

Behçet Hastalığı ve Genetik

BEHCET'S DISEASE AND GENETICS

Ümit TÜRSEN*, Aysel GÜRLER**

* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Behçet hastalığı ilk olarak 1937 yılında Türk dermatoloji profesörü Hulusi Behçet tarafından tarif edilen multisistemik bir hastalıktır. Hastalığın immunopatogenik mekanizması henüz tam olarak bilinmemesine karşın intrinsik ve ekstrinsik faktörlerin gelişimine katkıda bulunduğu belki de multifaktöriyel genetik hastalık olduğu düşünülmektedir. Behçet hastalığının HLA-B51 ile güçlü ilişkisinin olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte HLA-B51'in kendisi veya yakınındaki diğer gen veya genlerle linkage disequilibrium ilişkisi içinde Behçet hastalığı gelişiminde sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, Genetik, HLA-B51

T Klin Dermatoloji 2000, 10:37-43

Summary

Behcet's disease is a multisystemic disease first defined by Hulusi Behcet, a Turkish Professor of Dermatology, in 1937. The immunopathogenic mechanism of Behcet's disease remains still unknown, but factors contributing to the development of Behcet's disease are thought to consist of intrinsic and extrinsic factors. Behcet's disease is probably a multifactorial genetic disease caused by both factors linked together complicatedly. Behcet's disease has been known to be strongly associated with the human leukocyte antigen B51. However, HLA-B51 itself or nearby other gene(s) in linkage disequilibrium with HLA-B51 has been considered to be a possible candidate gene(s) for the development of Behcet's disease.

Key Words: Behcet's Disease, Genetic, HLA-B51

T Klin J Dermatol 2000, 10:37-43

Behçet hastalığı, 1937 yılında Türk Dermatoloji Profesörü Hulusi Behçet tarafından tekrarlayıcı oral aft ve genital ülserasyon ve üveit ile birlikte üç semptomlu bir kompleks olarak tarif edilmiş hastalık olup, daha sonraki çalışmalarda eklem, vasküler, intestinal, pulmoner ve nörolojik tutulumla birlikte sistemik bir seyir gösterdiği ortaya koyulmuştur (1,2).

Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekte olmasına karşın, herpes simpleks virus tip 1 ve streptokoklar gibi infeksiyöz ajanlar, pestisitler gibi bazı kimyasalları içeren çevresel faktörler, genetik faktörler, immun disregülasyon veya bu faktörler arasındaki ilişki etyopatogenezde rol oynayabilir

Geliş Tarihi: 08.12.1998

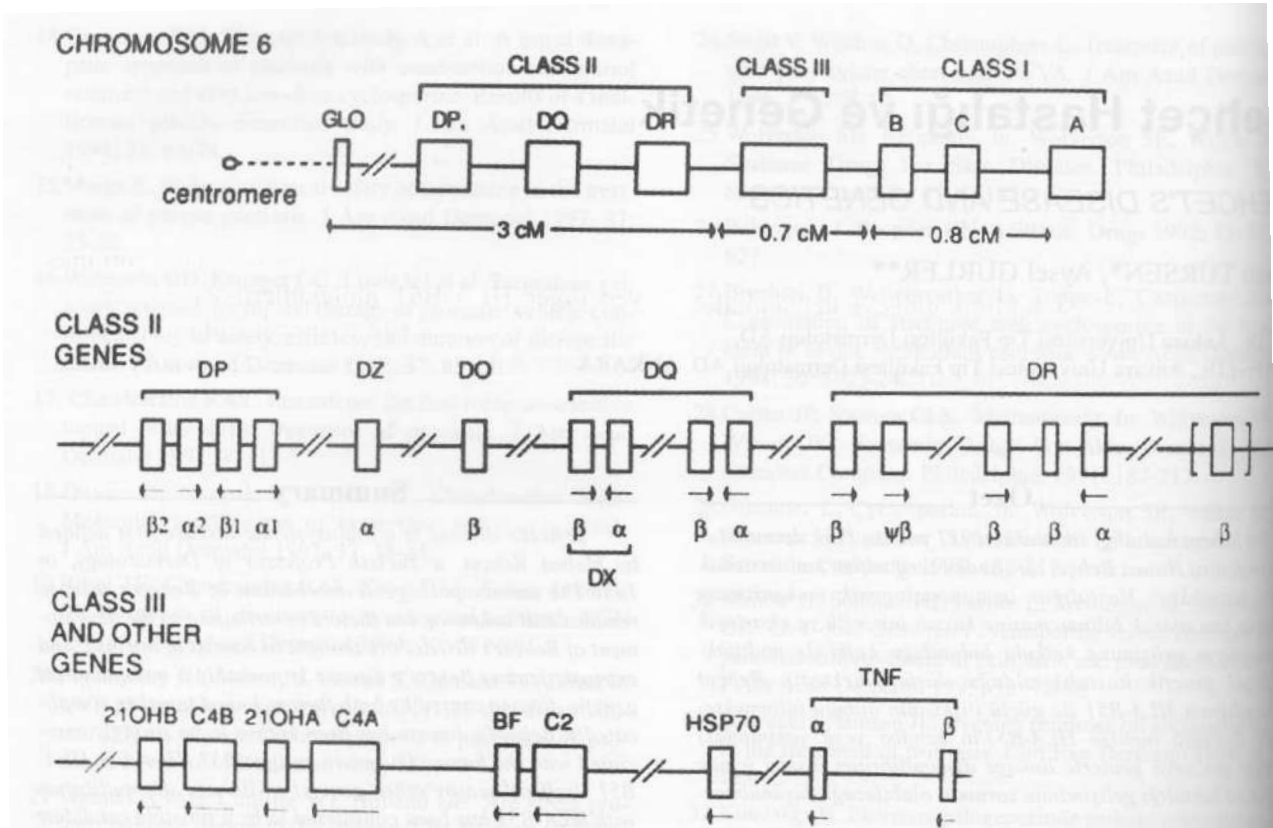
Yazışma Adresi: Dr. Ümit TÜRSEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, Sıhhiye, ANKARA

(3). Ancak üzerinde en çok durulan hipotez, Behçet hastalığının, viral, bakteriyel veya diğer bir antijen ile tetiklenen ve genetik olarak predispozisyon gösteren kişilerde ortaya çıkan multisistemik bir hastalık olduğudur (2,4).

Hastalığın özel bir coğrafik dağılım göstermesi ve ailevi vakaların varlığı, özellikle genetik yatkınlığı desteklemektedir (6).

Literatürlerin temelinde, Behçet hastalığında ailevi vaka sıklığı %4-17 arası değişmektedir (7). Japonya'da toplanan geniş bir seride ailevi vakaların oranı %5 bulunmuş ve çalışmada aile bireylerinde hastalık bulgularının ortaya çıkması arasında büyük zaman farklarının bulunması infeksiyöz bir ajanın aleyhine değerlendirilmiş ve genetik faktörlerin sorumlu olabileceği düşünülmüştür. İsrail'de yapılan bir çalışmada hastaların %12'sinin birinci derece akrabalarında Behçet hastalığı olduğu gözlenmiştir. Türkiye'den



Şekil 1. HLA antijenleri.

ise Behçet hastalığı için konkordan klinik seyri olan monozygotik bir ikiz çifti bildirilmiştir (5). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Behçet Merkezimizde izlemekte olduğumuz 2147 Behçet hastası arasında %7.3 oranında ailede Behçet hastalığı anamnezde saptanmıştır (8).

Bununla birlikte hastalıkta şüphelenilen genetik predispozisyona karşın, hiçbir klasik mendelyan tipi tutarlı kalıtım paterni bulunamamıştır (9).

Ayrıca Behçet hastalığının coğrafik dağılımı, kısmen HLA-B51 pozitifliği yüksek olan toplumlarda olmaktadır (10-12).

Moleküler biyolojik ve genetik araştırma tekniklerindeki gelişmelerle bindokuzyüzyetmişli yıllarda yapılmaya başlanan çalışmalarda, majör histokompatibilite genlerinden bazılarının Behçet hastalığına yakalanma riskini arttırdığı yönünde veriler toplanmaya başlamıştır (2). Özellikle HLA-B51 antijeninin Behçet hastalığına yakalanma riskini arttırdığı görülmüş ve bu geni taşımanın Behçet hastalığı açısından relatif riskinin Japonya'da 6, Türkiye'de 13.3 ve İsrail'de 18.2 olduğu gös-

terilmiştir. Anglo-Sakson ülkelerinde ve Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalarda ise HLA-B51 ile ilişkili Behçet hastalığına rastlanmasına rağmen bu ilişki Ortadoğu ve Uzakdoğu ülkelerinde görüldüğü kadar belirgin değildir (5).

Behçet hastalığı ile HLA-B5 ilişkisi toplumlarda ortalama %60-80 arası sıklıkta tesbit edilmiştir (7). İlginç bulgu olarak eski Türk kabileleri ve göçbelerin kullandığı İpek Yolu boyunca Behçet hastalığının yoğun dağılımda bulunduğu ülkelerde HLA-B51 pozitifliği insidansı fazladır (4).

Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC), HLA (Human Leukocyte Antigen) olarak da adlandırılan ve 6. kromozomun kısa kolunda bulunan bir bölgedir. Burada bulunan ve birbiriyle yakın ilişki gösteren genler, antijenlerin immunolojik olarak tanınması ve diğer immunolojik işlevlerde görev alan moleküllerin kodlanmasını sağlar (2). Kısaca T hücrelerine antijen sunumundan sorumludur. Behçet hastalığının özel HLA-B alellerinden, HLA-B51 ile güçlüce ilişkisi 1982'de Ohno ve arkadaşları, 1992'de Mizuki tarafından gösterilmiştir. HLA-B51, HLA-B5 antijenlerinden biri

olup genetik marker olarak Behçet hastalığı ile güçlü ilişkidir (4). Bu yüzden B51 antijeni, Behçet hastalığı etyopatogenezinde rol alıp Behçet hastalığına predispozisyonla ilişkili olabileceği gibi, prognostik marker olarak düşünülüp Behçet hastalığının şiddetli klinik formlarıyla da ilişkili olabilir (7).

Behçet hastalığının klinik gidiş ve gelişiminde anormal nötrofil hiperfonksiyonunun çok önemli rolü olduğu açıkça bilinmektedir. Son yıllarda HLA-B51 pozitifliği ve nötrofil hiperfonksiyonu arası ilişki değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Chajek-Saul ve arkadaşları, HLA-B51 pozitif Behçet hastalarında nötrofil kemotaksisinin artışı bildirmiştir. Senci ve arkadaşları HLA-B51 pozitif sağlıklı bireylerde nötrofil reaktivitesinin arttığını göstermiştir (3,13).

HLA-B51 (+) transgenik farelerde nötrofillerden fazla miktarda superoksit ve oksidatif diğer ürünlerin üretimi Takeno ve arkadaşları tarafından bulunmuştur (3,13). Ayrıca HLA-B51 fenotipli hastalar ve kontrol grubunda istirahat halindeki nötrofillerden IL-8 sekresyonuyla pozitif ilişki bulunmuştur. Benzer şekilde TNF- α sekresyonu HLA-B51 (+)' liği ile koreledir. Sonuçta HLA-B51 molekülü, periferik kan nötrofillerinin anormal fonksiyonunu tayin edebilir, nötrofillerden fazla proinflamatuvar sitokin üretimini otokrin kontrol edebilir (13).

Son yıllarda HLA-B51 antijeni, HLA-B5101-5109 dizisi şeklinde 9 alel olarak tanımlanmıştır. Araştırma sonuçlarında B51 pozitif grupta özellikle HLA-B5101 aleli ile yüksek oranda birliklilik görülmüştür. Japon B51 (+) Behçet hastalarında, HLA-B5101 ve HLA-B5102 sıklığı sırasıyla %98.1 ve %1.9 olarak bulunmuştur. B51 (+) sağlıklı kontrollerde ise B5101 aleli %98, B-5102 aleli ise %2 oranında bulunup Behçet hastaları ile önemli anlamlı farklılık göstermemiştir. Yunan, İtalyan, Suudi Arabistan ve Uygur popülasyonu Behçet hastalarında da benzer sonuçlar bulunmuştur. Yani, Behçet hastalarında B51 antijeni sıklığı belirgin artarken, B51 antijenini kodlayan alellerin sıklığı da artmakla birlikte, B51 (+) hasta ve sağlıklı bireylerde her bir alel subtipi sıklığı farklılığı önemli değildir ve Behçet hastalığı ile özel aleller arası hiçbir anlamlı ilişki gösterilememiştir (4,9).

HLA-B5'in, yeni nomenklatürdeki adı olan HLA-B5101' in Behçet hastalığı patogenezinde ne

şekilde katkıda bulunduğu belli değildir. Olasılıklardan biri bu genin Behçet hastalığının oluşumundan direkt sorumlu olduğudur ve bunu diğer Klas 1 MHC'ler gibi immun sistemin efektör ve regülatör hücrelerine belli bir antijen fragmanını sunarak veya sunmayarak gerçekleştirdiğidir (5).

HLA-B5101'in Behçet hastalığında görülme-yen diğer HLA-B51 moleküllerinden ayrılmasını sağlayan ayırıcı özellikleri, molekülün 63. pozisyonunda bulunan asparajin ve 67. pozisyonunda bulunan fenilalanindir. Söz konusu aminoasitlerin antijen sunumunda spesifik rolleri olabilir (9).

İkinci olasılık ise bu genin direkt bir rolünün olmadığı ve HLA-B5101 ile 'linkage disequilibrium (dengesiz bağlantı)' ilişkisi içinde bulunan ve bu genle taşınan ikinci bir genin hastalığa yol açabileceğidir (5). MHC antijenleri kromozomlar üzerinde rastgele bir dağılım göstermeyip, genellikle bir bütün olarak (haplotip şeklinde) aktarılır. Böylece bazı HLA alelleri beklenen görülme sıklıklarından daha sık veya seyrek olarak bir araya gelir. Bu durum linkage disequilibrium (dengesiz bağlantı) olarak tanımlanır (2). Bu ikinci olasılığı destekleyen bulgular HLA-B5101'i taşımayan hastalarda da Behçet hastalığının görülmesi ve daha zayıf da olsa Behçet hastalığı ile HLA sisteminin başka antijenleri arasında da ilişkinin gösterildiği çalışmalardır (5).

Hastalığı daha ağır seyredenler ve üveiti olanlarda HLA-B51'in daha sık görüldüğünü iddia edenler mevcuttur (7). Yunanistan'da yapılan bir çalışmada B-5101 alelinin genç yaş hastalık başlangıcına yatkınlığa sebep olduğu ve erkeklerde daha sık görüldüğü, ayrıca eritema nodozum ve üveite predispozisyon yarattığı tesbit edilmiştir (3). Almanya'da yapılan bir çalışmada HLA-B5 antijeni taşıyan Behçet hastalarında daha fazla tromboz ve yüzeyel tromboflebit rastlanıp, körlükle sonuçlanan sık üveit atakları gözlenmiştir (11). Yine bir çalışmada HLA-Bw51 (+) Behçet hastalarında artrit, vasküler tutulum ve üveit riskinin arttığı gösterilmiştir (12,14). Ohno ve arkadaşları HLA-Bw51 (+) Behçet hastası grubunda erkek hastalarda göz tutulumunu yüksek bulmuşlar, cilt bulgularını da yüksek sıklıkta göstermişlerdir (15). Lehner ve arkadaşları, göz ve nörolojik tutulumu olan Behçet hastalarının çoğunda HLA-B51 (+)' liği göstermiştir (16). Bununla birlikte özellikle İngiliz ve Kuzey Amerika'lı Behçet hastalarında

HLA-B5 (51) ile başlangıç yaşı, cinsiyet, göz tutulumu, artrit ve tromboflebit arası önemli ilişki saptanmamıştır (17).

Genel olarak çalışma sonuçlarını toplayacak olursak HLA-B51 ile Behçet hastalığı şiddeti ve/veya şiddetli göz tutulumu, hastalığın erken başlangıcı, göz tutulumu ve cilt lezyonları oluşumu, paterji pozitifliği, nötrofil kemotaksisi artışı ve hiperfonksiyonu ile ilişkisi olduğunu söyleyebiliriz. İngiliz erkek Behçet hastalarında HLA-B51 ilişkisi saptanırken, Japon, Türk, İtalyan ve Fransız Behçet hastalarında bu ilişki tesbit edilememiştir (11). Bu yüzden HLA-B51 ile cinsiyet arası ilişki olmadığı sonucuna varılabilir. Ancak şöyle bir genelleme yaparsak erkek cinsiyet, Behçet hastalığı şiddeti konusunda HLA-B51 antijeninden daha önemli bir belirleyicidir.

Pek kabul görmemekle birlikte bazı yazarlar HLA-B51'in Behçet hastalığı tanı kriterlerine dahil edilmesini savunmaktadır (5). Tanı kriterleri arasına koymaktan çok, uygun koşullarda HLA-B51'in Behçet hastalığının ağırlık derecesi ve prognoz belirleyici bir faktör olarak tesbiti daha doğru olacaktır. Çünkü HLA-B51 gibi genetik faktörler Behçet hastalığının klinik belirtilerinin heterojenitesinden sorumlu olabilir (15).

Behçet hastalığının immunopatogenetik mekanizması tam olarak henüz bilinmemekle birlikte genetik bir predispozisyon altında, özellikle patojenik mikroorganizmaların tetiklediği multifaktöriyel genomik bir hastalık olduğu düşünülmektedir ve Behçet hastalığının HLA-B51 ile ilişkisi iyi bilinmektedir (13,18).

Behçet hastalığını tetikleyen bakteri, virus gibi bazı ekstresek faktörlerde, HLA-B51 molekülü için yüksek afinitesi olan agretoplak mevcuttur (3,4,18). Bu yüzden bir hipoteze göre HLA-B51 molekülü, Behçet hastalığı gelişiminde primer tutulan bölgedir (18). Behçet hastalığının multifaktöriyel genomik bir hastalık olduğu düşünülen bu hipotezde, HLA-B51 antijen grubundan özel bir alel olan HLA-B5101'in kendi başına ve/veya diğer nonHLA gen (ler) ile birleşmesiyle Behçet hastalığında genetik kontrolü sağladığı düşünülmektedir (3,9).

Son yıllarda Behçet hastalığından sorumlu genin yalnız HLA-B51 olmayıp, HLA-B lokusuna

yakın başka genlerin sorumlu olabileceği ve bu genlerin TNF, HLA-B ve HLA-C genleri arasında bulunduğu düşünülmektedir. MICA, MICB ve PERB olarak adlandırılan genlerin yanında, tam olarak aydınlatılmamış olan bu bölgede hastalıktan sorumlu başka genlerin de bulunabileceği varsayılmıştır (10,18).

MIC geni 5 homolog kopya içermektedir; MICA, MICB, MICC, MICD ve MICE. Bu 5 MIC geni arasında MICA ve MICB fonksiyonel genler HLA ve TNF genleri arasında lokalizedir. Bunlarda MICA geni 11kB'lık DNA parçasından meydana gelir ve HLA-B genine göre 40kB sentromer tarafında yer alır. Aminoasit sekansı tipik klas 1 zincirlerine benzer, peptitleri ve küçük ligandları bağlama kapasitesine sahiptir. Bu özellik, MICA'nın antijen sunumunda ve T hücrelerini tanımda önemli bir rol oynayabileceğini akla getirmektedir (5,18). Ayrıca MICA ve MICB'nin HSP-70 genleri benzeri promotör ısı şoku gibi hücre stresine cevap verir ve $\gamma\delta T$ hücreleriyle tanınabilir. Çünkü $\gamma\delta T$ hücreleri için bağlantı bölgesiyle yapısal benzerliği vardır. Behçet hastalığının infeksiyonlarla ilişkisi düşünülmektedir. $\gamma\delta T$ hücre hiperreaktivitesi, infeksiyonlara karşı erken konakçı defansını düzenlemektedir. Bu yüzden 6. kromozomda lokalize MICA geni, immunolojik fonksiyonlarıyla direkt Behçet hastalığı gelişiminden sorumlu olabilir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada MICA gen bölgesinde transmembran içinde üçlü tekrarlayan mikrosatellit polimorfizmi (GCT) gösterilip, transmembran bölgesindeki bu mutasyonla oluşan A6 aleli ile Behçet hastalığı arasında belirgin ilişki saptanmıştır. Toplam 20 MICA aleli saptanmıştır. Bu yüzden son yıllarda Behçet hastalığı ile HLA-B51'den ziyade MICA'nın güçlü ilişkisi olduğu düşünülmektedir. MICA gibi HLA-B51'in komşuluğundaki genlerin Behçet hastalığı gelişimine pozitif veya negatif yönde olmak üzere katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (4,18,19).

MICB'nin ise MICA'dan daha az alel içerdiği bulunmuştur. Ayrıca MICA'dan farklı olarak T hücre reseptörü veya peptitlerle direkt kontakt kuramaz. Bu yüzden MICB'nin antijenden korunma görevi olduğu düşünülmektedir (4).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada, Behçet hastalığından bir mikrosatellit polimorfizminin sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Bir mikrosatellit,

gen içerisinde iki-üç bazlık dizi tekrarlarından meydana gelir ve tüm ökaryotik hücrelerde bulunur. Tekrarlayıcı dizi sayısının bireysel değişikliği yüzünden, mikrosatellitler genetik haritalama için bilgi verici polimorfik markerlar olarak kullanılır. Yapılan bir çalışmada TNF geni ile HLA geni arasında yer alan ve 11 tekrardan oluşan bir Tau-A mikrosatelliti azalmış, buna karşın 14 tekrardan oluşan bir başka mikrosatellit anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu mikrosatellitin HLA-B5101'den bağımsız olarak Behçet hastalığına yol açma olasılığı vardır (4,5,18).

TNF ve HLA-B genleri arasındaki bölgede Behçet hastalığından sorumlu olabilecek tanımlanmamış yeni genler düşünülmektedir. Bu yeni genler NOB genleri (new organization associated with HLA-B) olarak tasarlanmış olup insan genom projesi ile tam tesbitine ve fonksiyonlarının öğrenilmesine çalışılmaktadır. Bunlardan tesbit edilen 8 yeni gen geçici olarak NOB1-NOB8 şeklinde tanımlanmıştır (4,18).

Diğer HLA Antijenleriyle Behçet Hastalığı İlişkisi

HLA-C geni, kabaca HLA-B geninden 80kB telomerik lokalizasyondadır. Klas 1 antijenlerinden HLA-A ve B' nin tiplendirmesi serolojik olarak yapılırken, HLA-C serolojik olarak tanımlanamaz ve polimeraz zincir reaksiyonu ile tesbit edilebilir. Tüm insan ırkında ortalama %30-50 sıklıkta HLA-C pozitifliği vardır. Mizuki tarafından Behçet hastalarında HLA-Cw14 ve 15 sıklığı fazla bulunmuş ve bu yüzden HLA-C alellerinin B51 antijeni ile linkage disequilibriumunun (dengesiz bağlantı) olabileceği düşünülmüştür. Fakat HLA-C antijen sıklığı, B51 antijeni (+) ve (-) Behçet hastası ve sağlıklı kontrol grubu arasında belirgin anlamlı farklılık gösterilememiştir. Bu yüzden HLA-C genleri (HLA-Cw14) patojenik gen olarak düşünülmemektedir. Şüpheli gen bölgesi HLA-B51 geni veya yakınındaki bazı gen/genlerle linkage disequilibriumunun olduğu bölgedir (4,18).

HLA-B5101 antijeni taşımayan kişilerde de Behçet hastalığının görülmesi, daha zayıfta olsa Behçet hastalığı ile HLA sisteminin başka antijenleri arasındaki ilişkiyi gösterebilir. İtalya'da 47 Behçet hastası ve 88 sağlıklı kontrolde HLA-A, B,

C ve DR, DQ antijenlerine bakılmıştır. B51 ile birlikte DR5 ve DQ3'ün arttığı ve B51-DR5-DQ3 haplotipinin B51 taşıyan haplotipler arasında en sık görüleni olduğu tesbit edilmiştir (5).

Bir başka çalışmada ise B51' in yanında HLA-DRB1-0802, DQA1-0301 ve DQB1-0303 artmış, ancak DRB1-1502, DQA1-0103, DQA1-0101, DQB1-0601 ve DQB1-0501 azalmış bulunmuş ve Klas 2 alellerindeki bu değişiklikler 'linkage disequilibrium-dengesiz bağlantı' ilişkisi ile açıklanmıştır. HLA-B lokusunun 260kB sentromerik lokalizasyonunda TNF-β gen polimorfizminin bakıldığı, HLA-B alellerinin sıkı bağlı olduğu restriksiyon enzimi NCO1 ile yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında TNF-β-NCO1 fragman sıklığının belirgin artışı gösterilmiştir. Özellikle oküler lezyonlarla ilişkili olarak, HLA-B ve TNF-β geni arasındaki linkage disequilibrium sonucunda Behçet hastalığından sorumlu genin TNF gen bölgesi etrafındaki non-HLA genlerinden biri olabileceği düşünülmüştür (9).

Çin ve Japon Behçet hastalarında yapılan bir çalışmada Bw52 ve B35 gibi HLA antijen gruplarının serolojik olarak B51 antijeni ile güçlü çapraz reaksiyon gösterdiği, fakat Behçet hastalarında sıklığının belirgin artmadığı gösterilmiştir. HLA-DR4 ve DQw3 sıklığı Behçet hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olmadan artmış bulunmuştur (20).

Yine bir çalışmada Behçet hastalarında HLA-B51 ve HLA-DRw52'nin önemli derecede arttığı, HLA-DR1 ve HLA-DQw1'in önemli derecede azaldığı bulunmuştur. Bu yüzden yalnız klas 1 antijenleri değil, klas 2 antijenlerinin de Behçet hastalığı ile açık ilişkisi gösterilip, HLA-DR1 ve DQw1 gibi genlerin hastalığa karşı dirençlilik genleri olabileceği düşünülmüştür (21).

Mısır popülasyonunda HLA-B14 antijeni genetik predispozisyonu tanımlanırken, Behçet hastaları ile HLA-A2, B51, DRw52 ilişkisi belirtilmiştir. Ayrıca HLA-DR1 ve DQ1 önemsiz derecede düşük bulunmuştur (14,20). Yine bir çalışmada HLA-B51' in tersine, Behçet hastalarında HLA-B8 ve B35 az bulunduğu için şiddetli Behçet hastalığı formları ve aktivasyona karşı koruyucu olduğu düşünülmüştür (7).

Genelde Akdeniz ülkeleri ve Japonya'da HLA-B51, İngiltere ve Amerika'da HLA-A28 ve B12 anlamlı derecede artmış olarak bildirilmektedir. Türkiye'de Alpsoy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Behçet hastalığı ile HLA-B51 aleli anlamlı birlikteliği ile beraber, Behçet hastalarında A2-B12-DR4 (-) linkage disequilibrium ilişkisi gösterilip, bilinmeyen bir genin bu haplotip içinde taşındığı ve bunun da Behçet hastalığı için bir direnç faktörü oluşturduğu düşünülmüştür (2).

İspanya'da, Behçet hastalığı ile HLA-DR1, HLA-DQB1 ve TAP1 ve 2 genleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada TAP1C'nin Behçet hastalarında sık bulunmasına karşın, kontrollerin %12.1'inde bulunduğu, bunun yanında HLA-DQB1-0501 ve TAP2B arasında Behçet'li hastalarda bir linkage disequilibrium bulunduğu görülmüş ve TAP genlerindeki bu polimorfizmin, Behçet hastalığı etyopatogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (5).

Yine bir çalışmada HLA-A26 sıklığı, özellikle kadın ve inkomplet Behçet hastalarında artmış olarak bulunmuştur (21). Behçet hastalığı ile birlikte ankilozan spondilit ve sakroileit bulunan vakalarda HLA-B27 sıklığı artışı saptanmıştır (24).

Sonuç

HLA-B5'in Behçet hastalığının görüldüğü toplumlardaki prevalansı %10-20 arasındadır. Buna karşın Behçet hastalığının bu toplumlardaki prevalansı 1:10 000 düzeyindedir. Bu fark genetik faktörlerin ya da en azından HLA-B5'in tek başına Behçet hastalığı patogenezini açıklayamayacağını, etyopatogenezde çevresel faktörlerin ya da başka genlerin de rolü olabileceğini düşündürmektedir (5).

Buna karşın Behçet hastalığı ile B51 antijeninin primer ilişkisi dışlanmadan, B51'in HLA-B ve TNF genleri arasındaki diğer genlerle linkage disequilibrium ilişkisi, çevresel faktörlerle hastalığın gelişimine katkıda bulunabilir. İnsan genom projesinin ilerlemesiyle bu gen bölgesi detaylı şekilde tesbit edilebilecektir. Belki de bu sayede HLA ve T hücreleri arasındaki karanlık kutu gibi duran ilişki yakında aydınlığa kavuşturulabilir.

KAYNAKLAR

1. Behçet H. Über rezidivierende Aphthöse, durch ein Virus Verursachte Geschwüre am Mund, am Auge, und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937; 105:1152.
2. Alpsoy E, Yılmaz E, Savaş A, Coşkun M, Yeğin O. Behçet Hastalarında HLA Antijenleri ve Linkage Disequilibrium. İn 1. Çukurova Dermatoloji Günleri Ed. Memişoğlu HR, Acar MA, Aksungur VL, Özpoyraz M, Denli YG, Uzun S, Karakaş M. Adana, Çukurova Üniversitesi Basımevi 1998: 179-85.
3. Messini H, Spyropoulou M, Papademitropoulos M, Koumantaki Y, Giziaki E et al. HLA-B5(51) genomic analysis in Greek Patients with Adamantiades-Behcet's Disease (A-BD): Correlation with certain disease characteristics. İn: Behcet's Disease, Ed.M' hamed Hamza, Tunus, 1997: 106-8.
4. Mizuki N, İnoko H, Ohno S. Molecular Genetics (HLA) of Behcet's Disease. *Yonsei Medical Journal* 38(6):1997; 333-49.
5. Fresko İ. Behçet hastalığı ve genetik. *Aktüel Tıp Dergisi* 2(2):1997; 68-9.
6. Gül A, İnanç M, Öcal L, Aral O Çarın M, Koniçe M. HLA-B51 negatif ikizlerde Behçet hastalığı için diskordan seyir. VI. Ulusal Behçet Hastalığı Kongresi, İstanbul, 1997: 17.
7. Makuni H, Kolsi R, Bahloul Z, Trigui N, Jarraya A, Ayadi H. Clinical and Immunological Study of 26 cases of familial Behcet's Disease. İn: Behcet's Disease, Ed. M' hamed Hamza, Tunus, 1997: 151-4.
8. Gürler A, Boyvat A, Türsen Ü. Clinical Manifestations of Behcet's Disease; An analysis of 2147 Patients. *Yonsei Medical Journal* 38(6):1997; 423-7.
9. Mizuki N, Nakamura S, Ando H, İnoko H, Ohno S. Molecular genetic studies on Behcet's Disease. İn: Behcet's Disease. Ed. Godeau P, Wechsler B. Elsevier Science Published, Netherlands, 1993: 33-6.
10. Patto JV, Figueifinhas J, Parente M, Micaelo M, Forte JG, Silva JB. HLA-B5 in Portuguese patients with Behcet's disease. İn: Behcet's Disease. Ed. M' hamed Hamza, Tunus, 1997: 109-10.
11. Zouboulis C, Büttner P, Djawari D, Kirch W, Keitel W et al. HLA-Class 1 Antigens in German Patients with Adamantiades-Behcet's Disease and correlation with clinical manifestations. İn: Behcet's Disease ed. Godeau P, Wechsler B. Elsevier Science Published, Netherlands, 1993: 175-80.
12. Dündar SV. Familial Clusters of Behçet's Disease. İn: Behcet's Disease Basic and Clinical Aspects. Ed by O' Duffy JD, Kökmen E, New York: Marcel Dekker Inc. 1991: 49-51.
13. Takeno M, Kariyana A, Kaneoko H, Yamashita N, Mizushima Y et al. Neutrophil hyperfunction in HLA-B51 transgenic mice: insights from the transgenic animals as a model of Behcet's Disease. İn: Behcet's Disease. Ed. Godeau P, Wechsler B, Elsevier Science Published, Netherlands, 1993: 3-6.

14. Kim MS, Kim JH. Prognostic Comparison of Behcet's Disease with or without HLA-Bw51 Antigen. In: Behcet's Disease; Basic and Clinical Aspects. Ed. By O' Duffy JD, Kökmen E. New York, Marcel Dekker Inc. 1991: 67-73.
15. Khalil SHA. Clinical, Genetic, Immunological and Biochemical Features of 180 Egyptian Patients with Behcet's Disease; Basic and Clinical Aspects. Ed. By O' Duffy JD, Kökmen E, New York, Marcel Dekker Inc. 1991: 269-77.
16. Lehner T, Batchelor JR, Challaconne SJ, Kennedy L. An immunogenetic basis for the tissue involvement in Behcet's syndrome. *Immunology* 1979; 37, 895.
17. Suliman AR, Abdulla AD, Kamal ER, Saeed B, Zuher K. HLA-B5(51) In Behcet's Disease; Lack of correlation with severity. In: Behcet's Disease Ed. By Godeau P, Wechsler B. Elsevier Science Published, Netherlands, 1993: 619-22.
18. Goto K, Mizuki N, Ohno S. Molecular Genetic Studies of Behcet's Disease. In: Behcet's Disease. Ed by M' hamed Hamza, Tunus, 1997: 102-5.
19. Goto K, Ohno S. Molecular genetics in Behcet' s disease. In: 8th International Congress on Behcet's Disease Program and Abstracts 1998; 46.
20. Mineshita S, Wang LM, Ding SX, Jiang XY, Feng GZ et al. Distribution of HLA-Class I, II antigens of Chinese and Japanese patients of Behcet's Disease. In: Behcet's Disease Ed. By Godeau P, Wechsler B, Elsevier Science Published, Netherlands, 1993: 215-8.
21. Ohno S, Matsuda H. Studies of HLA Antigens and Behcet's Disease. In: International Conference on Behcet's Disease 1985; 1.
22. Khalil SA, Sorbhy M, Abou-Sheif M, El-Sawy M. Cardiac Manifestations of Behcet's Disease: Clinical, Genetic and Echocardiographic Study. In: Behcet's Disease Ed. By Godeau P, Wechsler B, Elsevier Science Published, Netherlands, 1993: 481-6.
23. Okuwaki K, Ishikawa S. Analysis of HLA Antigen in Behcet's Disease. In: International Conference on Behcet' s Disease 1985; 3.
24. Abou-Seif M, Assaad-Khalil S, El-Siwy F, El-Sawy M. Prevalence of Ankylosing Spondylitis and Sacroiliitis in 250 patients with Behcet's Disease: Clinical, Radiological and Genetic Study. In: Behcet's Disease Ed. By Godeau P, Wechsler B, Elsevier Science Published, Netherlands, 1993: 285-9.
25. Şekil I. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. *Dermatology in General Medicine* 1993; 424.