

Nöro-Behçet Sendromu ve Nöroinflammatuar Moleküller / Neuro-Behçet's Syndrome and Neuroinflammatory Molecules

Ceyla İrkeç, Berna Arlı, İrem Yıldırım, Hale Zeynep Batur, Mehmet Uğur Çevik
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Nöroimmünoloji Birimi, ANKARA

ABSTRACT

Neuro-Behçet's Syndrome and Neuroinflammatory Molecules

Scientific background: In Neuro-Behçet's Syndrome (NBS) tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin 6 (IL-6) levels are found to be high in serum and cerebrospinal fluid (CSF) at active stage. An increase in IL-6 activates homocysteine, which in turn stimulates TNF- α . It is suggested that chemokines also play a part in NBS pathogenesis in addition to proinflammatory cytokines. Furthermore, it has been demonstrated that CXCL8 and CXCL10 increase in serum and CSF while any study on MIP-1 α and RANTES could not be noted. Although there are some studies that show an increase in etiopathological molecules of Endothelin 1 (ET-1) and nitric oxide (NO) at the active stage in Behçet's Disease (BD), a corresponding study could not be found with respect to NBS.

Objectives: The aim was to study the levels of TNF- α and IL-6 of neuroinflammatory mediators as well as those of MIP-1 α , RANTES, which had never been studied before, and homocysteine, ET-1 and NO levels at active and inactive stages in comparison to control subjects so as to investigate the roles of the foregoing in the pathogenesis of Neuro-Behçet's syndrome.

Material and methods: Levels of TNF- α , IL-6, MIP-1 α , RANTES, homocysteine, ET-1 and NO₂+NO₃, i.e. a stable metabolite of NO, were

investigated in 82 patients with NBS, in 196 BD patients without any neurological complications, and in 30 normal control subjects.

Results: At the active stage, the TNF- α and IL-6 levels and the levels of MIP-1 α , RANTES, which had not been studied before, and those of homocysteine, ET-1 and NO were found to be high when compared to inactive stage and the control subjects.

Conclusions: It is suggested that the said immunoinflammatory molecules interact with each other and are involved in NBS pathogenesis; and therefore, target-specific immunotherapeutic methods will prove helpful in treatment.

ÖZET

Bilimsel zemin: Nörobeçet sendromunda serumda ve beyin omurilik sıvısında (BOS) interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör α (TNF α) düzeyleri aktif safhada yüksek bulunmuştur. IL-6'nın yükselmesi homosisteini aktive etmekte, homosistein ise TNF- α stimülasyonu yapmaktadır. Proinflammatuar sitokinlerin dışında kemokinlerin de NBS patogeneğinde rol aldıkları düşünülmektedir. Nitekim CXCL8 ve CXCL10 BOS ve serumda yükseldiği gösterilmiş, MIP-1 α ve RANTES ile ilgili çalışma dikkati çekmemiştir. Endotelin 1 (ET-1) ve nitrik oksit (NO) etyopatolojik moleküllerin BH'da aktif safhada yükseldiğini gösteren

Anahtar kelimeler: Nöro-Behçet sendromu, sitokinler, kemokinler

Keywords: Neuro-Behçet's syndromes, cytokines, chemokines

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Beşevler, Ankara
Tel: 0312 202 53 29 Faks: 0312 440 50 40
ceylairkec@yahoo.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 07.03.2006
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 24.04.2006

çalışmalar olmasına karşılık, NBS'da bu konu ile ilgili araştırmaya rastlanmamıştır.

Amaçlar: Çalışmamızda NBS patogenezindeki rollerini araştırmak üzere nöroinflamatuvar mediatörlerden TNF- α , IL-6, daha önce çalışılmamış olan MIP-1 α , RANTES, homosistein, ET-1 ve NO düzeylerini aktif ve inaktif safhalarda kontrollerle karşılaştırmalı araştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: 82 NBS, 196 nörolojik komplikasyonu olmayan BH ve 30 normal kontrol bireyde TNF- α , IL-6, MIP-1 α , RANTES, homosistein, ET-1 ve NO'nun stabil metabolitlerinden NO₂+NO₃ düzeyleri incelendi.

Sonuçlar: Aktif safhada inaktif safha ve kontrollere göre TNF- α , IL-6, daha önce çalışılmamış olan MIP-1 α , RANTES gibi kemokinler ve homosistein, ET-1 ve NO düzeylerinin yüksek bulundu.

İzlenimler: Bu immünoinflamatuvar moleküllerin NBS patogenezinde karşılıklı etkileşerek rol aldıklarını ve bu noktadan hareketle tedavide hedefe spesifik immünoterapötik yöntemlerin yararlı olacağını düşündürmektedir.

GİRİŞ

Nöro-Behçet Sendromu (NBS) Behçet Hastalığının (BH) klinik formlarından biri olup immünolojik açıdan proinflamatuvar sitokinlerin dominansı ile karakterize otoinflamatuvar bir süreç olarak düşünülmektedir. Santral sinir sisteminde (SSS) hemisferik lezyonlar, beyin sapı, spinal kord lezyonları ile karakterize parankimal, dural sinüs trombozları, arteriyel oklüzyon ve anevrizmalarla giden nonparankimal, periferik sinir sisteminde ise nöropatik ve miyopatik bulgularla seyretmektedir.¹ Klinikte primer progresif (PP), sekonder progresif (SP), Relaps-Remisyonla (RR) giden tiplerde görülmektedir.^{2,3} Primer progresif tip yavaş ilerleyen demans, ataksi ve dizartri ile karakterize olup, beyin omurilik sıvısında (BOS), interlökin 6 (IL-6) düzeyleri devamlı yüksek olarak bulunmaktadır.⁴ Tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ise aktif safhada yükselmektedir.⁵ IL-6'nın yükselmesi pridoksal fosfataz ve sistasyon beta sentetazı aktive ederek homosisteinin artışında rol oynamaktadır. Homosistein ise immün hücre aktivasyonu yoluyla TNF- α stimülasyonu yaparak IL-6 ve TNF α ile karşılıklı iletişime girebilmektedir. Nörokognitif fonksiyonları direkt olarak veya IL-6 üzerinden etkilediği düşünülmektedir.⁶

Proinflamatuvar sitokinlerin dışında kemokinler de NBS patogenezinde rol almaktadırlar. NBS'de CXCL8, CXCL10'un BOS ve serumda yükseldiği gösterilmiştir.⁷ BH'da CCR5 ve CXCR3 ekspresyonunun arttığı, intestinal BH'da MIP-1 α , MIP-1, ve RANTES'in yükseldiği

gözlenmiştir.⁸ Küçük molekül ağırlıklı proteinler olan kemokinler, nöroinflamasyonda proinflamatuvar sitokinler ile birlikte hareket etmektedirler.

NBS'da endotelin-1 (ET-1) ve nitrik oksit (NO) gibi immün sistemle etkileşimde bulunan etyopatolojik moleküller de sitokin ve kemokinlerin yanısıra ilgi çekmektedir. ET-1, vazokonstriktif bir peptid olup, prekürsörü olan preproendotelin üzerinden proteolitik süreç sonucunda oluşmaktadır. Preproendotelin, ekstrasellüler trombin, adrenalin ve transforming growth faktör beta (TGF,) tarafından etkilenmektedir.⁹ ET-1 nöral dokularda da sentezlenmektedir.¹⁰ Aktif BH'da ET-1'in inaktif hasta ve kontrollere göre serumda yükseldiği bildirilmektedir.^{11,12}

Reaktif nitrojen medyatörlerinden olan NO, nöroinflamasyonda önemli rol üstlenmektedir. BH'da aktif safhada serumda yükseldiği bildirilmekte ve özellikle nöroinflamasyon sürecinde etkili olduğu düşünülmektedir.¹³

NBS'da sitokinlerden TNF- α , IL-6, IL-12, kemokinlerden CXCL8 ve CXCL10'da artış olduğu bildirilmiş, ancak MIP-1 α , RANTES gibi kemokinler, homosistein, ET-1 ve NO gibi inflamatuvar medyatörlerle ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda bu etyopatolojik moleküllerin NBS'nin gelişmesindeki rollerini araştırmak üzere, aktif ve inaktif safhalarda 82 NBS, 196 BH ve 30 kontrol bireyde TNF α , IL-6, MIP-1 α , RANTES, ho-mosistein, ET-1 ve NO'nun stabil metabolitlerinden NO₂+NO₃ düzeyleri incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2000-2005 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvurup, Nöroimmünoloji Birimi tarafından değerlendirilen, daha önce Uluslararası Behçet Çalışma Grubu kriterlerine göre tanı alan,¹³ yaşları 27-51 arasında (ortalama 32 \pm 5.6), kranial MRI'da parankimal yayılım gösteren 62'si erkek 82 NBS, yaşları 24-48 arasında (ortalama 31 \pm 8.2), kranial MRI normal, 106'sı erkek 196 nörolojik komplikasyonu olmayan BH, yaş ve cinsiyetleri uyumlu 30 kontrol birey alınmıştır. NBS'li hastaların 52'si (%63.4) RR, 16'sı (%19.5) SP, 14'ü (%15.1) PP tipinde idi. Tablo 1'de BH

Tablo 1. BH ve NBS'li hastaların demografik özellikleri ve muayene bulguları

	BH n=196	NBS n=82
Yaş	31±8,2	32±5,6
Cinsiyet		
a. Kadın	106	62 (75,7)
b. Erkek	(54,1)	20 (24,3)
Hastalık süresi	90	4,8±3,7
Nörolojik Muayene	(45,9)	
a. Hemiparezi	6,2±4,3	32 (39,0)
b. Ataksi	NS*	28 (34,3)
c. Dizartri		20 (24,3)
d. Ekstrapiramidal		2 (2,4)
MRI		
a. Beyin sapı		48 (58,6)
b. Hemisfer	NS	32 (39,0)
c. Bazal ganglia		2 (2,4)

*NS: Normal sınırlarda

Tablo 2. NBS klinik tiplerinin BH ve kontrol olgularla karşılaştırmalı serum ve BOS TNF- α , IL-6 ve Homosistein düzeyleri

	TNF α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	Homosistein (mmol/l)
NBS n=82			
1. RRNBS n=52			
a. Serum	18,2±5,4	34,2±15,1	26,8±10,2
b. BOS	7,1±2,6	12,1±4,3	9,2±3,1
2. SPNBS n=16			
a. Serum	8,6±3,4	27,4±7,2	20,7±6,3
b. BOS	2,6±1,7	8,9±2,3	5,1±2,1
3. PPNBS n=14			
a. Serum	7,2±2,6	32,3±5,6	19,8±4,2
b. BOS	1,9±1,2	11,6±2,7	4,6±1,7
BH n=196			
a. Serum	11,6±3,6	27,2±11,3	17,4±6,2
Kontrol n=30			
a. Serum	5,6±2,7	18,7±10,3	12,6±5,2

Tablo 3. Aktif ve inaktif safhada RRNBS, BH ve kontrol olgularda karşılaştırmalı olarak serum BOS ve TNF α , IL-6 ve Homosistein düzeyleri

	TNF α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	Homosistein (mmol/l)
RRNBS n=52			
1. Aktif			
a. Serum	18,2±5,4	34,2±15,1	26,8±10,2
b. BOS	7,1±2,6	12,1±4,3	9,2±3,1
2. İnaktif			
a. Serum	7,9±2,1	20,7±8,7	14,1±6,3
b. BOS	2,3±1,6	4,2±2,3	3,6±1,7
BH n=196			
1. Aktif			
a. Serum	11,6±3,6	27,2±11,3	20,3±9,8
2. İnaktif			
a. Serum	5,8±1,6	21,2±3,1	14,7±6,2
Kontrol n=30			
a. Serum	5,6±2,7	18,7±10,3	12,6±5,2

ve NBS'li hastaların demografik özellikleri ve muayene bulguları verilmiştir.

Aktif ve inaktif safhalarda hastalardan 5 cc serum, 3 cc BOS alınarak -20°C da saklanmıştır. TNF α , IL-6, MIP1 α , RANTES, enzyme linked immunosorbent test assay (ELISA), NO₂+NO₃ ve homosistein, spektrofotometrik-kalorimetrik yöntemle, ET-1, BOS ve serumlar, 300 KIU/ml aprotinin ve 2 mg/dl EDTA ihtiva eden polipropilen tüplere konup 10 dakika 1000 devirde santrifüj edilerek süpernatant sandwich-enzyme immunoassay (sandwich-EIA) tekniği ile ölçülmüştür. İstatistiksel analizde tek yönlü ANOVA ve Friedman-2 -way ANOVA testi kullanılmıştır.

SONUÇLAR

NBS klinik tiplerinin BH ve kontrol olgularla karşılaştırmalı serum ve BOS TNF- α , IL-6 ve homosistein düzeyleri Tablo 2'de verilmiş olup, serum ve BOS TNF α ve

homosistein düzeyleri RRNBS grubunda, SPNBS, PPNBS ve kontrollere göre çok önemli derecede yüksek (p<0.001), serum TNF α ve homosistein BH grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur (p<0.05). SPNBS ve PPNBS grubunda TNF- α düzeyleri kontrol grubuna göre önemli fark göstermezken (p>0.05), BH grubunda kontrollere göre fark önemli bulunmuştur (p<0.05). SPNBS, PPNBS, BH grubunda homosistein düzeyleri kontrollere göre önemli derecede yüksek bulunmuştur (p<0.03). IL-6 yönünden, RRNBS grubunda, SPNBS, BH ve kontrollere göre çok önemli derecede yüksek bulunurken (p<0.001), PPNBS grubuna göre fark önemsiz bulunmuştur (p>0.05). PPNBS grubu IL-6 yönünden, SPNBS, BH grubuna göre önemli (p<0.02), kontrollere göre çok önemli derecede yüksek bulunmuştur (p<0.001).

Tablo 3'de, aktif ve inaktif safhada RRNBS, BH ve kontrol olgularda serum ve BOS TNF α , IL-6 ve homosistein düzeyleri gösterilmiştir. Bu tabloya göre, aktif safhada TNF α , IL-6 ve homosistein düzeyi yönünden RRNBS ve kontroller arası fark çok önemli (p<0.001), BH ile kontroller arası ise önemli (p<0.05), RRNBS ve BH karşılaştırıldığında fark önemli

Tablo 4. NBS klinik tiplerinin BH ve kontrol olgularla karşılaştırmalı olarak serum ve BOS MIP-1 α ve RANTES düzeyleri

	MIP1 α (pg/ml)	RANTES (pg/ml)
NBS n=82		
1. RRNBS n=52		
a. Serum	567 \pm 224,1	516 \pm 193,4
b. BOS	346 \pm 128,3	384 \pm 146,1
2. SPNBS n=16		
a. Serum	453,4 \pm 162,7	437 \pm 127,2
b. BOS	267,2 \pm 116,3	273 \pm 148,7
3. PPNBS n=14		
a. Serum	451,7 \pm 158,6	428,3 \pm 143,1
b. BOS	261,3 \pm 123,4	267 \pm 152,3
BH n=196		
a. Serum	497 \pm 142,6	482 \pm 153,2
Kontrol n=30		
a. Serum	438 \pm 192,1	416 \pm 189,3

bulunmuştur ($p < 0.05$). Aktif ve inaktif safhalar karşılaştırıldığında, hem RRNBS hem BH grubunda fark önemli bulunmuştur ($p < 0.03$).

Tablo 4'te NBS klinik tiplerinin BH ve kontrollerle karşılaştırmalı serum ve BOS, MIP1 α ve RANTES düzeyleri verilmiştir. Bu tabloya göre, RRNBS grubunda, serum ve BOS MIP1 α ve RANTES düzeyleri, SPNBS, PPNBS, serum düzeyleri BH grubuna göre çok önemli derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). SPNBS, PPNBS, BH grubu ile kontrol grubu arasındaki fark önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). BH serum MIP1 α ve RANTES düzeyleri SPNBS ve PPNBS grubuna göre önemli derecede yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0.03$).

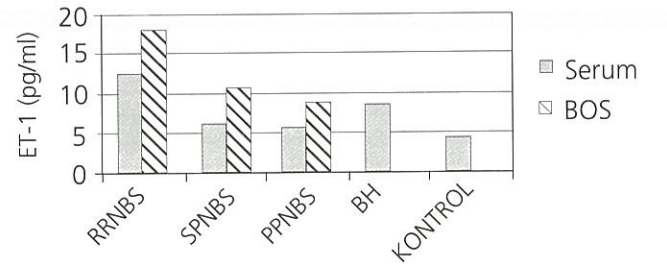
Aktif ve inaktif safhada RRNBS, BH ve kontrol olgularla karşılaştırmalı olarak serum ve BOS MIP1 α ve RANTES düzeyleri Tablo 5'te gösterilmiştir. Bu tabloya göre RRNBS grubu BOS ve serum BH grubunda serum MIP1 α ve RANTES düzeyleri aktif ve inaktif safhalarda karşılaştırıldığında fark önemli ($p < 0.05$), kontrollerle karşılaştırıldığında fark çok önemli bulunmuştur ($p < 0.001$). Aktif safhada RRNBS ve BH karşılaştırıldığında fark çok önemli ($p < 0.001$), inaktif safhada karşılaştırıldığında ise önemsiz bulunmuştur ($p > 0.05$).

Tablo 6'da NBS, BH ve kontrol olgularda serum ve BOS ET-1 düzeyleri gösterilmiştir. Bu tabloya göre RRNBS serum ve BOS ET-1 düzeyleri SPNBS, PPNBS grubuna, serum düzeyleri BH grubuna göre önemli, kontrol grubuna göre çok önemli derecede yüksek bulunmuştur

Tablo 5. NBS klinik tiplerinin BH ve kontrol olgularla karşılaştırmalı olarak serum ve BOS MIP-1 α ve RANTES düzeyleri

	MIP1 α (pg/ml)	RANTES (pg/ml)
RRNBS n=52		
1. Aktif		
a. Serum	567 \pm 224,1	516 \pm 193,4
b. BOS	346 \pm 128,3	384 \pm 146,1
2. İnaktif		
a. Serum	447 \pm 163,5	421 \pm 187,2
b. BOS	284 \pm 126,7	267 \pm 125,3
BH n=196		
1. Aktif		
a. Serum	497 \pm 142,6	482 \pm 153,2
2. İnaktif		
a. Serum	445 \pm 173,2	421 \pm 168,4
Kontrol n=30		
a. Serum	438 \pm 192,1	416 \pm 189,3

Tablo 6. NBS, BH ve kontrol olgularda serum ve BOS ET-1 düzeyleri



($p < 0.05$, $p < 0.001$). SPNBS, PPNBS ile kontroller arası fark önemsiz ($p > 0.05$), BH ile kontrol grubu arası ise önemli bulunmuştur ($p < 0.02$).

Tablo 7'de aktif ve inaktif safhada RRNBS, BH ve kontrol olguların serum ve BOS ET-1 düzeyleri gösterilmiştir. Bu tabloya göre ARRNBS ile İRRNBS, İBH ve kontroller arası

fark çok önemli ($p < 0.001$), İRRNBS ve kontroller arası fark önemsiz bulunmuştur ($p > 0.05$). ABH ile İBH ve kontroller arası fark önemli bulunurken ($p < 0.05$), İBH ile kontroller ve ABH ve ARRNBS arası fark önemsiz olarak bulunmuştur ($p > 0.05$).

NBS, BH ve kontrol olgularda serum NO₂+NO₃ düzeyleri Tablo 8'de gösterilmiştir. Bu tabloya göre RRNBS grubu SPNBS, PPNBS, BH grubuna göre önemli derecede farklılık göstermiştir ($p < 0.05$, $p < 0.001$). SPNBS, PPNBS ile kontrol grubu arasındaki fark önemsiz ($p > 0.05$), BH ile kontroller arası fark önemli bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 9'da aktif ve inaktif safhada RRNBS, BH ve kontrollerde serum NO₂+NO₃ düzeyleri gösterilmiştir. Bu

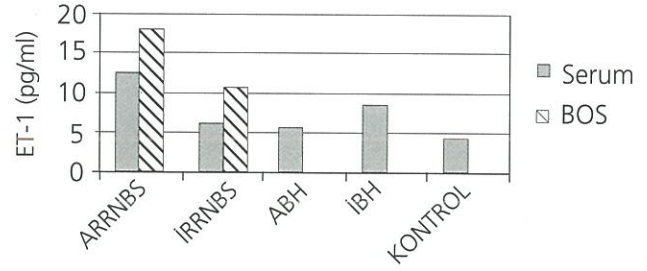
tabloya göre, ARRNBS ile IRRNBS, İBH ve kontroller karşılaştırıldığında fark çok önemli ($p<0.001$), IRRNBS ile BH kontroller arası fark önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). ABH ile İBH ve kontroller arası fark önemsiz bulunurken ($p<0.03$) ABH ile ARRNBS arası fark önemsiz bulunmuştur ($p<0.05$).

TARTIŞMA

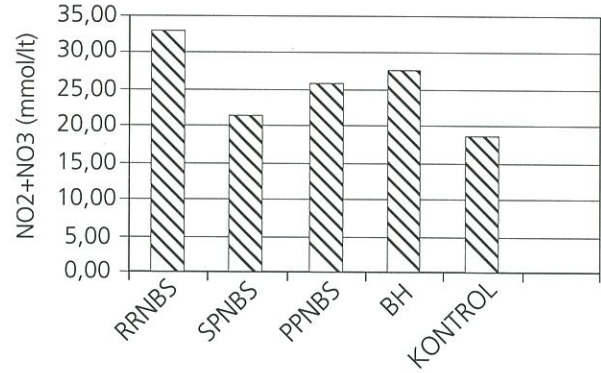
Son yıllarda NBS ve BH patogenezinde inflamasyon yoğun ilgi çekmekte, rol alan sitokin, kemokin ve peptidler araştırılmaktadır.^{7,9,10,13,15} Nöroinflamasyonda rol alan TNF- α , IL-6 gibi sitokinler, immün aktivasyonla yakından ilişkili olan homosistein ile karşılıklı etkileşime girmektedir. Çalışmamızda gösterildiği gibi RRNBS grubunda serum ve BOS TNF- α ve homosistein düzeyleri SPNBS, PPNBS, kontrol grubuna, serum düzeyleri BH grubuna göre yüksek bulunurken, IL-6 yönünden PPNBS ile fark önemsiz, PPNBS ile kontroller arası fark önemli bulunması nöronal kayıp ile olayın paralel gittiğini, aktif safhada TNF- α , IL-6, homosisteinin yanısıra MIP-1 \cdot , RANTES gibi kemokinlerin de artması, intratekal sentez stimülasyonunu da düşündürmektedir. IL-6 düzeylerinin PPNBS tipinde yüksek olması ve sebat etmesi, demans bulguları ile giden bu klinik formda nörokognitif fonksiyonları etkilediğini göstermektedir. NBS'da TNF α , IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, CXCL8, CXCL 10 gibi sitokin ve kemokinlerin yükseldiği gösterilmiş,^(7,16) ancak homosistein, MIP-1 α , RANTES, ET-1 ve NO düzeyleri ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda araştırdığımız ET-1'in diğer nöropeptidler gibi birçok santral aktivitede rol aldığı düşünülmektedir.^{10,17} Sitokinler ile karşılıklı etkileşimde bulunmakta, sitokinlerin aktive olması ET-1 sentezini arttırmaktadır.^{18,19} BH'da aktif safhada ET-1'in yükseldiği gösterilmiş¹² ancak NBS da ET-1 ile bir çalışma olmadığından sonuçlarımız karşılaştırılamamıştır. RRNBS'de diğer tiplere göre ET-1'in daha yüksek bulunması, sitokin ve kemokin düzeyleri ile korelasyon göstermesi, ET-1 artışını sitokinlerin stimüle ettiğini düşündürmüştür. BH'da aktif safhada serumda yükseldiği bildirilen NO,¹³ çalışmamızda metabolitleri olan NO₂+NO₃ olarak, aktif safhada BH grubunun yanısıra RRNBS grubunda da yüksek

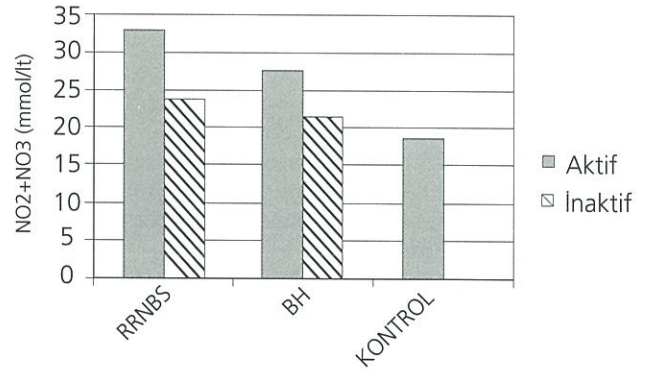
Tablo 7. Aktif (A) ve inaktif (I) safhada RRNBS, BH ve kontrol olgularda serum ve BOS ET-1 düzeyleri



Tablo 8. NBS ve BH ve kontrol olgularda serum NO₂+NO₃ düzeyleri



Tablo 9. Aktif ve inaktif safhada RRNBS, BH ve kontrol olgularda serum NO₂+NO₃ düzeyleri



bulunması, patogenezinde diğer inflamatuvar moleküllerle birlikte rolü olabileceğini, sitokin ve kemokinlerle etkileşim içinde bulunduğunu düşündürmüştür. Nitekim daha önce yapılan çalışmalarda NO'nun sitokin ve kemokin regülasyonunda rol aldığı bildirilmiştir.^{20,21}

Elde ettiğimiz bu bulgular NBS'de daha önce araştırılmamış olan MIP-1 \cdot , RANTES, homosistein, ET-1 ve NO gibi immunoinflamatuvar moleküllerin patogenezinde rol aldıklarını, bu noktadan hareketle tedavide hedefe spesifik baskılayıcı immünoterapötik yöntemlerin yararlı olacağını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Borhan İ, Haghighi A, Pourmand R, Nikserest AR. Neuro-Behçet disease. A review. *Neurologist* 2005; 11(2):80-89
2. Siva A, Fresko I. Behçet's disease. *Curr. Treat. Options. Neurol.* 2000; 2(5):435-448
3. Akman-Demir G, Serdaroğlu P, Taşçı B. Clinical patterns neurological involvement in Behçet's disease:evaluation of 200 patients. *Brain* 1999;122(11):2171-2181
4. Hirohata H, Isshi K, Oguchi H, Ohse T, Haraoka H, Takeuchi A, Hashimoto T. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behçet's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;82(1):12-17
5. Düzgün N, Ayaslıoğlu E, Tutkak H, Aydınтуğ OT. Cytokine inhibitors: soluble tumor necrosis factor receptor 1 and interleukin-1 receptor antagonist in Behçet's disease. *Rheumatol Im.* 2005;25(1):1-5
6. Mc Carty MF. Increased homocysteine associated with smoking, chronic inflammation and aging may reflect acute-phase induction of pyridoxal phosphatase activity. *Med Hypotheses* 2000;55(4):289-293
7. Saruhan-Direskeneli G, Yentur SP, Akman-Demir G, Işık N, Serdaroğlu P. Cytokines and chemokines in neuro-Behçet's disease compared to multiple sclerosis and other neurological diseases. *J Neuroimmunol.* 2003;145(1-2):127-134
8. Imamura Y, Kurokawa MS, Yoshikawa H, Nara K, Takada E, Masuda C, Suzuki N. Involvement of Th1 cells and heat shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behçet's disease. *Clin Exp Immunol.* 2005;139(2):371-378
9. Yanasisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel patient vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1998;332:411-415
10. Hirata Y, Matsunaga T, Ando K, Furukawa T. Presence of endothelin-1-like reactivity in human cerebrospinal fluid. *Biochem. Biophys Res Commun.* 1990;166:1274-1278
11. Er H, Evereklioglu C, Cumurcu T, türköz Y, Özerol E, Şahin K. Serum homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(6):653-657
12. Ural AV. Increased plasma endothelin-1 levels in active Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 1997;16(1):59-61
13. Gündüz K, Öztürk G, Sözman EY. Erythrocyte superoxide dismutase, catalase activities and plasma nitrit-nitrate levels in patients with Behçet's disease and recurrent aftous stomatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(2):176-179
14. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H. Behçet's Syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(1):38-42
15. Houman H, Hamzaovi A, Ben Ghorbal I, Khanfir M. Abnormal expression of chemokine receptors in Behçet's disease relationship to intracellular TH1/TH2 cytokines and to clinical manifestations. *J Autoimmun.* 2004;23(3):267-273
16. Sarvar H, McGrath H Jr, Espinoza LR. Successful treatment of long-standing neuro-Behçet's disease with infliximab. *J Rheumatol* 2005;32(1):181-183
17. Ouchi Y, Kim S, Souza AC, Orimo H. Central effect of endothelin on blood pressure in conscious rats. *Am J Physiol* 1989;256:1747-1751
18. Kanes M, Takahashi K, Lam HC. Cytokine stimulated endothelin release from endothelial cells. *Life Sci.* 1991;48:1379-1384
19. Telpakov AI. ET-1 involved in systemic cytokine network inflammatory response at atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;44:274-275
20. Molet S, Furukawa K, Maghazechi A, Hamid Q, Gicid A. Chemokine and cytokine induced expression of endothelin-1 and endothelin-converting enzyme 1 in endothelial cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(2):333-338
21. Coulombe M, Battistini B, Stankova J. Endothelins regulate mediator production of rat tissue-cultured cells. Up-regulation on of Th and inhibition of Th2 cytokines. *J leukoc Biol.* 2002;71(5):829-836