

Behçet Hastalığında İmmünolojik Aktivasyon Belirteçleri

Immunologic Activation Parameters in Behçet's Disease

Neval Bayazıt, Mediha Yılmaz*, Barbaros Oral**, Necdet Tokgöz*, Ali Yücel***, Hayriye Sarıcaoğlu**, Şükran Tunalı**

Rentıp Cerrahi Tıp Merkezi, Bursa
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, *Dermatoloji, **Mikrobiyoloji ve
***Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Amaç: Behçet hastalığı (BH), etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, kronik multisistemik bir vaskülitir. Remisyon ve alevlenmelerle seyreden BH'de, hastalık aktivitesinin değerlendirilebilmesine yönelik özgün kriterler bulunmamaktadır; hastalık takibi esas olarak klinik bulgulara dayanmaktadır. Bundan dolayı hastalığın klinik aktivitesiyle uyumlu laboratuvar belirteçlerine ihtiyaç vardır. Bu çalışmada BH'de immünolojik aktivasyon belirteci olabilecek parametreleri araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Aktif ve inaktif dönemdeki Behçet hastalarının serumlarında lenfositler üzerinde CD3, CD4, CD8, CD19, HLA-DR, TCR $\gamma\delta$, TCR $\gamma\delta$ /CD40L ekspresyonları, CD3/CD25, CD19/CD25, CD19/HLA-DR, CD3/TCR $\gamma\delta$, TCR $\gamma\delta$ /CD25, TCR $\gamma\delta$ /CD40L, TCR $\gamma\delta$ /CD69, CD3/TCR $\alpha\beta$, TCR $\alpha\beta$ /CD25, TCR $\alpha\beta$ /CD40L, TCR $\alpha\beta$ /CD69 koekspresyonları incelendi. CD4/CD8 oranı hesaplanarak karşılaştırıldı.

Bulgular: TCR $\gamma\delta$ aktif grupta ortalama 5.064 ± 2.079 , inaktif grupta ortalama 8.347 ± 3.771 olarak saptandı ve aralarında inaktif grup lehine istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlemlendi ($p < 0.01$). TCR $\gamma\delta$ /CD40L aktif grupta ortalama 0.337 ± 0.298 , inaktif grupta ortalama 2.165 ± 1.896 olarak saptandı ve aralarında inaktif grup lehine istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlemlendi ($p < 0.01$). Diğer parametrelerin hiçbirinde çalışma grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlemlenmedi.

Sonuç: Bulgularımız $\gamma\delta$ T hücrelerinin BH'de önemli bir rolü olduğu düşüncesini desteklemiş olmakla birlikte daha ayrıntılı yeni çalışmalara gereksinim vardır. (*Türk Dermatoloji Dergisi 2008; 2: 34-8*)

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, aktivasyon belirteçleri, $\gamma\delta$ T hücreleri, CD40L ekspresyonu

Summary

Objective: Behçet's disease (BD) is a chronic, multisystemic vasculitis of unknown etiology. Specific criteria to assess the activity of the disease, which has a course with remissions and relapses, have not been found; thus the evaluation of the activity of the disease is mainly based on the clinical findings. Therefore, there is a need for laboratory markers that can be correlated with clinical activity. In this report, we aimed to research parameters that may be used as activation marker in BD.

Methods: Expressions of CD3, CD4, CD8, CD19, HLA-DR, TCR $\gamma\delta$, TCR $\alpha\beta$, coexpressions of CD3/CD25, CD19/CD25, CD19/HLA-DR, CD3/TCR $\gamma\delta$, TCR $\gamma\delta$ /CD25, TCR $\gamma\delta$ /CD40L, TCR $\gamma\delta$ /CD69, CD3/TCR $\alpha\beta$, TCR $\alpha\beta$ /CD25, TCR $\alpha\beta$ /CD40L, and TCR $\alpha\beta$ /CD69 were evaluated in active and inactive Behçet's patients. CD4/CD8 ratio was calculated and compared between the two groups.

Results: TCR $\gamma\delta$ was found to be $5.064 \pm 2.079\%$ in the active group, whereas it was $8.347 \pm 3.771\%$ in the inactive group; there was a statistically significant difference between these data ($p < 0.01$). TCR $\gamma\delta$ /CD40L expression was found to be $0.337 \pm 0.298\%$ in the active group, and $2.165 \pm 1.896\%$ in the inactive group; which showed a statistically significant difference between these data ($p < 0.01$). No significant differences were obtained for the other parameters between the two groups.

Conclusion: The findings of this study support that although the $\gamma\delta$ T cells play a very important role in BD, more detailed studies needed. (*Turkish Journal of Dermatology 2008; 2: 34-8*)

Key words: Behçet's disease, activation markers, $\gamma\delta$ T cell, CD40L expression

Giriş

Behçet hastalığı (BH), ilk olarak 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan oral aftlar, genital ülserasyonlar ve hipopiyonlu iridosiklit triadı şeklinde tanımlanmıştır. Günümüzde etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, kronik multisistemik bir vaskülit olarak kabul edilmektedir (1,2). Genetik yatkınlığı olan bireylerde, başta mikroorganizmalar olmak üzere, çeşitli çevresel faktörlerin etkisiyle humoral ve hücrel immünitede meydana gelen bozukluklar ve bunun sonucunda oluşan immünolojik inflamasyon BH'nin patogenezinin sorumlu tutulmaktadır (2,3-5). Bu konudaki immünolojik çalışmalar ilk olarak 1963 yılında Oshima ve arkadaşlarının (6), hastaların dolaşım sisteminde oral mukozaya karşı otoantikor varlığını göstermeleri ve serum gamaglobülin düzeylerinde artış saptamalarıyla başlamış ve büyük bir hız kazanarak bugüne kadar artarak devam etmiştir. Günümüzde BH'nin immünopatogenezi ile ilgili çalışmalar hücrel immünite üzerinde yoğunlaşmıştır ve patogenezinde T lenfositlerin merkezi bir rol oynadığını düşündürmektedir (7).

Behçet hastalığında T lenfositlerle ilgili çalışmaların çoğunda, aktif dönemde dolaşımında total T hücre sayısında azalma ve immün cevabın optimal düzeyde sürdürülebilmesi için 1.7-2 civarında olması gereken CD4/CD8 oranının düştüğü tespit edilmiştir (7-11).

Son yıllarda Behçet hastalarında T hücreleri ile yapılan çalışmalarda elde edilen diğer önemli bir bulgu da dolaşımdaki CD4 ve CD8 hücrelerinin büyük kısmının TCR $\gamma\delta$ reseptörü taşıdığına gösterilmesidir (13,14). Behçet hastalarında $\gamma\delta$ T hücrelerinin rolü tam olarak anlaşılmamakla birlikte, mukozal bulgularla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu hücreler dolaşımında, oral aftlarda mononükleer hücre infiltrasyonunda, bronkoalveolar lavajda ve serebrospinal sıvıda artmış düzeyde saptanmıştır (14,15). Ancak bu hücrelerdeki artışın Sjögren sendromu ve sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklarda görülebilmesi (16), BH'ye özgün bir bulgu olmaktan çok immün regülasyondaki bozukluğun bir parçası olduğunu düşündürmektedir.

Behçet hastalığının immünopatogenezi aydınlatmak, hastalığın kontrolünde faydalı olacaktır. Böylece spontan remisyon ve aktivasyonlarla kronik bir seyir gösteren BH'de aktif dönemi gösterebilecek belirteçler de saptanabilir. Bu çalışmada bir grup aktif Behçet hastasında, serumda lenfositlerin yüzeyinde CD3, CD4, CD8, CD19, HLA-DR, TCR $\gamma\delta$, TCR $\alpha\beta$ ekspresyonları, CD3/CD25, CD19/CD25, CD19/HLA-DR, CD3/TCR $\gamma\delta$, TCR $\gamma\delta$ /CD25, TCR $\gamma\delta$ /CD40L, TCR $\gamma\delta$ /CD 69, CD3/ TCR $\alpha\beta$, TCR $\alpha\beta$ / CD25, TCR $\alpha\beta$ /CD40L, TCR $\alpha\beta$ /CD69 koekspresyonları ve CD4/CD8 oranları araştırıldı. Sonuçlar inaktif Behçet hastalarının bulgularıyla karşılaştırılarak, bu belirteçlerin aktivite göstergesi olup olmayacağı belirlenmeye çalışıldı.

Yöntemler

Çalışma grubumuzu Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Behçet Merkezi'ne Mart 2001- Eylül 2003 tarihleri arasında başvuran aktif Behçet bulguları olan 20 olgu oluşturmaktadır. Aynı dönemde merkezimizde izlenen hastalardan, inaktif dö-

nemde 20 olgu da kontrol grubu olarak alınmıştır. Başvuru anındaki fizik muayenesinde son bir hafta içinde ortaya çıkmış olan, bir veya birden fazla oral aft; yine son bir hafta içinde gelişmiş olan genital ülser; son iki hafta içinde ortaya çıkmış olan eritema nodozum gibi mukokütanöz lezyonlar ve yine son bir hafta içinde saptanan BH'ye özgün göz bulguları gibi bulgulardan en az birisi olan; bir kısmında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği gibi özgün olmayan aktivasyon göstergeleri de yüksek bulunan 20 Behçet hastası aktif hasta grubumuzu oluşturdu. Remisyonunda olan 20 Behçet hastası ise kontrol grubu olarak kabul edildi.

Hastaların çalışmaya alınmadan önceki iki ay içinde ve kan alındığı sırada, kolşisin dışında başka bir sistemik tedavi kullanmamasına dikkat edildi. Ancak, sistemik kortikosteroid alan üç, mikofenolat mofetil kullanan bir, siklosporin+azatioprin kullanan bir hasta da, tedaviye rağmen aktif bulguları olduğu için çalışmaya dahil edildi; ayrıca ESR ve CRP yüksekliği saptanmayıp, sadece klinik bulguları bulunan hastalar da aktif gruba dahil edildi.

Tüm hastalardan rızaları doğrultusunda EDTA'lı tüplere 5cc. periferik venöz kan alındı. Kan örnekleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na bağlı İmmünoloji Laboratuvarı'nda lenfosit grupları ve alt grupları çalışılmak üzere bekletilmeden işleme alındı.

Hastaların serumunda lenfositlerin yüzeyinde CD3, CD4, CD8, CD19, HLA-DR, TCR $\gamma\delta$, TCR $\alpha\beta$ ekspresyonları, CD3/CD25, CD19/CD25, CD19/HLA-DR, CD3/TCR $\gamma\delta$, TCR $\gamma\delta$ /CD25, TCR $\gamma\delta$ /CD40L, TCR $\gamma\delta$ /CD 69, CD3/ TCR $\alpha\beta$, TCR $\alpha\beta$ / CD25, TCR $\alpha\beta$ /CD40L, TCR $\alpha\beta$ /CD69 koekspresyonları ve CD4/CD8 oranları araştırıldı.

Antikoagülan içeren periferik kan örnekleri, herhangi bir ön işlem yapılmadan doğrudan 100'er μ l tüplere kondu. Bu tüplere insan mononükleer hücre yüzey belirteçlerine karşı farelerden elde edilmiş fluorescein isothiocyanat (FITC) veya phycoerythrin (PE) ile konjuge antikorların her birinden (anti-IgG1- FITC/anti-IgG1-PE (izotip kontrol), anti-CD4-FITC/anti-CD3-PE, anti-CD8-FITC/anti-CD3-PE, anti-CD3-FITC/anti-CD25-PE, anti-CD19-FITC/anti-CD25-PE, anti-CD19-FITC/anti-HLA-DR-PE, anti-TCR $\gamma\delta$ -FITC/anti-CD3-PE, anti-TCR $\gamma\delta$ -FITC/anti-CD25-PE, anti-TCR $\gamma\delta$ -FITC/anti-CD40L-PE, anti-TCR $\gamma\delta$ -FITC/anti-CD69-PE, anti-TCR $\alpha\beta$ -FITC/anti-CD3-PE, anti-TCR $\alpha\beta$ -FITC/anti-CD25-PE, anti-TCR $\alpha\beta$ -FITC/anti-CD40L-PE, anti-TCR $\alpha\beta$ -FITC/anti-CD69-PE) (Immunotech) 10'er μ l eklendi. Tüpler karanlıkta ve oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildikten sonra, eritrositleri lize edilip, lökositleri stabilize eden membran fiksatif içeren reaktifler ile Multi-Q immünopten (Coulter, UK) geçirilerek flow sitometre (Coulter, Epics XL-MCL, UK) ile değerlendirildi. Değerlendirme için incelenecek hücre grubu olan lenfositler uygun bir şekilde kapı içine alındı. Daha sonra işaretli izotop antikorlar (IgG1- FITC/IgG1-PE) negatif kontroller olarak kullanılmak suretiyle sitometre pozitif floresans için ayarlandı. Bu amaçla sitometrenin izotip kontrollerinin %2 ve altında floresan sinyal vermesi sağlandı. Bu ayarlamaları takiben hastanın diğer tüpleri, flow sitometreden geçirilerek değerlendirildi.

Sonuçların değerlendirilmesi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nca, istatistiksel yöntem olarak Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan aktif bulguları olan 20 Behçet hastasının yedisi kadın, 13'ü erkek olup yaşları 20-62 (ort: 34.47±10.60) idi. Kontrol grubundaki 20 hastanın 14'ü kadın altısı erkekti; yaşları 32-59 (ort: 42.15±7.49) idi. İki gruptaki hastaların yaşları ve cinsiyetleri arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu gözlemlendi (her ikisi için de p<0.05).

Aktif Behçet hastalarında klinik aktivasyon bulgusu olarak, hastaların sekizinde sadece oral aft, birinde sadece genital ülser, ikisinde sadece eritema nodozum, beşinde oral aft ve genital ülser, ikisinde oral aft ve eritema nodozum, bir hastada yalnızca üveit, bir hastada oral aft ve üveit mevcuttu. Behçet hastalığına yönelik tedavi olarak, hastaların sekizi yalnızca kolşisin kullanmaktaydı, üçü sistemik kortikosteroid (bunlardan birisi ek olarak kolşisin), biri mikofenolat mofetil + kolşisin ve biri siklosporin + azatioprin kullanmaktaydı. Yedi hasta ise çalışmaya alındığı sırada herhangi bir özgül tedavi almamaktaydı.

İnaktif Behçet hastalarının 15'i özgül tedavi olarak kolşisin kullanmaktaydı, diğer beş hasta ise özgül bir tedavi almamaktaydı. Bu hastaların çalışmaya alındığı sırada herhangi bir aktif bulgusu mevcut değildi.

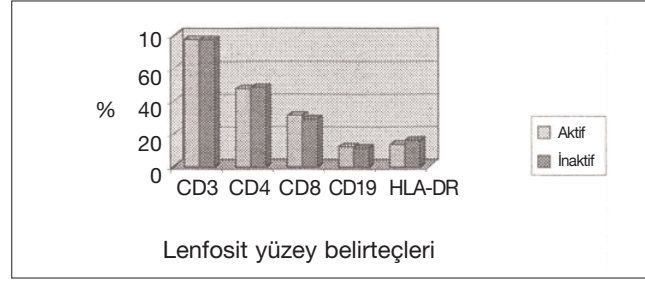
TCR $\gamma\delta$, aktif grupta maksimum 15.14, minimum 1.63, ortalama %5.064±2.079, inaktif grupta maksimum 16.15, minimum 2.7, ortalama %8.347±3.771 olarak saptandı ve aralarında inaktif grup lehine istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlemlendi (p<0.01). TCR $\gamma\delta$ /CD40L, aktif grupta maksimum 0.9, minimum 0.0, ortalama %0.337±0.298, inaktif grupta maksimum 3.01, minimum 1.1, ortalama %2.165±1.896 olarak saptandı ve aralarında yine inaktif grup lehine istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlemlendi (p<0.01) (Tablo 1). Diğer parametrelerin hiçbirinde çalışma grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlemlenmedi (Şekil 1-4). Aktif ve inaktif grup arasında çalışılan belirteçlerde istatistiksel olarak Mann-Whitney U testi ile cinsiyete bağlı değişim saptanmadı.

Tartışma

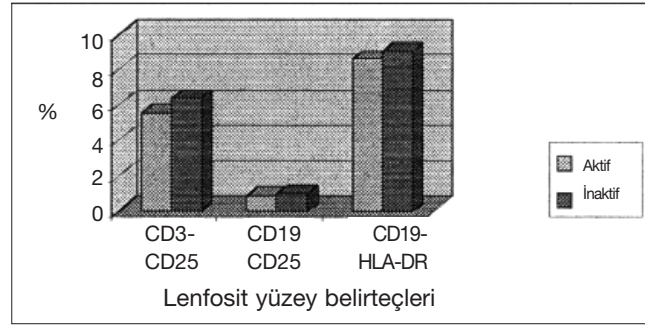
Behçet hastalığı, hakkında bugüne değin yapılan binlerce çalışmaya rağmen hala gizemini korumaktadır. Hastalığın klinik aktivitesiyle uyumlu laboratuvar belirteçlerine ihtiyaç vardır ki; bu belirteçlerin gündeme gelmesi, birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi BH'de de, hastalığın seyri ve tedavi etkinliğinin izlenmesinde yararlı olacaktır.

Tablo 1. TCR $\gamma\delta$ ekspresyonu ve TCR $\gamma\delta$ /CD40L koekspresyonlarında maksimum, minimum, ortalama ve sapma değerler

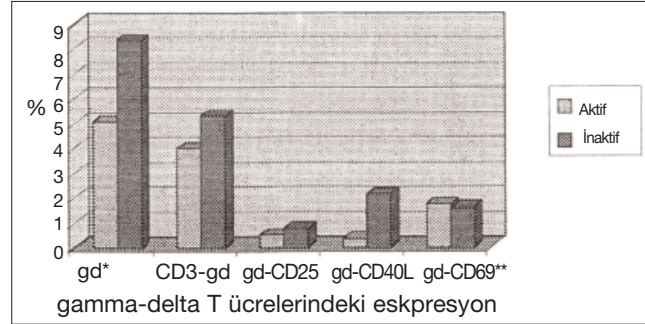
		Aktif grup	İnaktif grup
TCR $\gamma\delta$	Maksimum	15.14	16.15
	Minimum	1.63	2.70
	Ortalama ve standart sapma	5.064±2.079	8.347±3.771
TCR $\gamma\delta$ /CD40L	Maksimum	0.90	3.01
	Minimum	0.00	1.10
	Ortalama ve standart sapma	0.337±0.298	2.165±1.896



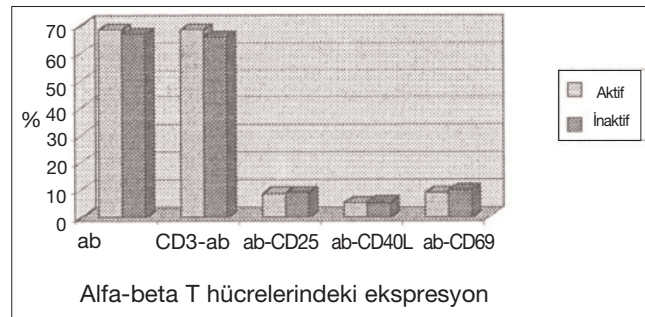
Şekil 1. Aktif ve inaktif Behçet hasta grubunda lenfosit yüzey belirteçlerinden CD3, CD4, CD8, CD19, HLA-DR ekspresyonlarının % değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 2. Aktif ve inaktif Behçet hastalığı grubunda CD3-CD25, CD19-CD25, CD19-HLA-DR koekspresyonlarının % değerinin karşılaştırılması



Şekil 3. Aktif ve inaktif Behçet hastalığı grubunda gamma-delta T hücre oranları ve gamma-delta T hücre yüzeyinde CD25, Cd40L, CD69 ekspresyonlarının % değerlerinin karşılaştırılması (*p<0.01, **p<0.05)



Şekil 4. Aktif ve inaktif Behçet hastalığı grubunda alfa-beta T hücre oranları ve alfa-beta T hücre yüzeyinde CD25, CD40L, CD69 ekspresyonlarının % değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamızın sonuçlarında, CD4+ T lenfositler (Th), CD8+ T lenfositler (CTL) ve B lenfosit yüzdeleri bakımından aktif ve inaktif grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bu bulgularımız, aktif hasta grubunda Th hücreleri ve B lenfosit yüzdesinin düştüğü, NK hücre yüzdesinin ise yükseldiğinin gösterildiği Bahadır ve ark.'nın (9) çalışmasının sonuçlarıyla uyumlu bulunmamıştır. Buna karşın çalışmamızda her iki grupta da CD3, CD4, CD8, CD19 ekspresyonlarını ise kabul edilen normal değerlerle karşılaştırıldığında, her iki grupta da normal sınırlarda bulunmuştur. CD4/CD8 oranı, istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla beraber, diğer bazı literatür verileriyle uyumlu bir şekilde aktif dönemdeki hastalarda, inaktif dönemdekilere göre daha düşük bulunmuştur (7,10,11).

Behçet hastalarında CD25 ve HLA-DR eksprese eden, yani aktive durumdaki T hücrelerinde artış saptanmasından (13) yola çıkarak, bu belirteçleri de araştırmak istedik, ancak CD25 ve HLA-DR ekspresyonları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemedik.

γδT hücreleri özellikle son yıllarda gündeme gelmiş olup, başlangıçta yalnızca mukoza immünitesinde rol oynadıkları düşünülürken, daha sonra çok değişik fonksiyonlarının olduğu belirlenmiştir (13). Behçet hastalığında ise γδT hücrelerinin rolüne ilişkin ilk çalışma, 1990'da Fortune ve ark. (17) tarafından yapılmış olup, bugüne değin hakkında nispeten az sayıda araştırmanın olduğu bir konudur (13,14). Behçet hastalarında γδT hücreleri dolaşımında yüksek düzeyde bulunması yanında, oral aftlarda, bronkoalveoler lavaj sıvısı ve serebrospinal sıvıda da artmış düzeyde saptanmıştır. Özellikle aktif hastalarda sağlıklı kontrollere göre TCR γδ+ T hücrelerinin BB3+ alt grubunda artış bulunmuştur ve TCR γδ hücrelerinin potansiyel etyolojik bir ajana karşı oluşturulan savunma mekanizmasında çok önemli bir rolü olabileceğine dikkat çekilmiştir (14,15). Hasan ve ark.'nın (18) çalışmasında, γδT hücrelerinin mikobakteriyel 65-kDa ısı şok proteinlerinden dört peptid (BH-özgün) tarafından stimüle edilebildiği gösterilmiş, hatta bu testin BH için tanı koydurucu bir laboratuvar testi olarak kullanılabilceği ileri sürülmüştür. Yine Bank ve ark.'nın (19) çalışmasında, γδT hücrelerindeki artışın aktif hastalarda inaktif olgulara oranla daha fazla hastalık aktivitesinin bir sonucu olduğu yorumu yapılmıştır. γδT hücrelerini etkileyebilen antijenler tam olarak açıklanmadığı için, BH ile ilişkili γδT hücre ekspansiyonunun daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi gerektiği bildirilmiştir.

γδT hücrelerinin BH ile olan kuvvetli ilişkisi, bizi çalışmamızda bu konuyu da ele almaya yöneltti. Aktif Behçet hastalarında periferik kanda γδT hücreleri Freysdottir ve ark.'nın (20) çalışması ve diğer bir çok çalışmada yüksek bulunduğu halde (2,15,18), ilginç olarak bizim çalışmamızda diğer araştırmacıların tersine γδT hücre oranı inaktif hasta grubunda, aktif hasta grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksekti (p<0.01). Merkezimizde daha önce yapılan bir çalışmada 30 sağlıklı kan donörlerindeki (18 erkek, 12 kadın) γδ T hücre oranı %5.0 ± 0.4 bulunmuştur (21). Verilerimiz ışığında γδ T hücrelerin inaktif BH'de, sağlıklılara ve aktif BH olanlara göre artmış olduğu sağlıklılarla aktif hastalar arasında bir fark bulunmadığı söylenebilir. Bu çalışmalarda istatistiksel yöntemler, hasta seçimi, laboratuvar yöntemleri gibi faktörlerin bizim çalışmamızdakinden farklı olmadığını gördük. Bundan dolayı BH'de γδT hücre sayısındaki

artış konusunda şöyle bir yorum getirmenin uygun olacağını düşünüyoruz: Bu sonucu yorumlarken ; γδT hücrelerinin süpresör fonksiyonu olduğunu bildiren çalışmalardan yola çıkarak (22), inaktif hastalarda γδT hücrelerinin artmış olmasının bir sonuç değil, aslında bir sebep olabileceği düşüncesi gelişmiştir. Gerçekten de, γδT hücrelerinin mukozal yüzeylerden ve deriden vücuda girmeye çalışan patojenlere karşı başta IFN-γ salgılamak üzere kullandığı çeşitli mekanizmalarla etkili bir immünojik bariyer olabileceği, tümör hücrelerine bile etkin bir mücadele verebildiği (23-28) göz önünde tutulduğu zaman zaman bu hücrelerin periferik kanda artmış olmasının hastalığı inaktif dönemde tutmayı sağladığı sonucuna varılabilir. Bunun yanısıra intestinal mukozadaki intraepitelial γδT hücrelerinin, zedelenmiş epitel yüzeylerin bütünlüğünün sağlanmasına yardımcı olduğu da düşünülürse, aslında γδT hücrelerindeki artışın hastalığın özellikle mukozal belirtilerini baskılamada etkili olabileceği yorumuna varılabilir. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak periferik kan γδT hücre oranlarının daha yüksek olarak bulunması toplumlar arasındaki çevresel ve genetik farklılıklara bağlanabilir. Diğer yandan çalışmaya dahil edilen hastaların ilaç kullanıyor olması da sonuçları etkilemiş olabilir.

CD40L primer olarak γδT hücrelerini de içeren aktive T lenfositlerde eksprese edilen bir moleküldür (29). B lenfositler, endotel hücreleri ve bazı dendritik hücrelerde eksprese edilen CD40 ile etkileşir (30-32). Bizim çalışmamızda inaktif hastalarda periferik kan γδT hücreleri yüzeyinde CD40L ekspresyonunun artmış olarak bulunmuştur. Freysdottir ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (20) ise sağlıklı kontrollerle yapılan karşılaştırmalarda aktif BH olanlarda periferik kan lenfositlerindeki CD40L ekspresyonunun azaldığı rapor edilmiştir. Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde γδT hücrelerindeki CD40 L ile oral mukozadaki CD40'ın arasındaki etkileşim sağlıklı mukozanın idame ettirilmesinde rol oynuyor olabilir. Ancak, bu öngörüsü doğrulamak için CD40L eksprese eden γδT hücrelerin hastalıklı doku kesitlerinde gösterilmesini amaçlayan yeni araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu söyleyebiliriz.

Bulgularımız γδT hücrelerinin BH'de önemli bir rolü olduğunu tekrar gündeme getirmekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerinde göz önüne alındığı, periferik kanın yanısıra oral mukozaya gibi doku örneklerinin de incelendiği daha detaylı çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Behçet H. Über rezidivierende, aphtöse, durch ein Virus verursachte geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. Dermatologische Wochenschrift 1937;105:1152-1157.
2. Hegab S, Al-Mutawa S. Immunopathogenesis of Behçet's disease. Clin Immunol 2000;96: 174-86.
3. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet sendromu. Dermatoloji Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. İstanbul 1994;393-8.
4. Gül A. Behçet hastalığının immünojenisi. Aktüel Tıp Dergisi 1997;2: 76-8.
5. Akpolat T, Koc Y, Yeniay I, et al. Familial Behçet's disease. Eur J Med 1992;1: 391-5.
6. Oshima Y, Shimizu T, Yokohori R, et al. Clinical studies on Behçet's disease. Ann Rheum Dis 1963;22: 36.
7. Kılıçturgay K. In: Kılıçturgay K ed. İmmünoji 2000, 2. baskı, Bursa, 200.

8. Lim SD, Haw CR, Kim NI, Fusaro RM. Abnormalities of T cell subsets in Behçet's syndrome. *Arch Dermatol* 1983;119: 307-10.
9. Bahadır S, Apaydın R, Çimşit G, et al. The evaluation of T lymphocytes and subsets, B lymphocytes, and natural killer (NK) cells in Behçet's disease. *T Klin Dermatol* 2000;10: 7-12.
10. Valesini G, Pivetti-Pezzi P, Mastrandrea F, et al. Evaluation of T cell subsets in Behçet's syndrome using anti-T cell monoclonal antibodies. *Clin Exp Immunol* 1985; 60: 55-60.
11. Kikkawa T, Shiotsuki H. Imbalance of T lymphocyte subsets in panuveitis type of Behçet's disease. *J Eye* 1984;1: 1001-7.
12. Kahan A, Hamzaoui K, Aayed K. Abnormalities of T lymphocyte subsets in Behçet's disease demonstrated with anti-CD45RA and anti-CD29 monoclonal antibodies. *J Rheumatol* 1992;19: 742-6.
13. Gürler A, Boyvat A. Behçet hastalığının immünopatogenezi. II. Ege Dermatolojisi sempozyumu, 6-7 Kasım 1997 İzmir. Özet Kitabı.
14. Suzuki Y, Hoshi K, Matsuda T, Mizushima Y. Increased peripheral blood $\gamma\delta$ T cells and natural killer cells in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992;19: 588-92.
15. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Hentati F, et al. Phenotype and functional profile of T cells expressing gamma delta receptor from patients with active Behçet's disease. *J Rheumatol* 1994;21: 2301-6.
16. Gerli R, Agea E, Bertotto A, et al. Analysis of T cells bearing different isotypic forms of the $\gamma\delta$ T cell receptor in patients with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol* 1991;18: 1504-10.
17. Fortune F, Walker J, Lehner T. The expression of $\gamma\delta$ T cell receptor and prevalence of primed, activated and IgA-bound T cells in Behçet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1990;82: 326-32.
18. Hasan A, Fortune F, Wilson A, et al. Role of $\gamma\delta$ T cells in pathogenesis and diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1996;347: 789-94.
19. Bank I, Duvdevani M, Livneh A. Expansion of $\gamma\delta$ T cells in Behçet's disease: Role of disease activity and microbial flora in oral ulcers. *J Lab Clin Med* 2003;141: 33-40.
20. Freysdottir J, Lau S.-h, Fortune F. $\gamma\delta$ T cells in Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis. *Clin Exp Immunol* 1999;118: 451-7.
21. Oral HB, Budak F, Uzaslan E, ve ark. Tüberküloz plörezide mononükleer hücre alt grupları ve proinflatuar sitokin düzeyleri. XV. Ulusal İmmünoloji Kongresi, Özet Kitabı, P24, Antalya, 1999.
22. Hayday A, Tigelaar T. Immunoregulation in the tissues by $\gamma\delta$ T cells. *Nat Rev Immunol* 2003;3: 233-42.
23. Wang X, He W, Zhang L, Zhang S, He H, Jiang H. The ex vivo expansion of $\gamma\delta$ T cells from the peripheral blood of patients with nasopharyngeal carcinoma and their cytotoxicity to nasopharyngeal carcinoma lines in vitro. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2003;17: 155-8.
24. Wilhelm M, Kunzmann V, Eckstein S, et al. Gamma-delta T cells for immune therapy of patients with lymphoid malignancies. *Blood* 2003; 102: 200-6.
25. Oral HB. Tüberküloz plörezide spesifik koruyucu immün yanıtın farklı immünolojik parametrelerle değerlendirilmesi (Uzmanlık tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 1998.
26. Kamath AB, Wang L, Das H, et al. Antigens in tea-beverage prime human Vgamma 2Vdelta 2 Tcells in vitro and in vivo for memory and nonmemory antibacterial cytokine responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100: 6009-14.
27. Aljurf M, Ezzat A, O Musa M. Emerging role of $\gamma\delta$ T cells in health and disease. *Blood Rev* 2002;16: 203-6.
28. Villarrubia N, Leon F, Bootello A. T $\gamma\delta$ lymphocytes and their role in hypersensitivity process in the digestive and respiratory mucosa. *Allergol Immunopathol* 2002; 30: 273-82.
29. Horner AA, Jabara H, Ramesh N et al. $\gamma\delta$ T lymphocytes express CD40 ligand and induce isotype switching in B lymphocytes. *J Exp Med*. 1995;181: 1239-44.
30. Banchereau J, Bazan F, Blanchard D et al. The CD40 antigen and its ligand. *Ann Rev Immunol* 1994;12: 881-922.
31. Pammer J, Weninger W, Mazal PR et al. Expression of the CD40 antigen on normal endothelial cells and in benign and malignant tumors of vascular origin. *Histopathol* 1996; 29: 517-24.
32. Peguet-Navarro J, Dalbiez-Gauthier C, Moulon C et al. CD40 ligation of human keratinocytes inhibits their proliferation and induces their differentiation. *J Immunol* 1997;158: 144-52.