

BEHÇET HASTALIĞININ İMMUNKOMPLEKS DERMATOZLARI ARASINDAKİ YERİ

GÜNEŞ, A.T.

ÖZET: Aktif dönemdeki 20 Behçet hastası ve 20 kişilik kontrol grubunda yapılan "Histamine Trap" testini izleyen 5. saatte yapılan biyopsilere ait materyal immunofluoresens yöntemi ile incelenmiş ve araştırma grubunda 14 (%70) vakada immunreaktan ve/veya fibrin birikimi belirlenmiş, IgM, fibrin ve toplam birikim kıyaslanmasında istatistikman anlamlılık saptanmış, bu sonuçlar ışığında Behçet hastalığının transitorik immunkompleks dermatozu olarak değerlendirilebilirliği tartışılmıştır.

ZUSAMMENFASSUNG: Ali Tahsin GÜNEŞ, Die Bedeutung der Behçetschen Erkrankung als eine Immunkomplexdermatose, Dokuz Eylül Universität-Medizinische Fakultät Dermatologische Abteilung.

Das Biopsiematerial der 20 Behçet-Patienten, die sich in der aktiven Krankheitsphase befinden und der 20 patienten kontrollgruppe wurde 5 stunden nach dem "Histamine-Trap"-Test durch Immunofluoreszenz untersucht. In der Krankengruppe wurden bei 14 (70%) Patienten Ablagerungen von Immunkomplexen und/oder Fibrin festgestellt. Die statistischen Vergleiche der Ablagerungen von IgM, Fibrin und der Gesamtablagerung zeigten signifikante Resultate, weshalb Behçetsche Erkrankung als eine transitorische immunkomplexdermatose angenommen werden konnte.

Anahtar sözcükler: Behçet hastalığı-Histamine Trap Testi-Transitorik Immunkompleks Dermatozu.

Schlüsselwörter: Behçetsche Erkrankung-Histamine Trap-Test-Transitorische Immunkomplexdermatose.

GİRİŞ: Behçet hastalığı etiyoopatogenezinde immunkomplekslerin yer aldığı ileri sürülen bir dermatozdur. 1937 yılında Halusi Behçet tarafından yapılan ilk tanımlanmasından bu yana (1), Behçet hastalığının etiyoopatogenezini ile ilgili pek çok hipotez ileri sürülmüşse de halen kesin bir sonuç varılmamıştır (2).

Etiyolojide ilk suçlanan etken virus olmuştur da (3) virüsün kesin izolasyonu günümüze dek başarılammıştır (4). Ayrıca laktobasiller, diplokoklar, leptospiralar, histoplazmoz, koksidiidomikoz, sporotrikoz ve streptokoklar da etiyoopatolojik yönden üzerinde durulmuş bulunan etmenlerdir (5).

Çevre koşulları ve hastalık arasındaki ilişki üzerinde de durulmaktadır. Bu özelliğe Hipokrat tarafından da değinilmiş ve hastalığın endemik özellikte olduğuna dikkat çekilmiştir (6). Son yıllarda Japonya araştırmacıları çevresel faktörlere bağlı olarak, özellikle iz elementlerin vücuttaki miktarlarının etkilendiğini ve bunun etiyoopatogenezde rol oynadığını ileri sürmektedirler (7,8,9).

Bunların yanında koagülopatik (10) ve immunogenetik hipotezler de (11) çeşitli araştırmacılarca desteklenmektedir. Ancak tüm hipotezler gibi bunlar da hastalığın etyopatogenezinin izahında yeterli olamamaktadır.

Bebçet hastalığı ile ilgili immunolojik araştırmaların sonucunda, hastalığın hiperimmün ya da otoimmün bir proses olabileceği gerçeği ile karşılaşılmıştır. 1963'de Oshima ve arkadaşları oral mukozaya karşı gelişen sirkulan antikorların 742 vakada belirlenebildiğini bildirmişlerdir (12). 1967'de Lehaer kanda fetal deri ve oral mukozaya karşı gelişen antikorları saptamıştır. (13). 1974'de Skizizu hecmelerin öncesi ve sonrasında hipodermianemi geliştiğini göstermiştir (14). 1979'da Levensky ve arkadaşları kanda E50 olguda immunglobulin G natürlü antikorlar belirlemiştir (15). Bunların yanında dokudan elde edilen immunolojik bulgu ar da mevcuttur. 1972'de Lehaer bazı olguların aftlarında epidermal immunglobulin G ve H belirlemiştir (16). 1980'de Arizerli ve arkadaşları paterji reaksiyonu alanlarında 24 olgunun 8'inde çeşitli kutan lokalizasyonda immunglobulin G ve kompleman birikimi olduğunu göstermiştir (17). Bunlardan başka daha pek çok araştırmacı Bebbçet hastalığına alt lezyonlarda immunglobulin ve kompleman birikimlerinin bulunduğunu belirlemişler ve müspet sonuçlar ancak bazı vakalarda belirlenebiliyorsa da, genelde hastalığın tip III allerjik reaksiyon natüründe olduğuna dikkat çekmişlerdir (12,18,19,20).

Günümüzde Bebbçet hastalığındaki etyopatogenezin izahını mevcut bilgi birikimlerini yorumlayarak kısmen de olsa yapabilmek bir karma hipotez geliştirilmiştir (21). Bu hipotez mikrobiyel, immunogenetik ve otoimmün hipotezleri kapsayan bir triad oluşturmaktadır. Bu hipoteze göre mikrobiyel organizmalar mukozal hasar oluşturmakta, mukozal antijenler serbestleşmekte, immunogenetik dispoziyonu olanlarda bu antijenlere karşı sellüler ve hümorale duyarlık gelişmekte, antikor oluşmakta, sitotoksik limfositler epitel yıkımına yol açmakta ve yeniden serbestleşen antijenler antikor ile karşılaşarak immunkompleksler oluşturmakta ve vaskulit meydana gelmektedir.

Literatürde immunkomplekslerin ancak bazı vakalarda belirlenebilmiş olması nedeniyle Bebbçet hastalığında da aynı klasik Arthus fenomeninde olduğu gibi yalnızca geçici süre belirlenebilen immunkomplekslerin bulunabileceği düşünülerek yalnızca paterji müspetliği olan, yani aktif dönemde bulunan vakalarda Braverman ve arkadaşları tarafından önerilmiş olan ve lökositiklastik vaskülitlerde klinikman sağlam deri alanlarındaki damarlarda immunkompleks birikimleri belirlenmesini sağlayan "Histamine Trap" yöntemiyle (22) Bu çalışmaya dahil edilen Bebbçet hastalarının sağlam deri alanlarında immunkomplekslerin tespitine çalışılmıştır.

Son yıllarda Bebbçet hastalığı üzerinde yapılan araştırmaların çoğu patogeneze yönelik olmaktadır. Bu çalışmada da Bebbçet hastalığının patogenezi hedef alınmış ve hastalığın, bir immunkompleks dermatozu olarak değerlendirilebilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL: Araştırma grubuna, Bebbçet Hastalığı Polikliniğimizde daha önceden klasik kriterlere göre (23) kesin Bebbçet hastalığı tanısı konmuş bulunan ve yaşları 19 ila 54 arasında değişen (Yaş ortalaması 32,05) ve 3 aydır herhangi bir tedavi görmeyen 7 kadın ve 11 erkek hasta alınmıştır.

Patergi reaksiyonunun müspet olduğu dönemlerde bulunması ön şartıyla araştırma grubuna dahil edilen bu hastalarda, araştırma sırasında patergi pozitifliği %100, oral aft %85, genital alserasyon %30, eritema nodosum %50, Behçet püstülü %30, iridosiklit %15, uveit %10, artral tutuluş %10 ve plörezi %5 sıklıkta belirlenen klinik bulguları teşkil etmişlerdir (Tablo 1).

Kontrol grubu olarak seçilen 20 olgu ise, Behçet hastalığı ve başkaca bir vaskulit anamnezi ve bulguları bulunmayan, muhtelif dermatozları olan yaşları 17-85 arasında değişen (Yaş ortalaması 41,45) 10 erkek ve 10 kadın hasta olarak belirlenmiştir.

METOD: Hastaların önkollarına intradermal olarak 0,05 mg histamin fosfat solusyonu injeksiyonu yapılmış ve 5 saat sonra zımba biyopsisi yöntemiyle uygulama alanından, lidokain hidroklorür lokal anestezisi altında 4 milimetre çapta parça alınmış ve direkt immünofluoresens incelemeye tabi tutulmuştur. BULGULAR: Kontrol grubunu oluşturan vakaların hiçbirinde immünofluoresens tetkiklerinde immünglobulin, kompleman 3 veya fibrin birikimi saptanmazken, araştırma grubunda 14 vakada (%70) immünglobulin, kompleman 3 veya fibrin birikimi belirlenmiş, 6 vakada ise (%30) birikime rastlanmamıştır (Tablo 2).

Immünofluoresens ile belirlenen birikimler 1., 2., 5., 7., 9., 10., 12., 14. ve 17. vakalarda dermoepidermal sınırda band tarzı veya granular biçimde; 7., 10., 12., 13., 15., 16., 20. vakalarda perivaskular alanda; 13. vakada globular ve 4. vakada geografik biçimde olmak üzere dermal lokalizasyonda belirlenirken, 1., 7., 10. ve 12. vakalarda hem dermoepidermal ve hem de perivaskular yerleşimli olarak saptanmıştır.

Araştırma grubuna ait olan ve Fischer kesin ki kore testine göre $p > 0,05$ bulunarak istatistikman anlamsız olarak değerlendirilen birikim kıyaslamaları IgA ($p=0,246$), IgG ($p=0,501$) ve C_3 ($p=0,115$) ile ilgili olup, IgM ($p=0,02$), fibrin ($p=0,01$) ve toplam birikim ($p=0,000001$) kıyaslamaları $p < 0,05$ bulunarak istatistikman anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Vaka	Cinsi	Patergi	Aft	Genital ulserasyon	Eritoma nodusum	Behçet püstül	Göz	Eklem	Akciğer
1	E	+	-	-	+	-	-	+	-
2	E	+	-	-	-	-	+	+	-
3	E	+	+	+	+	-	-	-	-
4	K	+	+	-	+	-	-	-	-
5	K	+	+	+	+	-	-	-	-
6	E	+	+	-	+	-	-	-	-
7	E	+	+	+	-	-	-	-	-
8	E	+	+	-	+	+	-	-	-
9	K	+	+	-	-	-	-	-	-
10	E	+	+	-	-	+	-	-	-
11	E	+	+	-	-	-	+	-	-
12	E	+	-	-	-	+	+	-	-
13	K	+	+	-	+	-	-	-	-
14	K	+	+	+	-	-	+	-	-
15	E	+	+	-	-	+	+	-	-
16	K	+	+	-	+	-	-	-	-
17	K	+	+	+	-	-	-	-	-
18	E	+	+	-	+	-	-	-	-
19	E	+	+	-	-	+	-	-	+
20	E	+	+	+	+	+	-	-	-

Tablo 1:

Vaka	IgA	IgG	IgM	C	Fibrin
1	-	-	-	-	+
2	-	-	-	-	+
3	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	+
5	-	-	+	-	-
6	-	-	-	-	-
7	+	-	-	+	-
8	-	-	-	-	-
9	-	-	+	-	-
10	-	-	-	-	+
11	-	-	-	-	-
12	-	-	+	+	-
13	-	-	+	-	+
14	-	-	-	+	+
15	-	-	-	-	+
16	-	-	-	-	+
17	-	-	+	-	-
18	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	-
20	+	+	-	-	-

TARTIŞMA

Patergi reaksiyonu, intradermal fizyolojik serum veya histamin injeksiyonunu izleyen 24-48 saat içerisinde, uygulama yapılan yerde eritematopapuloz veya eritematopapulopustuloz bir lezyonun oluşumu şeklinde tanımlanmaktadır (24,25). Patergi reaksiyonu Behçet hastalığının en tipik bulgusu olup, hastalığın aktif dönemini göstermekte, inaktif dönemlerde ise bu reaksiyona rastlanmamaktadır (26). Paterginin diğer bir özelliği de, lezyonunun immunolojik ve histopatolojik bulgular açısından diğer Behçet hastalığı lezyonlarının bulgularıyla benzerlik arz etmesidir (27). Paterginin ve diğer klinik belirtilerin Arthus fenomeni benzeri bir reaksiyon sonucu gelişen immunkompleks vaskülitli lezyonları olduğu ileri sürülmektedir (28,29). Bu çalışmanın yönteminde yer alan intradermal histamin uygulaması da histaminli bir patergi testinden başka bir şey olmayıp, coombs ve Gell'in tip III allerjik reaksiyonunun ceryan edeceği bir sağlam deri alanı değİ sikliği niteliğİnal tasımlanmaktadır.

Hayvanlardaki klasik Arthus fenomeni immunkompleks reaksiyonu için en tipik örneğİ oluşturmaktadır. Aktif ve pasif deneysel Arthus reaksiyonlarında immunkompleks birikimlerine damar duvarı, perivasküler alan, kollagen lif araları, perifolikular alan, dermoepidermal alan, yağ dokusu ve epidermal interstİllüler alan gibi farklı lokalizasyonlarda rastlanabilmektedir. Immunkomplekslerin deride bu denli farklı lokalizasyonlarda bulunması, antijen ve antikorun natürüne, miktarına, derinin mikrosirkülasyon özelliklerine ve diğer lokal anatomik faktörlere bağılı olmaktadır. Çalışma grubu vakalarında immunkomplekslerin yukarıda belirtilen farklı lokalizasyonlarda tespit edilmesi de Behçet hastalığında Arthus tipi reaksiyonu varlığını kanıtlayan bir bulgu niteliğindedir. Arthus fenomeni antikor konsantrite olarak intradermal, antijen ise seyreltik olarak intravenöz verilecek olursa immunkompleksler daha çok damar duvarında izlenmekte; intradermal verilen antikor seyreltik, intravenöz verilen antijen konsantrite olursa immunkompleksler damar duvarı dışında da çökmektedir. Her iki halde de, hem deri ve hem de dolaşımında bulunan immunkompleksler yalnızca bir kısa süre zarfında belirlenebilmektedir (30). Arthus benzeri reaksiyonla oluştuğİ kesin olan Henoch Schönlein purpurası, allerjik vaskülit, nodular vaskülit, urtikaryal vaskülit, eritema elevatum diutinum ve romatik vaskülit gibi vaskülitlerde antikor, kompleman ve antijenik unsurlar deriden çok çabuk elimine edildiklerinden, bunları yalnızca erken dönemde belirlemek mümkün olmaktadır (31,32,33). Behçet hastalığında da lezyonların Arthus fenomeni benzeri bir mekanizmayla oluşması, immunkomplekslerin neden ancak belli hastalık dönemlerinde belirlenebildiğİİnal izah etmektedir. Pek çok araştırıcı, hastalığın gösterdiğİ dönemsel özellikler nedeniyle, ancak bazı vakalarında müspet sonuçlar elde edebildikleridir (15,16,17). Bu durum Behçet hastalığının potansiyel patogenezinin anlaşılmasına zorlaştırmış, geç fazlarda ve inaktif dönemlerde yapılan araştırmalar negatif sonuçlar vererek araştırmacıları yıldırmıştır (22,25).

Immunkompleksler aracılığİ ile oluşan dermatozların immunkompleks dermatozları adı verilmekte olup sistemik lupus eritematodes, allerjik vaskülit ve eritema romatikum bu dermatozların tipik örneklerini oluşturmaktadır. Bunlardan sistemik lupus eritematodesle immunkompleksler doku ve kanda sürekli olarak belirlenebildiğİİnden, bu ve benzeri hastalıklar

"persistan immunkompleks dermatozu" olarak değerlendirilmektedir. Ueki ve Meurer immunkompleks dermatozlarını şu şekilde sınıflamışlardır (34):

1. Persistan immunkompleks dermatozları:
Sistemik lupus eritematodes, diskoid lupus eritematodes, romatoid artrit, pemfigus, pemfigoid, Dühring hastalığı.
 2. Transitorik immunkompleks dermatozları:
Henoch-Schönlein purpurası, nodular vaskulit, allerjik vaskulit, urtikaryal vaskulit eritema multiforme, ilaç eksantemleri, romatik eritem, infeksiyon dermatozları (sifilis, lepra...).
 3. Fakultatif immunkompleks dermatozları :
Rosacea, psoriasis, sarcoidosis, lichen ruber planus ...
- Transitorik tipteki immunkompleks dermatozlarında süreklilik göstermeyen, yalnızca belli hastalık fazlarında belirlenebilen immunkomplekslerin varlığı söz konusudur. Arthus reaksiyonu bu tip dermatozların oluşum mekanizmasını temsil etmektedir. Antigenin organizmada sadece kısa süre için rol oynadığı infeksiyonlar ve ilaç allerjilerinin transitorik dermatozların en karakteristik örnekleridir. Behçet hastalığının da, literatür bilgileri ve bu çalışmanın bulguları göz önüne alındığında, transitorik immunkompleks dermatozlarıyla ilgili tüm özelliklere sahip olduğu görülmektedir.

Deride immunkompleks birikimlerinin saptanmasında, esasında hem antigenin, hem antikorun, hem de bağlanan komplemanın ispatlanması gereklidir. Ancak antigenin identifikasyonu çok zor olduğundan, antikor ve komplemanın eş zamanda ve aynı lokalizasyonda bulunması durumu, immunkomplekslerin mevcudiyetinin kabul edilmesi için yeterli görülmektedir (34). Durum böyle iken, komplemanın tek başına saptanması da immunkompleks vaskulitinin varlığını göstermek açısından yeterli kabul edilebilmektedir (35). Ayrıca fibrinin de immunkompleks vaskulitinin varlığını gösteren önemli bir bulgu olarak, immunreaktanlar kadar değerli olduğu bildirilmektedir (22,27). Araştırma grubu vakalarında elde edilen sonuçlar bu yönlere değerlendirildiğinde, iki vakada immunglobulin ve kompleman beraberliği, dört vakada immunglobulin, bir vakada immunglobulin ve fibrin beraberliği, 1 vakada kompleman ve fibrin beraberliği, 6 vakada ise yalnızca fibrin beraberliği görülmekte ve bu birikimlerin bir immunkompleks vaskuliti için geçerli olan birikimleri uygun olduğu gözlenmektedir. Bu çalışmanın bulguları, aynı zamanda literatürdeki benzer tek çalışmayı oluşturan Jorizzo ve arkadaşlarının çalışmasının (36) sonuçlarının da büyük ölçüde uymaktadır. Yalnızca fibrin saptanan vakalar Jorizzo ve arkadaşlarının %20 sıklıkta bulunurken, bu oran bu çalışmada %30 olarak tespit edilmiştir. Immunglobulin G, M ve kompleman bulguları arasında da uyum bulunmaktadır. İki çalışma arasındaki belirgin bulgu farklılığı, bu çalışmada iki vakada (%10) immunglobulin A belirlenmesidir. Jorizzo ve arkadaşlarının çalışmalarında (36) vaka sayısının azlığı nedeniyle karşılaştırmadaki bu farklılığın büyük anlam taşımayacağı açıktır. Behçet hastalığına ait lezyonlardan yapılan immunflouresens tetkiklerinde bu çalışma adaki gibi, yan bulgu olarak IgA mevcudiyeti, pek çok yazar tarafından bildirilmiş bulunmaktadır.

Bu çalışmada, transitorik bir immunkompleks dermatozunda immunkomplekslerin belirlenmesi açısından söz konusu olan yukarıda bahsedilmiş bulunan mahsurları gidermek amacıyla, önce hastalığın aktif dönemi paterji testiyle tespit edilerek, yalnızca pozitif bulunan olgular çalışmaya dahil

edilmiş, erken dönem lezyonuna inceliyebilmek amacıyla da sirkulan immun komplekslerin dokuda belirlenmesine yarayan in vivo bir test olan "Histamine Trap" testi kullanılmak suretiyle injeksiyonda 5 saat sonra, yani erken reaksiyon fazında araştırmalar yapılmıştır. Literatürde "Histamin Trap" yöntemiyle Behçet hastalığında immunofluoresens çalışma yapan ve erken dönem lezyonları inceliyen tek araştırmacı grubunu Jorizzo ve arkadaşları oluşturmaktadır (36). Yazarlar her ne kadar erken dönem lezyonlarını araştırmışlarsa da aktif dönemde olmayan (patergi negatifliği olan) vakaları da aynı çalışma içine alarak, sonuçları, vaka grubu sanki homojen özellikteki hastalardan oluşuyormuş gibi değerlendirmişlerdir. Dolayısıyla yöntem olarak inkorrekt bir durum ortaya çıkmıştır. Bu husus da göz önüne alındığında literatürde, kend çalışmamızın dışında hem aktif dönem hem de erken lezyon kriterlerini yerine getirmiş olan bir çalışmaya rastlanmamış olması nede niyle, daha detaylı direkt karşılaştırılmalarına yapılması olanağı bulunamamıştır. Literatürde Braun-Falco ve arkadaşlarının da Behçet hastalığı aktif dönemi içeren bu çalışmadaki yöntemlerle immunkompleks lokalitesi belirlediği yönünde gözlemleri bulunduğu bilinmekteyse de, bu gözlemler yayınlanmamış bulunmaktadır (25).

Yöntem olarak her iki önemli kriterin(aktif dönemde bulunma ve erken lezyonun incelenmesi) yerine getirilmiş olmasına rağmen, vakaların %30'unda immuarektanların ve fibrinin neden saptanamadığı ise önemli bir soru olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu %30'luk negatifliğin yöntem hatalarına diğer nedenlerle oluşması mümkünse de, immunkomplekslerin doluşma intermitten matürde geçmesi nedeniyle oluşması da mümkündür. Histaminin postinjeksiyonel vaskular etkisinin maksimal 10 dakika sürebildiği düşünülürse intermitten bir olay karşısında, bu çalışma yöntemlerinin tüm vakaları kapsayacak bir mükemmeliyete haiz olmadığı görülmekte ve intermitten karakterteki immunkompleks geçişine yönelik yapılacak başka çalışmaların bu konuyu açıklığa kavuşturabileceği izlenimi kazanılmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada, florid dönemdeki Behçet hastalarının kanında bulunması muhtemel immunkomplekslerin uygun ortam sağlanması halinde damarda çökebileceği görüşünden hareketle yapılmış olan "Histamine Trap" testi yardımıyla uygulama yerlerinde immunglobulin H ve fibrin birikimiyle toplam birikimin kontrol olgulara göre istatistikman anlamlı fark oluşturduğu gösterilmiş ve Behçet hastalığında immunkomplekslerinin rolünün önemli vurgulanmıştır. Böylece araştırma grubunda elde edilen istatistikman anlamlı fark gösteren birikimlerin ışığında, Behçet hastalığının bir immunkompleks hastalığı olduğu vurgulanırken, immunkomplekslerin ancak hastalığın belli döneminde ve erken lezyonlarda belirlenebilmesi nedeniyle Behçet hastalığının transitorik immunkompleks dermatozları arasında yer alması gerektiği görüşüne varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1.Behçet H. Über rezidivierende, aphtöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. Derm Wechr 1937;36: 1152.
- 2.Güneş A.T.Behçet hastalığının etiyopatogenezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1984; 1: 98

3. Behçet H. Ağız ve tenasül uzuvlarında husule gelen aftöz tegayyürlerle aynı zamanda görünen virütik olması muhtemel teşevvüçler üzerine mülahazalar ve mühraki intan hakkında şüpheler. *Deri Hst. Frengi Arç.* 1937; 3: 1339.
4. Evans HD, Pallis A et al. Involvement of nervous system in Behçet's syndrome. Report of three cases and isolation of a virus. *Lancet* 1957; 2: 349
5. Schuermann H, Greither A et al. *Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen.* München: Urban-Schwarzenberg, 1966.
6. Schulze E. Morbus Behçet. *Dtsche Med Wschr* 1958; 12: 469.
7. Hori Y, Miyazawa S et al. Behçet hastalığında dokuların ultrastruktürel X-ışın mikroanalizi. İstanbul Tıp Kurultayı Uluslararası Behçet Hastalığı Sempozyumu. İstanbul, 1977.
8. Nishiyama S. Die habituelle Aphthe und der Morbus Behçet. *Dtsch Derm* 1977; 8: 531
9. Shimizu T et al. Behçet hastalığında serum bakır değerlerinde değişmelerle göz hecmeleri arasındaki ilişki İstanbul Tıp Kurultayı Uluslararası Behçet Hastalığı sempozyumu. İstanbul, 1977.
10. Sobel JD, Tabori S et al. Fibrinolysis and thrombosis in Behçet's disease. *Dermatologica* 1974; 148: 93.
11. Van Hale HB, Rogers RS et al. Immunofluorescence aphthous stomatitis. *Arch Derm* 1981; 117: 779
12. Dshima Y, Shinda T et al. Clinical studies on Behçet syndrome. *Ann Rheum Dis* 1963; 22: 36.
13. Lehner T. Autoimmunity in oral diseases with special reference to recurrent oral ulceration. *Proc Roy Soc Med* 1968; 61: 315.
14. Shimada K, Kogura M et al. Reduction of complement in Behçet's disease and drug allergy. *Med Biol* 1974; 52: 234.
15. Levensky RJ, Pogorelec R et al. Immunocomplexes and their characterisation in Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. Lehner T et al. Behçet syndrome. London: Academic, 1979.
16. Lehner T. Immunologic aspects of recurrent oral ulcers. *Oral Surg* 1972; 33: 80.
17. Azizerli G, Saylan T et al. Behçet hastalığında major immunglobulinler, direkt ve indirekt immunfloresans yöntemiyle immunglobulinlerin arayılması VIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi. Bursa, 1980.
18. Gamie C, Wiesner K et al. The immunocomplex pathogenesis of glomerulonephritis and pulmonary vasculitis in Behçet's disease. *Am J Med* 1979; 66: 1031.

19. Laiderscheidt C, Weidert W et al. Aphthen: Histologische, Immunfluoreszenz und immunohistochemische-immunologische Studie zur Pathogenese. *Hautarzt* 1981; 32: 364.
20. Makiyama M, Sandama HI. Immunkomplex vasculitis in a patient with Behçet's syndrome. *Arch Derm Res* 1979; 269: 253.
21. Auluck J. Chorioidea reaktivierende Aphthen, Morbus Behçet. *Schrifttum und Praxis* 1983; 16: 191.
22. Leveque RR, Yen S. Demonstration of immune complexes in spontaneous and histamine-induced lesions and in normal skin of patients with leuko cytotoxic angitis. *J Invest Dermatol* 1975; 64: 105.
23. Behçet's Disease Research Committee of Japan. Behçet's disease; guide to diagnosis of Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1974; 18: 291.
24. Blocher F. Zur rezidivierenden Hypopyoniritis. *Augenheilk* 1937; 91: 129.
25. Braun-Falco O, Laiderscheidt C et al. Die sterile Behçet-Pustel: eine typische Hautmanifestation des Behçet-Syndroms. *Deutsche Med Wochr* 1983; 108: 820.
26. Jorizzo JL, Sclafatore PC et al. Thalidomide effects in Behçet's syndrome and pustular vasculitis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 878.
27. Jorizzo JL, Salzman AK et al. Behçet's Syndrome: Immunopathologic and histopathologic assessment of pathergy lesions is useful in diagnosis and follow up. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 747.
28. Helm N, Sobel H et al. Histological and immunofluorescence study of cutaneous hyperreactivity in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1976; 95: 631.
29. O'Duffy JD. Summary of international symposium on Behçet's disease. *J Rheum* 1976; 5: 225.
30. Hehl H, Bekay H et al. Immigrant immune deposits in the papillary dermis and in the dermis. *Arch Dermatol Res* 1980; 269: 51.
31. Cream JJ, Bryzson AM et al. Disappearance of immunoglobulin and complement from the Arthus reaction and its relevance to studies of vasculitis in man. *Br J Dermatol* 1971; 84: 106.
32. Hennessy BM, Serresy RPT et al. Hepatitis B surface antigen deposition in the blood vessel walls of cuticular lesions in acute hepatitis B. *Br J Dermatol* 1981; 104: 283.
33. Paschke ME, Gutmann vasculitis. *Immunol EB et al.* Immunopathology of the skin. *Stroudsburg* Doubleday-Gordon and Ross, 1973; 153.
34. Hehl H, Natter H. Immunokomplexe in der Dermatologie heute. *Hautarzt* 1976; 31: 371.
35. Foy M. *Histopathology of the skin*. 6. ed. Philadelphia: Lippincott, 1974.
36. Jorizzo JL, Hutson EB et al. Behçet's syndrome: immune regulation, circulating immune complexes, neutrophil migration, and colchicine therapy. *J Invest Dermatol* 1984; 83: 203.