni ve ligandları çalışılmış ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hastalar ve kontrol grubunda KIR genleri açısından fark görülmemekle beraber, başlangıçta KIR3DL1 ve ligandı HLA-Bw4, Behçet hastalarında anlamlı derecede artmış bulunsada hasta ve kontrol grubu HLA-Bw51 açısından kategorize edildiğinde fark görülmemiştir (268).

Arayssi TK ve arkadaşlarının Lübnan'da yaptığı bir çalışmada, 43 Behçet hastası üzerinde KIR genleri çalışılmıştır. 16 KIR geni ve psödogen lokusu genel Lübnan popülasyonu ile karşılaştırılmıştır. Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında farklı KIR genlerinin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (277). Çalışmamızda da benzer şekilde BH ve kontrol gruplarının KIR gen polimorfizmlerinin karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Hastalığın etyopatogenezinde genetik faktörlerin rol oynayabileceği görüşünü destekleyen en önemli bulgu Behçet hastaları arasında çok sık olmamakla birlikte ailevi vakaların gözlenmesidir. (58). Çalışma grubumuzdaki Behçet hastalarının %12'sinin birinci dereceden akrabalarında BH vardı. Bu oran daha önceki çalışmalara göre biraz daha yüksek bulundu. Aile öyküsü bulunan hastaların aile öyküsü olmayanlara göre KIR gen polimorfizmi açısından değerlendirilmesi sonucu anlamlı bir fark saptanmadı.

BH ile genetik ilişkisi gösterilen HLA-Bw4 ve B*51'in KIR3DL1 ile bağlanabilmesi nedeniyle, bu etkileşimin hastalığın gelişiminde fonksiyonel öneme sahip olabileceği öne

sürülmektedir. Saruhan-Direskeneli ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Behçet hastaları ve sağlıklı kontrollerdeki KIR3DL1 ekspresyonu karşılaştırılmıştır. Çalışmada T ve NK hücreleri üzerindeki KIR3DL1 ekspresyonları arasında fark bulunmamıştır (269). Türkiye’de yapılan bir çalışmada inhibitör etkili KIR3DL1 ya da aktive edici KIR3DS1, Behçet hastaları ve sağlıklı kontrollerde incelenmiştir. Hem tüm grup, hem HLA-Bw4+ grup değerlendirmesinde Behçet hastalarında KIR3DL1*001 sıklığı anlamlı olarak yüksek, KIR3DS1*013 sıklığı ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur. HLA-Bw4+ grup B*51’e göre ayrıştırıldığında, B*51 taşımayan alt grupta bu farklılıkların daha belirgin olduğu görülmüştür (278). Çin’den yapılan bir başka çalışmada, BH ile KIR3DL1 ve KIR2DS2 alleleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (279).

Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar hasta grubunun farklı kriterlere dayanılarak, farklı ırklardan seçilmesine bağlı olabilir. Bu nedenle Behçet hastalarının KIR gen polimorfizmi açısından daha fazla sayıda vaka ile alt gruplara bölünerek incelenmesi daha anlamlı sonuçlar verebilir.

BH’ nın tanısında ve klasifikasyonunda mukokutan bulgular çok önemli yer tutmaktadır. Sistemik tutulumlu BH’nda, mukokutan tutulumun üzerine vasküler, göz, eklem tutulumu gibi sistemik bir bulgu eklenmiştir. KIR gen polimorfizminin BH’ nın mukokutan ve sistemik tutulumunda nasıl etkilendiğine dair daha önce yapılan bir çalışma yoktur. Çalışmamızda mukokutan ve sistemik tutulum için KIR gen polimorfizmleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuçlar klinik tutulumda genotipin önemi olmadığını düşündürmekle beraber daha fazla sayıda ve spesifik tutulumu olan vakaların, genin ilgili ligandlarının da katılarak incelenmesi ile farklı sonuçlar ortaya çıkabilir.

Behçet hastalarında özellikle ciddi göz tutulumu olan hastalarda dolaşan NK hücrelerinde anormal KIR ekspresyonu ile birlikte anormallikler bildirilmiştir. Takeno ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise göz tutulumu olan Behçet hastalarında, CD56+ hücreler üzerindeki KIR3DL1 ekspresyonun sağlıklı kontrollere göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir (270). Çalışmamızda hastaların göz tutulumunun olup olmamasına göre KIR gen polimorfizmleri arasında farklılık saptanmadı. Aynı şekilde vasküler tutulumun olup olmamasına göre ve artriti olup olmaması açısından değerlendirildiğinde de, KIR gen polimorfizmleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sistemik tutulumu olan hastalardan nörolojik ve epididimiti olan alt grupların karşılaştırılması vaka sayısının az olması nedeni ile istatistiksel anlamlılığı olamayacağından yapılamadı.

KIR geni dışında, BH’ nın etyolojisinde yeri olduğu düşünülen bazı genetik polimorfizmler, BH’ nın klinik tutulumu açısından da değerlendirilmiştir. Son dönemde

ülkemizde yapılan bir araştırmada IL-18 geni promoter bölgesi -607 C/A polimorfizminin BH'nda ve özellikle mukokutan tutulum için genetik bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (280). Sitokin gen polimorfizmi ile BH'nın ilişkisinin araştırıldığı ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada, 97 Behçet hastası ve 127 sağlıklı kontrolden oluşan grupta, INF-gama AA genotip frekansı genital ülseri olan hastalarda daha düşük bulunmuştur (281). Mannoz bağlayan lektin geni-2 polimorfizminin araştırıldığı çalışmada ise Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında fark bulunmazken, genital ülser, göz tutulumu ve nörolojik tutulum yüksek düzeyde mannoz bağlayan lektin salınımı ile beliren MBL2 polimorfizmi ile ilişkili bulunmuştur (282). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada FcγRIIa, FcγRIIIa ve FcγRIIIb gen polimorfizmlerinin erken başlangıçlı hastalık formu ve artrit ve vasküler tutulumla ilişkili olduğu saptanmıştır (283). Kore'de yapılan bir başka polimorfizm çalışmasında ise TLR4 haplotipinin BH gelişmesinde ve özellikle artrit oluşmasında risk faktörü olduğu belirtilmiştir (284).

Sonuç olarak, KIR gen polimorfizmi ile BH veya hastalığın mukokutan ve sistemik tutulumları arasında bir ilişki saptayamadık. Daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalarla, BH ve KIR genleri arasındaki ilişki, klinik tutulum tipleri açısından, alt grupları da iericek şekilde daha ayrıntılı olarak incelenir ve KIR gen polimorfizmleri ilgili ligandları ile birlikte de değerlendirilirse, BH'nın farklı klinik tabloları ve seyri ile KIR genleri arasındaki ilişkinin tanımlanmasında büyük yarar sağlayabileceğini ve gelecekteki yeni tedavilere yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında KIR gen polimorfizmi karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı.
2. Mukokutan tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında, sistemik tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında KIR gen polimorfizmi karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tesbit edilmedi.
3. Mukokutan tutulumu olanlar ile sistemik tutulumu olanlar arasında KIR gen polimorfizmi karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tesbit edilmedi.
4. Sistemik tutulumu olan hastalardan vasküler tutulum, göz tutulumu ve artriti olan hastalar, olmayanlara göre KIR gen polimorfizmi açısından karşılaştırıldığında her biri için anlamlı fark tesbit edilmedi.
5. Nörolojik tutulum ve epididimiti olan hasta sayısı az olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamadı.
6. Aile öyküsünde birinci derecede akrabalarında BH bulunan hastalarda, olmayanlara göre KIR gen polimorfizmleri arasında anlamlı bir fark tesbit edilmedi.
7. BH'nın mukokutan ve sistemik tutulumu arasında KIR gen polimorfizmi karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamayışı, klinik tutulumda genotipin önemi olmadığını düşündürmekle beraber, daha fazla sayıda vakada, genin ilgili ligandlarının da incelenmesi ile farklı sonuçlar çıkabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Sakane T., Takeno M., Suzuki N., Inaba G. (1999): Behçet's disease. *N Engl J Med* Oct, 21, 341(17), 1284–91
2. Önder M., Gürer M.A. (2001): The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* Mar, 15(2), 126-36
3. Verity D.H., Marr J.E., Ohno S., Wallace G.R., Stansford M.R. (1999): Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* Sep, 54(3), 213–20
4. Gül A., (2001): Behçet's disease: an update on the pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol* Sep-Oct, 19(5 Suppl 24), 6-12
5. Moretta L., Biassoni R., Bottino C., Cantoni C., Pende D., Mingari M.C., Moretta A. (2002): Human NK cells and their receptors. *Microbes Infect* Dec, 4(15), 1539–44
6. Vilches C., Parham P. (2002): KIR: diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity. *Annu Rev Immunol* 20, 217– 51
7. Vivier E., Anfossi F. (2004): Inhibitory NK-Cell Receptors on T Cells: Witness of the Past, Actors of the Future. *Nat Rev Immunol* Mar, 4(3), 190-8
8. Luszczek W., Manczak M., Cislo M., Nockowski P., Wisniewski A., Jasek M., Kusnierczyk P. (2004): Gene for the activating natural killer cell receptor, KIR2DS1, is associated with susceptibility to psoriasis vulgaris. *Hum Immunol* Jul, 65(7), 758–66
9. Suzuki Y., Hamamoto Y., Ogasawara Y., Ishikawa K., Yoshikawa Y., Sasazuki T., Muto M. (2004): Genetic polymorphisms of killer cell immunoglobulin- like receptors are associated with susceptibility to psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* May, 122(5), 1133–6
10. Behçet H. (1937): Über rezidiverende, aphtöse durch ein virus verursachte Geschwüre am munt, am auge und an den genitalien. *Dermatol Wochenschr* 105, 1152-7
11. Lee L.A. (2001): Behçet disease. *Semin Cutan Med Surg* Mar, 20(1), 53-7
12. Feigenbaum A. (1956): Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *Br J Ophthalmol* Jun, 40(6), 355–7
13. Evereklioglu C. (2007): The migration pattern, patient selection with diagnostic methodological flaw and confusing naming dilemma in Behçet disease. *Eur J Echocardiogr* Jun, 8(3), 167–73
14. Cheng T.O. (2001): Some historical notes on Behçet's disease. *Chest* Feb, 119(2), 667–8

15. Erdemir A.D., Öncel Ö. (2006): Prof. Dr. Hulusi Behçet (a famous Turkish physician) (1889–1948) and Behçet's disease from the point of view of the history of medicine and some results. *J Intl Soc Hist Islamic Med* 5, 51–63
16. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. (1990): *Lancet* May, 5, 335(8697), 1078–80
17. Saylan T., Mat C., Fresko I., Melikoglu M. (1999): Behçet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol* Mar-Apr, 17(2), 209-23
18. Comas D., Calafell F., Mateu E., Pérez-Lezaun A., Bosch E., Martínez-Arias R., Clarimon J., Facchini F., Fiori G., Luiselli D., Pettener D., Bertranpetit J. (1998): Trading genes along the Silk Road: mtDNA sequences and the origin of Central Asian Population. *Am J Hum Genet* Dec, 63(6), 1824-38
19. Azizlerli G., Köse A.A., Sarica R., Gül A., Tutkun I.T., Kulaç M., Tunç R., Urgancioglu M., Dişçi R. (2003): Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* Oct, 42(10), 803-6
20. Yurdakul S. (1997): Behçet Sendromunun Epidemiyolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 2(2), 66-7
21. Zouboulis C.C. (1999): Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne (Paris)* Oct, 150(6), 488-98
22. Yurdakul S., Hamuryudan V., Yazıcı H. (2004): Behçet syndrome. *Curr Opin Rheumatol* Jan, 16(1), 38-42
23. Kötter I., Vonthein R., Müller C.A., Günaydın İ, Zierhut M, Stübiger N. (2004): Behçet's disease in patients of German and Turkish origin living in Germany:a comparative analysis. *J Rheumatol* Jan, 31(1), 133-9
24. Evaluation of diagnostic ('classification') criteria in Behçet's disease—towards internationally agreed criteria. The International Study Group for Behçet's disease. (1992): *Br J Rheumatol* May, 31(5), 299-308
25. Malats N., Calafell F. (2003): Basic glossary on genetic epidemiology. *J Epidemiol Community Health* Jul, 57(7), 480-2
26. Sit Mt, Arroyo R. (1999): Common rheumatic disease of the Middle East. *Mil Med* Mar, 174(3), 311-4
27. Gürler A., Boyvat A., Türsen Ü. (1997): Clinical Manifestations of Behçet's Disease; An analysis of 2147 Patients. *Yonsei Medical Journal* Dec, 38(6), 423-7
28. Gül A., Inanç M., Ocal L., Aral O., Koniçe M. (2000): Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* Aug, 59(8), 622–625

29. Nishiyama M., Nakae K., Kuriyama T., Hashimoto M., Hsu Z.N. (2002): A study among related pairs of Japanese patients with familial Behçet's disease: group comparisons by interval of disease onsets. *J Rheumatol* Apr, 29(4), 743–7
30. Kone-Paut I., Geisler I., Weschler B., Ozen S., Ozdogan H., Rozenbaum M., Touitou I. (1999): Familial aggregation in Behçet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr* Jul, 135(1), 89–93
31. Yilmaz S., Cimen K.A. (2009): Familial Behçet's disease. *Rheumatol Int* Jul 3
32. Fresko I., Soy M., Hamuryudan V., Yurdakul S., Yavuz S., Tümer Z., Yazici H. (1998): Genetic anticipation in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* Jan, 57(1), 45–8
33. Hamuryudan V., Yurdakul S., Ozbakır F., Yazici H., Hekim H.(1991): Monozygotic twins concordant for Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* Aug, 34(8),1071-2
34. Gul A., Inanç M., Ocal L., Aral O., Carin M., Koniçe M.(1997):HLA-B51 negative monozygotic twins discordant for Behçet's disease. *Br J Rheumatol* Aug, 36(8), 922-3
35. Guo S.W. (1998): Inflation of sibling recurrence-risk ratio, due to ascertainment bias and/or overreporting. *Am J Hum Genet* Jul, 63(1), 252-8
36. Gül A, Inanç M, Ocal L, Aral O, Konice M. (2000):Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* Aug, 59, 622-625
37. MacGregor A.J., (1997): Disease recurrence risk and the risk of lymphoproliferative disorders in the relatives of patients with Behçet's syndrome: results of a nationwide survey. *Br J Rheumatol* Aug, 36(1), 34
38. Hamuryudan V., Yurdakul S., Yazici H. (2005): Behçet Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, Jul, 1(25), 1-72
39. Nakae K., Masaki F., Hashimoto T., Inaba G., Mochizuki M., Sakane T. (1993): Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. In: Godeau P, Wechsler (eds): Behçet's disease, *Excerpta Medica*, Amsterdam, pp. 145-51
40. Mok CC., Cheung TC., Ho CT., Lee KW., Lau CS., Wong RW.(2002):Behçet's disease in southern Chinese patients. *J Rheumatol* Aug, 29(8), 1689-93
41. Ek L., Hedfords E. (1993): Behçet's disease: a review and a report of 12 cases from Sweden. *Acta Derm Venereol* Aug,73(4), 251-4
42. Jankowski J., Crombie I., Jankowski R. (1992): Behçet's syndrome in Scotland. *Postgrad Med J* Jul, 68 (801), 566-70
43. Gonzalez-Gay Ma., Garcia-Porrúa C., Branás F., Lopez-Lazaro L., Olivieri I. (2000): Epidemiologic and clinical aspects of Behçet's disease in a defined area of Northwestern Spain. 1988-1997. *J Rheumatol* Mar, 27(3), 703-7

44. Zouboulis CC., Kötter I., Djawari D., Kohl PK, Ochsendorf FR, Keitel W, Stadler R, Wollina U, Proksch E, Söhnchen R, Weber H, Gollnick HP, Hölzle E, Fritz K, Licht T, Orfanos CE. (1997): Epidemiologic features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* Dec, 38(6), 411-22
45. Marshall S.E.(2004): Behçet's disease. *Best Prac Res Clin Rheumatol Jun*, 18(3), 291-311
46. Fain O., Mathieu E., Lachassinne E., Buisson P., Bodemer C., Gaudelus J., Thomas M. (1995): Neonatal Behçet's disease. *Am J Med* Mar, 98(3), 310-1
47. Saricaoglu H., Karadogan S., Bayazit N., Yucel A., Dilek K., Tunali S. (2006): Clinical features of late-onset Behçet's disease: Report of nine cases. *Int J Dermatol* Nov, 45(11), 1284-7
48. Weinberger A., Klein T., Krause I. (2003): Clinical and genetic characteristics of late-onset Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 528, 99-101.
49. Kone-Paut I., Yurdakul S., Bahabri S.A., Shafae N., Ozen S., Ozdogan H., Bernard J.L. (1998): Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* Apr, 132 (4), 721-5
50. Eldem B., Onur C., Özen S.(1998):Clinical features of pediatric Behçet's disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* May-Jun, 35(3),159-61
51. Yurdakul S., Günaydin I., Tüzün Y., Tankurt N., Pazarlı H., Özyazgan Y., Yazici H.(1988): The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in Northern Turkey. *J Rheumatol* 15(5), 820-2
52. Tursen Ü, Gürler A, Boyvat A.(2003): Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patient with Behçet's disease. *Int J Dermatol* May 42(5), 346-51
53. Kural-Seyahi E., Fresko İ., Seyahi N., Ozyazgan Y., Mat C., Hamuryudan V., Yurdakul S., Yazici H. (2003): The long-term mortality and morbidity of Behçet's syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine(Baltimore)* Jan, 82(1), 60-76
54. Bang D., Oh S., Lee K.H., Lee E.S., Lee S. (2003): Influence of sex on patients with Behçet's disease in Korea. *Adv Exp Med Biol*, 528, 59-63
55. Zierhut M., Mizuki N., Ohno S., Inoko H., Gül A., Onoé K., Isogai E. (2003): Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci* Sep, 60, 1903-22
56. Alpsoy E., Akman A. (2007): Behçet Hastalığı; Etyopatogenezde Yeni Kavramlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 3(9), 8-14

57. Sakane T., Suzuki N., Nagafuchi H. (1997): Etiopathology of Behçet's disease: immunological aspects. *Yonsei Med J* Dec, 38(6), 350–8
58. Bird Stewart J.A. (1986): Genetic analysis of families of patients with Behçet's syndrome: data incompatible with autosomal recessive inheritance. *Ann Rheum Dis* Apr, 45, 265–8
59. Arayssi T., Hamdan A. (2004): New insights into the pathogenesis and therapy of Behçet's disease. *Curr Opin Pharmacol* Apr, 4(2), 183-8
60. Ohno S., Ohguchi M., Hirose S., Matsuda H., Wakisaka A., Aizawa H. (1982): Close association of HLA-BW51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* Sep, 100(9), 1455-58
61. Karasneh J., Gül,A., Ollier WE., Silman AJ ve Worthington J. (2005): Whole-genome screening for susceptibility genes in multicase families with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* Jun, 52(6), 1836- 42
62. www-ermm.cbcu.cam.ac.uk(Expert Reviews in Molecular Medicine 2003 Cambridge University Pres
63. Falk K., Röttschke O., Takiguchi M., Gnau V., Stevanović S., Jung G., Rammensee H.G. (1995): Peptide motifs of HLA-B51, -B52 and -B78 molecules, and implications for Behçet's disease. *Int Immunol* Feb, 7(2), 223-8
64. Yazici H., Akokan G., Yalcın B., Müftüoğlu A. (1977): The high prevalence of HLA-B5 in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* Nov, 30, 259-61
65. Moore SB., O'Duffy JD. (1986): Lack of association between Behçet's disease and major histocompatibility complex class II antigens in an ethnically diverse North American Caucoid patient group. *J Rheumatol* Aug, 13(4), 771-3
66. Gül A., Hajeer AH., Worthington J., Barrett JH., Ollier WE., Silman AJ. (2001): Evidence for linkage of the HLA-B locus in Behçet's disease, obtained using the transmission disequilibrium test. *Arthritis Rheum* Jan, 44(1), 239-40
67. Alpsoy E., Yilmaz E., Savaş A., Coşkun M., Yeğin O. (1998): HLA antigens and linkage disequilibrium patterns in Turkish Behçet's patients. *The Journal of Dermatology* Mar, 25(3), 158-62
68. Sano K., Yabuki K., Imagawa Y. (2001): The absence of disease-specific polymorphisms within the HLA- B51 gene that is the susceptible locus for Behçet's disease. *Tissue Antigens* Apr, 58(2), 77-8
69. Takeno M., Kariyana A., Kaneoko H., Yamashita N., Mizushima Y. (1993): Neutrophil hyperfunction in HLA-B51 transgenic mice: insights from the transgenic animals as a model of Behçet's Disease. In: Behçet's Disease. Ed. Godeau P, Wechsler B, Elsevier Science Published Dec, Netherlands, pp. 3-6

70. Kaya TI., Tursen U., Gürler A., Durt H. (2002): Association of class I HLA antigens with clinical manifestations of Turkish patients with Behçet's disease. *Clinic Exp Dermatol* Sep, 27(6), 498-501
71. Zouboulis C., Büttner P., Djawari D. (1993): HLA-Class I antigens in German patients with clinical manifestation. In: Godeau P, Wechsler B, eds. Behçet's disease. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 175-80
72. Azizlerli G., Aksungur VL., Sarica L., Akyol E., Ovul C. (1994): The association of HLA-B5 antigens with specific manifestations of Behçet's disease. *Dermatology* 188(4), 293-5
73. Müftüoğlu A., Yazici H., Yurdakul S., Pazarli H., Ozyazgan Y., Tüzün Y., Altaç M., Yalçın B. (1981): Behçet's disease: lack of correlation of clinical manifestation with HLA antigens. *Tissue Antigens* Feb, 17(2), 226-30
74. Gül A., Uyar F.A., Inanç M., Ocal L., Barrett J.H., Aral O., Koniçe M., Saruhan-Direskeneli G. (2002): A weak association of HLA-B*2702 with Behçet's disease. *Genes Immun* Sep, 3(6), 368-72
75. Ahmad T., Wallace GR., James T. (2003): Mapping the HLA association in Behçet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms? *Arthritis Rheum* Mar, 48(3), 807-13
76. Choukri F., Chakib A., Himmich H., Hue S., Caillat-Zucman S. (2001): HLA-B*51 and B*15 alleles confer predisposition to Behçet's disease in Moroccan patients. *Hum Immunol* Feb, 62(2), 180-5
77. Verity D.H., Wallace G.R., Vaughan R.W. (1999): HLA and tumour necrosis factor (TNF) polymorphisms in ocular Behçet's disease. *Tissue Antigens* Sep, 54(3), 264-72
78. Akman A., Sallakçi N., Coşkun M., Bacanlı A., Yavuzer U., Alpsoy E., Yeğin O. (2006): TNF-alpha gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *Br J Dermatol* Aug, 155(2), 350-6
79. Mizuki N., Ota M., Kimura M. (1997): 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* Feb, 18, 94(4), 1298-303
80. Mizuki N., Ota M., Katsuyama Y. (1999): Association analysis between the MIC-A and HLA-B alleles in Japanese patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* Sep, 42(9), 1961-6
81. Wallace GR., Verity DH., Delamaine LJ. (1999): MIC-A allele profiles and HLA class I associations in Behçet's disease. *Immunogenetics* Jul, 49(7-8), 613-7

82. Nothwang HG., Strahm B., Denich D.(1997): Molecular cloning of the interleukin-1 gene cluster: construction of an integrated YAC/PAC contig and a partial transcriptional map in the region of chromosome 2q13. *Genomics* May, 41, 370–8
83. Durum S.K., Schmidt J.A., Oppenheim J.J.(1985): Interleukin1: an immunological perspective. *Annu Rev Immunol* 3, 263–87
84. Katsantonis J., Adler Y., Orfanos C E., Zouboulis CC. (2000): Adamantiades-Behçet's disease: Serum IL-8 is a more reliable marker for disease activity than c-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *Dermatology* 201, 37–9
85. Coskun M., Bacanlı A., Sallakci N., Alpsoy E., Yavuzer U., Yegin O. (2005): Specific interleukin-1 gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet's disease. *Exp Dermatol* Feb, 14(2), 124-9
86. Karasneh J., Hajeer A.H., Barrett J., Ollier W.E., Thornhill M., Gul A. (2003): Association of specific interleukin 1 gene clusterpolymorphisms with increased susceptibility for Behçet's disease. *Rheumatology(Oxford)* Jul, 42(7), 860-4
87. Duymaz-Tozki J., Yilmaz V., Uyar F.A., Hajeer A.H., Saruhan- Direskeneli G., Gül A. (2005): Polymorphisms of the IL-8 and CXCR2 genes are not associated with Behçet's disease. *J Rheumatol* Jan, 32(1), 93-7
88. Yanagihori H., Oyama N., Nakamura K., Mizuki N., Oguma K., Kaneko F. (2006): Role of IL-12B promoter polymorphism in Adamantiades-Behçet's disease susceptibility: An involvement of Th1 immunoreactivity against Streptococcus Sanguinis antigen. *J Invest Dermatol* Jul, 126, 1444-7
89. Mammo L., Al-Dalaan A., Bahabri S.S., Saour J.N. (1997): Association of factor V Leiden with Behçet's disease. *J Rheumatol* Nov, 24(11), 2196-8
90. Gül A., Ozbek U., Oztürk C., Inanç M., Koniçe M., Özçelik T. (1996): Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in behçet's disease. *Br J Rheumatol* Nov, 35(11), 1178-80
91. Verity D.H., Vaughan R.W., Madanat W. (1999): Factor V Leiden mutation is associated with ocular involvement in Behçet disease. *Am J Ophthalmol* Sep, 128(3), 352-6
92. Boiardi L., Salvarani C., Casali B. (2001): Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behçet's Disease. *J Rheumatol* Jun, 28(6), 1283-7
93. Verity D.H., Vaughan R.W., Kondeatis E. (2000): Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behçet's disease. *Eur J Immunogenet* Apr, 27(2), 73-6
94. Salvarani C., Boiardi L., Casali B. (2002): Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease. *J Rheumatol* Mar, 29(3), 535-40

95. Touitou I., Magne X., Molinari N. (2000): MEFV mutations in Behçet's disease. **Hum Mutat** Sep, 16(3), 271-2
96. Imirzalioglu N., Dursun A., Tastan B., Soysal Y., Yakicier MC. (2005): MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behçet's disease. **Scand J Rheumatol** 34(1), 56-8
97. Atagunduz P., Ergun T., Direskeneli H. (2003): MEFV mutations are increased in Behçet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. **Clin Exp Rheumatol** Jul-Aug, 21(4 Suppl 30), 35-7
98. Yazici H. (2003): Behçet's syndrome: an update. **Curr Rheumatol Rep** Jun, 5(3), 195-9
99. Ben-Chetrit E., Cohen R., Chajek-Shaul T. (2002): Familial mediterranean fever and Behçet's disease--are they associated? **J Rheumatol** Mar, 29(3), 530-4
100. Verity D.H., Wallace G.R., Vaughan R.W., Stanford M.R. (2003): Behçet's disease: from Hippocrates to the third millennium. **Br J Ophthalmol** Sep, 87(9), 1175-83
101. Eglin R.P., Lehner T., Subak-Sharpe J.H. (1982): Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. **Lancet** Dec, 18(2), 1356-61
102. Studd M., McCance D.J., Lehner T. (1991): 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** Jun, 34, 39-43
103. Lee E.S., Lee S., Bang D., Sohn S. (1996): Herpes simplex virus detection by polymerase chain reaction in intestinal ulcer of patients with Behçet's disease. The 7th International Conference on Behçet's Disease. **Tunis, Revue de Rheumatism** 63, 531
104. Direskeneli H. (2001): Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. **Ann Rheum Dis** Nov, 60(11), 996-1002
105. Lehner T. (1997): The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease. **Int Rev Immunol** 14(1), 21-32
106. Sohn S., Lee E.S., Bang D., Lee S. (1998): Behçet's disease-like symptoms induced by the Herpes simplex virus in ICR mice. **Eur J Dermatol** Jun-Feb, 8 (1), 21-3
107. Başkan E.B., Yilmaz E., Saricaoglu H., Alkan G., Ercan I., Mistik R., Adim S.B., Goral G., Dilek K., Tunali S. (2007): Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease. **Clin Exp Dermatol** Mar, 32(2), 186-90
108. Calguneri M., Kiraz S., Ertenli I., Benekli M., Karaarslan Y., Celik I. (1996): The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease. A randomized clinical trial. **Arthritis Rheum** Dec, 39(12), 2062-5

109. Yoshikawa K., Kotake S., Matsuda H. (1996): Behçet's disease and streptococcal antigens. *Nippon-Rinsho Ophthalmologicae Japonicae* Mar, 100 (3), 173-80
110. The Behçet's Disease Research Committee of Japan. (1989): Skin hypersensitivity to streptococcal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behçet's disease- a multicenter study. *J Rheumatol* Aug, 16, 506-11
111. Yoshikawa H., Kotake S., Sasamoto Y., Ohno S., Matsuda H. (1990): Close association of Streptococcus sanguis and Behçet's disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* Dec, 95(12), 1261-7
112. Isogai E., Isogai H., Yokota K., Hayashi S., Fujii N., Oguma K., Yoshikawa K., Sasamoto Y., Kotake S., Ohno S. (1991): Platelet aggregation induced by uncommon serotypes of Streptococcus sanguis isolated from patients with Behçet's disease. *Arch Oral Biol* 36(6), 425-9
113. Hirohata S., Oka H., Mizushima Y. (1992): Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon-gamma by T cells from patients with Behçet's disease. *Cell Immunol* Apr, 140(2), 410-9
114. Hirohata S., Hashimoto T. (1998): Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behçet's disease (BD). *Clin Exp Immunol* May, 112(2), 317-24
115. Hatemi G., Bahar H., Uysal S., Mat C., Gogus F., Masatlioglu S., Altaş K., Yazıcı H. (2004): The pustular skin lesions in Behçet's syndrome are not sterile. *Ann Rheum Dis* Nov, 63(11), 1450-2
116. Pervin K., Childerstone A., Shinnick T., Mizushima Y., van der Zee R., Hasan A., Vaughan R., Lehner T. (1993): T cell epitope expression of mycobacterial and homologous human 65-kilodalton heat shock protein peptides in short term cell lines from patients with Behçet's disease. *J Immunol* Aug, 15, 151(4), 2273-82
117. De Maio A. (1999): Heat shock proteins: facts, thoughts, and dreams. *Shock* Jan 11(1), 1-12
118. Moseley P.L. (1998): Heat shock proteins and the inflammatory response. *Ann N Y Acad Sci* Sep, 29 (856), 206-13
119. Zouboulis C.C., May T. (2003): Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 528, 161-71
120. Ergun T., Ince U., Eksioğlu-Demiralp E., Direskeneli H., Gürbüz O., Gürses L., Aker F., Akoğlu T. (2001): HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* Dec, 45(6), 904-9

121. Hasan A., Fortune F., Wilson A., Warr K., Shinnick T., Mizushima Y., van der Zee R., Stanford M.R., Sanderson J., Lehner T. (1996): Role of gamma delta T cells in pathogenesis and diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* Mar, 23, 347(9004), 789-94
122. Kaneko S., Suzuki N., Yamashita N., Nagafuchi H., Nakajima T., Wakisaka S., Yamamoto S., Sakane T. (1997): Characterization of T cells specific for an epitope of human 60-kD heat shock protein (hsp) in patients with Behçet's disease (BD) in Japan. *Clin Exp Immunol* May, 108(2), 204-12
123. Lehner T., Lavery E., Smith R., Van der Zee R., Mizushima Y., Shinnick T. (1991): Association between the 65-kilodalton heat-shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behçet's syndrome. *Infect Immun* Apr, 59(4), 1434-41
124. Tasci B., Direskeneli H., Serdaroglu P., Akman-Demir G., Eraksoy M., Saruhan-Direskenli G. (1998): Humoral immune response to mycobacterial heat shock protein (hsp)65 in the cerebrospinal fluid of neuro-Behçet patients. *Clin Exp Immunol* Jul, 113(1), 100-4
125. Akman A., Alpsot E. (2007): Behçet Hastalığı: Etyopatogenezde Yeni Kavramlar. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 3(9), 8-14
126. Stanford M.R., Kasp E., Whiston R., Hasan A., Todryk S., Shinnick T., Mizushima Y., Dumonde D.C., van der Zee R., Lehner T. (1994): Heat shock protein peptides reactive in patients with Behçet's disease are uveitogenic in Lewis rats. *Clin Exp Immunol* Aug, 97(2), 226-31
127. Hu W., Hasan A., Wilson A., Stanford M.R., Li-Yang Y., Todryk S., Whiston R., Shinnick T., Mizushima Y., van der Zee R., Lehner T. (1998): Experimental mucosal induction of uveitis with the 60-kDa heat shock protein-derived peptide 336-351. *Eur J Immunol* Aug, 28 (8), 2444-55
128. Direskeneli H., Saruhan-Direskeneli G. (2003): The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* Jul-Aug, 21(4 Suppl 30), 44-8
129. Celet B., Akman-Demir G., Serdaroglu P., Yentür S.P., Taşci B., van Noort J.M., Eraksoy M., Saruhan-Direskeneli G. (2000): Anti-alpha B-crystallin immunoreactivity in inflammatory nervous system diseases. *J Neurol* Dec, 247 (12), 935-9
130. Yamamoto J.H., Minami M., Inaba G., Masuda K., Mochizuki M. (1993): Cellular autoimmunity to retinal specific antigens in patients with Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* Sep, 77(9), 584-9
131. W-Mor F., Weinberger A., Cohen I.R. (2002): Identification of alpha-tropomyosin as a target self-antigen in Behçet's syndrome. *Eur J Immunol* Feb, 32(2), 356-65

132. Ergun T., Gurbuz O., Harvell J., Jorizzo J., White W.(1998): The histopathology of pathergy: a chronologic study of skin hyperreactivity in Behçet's disease. *Int J Dermatol* Dec, 37(12), 929-33
133. Gül A., Esin S., Dilsen N., Koniçe M., Wigzell H., Biberfeld P. (1995): Immunohistology of skin pathergy reaction in Behçet's disease. *Br J Dermatol* Jun, 132(6), 901-7
134. Ekşioğlu-Demiralp E., Kibaroglu A., Direskeneli H., Yavuz S., Karsli F., Yurdakul S., Yazici H., Akoglu T. (1999): Phenotypic characteristics of B cells in Behçet's Disease: increased activity in B cell subsets. *J Rheumatol* Apr, 26(4), 826-32
135. Direskeneli H., Keser G., D'Cruz D., Khamashta M.A., Akoğlu T., Yazici H., Yurdakul S., Hamuryudan V., Ozgün S., Goral A.J. (1995): Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behçet's disease. *Clin Rheumatology* Jan, 14(1), 55-61
136. Mahesh S.P., Li Z., Buggage R., Mahesh S.P., Li Z., Buggage R., Mor F., Cohen I.R., Chew E.Y., Nussenblatt R.B. (2005): Alpha tropomyosin as a selfantigen in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* May, 140(2), 368-75
137. Lee K.H., Chung H.S., Kim HS., Oh S.H., Ha M.K., Baik J.H., Lee S., Bang D. (2003): Human alpha-enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* Jul, 48(7), 2025-35
138. Lu Y., Ye P., Chen S.L., Tan E.M., Chan E.K. (2005): Identification of kinectin as a novel Behçet's disease autoantigen. *Arthritis Res Ther* 7(5), 1133-9
139. Alpsyoy E., Akman A. (2009): Behçet's disease: an algorithmic approach to its treatment. *Arch Dermatol Res* Oct, 301(10), 693-702
140. Gül A. (2005): Behçet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* Feb, 4(1), 81-3
141. Stojanov S., Kastner D.L. (2005): Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* Sep, 17(5), 586-99
142. Yazici H., Fresko I. (2005): Behçet's disease and other autoinflammatory conditions: what's in a name? *Clin Exp Rheumatol* Jul-Aug, 23(4 Suppl 38), 1-2
143. Tunç R., Uluhan A., Melikoğlu M., Ozyazgan Y., Ozdoğan H., Yazici H. (2001): A reassessment of the International Study Group criteria for the diagnosis (classification) of Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* Sep-Oct, 19(5 Suppl 24), 45-7

144. Cakir N., Yazici H., Chamberlain M.A., Barnes C.G., Yurdakul S., Atasoy S., Akcasu A., Iscimen A. (1991): Response to intradermal injection of monosodium urate crystals in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* Sep, 50(9), 634-6
145. Kulaber A., Tugal-Tutkun I., Sibel P., Akman-Demir G., Kaneko F., Gül A., Saruhan-Direskeneli G. (2007): Pro-inflammatory cellular immune response in Behçet's disease. *Rheumatol Int* Oct, 27(12), 1113-8
146. Hamzaoui K., Hamzaoui A., Guemira F., Bessioud M., Hamza M., Ayed K. (2002): Cytokine profile in Behçet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol* 31(4), 205-10
147. Ribi C., Sztajzel R., Delavelle J., Chizzolini C. (2005): Efficacy of TNF {alpha} blockade in cyclophosphamide resistant neuro-Behçet disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Dec, 76(12), 1733-5
148. Azizlerli G., Sarica R., Köse A.A., Ovül C., Kavala M., Kayabali M., Erkan F., Kural Z. (1996): Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet's disease. *Dermatology* 192 (3), 239-41
149. Frassanito MA., Dammacco R., Cafforio P., Dammacco F. (1999): Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. *Arthritis Rheum* Sep, 42(9), 1967-74
150. Sugi-Ikai N., Nakazawa M., Nakamura S., Ohno S., Minami M. (1998): Increased frequencies of interleukin-2- and interferon-gamma-producing T cells in patients with active Behçet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* May, 39(6), 996-1004
151. Raziuddin S., Al-Dalaan A., Bahabri S., Siraj A.K., Al-Sedairy S. (1998): Divergent Cytokine production profile in Behçet's Disease. Altered Th1 /Th2 cell cytokine pattern. *J Rheumatol* Feb, 25(2), 329-33
152. Ben Ahmed M., Houman H., Ben Ghorbel I., Braham-Sfaxi A., Miled M., Dellagi K., Louzir H. (2003): Cytokine expression within mucocutaneous lesions of Behçet's disease: Involvement of proinflammatory and Th1 cytokines. *Adv Exp Med Biol* 528, 343-6
153. Ertenli I., Kiraz S., Calgüneri M., Celik I., Erman M., Haznedaroglu I.C., Kirazli S. (2001): Synovial fluid cytokine levels in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* Sep-Oct, 19 (5 Suppl 24), 37-41
154. Pay S., Erdem H., Pekel A., Simsek I., Musabak U., Sengul A., Dinc A. (2006): Synovial proinflammatory cytokine expression and their correlation with matrix metalloproteinase-3 expression Behçet's Disease. Does interleukin-1 beta play a major role in Behçet's synovitis? *Rheumatol Int* May, 26(7), 608-13

155. Erdem H., Pay S., Serdar M., Simşek I., Dinç A., Muşabak U., Peker A., Turan M. (2005): Different ELR(+) angiogenic CXC chemokine profiles in synovial fluid of patients with Behçet's disease, familial Mediterranean fever, rheumatoid arthritis, and osteoarthritis. *Rheumatol Int* Dec, 26 (2), 162-7
156. Pay S., Musabak U., Simşek I., Pekel A., Erdem H., Dinç A., Sengül A. (2006): Expression of CXCR-1 and CXCR-2 chemokine receptors on synovial neutrophils in inflammatory arthritides: does persistent or increasing expression of CXCR2 contribute to the chronic inflammation or erosive changes? *Joint Bone Spine* Dec, 73(6), 691-6
157. Szekanecz Z., Kim J., Koch AE. (2003): Chemokines and chemokine receptors in rheumatoid arthritis. *Semin Immunol* Feb, 15(1), 15-21
158. Pay S., Şimşek I., Erdem H., Dinç A. (2007): Immunopathogenesis of Behçet's disease with special emphasize on the possible role of antigen presenting cells. *Rheumatol Int* Mar, 27(5), 417-24
159. Dalghous A.M., Freysdottir J., Fortune F. (2006): Expression of cytokines, chemokines, and chemokine receptors in oral ulcers of patients with Behçet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis is Th1-associated, although Th2 association is also observed in patients with BD. *Scand J Rheumatol* Nov-Dec, 35(6), 472-5
160. Boraschi D., Dinarello CA. (2006): IL-18 in autoimmunity: review. *Eur Cytokine Netw* Dec, 17(4), 224-52
161. Leung BP., Culshaw S., Gracie JA. (2001): A Role for IL-18 in Neutrophil Activation. *J Immunol* Sep, 167(5), 2879-86
162. Koarada S., Haruta Y., Tada Y., Ushiyama O., Morito F., Ohta A., Nagasawa K. (2004): Increased entry of CD4+ T cells into the Th1 cytokine effector pathway during T-cell division following stimulation in Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* Jul, 43(7), 843-51
163. Hirohata S., Oka H., Mizushima Y. (1992): Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon-gamma by T cells from patients with Behçet's disease. *Cell Immunol* Apr, 140(2), 410-9
164. Niwa Y., Mizushima Y. (1990): Neutrophil-potentiating factors released from stimulated lymphocytes; special reference to the increase in neutrophil-potentiating factors from streptococcus-stimulated lymphocytes of patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* Mar, 79(3), 353-60
165. Hirohata S., Hashimoto T. (1998): Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behçet's disease (BD). *Clin Exp Immunol* May, 112(2), 317-24

166. Van Hagen P.M., Hooijkaas H., Vd Beemd M.W., Verjans G., Baarsma G.S. (2003): T-gammadelta receptor restriction in peripheral lymphocytes of patients with Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 528, 267-8
167. Hamzaoui K., Hamzaoui A., Hentati F., Kahan A., Ayed K., Chabbou A., Ben Hamida M., Hamza M. (1994): Phenotype and functional profile of T cells expressing gamma delta receptor from patients with active Behçet's disease. *J Rheumatol* Dec, 21(12), 2301-6
168. Hasan A., Fortune F., Wilson A., Warr K., Shinnick T., Mizushima Y., van der Zee R., Stanford M.R., Sanderson J., Lehner T. (1996): Role of gamma delta T cells in pathogenesis and diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* Mar, 23, 347(9004), 789-94
169. Kibaroglu A., Eksioglu-Demiralp E., Akoglu T., Direskeneli H. (2004): T and NK cell subset changes with microbial extracts and human HSP60- derived peptides in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* Jul-Aug, 22 (4 Suppl 34), 59-63
170. Witowski J., Pawlaczyk K., Breborowicz A., Scheuren A., Kuzlan-Pawlaczyk M., Wisniewska J., Polubinska A., Friess H., Gahl G.M., Frei U., Jörres A. (2000): IL-17 stimulates intraperitoneal neutrophil infiltration through the release of GRO alpha chemokine from mesothelial cells. *J Immunol* Nov, 15, 165(10), 5814-21
171. Leung B.P., Culshaw S., Gracie J.A., Hunter D., Canetti C.A., Campbell C., Cucha F., Liew F.Y., McInnes I.B. (2001): A Role for IL-18 in Neutrophil Activation. *J Immunol* Sep, 1, 167(5), 2879-86
172. Cassatella M.A. (1999): Neutrophil-derived proteins: selling cytokines by the pound. *Adv Immunol* 73, 369-509
173. Yamashiro S., Kamohara H., Wang J.M., Yang D., Gong W.H., Yoshimura T. (2001): Phenotypic and functional change of cytokine-activated neutrophils: inflammatory neutrophils are heterogeneous and enhance adaptive immun responses. *J Leukoc Biol* May, 69(5), 698-704
174. Eksioglu-Demiralp E., Kibaroglu A., Direskeneli H., Yavuz S., Karlı F., Yurdakul S., Yazici H., Akoglu T. (1999): Phenotypic characteristic of B cells in Behçet's disease: increased activity in B cell subsets. *J Rheumatol* Apr, 26(4), 826-32
175. Direskeneli H., Hasan A., Shinnick T., Mizushima R., van der Zee R., Fortune F., Stanford M.R., Lehner T. (1996): Recognition of B-cell epitopes of the 65 kDa HSP in Behçet's disease. *Scand J Immunol* Apr, 43 (4), 464-71
176. Ozaran K., Düzgün N., Tutkak H., Gürler A., Tokgöz G. (1996): Fibronectin and circulating immune complexes in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 15(6), 221-4

177. Inoue C., Itoh R., Kawa Y., Mizoguchi M. (1994): Pathogenesis of mucocutaneous lesions in Behçet's disease. *J Dermatol* Jul, 21(7), 474-80
178. Mege JL., Dilsen N., Sanguedolce V., Gül A., Bongrand P., Roux H., Ocal L., Inanç M., Capo C. (1993): 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* Sep, 20(9), 1544-9
179. Aydintug A.O., Tokgöz G., D'Cruz D.P., Gürler A., Cervera R., Düzgün N., Atmaca L.S., Khamashta M.A., Hughes G.R. (1993): Antibodies to endothelial cells in patients with Behçet's disease. *Clin Immunol Immunopathol* May, 67(2), 157-62
180. Dinc A., Takafuta T., Jiang D., Melikoglu M., Saruhan-Direskeneli G., Shapiro S.S. (2003): Anti-endothelial cell antibodies in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* Jul-Aug, 21(4 Suppl 30), 27-30
181. Öztürk MA. Behçet Hastalığında Laboratuvar Bulguları. (2005): *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1(25), 55-8
182. Chambers J.C., Haskard D.O., Kooner J.S. (2001): Vascular endothelial function and oxidative stress mechanisms in patients with Behçet's syndrome. *J Am Coll Cardiol* Feb, 37(2), 517-20
183. Buldanlioglu S., Turkmen S., Ayabakan H.B., Yenice N., Vardar M., Dogan S., Mercan E. (2005): Nitric oxide, lipid peroxidation and antioxidant defence system in patients with active or inactive Behçet's disease. *Br J Dermatol* Sep, 153(3), 526-30
184. Pay S. Behçet Hastalığı: Etiyoloji ve Patogenez. (2005): *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1(25), 10-8
185. Ricart JM., Ramón LA., Vayá A., España F., Santaolaria ML. (2008): Fibrinolytic inhibitor levels and polymorphisms in Behçet disease and their association with thrombosis. *British Journal of Haematology* May, 141(5), 716-9
186. Yazici H. (2003): Behçet's syndrome: an update. *Curr Rheumatol Rep* Jun, 5(3), 195-9
187. Aksu K., Turgan N., Oksel F., Keser G., Ozmen D., Kitapcioglu G., Gumusdis G., Bayindir O., Doganavsargil E. (2001): Hyperhomocysteinaemia in Behçet's disease. *Rheumatology(Oxford)* Jun, 40(6), 687-90
188. Er H., Evereklioglu C., Cumurcu T., Turkoz Y., Ozerol E., Sahin K., Doganay S. (2002): Serum homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* Jun, 86(6), 653-7

189. Cengiz K., Gürkaynak F. (1988): Serum zinc, copper and magnesium in Behçet's disease. *Mater Med Pol* Jul-Sep, 20(3), 190-3
190. Sağlam K., Serce AF., Yılmaz MI., Bulucu F., Aydın A., Akay C., Sayal A. (2002): Trace elements and antioxidant enzymes in Behçet's disease. *Rheumatol Int* Jul, 22(3), 93-6
191. Erel A., Özsoy E., Biberoglu G. (2003): 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* Nov, 95(2), 97-106
192. Erkilic K., Evereklioglu C., Çekmen M. (2003): 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* Apr, 12(2), 107-16
193. Köse K., Yazici C., Cambay N. (2002): Lipid peroxidation and erythrocyte antioxidant enzymes in patients with Behçet's disease. *Tohoku J Exp Med* May, 197(1), 9-16
194. Alpsy E., Zouboulis C.C., Ehrlich G.E. (2007): Mucocutaneous Lesions of Behçet's Disease. *Yonsei Med J* Aug, 48(4), 573-85
195. Ghatge J.V., Jorizzo J.L. Behçet's disease and complex aphthosis.(1999): *J Am Acad Dermatol* Jan, 40(1), 1-18
196. Main D.M.G., Chamberlain M.A. (1992): Clinical differentiation of oral ulceration in Behçet's. *Br J Rheumatol* Nov, 31(11), 767-70
197. Bang D., Yoon KH., Chong HO., Choi EH., Lee E-S., Lee S. (1997): Epidemiological and clinical features of Behçet's disease in Korea. *Yonsei Med J* Dec, 38(6), 428-36
198. Kim B., LeBoit P.E. (2002): Histopathologic features of erythema nodosum-like lesions in Behçet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *Am J Dermatopathol* Oct, 22(5), 379-390
199. Alpsy E., Aktekin M., Er H., Durusoy C., Yılmaz E. (1998): A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol* Nov, 37, 839-43
200. Sarica-Kucukoglu R., Akdag-Kose A., Kayabalı M., Yazganoglu K.D., Disci R., Erzen D., Azizlerli G. (2006): Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol* Aug, 45 (8), 919-21
201. Azizlerli G., Ozarmağan G., Ovül C., Sarica R., Mustafa S.O. (1992): A new kind of skin lesion in Behçet's disease: extragenital ulcerations. *Acta Derm Venereol* Aug, 72(4), 286

202. International Study Group for Behçet's Disease. (1992): Evaluation of diagnostic ('classification') criteria in Behçet's disease-towards internationally agreed criteria. *Br J Dermatol* May, 31, 299-308
203. Fresko I., Yazici H., Bayramiçli M., Yurdakul S., Mat C. (1993): Effect of surgical clearing of the skin on the pathergy phenomenon in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* Aug, 52, 619-20
204. Dilşen N., Koniçe M., Aral O., Ocal L., Inanç M., Gül A. (1993): Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behçet's disease: confirmed specificity but decreased sensitivity with sharp needles. *Ann Rheum Dis* Nov, 52(11), 823-5
205. Varol A., Seifert O., Anderson C.D. (2010): The skin pathergy test: innately useful? *Arch Dermatol Res* Apr, 302(3), 155-68
206. Schreiner D.T., Jorizzo J.L. (1987): Behçet's disease and complex aphthosis. *Dermatol Clin* Oct 5(4), 769-78
207. Evereklioglu C. (2005): Current concepts in the etiology and treatment of Behçet's disease. *Surv Ophthalmol* Jul-Aug, 50(4), 297-350
208. Kitaichi N., Miyazaki A., Iwata D., Ohno S., Stansford M.R., Chams H. (2007): Ocular features of Behçet's disease: an international collaborative study. *Br J Ophthalmol* Dec, 91(12), 1579-82
209. Berlin C. (1994): Behçet's syndrome with involvement of central nervous system. *Arch Derm Syph* 49, 227-33
210. Haghighi A.B., Pourmand R., Nikseresht A.R. (2005): Neuro-Behçet Disease. A review. *The Neurologist* Mar, 11(2), 80-9
211. Akman-Demir G., Serdaroglu P., Taşçi B. (1999): Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's Disease: Evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet study Group. *Brain* Nov, 122(11), 2171-82
212. Aykutlu E., Baykan B., Akman-Demir G., Topcular B., Ertas M. (2006): Headache in Behçet's disease. *Cephalalgia* Feb, 26(2), 180-6
213. Gemignani G., Berrettini S., Bruschini P., Sellari-Franceschini S., Fusari P., Piragine F., Pasero G., Olivieri I. (1991): Hearing and vestibular disturbances in Behçet's syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* Jun, 100(6), 459-63
214. Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Doria A., Boiardi L., Pipitone N., Salvarani C. (2005): Behçet's disease and cardiovascular involvement. *Lupus* 14(9), 723-6

215. Ben Ghorbel I., Ennaifer R., Lamloom M., Khanfir M., Miled M., Houman M.H. (2008): Budd–Chiari syndrome associated with Behçet’s disease. *Gastroenterol Clin Biol* Mar, 32(3), 316–20
216. Koç Y., Güllü I., Akpek G., Akpolat T., Kansu E., Balkanci F., Akkaya S. (1993): Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* Mar, 19(3), 402-10
217. Erkan F., Gül A., Tasali E. (2001): Pulmonary manifestations of Behçet's disease. *Thorax* Jul, 56(7), 572-8
218. Uçan E.S., Kıter G., Abadoğlu O., Karlıkaya C., Akoglu S., Bayındır U. Thoracic manifestations of Behçet’s disease: Reports of the Turkish authors. *Turkish Respiratory Journal* Aug, 2(2), 39-44
219. Gur A., Sarac A.J., Burkan Y.K., Nas K., Cevik R. (2006): Arthropathy, quality of life, depression, and anxiety in Behçet’s disease: relationship between arthritis and these factors. *Clinical Rheumatology* Jul, 25(4), 524-31
220. Yurdakul S., Yazici H., Tüzün Y., Pazarlı H., Yalçın B. , Altaç M., Ozyazgan Y., Tüzüner N., Müftüoğlu A. (1983): The arthritis of Behçet's disease: A prospective study. *Ann Rheum Dis* Oct, 42(5), 505-15
221. Yurdakul S., Tuzuner N., Yurdakul I., Hamuryudan V., Yazici H. (1996): Gastrointestinal involvement in Behçet’s syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis* Mar, 55(3), 208–10
222. Akpolat T., Akkoyunlu M., Akpolat I., Dilek M., Odabas A.R., Ozen S. (2002): Renal Behçet’s Disease: A Cumulative Analysis. *Semin Arthritis Rheum* Apr, 31(5), 317-37
223. Cho Y.H., Jung J., Lee K.H., Bang D., Lee E.S., Lee S. (2003): Clinical Features of Patients with Behçet's Disease and Epididymitis. *J Urol* Oct, 170(4 Pt 1), 1231-3
224. Sarica R., Azizlerli G., Köse A., Dişçi R., Ovül C., Kural Z. (1996): Juvenile Behçet’s disease among 1784 Turkish Behçet’s patients. *Int J Dermatol* Feb, 35(2), 109-11
225. Karıncaoğlu Y., Borlu M., Toker S.C., Akman A., Onder M., Gunasti S., Usta A., Kandi B., Durusoy C., Seyhan M., Utaş S., Sarıcaoğlu H., Özden M.G. ,Uzun S., Tursen U., Cicek D., Donmez L., Alpsoy E. (2008): Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. *J Am Acad Dermatol* Apr, 58(4), 579-84
226. Tugal-Tutkun I., Önal S., Altan-Yaycıoğlu R., Altınbaş H.H., Urgancıoğlu M. (2004): Uveitis in Behçet’s Disease. An analysis of 880 patients. *J Ophthalmol* Sep, 138 (3), 373-80
227. Krause I., Uziel Y., Guedj D., Mukamel M., Harel L., Molad Y., Weinberger A. (1999): Childhood Behçet’s disease: clinical features and comparison with adult-onset disease. *Rheumatology* May, 38(5), 457-62

228. Uzun S., Alpsoy E., Durdu M., Akman A. (2003): The clinical course of Behçet's disease in pregnancy: a retrospective analysis and review of the literature. *J Dermatol* Jul, 30(7), 499-502
229. Köse A.A. (2003): Behçet Hastalığının Gebelikteki Seyri. *Türkderm* 37(1), 37-40
230. Önder M., Gürer M.A. (1999): Behçet's disease: An enigmatic vasculitis. *Clin Dermatol* Sep-Oct, 17(5), 571-6
231. Chen K.R., Kawara Y., Miyakawa S. Nishikawa T. (1997): Cutaneous vasculitis in Behçet's disease: A clinical and histopathological study of 20 patients. *J Am Acad Dermatol* May, 36(5 Pt 1), 689-96
232. Mendes D., Correia M., Barbedo M., Vaio T., Mota M., Gonçalves O., Valenta J. (2009): Behçet's disease-a contemporary review. *Journal of Autoimmun* May-Jun, 32(3-4): 178-88
233. Seyahi E. (2005): Behçet Hastalığında Prognoz. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri-İmmunoloji Romatoloji Dergisi* 1(25), 59-63
234. Mat C. (2007): Behçet Hastalığının Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 3(9), 50-4
235. Barnes C.G. (2006): Treatment of Behçet's syndrome *Rheumatology (Oxford)* Mar, 45(3), 245-7
236. Alpsoy E. (2005): Behçet's disease: Treatment of mucocutaneous lesions. *Clin Exp Rheumatol* Jul-Aug, 23(4), 532-9
237. Lin P., Liang G. (2006): Behçet Disease; recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions. *J Clin Rheumatol* Dec, 12(6), 282-6
238. Chadwick B., Addy M., Walker D.M. (1991): Hexitidine mouthrinse in the management of minor aphthous ulceration and as an adjunct to oral hygiene. *Br J Dent* Aug, 171(3-4), 83-6
239. Hunter L., Addy M. (1987): Chlorhexidine gluconate mouthwash in the management of minor aphthous ulceration. A double-blind, placebo controlled cross-over trial. *Br J Dent* Feb, 162(3), 106-10
240. Greer R.O. Jr, Lindenmuth J.E., Juarez T., Khandwala A. (1993): A double blind study of topically applied 5% amlexanox in the treatment of aphthous ulcers. *J Oral Maxillofac Surg* Mar, 51(3), 243-8
241. Alpsoy E., Er H., Durusoy C., Yilmaz E. (1999): The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol* May, 135(5), 529-32

242. Mat C., Yurdakul S., Uysal S., Gogus F., Ozyazgan Y., Uysal O., Fresko I., Yazici H. (2006): A double-blind trial of depot corticosteroids in Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* Mar, 45(3), 348–52
243. Yurdakul S., Mat C., Tüzün Y., Ozyazgan Y., Hamuryudan V., Uysal O., Senocak M., Yazici H. (2001): A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* Nov, 44(11), 2686-92
244. Çalgüneri M., Kiraz S., Ertenli I., Benekli M., Karaarslan Y., Celik I. (1996): The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease. A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* Dec, 39(12), 2062-5
245. Mumcu G., Ergun T., Elbir Y., Eksioglu-Demiralp E., Yavuz S., Atalay T., Direskeneli H. (2005): Clinical and immunological effects of azithromycin in Behçet's disease. *J Oral Pathol Med* Jan, 34(1), 13-6
246. Hamuryudan V., Mat C., Saip S., Ozyazgan Y., Siva A., Yurdakul S., Zwingenberger K., Yazici H. (1998): Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* Mar, 128(6), 443-50
247. Sharquie K.E., Najim R.A., Abu-Raghif A.R. (2002): Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Dermatol* May, 29(5), 267–79
248. Yazici H., Pazarli H., Barnes C.G., Tüzün Y., Ozyazgan Y., Silman A., Serdaroglu S., Oğuz V., Yurdakul S., Lovatt G.E. (1990): A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* Feb, 322(5), 281–5
249. Ergun T., Gürbüz O., Yurdakul S., Hamuryudan V., Bekiroğlu N., Yazici H. (1997): Topical cyclosporine A for treatment for oral ulcers of Behçet's syndrome. *Int J Dermatol* Sep, 36(9), 720
250. Jorizzo J.L., White W.L., Wise C.M., Zanolli M.D., Sherertz E.F. (1991): Low-dose weekly methotrexate for unusual neutrophilic vascular reactions: cutaneous polyarteritis nodosa and Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* Jun, 24(6 Pt 1), 973-8
251. Alpsy E., Durusoy C., Yilmaz E., Ozgurel Y., Ermis O., Yazar S., Basaran E. (2002): Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease a randomized placebo-controlled and double-blind Study. *Arch Dermatol* Apr, 138(4), 467–71
252. Pipitone N., Olivieri I., Cantini F., Triolo G., Salvarani C. (2006): New approaches in the treatment of Adamantiades-Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol* Jan, 18(1), 3–9

253. Melikoglu M., Fresko I., Mat C., Ozyazgan Y., Gogus F., Yurdakul S., Hamuryudan V., Yazici H. (2005): Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: A double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* Jan, 32(1), 98-105
254. Haugeberg G., Velken M., Johnsen V. (2004): Successful treatment of genital ulcers with infliximab in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* Jun, 63(6), 744
255. Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B., Kavanaugh A., Fleischmann R., Mease P., et al. (2008): Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, Dec, 67(3), 2-25
256. Yasui K., Ohta K., Kobayashi M., Aizawa T., Komiyama A. (1996): Successful treatment of Behçet's disease with pentoxifylline. *Ann Intern Med* May, 124(10), 891-3
257. Taslı L., Mat C., De Simone C., Yazıcı H. (2004): Lactobacilli lozenges in the management of oral ulcers of Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* Sep-Oct, 24(5 Suppl 22), 83-6
258. Tugal-Tutkun I., Mudun A., Urgancioglu M., Kamali S., Kasapoglu E., Inanc M., Gül A. (2005): Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* Aug, 52(8), 2478-84
259. Hamuryudan V., Er T., Seyahi E., Akman C., Tüzün H., Fresko I., Yurdakul S., Numan F., Yazici H. (2004): Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. *Am J Med* Dec, 117(11), 867-70
260. Lee Y.J., Kang S.W., Song J.K., Baek H.J., Choi H.J., Bae Y.D., RYU H.J., Lee E.Y., Lee E.B., Song Y.W. (2007): Associations between interferon regulatory factor-1 polymorphisms and Behçet's disease. *Hum Immunol* 68 (9), 770- 8
261. Gunesacar R., Erken E., Bozkurt B., Ozer HT., Dinkci S., Erken E.G., Ozbalkan Z. (2007): Analysis of CD28 and CTLA- 4 gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Immunogenet* Feb, 34(1), 45- 9
262. Krause I., Weinberger A. (2008): Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol* Jan, 20(1), 82-7
263. Bozkaya Ö.G. (2009): Klinisyenler İçin Mutasyon Ve Polimorfizm. *Turkiye Klinikleri J Pediatr*, 18(2), 147-53
264. Middleton D., Williams F., Halfpenny I.A. (2005): KIR genes. *Transpl Immunol* Aug, 14(3-4), 135-42
265. Moretta A., Tambussi G., Bottino C.C., Tripodi G., Merli A., Ciccone E., Panteleo G., Moretta L. (1990): A novel surface antigen expressed by a subset of human CD3-CD16+

- natural killer cells. Role in cell activation and regulation of cytolytic function. *J Exp Med* Mar, 171(3), 695-714
266. Bashirova A.A., Martin M.P., McVicar D.W., Carrington M. (2006): The Killer Immunoglobulin-Like Receptor Gene Cluster: Tuning the Genome for Defense. *Annu Rev Genom* 7, 277-300
267. Norman P.J., Stephens H.A., Verity D.H., Chandanayingyong D., Vaughan R.W. (2001): Distribution of natural killer cell immunoglobulin-like receptor sequences in three ethnic groups. *Immunogenetics*, 52(3-4), 195-205
268. Middleton D., Meenagh A., Sleator C., Gourraud P.A., Ayna T., Tozki H., Kose A.A., Azizlerli G., Diler A.S. (2007): No association of KIR genes with Behçet's disease. *Tissue Antigens* Nov, 70(5), 435-8
269. Saruhan-Direskeneli G., Uyar F.A., Cefle A., Onder S.C., Eksioglu-Demiralp E., Kamali S., Inanç M., Ocal L., Gül A. (2004): Expression of KIR and C-type lectin receptors in Behçet's Disease. *Rheumatology (Oxford)* Apr, 43(4), 423-7
270. Takeno M., Shimoyama Y., Kashiwakura J., Nagafuchi H., Sakane T., Suzuki N. (2004): Abnormal killer inhibitory receptor expression on natural killer cells in patients with Behçet's disease. *Rheumatol Int* Jul, 24(4), 212-6
271. Martin M.P., Gao X., Lee J.H., Nelson G., Goedert J.J. (2002): Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. *Nature Genetics* Aug, 31(4), 429-34
272. Khakoo S.I., Thio C.L., Martin M.P., Brooks C.R., Gao X., Astemborski J. (2004): HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving Hepatitis C Virus infection. *Science* Aug, 6, 305(5685), 872-4
273. Martin M.P., Nelson G., Lee J.H., Pellett F., Gao X., Wade J. (2002): Susceptibility to Psoriatic Arthritis: Influence of activating killer Ig-like receptor genes in the absence of specific HLA-C alleles. *The Journal of Immunology* Sep, 15, 169(6), 2818-22
274. Martin M.P., Bashirova A., Traherne J., Trowsdale J. ve Carrington M. (2003). Expansion of the KIR locus by unequal crossing over. *The Journal of Immunology* Sep, 171(5), 2192-5
275. Namekawa T., Snyder M.R., Yen J.H., Goehring B.E., Leibson P.J., Weyand C.M., Goronzy J. (2000). Killer Cell Activating Receptors Function as Costimulatory Molecules on CD4+CD28 null T Cells Clonally Expanded in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Immunology* Jul, 165(2), 1138-45
276. Khakoo S. ve Carrington, M. (2006). KIR and disease: a model system or system of models? *Immunological Reviews* Dec, 214, 186-201

277. Arayssi T.K., El Hajj N., Shamseddine W., Ibrahim G., Nasr J., Sabbagh A.S., Greige L., Zaatari G.S., Mahfouz R.A. (2009): Killer cell immunoglobulin-like receptor genotypes in Behçet's disease patients: any role for the 3DP1*001/002 pseudogene? *Genet Test Mol Biomarkers* Jun, 13(3), 319-24
278. Duymaz-Tozkir J., Duyar F.A., Saruhan-Direskeneli G., Gul A. (2004): Killer immunoglobulin like receptor gene 3DL1/3DS1 polymorphism in Behçet's disease. Book of Abstracts. 11th International Congress on Behçet's Disease, Antalya, Abs no: B12
279. Lingdu Xu., Lian Fan., Yu Lun. (2004): Association of killer cell immunoglobulin like receptor (KIR) gene polymorphism with Behçet's Disease. Book of Abstracts. 11th International Congress on Behçet's Disease, Antalya, Abs no: B13
280. Keskin F., Pay S., Musabak U., Sagkan R.I., Erdem H., Simsek I., Kose O., Dinc A., Sengul A. (2009): IL-18 promoter polymorphisms confer susceptibility to Behçet's disease, particularly to the mucocutaneous form, in a Turkish population. *Clin Exp Rheumatol* Mar-Apr, 27(2 Suppl 53), 108-9
281. Dilek K., Ozçimen A.A., Saricaoğlu H., Saba D., Yücel A., Yurtkuran M., Yurtkuran M., Oral H.B. (2009): Cytokine gene polymorphisms in Behçet's disease and their association with clinical and laboratory findings. *Clin Exp Rheumatol* Mar-Apr, 27(2 Suppl 53), 73-8
282. Kim J., Im C.H., Kang E.H., Lee E.Y., Lee Y.J., Park K.S., Song Y.W. (2009): Mannose-binding lectin gene-2 polymorphisms and serum mannose-binding lectin levels in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* Mar-Apr, 27(2 Suppl 53), 13-7
283. Aksu K., Kitapcioglu G., Keser G., Berdeli A., Karabulut G., Kobak S., Ozmen M., Inal V., Kabasakal Y., Oksel F., Kocanaogullari H., Doganavsargil E. (2008): FcγRIIIa, IIIa and IIIb gene polymorphisms in Behçet's disease: do they have any clinical implications? *Clin Exp Rheumatol* Jul-Aug, 26(4 Suppl 50), 77-83
284. Horie Y., Meguro A., Ota M., Kitaichi N., Katsuyama Y., Takemoto Y., Namba K., Yoshida K., Song Y.W., Park K.S., Lee E.B., Inoko H., Mizuki N., Ohno S. (2009): Association of TLR4 polymorphisms with Behçet's disease in a Korean population. *Rheumatology (Oxford)* Jun, 48(6), 638-42

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı: Zeynep TOPKARCI

Doğum Tarihi: 4 Haziran 1976

Doğum Yeri: İstanbul

Medeni Hali: Evli

Görevi: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık öğrencisi

Ev Adresi:

Kemer Mahallesi, Şehit Mustafa Dündar Caddesi, Kemerpark Evleri, B2 Blok, Daire:23, Esenler/İstanbul

e-mail:

ztopkarcı@yahoo.com

Telefon

Ev: 0 212 4327786

Gsm: 0 533 5194244

EĞİTİM, MESLEK ve AKADEMİK SÜREÇ:

Eğitim:

1983-1988 Hamdullah Suphi Tanrıöver İlkokul, Yeşilyurt/İSTANBUL

1988-1994 İSTEK Vakfı Özel Bilge Kağan Lisesi, Florya/İSTANBUL

1994-2000 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi/İSTANBUL

27 Temmuz 2000 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden mezuniyet

Ekim 2002-Mart 2003 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık öğrencisi

Ekim 2003-Aralık 2008 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Uzmanlık İhtisası

Yabancı dil: İngilizce