

Erkan Alpsoy

Behçet Hastalığı: Etyopatogeneizde Güncel Bilgiler

Behçet Disease: An Update in Etiopathogenesis

Özet

Behçet hastalığı (BH), uzun seyirli, tekrarlayıcı, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Üzerinde en çok durulan hipotez; hastalığın, viral, bakteriyel vb. gibi çevresel bir antijenle ve/veya ısı şok proteini gibi otoantijenlerle tetiklenen ve genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren bireylerde ortaya çıkan düzensiz bir immün yanıt olduğu yönündedir. BH'de en güçlü genetik yatkınlık faktörü HLA-B51 antijenidir. Yakın tarihli tüm genom çalışmaları bu güçlü ilişkiyi doğrulamış ve hastalık için yeni yatkınlık genlerinin (IL10, IL23R, IL12RB2, HLA-C*1602, HLA-C*1502 ve HLA-A*201) varlığını ortaya çıkarmıştır. Hastalığın gelişiminde çevresel etmenlerden özellikle infeksiyöz ajanların (*S. sangius* vb.) önemli olduğu düşünülmüştür. Güncel bilgi birikimi Behçet hastalarının dış etleri ve aftöz ülserlerindeki mikrobiyal yük ve bununla ilişkili mikrobiyal İŞP'ne karşı oluşan bağışıklık yanıtının endojen İŞP ile çapraz reaksiyona girerek otoreaktif T hücre klonlarını oluşturduğuna işaret etmektedir. Böylece T yardımcı hücresi tip 1 (Th 1) ve Th 17 tipindeki inflamasyona yol açan sitokinlerin aşırı ifadesi gelişir. Buna karşın düzenleyici T hücre yanıtı baskılanır. Th 17 hücreleri ve IL-17 sitokini hastalığın özellikle akut ataklarında önemli rol oynar.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, etyopatogenezi, genetik faktörler, bağışıklık sistemi, infeksiyöz ajanlar *Odigendae volorum hita imolorit estionseque sim ut qui*

Abstract

Behçet disease (BD) is a chronic, relapsing, systemic inflammatory disease. Although several immunological abnormalities have been demonstrated, the exact mechanism of the inflammatory changes occurring remains to be elucidated. The most probable hypothesis is that of an inflammatory reaction set off by infectious agents such as herpes simplex virus 1 or *Streptococcus* spp. or by an autoantigen such as heat shock proteins in genetically predisposed individuals. Association of HLA-B51 is known as the strongest genetic susceptibility factor for BD. Recent genome-wide studies has confirmed this relationship, and reported new susceptibility genes (IL10, IL23R, IL12RB2, HLA-C*1602, HLA-C*1502 ve HLA-A*201) for the disease. Environmental factors, especially infectious agents (*S. sangius* etc.) are considered to play important roles in the development of BD. Current data suggest that high microbial load and associated stress proteins found in dental tissues and oral ulceration of patients with BD may initiate immunological cross-reaction with the heat shock proteins (HSP) and subsequently the development of autoreactive T cells clones. This pathway may cause over expression of Th1 and Th17 type immune response. On the contrary, regulatory T cells response is suppressed. Th17 and IL-17 pathway are active in BD patients, and play an important role particularly in acute attacks of the disease.

Key words: Behçet disease, etiopathogenesis, genetic factors, immune system, infectious agents

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

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Erkan Alpsoy,
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dermatoloji ve
Veneroloji Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye
Tel.: +90 242 249 67 06
E-posta: ealpsoy@akdeniz.edu.tr

©Telif Hakkı 2013 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2013 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www. turkdermatolojidergisi.com

Giriş

Behçet hastalığı (BH) ataklarla birlikte uzun süreli bir seyir gösteren ve çok sayıda organı tutabilen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Hastalık deri ve mukoza belirtilerine ek olarak göz, eklem, kan damarları, gastrointestinal, kardiyak ve nörolojik sistem tutulumları gösterebilmektedir. BH tarihi "İpek Yolu" üzerindeki ülkelerde daha sık olmakla birlikte hemen hemen tüm dünyada görülmektedir. Hastalığın prevalansının en yüksek olarak bildirildiği ülke ise Türkiye'dir (2). Her iki cinsiyeti yaklaşık eşit oranda tutan hastalık, en sık 20-40 yaşlarında ortaya çıkar. Erkek cinsiyet ve hastalığın erken yaşta ortaya çıkması kötü prognoz nedenleri olarak kabul edilir (3, 4). Hastalık gerek deri ve mukoza gerekse diğer organ tutulumları ile önemli bir morbidite nedenidir. Diğer yandan ölüm hızını da arttırmaktadır. Ölüm genellikle pulmoner arter anevrizması gibi büyük damarların tutulumuna, gastrointestinal sistem tutulumuna ve nörolojik tutulumuna bağlı olarak gelişmektedir (5).

Hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bugün için üzerinde en çok durulan hipotez; hastalığın, viral, bakteriyel vb. gibi çevresel bir antijenle ve/veya ısı şok proteinleri (İŞP) gibi otoantijenlerle tetiklenen ve genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren bireylerde ortaya çıkan düzensiz bir bağışıklık yanıtı olduğu yönündedir (6, 7). Bu derlemede hastalığın etyopatogenezi, son yıllarda sağlanan gelişmelerin ışığında 3 temel alt başlık altında özetlenmiştir.

1- Genetik Faktörler

Behçet hastalığında genetik faktörlerin önemli rolü olduğu gösteren çok sayıda kanıt vardır. Bugüne kadar yapılan değişik çalışmalarda bildirilen en güçlü genetik yatkınlık faktörü HLA-B51 antijenidir. BH ile HLA-B51 arasındaki ilişki ilk defa 1982 yılında Ohno ve ark (8). tarafından tanımlanmıştır. Daha sonraki yıllarda farklı etnik kökenli insanlarda yapılan çalışmalarla bu güçlü ilişki doğrulanmıştır. Yakın tarihli çalışmada Maldini ve ark. (9) yaptıkları meta analiz ile toplam 72 çalışmayı değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak HLA B51/5 taşıyıcılarında Behçet hastalığı gelişme olasılığını, bu antijeni taşımayanlara göre 5.78 kat daha yüksek bulmuşlardır (OR=5.78, %95 CI=5.00-6.67).

HLA-B51 geninin önemi bilinmekle beraber Behçet hastalarının yaklaşık %60'ında pozitif olarak saptanmaktadır. Yine toplumlar arasında HLA-B51 sıklığı da değişiklikler göstermektedir. HLA-B51 Türk ve Japon Behçet hastalarında sıklıkla görülürken İngiliz hastalarda bu oran düşmektedir. Gül ve ark. (10) HLA-B bölgesi ile BH arasındaki bağıntıyı göstermişler, ancak bu bölgenin hastalığa olan genetik yatkınlıktaki rolünün %12-19 dolayında olduğunu hesaplamışlardır. Bu veriler ışığında HLA-B51'in etyopatogenezden sorumlu tek gen olmadığı ve henüz tam olarak tanımlanamamış gen veya genlerle (özellikle "HLA-Class I" bölgesiyle) dengesiz bağlantı ("Linkage disequilibrium") gösterdiği öngörülebilir.

Son yıllarda BH için çok sayıda gen polimorfizmi değerlendirilmiştir. Bu genler içerisinde HLA B51'e yakın komşuluk gösterenlerden özellikle tümör nekroz edici faktör (TNF)- α başta olmak üzere çok sayıda gen üzerinde durulmuştur. Ahmad ve ark.'nın (11). İngiliz toplumunda yaptığı çalışmada TNF- α -1031T/C promotör gen

polimorfizminin, HLA-B51'den bağımsız olarak hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Toplumumuzda yaptığımız yakın tarihli çalışmamızın sonuçları da TNF- α -1031T/C gen polimorfizminin HLA B51'den bağımsız bir risk faktörü olabileceğini desteklemektedir (12). Çalışmamızda ayrıca, CC genotipli hastalarda TNF- α üretiminin ve IFN- γ yanıtının arttığı da gösterilmiştir. Bu sonuç, TNF- α -1031T/C gen polimorfizminin fonksiyonel bir görev üstlenerek hastalığın patogenezinde rol alabileceğini düşündürmektedir.

İnterlökin (IL) gibi inflamatuvar süreçte rol alan moleküllerin yapısında bulunan ve bu moleküllerin işlevini etkileyen farklılıkların (gen mutasyonları, gen polimorfizmleri) inflamatuvar sürece katkıda buldukları ve BH'ye yatkınlıkla ilişkili oldukları konusunda bir çok veri vardır. Grubumuzun da içinde bulunduğu çok sayıda araştırmacı, özellikle IL-1 α ve β , IL-8, IL-12 gibi birçok sitokin geni ve immün yanıtta önemli rolleri olan CTLA-4, VEGF, ICAM-1, eNOS, nükleer faktör kapp B1 gen polimorfizmleri ile BH arasında ilişki kuran sonuçlar bildirmişlerdir (13-22).

Hem genetik faktörlerin hem de çevresel etmenlerin rol oynadığı karmaşık bağışıklık sistemi hastalıklarının patogenezi hakkında yeni hipotezler geliştirebilmek için son zamanlarda, binlerce genin gösterim durumunun aynı anda ortaya çıkarılması amacıyla kullanılan mikroarray gibi teknolojilerden yararlanılmaktadır. DNA havuzlama (DNA Pooling) yöntemi tüm genomda tek-nükleotid polimorfizmlerini (SNP) değerlendirmek için geliştirilmiş yeni bir genetik yöntemdir. Bu yöntemin uygulandığı 2 ayrı çalışmada Türk ve Japon toplumunda IL10, IL23R ve IL12RB2 polimorfizmleri ile hastalık arasında ilişki bulunmuştur (23,24). Her iki çalışmada da HLA-B51 ile hastalık arasındaki güçlü ilişki bir kez daha doğrulanmıştır. Türkiyedeki çalışmada 1215 hasta ve 1278 kontrolde toplam 311 459 tek nükleotid polimorfizmi çalışılmıştır. Bu çalışmada Behçet hastalığı ile ilişkili bulunan IL10 varyantının düşük protein üretimine yol açtığı da saptanmıştır (23).

Grubumuzun da içinde yer aldığı bir diğer çalışmada (25) genişletilmiş HLA bölgesinde toplam 8572 tek nükleotid polimorfizmi çalışılmıştır. İki ayrı etnik grupta, Türk (503 Behçet hastası, 504 sağlıklı kontrol) ve İtalyan (144 Behçet hastası, 1270 sağlıklı kontrol) Behçet hastalarında yapılan çalışmanın sonuçları klasik HLA allelleri olan HLA-A, B, C, DQA, DQB ve DRB lokuslarını anlamak için kullanılmıştır. Sonuç olarak birbirinden bağımsız 3 alan saptanmıştır. Bunlardan istatistiksel olarak en anlamlısı HLA-B51 ve MICA genleri arasında yerleşim gösteren bir varyant olup, hastalığın HLA-B51 ile olan birlikteliğini açıklamaktadır. Ayrıca, PSORS1C1, HLA-F-AS1 bölgesinde anlamlı varyantlar bulunmuştur. Daha sonra bulunan bu genetik birliktelikler yapılan hesaplamalarla klasik HLA allelleri ile eşleştirilmiştir. Sonuç olarak HLA-B5101, HLA-C*1602, HLA-C*1502 ve HLA-A*201 ile anlamlı birliktelik saptanmıştır.

2- İnfeksiyöz Ajanlar

BH'nin gelişiminde infeksiyöz bir ajanın rol oynayabileceğine ilk dikkat çeken hekimlerden birisi Dr. Hulusi Behçet'dir. Özellikle Herpes simpleks virüs (HSV)-1 ile BH arasındaki olası bir ilişki birçok araştırmaya konu olmuştur. HSV-1 DNA ve mononükleer hücrelerdeki tamamlayıcı RNA arasında hibridizasyon, hastalarda kontrol grubuna göre yüksek

oranda saptanmıştır (26). Sonuçlar, Behçet hastalarının mononükleer hücrelerinde HSV-1 genomunun en azından bir kısmının varlığına işaret etmektedir. Yakın tarihli çalışmada Başkan ve ark. hastalığın deri ve mukoza belirtilerinde bir diğer virusun rol oynayabileceğini ileri sürmüştür. Başkan ve ark. ülsere olmayan deri belirtilerinde (eritema nodosum, papülopüstüler lezyonlar ve paterji reaksiyonu alanı) ülsere lezyonlara (genital ülser ve ekstragenital ülser) ve sağlıklı kontrol derilerine göre daha yüksek oranda parvovirus B19 saptadıklarını bildirmişlerdir (27).

Çeşitli Streptokok suşları enfeksiyöz etyolojide son yıllarda giderek artan bir önem kazanmıştır. İyi bilindiği üzere Streptokok antijenleri ile Behçet hastalarında yapılan hipersensitivite testlerinde, hastalığın bazı klinik görünümünün ortaya çıkması bu konudaki önemli kanıtlardandır. Ayrıca, *S. sangius* ve *S. pyogenes*'e karşı gelişen antikorlar Behçet hastalarının serumlarında kontrol grubuna göre belirgin derecede daha sık oranda saptanmaktadır (7). Aslında, oral mukoza florasında bulunan mikroorganizmaların hastalığın gelişiminde rol oynayabileceği üzerinde uzun yıllardan beri durulmaktadır. Dişlerle ilgili girişimleri ya da tonsilliti takiben başta oral ülser olmak üzere hastalığın çok sayıda belirtisinde aktifleşme görüldüğü bildirilmiştir (28). Antimikrobiyal ilaçlardan antibiyotikler ve antiseptikler, oral ülselerin ve diğer hastalık belirtilerinin kontrol altına alınmasında başarı ile kullanılmaktadır (29, 30).

Yakın tarihli bir çalışmada Mumcu ve ark. (31) BH'de oral sağlığı değerlendirmişler ve bu hastalarda oral sağlığın kontrollere göre belirgin derecede bozuk olduğunu saptamışlardır. Hastalarda plak indeksi kontrol gruplarına göre yüksek bulunmuş ve hastalığın şiddeti ile de ilişkili olduğu saptanmıştır. Grubumuzun yaptığı çalışmada da kontrol grubu ve rekürren aftöz stomatitli hastalar ile karşılaştırıldığında Behçet hastalarında periodontal skorların yüksek olduğu ve bu yüksekliğin hastalığın şiddeti ile de doğru ilişkili olduğu belirlenmiştir (32). Çelenligil-Nazlıel ve ark. (33). çalışmalarında periodontal skorların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, Behçet hastalarında daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada bakteriyel plak ekolojisi ve/veya buradaki mikroorganizmalara karşı gelişen immün yanıtın hastalığın gelişiminde rol aldığı ileri sürülmüştür.

Son yıllarda, periodontitin neden inflamatuvar mediatörlerin ve akut faz reaktanlarının sistemik hastalıkların gelişimine neden olabileceği üzerinde durulmaktadır. Grubumuzun yaptığı yakın tarihli bir çalışmada (6), periodontitin BH gelişimindeki rolü ve TNF- α -1031T/C polimorfizminin periodontal bulgularla olası ilişkisi araştırılmıştır. Hasta grubunda TNF- α -1031C allelinde kontrol grubuna göre belirgin derecede bir artış saptanmıştır ($p=0.023$). Periodontal indeks hasta grubunda (1.76 ± 0.9), sağlıklı kontrol grubuna göre (1.05 ± 0.9) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Her iki grubun periodontal skorları genotiplere göre değerlendirildiğinde, ilginç olarak, T/T genotipli olgulardan (1.26 ± 0.9) T/C genotipli (1.67 ± 1.0) ve C/C genotipli olgulara (2.2 ± 0.8) doğru gittikçe periodontal skorda bir artış saptanmıştır ($p=0.004$). Ayrıca gerek periodontal skorlar, gerekse de C/C genotipi BH'nin klinik şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Bulgularımız, TNF- α -1031T/C polimorfizminin BH ve periodontal hastalık gelişiminde rol oynayabileceğini desteklemektedir. Bu

polimorfizm zemininde periodontal hastalık ile tetiklenen otoinflamatuvar yanıtın hastalığın gelişiminde ve şiddetinde rol oynadığı düşünülebilir. Yakın tarihli çalışmada Karaçaylı ve ark. (34) dental ve periodontal tedavi alan hastalarda girişimi izleyen ilk günlerde oral ülser sıklığında bir artış olduğunu, ancak uzun süreli izlemde girişim yapılmayan hastalara göre ülser sayısında azalma olduğunu ve daha iyi oral sağlık parametrelerine sahip olduklarını saptamışlardır.

BH'de gözlenen mukozal lezyonların HSV-1, Streptokok suşları vb. enfeksiyöz ajanlarca doğrudan ortaya çıktığı düşünülebilirse de, bu yaklaşım çok sayıda organı etkileyen vaskülitik lezyonların nasıl ortaya çıktığını tam olarak açıklayamamaktadır. Günümüzde vaskülitin doğrudan enfeksiyöz ajandan kaynaklanmadığı, ancak bu enfeksiyöz ajanlara bağlı olarak, genetik yatkınlığı olan bireylerde gelişen bağışıklık sistemi düzensizliklerinin hastalığın gelişiminde rol oynadığına inanılmaktadır. Etiyolojide söz konusu edilen mikroorganizmalara ait yapısal moleküllere karşı gelişen bağışıklık yanıtının çapraz reaksiyon ile BH lezyonlarına neden olduğu düşünülmektedir. Son yıllardaki çok sayıda çalışmanın sonuçları, bu mikroorganizmalardaki İŞP'ne karşı gelişen antikorların Behçet hastalarında çapraz otoimmün reaksiyona yol açtığına işaret etmektedir. Bu şekilde bir çapraz reaksiyonu açıklayabilecek şekilde homoloji gösteren yapılar olarak mikrobiyal 65 KD İŞP ve insan 60 KD İŞP saptanmıştır (35). Behçet hastalarının diş etleri ve aftöz ülselerindeki mikrobiyal yük ve bununla ilişkili mikrobiyal İŞP'ne karşı oluşan bağışıklık yanıtının endojen İŞP ile çapraz reaksiyona girerek otoreaktif T hücre klonları oluşturduğu ve buna bağlı olarak BH'deki immünopatolojik değişikliklerin ortaya çıktığı düşünülmektedir. Sıklıkla BH'nin tekrarlayıcı mukozal ülselerle başlayıp zaman içinde diğer klinik belirtilerin ortaya çıkması da bu görüşü destekleyici özelliktedir.

3-Bağışıklık Sisteminde Düzensizlikler

Behçet hastalarında inflamasyondan sorumlu sitokinlerin düzeyi özellikle hastalığın aktif döneminde artmıştır. Etkilenen organlarda belirgin bir lenfosit ve nötrofil infiltrasyonu saptanır. Güncel bilgiler aktif lenfositlerin inflamasyonu yönlendirdiğine ve nötrofil ve endotel hücrelerini aktive ettiğine işaret etmektedir. Çoğunlukla T yardımcı hücresi tip 1 (Th 1) tipindeki inflamasyona yol açan sitokinlerin aşırı ifadesinin genetik yatkınlıkla birlikte, artmış inflamatuvar reaksiyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Streptokokkal antijenler ve lipopolisakkaritle uyarılma sonucunda IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, interferon- γ ve TNF- α başta olmak üzere özellikle inflamasyonun gelişiminde önemli olan sitokinler artmaktadır. *E. coli* kökenli antijenlerin de benzer bir yanıtı neden olduğu saptanmış ve T hücrelerinin çok sayıda bakteriyel antijene karşı artmış bir hipersensitivite gösterdiği düşünülmüştür (7).

Son yıllarda bilinen Th 1 ve Th 2 hücrelerine ek olarak çoğunlukla IL-17 üreten Th 17 hücre alt grubu tanımlanmıştır. Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-17, monositlerden, stromal, epitel ve endotel hücrelerinden TNF, IL-1, IL-6, IL-8 ve CXCL ligand 1'in üretilmesini yönetir. Böylece üretilen bu proinflamatuvar sitokinler yangının olduğu alana nötrofillerin hızla gelmesini sağlar (36). Yakın tarihli bir çalışma (37) Th 17 hücrelerinin ve ürettikleri IL-17'nin Behçet hastalarında ve özellikle de aktif üveitilerde artmış inflamasyondan sorumlu olduğunu göstermektedir.

Grubumuzun yaptığı çalışmada (38), Th 17 hücrelerinin ürettiği IL-17 sitokininin BH'nin aktivitesinde ve farklı organ tutulumlarındaki rolü araştırılmıştır. BH tanısı ile izlenen 45 hasta ve 33 erişkin sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Serum IL-17 seviyeleri ELISA ile ölçüldü. Hasta ve kontrollerden elde edilen periferik kan mononükleer hücreleri *S. sanguis*, *E. coli* ve PHA ile uyarılarak, ELISPOT metodu ile in vitro IL-17 yanıtı belirlendi. Ayrıca, 9 aktif organ tutulumlu hastada ve 9 sağlıklı kontrolde periferik kan mononükleer hücreleri içinde yukarıdaki uyarılarla IL-17 pozitifliği gösteren hücrelerin yüzdesi hücre içi sitokin boyama yöntemiyle belirlendi. Behçet hastalarının serum IL-17 düzeyi sağlıklı kontrollerden belirgin derecede yüksekti ($p=0.011$). Aktif dönemdeki hastaların IL-17 serum düzeyi, inaktif dönemdeki Behçet hastalarına ve kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$). Aktif göz tutulumu olan hastaların IL-17 serum düzeyi, göz tutulumu inaktif dönemde olan hastalara ve kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.003$). Benzer şekilde aktif oral ülser ($p<0.001$), genital ülser ($p<0.001$) ve eklem tutulumu ($p=0.002$) olanlarda da bu belirtileri inaktif dönemde olan hastalara göre IL-17 serum düzeyi yüksekti. ELISPOT metodu ile *S. sanguis* ($p=0.003$), *E. coli* ($p<0.001$) ve PHA ($p=0.008$) ile uyarımdan sonra IL-17 yanıtı oluşturan hücre sayısı Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Akış sitometrisinde, *S. sanguis* uyarımı ile IL-17 üreten hücrelerin oranında artış görülmesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.73$). Buna karşın, *E. coli* ($p=0.004$) ve PHA ($p=0.006$) ile uyarımdan sonra IL-17 üreten hücre oranlarının hastalarda belirgin derecede yüksek olduğu saptandı. Bulgularımız Th 17 hücreleri ve IL-17 sitokininin BH'nin özellikle akut ataklarında önemli role sahip olabileceğini göstermektedir. BH'nin özelliklerinden olan artmış nötrofil aktivitesi ve etkilenen bölgelerde nötrofil birikimi yüksek IL-17 yanıtıyla ilişkili olabilir.

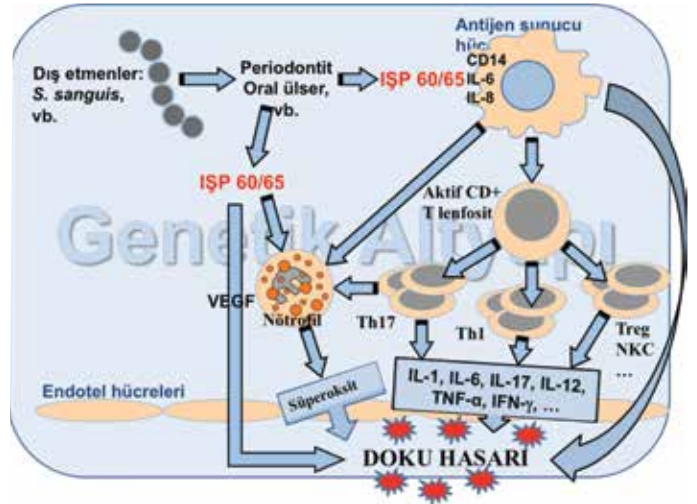
Yakın tarihli bir diğer çalışmada Geri ve ark. (39) Behçet hastalarında IL-17 yanıtının arttığını, buna karşın düzenleyici



Şekil 1. Behçet hastalığının gelişiminde genetik faktörlerin önemli bir yeri olduğuna inanılır. Bugüne kadar yapılan çok sayıda çalışmada en güçlü genetik yakınlık faktörü olarak HLA-B51 antijeni saptanmıştır. HLA B51'e yakın komşuluk gösteren genlerden TNF-α'nın HLA B51'den bağımsız bir risk faktörü olabileceğini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Son yıllarda gerçekleştirilen tüm genom çalışmaları hastalıkla HLA-B51 arasındaki güçlü ilişkiyi doğrulamış, bu arada hastalık için yeni yakınlık genlerinin (IL10, IL23R, IL12RB2, HLA-C*1602, HLA-C*1502 ve HLA-A*201) varlığını ortaya çıkarmıştır.

T hücre yanıtının baskılandığını göstermişlerdir. IL-21 ile CD4(+) T hücreleri uyarıldığında Th 17 ve Th 1 yönünde farklılaştıkları gözlenmiş, düzenleyici T hücre sayısının ise azaldığı saptanmıştır. IL-21 düzeyinin hastalık aktivitesi ile paralellik gösterdiği, bu hücrelerin baskılandığında ise IL-17 ve düzenleyici T hücre dengesinin normale döndüğü bildirilmiştir.

Cho ve ark. (40) yakın tarihli çalışmalarında heterojen nükleer ribonükleoprotein (hnRNP)-A2/B1 adlı hedef bir protein saptamışlardır. Toplam 30 hastanın 25'inde serumda bu proteine karşı gelişen IgA antikorları bulunmuştur. Serumda rekombinant insan hnRNP-A2/B1 proteinine karşı gelişen IgA yanıtının, streptokokkal İŞP 65'e karşı gelişen yanıt ile paralel olduğu da belirlenmiştir. Yazarlar infeksiyöz tetikleyicilerin (ör; *S. sanguis*) otoreaktif T hücrelerini aktivelediğini, bunların streptokokkal İŞP-65'i tanıdığı ve böylece de hnRNP-A2/B1 ile çapraz reaksiyon verdiklerini ileri sürmüşlerdir.



Şekil 2. Hastalığın gelişiminde çevresel etmenlerden infeksiyöz ajanların (*S. sanguis* vb.) önemli olduğu düşünülür. Behçet hastalarının diş etleri ve aftöz ülserlerindeki mikrobiyal yük ve bununla ilişkili mikrobiyal İŞP'ne karşı oluşan immün yanıtın endojen İŞP ile çapraz reaksiyona girerek otoreaktif T hücre klonlarını oluşturduğu varsayılır. İŞP hem doğal hemde edinilmiş bağışıklık sistemini uyarabilir. İŞP tehlike sinyali gibi algılanarak doğal immün sistem elemanlarını doğrudan aktive edebilir. Bunu TLR-4'ü aktive ederek gerçekleştirir. Bu arada endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ifadesini de artırır. Antijen sunumu yapan hücrelerin İŞP tarafından aktive edilmesi (TLR-4/CD14) doğal ve edinsel bağışıklık sisteminin yangıda rol alan sitokinlerinin salınmasına yol açar. Th1 ve TH17 tipindeki inflamasyona yol açan sitokinlerin aşırı ifadesi gelişir. Buna karşın düzenleyici T hücre yanıtı baskılanır. Th17 hücreleri ve IL-17 sitokini artmış nötrofil aktivitesinden ve etkilenen bölgelerde nötrofil birikiminden sorumlu tutulur. Tüm bu karmaşık süreç sonunda aktive olan immün sistem elemanlarının doku hasarını geliştirdiği düşünülür.

Not: İŞP. Isı Şok Proteini; TLR. Toll Benzeri Reseptör; VEGF. Vasküler Endotelial büyüme Faktörü

Sonuç olarak hastalığın gelişiminde çok sayıda etmen rol alır. Bu derlemede hastalığın etyopatogenezi, güncel gelişmelerin ışığında aktarılmaya çalışılmıştır. Şekil 1 ve 2 ise etyopatogenezi temel basamakları ana hatlarıyla özetlemek amacıyla oluşturulmuştur.

Anahtar Özellikler

1. Behçet hastalığında en güçlü genetik yatkınlık faktörü HLA-B51 antijenidir. Son yıllarda tüm genom çalışmaları bu güçlü ilişkiyi doğrulamış ve hastalık için yeni yatkınlık genlerinin (IL10, IL23R, IL12RB2, HLA-C*1602, HLA-C*1502 ve HLA-A*201) varlığını ortaya çıkarmıştır.
2. Hastaların oral sağlığı kontrollere göre daha bozuktur; dental ve periodontal tedavi alarak oral sağlığı düzeltilen hastalarda zamanla oral ülser sayısında azalma ortaya çıkmaktadır.
3. Behçet hastalarının diş etleri ve aftöz ülserlerindeki mikrobiyal yük ve bununla ilişkili mikrobiyal İŞP'ne karşı oluşan immün yanıtın endojen İŞP ile çapraz reaksiyona girerek otoreaktif T hücre klonlarını oluşturduğu düşünülmüştür.
4. T hücrelerinin organizmadaki normal işleyişinde düzensizlikler oluşur ve özellikle Th 1 ve TH 17 tipindeki inflamasyona yol açan sitokinlerin aşırı ifadesi gelişir.
5. Th 17 hücreleri IL-17 aracılığıyla hastalığın özellikle akut ataklarında önemli rol oynar; hastalığın önemli özelliklerinden birisi olan artmış nötrofil aktivitesi ve etkilenen bölgelerde nötrofil birikimi yüksek IL-17 yanıtıyla ilişkili olabilir.

Kaynaklar

1. Alpsoy E. Behçet's disease: treatment of mucocutaneous lesions. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:532-9.
2. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003;42:803-6.
3. Gurler A, Boyvat A, Tursten U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997;38:423-7.
4. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich CE. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Medical Journal* 2007;48:573-85.
5. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:60-76.
6. Akman A, Sallakci N, Kacaroglu H, et al. Relationship between periodontal findings and the TNF-alpha Gene 1031T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:950-7.
7. Akman A, Alpsoy E. Behçet's Disease: Current Aspects in the Etiopathogenesis. *Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology* 2009;43(Suppl. 2):32-8.
8. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, et al. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1455-8.
9. Maldini C, Lavalley MP, Cheminant M, et al. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behçet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:887-900.
10. Gül A, Hajeer AH, Worthington J, et al. Evidence for linkage of the HLA-B locus in Behçet's disease, obtained using the transmission disequilibrium test. *Arthritis Rheum* 2001;44:239-40.
11. Ahmad T, Wallace GR, James T, et al. Mapping the HLA association in Behçet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms? *Arthritis Rheum* 2003;48:807-13.
12. Akman A, Sallakci N, Coşkun M, et al. TNF-alfa gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *British Journal of Dermatology* 2006;155:350-6.
13. Coskun M, Bacanli A, Sallakci N, et al. Specific interleukin-1 gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet' disease. *Experimental Dermatology* 2005;14:124-9.
14. Akman A, Ekinci NC, Kacaroglu H, et al. Relationship between periodontal findings and specific polymorphisms of interleukin-1alpha and -1beta in Turkish patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* 2008;300:19-26.
15. Karasneh J, Hajeer AH, Barrett J, et al. Association of specific interleukin 1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behçet's disease. *Rheumatology* 2003;42:860-4.
16. Duymaz-Tozkir J, Yilmaz V, Uyar FA, et al. Polymorphisms of the IL-8 and CXCR2 genes are not associated with Behçet's disease. *J Rheumatol* 2005;32:93-7.
17. Yanagihori H, Oyama N, Nakamura K, et al. Role of IL-12B promoter polymorphism in Adamantiades-Behçet's disease susceptibility: An involvement of Th1 immunoreactivity against Streptococcus Sanguinis antigen. *J Invest Dermatol* 2006;126:1444-7.
18. Sallakci N, Bacanli A, Coskun M, et al. CTLA-4 gene 49 A/G polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:546-50.
19. Nam EJ, Han SW, Kim SU, et al. Association of Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms With Behçet Disease in a Korean Population. *Human Immunol* 2005;66:1068-73.
20. Boiardi L, Salvarani C, Casali B, et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behçet's Disease. *J Rheumatol* 2001;28:1283-7.
21. Salvarani C, Boiardi L, Casali B, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease. *J Rheumatol* 2002;29:535-40.
22. Yalcin B, Atakan N, Alli N. The functional role of nuclear factor kappa-kappaB1 -94 ins/del ATTG promoter gene polymorphism in Behçet's disease: an exploratory study. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:629-33.
23. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nat Genet* 2010;42:698-702.
24. Mizuki N, Meguro A, Ota M, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:703-6.
25. Hughes T, Coit P, Adler A, et al. Identification of multiple independent susceptibility loci in the HLA region in Behçet's disease. *Nat Genet* 2013;45(3):319-24.
26. Eglin RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH. Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet* 1982;2:1356-61.
27. Baskan EB, Yilmaz E, Saricaoğlu H, et al. Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:186-90.
28. Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K, Ohno S. Induction of Behçet's disease symptoms following dental treatment and streptococcal antigen skin test. *J Rheumatol* 1988;61:1029-30.
29. Alpsoy E, Akman A. Behçet's disease: an algorithmic approach to its treatment. *Arch Dermatol Res* 2009;301:693-702.
30. Alpsoy E. Behçet's disease: treatment of mucocutaneous lesions. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:532-9.
31. Mumcu G, Ergun T, Inanc N, et al. Oral health is impaired in Behçet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1028-33.
32. Akman A, Kacaroglu H, Donmez L, et al. Relationship between periodontal findings and Behçet's disease: a controlled study. *J Clin Periodontol* 2007;34:485-91.
33. Celenigil-Naziel H, Kansu E, Ebersole J. Periodontal findings and systemic antibody responses to oral microorganisms in Behçet's disease. *J Periodontol* 1999;70:1449-56.
34. Karacayli U, Mumcu G, Simsek I, et al. The close association between dental and periodontal treatments and oral ulcer course in behçet's disease: a prospective clinical study. *J Oral Pathol Med.* 2009;38:410-5.
35. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:44-8.
36. Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR. Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmun Rev* 2007;6:169-75.
37. Chi W, Zhu X, Yang P, et al. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet patients with active uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3058-64.
38. Ekinci NS, Alpsoy E, Karakas AA, et al. IL-17A has an important role in the acute attacks of Behçet's disease. *J Invest Dermatol* 2010;130:2136-8.
39. Geri G, Terrier B, Rosenzweig M, et al. Critical role of IL-21 in modulating TH17 and regulatory T cells in Behçet disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:655-64.
40. Cho SB, Ahn KJ, Kim do H, et al. Identification of HnRNP-A2/B1 as a target antigen of anti-endothelial cell IgA antibody in Behçet's disease. *J Invest Dermatol* 2012;132:601-8.