

Behçet Hastalığı Etiyopatogenezi

THE ETIOPATHOGENESIS OF BEHCET'S DISEASE

Dr. Pınar ÖZTAŞ,^a Dr. Muhterem POLAT,^a Dr. Güneş GÜR,^a Dr. Nuran ALLI^a

^a1. Dermatoloji Kliniği, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Behçet hastalığının patogenezi tam olarak açıklanamamış olsa da belli genetik zemindeki bireylerde çeşitli çevresel faktörlerle tetiklendiğine inanılmaktadır. Genetik yatkınlık ile çeşitli hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokinlerin Behçet hastalığında görülen artmış inflamatuvar reaksiyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Behçet hastalığı ile HLA B51 birlikteliği net olarak dokümente edilmiştir. Herpes simpleks virus 1 genomu, antikorları ve immunkompleksleri, Behçet hastalığında kontrol grubuna göre yüksek oranda saptanmıştır. Behçet hastalarında streptokokkal antijenlere karşı gelişmiş güçlü kutanöz hipersensitivite vardır. İnsan Isı Şok Proteinleri (İŞP), bazı mikrobiyal İŞP ile ileri derecede sekans homolojisi göstermektedir. Bu proteinlere karşı oluşan hücre ve humoral cevabın Behçet hastalığı patogeneziinde yer alabileceği düşünülmektedir. T helper 1 tipindeki sitokinlerin hastalık aktivitesi ile alakalı olduğu gösterilmiştir. TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-8, IL-12, IL-18, soluble IL-2 Reseptörü (sIL-2R) ve 75 kDa TNF Reseptörü (TNFR-75) Behçet hastalığında yükselmiş olarak bulunmuştur. IL-8, IL-12, sIL-2R, TNFR-75 Behçet hastalığında, hastalığın klinik aktivitesi 6 ile korele olarak saptanmıştır. Ayrıca Behçet hastalarının kanlarında $\gamma\delta$ T hücrelerinin arttığı ve bu hücrelerin yoğun olarak IFN- γ ve TNF- α salgılandığı da gösterilmiştir. Son yıllarda Behçet hastalığı patogeneziinde dermal lenfositlerin apoptoza yönelmesinde bir azalma olması üzerine yayınlar mevcuttur. Bu durumun hastalığın kronisitesi ile periyodik alevlenmelere neden olabileceğini düşündürmektedir. T hücrelerin aktive olması ile nötrofil kemotaksisi, fagositozu ve superoksit yapımı artmıştır. Behçet hastalarında endotel kaynaklı von Willebrand Faktör (vWF), trombomodulin ve E-Selektin seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur. Bu durum endotel hasarı ve/veya aktivasyonunun bir göstergesi olabilir. Sonuç olarak, herediter faktörlerle ya da bakteri, virus veya diğer mikroorganizmalar gibi eksojen antijenler ile tetiklenen immunolojik disfonksiyon Behçet hastalığının temelinde yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, etiyopatogenez

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2006, 16:181-185

Abstract

The exact pathogenesis of Behçet's disease is still unknown. Genetic predisposition, infectious agents and immunologic mechanisms are the main steps in the etiopathogenesis. The association of HLA B51 and Behçet's disease is clearly documented. Genome, antibody and immunocomplexes of Herpes simplex virus type 1 are found to be high in Behçet's disease compared to the healthy population. Cutaneous hypersensitivity to streptococcal antigens has been documented. Some microbial heat shock proteins show a high secans homology to the human heat shock proteins. The immunologic response to these proteins may participate in the disease etiology. TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-8, IL-12, IL-18, soluble IL-2 Receptor (sIL-2R) and 75 kDa TNF Receptor (TNFR-75) is found to be elevated in Behçet's disease. IL-8, IL-12, sIL-2R, TNFR-75 are found to be correlated with the disease activity. Besides, it was shown that $\gamma\delta$ T cells are elevated which secrete IFN- γ and TNF- α . A defect in the lymphocyte apoptosis is also reported. This defect in effector cell apoptosis may suppose to be the cause of the periodic flare ups seen in Behçet's disease. Neutrophil chemotaxis, fagocytosis and superokside production are also found to be elevated in Behçet's disease. Endothelial sourced von Willebrand Factor (vWF), trombomoduline and E-Selectin levels are found to be high in Behçet's disease. This may show the damage and/or activation of endothelial cells. As a result; hereditary disorder and immunologic alterations triggered by exogenous antigens such as bacterias or viruses are supposed to be in the etiopathogenesis of the disease.

Key Words: Behçet's disease, etiopathogenesis

Behçet hastalığı (BH) 1937 yılında Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanan, kronik relaps ve remisyonlar

ile seyreden, inflamatuvar bir multisistem hastalığıdır. BH'nın kesin nedeni ve patogenezi henüz tam olarak açıklanamamış olsa da hastalığın belli genetik zemindeki bireylerde çeşitli çevresel faktörlerle tetiklendiğine inanılmaktadır.¹ Genetik yatkınlık, enfeksiyöz ajanlar ve immun mekanizmalar etiyopatogenezin temelinde yer alır. Genetik yatkınlık ile beraber çeşitli hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokinlerin BHnda görülen

Geliş Tarihi/Received: 13.02.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.05.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Pınar ÖZTAŞ
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
1. Dermatoloji Kliniği, ANKARA
poztas@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

artmış inflamatuvar reaksiyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir.²

Genetik Yatkınlık

BH ile HLA B51 birlikteliği net olarak dokümente edilmiştir. Japon hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada HLAB*5101 in 63. pozisyonundaki asparagin ve 67. pozisyonundaki fenilalanin aminoasitlerinin HLA Class I antijeninin B cebinde yerleştiği gösterilmiştir. Bu cebin, HLA moleküllerinin bağlandığı antijen polipeptidlerindeki aminoasit spesifitesini belirlediği bilinmektedir.¹

HLA B51 alel taşıyıcılarında hastalığa yakalanma rölatif riski Japonya'da 6,7 iken ABD'de 1,3 olarak bildirilmiştir.³ Bu oranlar hastalığın yaygın olarak bulunduğu bölgelerde taşıyıcılığın hastalığın rölatif riskini arttırdığını gösterirken, prevalansın az olduğu bölgelerde BH riski üzerinde etkili olmadığı sonucunu getirmektedir.

Hastalığın genetik etyolojisinde HLA B51 dışında başka alellerin de etkili olabileceği düşünülmektedir.³

MICA aleli, MHC Class I-ilişkili gene A ailesinin bir üyesidir. HLA gruplarından farklı olarak T ve B lenfositler yerine özellikle gastrointestinal sistem epiteli ve fibroblastlarda ekspresyon olur. HSP70 geninde tarif edilen ısı-şok elemanlarını içerdiği için, MICA ve MICB hücre stres-cevap genleri olarak bilinirler. MICA molekülleri bakteriyel peptidleri $\gamma\delta$ T hücrelere sunabilir. Japonya'da ve Fransa'da MICA6 alelinin BH ile anlamlı beraberliği gösterilmiştir.⁴ Hughes ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise MICA9 ile BH birlikteliği anlamlı bulunmuştur.⁵

Literatür gözden geçirildiğinde, BH etyopatogenezinde tek gen polimorfizmlerinin de etkili olabileceğini bildiren rapor vardır. Sallakci ve ark.nın,² yaptığı bir çalışmada Türk Behçet hastalarında CTLA-4 (Sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen-4) gen 49 A/G polimorfizmi saptanmıştır. CTLA-4, T hepler-1 hücre proliferasyonunu inhibe ederek inflamatuvar etkisini gösterir. CTLA-4 polimorfizmi ile bu fonksiyon azalarak, artmış inflamasyonda etkili olabileceği düşünülmüştür.

Mikrobiyal Ajanlar

BH etyolojisinde mikrobiyal nedenler iki grupta incelenebilir.

1. Viral enfeksiyonlar: Herpes simpleks virus (HSV) Tip 1 genomu, antikorları ve immunkompleksleri, BHnda kontrol grubuna göre yüksek oranda saptanmıştır.^{1,6} 1982 yılında HSV Tip 1 genomu Behçet hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinde in situ DNA-RNA hibridizasyon yöntemi ile gösterilmiştir.⁷ Behçet hastalarında HSV'e karşı T hücre aracılı immun cevapta bozukluk saptanmıştır.⁶ Selektif DNA tamir defekti bulunan kişilerde HSV'nin başlattığı anormal lenfoproliferasyonun BH patogenezinde önemli olabileceği düşünülmektedir.⁶

Hepatit C Virus ve Parvovirus B19 enfeksiyonunun da BH patogenezinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Bir önceki cümle de aynı fiille bitmektedir, değiştirilmesi uygun olur). Ancak bu konuda henüz yeterli veri bulunmamaktadır.¹ BH'nin ortaya çıkmasında yukarıda sayılan enfeksiyonların direkt etkilerinden çok, enfeksiyon sonrası oluşan immun sistem disfonksiyonu suçlanmaktadır.¹

2. Bakteriyel enfeksiyonlar: BH etyopatogenezinde özellikle streptokokkal enfeksiyonlar üzerinde durulmaktadır. Behçet hastalarında streptokokkal antijenlere karşı gelişmiş güçlü kutanöz hipersensitivite saptanmıştır. Özellikle de oral kavitenin bakteriyel florasında bulunan Streptokokkus salvarius'a karşı spesifik hipersensitivite gösterilmiştir. Ayrıca, Behçet hastalarının oral florasında Streptokokkus sanguis'in artmış olduğu bildirilmiştir.¹

Isı Şok Proteinleri (İŞP)

Isı şok proteinleri, anoksi, enfeksiyon ya da toksik ajanlara temas sonucu hücrelerden salgılanan proteinlerdir.⁸ Değişen çevre koşulları ile patojenden İŞP salgılanması patojenin yaşamı için gereklidir. İnsan İŞP, bazı mikrobiyal İŞP ile ileri derecede sekans homolojisi göstermektedir. Mikobakteriyel 65 kDa İŞP, insan 60 kDa İŞP'e homoloji göstermektedir (bir önceki cümle de aynı fiille bitmektedir, değiştirilmesi uygun olur). Bu proteinlere karşı oluşan hücrel ve humoral immun cevabın BH patogenezinde yer alabileceği düşünülmektedir.

Behçet hastalarının $\gamma\delta$ ve CD4 pozitif T hücrelerinde İŞP ile oligoklonal çoğalma izlenmektedir. Direskeneli ve ark.nın,⁸ yaptığı bir çalışmada 65 kDa Mikobakteriyel İŞP ve 60 kDa insan İŞP'e karşı oluşan hücrel immun cevapta Behçet hastalarında kontrole oranla belirgin artış izlenmiştir.

BHnda oral aft evrensel bir bulgudur. Lehner ve ark.⁹ 1991'de yayınladıkları bir makalede Behçet hastalarının oral aft mukoza homojenatlarında bulunan İŞP ile oral streptokokkal İŞP çapraz reaksiyonunu göstermişlerdir.

Tüm bu bulgular, infeksiyon sırasında oluşan İŞP'ne karşı oluşan immun yanıtın, self-İŞP ile çapraz reaksiyona girerek hastalığın kronik tekrarlayıcı yapısını açıklıyor olabilir.

İmmunolojik Faktörler

1. Sitokinler: BH kronik zeminde akut ataklarla seyreden ve ataklar sırasında çok zengin sitokin salınmasının izlendiği bir hastalıktır. Çok sayıda proinflamatuvar sitokin, kemokin ve özellikle T helper 1 tipindeki sitokinlerin hastalık aktivitesi ile alakalı olduğu gösterilmiştir. TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-8, IL-12, IL-18, soluble IL-2 Reseptörü (sIL-2R) ve 75 kDa TNF Reseptörü (TNFR-75) BHnda yükselmiş olarak bulunmuştur.^{10,11} T helper 2 sitokinlerinden sadece IL-10 yüksek olarak saptanmış, ancak bu inhibitör sitokinin yüksekliğinin daha ciddi inflamatuvar reaksiyon oluşumunu engellemek için olduğu düşünülmüştür.¹²

TNF- α 'nın BHnda yüksek olarak saptanması pratikte anti-TNF- α tedavilerinin kullanımını getirmiştir. Literatürde TNF- α blokajı ile diğer immunsupresan ilaçlara dirençli Behçet hastalarında başarılı sonuçlar alındığını gösteren yayınlar bulunmaktadır.^{13,14}

IL-8, IL-12, sIL-2R, TNFR-75 BHnda, hastalığın klinik aktivitesi ile korele olarak saptanmıştır. İnaktif hastalarda da IFN- γ düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Pek çok araştırmacı, çeşitli inflamatuvar sitokinleri ile BH arasında negatif sonuç bildirirse de bu moleküllerin özellikle bölgesel salgılandığı, çok küçük miktarlarda olduğu ve yarılanma ömrünün kısıtlılığı göz önüne alınırsa, bu durumun gerçek bir negatiflikten çok teknik sebeplerden kaynaklanabileceği akla gelmektedir.

Flowsitometrik yöntem ile intrasitoplazmik sitokin ekspresyonu incelendiğinde, IL-2 ve IFN- γ üreten T hücrelerinin aktif Behçet hastalarında artmış olduğu gösterilmiştir.¹

BHndaki güçlü T hepler 1 cevabına paralel olarak IL-12 seviyelerinde de belirgin artış saptanmıştır. Benzer şekilde hastalık aktivitesinin azalması ile T hepler 1 sayıları da azalmaktadır. Ayrıca Behçet hastalarının kanlarında $\gamma\delta$ T hücrelerinin arttığı ve bu hücrelerin yoğun olarak IFN- γ ve TNF- α salgılandığı da gösterilmiştir.¹

BHnda bu kadar yoğun proinflamatuvar sitokinlerin salınımının gösterilmesi akla genetik zeminli bir reglaturan mekanizma bozukluğunu getirirse de, şimdiye kadar gösterilmiş bir sitokin gen polimorfizmi yoktur.¹

2. T hücreler: BHnda artmış nonspesifik inflamatuvar reaksiyon vardır. Ancak, bu nonspesifik hipersensitivite zemini üzerinde antijen aracılı immun cevap klinik tablolara neden olmaktadır. T hepler 1 tipi sitokin ekspresyon paterni gösteren oligoklonal T hücre ekspansiyonu BH klinik aktivitesi ile paraleldir.

BHnda CD4/CD8 oranı düşmüştür. Bu durum esas olarak CD4 hücrelerde azalma ve buna reaktif CD8 hücrelerinde artış ile yorumlanmıştır. Hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasında anormal supresor T hücre aktivitesinin önemi vurgulanmaktadır.

T hücreler streptokokkal antijenler ile uyarılarak IL-6, IFN- γ ya da nötrofil kuvvetlendiren faktörler (Neutrophil Potentiating Factors) üretirler. Yapılan bir çalışmada anti CD4 antikoru doza bağımlı şekilde, BHna bağlı üveit oluşumunu %82'den %25'e düşürmüşlerdir.¹⁵

Mikobakteriyel İŞP'ne karşı $\gamma\delta$ T hücrelerde belirgin artış saptanmış ve hastalık aktivitesi ile korele bulunmuştur.¹⁶ Bu hücrelerin $\alpha\beta$ T hücreleri üzerinde reglaturan bir rol oynadığı düşünülmektedir. Hirohata ve ark.,¹⁷ BHnda T hücre hipersensitivitesinin sadece hastalık spesifik peptidlere karşı olmadığını, örneğin stafilokokkal enterotoksinlerin de BH T hücre stimülasyonunu sağladıklarını göstermişlerdir.¹⁷ Bu durumun T Hücre Reseptör (TCR) aracılı sinyalizasyondaki bir bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir.¹⁸

Son yıllarda BH patogenezinde dermal lenfositlerin apoptoza yönelmesinde bir azalma olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Apoptozda azalma olması BHnda efektör hücreler olan lenfositlerin zamanında ortadan kalkmamasına yol açabileceğini ve hastalığın kronisitesi ile periyodik alevlenmelere neden olabileceğini düşündürmektedir.^{19,20}

3. NK ve NK-T hücreler: Bu hücreler önceden duyarlanmaya gerek göstermeksizin Fas ya da perforin aracılıklı mekanizmalar ile hedef hücreleri öldürebilen immun hücrelerdir. İnnat ile akkiz immun sistem arasında IFN- γ ve IL-4 gibi sitokinler salgılayarak geçit rolü üstlenir. Bu sitokinler gelişecek olan immun cevabın T helper 1 ya da T helper 2 ağırlıklı olacağını belirleyecek olan sitokinlerdir. NK-T hücreler hem NK hücre reseptörlerini hem de α/β TCR taşırlar. Bu özellikleri ile hafıza T hücrelere benzerler. BHnda her iki hücre tipinin de önemli sitokinler salgılayarak lokal inflamasyonu arttırdığı düşünülmektedir.¹

4. Nötrofiller: Nötrofiller duyarlanmadan önceki immun sistemin önemli elemanlarıdır ve BHnda başrol oynayan hücreler arasındadır. TNF- α , GM-CSF ve IL-8 gibi sitokinler nötrofillerin çeşitli sitokinlere karşı daha duyarlı hale gelmelerine neden olurlar. Nötrofil hiperaktivitesi, artmış kemotaksis, fagositoz, superoksit yapımı ve hücre yüzeylerinde artmış oranda eksprese olan CD11a, CD 10a ve CD 14 ile gösterilmiştir. T hücrelerin aktive olması ile nötrofil kemotaksisi, fagositozu ve superoksit yapımı artmıştır.^{1,10} BHnda nötrofillere spesifik primer defekt henüz bildirilmemiştir.¹

5. Endotelial Hücreler: Vasküler tutulum BHnın önemli bir komponentidir ve %9-40 oranında görülmektedir. Perivasküler mikso sellüler infiltrat, immun aracılıklı mekanizmalar, endotelial disfonksiyona ve BH için özel olan trombotik yatkınlığa yol açmaktadır.

Endotel hücrelerinin damar lümeninden geçen kanın prokoagulan, antikoagulan ve fibrinolitik aktiviteler arasında dengelyi sağlama fonksiyonu vardır. Behçet hastalarında endotel kaynaklı von Willebrand Faktör (vWF), trombomodulin ve E-Selektin seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur. Bu durum endotel hasarı ve/veya aktivasyonunun bir göstergesi olabilir. Tam remisyondaki Behçet has-

taalarında bile vWF yüksek olarak saptanmıştır. Behçet hastalarında endotelial hücre kaynaklı prostoglandinlerin sentezinde bozukluk olduğu bildirilmiştir.²¹ Ayrıca, antiendotelial antikorlar %50 Behçet hastasında saptanmıştır. Western Blot Analizi ile 44 kDa endotelial hücre yüzey antijeni ile Ig M yapısındaki antiendotelial hücre antikorları Behçet hastalarının serumlarında gösterilmiştir ve hastalık aktivitesi ile de korele bulunmuştur.²²

Behçet hastalarında endotel kaynaklı akım aracılı arteriyel dilatasyon azalmış olarak bulunmuştur. Bu akım aracılı dilatasyon endotelial nitrik oksit sentaz'a (eNOS) bağımlı bir dilatasyondur. eNOS geninde tek nukleotid polimorfizmi bildirilmiştir. İnaktif Behçet hastalarında ise superoksitler için yıkıcı etkisi olan superoksit dismutaz seviyelerinin yüksek olması nitrik oksit (NO)'in patogeneizde etkili olabileceğini akla getirmektedir.^{23,24}

Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF), özellikle makrofaj, nötrofil ve endotelial hücrelerden salınan bir sitokindir. Anjiogenez ve endotelial hücreler için esansiyel bir mitojen olan VEGFin damar permeabilitesi üzerine önemli etkileri vardır. BHnda artmış olduğu gösterilen TNF- α , sIL-2R, IL-6 ve IL-8'in VEGFi arttırıcı özelliği bilinmektedir. Sonuç olarak, VEGF ile tetiklenen neovaskularizasyon kronik inflamasyonda önemli rol üstlenmektedir.²⁵

Hemostaz

BHnda trombin-antitrombin III komplekslerinin yüksek bulunması, koagülasyon kaskadının tetiklendiğini düşündürmüştür. Özellikle Faktor V Leiden ve protrombin gen mutasyonlarının da izlendiği Behçet hastalarında tromboz riski artmıştır.^{26,27} Hiperhomosisteinemi ile artmış tromboz riski bildirilmiştir.²⁸ BHnda artmış lipoprotein a seviyelerinin, artmış tromboza neden olabileceğini bildiren yayın da bulunmaktadır.²⁹

Çevresel Faktörler

BHnın dünya üzerinde belli coğrafik bölgelerde görülmesi araştırmacıları çeşitli çevresel faktörleri araştırmaya itmiştir. Hayvan modellerinde çeşitli kimyasalların, özellikle organofosfat, organoklorid, inorganik bakır bileşenlerinin BHna benzer mukokutanöz sendroma yol açtığı gösterilmiştir.⁷

BHnda ataklar öncesinde serum bakır seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu yükselmenin akut faz reaktanlarından serulopazminin yükselmeye paralel olabileceği üzerinde durulmuştur. Çinko ve selenyum seviyelerinde azalma saptanmıştır. Selenyum glutatyon peroksidaz enzim sisteminde görev almaktadır. BHnda artmış serbest oksijen radikallerinin temizlenmesinde selenyum eksikliği patogeneizde suçlanmaktadır.⁶

BHnda ayrıca antioksidan etkisi bilinen vitamin E ile serum çinko seviyesinin azalmış olduğunu vurgulayan yayınlar da vardır.^{30,31}

Sonuç olarak, BHnın etyolojisinde çok çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Herediter faktörler ya da bakteri, virus veya diğer mikroorganizmalar gibi eksojen antijenler ile tetiklenen immunolojik disfonksiyon BHnın temelinde yer almaktadır.

KAYNAKLAR

- Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, et al. Immunology and functional genomics of Behcet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:1903-22.
- Sallakci N, Bacanlı A, Coskun M, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O. CTLA-4 gene 49A/G polymorphism in Turkish patients with Behcet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:546-50.
- Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284-91.
- Mizuki N, Ota M, Kimura M, et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: A strong association of six GCT repetitions with Behcet disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1298-303.
- Hughes EH, Collins RW, Kondeatis E, et al. Associations of major histocompatibility complex class I chain-related molecule polymorphisms with Behcet's disease in Caucasian patients. *Tissue Antigens* 2005;66:195-9.
- Oram O, Oram Y, Yücel E. Behçet's Disease: Etiology and pathogenesis. *Journal of Turgut Özal Medical Center* 1995;2:72-6.
- Lee S, Bang D, Lee E, Sohn S. Behcet's Disease A guide to its clinical understanding. Berlin: Springer-Verlag; 2001. p.15-8.
- Direskeneli H, Eksioğlu-Demiralp E, Yavuz S, et al. T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein derived peptides in Turkish patients with Behcet's disease. *J Rheumatol* 2000;27:708-13.
- Lehner T, Lavery E, Smith R, van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behcet's syndrome. *Infect Immun* 1991;59:1434-41.
- Mege JL, Dilsen N, Sanguedolce V, et al. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha, interleukin (IL) 6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behcet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. *J Rheumatol* 1993;20:1544-9.
- Öztaş MO, Önder M, Gürer MA, Bukan N, Sancak B. Serum interleukin 18 and tumour necrosis factor-alpha levels are increased in Behcet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:61-3.
- Ben Ahmed M, Houman H, Ben Ghorbel I, et al. Cytokine expression within mucocutaneous lesions of Behcet's disease: Involvement of proinflammatory and Th1 cytokines. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528: 343-46.
- Ribi C, Sztajzel R, Delavelle J, Chizzolini C. Efficacy of TNF {alpha} blockade in cyclophosphamide resistant neuro-Behcet disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1733-5.
- Sfikakis P, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's Disease. *Lancet* 2001;358:295-6.
- Hu W, Hasan A, Wilson A, et al. Experimental mucosal induction of uveitis with 60 kDa heat shock protein derived peptide. *Eur J Immunol* 1998;28:2444-55.
- Hasan A, Fortune F, Wilson A, et al. Role of $\gamma\delta$ T cells in pathogenesis and diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1996;347:789-94.
- Hirohata S, Hashimoto T. Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behcet's disease (BD). *Clin Exp Immunol* 1998;112:317-24.
- Esin S, Gul A, Hodara V, et al. Peripheral blood T cell expansions in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1997;107:520-7.
- Barış YS, Yıldız L, Şentürk N, Kandemir B. Fas (CD95) and bcl-2 expression in active skin lesions of Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:569-72.
- Nakamura S, Sugita M, Matoba H, Tanaka S, Isoda F, Ohno S. Insufficient expression of Fas antigen on helper T cells in Behcet's disease. *Br J Ophthalmol* 1996;80:174-6.
- Kansu E, Sahin G, Sahin F, Sivri B, Sayek I, Batman F. Impaired prostacyclin synthesis by vessel walls in Behcet's disease. *Lancet* 1986;2:1154.
- Lee KH, Bang D, Choi ES, Chun WH, Lee ES, Lee S. Presence of circulating antibodies to a disease-specific antigen on cultured human dermal microvascular endothelial cells in patients with Behcet's disease. *Arch Dermatol Res* 1999;291:374-81.
- Kiraz S, Ertenli I, Çalgüneri M, et al. Interactions of nitric oxide and superoxide dismutase in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(5 Suppl 24):S25-9.
- Sancak B, Onder M, Oztaş MO, Bukan N, Gurer MA. Nitric oxide levels in Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:7-9.
- Çekmen M, Evereklioglu C, Er H, et al. Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behcet's syndrome. *Int J Dermatol* 2003;42:870-5.
- Mammo L, Al-Dalaan A, Bahabri SS, Saour JN. Association of factor V Leiden with Behcet's disease. *J Rheumatol* 1997;24:2196-8.
- Türsen U, Ulubaş B, Kaya TI, Pekdemir H, İkizoğlu G. Cardiac complications in Behcet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:651-3.
- Aksu K, Turgan N, Oksel F, et al. Hyperhomocysteinaemia in Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:687-90.
- Erem C, Uslu T, Deger O, Tosun M, Kavgacı H. Increased plasma lipoprotein (a) concentrations in Behcet's disease and its relation to vascular events. *Heart* 2000;84:208-9.
- Erel A, Ozsoy E, Biberoglu G, et al. Serum levels of vitamins A, C, and E, beta-carotene, selenium, and zinc in patients with Behcet's disease: A controlled study. *Biol Trace Elem Res* 2003;95:97-106.
- Cengiz K, Gurkaynak F. Serum zinc, copper and magnesium in Behcet's disease. *Mater Med Pol* 1988;20:190-3.