

Behçet Hastalığında Viral Etiyoloji

Gamze PİŞKİN*, Aysel GÜRLER

* Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, Arş.Gör.,
"Prof.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, Öğr.Üyesi, ANKARA

Bundan yaklaşık 60 yıl önce bir Türk dermatologu olan Hulusi Behçet tarafından ayrı bir hastalık antitesi olarak tanımlanan ve hipopionlu iridosiklit, ağızda aftöz lezyonlar ve genital ülserasyonların kardinal semptomlar olarak değerlendirildiği klinik tablo, daha sonraları bütün dünyada önce Behçet'in 3'lü semptom kompleksi daha sonra Behçet hastalığı adı ile tanınmıştır. Hastalık hakkında daha geniş gözlemler 1938'de VVeekers ve Franceschetti, 1940'da Wise ve Sulzberger, Jensen ve Mach, Babel ve Naville, 1943'de Meyer ve Babel tarafından yayınlanmıştır (1).

Behçet'in yayınlarından önce de hastalığın çeşitli bilimadamları tarafından tanındığı bilinmektedir. 1894'de Jacobini, 1895'de Sutton, 1898'de Neuschuler, 1906'da Reis, 1908'de Bluthé, 1917'de Koppe, 1921'de Gilbert, 1923'de Weve, 1926'da Fuchs, 1928'de Carol, 1931'de Adamantiadis bu hastalığın bulgularından söz etmişlerdir (1).

Ancak bütün bu araştırmacılar bu hastalık bulgularını tüberküloz, sitiliz, romatizma, stafilkokkal allerji gibi iyi bilinen ve tanınan hastalıkların bulguları olarak değerlendirmişlerdir (1).

Behçet hastalığının tanı kriterleri uzun yıllar içerisinde çok büyük değişikliklere uğramıştır. 1969'da Mason ve Barnes tarafından bu kriterler majör ve minör olarak 2'ye ayrılmıştır. Kriterlerin varlığına göre hastalık komplet ve inkomplet olarak 2 grupta incelenmiştir. Bu sınıflandırma daha sonra çeşitli modifikasyonlarla değişik araştırmacılar tarafından kullanılmıştır. 1990 yılında alınan karar ile Uluslararası Behçet Hastalığı tanı kriterleri kabul görmüştür. Bu kriterler:

A. Ana kriter:

-Oral aft (12 ayda en az 3 kez)

B. Yardımcı kriterler:

-Tekrarlayan genital ülserasyon (Doktor veya hasta tarafından gözlenen üser veya skatris)

Geliş Tarihi: 20.11.1996

Yazışma Adresi: Dr.Gamze PİŞKİN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji ABD, ANKARA

-Göz tutulumu (Oftalmolog tarafından tespit edilen ön veya arka üveit, vitrözde hücreler veya retinal vaskülit)

-Deri lezyonları (Doktor veya hasta tarafından gözlenen eritema nodosum, papülopüstüler lezyonlar)

-Paterji testi pozitifliği

Behçet hastalığı tanısının konabilmesi için ana kriterle birlikte diğer 4 kriterden ikisinin varlığı gerekmektedir (2).

Şu an için Behçet hastalığının etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda çeşitli görüşler mevcuttur. İlk kez 1937 yılında hastalığı ayrı bir antite olarak tanımlayan Hulusi Behçet, hastalığın bir virüs tarafından oluşturulduğunu ileri sürmüştür ve bu konu ile ilgili günümüze kadar uzanan bir çok çalışma mevcuttur (23).

Japon araştırmacılar aftöz ülser ve deri lezyonlarında streptokok antijenlerinin bulunduğunu, streptokok enfeksiyonunun immün yanıtı uyardığını ileri sürmüşlerdir, ancak bu ajanın etiyoloji ve patogeneze de önemi iyi bilinmemektedir (4).

Çevresel faktörlerin etiyolojide rol oynayabileceği bazı kimyasal maddelerin (organik fosfatlar gibi) Behçet hastalığına benzer semptomlara yol açtığı iddia edilmiştir (4).

Bu hastalıkta immünojenetik faktörlerin rolü de araştırılmıştır. İlk kez 1978 yılında Japon Behçetli hastalarda HLAB5 (B51) antijeninin sıklığı ve oküler tutulum ile kuvvetli ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Daha sonra, Akdeniz ülke popülasyonlarında yapılan çalışmalarda da HLAB5 ile Behçet hastalığı arasında ilişki rapor edilmiştir. Bu sonuçlar hastalığa yatkınlık geninin B iokusunda lokalize olduğunu düşündürmüştür. Behçet hastalığında immün sistemde birçok değişiklikler saptanmıştır. Ancak bu değişikliklerin hastalık patogenezinde rolü iyi anlaşılmamıştır. Acaba Behçet hastalığı, immünojenetik anormallikleri olan bireylerde mi gerçekleşmektedir, yoksa bilinmeyen nedenin başlattığı infiamasyon sonucu mu bu anormallikler oluşmaktadır? Muhtemelen çeşitli faktörlerin (infeksiyöz ajan ya da ajanlar, genetik yapı, çevresel faktörler) etkisi ile immün sistem regüasyonunda gelişen bozukluklar patogeneze de rol oynamaktadır (4).

Her ne kadar Behçet hastalığının etiyolojisinde virüslerin rolü 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından vur-

gulanmışsa da, aftöz lezyonların histopatolojik ve bakteriyolojik incelemelerinde ve hayvan deneylerinde kesin bir sonuca ulaşılamamıştır. Ancak artlardan ve göz ön segmentine yerleşmiş hipopiondan yapılan yaymalarda inklüzyon cisimciklerine benzer görünümünden söz edilmiştir (3). İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Bölümünde Behçet hastalarının aft lezyonları ve ön segment materyalleriyle tavşanlarda deneysel olarak hastalık oluşturulmaya çalışılmış, ancak başarılı olunamamıştır (1).

1957'de Kilbourne ve Horsfall, herpes simpleks virüsünün bazı rekürren aftöz stomatitli hastaların lezyonlarında tespit edildiğini bildirmişlerdir (5).

1953 yılında Sezer bir Behçet hastasının enükle edilmiş gözünden ve iki Behçet hastasının subretinal bölgelerinden elde edilen seröz sıvıdan örnekler alarak bazı deneyler yapmıştır. İlk hastasının gözünden yapılan histopatolojik çalışmalarda nonspesifik inflamasyon bulguları elde edilmiştir. Sezer ön segment ve oral aftlardan alınan örneklerle yaptığı deneylerde daha önceki çalışmalarla benzer şekilde herhangi bir patojenik ajana rastlamamıştır. Ancak retina ve vitröz sıvıdan elde edilen örneklerle yapılan hayvan deneylerinde, patojenik ajanın gözün posterior segmentinde yerleştiği, aft, genital ülser ve hipopionda yer almadığı sonucuna varmıştır (1). Sezer her 3 hastasında da aynı patolojik ajani tespit etmiş ve bu hastalarda benzer kültür ve seroloji sonuçlarını bulmuştur. 12 Behçet hastasının serumuyla yapılan çalışmalarda, bu virüsle kuvvetli pozitif kompleman fiksasyon ve nötralizasyon testleri elde edilirken sağlıklı kişilerin serumlarında hiçbir reaksiyon görülmemesi elde edilen bu virüsün spesifik bir patojenik ajan olduğunu düşündürmüştür, insanlardan elde edilen bu virüsün tavşanlarda benzer göz bulguları oluşturduğu, ilginç olarak farelerde de insanlardaki Behçet bulgularına benzer deri belirtilerine neden olduğu görülmüştür. Bu çalışmalar sonucunda Sezer, Behçet hastalığının spesifik, nörotropik bir virüs tarafından oluşturulduğu sonucuna varmıştır. Hatta daha sonra yaptığı çalışmalarda elektron mikroskopi ile virüsün 100 milimikron büyüklükte bir mikroorganizma olarak görüldüğünü söylemiştir (1).

1954'de Sezer, Behçet hastalarının kan ve idrarında da bu virüsü izole ettiğini bildirmiştir (5).

1970'li yılların ortalarında rekürren aftöz stomatit ve Behçet hastalığının etiolojisinde dolaşımdaki immün komplekslerin rolü üzerinde durulmuş ve viral etioloji üzerine yapılan çalışmaların hızını kaybettiği görülmüştür (6,7).

Japonya'da 1979 yılında Behçet hastalığı olanlarda yapılan incelemelerde herhangi bir enfeksiyöz ajan saptanamamıştır. 1930'lu yıllardan itibaren herpes simpleks virüs aftöz ülserlerin oluşumundan sorumlu tutulmuş, ancak yeterli kanıt elde edilememiştir. Burnett ve Williams aftöz ülserasyonların, herpes simpleks enfeksiyonu gibi latent bir enfeksiyon sonucu oluştuğunu, bu nedenlerle remisyon ve relapslarla seyrettiğini düşünmüşlerdir. Viral etiolojinin gösterilmesi için yapılan çalışmalarda sağlıklı kişilerin hücrelerinde herpes simpleks

virüs replike olabilirken, rekürren herpetik lezyonu olanlar ve Behçet hastalarında mitojenle stimüle edilen mononükleer hücre kültürlerinde herpes simpleks virüs replike olamamıştır. Herpes simpleks virüsün gelişimine karşı bu interferans viral etioloji üzerindeki şüpheleri arttırmıştır (8).

İlk kez 1980'de Denman ve arkadaşları ve 1982'de Eglin ve Lehner işaretlenmiş viral DNA problemleri kullanılarak Behçet hastalığından etkilendiği düşünülen periferik mononükleer hücreler ve lenfositlerde herpes simpleks virüse spesifik komplementer RNA'yı in situ hibridizasyon yolu ile göstermeye çalışmalarıdır. Behçet hastalarında herpes simpleks genomu taşıyan hücrelerin oral mukozaya antijenlerine karşı artmış lenfoproliferatif yanıt, sitotoksikite ve lökosit migrasyon inhibisyonu göstererek hastalığın etiolojisinde rol oynadıkları düşünülmüştür. Bu çalışmada, özellikle oküler ve artiküler Behçet hastalarında ve rekürren aftöz stomatitli hastalarda sağlıklı kontrollere göre mononükleer hücrelerin RNA'sı ile istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte DNA hibridizasyonu gözlemlenmiştir. Ancak mukokutanöz ve nörolojik Behçet tutulumunda bu denli belirgin hibridizasyon izlenmemiştir. Bu çalışmaların sonunda Behçet hastalığı ve oral aft patogenezinde dolaşımdaki mononükleer hücrelerin herpes simpleks virüs ile infekte olmasının rol oynayabileceği düşünülmüştür. Ancak herpes simpleks virüs genomunun tam olarak hangi hücre tipine yerleştiği ve genomun hangi kısmının bu hastalığa sorumlu olduğu anlaşılamamıştır (8,9).

1986'da Lehner, Hussain ve arkadaşları Behçet hastalarında HSV 1 antikoru titresini yüksekliğinin kontrollere göre daha sıklıkla görüldüğünü saptamışlardır. Aynı yıl yine Hussain ve arkadaşları tarafından Behçet hastalarında HSV 1 spesifik immün kompleksler tespit edilmiştir (10,11).

Bozkurt ve arkadaşları 1988'de Behçet hastalarında HSV 1 ve HSV 2 antikoru titresini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada araştırmacılar, aktif Behçet hastalığı olan hastaların tedavisiz olarak ve tedaviden 3 ay sonra serumlarında antiviral IgG tayini yapmışlardır. Araştırma sonucunda Behçet hastalarında HSV 1 antikoru pozitifliğini normal kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada HSV 2 antikoru titresinin de Behçet hastalarında daha sıklıkla pozitif bulunması HSV 1 antikoru ile çapraz reaksiyon gelişimine bağlanmıştır. Ancak HSV 2'nin Behçet hastalığındaki gerçek rolü de ancak DNA hibridizasyonu ile viral genom hastaların hücrelerinde gösterilmesi ile mümkün olacaktır. Bu çalışmada tedavi öncesi ve sonrası bakılan antikor titreleri arasında bir fark bulunamamış, bu da viral genomun hücre DNA'sına entegre olması ve hastalık yapmasa bile antijenik karakter taşıması ile açıklanmıştır. Yazarlar HSV 1 enfeksiyonunun belli immünolojik yatkılığa sahip kişilerde Behçet hastalığını tetiklediğini düşünmüşlerdir (12).

1988'de Behçet hastalığı olan kişilerin CD4 ve CD8 hücrelerinin HSV 1 stimülasyonuna azalmış yanıt verdiği, bu yüzden Behçet hastalığının immünopatogenezinde HSV 1 genomunun etkili olabileceği düşünülmüştür (13).

1988'de Young ve arkadaşları, Hussain ve arkadaşlarına benzer şekilde bütün aktif Behçet hastalarında anti HSV 1 IgG antikorlarını yüksek bulmuşlardır. Ancak bu hastalarda sitomegalovirüs, kızamık ve kabakulak virüslerine karşı antikorlar sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamıştır. Epstein Barr virüsü de herpes virüs grubunda olmasına rağmen bu virüse karşı Behçet hastalarında antikor tespit edilmemiştir. Yine 1988'de Young ve arkadaşları Behçet hastaları ve rekürren herpes simpleks enfeksiyonunda ortak bir parsiyel immün yetmezliğin söz konusu olduğunu düşünmüşlerdir (13).

1990'da Hamzaoui ve arkadaşları Behçet hastalarında doğal öldürücü hücre aktivitesi, interferon gamma ve anti HSV 1 antikorlarını incelemişlerdir. Bu çalışmada araştırmacılar daha öncekilerin aksine, rekürren herpes simpleks enfeksiyonu olan hastalarda interferon gamma düşüklüğü izlenirken, Behçet hastalarında bu lenfokinin yüksek olduğunu gözlemişlerdir. Bu sonucun immün sistemin aşırı aktivasyonu ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür. Yine Behçet hastalarında CD8 hücreleri de yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla Behçet hastalarında HSV 1 reaktivasyonuna bağlı parsiyel immün yetmezliğin etiolojide rol oynadığı fikrinden uzaklaşmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda da Behçet hastalarında interferon düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (13).

T lenfositler üzerinde yapılan çalışmalarda HSV 1 seropozitif olgularda in vitro HSV 1 stimülasyonu proliferasyon ile sonuçlarken, HSV 1 seropozitif Behçet hastalarında bu yanıtın azaldığı izlenmiştir. Yine yapılan çalışmalarda Behçet hastalarının mononükleer hücrelerinde HSV 1'in büyüyemediği görülmüştür. Bu da interferon gamma'nın koruyucu etkisine bağlanmıştır. Ancak bu etkinin neden sadece HSV 1'e spesifik olduğu bulunamamıştır. Hamzaoui ve arkadaşları Behçet hastalarında HSV 1'in inkomplet ama aşırı bir immün yanıtı tetiklediğini ve bu yüzden aktive T hücreleri ve interferon gamma artmış iken doğal öldürücü hücre sayısı ve aktivitesinin azaldığını bulmuşlardır. Dolayısıyla infeksiyöz biretiyolojinin bu hastalıkta ancak bu türde immünolojik mekanizmalarla yer alabileceğini düşünmüşlerdir (13).

Denman ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda hücrelerinde HSV 1 genomu taşıyan Behçet hastalarının, hastalığın kriterlerini daha fazla taşıdıklarını göstermişlerdir. Bu çalışmalarda, daha öncekilerle uyumlu olarak Behçet hastalarında lenfositlerin HSV 1'e karşı interferon gamma yanıtlarının sağlıklı kişiler ve rekürren aftöz stomatitli hastalardan yüksek olduğu bulunmuştur (9).

1990'da Lee ve arkadaşları Behçet hastalarının tükürük örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği ile HSV 1 DNA'sını incelemişlerdir. Kontrollerle kıyaslandığında Behçet hastalarında HSV 1 DNA'sı tükürükte daha yüksek oranda izlenmiştir. Bu çalışmada oral ülserasyon varlığının PCR pozitifliğini olumlu ya da olumsuz etkilemediği görülmüştür. Behçet hastalığının tutulum alanlarına göre PCR pozitifliğinin değişmediği de gözlenmiştir (14).

Behçet hastalarında HLAB51 gibi bir immüno-genetik markırın yüksek oranda bulunmasının, bu kişide mikrobik bir ajana karşı immüno-regülasyonun bozulmasına yol açtığı düşünülmüştür. Behçet hastalarında çeşitli çalışmalarda izlenen immünkompleksler HSV 1 ve grup A beta hemolitik streptokoklara karşı oluşanlar dışında nonspesifiktir. Bu immünkomplekslerin polimorfonükleer lökositlerin fonksiyonlarını bozduğuna ilişkin görüşler vardır. HSV 1 enfeksiyonunun T hücre fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkisinin de iki şekilde olabileceği düşünülmüştür. HSV'nin lökositlerde bir stres proteini oluşturabileceği ve bunun mukozal hedef hücrelerini atkate etmekte etkili olabileceği savunulmuştur. İkinci bir olasılık HSV 1 genomunun T hücre genomu ile birleşerek hücre fonksiyonlarını bozabileceğidir. Bazı yazarlar Behçet hastalığının mukokutanöz bulgularının oluşması için streptokokların oluşturduğu stres proteinlerinin etkili olduğunu, ancak oküler ve artiküler bulguların da oluşabilmesi için HSV enfeksiyonunun tetikleyici rol oynadığı savını ileri sürmüşlerdir (10).

1990'da Hamzaoui ve arkadaşları Behçet hastalarında HSV 1 ile enfekte olmuş otolog lenfositlere karşı sitotoksik T hücre yanıtını in vitro çalışmalarda çok artmış olarak bulmuş ve bunun Behçet hastalarında immüno-regülasyonun bozulması ile bağlantılı olabileceğini savunmuşlardır (15).

1991 yılında Studd ve arkadaşları rekürren aftöz stomatit ve Behçet hastalığı tanılarını ile izlenen hastalarda PCR tekniği ile HSV 1 DNA'sını tespit etmeye çalışmışlardır. Bu çalışmada periferik mononükleer hücrelerde HSV 1 DNA'sı Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere ve rekürren aftöz stomatitli hastalara göre yüksek bulunmuştur. Ancak bu hastaların oral antlarında yapılan PCR çalışmasında 21 biyopsiden ancak 3'ünde HSV 1 DNA'sına rastlanmıştır. Aynı çalışmada HSV 1 antikor titresi de Behçet hastalarında normal kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ancak Behçet hastalarında belli HLA doku antijenleri ile HSV 1 DNA varlığı arasında bağlantıya rastlanmamıştır. Behçet hastalarında, daha önceki araştırmacılarla benzer şekilde periferik lenfositlerde HSV 1 DNA'sının varlığının T hücre immüno-regülasyonunu bozabileceği düşünülmüştür. Behçet hastalığı olan kişilerde HSV 1 antikor titreleri ve HSV 1 immünkompleksleri yüksek olduğu halde HSV 1 ile karşılaşıldığında T hücre proliferasyonunun gerektiği şekilde olmadığı görülmüştür (11).

1991'de Hamzaoui ve arkadaşları Epstein Barr virüsü Behçet hastalarındaki immün mekanizmalardaki bozukluğu saptamak için kullanmışlardır. Epstein Barr virüsü ile enfekte edilen periferik B lenfositlerinin Behçet hastalarında normal kontrollere göre daha çok aktive olarak artmış IgM ve IgG oluşturduğu görülmüştür. Bu bulgular Behçet hastalarında T hücrelerinin supresör fonksiyonlarının bozulduğunu göstermektedir. Diğer sistemik otoimmün hastalıklarda da (Romatoid artrit, sistemik skleroz, sistemik lupus eritematozus, vb.) bu tür bir defektin söz konusu olduğu bilinmektedir (13,16).

Behçet hastalığının seyrinde görülen bulguların gelişiminde immün komplekslere bağlı vaskülit oluşumunun etkili olduğu fikrinden yola çıkılarak, bu immün komplekslerin kaynağının araştırılması amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Viral bir enfeksiyon olarak hepatit A ve B'nin poliarteritis nodoza, ülseratif kolit, glomerülonefrit gibi bir çok vaskülitik hastalıkta rol oynadığı bilinmektedir. 1988'de Gürler ve arkadaşları yaptıkları çalışmada aktif ve inaktif Behçet hastalarında HBSag, antiHBS, antiHAV IgG ve antiHAV IgM pozitifliği araştırılmıştır. Yapılan istatistiksel incelemede Behçet hastalarında bu markırların normal popülasyondan daha sıklıkla izlenmediği görülmüştür. Bu nedenle Behçet hastalığında bu virüslerin rol oynamadığı düşünülmüştür (17). Bu bulgular 1977'de Aksungur ve Öneş'in elde ettiği bulgularla uyum göstermektedir (19).

1995 yılında Münke ve arkadaşları takibe aldıkları bir hastadan yola çıkarak Behçet hastalığında hepatit C virüsünün etken olabileceğini ortaya atmışlardır. Koagülasyon faktörü transfüzyonu sonrasında hepatit C virüsü ile enfekte olan ve kronik aktif hepatit nedeni ile izleme alınan bu hastada 5 yıl sonra oral ve genital ülserler, püstüler erüpsiyonlar, poliartrit gelişmiş, Behçet hastalığı tanısı ile prednison ve azatiopirin tedavisi başlanmıştır. Hastanın takipleri sırasında klinik durumunun iyi olmaması ve aktif hepatit tablosunun gerilememesi üzerine immünyüpresif tedaviler kesilerek interferon alfa-2a tedavisi verilmiş, hastanın önce Behçet hastalığı ile uyumlu semptomları gerilemiş daha sonra alınan karaciğer biyopsilerinde de hepatit C virüs RNA'sına rastlanmamıştır. Bu bulgularla yazarlar, Behçet hastalığının da hepatit C virüsünün neden olabileceği, interferon alfa-2a ile tedavi edilebilen diğer otoimmün hastalıklardan biri olabileceği görüşüne varmışlardır (20). Münke ve arkadaşlarının bu görüşleri çok çeşitli bilim çevrelerinde tepki almıştır. Bazı yazarlar Münke'nin hastasındaki bulguların herhangi bir viral hastalıkta görülebileceğini ve Behçet hastalığı tanısının şüpheli olduğunu savunmuşlardır. Birçok yazar interferon alfa-2a'nın Behçet hastalığının tedavisinde etkin olabileceğine inandıklarını, ancak bunun hastalığın etkeninin hepatit C virüsü olduğu anlamına gelebileceğini belirtmişlerdir (21).

Hamuryudan ve arkadaşları 13 aktif Behçet hastasında yaptıkları incelemede hepatit C virüs antikorlarına rastlamadıklarını dile getirmişlerdir. Yine Oğuz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 224 Behçet hastasının serum örneklerinde HCV antikorunu incelenmiştir. Bu hastaların sadece birinde antikor pozitifliği tespit edilmiştir. Bu oran Türkiye'deki hepatit C antikor taramalarında saptanan değerlerden farklıdır. Ancak Behçet hastalığının etiolojisinde hepatit C virüsünün varlığını savunan bilimadamları antikor fitresi bakılmasının geçirilmiş hepatit C virüs enfeksiyonunu ekarte ettirmeyeceğini, dolayısıyla PCR tekniği ile daha başka çalışmalar yapılması gerektiğini savunmaktadırlar (21).

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde bu yönde bir çalışma Dermatoloji ve Gastroenteroloji bölümleri tarafın-

dan düzenlenmiştir. Uzunlamoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada 79 Behçet hastasının 10'unda (%12.6) antiHCV, bu on hastanın 7'sinde HCV RNA pozitifliği bulunmuştur. Ayrıca 79 Behçet hastasının 3'ünde (%3.7) HBSag pozitifliği bulunmuştur. Ayrıca 79 Behçet hastasının 3'ünde (%3.7) HBSag pozitifliği saptanmıştır. Türkiye'de genel popülasyon üzerinde yapılan çalışmalarda HCV antikorlarının yaklaşık %1 civarında saptandığı göz önüne alındığında bu çalışmada Behçet hastalarında saptanan %12.6 olarak bulunan sonuç Behçet hastalığı ve HCV enfeksiyonu arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir (21,22). Bu çalışmada elde edilen HBSag pozitifliği ise normal popülasyondan farklı değildir. Daha önce Oğuz ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışma ile bu çalışma sonuçları arasındaki çelişkinin laboratuvar tekniklerindeki farklılıktan kaynaklanabileceği yazarlar tarafından belirtilmiştir (20). Uzunlamoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın bu konuda yapılan ilk prospektif çalışma olması ve hasta sayısının oldukça fazla olması önemlidir.

Behçet hastalığında virüslerin rolü hastalığın tanımlandığı dönemlerde daha çok primer etiolojik bir ajan olarak araştırma gündemine gelmişse de, günümüze kadar uzanan çalışmalar böyle bir ilişkinin varlığını saptamamıştır ve virüslerin direk bir etiolojik faktör olmaktan çok, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici bir rol oynayabileceği ve immün mekanizmalarda gelişen bozukluklarda rol alabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda laboratuvar tekniklerinin hızla gelişmesi ve hâlâ büyük bir kısmı sır olan virüslerin üzerindeki çalışmaların artması gelecekte Behçet hastalığı ve virüslerin arasındaki ilişkinin netlik kazanmasında önemli rol oynayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sezer FN. The isolation of a virus as the cause of Behcet's disease. Am J Ophth 1953; 36:301-15.
2. Gürler A. Behçet hastalığının tanı kriterleri. MN Klinik Bilimler (Behçet özel bölümü) 1995; 1:86-8.
3. Behçet H. Über rezidivierende, apthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. Derm Wschr 1937; 105:1152.
4. Düzgün N. Behçet hastalığında immünojenik özellikler. MN Klinik Bilimler (Behçet özel bölümü) 1995; 1:98-9.
5. Kilbourne ED, Horsfall FL. Primary herpes simplex virus infection of the adult. Arch Intern Med 1951; 88:495-502.
6. Gupta RC, O'Duffy JD, McDuffie FC, Meurer M, Jordon RE. Circulating immunocomplexes in active Behcet's disease. Clin Exp Immunol 1978; 34:213-8.
7. Levinski RJ, Lehner T. Circulating soluble Immune complexes in recurrent oral ulceration and Behcet's syndrome. Clin Exp Immunol 1978; 32:193-8.
8. Mortada A, Imam IZE. Virus aetiology of Behcet's syndrome. Brit J Ophthal 1964; 48:250.
9. Denman AM, Pelton BK, Hylton W, Malkowsky M, Dinning WD. Herpes simplex virus infection and Behcet's syndrome. In: O'Duffy JD, Kökmen E, eds. Behcet's disease. New York: Marcel Dekker Inc, 1991:415-21.

10. Lehner T, Fortune F, Lavery E, Studd M. Recent advances in T cell immunoregulation and in the microbial causes of Behcet's disease. In: O'Duffy JD, Kökmen E, eds. Behcet's disease. New York: Marcel Dekker Inc, 1991:463-73.
11. Studd M, McCance J, Lehner T. Detection of HSV1 DNA in patients with Behcet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol* 1991; 34:39-43.
12. Bozkurt M, Rota S, Gürer MA. Behçet hastalığında antiviral antikorlar. In: Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, eds. 12. Ulusal Dermatoloji Kongresi Serbest Bildiriler Kitabı, İstanbul: Teknografik Matbaacılık AŞ, 1988:43-50.
13. Hamzaoui K, Ayed K, Hamza M, Touraine J. Natural killer cell activity, interferon-gamma and antibodies to herpes viruses in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1990; 79:28-34.
14. Lee ES, Lee S, Bang D, Cho YH, Sohn S. Detection of herpes simplex virus DNA by polymerase chain reaction in saliva of patients with Behcet's disease. In: Wechsler B, Godeau P, eds. Behcet's disease (6th International Conference on Behcet's Disease in Paris 1993). Amsterdam: Elsevier Science Publ, 1993:83-7.
15. Hamzaoui K, Kahan A, Ayed K, Hamza M. Cytotoxic T cells against herpes simplex virus in Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1990; 81:390-5.
16. Hamzaoui K, Kahan A, Hamza M, Ayed K. Suppressive T cell function of Epstein-Barr virus induced B cell activation in active Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9:131-5.
17. Gürler A, Tekeli E, Gül U, Balık İ. Behçet hastalığında hepatit markerlerinin rolü. In: Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, eds. 12. Ulusal Dermatoloji Kongresi serbest bildiriler kitabı. İstanbul: Teknografik Matbaacılık AŞ, 1988:37-42.
18. Eglın RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH. Detection of RNA-complementary to Herpes simplex virus in mononuclear cells from patients with Behcet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet* 1982; 2:1356-60.
19. Öneş Ü, Urgancıoğlu S, Yakacık İ. Behcet's disease and hepatitis B antigen. *Excepta Medica, Behcet's disease. International congress series* 1977:245-8.
20. Münke H, Stöckmann F, Ramadori G. Possible association between Behcet's syndrome and chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1995; 332:400-1.
21. Benezra D, Hamuryudan V, Oğuz A, Münke H. More on hepatitis C virus and Behcet's disease. *N Engl J Med* 1995; 332:322-3.
22. Uzunalımoğlu Ö, Çetinkaya H, Bozkaya H, Bozdayı M, Yurdaydın C, Erdi H, Gürler A, Çalsın S, Karayalçın S. HCV enfeksiyonu ile birlikte olan bir ekstrahepatik hastalık: Behçet hastalığı. 3. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu, Ankara, 1996:21.