

## BEHÇET HASTALIĞININ ETİYOGENEZİ

Doç.Dr. Ali Tahsin GÜNEŞ<sup>x</sup>

Behçet hastalığının etiyopatogeneziyle ilgili görüşler sıralanmakta, yeterli yaklaşımı sağlaması mümkün görülen karma hipotez ele alınarak bu hipotezin çelişkili bulgulara getirebileceği açıklık belirtilmekte ve hastalığın döneysel değerlendirme kriterlerinin yetersizliği vurgulanarak hastalık dönemine göre farklı aftöz lezyonların gelişebileceği ileri sürülmektedir.

Sebebi bilinmeyen diğer hastalıklarda olduğu gibi Behçet hastalığında da etiyopatogenezi ile ilgili pek çok hipotez ileri sürülmüştür. Bunlar içinde en eskisini viral hipotez oluşturmaktadır. Virüsler yanında başka mikroorganizmalar da suçlanmaktaysa da mikrobiyel hipotezin ağırlığını virus enfeksiyonu teşkil etmektedir.

Viral etiyojijiyi destekleyici mahiyette olan bulguları direkt ve indirekt olarak ikiye ayırmak mümkündür. İlk direkt bulgu 1937 yılında virüsü belirleyen Behçet'e aittir (7). 1938 yılında BRAUN da virüsü belirlediğini bildirmiştir (9). Virüsün izolasyonunu ilk başaran ise Sezer'dir. Sezer 1953 yılında farelerde ensefalit oluşturarak virüsün izolasyonunda muvaffak olmuştur (51). Yine Sezer 1956' da hasta serum ve idrarından virüs izole ederek fareye intratekal vermiş ve hastalığı meydana getirebilmiştir (52). 1957' de Evans ve arkadaşları yaptıkları araştırmada Sezer'in bulgularını kısmen doğrulamışlardır (16). Mitrovic ve arkadaşları sinovyal makrofajlarda inklüzyon cisimcikleri görmüşler ve hadiseyi chlamidia'lara bağlamışlardır (37).

Viral etiyojijiyi desteklediği kabul edilen indirekt bulgular da şunlardır: Alm ve Oberg 1945'de Behçet'li hastaların likör serebro spinalini intratekal olarak vererek hayvanlarda hastalık belirtilerinin oluştuğunu gözlemişlerdir (4). Eksaerbasyonlar esnasında serumda

(x) D.E.Ü. Tıp Fakültesi

Dermatoloji Ana Bilim Dalı

nöremnik esit artışının septanışı da Shimizu ve arkadaşları tarafından viral teori lehine değerlendirilmiştir (54). Rubenstein ve Ulrich, Behçet hastalarında beyinde rastlanan histopatolojik değişikliklerin diğer nörotropik viral beyin hastalıkları bulgularına benzediğini bildirmişlerdir (46). Viral hepatit gibi belirtileri immunkompleksler aracılığıyla ortaya çıkan viral infeksiyonlarda olduğu gibi Behçet hastalığında da ateş, eklem ağrıları, aft ve erythema nodosum beraberliğinin görülebilmesi, bulaşıcı viral bir ajan lehinde değerlendirilmektedir. Autozomal resesif geçişli hepatitis-B virusu yüzey antijeninin (HBsAg) Behçet'lilerde yüksek sıklıkta bulunmuş ve bu virusun etiyolojik rol oynaması ihtimalini düşündürmektedir (3). Viral infeksiyon esnasında infekte hücrelerden salgılanan interferon seviyesinin yüksekliği de, her ne kadar bu seviye bazı otoimmün hastalıklarda da yüksek ise de, viral teori lehinde ele alınmaktadır (81). Son zamanlarda viral etiyoloji açısından ele alınan bir yaklaşım da, viral antijenin vücutta kalmasından yıllar sonra hastalık oluşturabildiği "yavaş infeksiyon" mekanizmasıdır. Bu hipotezi doğrular mahiyette çalışmalar yapılmış ve Metsuda ve arkadaşları 1975 yılında retinada viral parçacıkları andıran tubuler oluşumlara rastlamışlardır (35). Günümüzde bu yapıların DNA ve RNA içermemeleri bakımından viral parçacıklar olmadığı gösterilmişse de pek çok viral hastalıkta görülmeleri dolayısıyla bunların virusların oluşturduğu yapılar şeklinde değerlendirilmesi eğilimi mevcuttur (45).

Behçet hastalığı etiyolojisinde başka mikrobiyel ajanlar da suçlanmaktadır. Çürük diş bulunması hâlinde artan ve erythema nodosum odağında da üretilmiş olan normal flora elemanı laktobasiller, suçlanan mikroorganizmalardan biridir. PAÜ, diplokokları Behçet lezyonlarında direkt ve kültürel olarak septanmış aynı ve benzer bakteriler humar souseus'da bulunarak kültürleri yapılabilmektedir (49).

Diplokokların yanı sıra leptospiralar, sporotrikoz, histoplazmoz ve koksidiodomikoz da suçlanmışlardır (49). 1977 de Yamada ve Yanese yaptıkları araştırmalar sonucunda streptokokkal antijenlerin lökosit migrasyon testine etki yaptığını belirlemişler ve streptokokkal anti -

genlerin Behçet hastalığında önemli rol oynadığını ileri sürerek infeksiyon allerjisi hipotezini savunmuşlardır (63).

İnfeksiyöz orijinleri destekleyen bu çeşitli bulguların yanı sıra bazı infeksiyon hastalıklarının seyrinde de aftların oluşması infeksiyon ihtimalinin geçerliliği lehinde değerlendirilmektedir. Kabakulak, varisella, variola, herpes zoster generalisatu ve viral hepatitis gibi viral ve ayrıca tifo, bruselloz ve diplokok sepsisleri gibi bakteriyel infeksiyonlarda da aft gelişebilmektedir (49).

Mikrobiyel ve özellikle viral etioloji şu nedenlerle reddedilmektedir (36) :

1. Gözüllü deney şahıslarında infeksiyon oluşturulmamıştır.
2. Laboratuvar infeksiyonu şeklinde bildirilmemiştir.
3. Eşler arasında bulaşıcılık bildirilmemiştir.
4. İnfeksiyon deney maymunlarında da ispatlanamamıştır.
5. Virusun yapısı şimdiye dek bildirilememiştir.
6. Son yıllarda virologların yoğun çabalarına rağmen virus izolasyonu başarılamamıştır.

Sonuç olarak eldeki bulguların mikrobiyel etiolojinin kabulü için yeterli olmadığı ve ne viral ve ne de bakteriyel bir ajanın etiolojik faktör olarak ispatlanamamış olduğu görülmektedir.

Son yıllarda Behçet hastalığının etiopatogenezinde ele alınan faktörlerden biri de çevresel faktörlerdir. Çevre koşulları ve hastalık arasındaki ilişki muhtemelen Hipokrat tarafından da gözlenmiş ve Hipokrat hastalığın endemik olduğunu belirtmiştir (50). Çevresel faktörlerin özellikle iz elementlerin vücuttaki miktarlarına etkiyerek etiopatogenezde rol oynadıkları düşünülmektedir. Araştırmalarda şu sonuçlar elde edilmiştir :

1. Behçet hastalarının dokusal tetkiklerinde belli iz element miktarlarında artış olduğu belirlenmiştir (25, 39). Yurdumuzda yapılan bu yöndeki bir araştırmada Şaşmaz ve Gürler serum bakır ve demir düzeylerinin yüksek bulunduğunu saptamışlardır (58). Krizler ve serum bakır düzeyi arasında doğru orantının mevcut olduğu da gösterilmiştir (56).

2. Behçet hastalarında belli iz elementlerin verilmesiyle şiddetli püstüldöz deri reaksiyonları meydana getirilebilmektedir. Bakır çinko ve daha az olarak arseniğe karşı bu tarz reaksiyon bildirilmiştir (39).

3. Behçet'liilerin dokusunda yüksek seviyede bulunan elementler hayvanlara verildiğinde Behçet benzeri tablolar gelişmektedir (25,40).

4. Çevre koşullarının değişmesi ile toplumdaki beklenen hastalık sıklığı değişime uğramaktadır. Hawai'de yaşayan Japonlar'da Behçet hastalığına hiç rastlanmamaktadır (23).

Çevre faktörlerinin vücuda giren iz elementlerin cins ve miktarları üzerinde etkili olabildikleri bilinmektedir. Çevre kirliliğinin Japonya'da vücuda giren iz element miktarını arttırdığı saptanmıştır (25,39,56). Ayrıca yaygın olarak kullanılmakta olan bazı maddeler de iz element alınmasına etkili olabilmektedirler. Japonya'da tarım ilaçlarında yaygın olarak kullanılan organik klor bileşiklerinin ve bakırın önemli rol oynadığı düşünülmekte ve ayrıca elektrik kablosu izolasyonunda kullanılan poliklorize bifenil de suçlanmaktadır (39). Beslenme tarzı ve besin kalitesini belirleyerek iz element absorpsiyonunda rol oynayan sosyoekonomik faktörler de çevre faktörleri arasında değerlendirilmektedirler. Protein ve kalori düzeylerinin iz element emilimine etki yaptığı da bilinmektedir.

Yapılan araştırmalar uygun genetik zeminde görülen iz element miktarı artışı ile Behçet hastalığının sıklığı arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Çevre koşulları ve Behçet hastalığının epidemiyolojik sıklığı arasındaki yakınlığın kesin olarak ortaya konması ise pek çok yeni çalışmaya ihtiyaç göstermektedir. Bugün için iz element miktarı artışının etiyolojik bir faktör mü, yoksa kronik inflamatuvar hastalıkta görülen bir sonuç mu olduğu kesinlikle anlaşılabilmiş değildir.

Koagülatif hipotez de son yıllara ait yeni bir yaklaşımdır. Behçet hastalığı ve venöz trombus arasında mevcut bulunan ilişki için şu faktörler suçlanmaktadır:

1. Hiperfibrinogenemi: Hastalığın aktif döneminde kanda fibrinojen ve ayrıca antinöfilitik globulin artışı meydana gelmektedir (10,20,57).

Ancak hiperfibrinogeneminin tromboz eğilimi olmayan başka pek çok hastalıkta da nonspesifik bir refakat belirtisi olarak görülebilmesi (21) tek başına sebep teşkil edemeyeceğini ortaya koymaktadır (26).

2. Fibrinolitik aktivite azalması: Tüm kutan vaskülitlerde lokal ve sistematik fibrinoliz bozukluğu oluşabilmekte (13). Benzer tarzda bir fibrinolitik aktivite azalması Behçet hastalığında da gösterilmiştir (12). Hecme esasında ve özellikle aktif tromboflebit hallerinde fibrinolitik aktivite bariz şekilde azalmaktadır (57). Tedavi dönemeleri aracılığıyla bu bulguları doğrulayan sonuçların alındığı da bildirilmiştir (14, 57).
3. Staz ve endotel bozukluğu : Bazı otörler fibrinolitik aktivite azalışını reddetmekte ve trombotik olayların staz ve damar endotel bozukluğu sonucu geliştiğini ileri sürmektedirler (31).

Sonuç olarak hecme döneminde görülen trombotik diatezin hiperfibrinogenemi, fibrinoliz bozukluğu, staz ve endotel bozukluğu zemininde gelişmesinin olası olduğu, ancak bu faktörlerin etiyolojik yönde bir anlam ifade etmedikleri görülmektedir.

İmmunogenetik faktörlere son zamanlarda büyük önem verilmektedir. HLA antijenleri üzerinde yapılan çalışmalar bu antijenlerle çeşitli hastalıkların sıklığı arasında ilişki bulunduğunu göstermiştir Reiter sendromunda HLA-B27, Duhring hastalığında HLA-B8, SLE'de HLA-Bw15, HLA-B13, HLA-Bw17 ve HLA-B1 antijenleri anlamlı bir sıklık göstermektedirler (48). Behçet hastalığında da benzer ilişkilerin mevcut olduğu gösterilmiştir (41).

1. Hastalık subtiplerine göre HLA antijenleri farklılık arz etmektedir (62). Okuler tipte HLA-B5, artritik tipte HLA-B27, mukokutan tipte HLA-B12 antijenleri saptanırken nörolojik tipte belli bir immunogenetik baz bulunmamaktadır.
2. HLA antijeni sıklığı yöresel farklılıklar göstermektedir: Türkiye, güney Fransa, İsrail ve Japonya'da HLA-B5 sık görülürken İngiliz Behçet'lilerinde HLA-B12 ye sık rastlanmaktadır (42).

Yapılan araştırmalar sonunda HLA sistemi ve Behçet hastalığı arasında kuvvetli bir beraberliğin var olduğu kanıtlanmış bulunmaktadır. Ancak HLA sistemiyle gözler önüne serilen immunogenetik zeminin etiyopatogenetik yönden ne anlam ifade ettiği bilinmemektedir. Ayrıca Behçet

hastalığının gelişmesi için belli bir HLA antijeninin bulunması şart teşkil etmemektedir, yeterli de olmamaktadır (64). HLA sistemi hastalığının genetik geçişini izah edebilecek özelliğe de sahip değildir. Aynı HLA tipine rağmen hastalığın familyal sıklığı bariz bulunmamaktadır.

Behçet hastalığının immunolojik yönden yapılan araştırmaları, hastalığın autoimmün veya hiperimmün bir süreç olarak mütalaa edilmesi eğilimini doğurmaktadır. Immunolojik kan bulguları özetlenecek olursa: Oshima ve arkadaşları 1963'de oral mukozaya karşı oluşan sirkülant antikorların vakaların % 42'sinde bulunabildiğini göstermiştir (43). Lehner de 1967'de fetal oral mukozaya, fetal deri ve kolon mukozasına karşı gelişen hemaglutinine edici, kompleman bağlayıcı ve presipitasyon yaptırıcı antikorları kanda saptamıştır (29). Levensky ve arkadaşları %50 vakada IgG natüründe immünkomplekslerin dolaşan kanda mevcut olduğunu tesbit etmişlerdir (32). Bazı vakalarda C9, akut dönem proteinleri, lizozimler ve B faktörünün arttığı da bildirilmiştir. Serumda gamma globulin ve IgG yüksekliğine rastlanır (6,8,44). Bazı otörler IgA yüksekliği de bildirmişlerdir (2,59). Şimada nüke önce ve sonrasında hipokomplemanemi geliştiğini belirlemiştir (53). Başka otörlerce de klasik kompleman aktivasyonuna uyacak tarzda C1, 2, 3 ve 4 azalması meydana geldiği saptanmıştır.

Dokudan elde edilen immunolojik bulgulara gelince:Şimizu isiyis denatüre edilmiş hüman gamma globulin ile intrakutan enjeksiyon uygulamış ve geç reaksiyon gözlemiştir (55). Lehner 1972'de bazı vakalarda aftöz lezyonların spinal hücre sitoplazmalarında IgG ve IgM çökmesi göstermiştir (31). Azizerli, Seylan ve Boran patergi müspetliği sahasından yaptıkları tetkiklerde 24 vakanın 8'inde epidermal, dermal ve dermoepidermal sınırda IgG ve C birikimi saptamışlardır (6). Daha pek çok otör damar, damar çevresi ve subepidermal olarak Ig ve C mevcudiyeti göstermişlerdir (33, 34, 61, 18). Polimorfonükleer lökosit kemotaksisi artışının hastalık patogenezinde önemli rol oynadığını ileri süren otörler kemotaksi artışı bildirmişlerdir (17, 36). Ancak kemotaksi artışı tüm otörlerce doğrulanmamaktadır (1).

Sellüler hipersensitivite ile ilgili olarak da muhtelif bulgular elde edilmiştir. Oral mukozaya epitelinin auto-antigenik olarak hücresel immünite üzerine yaptığı katkı edilmektedir. Preülseröz genital lezyo-

nuna sit homojenize doku materyali intrakutan olarak verilirse geç tip reaksiyonun oluştuğu görülmektedir (27).

T lenfosit proliferasyonu ile ilgili değişiklikler de saptanmıştır. HAIM, T lenfositlerde artış bildirmiş, Graykowski de aft inişyal döneminde lenfositler bir infiltrasyon oluştuğunu göstermiştir (22,19). Supressör T lenfositlerde ise azalma olduğu saptanmıştır (28).

Oral mukozanın homojenitesinin lenfositlerde transformasyona yol açtığı da bilinmektedir. Lenfositler antikor yapıcı lenfoblastik hücrelere dönüştükleri gibi sitotoksik etki gösteren T lenfositlerine de dönüştüklerdir (47). Aftlı hastaların periferik lenfositlerinin in vitro olarak normal epitel karşı sitotoksik etki gösterdiği saptanmıştır (15). Sitotoksik lenfositlerin hastalık aktivitesi ile ilgili oldukları tespit edilmişse de bunlara vakaların ancak bir kısmında rastlanabilmektedir. Bu transforme T lenfositlerde yapısal değişiklikler meydana geldiği elektron mikroskopu çalışmalarıyla ortaya konmuştur. Bu hücrelerde Sázary hücresine uyar tarzda serebriform nukleus bulunmaktadır (24).

Sonuç olarak, iltihabi infiltrattaki hücreler incelendiğinde sürecin otoimmün olması ihtimali kuvvet kazanmaktadır. Hastalığa yol açan immunopatolojik informasyonun nücrel yolla iletildiği ve sürecin progresyon ve generalizasyonunun sellüler otoallerjik geç reaksiyon ile oluştuğu ileri sürülmektedir (26). Ancak bazı otörler sellüler olayların sekonder olduğunu ve sellüler bulguların, hastalığı otoimmün bir süreç saymak için yeterli olmadığını ileri sürmektedirler. O'DUFFY aft oluşumu için vaskülitin şart olduğunu iddia etmektedirler (40). Gerçekten de komplemana bağlı olmaksızın gelişen lenfositotoksisite sabit bir bulgu değildir ve ancak bazı vakalarda gösterilebilmektedir. Ancak vaskülit de bazı vakalarda saptanabilen sabit olmayan bir bulgudur (11,22).

Otoimmün hastalıklar antijen ve antikorun devamlı yapıldıkları ve devamlı olarak immunkompleks içeren SLE, RA ve Pemphigus gibi hastalıklardır (50). Bu açıdan değerlendirildiğinde Behçet hastalığının otoimmün hastalık kriterlerini tam olarak karşılamadığı görülür. Behçet

hastalık için spesifik olmadıkları gibi hastalık aktivitesi ve antikor titresi arasında da ilişki yoktur (30). Diğer otoimmün hastalıklarda rastlanan tipte otoantikorlar şimdiye kadar Behçet hastalığında bildirilmemiştir. Görüldüğü gibi Behçet hastalığı daha çok antijenin kısa süre etki yaptığı erythema multiforme, erythema elevatum diutinum ve lepra gibi otoimmün olmayan transitorik immunkompleks hastalıklarına (60) benzenektedir.

Behçet hastalığı immunolojik yönden zengin ve sabit bulgulu bir hastalık değildir. Immunolojik bulgular ancak bazı vakalarda müspet bulunmaktadır. Ürneğin, oral mukozaya karşı gelişen antikor Behçet'lilerin ancak %50'sinde görülürken sağlam kişilerde de müspet olabilmektedir. Dokudaki immunkompleksler de yine ancak bazı vakalarda görülmektedir. Görüldükleri vakalarda da bu doku ve kan immunkompleksleri miktar yönünden hiç bir zaman immunkomplekslerin kesin rolü olduğu kabul edilen bir SLE' de olduğu gibi yüksek seviyelerde bulunmamaktadır. Bu cılız ve sabit olmayan immun bulguların Behçet hastalığının etiopatogenezinde ne tarzda bir rol oynadıklarını anlamak mümkün değildir. Hatta immun bulguların epifenomenal olduklarını ileri sürmek dahi mümkündür.

Behçet hastalığı üzerinde yapılan tüm araştırmaların sonuçları beraberce değerlendirildiğinde hastalığın etiyolojisi ve patogenezini kapsayabilecek tek bir hipotezin mevcut bulunmadığı görülür. Tek hipotezin yeterli olmayacağı anlaşıldıktan sonra hipotezlerin bağdaştırılması düşünülmüş ve böylelikle karma hipotezler ortaya atılmıştır. Günümüzde en geçerli olduğu kabul edilen karma hipotez bir triad oluşturmakta ve mikrobiyel, immunogenetik ve otoimmün hipotezlerden meydana gelmektedir (5).

Bu karma hipoteze göre (Tablo:1) mikrobiyel organizmalar (bakteri veya virüsler) mukozada hasar meydana getirirler. Mukoza hasarı sonucu mukozal antijenler serbestleşir. Immunogenetik predispozisyonu olan kişilerde mukozal antijenine karşı otosensibilizasyon (sellüler ve humoral) meydana gelir. Bu arada mukozal epitel ve mikroorganizmalar arasında mevcut bulunan çapraz antijenik aktivite de (31) rol oynamaktadır. Mikroorganizmalar ve primer olarak antijenik olmayan hücre membran komponentlerine karşı antikor yapılır ve bu antijenik beraberlik otoimmün olaylara yol açmış olur (25). Sitotoksik lenfositler



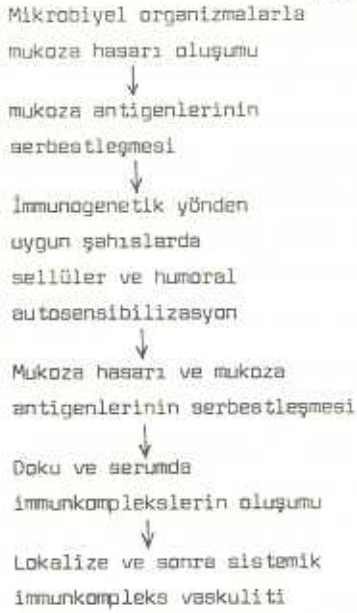
epitel yıkımı oluştururlar. Yeniden mukoza antijenleri serbestleşir. Antijenler antikorla immunkompleksler meydana getirir ve bu dönemde immunkompleksler doku ve serumda gösterilebilir. Önce lokalize ve sonra sistematik semptomlar veren immunkompleks vaskuliti ortaya çıkar (5).

Şimdiye kadar elde edilmiş bulunan laboratuvar bulgu ve klinik belirtiler bu yaklaşım ışığında etiopatogenetik açıdan kısmen de olsa yerlerini bulabilmektedir. Bu karma hipoteze göre kanımca en enteresan taraf aftın durumudur. Bu hipoteze göre 3 ayrı aftın gelişimi imken dahilindedir: 1. aft: Bu aft aynen Rednar-aftında olduğu gibi mikrobiyel organizmalara bağlı olarak fokal epitelyal nekroz (49) tarzında gelişebilir. 2. aft: Bu aft sitotoksik lenfositlerin etkisiyle oluşabilir. 3. aft: Bu aft da immunkompleksler aracılığıyla gelişebilir. Bu tarz bir yaklaşımın aftlarda yapılan ve farklı sonuçlar veren araştırmalar konusuna da kısmen açıklık getirdiği görülmektedir.

Karma hipotez ışığında ve şimdiye dek elde edilmiş bulunan çelişkili bulgular karşısında (çelişkili virus veya bakteri mevcudiyeti, interferon seviyesi, polimorfa-nükleer kemototaksisi artışı, paterji müspetliği, immunkomplekslerin kan ve dokuda bulunuşu, vaskülit, fibrinolitik aktivitede azalma, hipokomplemanemi, sitotoksik lenfosit mevcudiyeti ve çeşitli immunglobulinlerin yüksekliğine ait bulgular) şöyle bir sonuca varmak kanımca mümkün olmaktadır:

Bulgulardaki çelişki, hastalığın tipolojik ve de özellikle dönemsel değerlendirme parametrelerinin yetersiz olmasından kaynaklanmaktadır. Ancak standart parametrelerin bulunabilmesi halinde laboratuvar ve klinik bulgular tam bir uyum ve anlam kazanabileceklerdir.

TABLO 1:  
KARMA HİPOTEZ



## LİTERATÜR

1. Abdulla, Y.H., Lehner, T.: The effect of immun complexes on the chemotaxis in Behçet's syndrome and recurrent ulcers. In: Lehner, T. et al. (Eds): Behçet's syndrome. London: Academic (1979).
2. Akkaya, S., Laleli, Y.: Behçet sendromlu ve lichen planuslu hasta serumlarında antikor karakterlerinde metabolik inhibitör mevcudiyeti. VI. Ulusal Dermatoloji Kongresi. Mersin, 1976.
3. Aksungur, P.: Behçet'lu hastalarda HBsAg ve HBsAb'nin bulunması. VI. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Mersin, 1976.
4. Alm.L., Öberg, L.: Behçet's syndrome. Nord Med. 25, 603 (1945)
5. Auböck, J.: Chronisch rezidivierende Aphten, Morbus Behçet. Schrifttum und Praxis 14, 139 (1983).
6. Azizerli, G., Saylan, T. et al.: Behçet hastalığında major immunglobulinler, direkt ve indirekt immunfluoresans yöntemiyle immunglobulinlerin araştırılması. VIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Bursa, 1980.
7. Behçet, H.: Über rezidivierende, aphtöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. Derm. Wschr. 105, 1152 (1937)
8. Bisson, M., Amor, B. et al.: Articular manifestations of Behçet's syndrome. Brit. J. Derm.
9. Braun: Zur Virusgenese des Syndroms. Derm. Wschr. 107, 1177 (1938).
10. Chajek, T., Fainaru, M.: Behçet's disease: Report of 41 cases and a review of the literature. Medicine 54, 179 (1975).
11. Divatte, J., Belaich, S.: Histopathologie des aphtes cutanés au cours du syndrome de Behçet. Ann Derm. Syph. 103, 135 (1976).
12. Cunliffi, W.J., Menon, I.S.: Treatment of Behçet's syndrome with phenformin and ethyloestrenol. Lancet 1, 1239 (1969).
13. Cunliffi, W.J., Menon, I.S.: Association between cutaneous vasculitis and decreased blood fibrinolytic activity. Brit. J. Derm. 84, 99 (1971)

14. Cunliffe, W.J., Roberts, B.E. et al.: Behçet's syndrome on oral fibrinolytic therapy. *Brit. Med. J.* 2, 486 (1973).
15. Dolby, A.E.: Recurrent aphthous ulceration. Effect of sera and peripheral blood lymphocytes upon oral epithelial tissue culture cells. *Immunology* 17, 709 (1969).
16. Evans, H.D., Pallis, A. et al.: Involvement of nervous system in Behçet's syndrome. Report of three cases and isolation of a virus. *Lancet* 2, 349 (1957).
17. Fordnam, J.N., Davies, P.N. et al.: Polymorphonuclear function in Behçet's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 41, 421 (1982)
18. Gamble, C., Wiesner, K. et al.: The immunocomplex pathogenesis of glomerulonephritis and pulmonary vasculitis in Behçet's disease. *Am. J. Med.* 66, 1031 (1979).
19. Graykowski, E.A., Barile, M.F. et al.: Recurrent aphthous stomatitis: clinical, therapeutic, histopathologic and hypersensitivity aspects. *J. Amer. med. Ass.* 196, 637 (1966).
20. Haim, S., Sobel, J.D. et al.: Thrombophlebitis. *Acta Derm. Venereol.* 54, 299 (1974)
21. Haim, S.: Behçet's disease: Etiology and treatment. *Dermatologica* 150, 163 (1975)
22. Haim, S.: The pathogenesis of lesions in Behçet's disease. *Dermatologica* 158, 31 (1979)
23. Hirohata, T. et al. : Prevalence of Behçet's syndrome in Hawaii. *Hawaii Med.J.* 34, 244 (1975)
24. Honma, T., Saito, T. et al. : Intraepithelial atypical lymphocytes in oral lesions of Behçet's syndrome. *Arch. Derm.* 117, 83 (1981)
25. Hori, Y., Miyazawa, S. et al. : Behçet hastalığında dokuların ultrastruktürel X-ışın mikroyanalizi. İstanbul Tıp Kurultayı Uluslararası Behçet hastalığı sempozyumu, İstanbul, 1977
26. Hornstein, O.P.: Orale Schleimhautaffektionen. In: Korting, G.W. (Hrsg): *Dermatologie in Praxis und Klinik*, Bd. 3. Stuttgart: Thieme (1979)

27. Katzenellenbogen, I., Feuermann, E.J.: Beitrag zum Morbus Behçet. *Hautarzt* 16, 13 (1965).
28. Kotani, H., Sakane, T.: A partial loss of T4 cell populations in patients with Behçet's disease. International Conference on Behçet's disease, Tokio, 1981.
29. Lehner, T. : Behçet's syndrome and autoimmunity. *Brit. Med. J.* 1, 465 (1967)
30. Lehner, T. : Autoimmunity in oral disease with special reference to recurrent oral ulceration. *Proc. Roy. Soc. Med.* 61, 315 (1968).
31. Lehner, T. : Immunologic aspects of recurrent oral ulcers. *Oral Surg.* 33, 80 (1972)
32. Levensky, R.J., Paganelli, R? et al.: Immune complexes and their characterisation in Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. In Lehner, T. et al. (Eds) : Behçet's syndrome, London: Academic 1979
33. Luderschmidt, C., Wolff, H.H. et al. : Aphten: Histologische, immunofluoreszenz-und immunelektronenmikroskopische Studie zur Pathogenese. *Hautarzt* 32, 364 (1981).
34. Maciejewski, W., Bandmann, H.J.: Immuncomplex vasculitis in a patient with Behçet's syndrome. *Arch. Derm. Res.* 264, 253 (1979).
35. Matsuda, H., Aniga, K. et al. : Tubular structures in the retina of patients with Behçet's disease. *Jap. J. Opht.* 19, 261 (1975).
36. Matsumara, N., Mizushima, Y.: Leucocyte movement and colchicine treatment in Behçet's disease. *Lancet* 2, 813 (1975).
37. Mitrovic, D., Kahn, M.F. et al. : Étude en microscopie-électronique des inclusions presentes dans les cellules de type macrophagique du liquid synovial au cours d'un cas de syndrome de Behçet. *Sem. Hôp. Paris* 44, 2527 (1968).
38. Nasemann, T. : Viruskrankheiten der Haut, der Schleimhaeute und des Genitales. Stuttgart: Thieme (1974).
39. Nishiyama, S. : Die habituelle Aphte und der Morbus Behçet. *Dtsch. Derm.* 8, 531 (1977).

40. O'Duffy, J.D.: Summary of International Symposium on Behçet's Disease. *J.Rheum.* 5,229 (1978)
41. Ohno, S., Nakayama, E. et al.: Specific histocompatibility antigens associated with Behçet's disease. *Am.J.Opht.* 80,636 (1975)
42. Ohno, S. et al.: Close association of HLA-B5 with Behçet's disease. In: Silverstein et al.(Eds): *Immunology and immunopathology of the eye.* Paris: Masson (1979)
43. Oshima, Y., Shimizu, T. et al.: Clinical studies on Behçet's syndrome. *Ann. Rheum.Dis.* 22,36 (1963)
44. Palalı, Z., Tunalı, Ş. et al.: Behçet'li hastalarda bazı laboratuvar bulguları ve tedavi ile ilişkileri. VI. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Mersin, 1976.
45. Pincus, T.: Studies regarding as possible function for viruses in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arch. Rheum.* 7,847 (1982).
46. Rubinstein, L.J., Ulrich, H.: Meningoencephalitis of Behçet's disease. Case report with pathological findings. *Brain* 86, 151 (1963)
47. Saito, T., Honma, T. et al.: Auto-immune mechanisms as a probable aetiology of Behçet's syndrome. An electronmicroscopic study of the oral mucosa. *Virchows Arch. path. Anat.Abt.A.* 353,261 (1971)
48. Schöpf, E.: Immunologie, In: Korting, G.W.(Hrsg): *Dermatologie in Praxis und Klinik*, Bd.1.Stuttgart: Thieme (1980)
49. Schuermann, H.Greither, A. et al.: *Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen.* München: Urban-Schwarzenberg (1966)
50. Schulze, E. : Morbus Behçet. *Dtsche Med. Wschr.* 12, 469 (1958)
51. Sezer, N.: Isolation of a virus as cause of Behçet's disease. *Am.J. Opht.* 36,301 (1953)
52. Sezer, N.: Further investigations on the virus of Behçet's disease. *Am.J.Opht.* 41,41 (1956)
53. Shimada, K., Kogure, M. et al.: Reduction of complement in Behçet's disease and drug allergy. *Med. Biol.* 52, 234 (1974)

54. Shimizu, T., Kagami, T. et al.: Clinical studies on Behçet's syndrome: With special reference to epidemiology and attack predisposing factors. *Naika* 12, 526 (1963)
55. Shimizu, T.: Clinical and immunological studies on Behçet's syndrome. *Folia opt. Jap.* 22, 801 (1971)
56. Shimizu, T. et al.: Behçet hastalığında serum bakır değerlerinde değişmelerle göz hecmeleri arasındaki ilişki. İstanbul Tıp Kurultayı Uluslararası Behçet hastalığı sempozyumu, İstanbul, 1977.
57. Sobel, J.D., Tabori, S. et al.: Fibrinolysis and thrombosis in Behçet's disease. *Dermatologica* 148, 93 (1974)
58. Şağmaz, R., Gürler, A.: Behçet hastalığında iz elementler. VIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Bursa, 1980
59. Tunçbay, T., Er, S. et al.: Psikiyatrik özellikleri olan bir nöro-Behçet vakası. *Ege Üniv. Tıp Fak. Mecmuası* 16, 181 (1977)
60. Ueki, H., Meurer, M.: Immunkomplexe in der Dermatologie heute. Eine kritische Bestandsaufnahme. *Hautarzt* 34, 371 (1983)
61. Van Hale, H.M., Rogers, R.S. et al.: Immunofluorescence microscopic studies of recurrent aphthous stomatitis. *Arch. Derm.* 117, 779 (1981)
62. Wray, D.: Behçet's syndrome. In: Maddin, S. (Ed): *Current dermatologic therapy*. Philadelphia: Saunders (1982).