

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**BEHÇET HASTALIĞINDA
SERUM AKTİVE PROTEİN C DİRENCİ,
HOMOSİSTEİN VE DOKU FAKTÖRÜ YOL İNHİBİTÖRÜ
DÜZEYLERİNİN DERİN VEN TROMBOZU
VE AKTİF HASTALIK İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahu Çiler ÇIKIM

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Muammer SEYHAN

MALATYA – 2006

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**BEHÇET HASTALIĞINDA
SERUM AKTİVE PROTEİN C DİRENCİ,
HOMOSİSTEİN VE DOKU FAKTÖRÜ YOL İNHİBİTÖRÜ
DÜZEYLERİNİN DERİN VEN TROMBOZU
VE AKTİF HASTALIK İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahu Çiler ÇIKIM

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Muammer SEYHAN

Bu tez, İnönü Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 2004/82 proje numarası ile desteklenmiştir.

2.1.2.10.4. Prokoagulan faktörler	20
2.1.2.10.4.1. Antifosfolipid ve antikardiolipin antikorları	20
2.1.2.10.4.2. Homosistein	20
2.1.2.10.4.3. Protrombin mutasyonu	21
2.1.3. Klinik bulgular	22
2.1.4. Laboratuvar	27
2.1.5. Histopatoloji	27
2.1.6. Tanı	27
2.1.7. Aktivite	29
2.1.8. Prognoz	30
2.1.9. Tedavi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Hasta grubu	33
3.2. Kontrol grubu	34
3.3. Kan örnekleri	34
3.4. Serum TFPI, Hc ve APCR analizleri	34
3.5. İstatistiksel analizler	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	50
7. ÖZET	51
8. SUMMARY	54
9. KAYNAKLAR	57

KISALTMALAR DİZİNİ

ABHD	: Aktif Behçet Hastalığı Dönemi
aCL	: Antikardiolipin Antikorları (Anticardiolipin Antibodies)
AECA	: Antiendotelial Hücre Antikoru (Antiendothelial Cell Antibody)
APC	: Aktive Protein C (Activated Protein C)
aPL	: Antifosfolipid Antikorları (Antiphospholipid Antibodies)
APCR	: Aktive Protein C Rezistansı (Activated Protein C Resistance)
AT	: Antitrombin (Antithrombin)
BH	: Behçet Hastalığı
BHMT	: Betain-Homosistein Metiltransferaz (Betaine-Homocysteine Methyltransferase)
C	: Kompleman (Compleman)
CBS	: Sistatyonin β -Sentetaz (Cystathionine β -Synthase)
CMV	: Sitomegalovirüs (Cytomegalovirus)
CRP	: C-Reaktif Protein (C-Reactive Protein)

DVT	: Derin Ven Trombozu (Deep Venous Thrombosis)
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı (Erythrocyte Sedimentation Rate)
ET-1	: Endotelin-1 (Endothelin-1)
GİS	: Gastrointestinal Sistem
Hc	: Homosistein (Homocysteine)
HLA	: Doku Uygunluğu Antijenleri (Human Leukocyte Antigens)
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
ICAM-1	: İnterselüler Adezyon Molekülü-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1)
Ig	: İmmünglobulin (Immunoglobulin)
IŞP	: Isı Şok Proteinleri (Heat Shock Protein=HSP)
İBHD	: İnaktif Behçet Hastalığı Dönemi
IFN	: İnterferon (Interferon)
IL	: İnterlökin (Interleukin)
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Low-Density Lipoprotein)
Lp (a)	: Lipoprotein (a)

- Metil-THF** : Metiltetrahidrofolat
(Methyl-Tetrahydrofolate)
- MTHFR** : Metiltetrahidrofolat Redüktaz
(Methyltetrahydrofolate Reductase)
- MICA** : Major Histocompatibility Complex Class 1
zinciri İle ilişkili Gen A
- MS** : Metionin Sentetaz
(Methionine Synthetase)
- n-BH** : Nöro-Behçet Hastalığı
- NK** : Doğal Öldürücü Hücre
(Naturel Killer Cell)
- PAP** : Plazmin-Alfa-2 Antiplasmin Kompleks
(Plasmin-Alfa 2-Antiplasmin Complex)
- PAI-1** : Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
(Plasminogen Activator İnhibitor)
- PCR** : Polimeraz Zincir Reaksiyonu
(Polimerase Chain Reaction)
- PT20210** : Protrombin Mutasyonu
(Prothrombin Mutation)
- rhGM-CSF** : Rekombinant İnsan Granülosit/makrofaj
Koloni Stimüle Edici Faktör
(Recombinant Human Granulocyt/Macrophage
Colony Stimulating Factor)
- SSS** : Santral Sinir Sistemi
- TF** : Doku Faktörü
(Tissue Factor)

- TFPI** : Doku Faktör Yol İnhibitörü
(Tissue Factor Pathway Inhibitor)
- Th** : Yardımcı T Lenfosit Hücresi
(T Helper)
- TNF** : Tümör Nekroz Faktör
(Tumour Necrosis Factor)
- t-PA** : Doku Plazminojen Aktivatörü
(Tissue Plasminogen Activator)
- vWF** : von Willebrand Faktör
(von Willebrand Factor)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Normal koagülasyon mekanizması

14

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Pıhtılaşma faktörleri	14
Tablo 2: Çalışmaya alınan Behçet hastalarının demografik özellikleri ve aktif Behçet hastalığı dönem kriterleri	37
Tablo 3: Aktif Behçet hastalığı dönemi, inaktif Behçet hastalığı dönemi ve kontrol grubu serum APCR, Hc, TFPI değerleri ve karşılaştırılması	39
Tablo 4: Aktif Behçet hastalığı dönem bulguları ve serum ortalama APCR, Hc ve TFPI değerleri	40
Tablo 5: Yaş gruplarına göre serum ortalama APCR, Hc ve TFPI değerleri ve karşılaştırılması	41
Tablo 6: Cinsiyet dağılımına göre serum ortalama APCR, Hc ve TFPI değerleri ve karşılaştırılması	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH) alevlenme ve iyileşmeler ile kronik seyir gösteren, multisistemik, vaskülitik bir hastalıktır. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte; genetik, immünolojik ve çevresel faktörler, viral ve bakteriyel infeksiyonlar, damar endotel patolojileri ve pıhtılaşma bozuklukları sorumlu tutulmaktadır (1).

Behçet hastalığında temel patolojik olay vaskülitir, fakat nedeni açıklanamamıştır. Bu durum özellikle trombotik fenomen ile açıklanabilir. Hemostatik denge için endotel bütünlüğü gerektiğinden, çoğu trombotik anormallikler endotel hasarına, dolayısı ile vaskülitte neden olur (2). BH'da tromboza eğilimin nedeni de tam olarak anlaşılamamıştır. Vasküler endotelyal doku hasarı, koagülasyon mekanizmalarında defekt veya fonksiyon bozukluğu suçlanmaktadır (3). Herediter ve kazanılmış anormalliklerin kombinasyonu ile oluşuyor olabilir. Muhtemelen prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik faktör anormalliklerinin kombinasyonu, vaskülit ve endotel hasarı ile birlikte trombozdan sorumludur (2). Venöz tromboz oluşumu için başlıca predispoze faktörler, koagülasyon faktörlerinin aktivasyonu ve venöz stazdır. Arteryel tromboz oluşumunda ise, venöz trombozun tersine endotelyal patolojiler önemlidir (4). Virchow triadına göre; vasküler tromboz oluşumu için damar duvarında hasar, kan akımında değişiklikler ve hiperkoagülabilité tek başına veya birlikte gereklidir (5).

Doku faktör yol inhibitörü (tissue factor pathway inhibitörü (TFPI)), vasküler

endotelden sentezlenen anahtar bir antikoagölan ajandır. Koagölasyonun "doku faktör bağımlı yolu"nu düzenler. Prokoagölan aktivitenin düzenlenmesinde önemli rolü olduğu ve trombotik hastalıklarda yeni bir tedavi seçeneği olabileceği düşünölmektedir (6). Vasköler hasarlanmada, vasköler TFPI havuzunda oluşan azalmanın tromboza neden olabileceği bildirilmiştir (7). Yapılan diğer çalışmalarda ise, TFPI düzeylerinde yükselmenin bazı inflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırarak tromboza katkıda bulunduğu görölmüştür (8-11).

Homosistein (Hc), metyoninden oluşan, içerdiği sülfidril grubu nedeni ile direkt endotelial sitotoksositeye neden olabilen esansiyel bir aminoasittir (12). Koroner arter hastalığında, serebrovasköler hastalıklarda, venöz ve arteryel trombozlarda risk faktörüdür. Vasköler hastalık ve/veya tromboza nasıl sebep olduğu tam bilinmemekle birlikte, ileri sürölen hipotezlerden birisi, koagölasyon mekanizmaları aracılığı ile vasköler hastalığa ve/veya tromboza neden olduğu yönündedir (13).

Aktive protein C direnci (APCR), Amerikalı beyazlarda idiyopatik venöz tromboembolizm ile ilişkili en yaygın kalıtsal defekttir, fakat Asya toplumlarında sıklığı oldukça düşüktür (14). Vakaların çoğunda, koagölasyon faktör V geninde nokta mutasyon mevcuttur ve bu mutasyon sonucu faktör V Leiden meydana gelir. Bu molekül, aktive protein C (APC) ile parçalanmaya dirençli bir moleküldür (15). Faktör V Leiden mutasyonu BH'da belirgin derecede yüksek bulunmuştur (14). BH'da tek başına veya homosistein gibi diğer faktörler ile birlikte hiperkoagölabilitede rol oynayarak tromboza sebep olduğu düşünölebilir.

Koagölasyon, BH'da oluşan trombozu tetikleyebileceğinden, teorik olarak predispoze durumların ve tromboz öncesi aktivasyonun önlenmesi ile trombotik olaylar da önlenebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda TFPI, Hc ve APCR'nin BH patogenezinde rol aldığına dair veriler olmasına rağmen, çelişkili sonuçlara da rastlanmaktadır. Bu alışma özellikle aktif ve inaktif dönemdeki BH'da söz konusu parametrelerin düzeyleri, derin ven trombozu ve aktif hastalık ile ilişkisini tespit etmek amacıyla planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet hastalığı

2.1.1. Tanım

Behçet hastalığı (BH), ilk kez 1937 yılında Türk dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından göz inflamasyonu, oral ve genital ülserden oluşan klasik triad olarak tanımlanan, etyolojisi bilinmeyen, sistemik, vaskülitik bir hastalıktır (16). BH'da mukokutanöz tutulumun yanısıra eklemler, vasküler sistem, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi gibi diğer sistem tutulumları da görülebilmektedir (17).

Hastalık, en sık İpekyolu ülkeleri olarak adlandırılan Akdeniz ülkeleri ve Japonya'da görülür. En yüksek prevalans Türkiye'den bildirilmiştir. Prevalans oranları Türkiye'de 42/10.000 (18), Japonya'da 13.6/100.000, Almanya'da 0,55/100.000, Britanya'da 0.27-0.64/100.000, Amerika'da 0.13/100.000'dür (19). Özellikle Orta Doğu'da olmak üzere ailesel vakalar da bildirilmiştir (20, 21).

Sıklıkla 30'lu yaşlarda başlar, fakat herhangi bir yaşta da görülebilir. Çocuklarda nadir görülür (22). Erkek ve kadın oranı, Kuzey Avrupa ve Japonya'da eşit iken (23), bazı Akdeniz ülkelerinde ve Orta Doğu'da 1.5-5/1'dir (24). Genç erkeklerde daha şiddetli seyredir (22).

2.1.2. Etiyoloji ve patogenezi

Behçet hastalığının etyolojisi henüz anlaşılamamıştır. Genetik, çevresel, bakteriyel, viral, immünolojik faktörler suçlanmakla birlikte muhtemelen BH'dan bu faktörlerin kombinasyonu sorumludur (25).

2.1.2.1. Genetik özellikler

Behçet hastalığında nadiren de olsa ailesel yatkınlığa rastlanması etyolojide genetik bir zeminin olduğunu düşündürür (26). HLA-B5 ve onun alt grubu olan HLA-B51 en sık saptanan genlerdir (27). Özellikle Japonya, Akdeniz ve Orta Doğu'da HLA-B51 pozitifliğinin BH ile güçlü ilişkisi gösterilmişken (28-30), Kuzey Avrupa ve İngiltere'de zayıf bir ilişki gösterilmiştir (31,32). Kuzey Avrupa'da HLA-B51 pozitiflikleri, erkeklerde kadınlardan daha fazladır ve üveitli hastalarda daha sıktır (23). Japonlarda (33) ve Yunanlılarda (34) özellikle HLA-B5101, Avrupa'da ise HLA-B5101 ve HLA-B5108 alelleri önemlidir (35).

Son çalışmalar, HLA-B51 aleline yakın lokalizasyondaki major histokompatibilite kompleks sınıf 1 zinciri ile ilişkili gen A (MICA)'nın, patogenetik gen olabileceğini göstermektedir. MICA, Japonlar'da (36) ve beyaz Amerikalılar'da (37) HLA-B51 geninden daha sık görülürken, Orta Doğu'da bu ilişki gösterilememiştir (38). Japonya'da yapılan ileri çalışmalar, BH'dan sorumlu lokusun MICA ve HLA-B genleri arasında lokalize olabileceğini göstermektedir (39).

HLA-B51'in BH'na yatkınlığın ya da şiddetli tutulumun göstergesi olup olmadığı araştırılmaktadır. HLA-B5 prevalansı, Yazıcı ve arkadaşlarının (40) hastane izlemli çalışmalarında %50-80 olarak bildirilmiştir. Yurdakul ve arkadaşlarının (41) Türkiye'de yaptıkları bir saha çalışmasında %26 olarak bulunmuştur. Bu çalışmadaki hastaların çoğu önceden Behçet hastalığı tanısı almamış, mukokutanöz semptomları olan hastalardır.

Kaya ve arkadaşları (42), HLA-B51 pozitif Behçet hastalarında tromboflebit riskinin dört kat fazla olduğunu göstermişlerdir. Zouboulis ve arkadaşları (43) yüzeysel ve derin ven trombozunun HLA-B5 pozitif BH'da HLA-B5 negatif BH'dan daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu ilişki diğer sınıf-1 HLA antijenleri arasında gösterilememiştir (42). Azizlerli ve arkadaşları (44) genital ülser ve HLA-B5 arasında

pozitif ilişki saptamış, ancak tromboflebit ile ilişkisini gösterememişlerdir. Müftüoğlu ve arkadaşları (45) ise HLA-B5 pozitifliği ile tromboflebit, göz tutulumu, artrit ve eritema nodozum arasında ilişki gösterememişlerdir. Kaya ve arkadaşlarının (42) yaptığı bir çalışmada, BH'nın klinik özellikleri ile sınıf-1 HLA antijenleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Tromboflebitli hastalarda HLA-B51 artışı, HLA-B35 azalması; oküler tutulumda HLA-B29 artışı, HLA-Bw6 azalması; eritema nodozumda HLA-Cw2 azalması; genital ülserde ise HLA-Cw7 azalmasını tespit etmişlerdir.

2.1.2.2. Viral Faktörler

Prof. Dr. Hulusi Behçet, ülserlerde inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesi nedeni ile, orijinal yayınlarında BH'da viral etyoloji üzerinde durmuştur (16). Sonraki çalışmalarda HSV-1'e karşı antikor bulunan Behçet hastalarının lökositlerinde, in situ hibridizasyon ile HSV-1 genomu gösterilmiştir (46,47). Serum HSV-1 antikorları BH'da kontrol grubundan yüksek bulunmuş ve dolaşımda HSV-1 antijenleri ile ilişkili immün kompleksler bildirilmiştir (48). HSV DNA'sı intestinal ve genital ülserlerde gösterilebilmişken (49), oral mukozada gösterilememiştir (50). Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında karşılaştırmalarda, tükürük örneklerinin HSV DNA pozitifliği için yapılan PCR incelemesinde farklılık saptanmamıştır (51). Ülserlerden alınan biyopsi örneklerinde sitomegalovirüs (CMV) izole edilememiştir (52). Bazı vaskülitik hastalıklarda hepatit A, B, C virüslerinin rolleri gösterilmişken, BH ile ilişki saptanamamıştır (53,54). Muhtemelen BH ile ilişkili tek virüs HSV'dür. Antiviral tedavinin etkinliği çok azdır ve sonuçlar tartışmalıdır (8,55).

2.1.2.3. Streptokoklar

Behçet hastalığı, sıklıkla oral mukoza bulguları ile başlar. Bu nedenle patogeneizde oral mikrobiyal floranın rolü üzerinde durulmaktadır (48). Çalışmalar streptokok antijenlerinin hastalık aktivitesinde en önemli faktör olabileceğini göstermiştir (56). Hastaların oral floralarında bulunan *Streptokokkus sanguis* prevalansı, serumda streptokok antijenlerine karşı antikor titresi ve streptokok suşlarına karşı gecikmiş tip hipersensitivite cevabı, kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek bulunmuştur (57). Kaneko ve arkadaşları (58), deri ve mukozal lezyon biyopsilerinde streptokokkal D grubu antijenleri saptamışlardır. Oral mukoza

semptomları öncesinde, hastalarda yüksek oranda tonsillit ve diş çürükleri bildirilmiştir (59). Stabil dönemdeki BH'da, diş tedavisi ve streptokok antijen deri testi uygulamaları ciddi deri reaksiyonlarına neden olmuştur (50,56,60). Mononükleer hücreler ve T lenfositlerin, streptokoklar ile in vitro stimülasyonu sonucu IL-1, IL-6, IL-8, interferon-gama (INF- γ), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırdığı gösterilmiştir (61,62). Hirohata ve Hashimoto (63), BH'da *Stafilokokus aureus* süperantijenlerinin 1-10 pg/ml gibi düşük dozlarına, T lenfositlerinin INF- γ salınımı ile cevap verdiğini tespit etmişler ve stafilokok enfeksiyonunun BH'da T hücre hiperaktivitesinden sorumlu olabileceğini düşünmüşlerdir. Ayrıca *Escherichia coli*'nin de lenfositlerden INF- γ ve IL-6 salınımını arttırdığını göstermişlerdir. Bazı çalışmalarda anti-streptokokal tedavinin yararları da gösterilmiştir (50,60). Türkiye'de yapılan bir çalışmada BH'da benzatin penisilin ve kolşisin kombinasyonunun, aktif hastalıkta mukokutanöz semptomların kontrolünde etkili olduğu bildirilmiştir (64).

2.1.2.4. Isı şok proteinleri (IŞP)

Isı şok proteinleri (IŞP)'nin, BH etyopatogenezindeki yeri çok iyi anlaşılammış olmakla birlikte, patogenezde suçlanan antijenlerdendir. Enfeksiyon, hipoksi, travma ve toksik ilaçlar IŞP oluşumunu indükler. IŞP'nin malign hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve enfeksiyonlardaki rolleri de immün mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır (65). Memeli ve mikrobiyal IŞPs60/65 arasında % 50'nin üzerinde bir benzerlik vardır (66). BH'da mikobakteriyal 65 kD IŞP'ne karşı gelişen yüksek immünglobülin-A (IgA) düzeylerinin *Streptococcus sanguis* suşları ile çapraz reaksiyon verdiği saptanmıştır (67). Streptokok antijenlerinin hastalık aktivitesinde en önemli provakatör olabileceği bildirilmiştir (56).

Nörobeçetli hastaların serebrospinal sıvılarında, gama-delta-pozitif T (γ - δ -T) hücrelerinin arttığı saptanmıştır (68). Laboratuvar testlerinde 60 kD IŞP'nin, predominant γ - δ -T hücrelerini stimüle ettiği gösterilmiştir (69). BH'da γ - δ -T hücrelerinin asıl rolü henüz anlaşılammıştır, fakat hastalığın gelişiminde TNF- α gibi sitokinlerin üretimini sağladığı düşünülmektedir (19). IŞP 65, eritema nodozum ve mukokutanöz ülserler gibi aktif lezyonların epidermal alanlarından da eksprese edilmiştir (66).

2.1.2.5. Nötrofil fonksiyonları

Nötrofiller, immün cevabın başlamasında önemli rol oynayan matür hücrelerdir (48). BH'da, eritema nodozum ve steril püstüllere benzer cilt lezyonlarının histopatolojisinde, damar duvarında fibrin depozitleri, mononükleer hücre infiltrasyonu ve perivasküler lenfositlerin eşlik ettiği küçük damar vaskülitisi görülmüştür (1). Ayrıca lezyonlarda nötrofil aktivasyon ve fonksiyonunda artış vardır (8,55). Periferik lökositlerde L-selektin, mac-1, CD44 gibi lökosit adezyon molekülleri gösterilmiş ve bu adezyon moleküllerinin lökosit adezyonu ve kemotaksis kaskadına iştirak ettiği düşünülmüştür (1).

Behçet hastalığında, HLA-B51 pozitifliği, nötrofil hiperfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Chajek-Shaul ve arkadaşları (70) HLA-B51 pozitif hastalarda nötrofil kemotaksisinde belirgin artışın olduğunu bildirmişlerdir. Sensi ve arkadaşları da (71) HLA-B51 pozitif hastalarda nötrofil ile ilişkili süperoksit üretimini yüksek bulmuşlardır.

Behçet hastalığının diğer bir karakteristik özelliği vasküler hasarlanmadır. Endotel hücrelerinin aktivasyonu veya hasarlanması da nötrofillere karşı diğer bir stimülatördür (72).

2.1.2.6. Hücrel ve humoral immünite

Behçet hastalığında Th1 sitokin profili predominanttır. Periferik kanda CD4 ve CD8 T hücrelerinin ürettiği Th1 tip proinflatuar sitokinlerden IL-2 ve IFN- γ yükselir (9) ve bu durum hastalık aktivitesiyle paraleldir (73). Gama delta pozitif T hücreleri, Th1 cevabının majör sitokinlerinden IFN- γ ve TNF- α sekrete ederler (74). Th1 cevabını gösteren IL-12 seviyesi de artmıştır. Yapılan çalışmalarda genel olarak Th2 lenfosit sayıları ve Th2 sitokinleri düşük bulunmuştur (73,75). Başka bir çalışmada ise, in vitro olarak IL-4, IL-10, IL-13 düzeylerinde yükseklik saptanmıştır (76).

Adenozin deaminaz (ADA) ve ksantin oksidaz (KO) pürin katabolizması ürünleridir. ADA, T lenfositlerinin matürasyon ve fonksiyonu için önemli bir enzim olarak bilinir. Bu enzimlerin aktivitelerindeki artış BH tanısında yardımcı olabilir (77).

Behçet hastalığı klasik otoimmün hastalık özelliklerini göstermemekle birlikte, spontan Ig sekresyonunda artma gibi bazı B hücre aktivasyon bulguları, hipergamaglobülinemi, ANA pozitifliği, Sjögren sendromu birlikteliği gibi otoimmünite lehine bulguları da göstermektedir. Ayrıca BH'da, özellikle IgA izotipinde bulunan antiendotelial hücre, antilenfosit ve antikardiyolipin (aCL) otoantikorları da gösterilmiştir (48).

Önder ve arkadaşları (78), naturel killer (NK) hücrelerinin aktif hastalıkta arttığını, fakat K-562 hedef hücrelerine karşı öldürücü etkilerinin azaldığını göstermişlerdir. Aktif ve inaktif dönemi kıyasladıklarında, aktif dönem BH'da doğal sitotoksik aktiviteyi relatif olarak inaktif dönemden düşük bulmuşlardır.

Total B hücre sayısı normal olmasına rağmen, B hücre aktivasyon belirleyicilerinden CD33, CD13, CD80 ve hafıza belirleyicisi CD45RO ekspresyonunda artış tespit edilmiştir (79). Bununla birlikte otoantikör üreten CD9 ve CD19 pozitif B hücre seviyelerinin düşük olması, BH'nı diğer klasik otoimmün hastalıklardan farklı kılar. İmmün sistemdeki B hücrelerinin görevi antikör üretmekle sınırlı değildir. Aktive ve memory tip B hücre profili ve antijen sunumu, BH'da T hücre aktivasyonunu modüle ediyor olabilir (48). BH'da, B hücrelerinin sayısında değişiklik olmadan görülen fonksiyon artışının, bilinmeyen eksternal bir antijenle zayıf bir uyarı sonrası geliştiği düşünülmektedir (80).

Bildirilen bir başka immünolojik bozukluk ta üveit alevlenmelerinin erken fazında, serum C2, C3, C4 ve total kompleman seviyelerinde oluşan ani düşüşlerdir (81).

2.1.2.7. Monosit fonksiyonları

Monositler bazı sitokinlerin ana kaynağıdır. Hastalıkların kronik inflamasyon dönemlerindeki patogenezinde kısmen rol oynadıkları düşünülür. Endotelial hücre adezyonunda CD11a, CD11b, CD18 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonu ve monositlerin rolü araştırılmıştır. İn vitro olarak BH'nın monositleri, nötrofillerin endotele adezyonunu arttırmıştır. Bu bulgular ile BH'da monositlerin aktif olduğu ve

proinflamatuvar sitokin salınımını arttırdığı bildirilmiştir (10).

2.1.2.8. Sitokinler ve diğer mediyatörler

Behçet hastalığında IL-1, IL-8 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Nörolojik tutulumun olduğu hastalarda, serebrospinal sıvıda yüksek sapanan IL-6 düzeylerinin hastalık aktivitesi ile paralel olduğu gösterilmiştir (1,17,82,83). Aktif üveoretinitli hastalarda IL-2 üreten CD4 hücrelerinin düzeyi belirgin olarak artmıştır (84,85). Hastalarda aktif dönemde IL-10 yüksekliğinin anlamlı olduğu bildirilmiştir (85).

2.1.2.9. Cinsiyet

Behçet hastalığı erkeklerde daha şiddetli seyrederek. Vasküler, santral sinir sistemi, pulmoner hastalık gibi ciddi komplikasyonlara ve mortaliteye erkeklerde daha sık rastlanır (86). Endotoksinin neden olduğu üveit ve hücrel infiltrasyon, erkek farelerde, dişi farelerden daha sık rastlanmış ve overektominin hücrel infiltrasyonu arttırdığı gösterilmiştir. Lewis'in fare deneylerinde östrojenin, endotel üzerindeki reseptörler aracılığı ile E-selektin ve IL-6'nın gen ekspresyonunu azalttığı ve böylece endotoksinin neden olduğu üveite karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (87). Bu mekanizmalar ile, östrojenin endotel ve nötrofillerin proinflamatuvar fonksiyonlarını baskıladığı ve bu nedenle tablonun kadınlarda hafif seyrini sağladığı düşünülebilir (48).

2.1.2.10. Vasküler sistem

Vasküler sistem tutulumu BH'nın klinik varyantlarından biri olarak görülebilir, fakat tanısı zordur (88). Trombotik komplikasyonlar farklı kaynaklarda %10-40 oranında bildirilmektedir (2,11,12,89). Venöz oklüzyon, arteryel oklüzyon ve anevrizma oluşumu gibi üç temel klinik tablo ile seyredebilir. Venöz tutulum %88, arteryel tutulum ise %12 oranında bildirilmektedir (12,88). Arteryel ve venöz tutulum birlikteliği nadir değildir ve mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindedir (86). Alt ekstremitelerde görülen derin ven trombozu (DVT) vasküler tutulumun en sık rastlanılan şeklidir. Trombozdan en fazla etkilenen büyük damarlar ise vena kava

inferior ve superiordur. Arteryel oklüzyon ise en çok subklavian ve pulmoner arterleri etkiler (90).

Pıhtılaşma mekanizması

Pıhtılaşma reaksiyonlarının son ürünü fibrindir. Kanda eriyik şeklinde bulunan fibrinojen, pıhtılaşma olayı sırasında oluşan trombin tarafından erimeyen fibrin polimerlerine dönüştürülür. Pıhtılaşma olayında üç evre gözlenir. 1) Protrombini trombine dönüştürecek ara ürünün (protrombinaz) oluşumu, 2) Trombin oluşumu, 3) Fibrin oluşumu. Protrombinaz için faktör X'un aktive edilmesi gerekmektedir. İn vitro olarak faktör X'un aktivasyonu, intrensek ve ekstrensek olmak üzere iki ayrı reaksiyon dizisi tarafından sağlanabilir (15) (Şekil-1).

İntrensek pıhtılaşma sistemi: Bu sistemde pıhtılaşma dolaşan kanda mevcut olan yani intrensek komponentler ile meydana gelir. Faktör XII'nin yabancı bir yüzey ile teması sonucu aktif hale geçmesi ile intrensek pıhtılaşma başlar. Cam ve ellajik asit gibi güçlü negatif yüklü yüzeyler faktör XII'yi aktive etme yeteneğindedirler. Faktör XII ile birlikte prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK), intrensek yolun başlangıcı olan kontak aktivasyonda rol alır. Faktör XII aktive olduktan sonra faktör XI'in aktivasyonunu sağlar. Faktör IX, aktive faktör XI tarafından aktive edildikten sonra faktör VIII:C ile birlikte faktör X'u aktive eder. Bu reaksiyon agrege olmuş trombositlerin yüzeyinde oluşur. Faktörlerin trombosit fosfolipidlerine bağlanması kalsiyum iyonu köprüleri ile sağlanır. Faktör X'un aktive olmasından sonra trombositlere bağlı faktör Va ile oluşturduğu kompleks "protrombinaz" adını alır. Protrombinazın protrombini enzimatik olarak parçalamasıyla trombin oluşur. Güçlü bir enzim olan trombin, fibrinojen molekülünden küçük peptidleri ayırarak fibrin monomerini oluşturur. Bu monomerler birleşerek fibrin polimerini yani fibrin pıhtısını meydana getirir. Trombin tarafından aktive edilen faktör XIII, kalsiyum iyonları aracılığı ile fibrin polimerini mekanik yönden sağlam bir şekle dönüştürür. Trombinin diğer etkileri ise; faktör V ve faktör VIII'i aktive etmek, trombosit agregasyonunu ve salınım reaksiyonunu uyarmak, plazminojen ve protein C'nin aktivasyonunu sağlamaktır (15).

Ekstrensek pıhtılaşma sistemi: Bu sistemde kanda bulunmayan yani

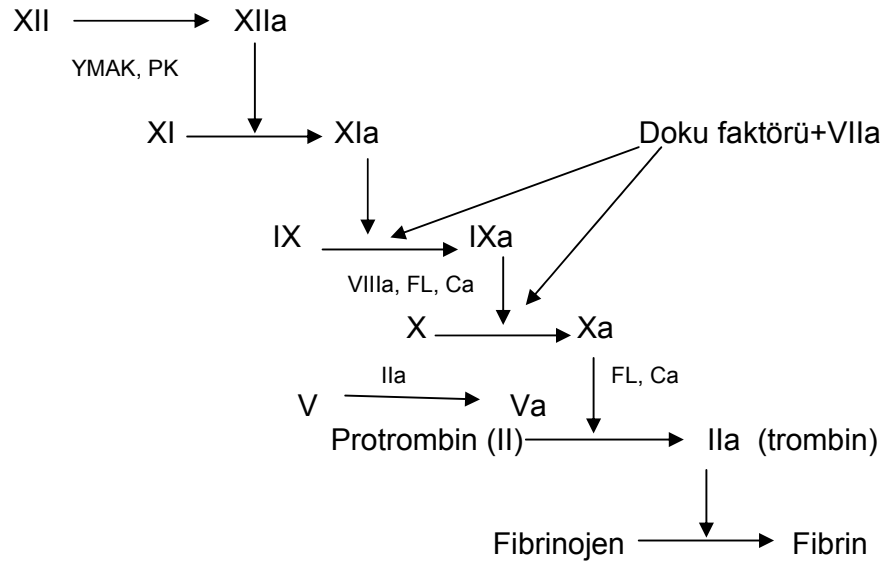
ekstresek doku faktörü denen faktör III rol alır. Doku faktörü, faktör VII ve kalsiyum iyonu ile birlikte faktör X'u direkt olarak aktive eder. Faktör X'un aktivasyonundan sonraki trombin ve fibrin oluşum evreleri intrensek sistemdekinin aynıdır. Bundan dolayı bu evrelerdeki reaksiyon dizisi için "ortak yol" deyimini de kullanılır (15).

Pıhtılaşma proteinleri glikoprotein yapısında inaktif prekürsörlerdir. Çoğu aktif olunca sınırlı proteoliz yapan ve serin proteaz denen enzimlere dönüşür ve kendinden sonra gelen proteini aktive eder. Pıhtılaşma reaksiyonlarının son ürünü fibrindir. Kanda eriyik şeklinde bulunan fibrinojen, pıhtılaşma olayı sırasında oluşan trombin tarafından erimeyen fibrin polimerine dönüştürülür (15).

Hemostaz işlevinde; kan damarları, trombositler ve pıhtılaşma sistemleri olmak üzere üç biyolojik sistem rol oynar. Bir damar travmatize olduğu zaman öncelikle refleks vazokonstriksiyon ile kan akımı yavaşlatılır. Ardından trombositlerin oluşturduğu küme ile damardaki gedik kapatılır. Primer hemostaz denen bu olay, özellikle kapiller, arteriol ve venül gibi küçük damarlar için önemlidir ve kanama geçici olarak durdurulmuş olur. Sekonder hemostaz ise pıhtılaşma reaksiyonlarının sonunda fibrin oluşumu ile gerçekleşir. Dayanıksız bir trombosit kümesi olan primer hemostaz tıkaçı fibrin lifleri ile pekiştirilerek sağlam bir yapı kazanır. Sekonder hemostaz ise özellikle büyük damarlar için önemlidir. Hemostaz tıkaçının oluşumundan hemen sonra damar onarımı başlar. Fibrin kitlesi fibrinolitik sistem tarafından eritilerek ortadan kaldırılır ve damardaki defekt endotel hücreleri ile örtülür (15).

İntrensek yol

Ekstrensek yol



(YMAK: Yüksek molekül ağırlıklı kininojen, PK: Prekallikrein, FL: Fosfolipid, a: aktive)

Şekil 1. Koagülasyon mekanizması

Tablo1. Pıhtılaşma faktörleri

Faktör I	Fibrinojen
Faktör II	Protrombin
Faktör III	Doku faktörü, doku tromboplastini
Faktör IV	Kalsiyum
Faktör V	Proakselerin
Faktör VII	Prokonvertin
Faktör VIII	Antihemofilik globulin, antihemofilik faktör A
Faktör IX	Christmas faktörü, antihemofilik faktör B
Faktör X	Stuart-prower faktörü
Faktör XI	Plazma tromboplastin antesedan
Faktör XII	Hageman faktörü
Faktör XIII	Fibrini stabilize eden faktör
Prekallikrein (Fletcher faktörü)	
Yüksek molekül ağırlıklı kininojen (Fitzgerald faktörü)	

Faktörlerin numaraları bulunuş sırasına göre verilmiştir, reaksiyona giriş sıralarını göstermez. Daha önce faktör VI olarak numaralandırılmış faktör, faktör V'in aktif şekli olduğundan listeden çıkarılmıştır. Son keşfedilen faktörlerden prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen için numara verilmemiştir (Şekil.1).

Pıhtılaşma olayının vasküler hasar bölgesinin dışına taşmaması çeşitli denetim mekanizmaları ile sağlanır. Pıhtılaşma faktörlerinin fosfolipid yüzeylere bağlanarak reaksiyona girmeleri pıhtılaşmayı sınırlı tutmaya yönelik bir davranıştır. Hızlı kan akımı, aktive faktörlerin yerel konsantrasyonlarının azaltılmasını sağlar, karaciğer de dolaşımdan temizlenmelerine yardım eder. Ayrıca normal plazmada pıhtılaşma faktörlerini nötralize eden inhibitörler vardır. Bunların başlıcaları; antitrombin, protein C, protein S ve doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI)'dür (15).

Behçet hastalığında tromboza eğilimin nedeni tam anlaşılamamıştır. Prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik faktör anormalliklerinin kombinasyonu ile birlikte, vaskülit ve endotelial hasarın tromboza neden olduğu düşünülmektedir (2). Vasküler endotelin hemostatik dengedeki rolü iyi bilinir. Vasküler endoteldeki hasarlanma veya fonksiyon bozukluğu, sekonder olarak veya direkt tromboza zemin oluşturabilir. Cerrahi girişimler ve kontrasepsiyon gibi sekonder faktörler de trombozu tetikleyebilir (91).

2.1.2.10.1. Endotelial hasar ve endotel hücrelerine karşı antikorlar

Vasküler endotel hücrelerinin prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik özellikleri vardır. Bu hücreler tromboza karşı korunmada önemli bir role sahip olduğundan endotel hücrelerinin harabiyetinin vaskülitte yol açarak tromboza sebep olduğu düşünülmektedir (2).

Behçet hastalığında endotel hücrelerine karşı antikorlar (AECA) tespit edilmiştir. Vasküler ve non-vasküler BH'da endotel hücrelerine karşı lizis oluşturmeyen bu antikorların, aktif BH'da endotel hücrelerinden interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'in ekspresyonunu artırarak tromboza yol açtığı düşünülür (48). Geçirilmiş trombotik olaylarda bu antikorların gösterilmesi BH'da AECA ve tromboz arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir (25). Beyaz Amerikalılardaki BH'da ICAM-1 gen mutasyonu gösterilmiş, fakat bu mutasyonun klinik özellikleri tanımlanamamıştır (92).

Endotel hücre hasarı oto-oksidatif hasara neden olur ve oksijen radikalleri artar (93). Nitrik oksit (NO), L-argininden sentezlenen bir serbest oksijen radikalidir.

İnflamatuvar ve infektif olaylarda arttığı bildirilmiştir. BH'nın prognozunda önemli bir belirleyici olabileceği düşünülmektedir (94).

Behçet hastalığında düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'lere karşı yüksek otoantikör titreleri saptanmış ve bunun endotel fonksiyon bozukluğundan sorumlu olabileceği düşünülmüştür (95).

Behçet hastalığında prostasiklin sentezinin damar duvarına zarar verdiği, tromboksan B2 ve prostaglandinlerin artarak hastalığın seyrinde tromboz için risk yarattığı gösterilmiştir (96).

Behçet hastalığının aktif döneminde fibrinopeptid A düzeylerinde artış saptanmış, anormal fibrinolizin, hastalık patogenezinde katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (97).

Plazma endotelin-1 (ET-1) düzeylerinin aktif hastalıkta belirgin derecede arttığı ve bu artışın, vasküler endotelyal hücre hasarlanmasında direkt etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar ile vaskülitin gelişimi ve ilerlemesinde ET-1'in önemli bir rol oynayabileceği düşünülmüştür (25).

Trombomodülin, vasküler endotel hücre yüzey glikoproteinidir. Tüm BH'da yüksek oranda bulunmuş ve endotel hücrelerine hasar verdiği belirtilmiştir (98).

von Willebrand faktör (vWF) ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) endotelden salgılanan koagülasyon faktörleridir. vWF trombosit adezyonunda ve primer hemostazda görevlidir (99). Endotel hücrelerinin hasarlanması sonucunda vWF ve tPA düzeylerinde artışlar görülmüştür (100,101). vWF ile trombojeniz veya ateroskleroz düzeyleri arasında yakın ilişki gösterilmiştir. Yüksek vWF düzeyleri ateroskleroz ve/veya trombozun indirek göstergesi olarak kullanılabilir (99,102).

Kan akımındaki staz durumlarında veya fibrin oluşumunda tPA sentez ve sekresyonunda artış olur (103). tPA'nın vasküler hasarın bir sonucu olarak BH'da fibrinolizi azalttığı gösterilmiştir (104).

Fibrinojen, akut faz reaksiyonunun önemli bir göstergesidir (105). Yüksek fibrinojen düzeylerinin aterosklerotik hastalıklarda önemli bir faktör olabileceği düşünülmektedir. BH'da fibrinojen düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş fakat istatistiksel bir anlamlılığa rastlanmamıştır (91).

Doku plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1), trombositlerden ve endotel hücrelerinden sentezlenir. Sentezi özellikle IL-1 veya TNF gibi inflamatuvar sitokinlerin veya endotoksinlerin aktive olması durumunda artar (106). İyi bilinen bir fibrinoliz inhibitörüdür. Akut faz proteini olarak etki eder. BH'da PAI-1 antijen ve aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (3,107). BH'da düzeylerinin artması fibrinolitik cevapta bozulmaya, vasküler endotelde hasara veya fonksiyon bozukluğuna neden olur (3,108).

Lipoprotein-a kolesterolden zengin bir plazma lipoproteinidir. Arter duvarlarında lipid birikimine katkıda bulunabilir. Yüksek konsantrasyonları aterosklerotik ve trombotik olaylarda risk faktörüdür. BH'nın aktif döneminde de risk faktörü olarak takibi önerilmiştir (109).

Endotelle ilgili bütün bu faktörlerin tromboza katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (25).

2.1.2.10.2. Fibrinolitik yol

Plazmin, fibrinolitik sistemin anahtar enzimidir. Alfa2-anti-plazmin ile, "plazmin-alfa2-anti-plazmin (PAP) kompleksi" oluşturarak inhibe olur (2). Vasküler tutulumun görüldüğü BH'da PAP düzeylerinde belirgin artış saptanmıştır (3,110).

Çalışmalarda fibrinolitik aktivitenin azaldığının göstergesi olan öglobulin lizis zamanında uzama ve dolaşımdaki faktör XII düzeylerinde düşüş gösterilmiştir (104,111).

2.1.2.10.3. Antikoagülan faktörler

2.1.2.10.3.1. Protein C ve protein S

Protein C ve protein S, K vitaminine bağımlı olarak sentezlenen doğal antikoagülanlardır. Protein C bir proenzimdir. Protein S ise nonenzimatik bir kofaktördür. Faktör VIIIa ve Va'nın inaktivasyonunda rol alırlar. Trombinin damar intima yüzeyinde bulunan trombomodülin ile bağlanmasından sonra meydana gelen "trombin/trombomodülin kompleksi" protein C'yi aktive eder. Aktive protein C, kofaktörü protein S ile birlikte faktör VIIIa ve Va'nın nötralizasyonunu sağlar (15). Bu iki protein, koagülasyonun major inhibitörleridir (112). Protein C infüzyonu ile mikrovasküler tromboz kolaylıkla geriye döner (103).

Behçet hastalığında protein C yolu ile ilgili çalışmalarda tartışılmalı sonuçlar elde edilmiştir. Venöz trombozun görüldüğü BH ile yapılan çalışmalarda protein C ve S düzeylerinde azalmanın (112-114) yanısıra, normal düzeyleri de gösterilmiştir (115,116).

2.1.2.10.3.2. Trombomodülin

Protein C'nin aktivasyonunda rol alan ve böylece koagülasyonda inhibisyona neden olan endotelial bir faktördür. Düşük konsantrasyonları, özellikle faktör V Leiden mutasyonu ile birlikte olduğunda, trombotik komplikasyonlar için risk oluşturmaktadır (117).

2.1.2.10.3.3. Antitrombin (AT)

Antitrombin, trombin ile birlikte serbest faktör Xa ve IXa gibi aktive koagülasyon faktörlerinin inhibisyonunda rol alan önemli bir faktördür. AT eksikliğinde protrombinin birinci ve ikinci fragmanı artar ve koagülasyonun aktivasyonu gerçekleşir (103). Çalışmaların bir kısmında, aktif BH'da AT düzeylerinde azalma (88,107,110,117) bir kısmında ise artış gösterilmiştir (91). Ayrıca belirgin değişikliğin saptanmadığı çalışmalar da bildirilmiştir (117,118).

2.1.2.10.3.4. Aktive protein C direnci (APCR) ve faktör V Leiden mutasyonu

Protein C, trombinin vasküler endotele bağlanması ile aktive protein C (APC) haline dönüşür. Faktör V geninde nokta mutasyon varlığında aktive protein C direnci

(APCR) ortaya çıkar. APCR vakalarının %95'inde nokta mutasyon mevcuttur. Bu mutasyon sonucu meydana gelen anormal faktör V, "faktör V Leiden" adını alır ve APC ile parçalanmaya dirençli bir moleküldür (15).

Aktive protein C direnci, venöz tromboz ile ilişkili en yaygın kalıtsal koagülasyon defektidir (2). Bu moleküler defekt derin ven trombozlu hastaların %20-40'ında bulunmuştur (14,119). Faktör V Leiden prevalansı ise farklı serilerde %0-37 oranında değişmektedir (118,120,121). BH'da faktör V Leiden mutasyonu prevalansının incelendiği bir çalışmada, kontrol grubuna kıyasla farklılık saptanmamıştır (118). Prevalans yüksekliğinin bildirildiği iki çalışmanın birinde venöz tromboza rastlanırken (120), diğer çalışmada venöz tromboz görülmemiştir (121).

2.1.2.10.3.5. Doku faktörü yol inhibitörü

(Tissue factor pathway inhibitor = TFPI)

Vasküler endotel hücreleri hemostaz ve trombozun kontrolünde bazı mediyatörlerin salınımından sorumludur. TFPI, temel olarak endotelden sentezlenen anahtar bir antikoagülan proteindir (122). Damar içi dağılımı oldukça karmaşıktır. %80-85 oranında glikozaminoglikanlara (GAG) bağlıdır. Fakat heparin injeksiyonundan sonra plazmaya salınabilir. %3'ü trombositlerde, %10'u plazmada bulunur. Plazmadaki düzeyinin %80'inden fazlası lipoproteinler ile kompleks oluştururken, %5-10'u serbest haldedir (11).

Doku faktörü yol inhibitörü, koagülasyon yolunun doku faktör (TF) bağımlı yolunu modüle ederek faktör VIIa/TF kompleksinin oluşumunu, faktör X'un, faktör VIIa/TF kompleksi aracılığı ile faktör Xa'ya aktivasyonunu etkiler. TF, normalde kan ile temas halinde değildir, doku hücrelerinin membranında bulunur. Vasküler hasardan sonra plazmaya geçer ve sirkülasyondaki faktör VIIa'ya bağlanarak fibrin tıkaçı oluşumu sağlanır. TFPI, aynı zamanda düşük konsantrasyonlardaki faktör VII/TF trombin oluşumunun hızlı bir inhibitörü ve ana düzenleyicisidir (122). Faktör VII/TF aktivitesini faktör Xa bağımlı yolda inhibe ederek antikoagülasyonda rol alır (11).

2.1.2.10.4. Prokoagülan faktörler

2.1.2.10.4.1. Antifosfolipid (aPL) ve antikardiolipin antikorları (aCL)

Antifosfolipid ve antikardiolipin antikorları, fosfolipidler, β -2 glikoprotein 1, protrombin, anneksin V, protein S gibi koagülasyon ile ilişkili fosfolipid bağlayıcı proteinler ve fosfolipid bağlayıcı protein komplekslerine karşı antikör içeren heterojen bir grup antikördür. Arteriyel ve venöz tromboz ile iyi bilinen ilişkileri vardır (2). BH'da görülme sıklıkları ise %0-46 arasında değişmektedir (118,123,124).

Mader ve arkadaşları (118) BH'nın %40'ında IgG tipinde aCL antikörlerinin plazma düzeylerinde artış saptamış, fakat tromboembolik olaylar ile ilişkisini gösterememişlerdir. Bazı çalışmalarda BH'da aCL ile retinal vaskülit ve vasküler olaylar arasında ilişki saptanmışken (118,123,124), Zouboulis ve arkadaşlarının (125) çalışmasında bu ilişki gösterilememiştir.

2.1.2.10.4.2. Homosistein (Hc)

Homosistein, metionin metabolizmasında bir ara üründür. Transmetilasyon reaksiyonları sonucunda metioninden oluşur. Metionin fazla olduğunda Hc, transsülfirasyon yolu ile vitamin B6 bağımlı bir enzim olan sistatyonin beta-sentetaz (CBS) enzimi ile geriye dönüşsüz olarak sisteine dönüşür. Metionin düzeyleri düşük olduğunda Hc, iki yol ile metionine dönüşür: 1) Karaciğerde betain-homosistein metiltransferaz (BHMT) ile remetilasyona uğrar, 2) Diğer çoğu dokuda ise kofaktör olarak vitamin B12, substrat olarak metiltetrahidrofolat (metil-THF) ve enzim olarak ta metionin sentetaz (MS) ile remetilasyona uğrar. Vitamin B12 bağımlı metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), metiltetrahidrofolatın oluşumunu katalizleyerek homosisteinin remetilasyonunda indirekt olarak güçlü bir etki gösterir (126).

Genetik veya kazanılmış hiperhomosisteinemi, genel popülasyonda rastlanan en yaygın protrombotik anormalliklerden birisidir. Hc metabolizmasındaki enzimlerden veya vitaminlerden bir veya daha fazlasının eksikliği hiperhomosisteinemiye neden olur. MS, CBS, MTHFR ve metionin sentetaz redüktaz genlerindeki mutasyonlar sonucunda ciddi hiperhomosisteinemi ve homosisteinüri

görülebılır. Hafif hiperhomosisteinemi ise, remetilasyonda görevli vitamin B12 ve folik asit, B6 yetmezlikleri (126) ve metotreksat gibi bazı ilaçların kullanımına sekonder olarak gelişebilir. Ayrıca diabetes mellitus, hiperlipidemi, son dönem böbrek yetmezliği, psöriazis ve inflamatuvar barsak hastalığı sonucunda da görülebılır (13). Hc ile ilişkili vasküler tromboz ve endotelial toksisitenin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Oksidatif hasar sonucu aterojenezis ve trombosit aktivasyonunun artması, yapışıklıklar, koagülabilité artması ve vasküler matriks hasarı etyopatogeneizde rol oynuyor olabilir (127) .

Sigara içenler, kronik inflamatuvar barsak hastalığı olanlar ve yaşlılar, IL-6 artışı ile birlikte hiperhomosisteinemi açısından riskli gruptadırlar. IL-6, hepatositlerde piridoksal fosfatazın aktivasyonunu stimüle eder. Böylece piridoksal fosfat düzeylerini azaltır. Azalan piridoksal fosfat düzeyleri ile birlikte sistatyonin beta sentetaz aktivitesi, plazma Hc düzeylerinin artmasına neden olur (103). Homozigot homosisteinemi 335000 doğumda bir görülür ve prematür vasküler hastalıklar, tromboz, mental retardasyon, iskelet anormallikleri ve lens dislokasyonu ile karakterizedir. Heterozigot homosisteinemi genel popülasyonun %0,3-1'ini etkiler ve DVT ile ilişkilidir (89)

2.1.2.10.4.3. Protrombin mutasyonu

Protrombin, koagülasyon kaskadında faktör X ile trombine dönüşür. Takiben fibrinojenden erimeyen fibrin oluşur. Protrombin geninde adenin yerine guanin gelmesi ile protrombin mutasyonu PT20210 oluşur ve protrombin düzeylerinde normale göre %30 oranında artış görülür. Protrombin mutasyonu olan heterozigotlarda DVT riskinde artış gösterilmiştir. Beyaz popülasyonda mutasyonun prevalansı %0.7-4'dür ve güney Avrupa'da kuzeye nazaran daha sık görülür. Beyaz olmayan popülasyonda ise oran oldukça düşüktür (128). Türkiye'de sağlıklı kontrollerde prevalansı %2.2-2.7 arasında bulunmuştur (120).

Protrombin gen mutasyonu, ikinci en yaygın kalıtsal hiperkoagülabilité durumudur (2). Bir çalışmada trombozlu BH'da %31 oranında, tromboz görülmeyenlerde ise %3 oranında rastlanmıştır (120). Mutasyon sıklığında artışın görülmediği çalışmalar olduğu gibi (116), trombozlu hastalarda belirgin ilişkinin

saptandığı çalışmalar da yapılmıştır (129). Trombozlu BH'nın %56'sında faktör V Leiden mutasyonu veya protrombin mutasyonuna rastlanmaktadır (2).

2.1.3. Klinik bulgular

Behçet hastalığı, tekrarlayan oral ve genital ülserler, göz ve deri lezyonları ile karakterize, çeşitli organların da etkilendiği sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (130). Hastalık alevlenmeler ve remisyonlarla seyreder (19).

Oral ülserler

Oral ülserler hastaların %97-100'ünde görülür. Çoğu hastada başlangıç semptomudur (19). Hastalığın en önemli göstergesidir ve tanının ana kriteridir. Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterlerine göre, oral ülserasyon yokluğunda BH tanısı konamaz (22). Sıklıkla yanak mukozası, dil, gingiva ve yumuşak damakta rastlanır (25). Minör, major ve herpetiform olmak üzere üç klinik morfoloji gösterebilir. Minör ülserler, çapları 1 cm'den küçük, yüzeysel, gri membran ile örtülü, eritematöz halo ile çevrili ve 1-2 hafta içerisinde skarsız iyileşen ülserlerdir. Major ülserler, morfolojik olarak minör ülserlere benzer, fakat 1 cm'den büyük, derin ve daha ağrılıdır. 10-30 gün içerisinde, sıklıkla skarla iyileşirler. Herpetiform ülserler, 1-2 mm boyutlarında, yaklaşık 10-100 adet, sarımsı, birleşme eğiliminde, skarla iyileşebilen ülserlerdir. Ülserler sıklıkla travma alanlarında ortaya çıkarlar. BH'da görülen oral ülserleri, şiddeti, sıklığı ve süresi bakımından rekürren aftöz stomatit ülserlerinden ayırmak zordur (19).

Genital ülserler

Hastaların %60-80'inde görülür (131). Kadınlarda daha çok vulva, vajina ve servikste, erkeklerde ise prepisyum ve skrotumda yerleşirler. İnguinal, perineal ve perianal bölgelerde de görülebilir (19). Oral ülserlere benzerler, fakat daha derindirler ve skar bırakma eğilimindedirler (25). Erkeklerde kadınlardan daha ağrılı ve rahatsızlık verici şekilde seyrederler (22).

Deri bulguları

Yaklaşık olarak hastaların %80'inde rastlanır. Deri lezyonları, eritema nodozum benzeri lezyonlar ve papülopüstüler/akneiform lezyonlar olarak iki ana tipte görülür (12).

Eritema nodozum benzeri lezyonlara en sık alt ekstremitelerde rastlanır, fakat kollarda, yüz ve boyunda da görülebilirler (12). Eritemli, hafif kabarık, subkutan endurasyon ve duyarlılığın eşlik ettiği nodüllerdir (17). Nodüller ülser olmaz ve sıklıkla hiperpigmentasyon ile iyileşirler. Alt ekstremitelerdeki ağrılı ve eritematöz nodüllerin diğer bir nedeni yüzeysel tromboflebittir. Yüzeysel tromboflebit gezici olabilir ve klinik olarak eritema nodozumdan ayırmak gerekir (132).

Papülopüstüler lezyonlar, Uluslararası Çalışma Grubu ve Japon Araştırma Komitesinin kriterlerine göre BH'nın tanısız kutanöz bulgularından biri olarak kabul edilir (1,17,22). Vücudun herhangi bir yerinde görülebilirler. Steril lezyonlardır (132). Nötrofillerin neden olduğu püstüler lezyonlar küçük damarların nekrotizan vaskülitinin kutanöz göstergesi olarak kabul edilir (25).

Behçet hastalığında; piyoderma gangrenozum, Sweet sendromu, Eritema multiforme (19) benzeri lezyonlar, palpabl purpura, subungual infarktlar, hemorajik bülle ve ekstragenital ülserler de tanımlanmıştır (25).

Paterji testi, hastaların yaklaşık %40'nda, özellikle alevlenme döneminde pozitifdir (64). Test, ön kolun fleksör bölgesinde avasküler deriye uygulanır. 20-22 gauge'lik steril iğne, 5 mm derinliğe kadar oblik olarak batırılır. Doktor tarafından 24-48 saat sonra gözlenen 2 mm'den büyük eritem, papül veya steril püstül pozitif reaksiyon olarak kabul edilir (133). Travmaya karşı inflamatuvar bir reaksiyondur ve infektif olmayan bir püstüldür (14). BH için yüksek spesifite gösterir ve tanı kriterlerinden biridir (134). Reaksiyonun histopatolojik özellikleri mukokutanöz lezyonlar ile benzerdir. Pozitif paterji testi; sağlıklı kişilerde, nadiren spondiloartropatilerde, interferon-alfa ile tedavi edilen kronik miyeloid lösemili hastaların dörtte birinde de bildirilmiştir. Türkiye ve Orta Doğu'da hastaların %60'tan fazlasında, Japonya'da %44 oranında rastlanır. Britanya ve Amerika'da pozitifliği nadir olduğundan, bu ülkelerde tanısız değeri azdır (19).

Göz bulguları

Hastaların %20'sinde hastalık başlangıcının ilk 2-3 yılında görülür. Farklı popülasyonlarda %40-70 oranında bildirilmektedir (19). Vakaların çoğunda göz tutulumu çift taraflıdır En sık hipopiyon, posterior üveit, vitreusta depozitler, koroidit ve retinit şeklinde görülür. Diğer göz tutulumları ise, konjonktivit, korneal ülserler, papil ödemi ve arterittir. Ayrıca bu hastalarda steroid kullanımına sekonder oluşan katarakt, glokom, retina ve irisin neovaskülarizasyonu gibi komplikasyonlar da gelişebilir (17). Son dönem hastalıkta retinal ve optik atrofi görülür (135). Görme kaybı en ciddi problemdir (17) ve etkilenenlerin %25'inde gelişir (136). Göz tutulumu erkeklerde kadınlardan iki kat daha fazla bildirilmiştir (22).

Vasküler tutulum

Behçet hastalarında vasküler tutulumun prevalansı, çeşitli etnik gruplara göre farklılık göstermekte ve çalışmalarda %7,7-43 arasında bildirilmektedir. Türkiye'de venöz tutulum arteryel tutulumdan daha sıktır. Erkeklerde kadınlardan daha fazla bildirilmiştir. Avrupa, Güney Amerika ve Japonya'da ise arteryel tromboz venöz trombozdan daha sıktır (137).

Behçet hastalarında yüzeysel ve derin ven trombozuna eğilim sıktır ve özellikle alt ekstremitte venleri etkilenir (19). Venöz tutulum, genellikle yüzeysel tromboflebit ile karakterizedir ve vakaların 1/3'ünde görülür. Büyük damarlarda tutulum daha nadirdir (25). Dural sinüslerde, Vena kava superior ve inferiorda tromboz ve Budd Chiari sendromu görülmesi kötü prognoz göstergesidir (138).

Nörolojik tutulum

Sinir sistemi tutulumu BH'da en ciddi tablolardan biridir. "Nöro-Behçet hastalığı" terimi sadece santral sinir sistemini tutulumlarında kullanılmaktadır. Periferik sinir sistemi semptomları ile BH arasında direkt bir ilişki gösterilememiştir. Nörolojik tutulum, vakaların %5'ini oluşturur ve sıklıkla BH'nın başlangıcından 4-6 yıl sonra gelişmektedir (19). Nöro-Behçet hastalığı, parankimal ve non-parankimal

tutulum olarak ikiye ayrılır. Parankimal tutulum, vakalarının %82'sini oluşturur ve kötü prognoz göstergesidir. En sık beyin sapı olmak üzere, bazal ganglionlar, diensefalik yapılar, internal kapsül gibi parankim dokuları etkilenir. Non parankimal tutulum ise vakalarının %18'ini oluşturur ve prognozu daha iyidir. Büyük arter tıkanmaları, anevrizma, hemoraji gibi vasküler tutulumlar ile karakterize olduğundan vasküler BH olarak da tanımlanabilir (139). Nöro-Behçet hastalığında bilateral piramidal semptomlar, mental değişiklikler, hemiparezi, kranial sinir felçleri ve sifinkter bozukluklarına rastlanabilir. Karakteristik olarak duyuusal bozukluklar gözlenmez. Nadiren psikiyatrik semptomlar görülebilir. Diğer nörolojik belirti ve bulguların yokluğunda baş ağrısı tek başına santral sinir sistemi tutulumunun göstergesi olabilir (140).

Odyovestibular anormallikler, hastaların yarısından fazlasında gösterilmiştir. Bilateral, sistemik koklear tip sensörinöral işitme kaybı ve unilateral periferik vestibüler fonksiyon kaybı en yaygın bulgulardır. Santral defisit de gelişebilir (141).

Diğer sistem tutulumları

Artrit, Avrupa ve Amerika'da Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerinden daha sık görülmektedir. İsrail'de cinsiyet farkı gözlemlenmesine rağmen, Kore'de kadın hakimiyeti gösterilmiştir (137). Gezici olmayan, destrüksiyon yapmayan, remisyon ve relapslar ile seyreden bir tablodur. Sıklıkla simetrik, tekrarlayıcı seronegatif ve oligoartiküler tarzdadır (142). Ayrıca en sık dizlerin etkilendiği mono artiküler tablo şeklinde de görülebilir (25). Diğer reaktif artritlerin tersine sakroiliak tutulum nadirdir (142). Dizler, el ve ayak bilekleri, dirsekler küçük eklemlerden daha sık etkilenir (143).

Genitoüriner tutulum; genital aftöz ülserler, epididimit, üretrit ve rekürren sistit olarak görülebilir. Nörojen mesane disfonksiyonu, nöral tutulumun bir sekolidir ve oldukça nadir rastlanır (144). Epididimit, %5-10 vakada görülür ve kendini sınırlar. BH sistemik vaskülit olmasına rağmen böbrekler nadiren etkilenir. Hafif proteinüri ve mikroskopik hematüri görülebilir, fakat sadece birkaç vakada biopsi ile glomerülonefrit saptanmıştır. Amiloid birikimi olan veya renal ven trombozu olan kişilerde böbrekler etkilenebilir (19).

Kardiak tutulum nadir görülür. Perikardit, kapak tutulumu, koroner tromboz ve anevrizma, sağ ventrikül trombozu, endomiyokardial fibrozis bildirilmiştir. Yeni çalışmalarda hastaların %30-50'sinde proksimal aortada dilatasyon ve mitral valv prolapsusu gösterilmiştir (19).

Gastrointestinal sistem tutulumu; bulantı, kusma, abdominal ağrı, diyare, az miktarda barsak kanamasının eşlik edebildiği, sıklıkla terminal ileum ve çekumda, ayrıca midede de görülebilen ülseratif lezyonlar şeklindedir (145). Ülserler intestinal perforasyon ve perianal fistüller ile sonuçlanabilir (19). İntestinal ülserlerin patogenezi bilinmemektedir ve etkili bir tedavisi yoktur (25).

Pulmoner sistem tutulumu nadirdir. Pulmoner damarların tutulumu sonucunda; plörezi, emboli, pulmoner arter anevrizması, parankimal değişiklikler ve fibrozis görülebilir (25).

Jüvenil BH nadirdir, vakaların %3-7'sinde görülür, sadece birkaç yenidoğan vaka bildirilmiştir (23). Klinik olarak jüvenil dönemde prognoz daha iyidir (146). Bir çalışmada oküler hastalık insidansında artış gösterilmiştir (19).

Gebelik, hastalık aktivitesini etkilemez. Düşük veya diğer gebelik komplikasyonlarının sıklığında artış yoktur (147).

2.1.4. Laboratuvar

Behçet hastalığının spesifik bir tanısal laboratuvar testi yoktur (148). Aktif hastalıkta; ESR, CRP, C3, C4, C9, faktör B, IgG, IgA, IgM, ve alfa-2 globülin seviyelerinde yükselme görülür. Bir çalışmada interlökin-8, hastalık aktivitesini değerlendirmede güvenilir bir serolojik belirleyici olarak bildirilmiştir (149).

2.1.5. Histopatoloji

Tüm organ sistemlerindeki yaygın histopatolojik lezyon vaskülitir. Temel patolojik özellik lenfomononükleer hücrelerin oluşturduğu perivasküler infiltrasyondur. Erken kutanöz lezyonların histopatolojik özelliği nötrofilik vasküler reaksiyon veya lökositoklastik vaskülitir. Geç dönem lezyonlarında lenfositik perivaskülit görülür (25).

Diğer histopatolojik bulgular; endotelial ödem, lamina elastika internada dejenerasyon, arter ve venlerde fibrinoid nekrozdur (91).

2.1.6. Tanı

Spesifik tanısal laboratuvar testinin olmamasına rağmen, ilk kez 1937 yılında tanımlanan paterji testi uzun zamandan beri patognomonik fenomen olarak kullanılmaktadır. BH'nın tanısı uygun alınan hikaye ve tipik klinik bulgular ile konur (148). Günümüzde 1990 yılında Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu'nun tanımladığı tanı kriterleri kullanılmaktadır (134).

Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterleri (1990):

1) Tekrarlayan oral ülserler:

Doktor tarafından gözlenen veya hasta tarafından güvenilir şekilde bildirilen, yılda en az üç defa tekrar eden minör, majör veya herpetiform aftlar.

2) Tekrarlayan genital ülserler:

Doktor tarafından gözlenen veya hasta tarafından güvenilir bir şekilde bildirilen genital aftöz ülserler veya skarlar.

3) Göz lezyonları:

- Anterior üveit,
- Posterior üveit,
- Slit lamp muayenesinde vitreusta hücreler veya
- Oftalmolog tarafından saptanan retinal vaskülit.

4) Deri lezyonları:

- Doktor tarafından gözlenen veya hasta tarafından güvenilir şekilde bildirilen eritema nodozum benzeri lezyonlar,

- Psödofolikülit,
- Papülopüstüler lezyonlar veya
- Postadölesan çağda kortikosteroid kullanmayan hastalarda, doktor tarafından gözlenen akneiform lezyonlar.

5) Paterji testi pozitifliği

Bu kriterlerden tekrarlayan oral ülserler şart olmak üzere diğer kriterlerden en az ikisinin olması tanı için yeterlidir (148).

Tanı için kullanılan diğer bir sınıflamada 1987 yılında Japon Araştırma

komitesinin hazırladığı tanı kriterlerinden oluşan bir sınıflamadır. Bu kriterler aşağıda belirtilmiştir (148).

Japon Araştırma Komitesi BH tanı kriterleri

Majör:

1) Oral mukozada tekrarlayan ülserler,

2) Deri lezyonları:

Eritema nodozum, subkutanöz tromboflebit, follikülit-akne benzeri lezyonlar, kutanöz hipersensitivite

3) Göz lezyonları:

İridosiklit, korioretinit, retino-üveit, korioretinit veya retino-üveit hikayesinin kesinlik kazanması,

4) Genital ülserler.

Minör:

1) Ankiloz ve deformitenin eşlik etmediği artrit,

2) İleoçekal ülserler ile karakterize gastrointestinal lezyonlar,

3) Epididimit,

4) Vasküler lezyonlar,

5) SSS semptomları.

Tanı ı) Komplet : Dört majör özellik.

ıı) İnkomplet : Üç majör özellik veya

İki majör + iki minör özellik veya

Tipik oküler semptom + bir majör özellik veya iki minör özellik.

2.1.7. Aktivite

Hastalığın aktif döneminde pozitif paterji testi mukokutanöz ve sistemik bulgular ile birlikte daha fazla bildirilmiştir. Pozitif paterji testinin tanısal değeri yüksektir (22).

Behçet hastalığında Th1 sitokin profili predominanttır. Periferal kanda CD4 ve CD8 T hücrelerinin ürettiği Th1 tip proinflamatuvar sitokinlerden IL-2 ve IFN-γ yükselir (9). Bu durum hastalık aktivitesiyle paraleldir (73).

von Willebrand faktör (vWF) ve fibrinojen düzeylerinin yüksek bulunduğu bazı çalışmalarda, bu artışın hastalık aktivasyonuna ve akut faz reaksiyonuna katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (91).

Plazma endotelin-1 (ET-1) düzeylerinin, aktif hastalıkta belirgin derecede arttığı gösterilmiş ve bu artışın vasküler endotelial hücre hasarlanmasında direkt etkisi olduğu belirtilmiştir (25).

Nörolojik tutulumun olduğu hastalarda, serebrospinal sıvıda yüksek saptanan IL-6 düzeyleri hastalık aktivitesi ile paralel bulunmuştur (1,17,82,83). Aktif üveoretinitli hastalarda IL-2 üreten CD4 T hücreleri gösterilmiştir (84,85). IL-10 (25) ve IL-8 yüksekliğinin hastalık aktivitesi ile paralel olduğu belirtilmiştir (149)

Aterogenetik ve trombogenetik risk faktörü olan lipoprotein-a düzeylerinin aktif hastalık seyrinde takibi önerilmiştir (109).

Artan plazma trombomodülin düzeyinin hastalık aktivitesini yansıttığı gösterilmiştir (22).

2.1.8. Prognoz

Behçet hastalığı, alevlenmeler ve remisyonlar ile seyreden kronik seyirli bir hastalıktır. Alevlenmelerin sıklığı ve ciddiyeti zamanla azalır (19).

Oküler ve santral sinir sistemi tutulumu BH'da ana prognostik faktörlerdendir. Parankimal tutulum, nöro-Behçet hastalığı vakalarının %82'sini oluşturur ve kötü prognoz göstergesidir. Non parankimal tutulum, nöro-Behçet hastalığı vakalarının %18'ini oluşturur ve prognozu daha iyidir (139).

Vasküler hastalığın prognozu kötüdür (91). Dural sinüslerde, vena kava superior ve inferiorda tromboz ve Budd-Chiari sendromu kötü prognoz göstergesidir (138).

Erkek cinsiyet ve erken başlangıç yaşı hastalık ciddiyeti ile ilişkilidir (150).

Hastalık genç erkek yetişkinlerde daha şiddetli seyreder (22). Genç erkeklerde rastlanan arter anevrizma rüptürü, trombotik olaylar ve barsak perforasyonu ölüme neden olabilir (19).

HLA-B51'in BH'a yatkınlığı ya da şiddetli tutulumu gösteren bir belirteç olup olmadığı araştırılmaktadır (48).

2.1.9. Tedavi

Tedavide amaç; semptomları düzeltmek, inflamasyonu kontrol altına almak, fonksiyon bozukluğunu en aza indirmek ve rekürrensleri önlemek olmalıdır. Tedavi seçimi, klinik bulgulara, bulguların ciddiyetine ve tutulan organa bağlıdır. Özellikle belli klinik tablolarda kombinasyon tedavileri tercih edilir ve sonuçları iyidir. Ne yazık ki santral sinir sistemi tutulumu ve büyük damar vaskülitlerinin tedavisi hala başarılı değildir (151).

Behçet hastalığında temel tedaviyi sistemik kortikosteroidler ve immünsüpresif ajanlar oluşturur. Trombotik komplikasyonlarla seyreden durumlarda intravenöz trombolizis ve fraksiyone olmayan heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, warfarin, aspirin, tiklopidin gibi çeşitli antikoagülan ve antitrombosit ajanlar kullanılabilir. Ayrıca trombolizisin başarısız olduğu durumlarda, trombüsün hareketine yönelik profilaktik uygulamalar veya trombektomi gibi cerrahi yöntemler de kullanılabilir (152).

Kortikosteroidler (KS), BH'da en sık kullanılan ajanlardır. Hafif oro-genital ülserlerin tedavisinde topikal KS'ler (151) ve sukralfat süspansiyonu etkilidir (153). Genital ülserlerde antibiyotik içeren KS'li kremler, daha ciddi ülserlerde intralezyonel KS injeksiyonu, rekombinant insan granülosit/makrofaj koloni stimulan faktor (rhGM-CSF) kullanılabilir. Kolşisin temel olarak mukokütanöz lezyonların tedavisinde kullanılır (154). Mukokütanöz lezyonlarda kullanılacak diğer ilaçlar; benztatin penisilin, dapson, düşük doz metotreksat (MTX), levamizol, azatiopürin, IFN (151) ve talidomidir (155).

Hafif üveitte KS'li göz damlaları inflamasyonu kontrol altına alabilir. Ciddi üveit ve retinal vaskülitte yüksek doz sistemik KS'ler tek başlarına (156) veya

immünsüpresif ilaçlarla kombine şekilde kullanılabilir (151). Göz lezyonlarında, siklosporin, azatiopürin (154), klorambusil, metotreksat, levamizol (151), IFN- α (157), siklosporin ve azotiopürin kombinasyonu, siklofosfamid, ciddi üveit vakalarında IFN- α -2B ve azotiopürin kombinasyonu, rekürren ve dirençli üveit vakalarında anti TNF- α monoklonal antikoları kullanılarak yapılan tedavilerle başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Kolşisinin gözdeki inflamasyonun düzeltilmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir. Farklı popülasyonlarda değişik cevaplar görülebilmektedir. Japonlar'da yaygın olarak kullanılır ve bu popülasyonda oldukça etkilidir (151).

Nöro-Behçet hastalığında vaskülitte şüphelenildiğinde KS'ler kullanılabilir. İntrakranial basıncın arttığı durumlarda pulse metilprednizolon yararlıdır. Santral sinir sisemi tutulumunda ve meningoensefalitte klorambusil kullanılabilir (151). Parankimal tutulumda KS'ler yalnız başına veya siklofosfamid, azotiopürin gibi immünsüpresifler ile kombine şekilde kullanılabilir. Siklosporin-A, potansiyel nörotoksik etkisinden dolayı santral sinir sistemi tutulumunda kullanılmamalıdır (158).

Talidomidin oral ve genital ülserler, kolit, mukokutanöz lezyonlar ve artrit semptomlarında yararlı olduğu bildirilmişken, ciddi oküler atakta bu etkileri gösterilememiştir (151).

Arter ve ven tutulumlarında azatiopürin ve siklofosfamid kullanılabilir. (151). Pulmoner arter anevrizmasında pulmoner hemoraji riskinden dolayı antikoagülan kullanımı kontrendikedir. Bu tablolarda cerrahi müdahalenin mortalitesi de yüksektir. Tedavide KS ve immünsüpresiflerin kombine kullanımı uygundur. Siklofosfamid, güçlü etkisinden dolayı bu tür hastalarda tercih edilir (154). Periferik ve popliteal venler gibi periferik arter anevrizmalarında ise cerrahi tedavi gerekir (159).

Pentoksifilin, özellikle HLA-B51 pozitifliği olan ailesel vakalarda, iskemik bacak ülserinde kullanılabilir (151).

Artrit vakalarında benzetin penisilin, levamizol ve azatiopürin kullanılabilir. Efüzyonun fazla olduğu monoartrite seyreden durumlarda, KS'ler eklem içine enjeksiyon şeklinde veya sistemik olarak kullanılabilir (151). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların fazla etkisi yoktur. Kolşisin her iki cinste de artrit

semptomlarını kontrol altına alabilir. IFN- α ve aylık benzatin penisilin tedavisi de kullanılabilir diğer ajanlardır (154).

İnflamatuvar barsak hastalığında, sülfasalazin kullanılabilir. Perforasyon gelişen vakalarda etkilenen barsak segmentinin cerrahi rezeksiyonu yapılabilir (151,154).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta grubu

Çalışmamız, Temmuz 2004 ile Mayıs 2005 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışmaya, Uluslararası Behçet Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre tanı konmuş, aktif ve inaktif dönemlerde takip edilen otuz Behçet hastası ve otuz sağlıklı birey alındı.

Aktif Behçet Hastalığı Dönemi (ABHD): Hastalarda Uluslararası Behçet Çalışma Grubu tanı kriterlerinin en az birinin olduğu dönem,

İnaktif Behçet Hastalığı Dönemi (İBHD): Hastalarda son bir ay içinde BH'na ait hiçbir şikayetin olmadığı dönem olarak tanımlandı.

Çalışma öncesi lokal etik kurul onayı alındı.

Hastalardan ayrıntılı bir hikaye alındı. Fizik ve dermatolojik muayeneleri yapıldı. Hastalar sistem tutulumlarını değerlendirmek üzere, ilgili branş doktorları tarafından konsülte edildi ve muayeneleri yapıldı. Göz tutulumunu değerlendirmek için, Uluslararası Üveit Çalışma Grubu kriterleri kullanıldı. Eklem tutulumunu değerlendirmek için; eroziv artrit ekarte etmek üzere direkt grafiler

çekildi ve seronegatif artriti doğrulamak üzere romatoid faktör bakıldı. Vasküler tutulum düşünülen hastalarda tanı, renkli dopler ultrasonografi (RDUSG) ile kondu. Gastrointestinal sistem tutulumunu değerlendirmek için; gaytada gizli kan, endoskopi, kolonoskopi, batin ultrasonografi ve histopatolojik incelemeler yapıldı. Santral sinir sistemi tutulumlarını değerlendirmek için; kraniyal kompüterize tomografi (CT), kraniyal manyetik rezonans (MR), karotis ve vertebral sistemin RDUSG'si, transkraniyal RDUSG tetkikleri yapıldı. Hastalar sistem tutulumu olan ve olmayan hastalar şeklinde belirlendi.

3.2. Kontrol grubu

Rekürren aftöz stomatit hikayesi olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan, sistemik hastalığı bulunmayan, yaş ve cinsiyeti hasta grubu ile uyumlu otuz sağlıklı birey alındı.

3.3. Kan örnekleri

Hastalara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra onay kağıdı imzalatıldı. Hasta grubundan, aktif ve inaktif dönemde olmak üzere iki defa, kontrol grubundan ise, bir defa 8 cc venöz kan alındı. TFPI ve APCR çalışılacak numuneler antikoagülanlı tüpe, Hc çalışılacak numuneler ise antikoagülsüz tüpe kondu ve 20 dakika içinde, 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlar, çalışılincaya kadar -80°C'de saklandı. Her serum, sadece bir defa olmak üzere çalışma gününde çözüldü.

3.4. Serum TFPI, Hc ve APCR analizleri

Çalışmanın yapılacağı gün, -80°C'de bekletilen serumlar ve +4°C'deki kitler çıkartılarak oda ısısına gelmeleri sağlandı.

TFPI, Assaypro marka, AssayMax Human TFPI ELISA kiti, Hc ise, Diazym marka, Homocysteine Microtiter Plate Assay ELISA kiti kullanılarak, Organon Teknika Mikrowell System Tektime cihazıyla, enzim immünometrik ölçüm yöntemi kullanılarak çalışıldı. APCR, STA-Compact cihazı kullanılarak ve APC-R prosedürü uygulanarak çalışıldı.

3.5. İstatistiksel analizler

Verilerin analizi Statistical Package for Social Scienses (SPSS) for Windows version 11.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Aktif ve inaktif dönemdeki hastaların ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında bağımsız t testi kullanıldı. P değerinin anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edildi. Aritmetik ortalamalar \pm SD ile beraber verildi.

4. BULGULAR

Olgulara ait bulgular

Çalışmamızda, Behçet hastalığı tanısı konan otuz hastanın aktif ve inaktif dönemlerinde alınan serum örnekleri değerlendirildi. Hastaların ikisi kadın olmak üzere sekizinde, derin ven trombozu anamnezi mevcuttu. Hastaların yaş ortalaması $36,8 \pm 13,0$ kontrol grubunun yaş ortaması ise $37,8 \pm 13,0$ yıl idi. Hastaların 11 (%37)'i 15-30, 12 (%40)'si 30-50 ve 7 (%23)'si de 50 yaş üzerinde idi. Hasta ve kontrol grubu yaş dağılımı, istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı 19 erkek ve 11 kadın olarak benzer şekildeydi.

Aktif dönemdeki 30 hastadan, 27 (%90)'sinde oral aft, 9 (%30)'unda üveit, 8 (%26,6)'inde DVT, 5 (%16,6)'inde genital ülser, 3 (%10)'ünde papülopüstüler lezyon, 2 (%6,6)'sinde paterji pozitifliği ve 1 (%3,3)'inde eritema nodozum saptandı. Sistem tutulumu olarak; 14 (%46,6) hastada artrit/artralji, 10 (%33,3) hastada nörolojik tutulum, 4 (%13,3) hastada nörolojik tutulum ve eklem tutulumu, 3 (%10) hastada gastrointestinal sistem tutulumu, 1 (%3,3) hastada ise nörolojik tutulum ve gastrointestinal sistem tutulumu mevcuttu. Çalışmaya alınan BH'nın demografik özellikleri ve ABHD kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışmaya alınan Behçet hastalarının demografik özellikleri ve ABHD kriterleri

Hasta no	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Hastalık süresi (yıl)	ABHD kriterleri	Sistem tutulumu
1	E	40	10	Oral aft, genital ülser	Nörolojik
2	E	49	7	Oral aft, papülo-püstüler lezyonlar	Eklem, DVT
3	E	31	3	Oral aft, üveit	Yok
4	E	48	11	Oral aft, genital ülser	Eklem
5	E	24	2	Oral aft, üveit	Yok
6	E	15	1	Oral aft	Eklem
7	E	36	5	Genital ülser	Eklem
8	E	30	7	Oral aft, üveit	GİS, nörolojik
9	E	18	1	Oral aft, üveit	Nörolojik
10	E	43	14	Oral aft, üveit	Nörolojik, eklem
11	E	29	8	Oral aft,	GİS
12	E	41	9	Üveit	Eklem, DVT
13	E	51	5	Oral aft	Yok
14	E	24	1	Oral aft, paterji pozitifliği	Eklem
15	E	18	1	Oral aft	Yok
16	K	35	1	Oral aft	Yok
17	K	25	2	Oral aft	Eklem
18	K	36	3	Oral aft	Nörolojik
19	K	29	2	Oral aft, genital	Eklem, nörolojik
20	K	52	14	Oral aft	Eklem, nörolojik, DVT
21	K	38	1	Oral aft, genital ülser	Eklem
22	K	52	10	Üveit, eritema nodozum	Nörolojik
23	K	55	12	Oral aft, paterji pozitifliği	Eklem
24	K	37	5	Oral aft, papülo-püstüler lezyonlar	GİS
25	K	24	7	Oral aft, üveit	Nörolojik
26	K	29	0.5	Oral aft	DVT
27	E	52	1	Oral aft, üveit	Nörolojik, eklem, DVT
28	E	52	0.6	Oral aft	Eklem, DVT
29	E	57	6	Oral aft	DVT
30	E	24	3	Oral aft, papülo-püstüler lezyonlar	DVT

Çalışma bulguları

Serum APCR düzeyi

Aktif Behçet hastalığı döneminde ortalama APCR değeri $151,6 \pm 9,43$ sn, inaktif Behçet hastalığı döneminde $146,3 \pm 8,9$ sn, kontrol grubunda ise $253,38 \pm 8,21$ sn bulundu. Ortalama APCR değerleri hem aktif, hem de inaktif dönemde, kontrol grubuna göre belirgin derecede düşüktü. Aktif dönem ile inaktif dönem arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Aktif dönem ile kontrol grubu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.0001$). İnaktif dönem ile kontrol grubu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.0001$) (Tablo.3).

Serum Hc düzeyi

Aktif Behçet hastalığı döneminde ortalama Hc değeri $3,98 \pm 0,18$ $\mu\text{mol/L}$, inaktif Behçet hastalığı döneminde $3,99 \pm 0,20$ $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda ise $3,70 \pm 0,16$ $\mu\text{mol/L}$ bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo.3).

Serum TPFI düzeyi

Aktif Behçet hastalığı döneminde ortalama TFPI değeri $0,43 \pm 0,06$ ng/mL, inaktif Behçet hastalığı döneminde $0,37 \pm 0,06$ ng/mL, kontrol grubunda ise $0,36 \pm 0,08$ ng/mL bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo.3).

Tablo.3. ABHD, İBHD ve kontrol grubu serum APCR, Hc ve TPFI değerlerinin karşılaştırması*

	Aktif dönem	İnaktif dönem	Kontrol	p
Serum APCR (sn)	151,6±9,43	146,3±8,9	253,38±8,21	p1>0.05 p2<0.0001 p3<0.0001
Serum Hc (µmol/L)	3,98±0,18	3,99±0,20	3,70±0,16	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
Serum TPFI (ng/mL)	0,43±0,06	0,37±0,06	0,36±0,08	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05

*Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

p1; Aktif dönem ile inaktif dönem karşılaştırması

p2; Aktif dönem ile kontrol grubu karşılaştırması

p3; İnaktif dönem ile kontrol grubu karşılaştırması

Hastalığın aktif döneminde, DVT'ü olan hastaların ortalama serum Hc düzeyleri, DVT olmayan hastalara göre yüksek saptandı ($p<0.05$). DVT olan hastalarda ortalama Hc değeri, aktif dönemdeki diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.02$) (Tablo.4).

Paterji pozitifliği olan iki hastanın ortalama APCR değeri aktif dönemdeki diğer hastalara göre düşük saptandı. İstatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu ($p<0.05$) (Tablo-4).

Artrit/artraljisi olan hastaların ortalama TFPI değeri, aktif dönemdeki diğer hastalara göre düşük saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.02$) (Tablo.4).

Tablo.4. Aktif dönemdeki hastaların bulguları ve serum ortalama APCR, Hc, TFPI değerleri*

	Hasta sayısı	APCR (sn)	Hc ($\mu\text{mol/L}$)	TFPI (ng/mL)
Oral aft	27	153,4 \pm 10,3	4,0 \pm 0,1	0,4 \pm 0,1
Üveit	9	164,6 \pm 17,3	3,6 \pm 0,2	0,3 \pm 0,2
Derin ven trombozu	8	136,9 \pm 10,9	4,6 \pm 0,4**	0,5 \pm 0,1
Genital ülser	5	114,8 \pm 14,4	3,9 \pm 0,5	0,6 \pm 0,2
Papülopüstüler lezyon	3	199,0 \pm 6,8	4,4 \pm 0,8	0,4 \pm 0,1
Paterji pozitifliği	2	148,2 \pm 9,7***	4,0 \pm 0,2	0,7 \pm 0,2
Eritema nodozum	1	148,2 \pm 9,7	2,8 \pm 0,1	0,6 \pm 0,2
Artrit/rtralji	14	146,3 \pm 15,3	4,1 \pm 0,2	0,5 \pm 0,1**
Nörolojik tutulum	10	148,3 \pm 15,0	3,8 \pm 0,2	0,4 \pm 0,1
GİS tutulumu	3	194,6 \pm 34,8	3,4 \pm 0,1	0,1 \pm 0,02

* Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir

** $p=0.02$

*** $p<0.05$

Hastalar 15-30, 30-50 ve 50 yaş üzeri olarak gruplandırıldığında serum ortalama APCR, Hc ve TFPI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo.5).

Tablo.5. Yaş gruplarına göre serum ortalama APCR, Hc, TFPI değerleri*

	Hasta sayısı	APCR (sn)	Hc ($\mu\text{mol/L}$)	TFPI (ng/mL)	p
15-30 yaş	11	153,3 \pm 13,2	4,12 \pm 0,28	0,39 \pm 0,12	0.2
30-50 yaş	12	151,2 \pm 14,8	3,64 \pm 0,23	0,37 \pm 0,08	0.3
50 yaş üzeri	7	149,6 \pm 26,1	4,37 \pm 0,53	0,62 \pm 0,16	0.9

* Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir

Aktif dönemdeki 30 hastanın cinsiyet dağılımına göre ortalama serum APCR, Hc ve TFPI değerleri karşılaştırıldığında, erkeklerde APCR düzeyi daha düşük saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.02$) (Tablo.6).

Tablo.6. Cinsiyet dağılımına göre serum ortalama APCR, Hc ve TFPI değerleri

	Erkek (n=19)	Kadın (n=11)	P
APCR (sn)	135,3 \pm 8,0**	179,8 \pm 19,4	0.02
Hc ($\mu\text{mol/L}$)	4,02 \pm 0,28	3,98 \pm 0,17	0.7
TFPI (ng/mL)	0,40 \pm 0,07	0,49 \pm 0,13	0.5

*Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir

**p=0.02

5. TARTIŞMA

Behçet hastalığı, tekrarlayan oral, genital ülserler ve deri lezyonları ile seyreden, etyolojisi bilinmeyen inflamatuvar bir hastalıktır (160). Klinik olarak alevlenme ve iyileşme dönemleri ile seyreder (11). Deri, eklemler, sinir sistemi, gastrointestinal sistem, akciğerler, ürogenital sistem ve vasküler sistemin etkilendiği multisistemik bir tutulum gösterir (160). Vasküler ve sinir sistemi tutulumu mortalitenin başlıca nedenleridir (161,162).

Histopatolojik incelemede arter ve venlerde vaskülit saptanmış fakat nedeni henüz anlaşılammıştır (88). Vaskülit BH'da temel patolojidir ve özellikle trombotik fenomen ile izah edilebilir. BH'da tromboz temel olarak venlerde görülür (11,150). Değişik kaynaklara göre bu oran %10-40 arasındadır (2,11,12,89). Mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Trombozun mekanizması bilinmemesine rağmen patogeneizde, ven duvarlarındaki inflamasyon, endotel hasarı ve fonksiyon bozukluğu (11) ve koagülasyon sistemindeki eksikliklerin rolü olduğu düşünülmektedir (3). BH'da tromboz, herediter ve kazanılmış anormalliklerin bir kombinasyonu ile oluşuyor olabilir (2). Derin ven trombozu (DVT) görülme oranı, yüzeysel ven trombozu, arteriyel anevrizma ve trombotik oklüzyondan daha yüksektir (120,160). Alt ekstremitelerde görülen DVT, BH olan Türk hastalarında yaklaşık 1/50 oranında görülür (120).

Vasküler hemostatik dengenin sağlanması için endotel bütünlüğü

gerekmektedir. Çoğu trombotik anormallikler endotelyal hasara, dolayısı ile vaskülide neden olur, fakat endotelyal lezyonlar ile koagölasyon yolunun nasıl aktive olduğu hala bilinmemektedir (110,163). Bu nedenle çeşitli koagölasyon faktörleri ve fibrinolitik faktörler incelenmiş, etyopatogenezdaki rolleri anlaşılmaya çalışılmıştır (11). Virchow triadına göre; damar duvarında hasar, kan akım hızında değişiklikler ve hiperkoagölabilite tek başına veya birlikte vasküler tromboz oluşumu için gereklidir (5). Koagölasyon faktörlerinin aktivasyonu ve venöz staz, venöz tromboz oluşumu için en önemli predispoze faktörlerdir. Arteryel tromboz oluşumunda ise venöz trombozun tersine endotelyal patolojiler önemlidir (4).

Aktive protein C direnci (APCR), venöz tromboz ile ilişkili en yaygın kalıtsal koagölasyon defektidir. Genel popölasyonda %0-15 oranında, trombozun görüldüğü hastalarda ise %12-58 oranında saptanmıştır (164-167). Çalışmalarda APC direnci ile retinal vasküler oklüzyon arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır (120,168,169).

Normal koşullarda aktive protein C (APC), aktive faktör V ve VIII'i parçalayarak pıhtılaşmayı inhibe eder. APCR görülen vakaların %95'inde, faktör V geninde nokta mutasyonu vardır. Bu mutasyon sonucu meydana gelen anormal faktör V, "faktör V Leiden" adını alır. Faktör V Leiden APC ile parçalanmaya dirençli bir moleküldür ve parçalanamayınca Aktive protein C direnci (APCR) ortaya çıkar, pıhtılaşma inhibe olmaz ve trombozla sonuçlanır (15).

Beyaz popölasyon %15 oranında faktör V Leiden mutasyon taşıyıcısı iken, beyaz olmayanlarda bu oran oldukça düşüktür (128). Gül ve ark (150) venöz tromboz ile ilişkili en yaygın kalıtsal defekt olarak faktör V Leiden mutasyonunu bildirmişler ve DVT hikayesi olan BH'da %37,5 oranında saptamışlardır. Farklı kaynaklarda %0-44 arasında değerlere de rastlanmıştır (118,120,121,170,171). Türkiye'den yapılan çalışmalar göz önüne alındığında (89,120,150), APCR ve faktör V Leiden mutasyonuna toplumumuzda sık rastlandığı görülmektedir. Bu sonuç tromboemboli görülen Türk BH'da APCR ve faktör V Leiden mutasyonunu araştırmak gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda APCR değerleri, aktif ve inaktif dönemde, kontrol grubuna göre belirgin derecede düşük bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Fakat APCR ve DVT arasında ilişki saptayamadık. Hastalarımızda faktör V Leiden mutasyonu bakılmadı. Hasta grubumuzda faktör V Leiden mutasyon insidansı az olabileceğinden dolayı, APCR değerleri ve DVT arasında ilişki saptayamamış olabiliriz. Ayrıca APCR olan hastalarda oral kontraseptif kullanımı gibi sekonder risk faktörlerinin tromboza eğilimde arttırıcı rol oynadığı gösterilmiştir (166,167), Hastalarımızda sekonder bir risk faktörünün olmaması da APCR ve DVT arasında ilişki saptanmamasına neden olmuş olabilir. APCR saptanan hastalarda faktör V Leiden mutasyonunun saptanması durumunda BH'nın progresyonu açısından faydalı olacağı görüşünderiz. Gül ve ark. (120) BH'da tromboza eğilimde endotel aktivasyonunun rol oynayabileceği belirtmişlerdir. Bu durumda faktör V Leiden taşıyıcısı olan BH'da endotel değişiklikleri venöz ve arteriyel trombozları tetikleyebilir.

Paterji pozitifliği olan iki hastanın ortalama APCR değeri aktif dönemdeki diğer hastalara göre düşük saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi. Ayrıca APCR düzeyi erkeklerde daha düşük saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Homosistein (Hc) ile ilişkili vasküler tromboz ve endotelial toksisitenin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Yüksek düzeylerinin neden olduğu vasküler problemlerin multifaktöryel olduğu bildirilmiştir (13,103,126,127,172). Hc, süperoksit ve hidrojen peroksit üreterek endotelial hasara neden olur ve böylece trombosit agregasyonu ile kanın pıhtılaşmasına katkıda bulunur. Ayrıca Hc'in, aterogenezis, yapışıklıklar, vasküler matriks hasarı, lipid peroksidasyonu, vazomotor regülasyonun bozulması (127), prokoagulan faktörlerin stimülasyonu, antikoagulan mekanizmaların inhibisyonu, fibrinolizin zarar görmesi gibi nedenlerle vasküler endotelial hasara neden olduğu da gösterilmiştir (172). Bu nedenle yüksek düzeylerinin miyokart infarktüsü, felç (173) retinal arter ve retinal venlerde tromboz ve oklüzyon için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (174).

Lee ve ark (12) aktif dönemdeki Behçet hastalarında Hc'in endotel ve lökosit etkileşimini arttırdığını, Hc düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında ilişki

bulduğunu bildirmişlerdir. Kobayashi ve ark. (175) BH gibi vaskülitte seyreden hastalıklarda endotel ve lökosit etkileşiminin inflamasyonun önemli bir parçası olduğunu belirtmişlerdir. Okka ve ark. (176)'nın çalışmasında kronik inflamasyonun hiperhomosisteinemiye neden olabileceği bildirilmiş, böylece üveit ve retinal vasküler hastalık gibi vaskülopatik komplikasyonlara neden olabileceği yorumu yapılmıştır. Feki ve ark. (177) hiperhomosisteinemi ve üveit arasında ilişki gösterebilmişken, hastalık aktivitesi ve DVT arasında ilişki gösterememişlerdir. Misgav ve ark. (178), BH'da faktör V Leiden mutasyonu ve Hc'in yüksek düzeylerinin rekürren tromboembolizm ve pulmoner arter trombozu ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir Aksu ve ark. (13) BH'da Hc düzeylerinin sağlıklı kontrollerden, tromboz hikayesi olan hastalarda ise, olmayanlardan yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Son iki çalışmada Hc düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında ilişki saptanamamıştır. Çalışmamızda, Hc düzeylerinde, aktif dönem ve inaktif dönem karşılaştırıldığında yükseklik saptanmadı. Subklinik intestinal inflamasyon varlığında, Hc metabolizmasında rol alan B6, B12 ve folik asit gibi vitaminlerin düzeyinde emilim yetersizliğinden dolayı eksiklik olabilir ve tablo hiperhomosisteinemi ile sonuçlanabilir (13). Çalışmamızda Hc metabolizmasında rol alan vitaminlerin düzeyleri ve intestinal lezyonlar değerlendirilmedi. Bu vitaminlerin düzeyleri normal olabilir ve bu nedenle Hc düzeyleri yüksek bulunmamış olabilir. Metabolizmada rol alan enzimlerin genetik eksikliklerinde de Hc düzeylerinde artışlara neden olabileceği bildirilmektedir (13). Hastalarımızda Hc metabolizması ile ilgili enzimler de değerlendirilemedi, enzimler de normal olabilir. Aksu ve ark. (13) metotreksat tedavisi alan BH ile yaptıkları çalışmada Hc düzeylerini sağlıklı kontrollerden belirgin olarak yüksek bulmuşlardır. Hastalarımızın Hc metabolizmasını etkileyen ilaç kullanmamış olmaları veya Hc metabolizmasını etkileyen sistemik hastalıklarının olmaması Hc düzeylerinin yüksek olmamasını açıklamaya yardımcı olabilir. Bu nedenlerden dolayı çalışmamızda Hc düzeylerinde yükseklik saptayamamış olabiliriz. Çünkü daha önceki çalışmaların sonuçlarına göre Hc'in yüksek düzeylerinin neden olduğu vasküler problemlerin etyolojisinde multifaktoryel nedenler suçlanmıştır (13,103,126,127,172).

Tromboz görülen hastalarımızın hepsi DVT şeklinde idi. Diğer çalışmalara benzer olarak (13,178), hastaların Hc düzeyleri trombotik hastalığın

aktif olduğu dönemde yüksek bulundu ve sonuçlar anlamlı idi. Diğer bulgularda Hc düzeyleri ile anlamlılık saptanmadı. Hc düzeylerinin akut trombotik olaylardan hemen sonra ykselebildiği bildirilmektedir (179). Hastalarımızdan toplanan kan örnekleri DVT'nin kronik dönemi ile uyumlu idi. Bu sonuçlar ile Hc düzeylerinin DVT'nin akut dönemi gibi kronik döneminde de ykselebileceği düşünülebilir.

Özdemir ve ark. (180), BH'da plazma Hc düzeylerini kontrol grubuna kıyasla ve oküler hastalığı olanlarda olmayanlara nazaran belirgin derecede yüksek bulmuşlardır. Ayrıca Hc düzeyleri, hastaların endotel fonksiyonlarını incelemek için yapılan brakial arterde akım aracılıklı vazodilatasyon (flow-mediated vasodilatation)'un derecesi ile de belirgin şekilde ilişkili bulunmuştur. Lee ve ark. (12) tromboz hikayesi olan BH'da yüksek Hc konsantrasyonlarının vWF düzeyleri ile güçlü ilişkisini göstermişlerdir. vWF endotelden salgılanan bir koagülasyon faktörüdür. Endotel hücrelerinin hasarlanması ile düzeylerinde yükselmeler görülmüştür (100,101). Er ve ark. (127) BH'da Hc, endotelin-1 ve nitrik oksit düzeylerini belirgin olarak yüksek bulmuşlardır. Endotelin-1 ve nitrik oksit endotelden salınan medyatörlerdir. Düzeylerindeki yükseklik Hc düzeyindeki yükseklik ile korelasyon gösterir (127). Bu üç çalışmada da Hc düzeyleri ile birlikte endotel fonksiyonları da değerlendirilmiştir. Çalışmamızda endotel fonksiyonları değerlendirilemedi. Belki Hc'in yüksek düzeyleri gibi düşük düzeyleri de endotel fonksiyonlarında bozukluğa neden olarak vaskülite katkıda bulunuyor olabilir.

Altınbaş ve ark. (89) 43 BH ile yaptıkları çalışmalarında hiperhomosisteinemi ve APCR'nin trombotik olayların etyolojisinde birlikte rol oynayabileceğini bildirmişlerdir. Misgav ve ark. (178) arteryel ve venöz trombozun görüldüğü bir Behçet hastasında, hiperhomosisteinemi ile faktör V Leiden mutasyonunun bir arada etkili olabileceğini bildirmişlerdir. Bizim DVT'li hastalarımızda Hc düzeyleri ve APCR değerlerinin birlikte etkilenmesine rastlanmadı. Bu sonuç Altınbaş ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak daha az hasta sayısına sahip olmamızdan kaynaklanıyor olabilir. Yapılacak yeni çalışmalarda hasta sayıları artırılarak bu ilişki araştırılabilir.

Hemostaz ve trombozun kontrolü için vasküler endotel hücreleri bazı medyatörlerin salınımından sorumludur. TFPI, temel olarak vasküler endotelden sentezlenen ve normal hemostaz için önemli role sahip anahtar bir antikoagülandır (181). Koagülasyon kaskadının doku faktör bağımlı yolunu düzenler (6). Fatal septisemi, dissemine intravasküler koagülasyon, hiperlipidemi, malignensi, koroner tromboz, yetişkin respiratuar distres sendromu, kontrolsüz diyabet, stabil olmayan anjina pectoris ve üremide yüksek düzeyleri bildirilmiştir (11). TFPI'nın prokoagülan aktivitenin düzenlenmesinde önemli rolü olduğu ve trombotik hastalıklarda yeni bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir (6). BH'daki vaskülitik hasarın sonucu olarak, TFPI gibi endotel aracılı faktörler hastalık aktivitesi ile ilişkili olabilir ve tromboza eğilime katkıda bulunabilir. Pretrombotik/hiperkoagulabilite ile ilişkili multisistemi etkileyen vaskülitik hastalıklarda, antikoagülasyondaki rolünden dolayı TFPI kinetiğini araştırmak mantıklı olacaktır. Bu nedenle biz de BH'da TFPI düzeylerine bakarak etyopatogenezdeki rolünü incelemeye çalıştık.

Ameri ve ark. (182), TFPI'nın salınımının endotel hücrelerden IL-1, TNF- α , IFN- γ benzeri inflamatuvar medyatörlere cevap olarak arttığını bildirmişlerdir. Bu proinflamatuvar sitokinler, aynı zamanda endotel hücrelerden doku faktörü (TF) ve PAI-1 ekspresyonunu artırırken, t-PA, prostasiklin ve trombomodülün ekspresyonunu azaltırlar. (11). Bu şekilde tromboza katkıda bulunurlar. BH'da histopatolojik lezyon temel olarak vaskülitir ve damar duvarlarında perivasküler dokularda görülen temel hücre lenfosit olmasına rağmen, monosit, plazma hücreleri ve nötrofiller de bulunur (183). Aktif vaskülo-BH'da nötrofil, lenfosit ve endotel hücrelerinde IL-1 α ve TNF- β ekspresyonu gösterilmiştir (175). Yükselmiş plazma TFPI düzeyi fibroblast ve monositlerin stimülasyonuna neden olabilir (181). Yapılan çalışmalarda, BH'da monositlerin aktif olduğu, proinflamatuvar sitokin salınımının arttırdığı gösterilmiştir (10). TFPI'nın yüksek düzeyleri bu mekanizmalar ile inflamatuvar hücrelerden inflamasyondan sorumlu medyatörlerin salınımına yol açarak vaskülitte, dolayısı ile tromboza neden oluyor olabilir.

Akarsu ve ark. (11) ABHD'de TFPI düzeylerini İBHD ve kontrol grubundan yüksek bulmuşlardır. Bunun sonucu olarak TFPI'nın hastalık

aktivitesi ve tromboza eğilimde rol alabileceğini düşünmüşlerdir. Ertenli ve ark. (7) heparin stimülasyonundan sonra TFPI düzeylerini incelemiş ve BH'da TFPI düzeylerinde artış saptamışlardır. Vasküler hasarlanmada vasküler TFPI havuzunda azalma sonucunda tromboza eğilim olabileceği ve dış uyaranlara endotel cevabının değişebileceği yorumunu yapmışlardır. Çalışmamızda ABHD, İBHD ve kontrol grubu arasında, TFPI düzeyleri açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Akarsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma çalışmamız ile benzer bir çalışmadır. Çalışmamızda elde edilen TFPI seviyeleri, Akarsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonuçlarına göre düşük bulunmuştur. BH olmayan fakat tromboz görülen bazı hastalarda yapılan çalışmalarda, TFPI'nın antikoagülan etkisinden dolayı düşük düzeylerinin tromboza eğilime neden olabileceği düşünülmüştür. Fakat TFPI düzeylerinde yüksek sonuçlar elde edilmiştir (115,184,185). Tüm bunlar göz önüne alındığında ve TFPI'nın antikoagülasyondaki rolü düşünüldüğünde eksikliğin tromboz ile sonuçlanacağı yorumu yapılabilir. Fakat yapılan bazı çalışmalarda TFPI düzeylerindeki yükselmelerin, bazı inflamatuvar sitokinlerin artışına neden olduğu ve bu şekilde tromboza katkıda bulunduğu da görülmüştür (8-11,175,182,183). Bu durumda TFPI'nın hem düşük, hem de yüksek düzeyleri BH patogenezinde rol oynuyor olabilir. Vasküler TFPI havuzunda azalma veya yüksek düzeylerinin inflamatuvar hücreler üzerine artırıcı etkisi ile vaskülit gelişiyor olabilir.

Çalışmamızda, sistem tutulumu açısından BH değerlendirildiğinde eklem tutulumu olan hastalarda TFPI düzeylerinde anlamlı derecede düşüklük saptandı.

Çoğu çalışmada BH'da vasküler tromboz etyolojisinde her sistemde patolojik tutulum bir dereceye kadar gösterilmiştir. Endotel, fibrinolitik sistem ve hemostatik aktivasyonun moleküler düzeylerindeki bazı defektleri içeren hemostatik mekanizmalar üzerine olan etkileri gösterilmiştir (167,186,187). Bunların hiçbiri kendi başına BH'daki vasküler trombozun etyolojisini açıklamaya yeterli değildir. Olasılıkla multifaktöryel bir etyoloji vardır ve bu faktörlerin kompleks etkileşimi BH'da tromboza predispozisyon yaratmaktadır. TFPI, APCR ve Hc düzeylerini birlikte çalışmamızın nedeni, BH'nın multifaktöryel orjinli olduğunu bilmemiz ve imkanlarımız doğrultusunda çalışabildiğimiz bu üç

parametrenin de, farklı yönlerden tromboza katkıda bulunabileceğini düşünmemiz olmuştur. Genetik eğilimi gösterebileceğinden dolayı APCR, antikoagülan etkisinden dolayı TFPI, hem endotel hücre hasarı yaparak, hem de koagülasyon mekanizmalarına zarar vererek tromboza yol açtığı düşünülen Hc'in düzeylerini inceledik. Çalışmamız APCR, Hc ve TFPI'nın birlikte çalışıldığı ilk çalışmadır. Bu nedenle başka çalışmalar ile kıyaslama yapılamamaktadır.

Sonuç olarak Hc düzeyleri ile DVT arasında, paterji pozitifliği ile APCR arasında, eklem tutulumu ile TFPI arasında, erkek cinsiyet ile APCR arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Çalışmamız sonucunda, APCR'nin BH'da aktif-inaktif dönem farkı gözetmeksizin kullanılabilmesi, ayrıca bu üç parametrenin eklem tutulumu, DVT, paterji pozitifliği ve erkek cinsiyet açısından aktivite göstergesi olarak değerlendirilebileceği sonucunu çıkardık. Bulgularımız göstermiştir ki, hiperhomosisteinemi BH'da tromboz gelişiminde bir risk faktörüdür. Bu risk faktörü, Aksu ve ark. (13)'nin yaptıkları çalışma sonucuna göre folik asit ve B12 vitaminlerinin desteği ile düzeltilebilir. BH'da bu risk faktörü saptandığında ve tromboz profilaksisi yapıldığında mortalite ve morbiditeye olumlu katkılar sağlanacaktır. BH'da vasküler komplikasyonlar mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebi olduğundan teorik olarak BH'da tromboz etyolojisinde rol aldığı düşünülen ve koagülasyonu tetikleyen mekanizmaları ve faktörleri önleyebilirsek trombotik süreci de önleyebiliriz. BH'da tromboz ve TFPI, Hc ve APCR düzeyleri ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Aktif Behçet hastalığı döneminde APCR, kontrol grubundan belirgin derecede düşük bulundu ($p<0.0001$).
2. İnaktif Behçet hastalığı döneminde APCR, kontrol grubundan belirgin derecede düşük bulundu ($p<0.0001$).
3. Aktif Behçet hastalığı döneminde Hc ve TFPI düzeyleri ile kontrol grubu arasında fark yoktu ($p>0.05$, her iki parametre için).
4. İnaktif Behçet hastalığı döneminde Hc ve TFPI düzeyleri ile kontrol grubu arasında fark yoktu ($p>0.05$, her iki parametre için).
5. Aktif Behçet hastalığı dönemi ve inaktif Behçet hastalığı dönemi arasında Hc, TFPI ve APCR düzeyleri arasında fark yoktu ($p>0.05$).
6. Hastalar yaş gruplarına göre sınıflandırıldıklarında APCR, Hc ve TFPI değerleri arasında fark yoktu ($p>0.05$).
7. Hastalar cinsiyetlerine göre sınıflandırıldıklarında erkeklerde APCR düzeyi düşük bulundu ($p=0.02$).
8. Hastalar sistem tutulumu açısından değerlendirildiklerinde Hc düzeyleri ile DVT arasında ($p=0.02$), paterji pozitifliği ile APCR arasında ($p=0.06$), eklem tutulumu ile TFPI arasında ($p=0.02$) anlamlı bir ilişki bulundu.

7. ÖZET

BEHÇET HASTALIĞINDA SERUM AKTİVE PROTEİN C DİRENCİ, HOMOSİSTEİN VE DOKU FAKTÖRÜ YOL İNHİBİTÖRÜ DÜZEYLERİNİN DERİN VEN TROMBOZU VE AKTİF HASTALIK İLE İLİŞKİSİ

Behçet hastalığı, tekrarlayan oral ve genital ülserler ve göz inflamasyonu ile karakterize, birçok organı etkileyebilen, multisistemik bir hastalıktır. BH'da etyopatogenez henüz anlaşılamamıştır. Vaskülit ana patolojik olaydır ve özellikle trombotik fenomen ile izah edilebilir. Trombozun mekanizması bilinmemesine rağmen, ven duvarındaki inflamasyon, koagülasyon sistemindeki bozukluklar, endotelial hasarlanma ve fonksiyon bozukluğunun trombozun patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. Çoğu trombotik anormallikler, endotelial hasara, dolayısı ile vaskülite neden olur. Fakat endotelial lezyonlar ile koagülasyon yolunun nasıl aktive olduğu hala bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, BH'da APCR değerlerini, Hc ve TFPI düzeylerini belirlemek ve bu faktörlerin hastalık aktivasyonu ve derin ven trombozu ile ilişkilerini araştırmaktır.

Çalışmaya aktif ve inaktif dönemleri takip edilmiş otuz Behçet hastası ve otuz sağlıklı birey alındı. Hastaların ikisi kadın olmak üzere sekizinde derin ven trombozu hikayesi vardı. Hastaların yaş ortalaması $36,8 \pm 13,0$, kontrol grubunun yaş ortaması ise $37,8 \pm 13,0$ yıl idi. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı 19 erkek, 11 kadın olarak benzer şekildeydi. BH'nın aktif ve inaktif dönemlerindeki hastalardan ve kontrol grubundan kan örnekleri alındı. Serum TFPI ve Hc düzeyleri ELISA yöntemi ile, APCR düzeyi APCR prosedürü ile pıhtılaşma zamanı ölçülerek saptandı. İstatistiksel analizlerde bağımsız t testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Sonuçlarımız incelendiğinde; ortalama APCR değeri aktif dönemde $151,6 \pm 9,43$ sn, inaktif dönemde $146,3 \pm 8,9$ sn, kontrol grubunda ise $253,38 \pm 8,21$ sn olarak bulundu. Ortalama APCR değerleri hem aktif, hem de inaktif dönemde kontrol grubuna göre belirgin derecede düşük olarak saptandı. Aktif dönem ile inaktif dönem arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Aktif dönem ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.0001$). İnaktif

dönem ile kontrol grubu karşılaştırıldığında da fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.0001$).

Aktif dönemde ortalama Hc değeri $3,98\pm 0,18$ $\mu\text{mol/L}$, inaktif dönemde $3,99\pm 0,20$ $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda ise $3,70\pm 0,16$ $\mu\text{mol/L}$ olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Aktif dönemde ortalama TPFI değeri $0,43\pm 0,06$ ng/mL, inaktif dönemde $0,37\pm 0,06$ ng/ml, kontrol grubunda ise $0,36\pm 0,08$ ng/mL olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Hastalığın aktif döneminde, derin ven trombozu olan hastaların ortalama serum Hc düzeyleri, derin ven trombozu olmayan hastalara göre yüksek olarak saptandı ($p<0.05$). Derin ven trombozu olan hastalarda Hc ortalama değeri, aktif dönemdeki diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.02$).

Paterji pozitifliği olan iki hastanın ortalama APCR değeri, aktif dönemdeki diğer hastalara göre düşük olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu ($p<0.05$).

Artrit/artraljisi olan hastaların ortalama TFPI değeri aktif dönemdeki diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak saptandı ($p=0.02$).

Hastalar 15-30, 30-50 ve 50 yaş üzeri olarak gruplandırıldığında, serum ortalama APCR, Hc ve TFPI değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Aktif dönemdeki 30 hastanın cinsiyet dağılımına göre ortalama serum APCR, Hc ve TFPI değerleri karşılaştırıldığında erkeklerde APCR düzeyi daha düşük saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.02$).

Sonuç olarak, BH'da APCR düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Hc düzeyleri ile DVT arasında, paterji pozitifliği ve APCR arasında, eklem tutulumu ile TFPI arasında, erkek cinsiyet ile APCR arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Diğer parametrelerde ise herhangi bir anlamlılık saptanmamıştır APCR'nin vaskülitik olayları etkileyerek BH patogenezinde katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız sonucunda; APCR'nin BH'da aktif-inaktif dönem farkı gözetmeksizin

kullanılabileceği, ayrıca bu üç parametrenin eklem tutulumu, DVT, paterji pozitifliği ve erkek cinsiyet açısından aktivite göstergesi olarak değerlendirilebileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı (BH), aktive protein C direnci (APCR), homosistein (Hc), doku faktörü yol inhibitörü (TFPI), derin ven trombozu (DVT).

8. SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE ACTIVATED PROTEIN C RESISTANCE, HOMOCYSTEINE AND TISSUE FACTOR PATHWAY INHIBITOR LEVELS AND THE ACTIVITY OF BEHÇET'S DISEASE AND DEEP VENOUS THROMBOSIS

Behcet's disease (BD) is a systemic disease that can affect many organs and is characterized by oral and genital ulcerations and eye inflammation. Etiopathology of BD has not been understood yet. Vasculitis is the main process and can be explained especially by thrombotic phenomena. Although the mechanism of thrombosis is unknown, the inflammation on vascular wall, defects on coagulation system, endothelial damage and disorder of function might have a role in the pathogenesis of thrombosis. Many thrombotic abnormalities can cause endothelial damage and consequently vasculitis. However how coagulation is activated by endothelial damage is not known yet.

The present study aims to determine the serum levels of activated protein C resistance (APCR), homocysteine (Hc), and tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in BD and figure out the relationship between the activity of disease.

Thirty patients with Behcet Disease both in active and inactive periods and 30 healthy individuals were included in the study. The mean age of patients were $36,8 \pm 13,0$ and the mean age of controls were $37,8 \pm 13,0$ years. Patients' and controls' sex distributions were similar (19 men and 11 women). Blood samples were collected from the patients both active and inactive periods, and controls. Serum TFPI and Hc levels were determined with ELISA method, APCR levels were determined with APCR process by measuring clotting time. Independent t test was used for statistical analysis and $p < 0.05$ was considered as significant.

According to our results; the mean APCR level was $151,6 \pm 9,43$ sec. in active BD, $146,3 \pm 8,9$ sec. in inactive BD, and $253,38 \pm 8,21$ sec. in control group. When mean APCR levels in both ABD and IBD compared with those in the controls, the

difference was statistically significant ($p < 0.0001$). There was no statistically significant difference between active and inactive periods ($p > 0.05$). There was statistically significant difference between the values provided in active period and control group ($p < 0.0001$). There was a statistically significant difference between inactive period and control group ($p < 0.0001$).

The mean Hc levels were $3,98 \pm 0,18$ $\mu\text{mol/L}$ in ABD, $3,99 \pm 0,20$ $\mu\text{mol/L}$ in IBD, and $3,70 \pm 0,16$ $\mu\text{mol/L}$ in control group. There were no statistically meaningful differences between them ($p > 0.05$).

The mean TPFi levels were $0,43 \pm 0,06$ ng/mL in ABD, $0,37 \pm 0,06$ ng/mL in IBD, and $0,36 \pm 0,08$ ng/mL in control group. There were also no statistically significant differences between them ($p > 0.05$).

In the active period of the disease mean serum Hc levels was found higher in patients with deep venous thrombosis than those without deep vein thrombosis ($p < 0.05$). Mean Hc level in patients with deep venous thrombosis was statistically significant in active period compared with others ($p = 0.02$).

Mean APCr levels of two patients, who have positive pathergy test, was found lower than that of other patients in active period. The difference was statistically significant ($p = 0.05$).

Mean TFPi levels of patients with arthritis/arthritis was found as significantly lower compared with other patients in active period ($p = 0.02$).

There were no statistically significant differences in mean serum APCr, Hc and TFPi levels of patients when classified to age as 15-30, 30-50 and 50-plus years.

Mean serum APCr levels of men were found lower than those of women in active period of the disease and there was statistically significant difference ($p = 0.02$).

In conclusion, serum APCr levels were found low in BD. We found correlations between Hc levels and deep vein thrombosis, APCr levels and positive pathergy test, TFPi levels and joint disease, APCr levels and male sexuality. There was not

any correlation between other parameters. (We consider that APCR involves in the pathogenesis of BD with its influences on vasculitic process). Our results suggest that APCR may be used both in active and inactive periods of BD. Moreover these 3 parameters may be used as indicators of activity in joint disease, deep vein thrombosis and in male sexuality.

Key words: Behcet's disease (BD), activated protein C resistance (APCR), homocysteine (Hc), tissue factor pathway inhibitor (TFPI), deep venous thrombosis (DVT)

9. KAYNAKLAR

1. Onder M, G Gurer MA. Behcet's Disease: An enigmatik vasculitis. Clin Dermatol 1999; 17: 571-576.
2. Leiba M, Sidi Y, Gür H, Leiba A, Ehrenfeld M. Behcet's disease and thrombophilia. Ann Rheum Dis 2001; 60: 1081-1085.
3. Haznedaroglu IC, Ozcebe OI, Ozdemir O, Celik I, Dundar SV, Kirazlı S. Impaired haemostatic kinetics and endothelial function in Behcet's disease. J Intern Med 1996; 240: 181-187.
4. Fessler BJ. Thrombotic syndromes and autoimmune disease. Rheum Dis Clin Nort Am 1997; 23: 461-.
5. Haris J, Abramson N. Evaluation or recurrent thrombosis and hypercoagulability. Am Fam Physician 1997; 56: 159-.
6. Golino P, Ragni M, Cimmino G, Forte L. Role of tissue factor pathway inhibitor in the regulation of tissue factor-dependent blood coagulation. Cardiovasc Drug Rev 2002; 20 (1): 67-80.
7. Ertenli I, Kiraz S, Celik İ, Haznedaroglu IC, Erman M, Calguneri M, Kirazlı S. Changes in the concentration and distribution of tissue factor pathway inhibitor in Behcet's disease and systemic lupus erythematosus: effect on the prethrombotic state. Ann Rheum Dis 2001; 60: 1149-1151.
8. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. N Engl J Med 1999; 341: 1284-1291
9. Sugi-Ikai N, Nakazawa M, Nakamura S, Ohno S, Minami M. Increased frequencies of Interleukin-2 and Interferon-gamma producing T cell in patients with active Behcet's disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998; 39: 996-1004.
10. Sahin S, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazıcı H, Akoglu T. Monocyte activity in Behcet's disease. Br J Rheumatol 1996; 35: 424-429.
11. Akarsu M, Demircan F, Ozsan GH, Onen F, Yüksel F, Ozkan S, Undar B. Increased levels of tissue factor pathway inhibitor may reflect disease activity and play a role in thrombotic tendency in Behcet's disease. Am J Hematol 2001; 68: 225-230.
12. Lee YJ, Kang SW, Yang JI, Choi YM, Sheen D, Lee EB, Choi SV, Song YW. Coagulation parameters and plasma total homocysteine levels in Behcet's disease. Throm Res 2002; 106: 19-24
13. Aksu K, Turgan N, Oksel F, Keser G, Ozmen D, Kitapcioglu G, Gumusdis G, Bayindir O, Doganavsargil E. Hyperhomocysteinemia in Behcet's disease.

Rheumatology 2001; 40: 687-690.

14. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 517-522.

15. Pekçelen Y. Hemostaz bozuklukları. In: Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T, Sargın D, Nalçacı M, Aktan M, Beşışık S, ed(s). *Klinik Hematoloji*. Birinci baskı, İstanbul: Nobel Tıp 2003: 347-392.

16. Behçet H. Über rezidivierende, aphtose, durch ein Virus verursachte Geschwure am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937; 36: 1152-1157.

17. Gbate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 1-18.

18. Azizlerli G, Kose AA, Sarica R, Gul A, Tutkun IT, Kulac M, Tunc R, Urgancioglu M, Disci R. Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003; 42 (10); 803-806.

19. Kontogiannis V, Powel RJ. Behcet's disease. *Postgrad Med J* 2000; 76: 629-637.

20. Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri S, Shafae N, Ozen S, Ozdogan H, Bernard JL. Clinical features of Behcet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 1998; 132: 721-725.

21. Nishiura K, Kotake S, Ichiisi A, Matsuda H. Familial occurrence of Behcet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1996; 40: 225-229.

22. Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997; 38: 423-425.

23. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, [Keitel W](#), [Stadler R](#), [Wollina U](#), [Proksch E](#), [Sohnchen R](#), [Weber H](#), [Gollnick HP](#), [Holzle E](#), [Fritz K](#), [Licht T](#), [Orfanos CE](#). Epidemiological features of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and Europa. *Yonsei Med J* 1997; 38: 411-422.

24. Davatchi F. Epidemiology of Behçet's disease in middle East and Asia. 8th International conference on Behcet's disease. Reggio Emilia: Prex srl, 1998; 42-.

25. Onder M, Gurer MA. The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereal* 2001; 15: 126-136.

26. Gül A, Inanç M, Ocal L, Aral O, Konice M. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 622-625.

27. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa H. Close association of HLA-BW51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1455-1458.

- 28.** Assaad KS, Kamel F, Ismail E. Starting a regional registry for patients with Behçet's disease in North West Nile delta region in Egypt. In: Hazma M, ed. 7th International conference on Behçet's disease. Tunis: Pub Adhoua, 1996: 173-176.
- 29.** Morelli S, Perrone C, Ferrante L, Sgreccia A, Priori R, Voci P, [Accorinti M](#), [Pivetti-Pezzi P](#), [Valesini G](#). Cardiac involvement in Behçet's disease. *Cardiology* 1997; 88: 513-517.
- 30.** Arber N, Klein T, Meiner Z, Pras E, Weinberger A. Close association of HLA-B51 and B52 in Israeli patients with Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 351-353.
- 31.** Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Yalcın B, Müftüoğlu A. Behçet's disease as seen in Turkey. *Haematologica* 1980; 65: 381-383.
- 32.** Bird Steward J. Genetic analysis of families of patients with Behçet's syndrome: data incompatible with autosomal recessive inheritance. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 265-268.
- 33.** Mizuki N, Inoko H, Ando H, Nakamura S, Kashiwase K, Akaza T, [Fujino Y](#), [Masuda K](#), [Takiguchi M](#), [Ohno S](#). Behçet's disease associated with one of the HLA-B51 subantigens, HLA-B*5101. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 406-409.
- 34.** Mizuki N, Ohno S, Ando H, Chen L, Palimeris GD, Stavropoulos-Ghiokas E, [Ishihara M](#), [Goto K](#), [Nakamura S](#), [Shindo Y](#), [Isobe K](#), [Ito N](#), [Inoko H](#). A strong association between HLA-B*5101 and Behçet's disease in Greek patients. *Tissue Antigens* 1997; 50: 57-60.
- 35.** Kötter I, Steiert I, Günaydın I, et al. Frequent detection of HLA-B*5101 and B*5108 in patients of European origin with Behçet's disease. 8th International congress on Behçet's disease. Reggio Emilia: Prex srl 1998: 110-.
- 36.** Mizuki N, Inoko H, Ohno S. Molecular genetics (HLA) in Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 333-349.
- 37.** Amoura Z, Caillat-Zucman S, Wechler B, et al. Strong association between mica 6 allele and Behçet's disease in caucasoids. 8th International congress on Behçet's disease. Reggio Emilia: Prex srl 1998:107-.
- 38.** Verity D, Delamine L, Vaughan R, et al. MHC class 1 related gene A9 (MICA 9) is associated with Behçet's disease (BD) in middle eastern patients. 8th International congress on Behçet's disease. Reggio Emilia: Prex srl 1998: 115-.
- 39.** Ohno S, Goto K. HLA association in Behçet's disease. 8th International congress on Behçet's disease. Reggio Emilia: Prex srl 1998: 44-.
- 40.** Yazıcı H, Akokan G, Yalcın B, Müftüoğlu A. The high prevalence of HLA-B5 in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1977; 30: 259-261.
- 41.** Yurdakul S, Günaydın I, Tuzun Y, Tankurt N, Pazarlı H, Ozyazgan Y, Yazici H.

The prevalence of Behcet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988; 15: 820-822.

42. Kaya TI, Tursen U, Gürler A, Durt H. Association of class I HLA antigens with clinical manifestations of Turkish patients with Behcet's disease. *Clinic Exp Dermatol* 2002; 27: 498-501.

43. Zouboulis C, Büttner P, Djawari D, et al. HLA-Class I antigens in German patients with clinical manifestation. In: Godeau P, Wechsler B, eds. *Behcet's disease*. Amsterdam: Elsevier. Science Publishers. 1993: 175-80.

44. Azizleri G, Aksungur VL, Sarica L, Akyol E, Ovul C. The association of HLA-B5 antigens with specific manifestations of Behcet's disease. *Dermatology* 1994; 188: 293-295.

45. Müftüoğlu A, Yazıcı H, Yurdakul S, Pazarli H, Ozyazgan Y, Tuzun Y, Altac M, Yalcin B. Behcet's disease: Lack of correlation of clinical manifestation with HLA antigens. *Tissue Antigens* 1981; 17: 226-230.

46. Hamzoi K, Ayed K, Slim A. Naturel killer cell activity, interferon gamma and antibodies to herpes viruses in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1990; 79: 28-30.

47. Studd M, Mc Cauce DJ, Lehner T. Detection of HSV 1 DNA in patients with Behcet's syndrome in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol* 1991; 34: 39-43.

48. Direşkeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 996-1002.

49. Lee ES, Lee S, Bang D, Sohn S. Herpes simplex virus detection by polymerase chain reaction in intestinal ulcer of patients with Behcet's disease. In: M Hamza, ed. *Proceedings of the 7th. International Conference on Behcet's Disease*. Tunis, Tunisia: Pub Adhona, 1997; 71-74.

50. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and auto-immune agents in the aetiology of Behcet's disease. *Int Rev Immunol* 1997; 14: 21-32.

51. Lee S, Bang D, Cho YM. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virüs DNA in saliva of patients with Behcet's disease. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 179-183.

52. Gnodratnamo F, Riggio MP, Way D. Search for human herpes virus 6, human cytomegalovirus and varicella zoster virus DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 192-197.

53. Münke H, Stöckman F, Ramadori G. Possible association between Behcet's syndrome and chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 400-401.

54. Ilter N, Senol E, Gurer MA, Oztas M. Behcet's disease and HCV infection. *Int J*

Dermatol 2000; 39: 396-397.

55. Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behcet's syndrome. In: Klippel JH, Dieppa PA, eds. Rheumatology. London: Mosby, 1998; 7: 26: 1-6.

56. Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K, Ohno S. Induction of Behcet's disease symptoms after dental treatment and streptococcal antigen skin test. J Rheumatol 1988; 15: 1029-1030.

57. Yoshikawa K, Kotaka S, Matsuda H. Behcet's disease and streptococcal antigens. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 1996; 100: 173-80.

58. Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu Y. Immunological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum like eruptions in Behcet's disease. Br J Dermatol 1985; 113: 303-312.

59. Tsuchida M, Mineshita S, Okonogi H, et al. The role of an uncommon type of Streptococcus sanguis in the aetiology of Behcet's disease. Environ Health Prev Med 1997; 2: 59-63

60. Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaaslan Y, Çelik I. The effect of prophylactic penicilin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behcet's disease. A randomized clinical trial. Arthritis Rheum 1996; 39: 2062-2065.

61. Hirohata S, Oka H, Mizushima Y. Streptococcal related antigens stimulate production of IL-6 and interferon- γ by T cells from patients with Behcet's disease. Cell Immunol 1992; 140: 410-419.

62. Kaneko F, Oyama N, Nishibu A. Streptococcal infection in the pathogenesis of Behcet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms. Yonsei Med J 1997;38: 444- 454.

63. Hirohata S, Hashimoto T. Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behcet's disease (BD). Clin Exp Immunol 1998; 112: 17-24.

64. Akmaz O, Erel A, Gürer MA. Comparison of histopathologic and clinical evaluations of pathergy test in Behcet's disease. Int J Dermatol 2000; 39: 121-125.

65. Lamb JR, Young DB. T cell recognition of stress proteins. A link between infectious and autoimmune disease. Mol Biol Med 1990; 7: 311-321.

66. Ergun T, Ince U, Eksioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gürbüz O, Gürses L, Aker F, Akoglu T. Expression of 60 kD heat shock protein in mucocutaneous lesions in Behcet's disease. J Am Acad Dermatol 2001 45 (6); 904-909.

67. Lehner T, Lavery E, Smith R, van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick P. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, Streptococcus sanguis and the corresponding antibodies in Behcet's syndrome. Infect Immun 1991; 53: 1434-1445.

- 68.** Yamashira N, Kaneoka H, Kaneko S. Role of gamma- δ T lymphocytes in the development of Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1997; 107: 241-247.
- 69.** Hasan A, Fortune F, Wilson A, Warr K, Shinnick T, Mizushima Y, [van der Zee R](#), [Stanford MR](#), [Sanderson J](#), [Lehner T](#). Role of gamma- δ T cell in the pathogenesis and diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1996; 347: 789-794.
- 70.** Chajek-Shaul T, Pisanty S, Knobler H, Matzner Y, Glick M, Ron N, Rosenman E, Brautbar C. HLA-B51 may serve as an immunogenetic marker for subgroup of patients with Behcet's syndrome. *Am J Med* 1987; 83: 666-672.
- 71.** Sensi A, Gavioli R, Spisani S, Balboni A, Melchiori L, Menicucci A, Palumbo G, Traniello S, Baricordi OR. HLA B51 antigen associated with neutrophil hyper-reactivity. *Dis Markers* 1991; 9: 327-331.
- 72.** Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behcet's disease: Immunological aspects. *Yonsei Med J* 1997; 38: 350-358
- 73.** Frassanito MA, Dammaco R, Caffori P, Dammaco F. Th1 polarization of the immune response in Behcet's disease: a putative pathogenic role of interleukin 12. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1967-1794.
- 74.** Freysdottir J, Lau SH, Fortune F. Gamma delta + T cell in Behcet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Immunol* 1999; 118: 451-457.
- 75.** Mantas C, Direşkeneli H, Eksioğlu-Demiralp E, Akoglu T. Serum levels of Th2 cytokines IL-4 and IL-10 in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1999; 26: 510-512.
- 76.** Razuiddin S, al- Dalan A, Bahabri S, Siraj AK, al- Sedary S. Divergent cytokine production profile in Behcet's disease. Altered Th1/Th2 cell cytokine pattern. *J Rheumatol* 1998; 25: 329-333.
- 77.** Sogut S, Aydin E, Elyas H, Aksoy N, Ozyurt H, Totan Y, Akyol O. The activities of serum adenosine deaminase and xanthine oxidase enzymes in Behcet's disease. *Clin Chim Acta.* 2002 ;325(1-2):133-8.
- 78.** Onder M, Bozkurt M, Gurer MA, Gulekon A, Sezgin P, Imir T. Naturel cellular cytotoxicity in Behcet's disease. *J Dermatol* 1994; 21: 239-243.
- 79.** Eksioğlu-Demiralp E, Kibaroglu A, Direşkeneli H, Yavuz S, Karslı F, Yurdakul S, Yazici H, Akoglu T. Phenotypic characteristic of B cell in Behçet's disease: increased activity in B cell subsets. *J Rheumatol* 1999; 26: 826-832.
- 80.** [Direşkeneli H](#), [Hasan A](#), [Shinnick T](#), [Mizushima R](#), [van der Zee R](#), [Fortune F](#), [Stanford MR](#), [Lehner T](#) Recognition of B-cell epitopes of the 65 kDa HSP in Behcet's disease. *Scand J Immunol.* 1996; 43 (4): 464-471.
- 81.** Odabaş AR, Çetinkaya R, Selçuk Y, Çapoğlu İ, Astan N, Güllülü G. Behcet hastalığında serum prolaktin düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi. *İbni Sina Tıp Dergisi* 2001; 6: 133-136.

- 82.** Ozoran K, Aydintug O, Tokgoz G, Duzgun N, Tutkak H, Gurler A. Serum levels of IL-8 in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 128-132.
- 83.** Wang R, Chuang CY, Chen CY. Anticardiolipin antibodies and interleukin-6 in cerebrospinal fluid and blood in Chinese patients with neuro Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 599-602.
- 84.** Sugi N, Nakazawa M, Nakamura S, Minami M, Ohno S. Analysis of the profile of CD4+ cells in Behcet's disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1997; 101: 335-340.
- 85.** Turan B, Gallati H, Erdi H, Gurler A, Michel BA, Villiger PM. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behcet's disease; soluble TNFR- 75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol* 1997; 24: 128-132.
- 86.** Yazıcı H, Basaran G, Hamuryudan V, Hizli N, Yurdakul S, Mat C. The ten-year mortality in Behcet's syndrome. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 139-141.
- 87.** Miyamoro N, Mandai M, Suzuma I, Suzuma K, Kobayashi K, Honda Y. Estrogen protects against cellular infiltration by reducing the expression of E- selectin and IL-6 in endotoxin-induced uveitis. *J Immunol* 1999; 163: 374-379.
- 88.** Espinosa G, Cervera R, Reverter JC, Tassies D, Front J, Ingelmo M. Vascular involvement in Behcet's disease. *Isr Med AJ* 2002; 4: 614-616
- 89.** Altınbas A, Aytemur K, Tokgozoglu L, Ozturk M, Kosar A, Haznedaroglu IC, Kirazli S, Dundar SV. Hyperhomocysteinaemia and activated protein C resistance in Behcet's disease. *J Intern Med* 2000; 248: 267-269.
- 90.** Kiraz S, Ertenli I, Ozturk MA, Haznedaroglu IC, Celik İ, Calguneri M. Pathological haemostasis and 'prothrombotic state' in Behcet's disease. *Thromb Res* 2002; 105: 125-133..
- 91.** Şengül N, Demirer S, Yerdel MA, Terzioğlu G, Akin B, Gürler A, Tüzüner A. Comparison of coagulation parameters for healthy subjects and Behcet disease patients with and without vascular involvement. *World J Surg* 2000; 24: 1584-1588.
- 92.** Kim EH, Mok JW, Bang DS, Lee ES, Lee SN, Park KS. Intercellular adhesion molecule-1 polymorphisms in Korean patients with Behcet's disease. *J Korean Med Sci* 2003 ;18 (3) :415-418.
- 93.** Pronai L, Ichikawa H, Nakazawa H, Animeri S. Enhanced superoxide generation and decreased superoxide scavenging activity of peripheral blood leukocytes in Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1991; 198: 243-246.
- 94.** Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Doguc D. The significance of serum nitric oxide levels in Behcet's disease and recurrent aphthous stomatitis. *J Dermatol* 2004 ;31(12):983-988.
- 95.** Orem A, Cimsit G, Deger O. Auto antibodies against oxidatively modified low

density lipoprotein in patients with Behcet's disease. *Dermatology* 1999; 198: 243-246.

96. Kansu E, Sahin G, Sahin F, Sivri B, Sayek I, Batman F. Impaired prostacyclin synthesis by vessel walls in Behcet's disease. *Lancet* 1986; 11: 1154-.

97. Guermazi Z, Hazma M, Dellagi K. Protein S deficiency and antibodies to protein S in patients with Behcet's disease. *Thromb Res* 1997; 86: 197-204.

98. Haznedaroglu I, Ozdemir O, Ozcebe O, Dundar SV, Kirazlı S. Circulating thrombomodulin as a clue of endothelial damage. *Thromb Haemost* 1996; 75: 2974-.

99. Wu KK. Hemostatic tests in the prediction of athero-thrombotic disease. *Int J Clin Lab Res* 1997; 27: 145-152.

100. Le Thi Huong D, Wechsler B, Papo T, Piette JC, Bletry O, Vitoux JM, . [Kieffer E](#), [Godeau P](#). Arterial lesions in Behcet's disease. A study in 25 patients. *J Rheumatol* 1995; 22: 2103-2113.

101. Yamana K, Kosuga K, Kinoshita H. Vasculo-Behcet's disease: immunological study of the formation of aneurysm. *J Cardiovasc Surg* 1998; 29: 751-755.

102. Lip GY, Blann AD. von Willebrand factor and its relevance to cardiovascular disorders. *Br Heart J* 1995; 74: 580-583.

103. Kosar A, Ozturk M, Haznedaroglu IC, Karaaslan Y. Hemostatic parameters in Behcet's disease: a reappraisal. *Rheumatol Int* 2002; 22: 9 -15.

104. Hampton KK, Chamberlain MA, Menon DK, Davies JA. Coagulation and fibrinolytic activity in Behcet's disease. *Thromb Haemost*. 1991; 66: 292-294.

105. Irish A. Cardiovascular disease, fibrinogen and the acute phase response: associations with lipids and blood pressure in patients with chronic renal disease. *Atherosclerosis* 1998; 137: 133-.

106. Rodgers GM. Thrombosis and antithrombotic therapy. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Grev JP, Rodgers G (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10th ed. Williams and Wilkins, Baltimore 1999: 1781-1791.

107. Ozoron K, Dugun N, Gurler A, Tutkak H, Tokgoz G. Plasma von Willebrand factor, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor and antithrombin III levels in Behcet's disease. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 376-382.

108. Haznedaroglu IC, Celik I, Buyukasik Y, Kosar A, Kirazlı S, Dundar SV. Hemostasis, thrombosis and endothelium in Behcet's disease. *Acta Haematol* 1998; 99: 296-297.

109. Orem A, Deger O, Memis O, Bahadir S, Ovali E, Cimsit G. Lp (a) lipoprotein levels as a predictor of risk for thrombogenic events in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 1995; 54(9): 726-729.

- 110.** Haznedaroglu IC, Ozcebe OI, Celik I, Dundar SV, Kirazli S. Haemostatic markers of procoagulant imbalance in Behcet's disease (letter). *Eur J Haematol* 1996; 57: 107-108.
- 111.** Aitchison R, Chu P, Cater DR, Harris RJ, Powell RJ. Defective fibrinolysis in Behcet's syndrome. Significance and possible mechanism. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 590-593.
- 112.** Lenk N, Ozet G, Alli N, Coban Ö, Erbası S. Protein C and protein S activities in Behcet's disease as risk factors of thrombosis. *Int Dermatol* 1997; 37: 124-125.
- 113.** Chafa O, Fischer AM, Mariane F, Chellali T, Sternberg C, Otmani F, Benabadji M. Behcet syndrome associated with protein S deficiency. *Thromb Haemost* 1992; 67: 1-3.
- 114.** Sheto NM, Ghost K, Abdul Kader B, Al Assad HS. Extensive venous thrombosis in a case of Behcet's disease associated with heterozygous protein C deficiency (Letter). *Thromb Haemost* 1992; 67: 283.
- 115.** Broze GJ Jr. Tissue factor pathway inhibitor and the current concept of blood coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6: 7-13.
- 116.** Espinosa G, Font J, Tassies D, Vidaller A, Deulofeu R, Lopez- Soto A, [Cervera R](#), [Ordinas A](#), [Ingelmo M](#), [Reverter JC](#). Vascular involvement in Behcet's disease: Relation with thrombophilic factor coagulation activation and thrombomodulin. *Am J Med* 2002; 112: 37-43.
- 117.** Gueray A, Gurler A, Oner AF, Mesci L, Kirazlı S. Thrombomodulin levels Behcet's disease with and without factor V Leiden mutation. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 186-188.
- 118.** Mader R, Ziv M, Adawi M, Mader R, Lavi I. Thrombophilic factors and their relation to thromboembolic and other clinical manifestation in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1999; 26: 2404-2408.
- 119.** Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, [van der Velden PA](#), [Reitsma PH](#). Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994 ;369 (6475):64-67.
- 120.** Gul A, Aslantas B, Tekinay T, Konice M, Ozcelik T. Procoagulant mutation and venous thrombosis in Behcet's disease (Letter). *Rheumatology* 1999; 38:1298-1299.
- 121.** Oner AF, Gurgey A, Gurler A, Mesci L. Factor V Leiden mutation in patients with Behcet's disease. *J Rheumatol* 1998; 25: 496-498.
- 122.** Mikhail AP, Veronica I, Zarnitzina and Fazoli IA. Tissue factor pathway inhibitor. A possible mechanism of action. *Eur J Biochem* 2002; 269: 2016-2031.
- 123.** Kang HJ, Lee YW, Han SH, Cho HC, Lee Km. Anticardiolipin and anti-beta2 glycoprotein 1 antibodies in Behcet's disease. *J Korean Med Sci* 1998; 13: 400-404.

- 124.** Priori R, Conti F, Pittoni V et, Garofalo T, Sorice M, Valesini G. Is there a role for anti-phospho-lipid-binding protein antibodies in the pathogenesis of thrombosis in Behcet's disease? (Letter). *Thromb Haemost* 2000; 83: 173-174.
- 125.** Zouboulis CC, Buttner P, Tebbe B, Orfanos CE. Anticardiolipin antibodies in Adamantiades-Behcet's disease. *Br J Dermatol* 1993; 128: 281-284.
- 126.** Robetorye RS, Rodgers GM. Updata on selected inherited venous thrombotic disorders. *Am J Hematol* 2001; 68: 256-268.
- 127.** Er H, Evereklioglu C, Cumurcu T, Turkoz Y, Ozerol E, Sahin K, Doganay S. Serum homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behcet's disease. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 653-657.
- 128.** Chak M, Wallace GR, Graham EM, Stanford MR. Thrombophilia: genetic polymorphisms and their association with retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 883-886.
- 129.** Salvarani C, Calamia K, Silingardi M, Ghirarduzzi A, Olivieri I. Thrombosis associated with the prothrombin G→A20210 mutation in Behcet's disease. *J Rheumatol* 2000; 27: 515-516.
- 130.** Nishiyama M, Nakae K, Umehara T. A study of familial occurrence of Behcet's disease with and without ocular lesions. *Jpn J Ophthalmol* 2001; 45: 313-316.
- 131.** Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behcet's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 53-57.
- 132.** Lakhanpal S, O'Duffy JD, Lie J. Pathology. In: Plotkin G, Calabro J, O'Duffy J, eds. *Behcet's disease: a contemporary synopsis*. New York: Futura Publishing Company, 1988: 102-42.
- 133.** Sharqote KE, Araji AA, Hatem A. Oral pathergy test in Behcet's disease. *Br J Dermatol* 2002; 146: 155-174.
- 134.** International study group for Behcet's disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080.
- 135.** Nussenblatt R, Whitcup SM, Paetsch A, ed(s). *Uveitis*. 2nd ed. St Louis: Mosby, 1996: 334-353.
- 136.** Hazleman B. Rheumatic disorders of the eye and the various structures involved. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 258-268.
- 137.** Amer PRJ, Steuer A, Pap A, Denman AM. Thrombosis in Behcet's disease: a retrospective survey from a single UK centre. *Rheumatology* 2001; 40: 652-655.
- 138.** Bayraktar Y, Balkancı F, Bayraktar M, Calguneri M. Budd- Chiari syndrome: a common complication of Behcet's disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 858-862.

- 139.** Serdaroglu P. Behcet's disease and the nervous system. *J Neurol* 1998; 245: 197-205.
- 140.** Siva A. Clinical manifestation and prognosis in Neuro-Behcet's syndrome. 8th International congress on Behçet disease. Reggio Emilia: Prex srl,1998: 78.
- 141.** Luxon L, Pollac L, Haskard D. Neuro-otological findings in Behcet's disease. Reggio Emilia: Prex srl,1998: 223.
- 142.** Katz AM. Behcet's disease: Summary notes. *J Cutan Med Surg* 1998; 3: 88-101.
- 143.** Lee SK, Lee J. Behcet's disease: a rheumatological perspective. *Yonsei Med J*1997; 38 (6): 395-400.
- 144.** Theodorou C, Floratos D, Hatzinicolaou P, Vaiopoulos G. Neurogenic bladder dysfunction due to Behcet's disease. *Int J Urology* 1999; 6: 423-425.
- 145.** Naganuma M, Iwao Y, Inoue N, Hisamatsu T, Imaeda H, Ishii H, [Kanai T](#), [Watanabe M](#), [Hibi T](#). Analysis of clinical course and long-term prognosis of surgical and nonsurgical patients with intestinal Behcet's disease. *Am Coll Gastroenterol* 2000; 95(10): 2848-2851.
- 146.** Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Harel L, Molad Y, Weinberger A. Childhood Behcet's disease: clinical features and comparison with adult-onset disease. *Rheumatology* 1999; 38: 457-462.
- 147.** Marsal S, Falga C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA. Behcet disease and pregnancy relationship study. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 234-8.
- 148.** Lee S. Diagnostic criteria of Behcet's disease; Problems and suggestions. *Yonsei Med J* 1997; 38 (6): 365-369.
- 149.** Katsantonis J, Adler Y, Orfanos C, Zouboulis C, Adamantiades-Behcet's disease. Serum IL-8 is a more reliable marker for disease activity than c-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *Dermatology* 2000; 201: 37-39.
- 150.** Gul A, Ozbek U, Ozturk C, Inanc M, Konice M, Ozcelik T. Coagulation factor V gene mutation increased the risk of venous thrombosis in Behcet's disease. *Br J Dermatol* 1996; 35: 1178-1180.
- 151.** Kaklamani VG, Kaklamani PG. Treatment of Behcet's disease-An update. *Arthritis Rheum* 2001; 30: 299-312.
- 152.** Radke PW, Schwarz ER, Groesdonk H, Graf J, Janssens U. Thrombosis in Behcet's disease: Report of a case followed by a systematic review using the methodology of evidence-based medicine. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 11: 137-141.
- 153.** Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the

treatment of oral and genital ulceration of Behcet's disease: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol* 1999; 135: 529-532.

154. Yazıcı H, Ozyazgan Y. Medical management of Behcet's syndrome. *Dev Ophthalmol* 1999; 31: 118-31.

155. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Özyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, Ziwingenberger K, Yazici H. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 128 (6): 443-450.

156. Toker E, Kazakoglu H, Acar N. High dose intravenous steroid therapy for severe posterior segment uveitis in Behcet's disease. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 521-524.

157. Kotter I, Zierhut M, Eckstein A, Vonthein R, Ness T, Gunaydin I, [Grimbacher B](#), [Blaschke S](#), [Peter HH](#), [Kanz L](#), [Stubiger N](#). Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behcet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 423-431.

158. Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, Hsu L, Barnes PD, Robson CD, Antin JH. Cyclosporin neurotoxicity and its relation to hypersensitive neuropathy: CT and MR findings in 16 cases. *Am J Roentgenol* 1995; 165: 627-631.

159. Tuzun H, Besirli K, Sayin A, Vural FS, Hamuryudan V, Hizli N, Yurdakul S, Yazici H. Management of aneurysms in Behcet's syndrome: An analysis of 24 patients. *Surgery* 1997; 121: 150-156.

160. Navarro S, Ricart JM, Medina P, Vaya A, Villa P, Todoli J, [Estelles A](#), [Mico ML](#), [Aznar J](#), [España F](#). Activated protein C levels in Behcet's disease and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2004;126 (4): 550-556.

161. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V. The long term mortality and morbidity of Behcet's syndrome: a 2 decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 60-76.

162. Lee LA. Behcet's disease. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20: 53-57.

163. Chamberlain MA, Hampton KK, Menon D, Davies JA. Coagulation and fibrinolysis activity in Behcet's disease: Basic and clinical aspect. In: O'Duffy JD, Kokmen E, eds. *Behcet's Disease*. Rochester: Mayo Clinic: 1991: 541-544.

164. Kalafatis M, Mann KG. Factor V Leiden and thrombophilia. *Arter Thrombo Vasc Biol* 1997;17: 620-627.

165. Faioni E, Razzari C, Martinelli I, Panzeri D, Franchi F, Mannucci PM. Resistance to activated protein C in unselected patients with arterial and venous thrombosis. *Am J Hematol* 1997; 55: 59-64.

166. Vondenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of

factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344:1453.

167. Kosar A, Haznedaroglu IC, Buyukasik Y, Kirazlı S, Dundar SV: Activated protein C resistance in Behcet's disease. *Rheumatol. Int* 1998; 17: 249-.

168. Spagnolo BV, Nasrallah F. Bilateral retinal vein occlusion associated with factor V Leiden mutation. *Retina* 1998; 18: 377-378.

169. Larsson J, Sellman A, Bauer B. Activated protein C resistance in patients with central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 832-834.

170. Mammo L, Al-Dalaan A, Bahabri SS, Saour JN. Association of factor V Leiden with Behcet's disease. *J Rheumatol* 1997; 24 (11):2196-2198.

171. Probst K, Fijnheer R, Rothova A. Endothelial cell activation and hypercoagulability in ocular Behcet's disease. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 850-857.

172. Durand P, Prost M, Loreau N, Lussier- Cacan S, Blache D. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Lab Invest* 2001; 81 (5): 645-672.

173. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995; 346: 1395-1398.

174. Cahill M, Karabatzaki M, Meleady R, Refsum H, Ueland P, Shields D, Mooney D, Graham I. Raised plasma homocysteine as a risk factor for retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 154-157.

175. Kobayashi M, Ito M, Nakagawa A, Matsushita M, Nishikimi N, Sakurai T, Nimura Y. Neutrophil and endothelial cell activation in the vasa vasorum in vasculo-Behcet disease. *Histopathology* 2000; 36 (4): 362-371.

176. Okka M, Ozturk M, Korkar C, Bavbek N, Rasier Y, Gunduz K. Plasma homocysteine level and uveitis in Behcet's disease. *Isr Med Assoc J* 2002; 4 (Suppl): 931-934.

177. Feki M, Houman H, Ghannouchi M, Smith- Khanfir M, Hamzaoui K, Matri LE, Mebazaa A, Kaabachi N. Hyperhomocysteinaemia is associated with uveitis but not with deep venous thrombosis in Behcet's disease. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42 (12): 1417-1423.

178. Misgav M, Goldberg Y, Zeltser D, Eldor A, Berliner AS. Fatal pulmonary artery thrombosis in a patient with Behcet's disease, activated protein C resistance and hyperhomocysteinemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11 (5): 421-423.

179. Lindgren A, Brattstrom L, Norrving B, Hultberg B, Andersson A, Johansson BB. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke. *Stroke* 1995; 26: 795-800.

- 180.** Ozdemir R, Barutcu I, Sezgin AT, Acikgoz N, Ermis N, Esen AM, Topal E, Bariskaner E, Ozerol I. Vascular endothelial function and plasma homocysteine levels in Behcet's disease. *Am J Cardiol* 2004; 94: 522-525.
- 181.** Bajaj M, Bajaj SP. Tissue factor pathway inhibitör: Potential therapeutic applications. *Thromb Haemostas* 1997; 78: 471-477.
- 182.** Ameri A, Kuppuswamy MN, Basu S, Bajaj B. Expression of tissue factor pathway inhibitor by cultured endothelial cells in response to inflammatory mediators. *Blood* 1992; 79: 3219-3226.
- 183.** O'Duff JD. Vasculitis in Behcet's disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 423-431.
- 184.** Novotny WF. Tissue factor patway inhibitör. *Semin Thromb Hemostas* 1994; 20: 101-108.
- 185.** Oksuzoglu G, Simsek H, Haznedaroglu IC, Kirazlı S. Tissue factor patway inhibitör concentrations in cirrhotic patients with and without portal vein thrombosis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 303-306.
- 186.** Lesprit P, Wechsler B, Piette JC, Du-Boutin LH, Godeau P. Activated protein C resistance caused by factor V Arg→gln mutation has no role in thrombotic manifestation of Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 860-.
- 187.** Aitchison R, Chu P, Cater DR, Haris RJ, Powell RJ: Defective fibrinolysis in Behcet's syndrome: significance and possible mechanism. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 590-.