

DERLEME REVIEW

Behçet Hastalığında Etiopatogenez

Etiopathogenesis of Behçet's Disease

Abdulkaki MUDUN *

* Doçent Doktor, Acıbadem Maslak Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 01.01.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 25.01.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Abdulkaki MUDUN / Acıbadem Maslak Hastanesi, Büyükdere Cad, No: 40, Maslak, Sarıyer / İstanbul
Tel./Phone: +90 542 342 7363 E-posta/E-mail: bmudun@yahoo.com ORCID No: 0000-0002-0497-190X

ÖZ

Behçet hastalığı (BH) kronik, alevlenip sönen ataklarla kendini gösteren, esas olarak oral ülserler, oküler inflamasyon, genital ülserler ve cilt lezyonları ile seyreden bir hastalıktır. Geniş fenotipik heterojenitesi ve karmaşık immünopatogenezisi nedeniyle BH'nın patogenezisi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. BH'nın ortaya çıkışı ve gelişmesinde hem çevresel hemde genetik faktörlerin yer aldığı kabul edilmektedir. Moleküler biyoloji ve genetik alanındaki son gelişmeler bize bazı genlerin hem kalıtsal hem de adaptif immunitiyi yönlendirdiğini göstermiş ve BH'daki inflamasyonlarda yardımcı T hücreler Th1'in Th2'ye üstünlük sağlamasının ve Th17 hücrelerin de bu olayda yer almasının önemini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Behçet Hastalığı, etyopatogenez, genetik.

ABSTRACT

Behçet's disease (BD) is chronic multisystem inflammatory disease characterized mainly by recurrent oral ulcers, ocular inflammation, genital ulcers and skin lesions, presenting with remission and exacerbations. The pathogenesis of BD has not been fully elucidated since it has a broad spectrum of phenotypic heterogeneity and complex immunopathogenesis. BD has been considered that both environmental and genetic factors contribute to its onset and development. Recent advances in molecular biology and genetics show us that particular genes encompass both innate and adaptive immunity, and confirm the importance of the predominant polarization towards helper T cell (Th)1 versus Th2 cells, and the involvement of Th17 cells in BD.

Keywords: Behçet's Disease, etiopathogenesis, genetics.

GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH), ataklar halinde alevlenip sönen inflamasyonlarla seyreden bir hastalıktır. İnflamasyonlar sıklıkla gözde üveit atakları olarak, ağız ve genital organlarda tekrarlayan aftöz ulserler, ciltte follikülitler ve eritema nodozum tablosu şeklinde kendisini gösterir. Gastrointestinal sistem tutulumu, artritler, nörolojik sistem tutulumu, epididimit, vaskülitler de sıklıkla klinik tabloda yer alırlar. Tutulan organlara ve inflamasyonların şiddetine göre farklı klinik tablolar ortaya çıkabilir. Tanı koydurucu belirgin bir laboratuvar testi yoktur. Tanı klinik tablo ile konulmaktadır. Bunun için günümüzde genel kabul gören BH tanı kriterleridir.^[1] Bu kriterler aşağıda özetlenmiştir.

ULUSLARARASI ÇALIŞMA GRUBU KRİTERLERLERİ (1990)

- Tekrarlayan aftöz oral ülserler (yılda en az 3 kez tekrarlayan aftöz ya da herpetik küçük veya geniş ülserasyonlar).
- Ve aşağıdaki bulgulardan 2 tanesi daha varsa tanı konulur.
- Tekrarlayan genital ülserler (aftöz ülserler veya skarları)
- Göz lezyonları (ön üveit, arka üveit veya biyomikroskopide

vitreusta hücrelerin varlığı veya retina vaskülit)

- Cilt lezyonları (eritema nodozum, pseudofollikülitler, veya papülöpüstüloz lezyonlar veya adolesan sonrası hastalarda steroid kullanılmadığı halde oluşan akne benzeri papüller)

- Pozitif paterji testi (ön kol iç kısmı 21 G iğne batırıldıktan 24-48 saat sonra pikür bölgesinde papül veya püstül gelişmesi)

Ancak bu kriterlerin tanı koydurucu spesifitesi %95,9 olmasına rağmen, tabloda minör kriterlerin yer almayor olması ve tekrarlayan aftları olmayan ama bulguları nedeniyle Behçet hastası olma olasılığı çok güçlü olan hasta grubunda tanı koydurucu sensitivitesinin %81,2 de kalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle uzun yıllar tanı için yaygın olarak Mason ve Barnes(1969),^[2] O'Duffy(1974),^[3] Dilşen(1986)^[4] ve Japon(1988)^[5] kriterleri kullanılmaya devam etmiştir. Bu arada, 27 ülkeden katılımcılarla oluşturulan Uluslararası Behçet Hastalığı Revizyon Takımı, 2004 yılında daha yaygın kullanılabilecek şekilde Uluslararası Behçet Hastalığı Tanı Kriterlerini (ICBD) yeniden belirleyip, 2010 yılında revize etmiştir.^[6] Buna göre tekrarlayan oral aftlar, genital ülserler ve göz bulguları için 2 puan, diğer klinik bulgular için 1'er puan verilmekte, eğer paterji testi pozitif ise bu da 1 puan olarak değerlendirilmektedir. Dört ve üzerinde puan Behçet hastalığı olarak kabul edilmektedir. Bu kriterlerle sensitivite %93,9'a çıkmakta, sensitivite ISG'ye göre

%92,1 ile daha düşük olmakla birlikte hayli yüksek bir düzeyi tutturmaktadır.^[6]

Her ne kadar hastalığın sporadik olarak görüldüğü genel kabul görse de ailevi BH olguları da bildirilmiştir.^[7-9] Etiyolojisi hala tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da, hem ailevi olguların varlığı hem de hastalığın özellikle eski doğu batı ticaret yolu üzerinde yer alan ülkelerde daha sık görülüyor olması genetik ve çevresel faktörlerin bu hastalığın etyopatogenezinde önemli bir yer tuttuğunun bir göstergesi olarak alınabilir. Büyük olasılıkla genetik yatkınlığı olan bireylerin bir dış uyaran etkisi ile gösterdiği anormal immün yanıt sonucu hastalık ortaya çıkmaktadır. Bu dış etkenin ne olduğu konusu çok belirgin olmamakla birlikte aşağıda tartışılacak olan bilgiler ışığında enfeksiyöz bir ajan olma olasılığı hayli yüksek görünmektedir.^[10,11] Eski ipek yolu üzerinde yer alan Türkiye, Irak, İran, Kore, Çin, Japonya gibi ülkelerde erkeklerde görülme sıklığı oldukça fazladır. Buna karşılık Almanya ve ABD de hastalığın kadınlarda biraz daha sık olarak görüldüğü rapor edilmiştir.^[12-18] Özellikle ipek yolu üzerinde yer alan ülkelerde göz tutulumu çok daha şiddetli seyretmektedir. Erkeklerde daha yüksek olmak üzere legal körlük oranı çok fazladır. Hastalık yaygın olarak 20-40 yaş aralığında başlamaktadır ve 25 yaş öncesi başlayan hastalıkta göz tutulumu sıklığı ve üveit şiddeti daha fazla olmaktadır.^[19-21]

Bu yazıda, yıllardır elde edilen çok sayıda verinin oluşturduğu oldukça karmaşık bilgiler kısaca özetlenmeye çalışılmıştır.

GENETİK

Yukarda da belirtildiği gibi hastalığın görülme sıklığı Akdeniz ve Ortadoğu bölgesinden Çin ve Japonya'ya doğru uzanan eski ipek yolu üzerindeki ülkelerde çok daha fazladır. Hastalığı görülme sıklığı en fazla Türkiye'den rapor edilmiştir ve bu oranlar 100.000 de 80-420 arasında değişmektedir.^[15,22,23] İsrail'de bu oran 100.000 de 17, Çin'de 14 ve Japonya'da 13,5 olarak veril-

mektedir.^[24] Ancak hastalığın aynı kökenden gelen bireylerde farklı coğrafyalarda farklı oranlarda görülüyor olması çevresel faktörlerin de önemli olduğunu göstermektedir. Örneğin Almanya'da yaşayan Türk toplumunda Behçet hastalığı görülme oranı 100.000 de 15,1 bulunmuştur. Bu oran Türkiye'dekinden oldukça düşüktür. Öte yandan Almanya'da alman vatandaşlarında görülme sıklığı ise 100.000 de 0,3 dur.^[25,26] Bu verilere dayanarak hastalığın kesinlikle genetik yatkınlığı olan kişilerde ama belirli çevresel faktörlerle oluştuğunu varsaymak gerekir.

Behçet hastalığında genetik faktörlerin etkisinin ilk bilimsel kanıtı 1973 yılında Ohno tarafında Japon Behçet hastalarında daha sonra HLA-B5 olarak isimlendirilecek olan HL-A5 varlığının gösterilmesidir.^[27] Sonraki yıllarda proteinlerin ayırt edilmesinde gelişen teknik olanaklarla HLA B5' in, önce HLA B51 alt grubunun hastalıkla ilişkisi belirlenmiş ama bu molekülün de aslında 250 alt tipinin olduğu ve Türkiye, Japonya, Ürdün ve İran'da yaşayan Behçet hastalarının ilişkili olduğu Human Lökosit Antijeninin HLA B51:01:01 olduğu gösterilmiştir.^[28-33] Son zamanlarda tüm genin çalışıldığı ve belirli hastalıklarda gen alanındaki tek nükleotid değişikliklerinin belirlenmeye çalışıldığı genome-wide association (GWA) çalışmaları olarak isimlendirilen yöntem Behçet hastalığında rol oynayabilecek yapıların tespiti için de uygulanır olmuştur. Hughes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada^[34] fark edilen HLA B51 ve MICA bölgelerinin yanındaki rs116799036 gen sinyalinin araştırılması sırasında HLA-B51 Behçet hastalığının oluşmasında kendisi etken olmayabilir sonucu, daha sonra Ombrello ve arkadaşlarının hasta ve kontrol grubu ile yaptığı geniş bir çalışmada çürütülmüştür ve HLA B51-MICA bölgesinden başka anlamlı sinyal olmadığı gösterilmiştir.^[35] Aslında bu çalışmada da rs116799036 ile Behçet hastalığı arasında GWA gösterilmiştir ama bu ilişki HLA B51den 7 kat zayıf bulunmuştur. Böylece HLA B51'in kendi başına Behçet üveitinin etyo-patogenezindeki rolünün gözardı edilemeyeceği onaylanmıştır.^[35]

Tablo 1. Behçet hastalarında genome-wide association (GWA) çalışmalarında inflamasyonda rol oynadığı tespit edilen genetik varyantlar.

Varyant	Gen	Bulunduğu toplum	Kaynakça
rs1495965	IL23R, IL12RB2	Japon, Türk	38
rs924080	IL23R, IL12RB2	Türk, Japon	39
rs1518111	IL10	Türk, Yunan, İngiliz, İran, Arap, Japon	39,44
rs1800885	IL10	Japon, Türk,Kore,Çin	38,44
rs9494885	TNFAIP3	Çin	43
rs7574070	STAT4	Türk, Japon	43
rs897200	STAT4	Çin	43
rs7616215	CCR1	Türk, Japon	41
rs13092160	CCR1,CCR3	Çin	47
rs2617170	KLRC4	Türk, Japon	41
M694V	MEFV	Türk	48
rs17482078	ERAP1	Türk	41
rs681343	FUT2	İran, Türk	39, 42
rs17810546	IL12A	Türk, Karma toplum	41, 43
R381Q, G149R	IL23R	Türk, Japon	48
D299G, T399I	TLR4	Türk Japon	48
R702W,G908R, L1007fs	NOD2	Türk Japon	48

HLA B51 dışında başka major histo-compatibilite (MHC) tip 1 yapıların da Behçet hastalığının etyo-patogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir. Özellikle sağlıklı HLA B51 pozitif bireylerin varlığı ve HLA B51 negatif Behçet hastalarının bulunması bu çalışmaların yapılmasına neden olmuştur. Çalışmalarda da doğal olarak bu gruplarda yer alan olgular önem kazanmıştır. Ombrello ve arkadaşlarının Türk hasta ve kontrol gruplarıyla yaptıkları araştırmada HLA B51'den bağımsız HLA B15 ve HLA B27'nin riski artıran, HLA A03 ve HLA B49 un engelleyici tipte HLA'lar olduğunu gösterilmiştir.^[35] Hem bu çalışmada Türk hastalarda hem de Meguro ve arkadaşlarının HLA B51 negatif Japon Behçet hastalarında yaptığı çalışmada HLA A26'nın hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[34,36,37]

GWA çalışmaları içinde Türkiye, Japonya, Çin, Kore ve İran'ın da bulunduğu değişik popülasyonlardaki Behçet hastaları ve kontrol gruplarında yürütülmüştür.^[38-48] Behçet hastalığı için GWA olasılığı bulunan yapılar Tablo 1'de özetlenmiştir. Kirino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ailevi akdeniz ateşi geninin (MEFV) Behçet hastalığı için de risk faktörü olduğu gösterilirken, listede son 3 sırada yer alan ve içlerinde toll-like reseptör 4 (TLR4) geninin de bulunduğu yapıların hastalığı önleyici etkileri olabileceği belirtilmiştir.^[48] (Tablo 1)

Listeden de anlaşılacağı üzere bu çalışmalar sonucu Behçet hastalığında inflamasyonu oluşturan mekanizmalar giderek daha belirgin hale gelmektedir. Böylece eski dönemlerden kalan genel sitotoksik ve immünosupresif ilaç tedavilerinin yerini de hedefe yönelik seçici tedavileri almaktadır.

Net olarak belirtmek gerekir ki Behçet hastalığı klasik Mendel prensipleri ile geçiş gösteren bir genetik hastalık değildir.^[49,50] Ancak literatürde ailevi Behçet hastalığı bildirimleri de mevcuttur. Ailevi Behçet hastalığı görülme sıklığı Türklerde, Korelilerde ve Yahudilerde, Çin ve Japonlara göre daha fazla rapor edilmektedir. Özellikle hastalık bulguları erken ortaya çıkan olgularda aile bireylerinde başka Behçet hastası olma olasılığı daha fazla bulunmuştur.^[7-9,51,52]

İMMÜNOLOJİ

Behçet hastalığında tetiği çeken antijen hala tam belirgin değildir. Ancak herpes simpleks virüsü (HSV), porovirus B19, çeşitli streptokok suşları, helikobakter pilori, borrelia burgdorferi hepatit viruslarının inflamasyonda rol oynayabileceklerine dair bildirimler vardır.^[54-60]

HSV-1 uzun süredir özellikle ağız ve cilt lezyonlarının benzerliği ve serumda artmış immün kompleksler nedeniyle en önemli risk unsurları arasında yer almıştır.^[10,61] Ancak HSV'ye karşı otoantikörlerin normal popülasyonda da yüksek olması, Behçet hastalığı lezyonlarında HSV DNA'sı olmaması, bulaşıcılığı ile ilgili bir bulgu olmaması, Behçet hastalığındaki aft ve diğer cilt lezyonlarının asiklovir ile tedavi edilememesi bu görüşün şüphe ile karşılanması gerektiğini düşündürmektedir.^[54,62]

Araştırmalara bakıldığında streptokokların en azından tetiği çekici etkenler arasında olması gerektiği sonucuna varılabilir. Streptokok antijenleri ile yapılan intradermal testlere hipersensitif yanıtlar, Behçet hastalarındaki artritlerin, cilt ve mukoza lezyonlarının kolşisinle birlikte benzetin penisilin kullanılmasına daha iyi yanıt vermesi bu görüşü destekler niteliktedir.^[54,63-66] Daha da önemlisi streptokok antijenleri, interleukin (IL)-6, IL-8, tümör nekroz faktörü (TNF)-α gibi proinflamatuvar dü-

zenleyicileri sekrete eden T hücre alt gruplarının ve Behçet hastalarında T hücrelerinden IL-6 ve INF-γ sekresyonlarının artmasına yol açmaktadır.^[67,68]

Behçet hastalığının sıklıkla tekrarlayıcı oral aftlarla başlıyorsa, diş eti enfeksiyonları ile hastalık arasında ilişkilerin araştırılmasına da yol açmıştır. Ağız sağlığının Behçet hastalarında sağlıklı kontrollerden daha bozuk olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^[69-71] Ancak doğrudan enfeksiyöz etkiden çok, bu mikro organizmalardaki yapılar karşı çapraz otoimmün reaksiyonların olduğu görüşü yapılan çalışmalarla oldukça destek bulunmuştur. Çeşitli bakterilere bağlı heat-shock proteinler (HSP) Behçet hastalığının patogenezinde rol oynayan yapılar olabilirler. 2003 yılında Direskeneli ve arkadaşları HSP 60'ın Behçet hastalığının oluşmasında tetiği çeken protein olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu molekülün 4 immunodominant epitopunun T ve B hücrelerde aktivasyona yol açtığı gösterilmiştir.^[66,72-77] Sıklıkla BH'nin tekrarlayıcı mukozal ülserlerle başlayıp zaman içinde diğer klinik belirtilerin ortaya çıkması da bu görüşü destekleyici özelliktedir.^[78]

Behçet hastalarında inflamatuvar yanıtın oluşmasında T hücreler ile nötrofiller arasında düzenleyici rol oynayan IL-12 ve INF- seviyelerinin yüksek olması ve bu yapıların Th1 tip hücrelerin salgıladığı sitokinler olması nedeniyle Behçet hastalığı Th1 tipi aşırı yanıtın oluşturduğu bir hastalık olarak kabul edilmiştir.^[79,80] Hastalığın Th1 immün yanıtla oluştuğunu destekleyen bulgulardan biri de, Th2 immün yanıtın yol açtığı atopik dermatitlerde bulunmayan Timozin kinaz türevi T_h1 ekspresyonunun Behçet hastalarının cilt lezyonlarında pozitif bulunmasıdır. Nagafuchi 2005 yılında T_h1 protein ekspresyonu ile lenfositlerin IFN- üretimi arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir.^[81] T_h1 mRNA Behçet hastalarının barsak lezyonlarında da bulunmuştur. Imamura bunu enfeksiyonlara karşı abartılı bir Th1 immün yanıt olarak yorumlamıştır.^[77]

Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda Behçet hastalığı da dahil birçok otoimmün hastalıkta Th17 hücrelerin oynadığı rol daha belirgin bir şekilde ortaya çıkmaktadır.^[82] İnsanda Th17 hücrelerin gelişebilmesi ortamda IL-1B ve IL-23 varlığına bağlıdır. Aktif Behçet hastalarında ortamdaki Th17 hücrelerin ve IL-17 üretim kapasitesinin arttığı gösterilmiştir. Behçet hastalarında seroreaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve IL-17 seviyeleri ile aktivasyon arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Üveiti ve follikülit olan Behçet hastalarında Th17/Th1 oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir.^[83-86] Buradan özellikle Behçet hastalarındaki panüveit ve follikülitlerin patogenezinde Th17 ve Th1 hücreler arasındaki dengenin de önemli olduğu söylenebilir.^[87] IL-23 ekseninde Behçet hastalığında inflamatuvar yanıtın en önemli yapısını oluşturmaktadır. IL-27 ise proinflamatuvar T hücre yanıtında temel düzenleyici olarak bildirilmiştir.^[88,89] Behçet hastalığında aktivasyonla azalmış IL-27 arasında korelasyon gösterilmiştir.^[89] Th1 ve Th17 ilişkili sitokinlerin Behçet hastalığının patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir.^[87,90,91] STAT4 geni IL-23 tarafından aktive edilen Th17 hücrelerin çoğalmasında esas unsurdur.

Sonuç olarak, günümüzdeki veriler ışığında Behçet hastalığındaki immün yanıt Th1 ve Th17 ağırlıklıdır. Th17 hücreler Behçet hastalığı aktivasyonu ile artmaktadır.^[88-93] Böylece Behçet hastalığında Th1/Th17 immün yanıt ve IL-23, IL-17 ekseninde, inflamatuvar reaksiyonların ve patolojilerin oluşmasında temel mekanizmalar olarak ortaya çıkmaktadır.^[92] Bu veriler bize he-

defe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde ve kullanılmasında ışık tutmaktadır.

KAYNAKLAR

- Wechsler B, Davatchi F, Mizushima Y, Hamza M, Dilsen N, Kansu E, et al. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*. 1990;335(8697):1078-1080.
- Mason RM, Barnes CG. Behçet's syndrome with arthritis. *Ann Rheum*. 1969;28(2):95-103.
- O'Duffy JD. Suggested criteria for diagnosis of Behçet's Disease. *J Rheumatol* 1974;1(1):18.
- Dilsen N, Konice M, Aral O. Our diagnostic criteria of Behçet's Disease-an overview, recent advances in Behçet's Disease. London Royal Society of Medicine Services. Int. Congr. Sympos. Series 1986;103:177-180.
- Mizushima Y. Revised diagnostic criteria for Behçet's disease in 1987. *Ryuma-chi*, 1988;28(1):66-70.
- International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD), "The international criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria" *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2014;28(3):338-347.
- Akpolat T, Koç Y, Yeniay I, Akpek G, Güllü KE, et al. Familial Behçet's disease. *Eur J Med*. 1992;1(7):391-395.
- Koné-Paut I, Geisler I, Wechsler B, Ozen S, Ozdoğan H, Rozenbaum M, et al. Familial aggregation in Behçet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr*. 1999;135(1): 89-93.
- Gülbay B, Acican T, Erçen Diken Ö, Pinar Önen Z. Familial Behçet's disease of adult age: a report of 4 cases from a Behçet family. *Intern Med*. 2012; 51(12):1609-1611.
- Direskenli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(11):996-1002.
- Consolandi C, Turrone S, Emmi G, Severgnini M, Fiori J, Peano C, Biagi E, et al. Behçet's syndrome patients exhibit specific microbiome signature. *Autoimmun Rev*. 2015;14(4):269-276.
- Adeeb F, Stack F, Frase AD. Knitting the Threads of Silk Through Time: Behçet's Disease - Past, Present, and Future. *Int J Rheumatol*. 2017; 2017:2160610. doi: 10.1155/2017/2160610. Epub 2017 Sep 10.
- Bas HY, Seckin G, Kalkan G, Takçı Z, Önder Y, Çıtlı R, et al. "Investigation of Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis frequency: the highest prevalence in Turkey." *Balkan Medical Journal*, 2016;33(4):390-395.
- Colgecen E, Ozyurt K, Ferahbas A. The prevalence of Behçet's disease in a city in Central Anatolia in Turkey. *International Journal of Dermatology*. 2015;54(3):286-289.
- Azizlerli K, Köse AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *International Journal of Dermatology*. 2003;42(10):803-806.
- Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuki M, Sakane T. "Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan," in *International Congress Series 1037*, B. Wechsler and P. Godeau, Eds., Excerpta Medica, Amsterdam, Netherlands, 1993; 145-151.
- Bang D, Lee ES, and Lee S, "Asian Skin and Skin Diseases: Special Book of the 22nd World Congress of Dermatology," in *Behçet's Disease*, HC Eun, SC Kim, and WS Lee, Eds., MEDrang Inc, Seoul, South Korea, 2011;313-325.
- Zhang Z, He F, Shi Y. Behçet's disease seen in China: analysis of 334 cases. *Rheumatol Int*. 2013;33(3):645-648.
- Yazici H, Tuzun Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdoğan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1984;43(6):783-789.
- Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol*. 2009;8(2):192-204.
- Yang P, Fang W, Meng Q, Ren Y, Xing L, Kijlstra A. Clinical Features of Chinese Patients with Behçet's Disease. *Ophthalmology* 2008;115(2):312-318
- Yurdakul S, Günaydin I, Tuzun Y, Tanrikurt Y, Pazarlı H, Ozyazgan Y, et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988;15(5):820-822
- Idil A, Gurler A, Boyvat A, Caliskan D, Ozdemir O, Isik A. et al. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophtalmic Epidemiol*. 2002;9:325-331
- Piga M., Mathieu A., Genetic susceptibility to Behçet's disease: role of genes belonging to the MHC region. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(9):299-310.
- Papoutsis NG, Abdel-Naser MB, Altenburg A, Orawa H, Kotter I, Krause L, et al. Prevalence of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin; results of a nationwide survey. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(5 Suppl 42):125
- Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997;38(6):411-422.
- Ohno S, Aoki K, Sugiura S, Nakayama E, Itakura K. Letter HLA-A5 and Behçet's disease. *Lancet* 1973;2(7842):1383-1384.
- Mizuki N, Inoko N, Ando H, Nakamura S, Kashiwase K, Akaza T, et al. Behçet's disease associated with one of the HLA B51 subantigens, HLA B*5101. *Am J Ophthalmol*. 1993;116(4):406-409.
- Mizuki N, Inoko H, Ohno S. Pathogenic gene responsible for the predisposition of Behçet's disease. *Int Rev Immunol*. 1997;14(1):33-48.
- Mizuki N, Ohno S, Ando H, Chen L, Palimeris GD, Stavropoulos-Ghokas E, et al. A strong association between HLA B* 5101 and Behçet's disease in Greek patients. *Tissue Antigens*. 1997;50(1):57-60.
- Gonzales-Escribano MF, Rodriguez MR, Walter K, Sanchez-Roman J, Garcia-Lazaro JR, Nunez-Roldan. Association of HLA-B51 subtypes and Behçet's disease in Spain. *Tissue Antigens* 1998;52(1):78-80.
- Kotter I, Günaydin I, Stubiger N, Yazıcı H, Fresko I, Zouboulis CC, et al. Comparative analysis of the association of HLA B*51 suballeles with Behçet's disease in patients of German and Turkish origin. *Tissue Antigens* 2001;58(3):166-170
- Pirim I, Atasoy M, Ikbal M, Erdem T, Aliagaoglu C. HLA class I and class II genotyping in patients with Behçet's disease: a regional study of eastern part of Turkey. *Tissue Antigens* 2004;64(3):293-297.
- Hughes T, Coit P, Adler A, Yilmaz V, Aksu K, Duzgun N, et al. Identification of multiple independent susceptibility loci in the HLA region in Behçet's disease. *Nat Genet*. 2013;45(3):319-324.
- Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker PI, Gul A, Kastner DL, Remmers EF. Behçet's disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(24):8867-8872.
- Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Okada E, et al. Genetics of Behçet disease inside and outside the MHC. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):747-754.
- Kaburaki T, Takamoto M, Numaga J, Kawashima H, Araie M, Ohnogi Y, et al. Genetic association of HLA A*2601 with ocular Behçet's disease in Japanese patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4 Suppl 60):39-44.
- Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010;42(8):703-706.
- Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10 and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nat Genet*. 2010;42(8):698-702.
- Fei Y, Webb R, Cobb BL, Direskenli H, Saruhan-Direskenli G, Sawalha AH. Identification of novel genetic susceptibility loci for Behçet's disease using genome-wide association study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R66.
- Kirino Y, Bertias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, et al. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet*. 2013;45(2):202-207.
- Lee YJ, Horie Y, Wallace GR, Choi YS, Park JA, Choi Jy, et al. Genome-wide association study identifies GIMAP as a novel susceptibility locus for Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1510-1516.
- Hou S, Yang Z, Du L, Jiang Z, Shu Q, Chen Y, et al. Identification of a susceptibility locus in STAT4 for Behçet's disease in Han Chinese in a genome-wide association study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):4104-4113.
- Xavier JM, Shahram F, Sousa I, Davatchi F, Matos M, Abdollahi BS, et al. FUT2: filling the gap between genes and environment in Behçet's disease? *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):618-624.
- Kappen JH, Medina-Gomez C, van Hagen PM, Stolk L, Estrada K, Rivadeneira F, et al. Genome-wide association study in an admixed case series reveals IL12A as a new candidate in Behçet disease. *PLoS One*. 2015;10:e0119085.
- Wu Z, Zheng W, Xu J, Sun F, Chen H, Li P, et al. IL10 polymorphisms associated with Behçet's disease in Chinese Han. *Hum Immunol*. 2014;75(3):271-276.
- Hou S, Xiao X, Li F, Jiang Z, Kijlstra A, Yang P. Two-stage association study in Chinese Han identifies two independent associations in CCR1/CCR3 locus as candidate for Behçet's disease susceptibility. *Hum Genet*. 2012;131(12):1841-1850
- Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, et al. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(20):8134-8139.
- Bird Stewart JA. Genetic analysis of families of patients with Behçet's syndrome: data incompatible with autosomal recessive inheritance. *Ann Rheum Dis*. 1986;45(4):265-268.
- Malinin N, Kone Paut I, Manna R, Demaille JP, Touitou I. Identification of an autosomal recessive mode of inheritance in paediatric Behçet's families by segregational analysis. *Am J Med Genet A*. 2003;122A(2):115-118.
- Fietta P. Behçet's disease: familial clustering and immunogenetics. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(4 Suppl 38):96-105.
- Gul A, Inanc M, Ocal L, Aral O, Konice M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(8):622-625.

53. Niwa Y, Mizushima Y. 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*. 1990;79(3):353-360.
54. Evereklioglu C. Current Concepts in the Etiology and Treatment of Behçet Disease. *Surv Ophthalmol*. 2005;50(4):297-350.
55. Baskan EB, Yilmaz E, Saricaoglu H, Alkan G, Ercan I, Mistik R, et al. Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(2):186-190.
56. Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Calguneri M. Parvovirus B19 infection in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14(1):71-73.
57. Onder M, Gurer MA: The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;15(2):126-136.
58. Aksu K, Kabasakal Y, Sayiner A, Keser G, Oksel F, Bilgiç A, et al: Prevalences of hepatitis A, B, C and E viruses in Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38(12):1279-1281.
59. Sonmezoglu M, Dervis, E, Badur S, Yenen OS: Examination of the relationships between the hepatitis C virus and Behçet's disease. *J Dermatol* 2004;31(5):442-443.
60. Kutlubay Z, Zara T, Serdaroglu S, Tüzün Y, Yilmaz E, Eren B. Helicobacter pylori infection and skin disorders Hong Kong Med J. 2014;20(4):317-324.
61. Nomura Y, Kitteringham N, Shiba K, Goseki M, Kimura A, Mineshita S. Use of the highly sensitive PCR method to detect the Herpes simplex virüs type 1 genome and its expression in samples from Behçet disease patients. *J Med Dent Sci* 1998;45(1):51-58.
62. Davies UM, Palmer RG, Denman AM: Treatment with acyclovir does not affect orogenital ulcers in Behçet's syndrome: a randomized double-blind trial. *Br J Rheumatol* 1988;27(4):300-302.
63. Çalgüneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Çelik I. Effect of prophylactic benzathine penicilline on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology* 1996;192(2):125-128.
64. Çalgüneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaarslan Y, Çelik I. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1996;39(12):2062-2065.
65. Kaneko F, Oyama N, Nishibu A: Streptococcal infection in the pathogenesis of Behçet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms. *Yonsei Med J* 1997;38(6):444-454.
66. Tanaka T, Suzuki J, Yamakawa N, Usui M: Molecular biological analysis of retinal and streptococcal heat-shock protein. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44(1):692.
67. Öztas, MO, Önder M, Gürer MA, Bukan N, Sancak B. Serum interleukin 18 and tumour necrosis factor- α levels are increased in Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2005;30(1):61-63.
68. Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, Çekmen M. Serum levels of TNF- α , sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm* 2002;11(2):87-93.
69. Celenligil-Nazliel H, Kansu E, Ebersole J. Periodontal findings and systemic antibody responses to oral microorganisms in Behçet's disease. *J Periodontol* 1999;70(12):1449-1456.
70. Mumcu G, Ergun T, Inanc N, Fresko I, Atalay T, Hayran O, et al. Oral health is impaired in Behçet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(8):1028-1033.
71. Akman A, Kacaroglu H, Donmez L, Bacanlı A, Alpsoy E. Relationship between periodontal findings and Behçet's disease: a controlled study. *J Clin Periodontol* 2007;34(6):485-491.
72. Direskeneli H, Hasan A, Shinnick T, Mizushima R, van der Zee R, Fortune F, et al. Recognition of B-cell epitopes of the 65 kDa HSP in Behçet's disease. *Scand J Immunol*. 1996;43(4):464-471.
73. Kaneko S, Suzuki N, Yamashita N: 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* 1997;108(2):204-212.
74. Direskeneli H, Ekşioglu-Demiralp E, Yavuz S, Ergün T, Shinnick T, Lehner T, et al: T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein derived peptides in Turkish patients with Behçet's disease. *J Rheumatol* 2000;27(3):708-713.
75. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(4 Suppl 30):44-48.
76. Ergün T, Ince Ü, Ekşioglu-Demiralp E, Direskeneli H, Gürbüz O, Gürsel L, et al: HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(6):904-909.
77. Imamura Y, Kurokawa MS, Yoshikawa H, Nara K, Takada E, Masuda C, et al: Involvement of Th1 cells and heat shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 2005;139(2):371-378.
78. Alpsoy E. Behçet Hastalığı: Etiyopatogeneze Güncel Bilgiler. *Turk J Dermatol* 2013;7:41-45.
79. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessiod M, Ayed K. Cytokine profile in Behçet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol*. 2002;31(4):205-210.
80. Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Arthritis Rheumatol*. 2004;50(7):2291-2295.
81. Nagafuchi H, Takeno M, Yoshikawa H, Kurokawa MS, Nara K, Takada E, et al: Excessive expression of T α 1, a member of the Tec family of tyrosine kinases, contributes to excessive Th1 cytokine production by T lymphocytes in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 2005;139(2):363-370.
82. Direskeneli H, Fujita H, Akdis CA. Regulation of TH17 and regulatory T cells in patients with Behçet's disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):665-666.
83. Hamzaoui K., Bouali E., Ghorbel I., Khanfir M., Houman H., Hamzaoui A. Expression of Th17 and ROR γ t mRNA in Behçet's disease. *Med Sci Monit*. 2011;17(4):CR227-234.
84. Chi W, Zhu X, Yang P, Liu X, Lin X, Zhou H, et al. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet's patients with active uveitis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(7):3058-3064.
85. Ekinci NS, Alpsoy E, Karakas AA, Yilmaz SB, Yegin O. IL-17A has an important role in the acute attacks of Behçet's disease. *J Invest Dermatol*. 2010;130(8):2136-2138.
86. Cetin EA, Cosan F, Cefle A, Deniz G. IL-22-secreting Th22 and IFN- γ -secreting Th 17 cells in Behçet's disease. *Mod Rheumatol* 2014;24(5):802-807.
87. Kim J, Park JA, Lee EY, Lee YJ, Song YW, Lee EB. Imbalance of Th 17 to Th 1 cells in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;60(4 Suppl 60):16-19.
88. Wang C, Tian Y, Ye Z, Kijlstra A, Zhou Y, Yang P. Decreased interleukin 27 expression is associated with active uveitis in Behçet's disease. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(3):R117.
89. Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X, Mahdi RM, Clarke GL, Nussenball RB, et al. Th17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat Med*. 2007;13(6):711-718.
90. Na SY, Park MJ, Park S, Lee ES. Up-regulation of Th17 and related cytokines in Behçet's disease corresponding to disease activity. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(3 Suppl 77):32-40.
91. McGeachy MJ, Chen Y, Tato CM, Laurence A, Shaikh BJ, Blumenschein WM, et al. The interleukin-23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells in vivo. *Nat Immunol*. 2009;10(3):314-324.
92. Hamzaoui K. Th17 cells in Behçet's disease: A new immunoregulatory axis. *Clin. Exp Rheumatol*. 2011;29(4 Suppl 67):71-76.
93. Nanke Y, Yago T, Kotake S. The Role of Th17 Cells in the Pathogenesis of Behçet's Disease. *J Clin Med*. 2017;6(7):pii E67



Doç. Dr. Abdulbaki MUDUN

1982 yılında Hacettepe Tıp Fakültesinden mezun oldu. 1987 yılında göz hastalıkları uzmanı oldu. 1993 yılında 1 ay süre ile Thomas Jefferson Üniversitesi Will's Eye Hospital Ocular Oncology servisinde gözlemci olarak bulundu. 1994-1995 arasında Emory Eye Research Center'da 1995-1996 arasında da Wilmer Eye Institute Ocular Immunology and Uveitis biriminde araştırmacı olarak çalıştı. Askerlik ve ABD yılları dışında 1987-2006 arasında Okmeydanı EAH Göz Kliniğinde göz hastalıkları uzmanı olarak çalıştı. 2004 yılında doçent oldu. 2009-2012 arasında Acıbadem Üniversitesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalında öğretim üyeliği yaptı. 2006'dan bu yana Acıbadem Maslak Hastanesinde çalışmaktadır. TOD Uvea-Behçet Birimi yürütme kurulu üyesidir. TOD Retina ve Vitreo-retinal Cerrahi Birimlerinde aktif üyedir.