

40060

T. C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
Prof. Dr. Gürhun ATABAY

BEHÇET HASTALIĞINDA FİBRİNOLİTİK AKTİVİTE

Tez Yönetmeni
Prof. Dr. Filiz BÜYÜKKEÇECİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet ÖZKAHYA

1994 BORNOVA

ÖNSÖZ

Eğitimime katkılarını esirgemeyen tüm hocalarıma minnet ve şükran duygularımı sunarım. Eski başkanımız Prof.Dr. Gürbüz Gümüşdiş ve yeni başkanımız Prof.Dr. Gürhan Atabay'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi tamamlamamda bana yardımlarını esirgemeyen, tez hocam Prof.Dr. Filiz Büyükkeçeci ve Hemotoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr. M. Celal Karaca, Yard. Doç. Murat Tombuloğlu'na ve hemotoloji laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No.</u>
ÖNSÖZ	
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
I- BEHÇET HASTALIĞI	3
a- Epidemiyoloji	3
b- Etiopatogenezi	4
c- Klinik Özellikler	6
- Oral Ülserler	6
- Genital Ülserler	7
- Göz Bulguları	7
- Deri Lezyonları	8
- Eklem Bulguları	9
- Santral Sinir Sistemi Bulguları	9
- Damar Tutuluşları	10
- Diğer Sistem Tutuluşları	12
d- Laboratuvar Bulguları	12
e- Tanı Kriterleri	13
f- Tedavi	14
II- FİBRİNOLİZİS	14
- Fibrinolitik Enzim Sistemi Elemanları	16
a- Plazminojen	16
b- Plazminojen Aktivatörleri	17
c- Plazmin İnhibitörleri	18

	<u>Sayfa No.</u>
d- Plazminojen Aktivatör İnhibitörleri	19
GEREÇ VE YÖNTEM	21
I- GEREÇ	21
a- Denekler	21
b- Kan Örneklerinin Toplanması	22
II- YÖNTEM	22
a- Tissue-Plazminojen Aktivatör Düzey Tayini	22
b- Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 Düzey Tayini	23
c- D-Dimer Düzey Tayini	24
d- Öglobulin Fraksiyonunun Fibrin Plate Lizis Alanı	24
e- İstatistik Yöntemi	25
SONUÇLAR	26
a- t-PA Sonuçları	26
b- PAI-1 Sonuçları	28
c- D-Dimer Sonuçları	29
d- Öglobulin Fraksiyonunun, Fibrin Plate Üzerinde Lizis Alanı	29
TARTIŞMA VE SONUÇ	30
ÖZET	33
KAYNAKLAR	35

GİRİŞ

Hipokrat döneminden beri az çok bilinen bir hastalık olan Behçet (1), ilk kez 1937 yılında, Türk Dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından, üç hastanın sunumu şeklinde, orogenital ülserler ve hipopiyonlu iritisin oluşturduğu klinik triad şeklinde tanımlanmıştır. Daha sonra deri lezyonları, eklem tutuluşları, santral sinir sistemi bulguları, damar hasarları, daha nadir olarak böbrek ve gastrointestinal sistem özellikleri ortaya konmuştur (1, 2, 3, 4, 5).

Hastalık Japonya ve Akdeniz ülkelerinde (1), diğer bir deyişle dünyanın doğu yarısında daha sıktır(6). Bununla beraber, Kuzey Amerika'da ve Japonya'da hastalığın görülme sıklığı arasında önemli bir fark olmadığını bildiren yayınlar varsa da hastalığın Japonya ve Akdeniz ülkelerinde daha ciddi seyrettiği bir gerçektir (7).

Behçet hastalığı, hem arterleri hem de venleri tutan, sistemik bir vaskulittir (4, 6, 7, 8, 9, 10, 11). Küçük damar tutuluşları ile sistemik olayları oluşturur. Büyük damar tutuluşlarının önemli bir kısmını oluşturan venöz trombüsler, Behçet hastalığında, diğer vaskülitlerden çok daha sık olmak üzere, özellikle alt ve üst ekstremitte venleri, vena cava inferior ve süperiorda olur (4, 6, 7, 9).

Trombüslerin nedenine yönelik araştırmaların bazılarında, hastalarda %15-35 oranında antikardiolipin antikor bulunmuş, fakat bunun daha çok oküler tutuluş ile birlikte olduğu saptanmıştır (9, 12). Trombüs olayından sorumlu tutulabilecek diğer bir neden de, fibrinolitik sistemdeki aksaklıklardır. Birçok vaskülitde, endotel disfonksiyonu sonucu gelişen, defektif "tissue plasminogen activator" (t-PA) salınımı (6, 7, 9,13, 14, 15, 16, 17, 18) ve/veya "plasminogen

activator inhibitor-1" (PAI-1) salınımında artma (6, 7, 19) nedeniyle fibrinolitik aktivitede azalma olduğu bildirilmiştir.

Bu alışmada, Behçet hastalarında, fibrinolitik aktivitede sapma olup, olmadığı, varsa hangi elemanlar düzeyinde olduğu ve bunun venöz trombslerle ilişkisi araştırıldı.



GENEL BİLGİLER

I- BEHÇET HASTALIĞI (BH)

Behçet hastalığı (BH) yeni ortaya çıkan bir hastalık değildir. Muhtemelen, Hipokrat bu hastalığı tanımlamış, 1931 yılında Adamantides, yine BH'nın özelliklerini belirtmiştir (1). Türk Dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet, 1937 yılında tekrarlayan oral ve genital ülserleri, hipopiyonlu iritisi olan üç hastayı rapor etti ve bu hastalığa Behçet ismi verildi (1, 2, 3, 4, 5).

a- Epidemiyoloji

BH'nın önceleri eski ipek yolu üzerindeki coğrafyada daha yaygın olduğu düşünüldü. Ancak hastalığa Kuzey Afrika, Napal, Hindistan gibi uzak bölgelerde de rastlanmıştır (1). Hastalık tüm dünyada görülmekle birlikte, özellikle yeryüzünün doğu yarısında (6) ve daha da belirgin olarak Japonya ve Akdeniz ülkelerinde siktir (1). Ender de olsa buna ters olan yayınlar da vardır. Japonya ve Akdeniz ülkelerinde, Kuzey Avrupa ve Amerika'dan daha sık rastlandığı düşünülmeye karşın, BH prevalansı, Japonya'da 1/10.000, Minnesota'da 1/20.000 bulunmuş ve kabaca eş kabul edilmiştir. Bununla beraber, hastalığın Doğu Akdeniz insanları ve Japonlar arasında daha ciddi seyrettiği gerçektir (7). Japonya'da sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu bölgelerde BH'na daha sık rastlanmıştır. Cooper ve arkadaşları da İngiltere'de benzer sonuca varmışlardır(1).

Hastalığın genellikle görüldüğü yaşlar 2-4. dekatlardır (4, 6). Bununla beraber, 6 yaşında çocuk ve 72 yaşını aşmış yetişkin vakalar da bildirilmiştir (6). Bu arada BH'ı olan bir anne kendi klinik özelliklerini gösteren bir bebek dünyaya

getirmiştir. Burada, plasental geçiş gösteren antikorların önemine işaret edilmiştir(20).

BH genelde erkeklerin hastalığıdır. Erkek/Kadın oranı 4,9 ile 2,3 arasında değişmektedir. İngiltere'de ise bunun tersine kadınlarda 2 kat fazla görülmekte ve daha hafif seyretmektedir (3). Yazıcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, erkek/kadın oranı, 20-29 yaşlarında 2,6; 30-39 yaşlarında 2; 40-49 yaşlarında 1,3 olarak bulunmuştur (21). Hastalık erkeklerde, daha ciddi komplikasyonlarla, daha ağır seyreder. Yirmibeş yaşından önce başlangıç gösteren erkek ve kadınlarda, göz tutuluşu ve diğer ağır komplikasyonlar yönünden daha kötü seyreder (21, 22).

BH, Japonya'da körlüğün en önemli nedenidir. Burada yapılan epidemiyolojik çalışmada BH'ından ölüm nedenleri arasında kardiovasküler, respiratuvar ve sinir sistemi hastalıkları bildirilmiştir (23).

b- Etyopatogenez

Hastalığın etyolojisi kesin olarak bilinmiyor. İlk ortaya atılan sebep virüs enfeksiyonlarıdır. İlk kez bu tezi savunan Dr. Hulusi Behçet'dir (2). Daha sonra, oftalmolog Prof. Dr. Necdet Sezer, 1950'li yıllara göre oldukça başarılı çalışmalarla, virüs teorisini destekler çalışmalar yaptı. Japonya'da yapılan viroloji araştırmalarında, slow virüs enfeksiyonu hipotezi üzerinde çalışılmış, serolojik, elektronmikroskopik incelemeler sonucunda, BH'nın bir virüse bağlı olmadığı düşünülmüştür (24). Bununla beraber, viral enfeksiyona ait indirekt bulgular vardır. Behçet hastalıklı kişilerin lenfosit kültürleri Herpes Simplex-1'in üremesine izin vermemekte ve oküler arteritli Behçet hastalarında Herpes Simplex virüs genomu, periferik kan monositlerinde transkripte olabildiği

gösterilmiştir. Banas ve arkadaşları, Behçet hastalarında, romatoid artrit göre belirgin artmış, Herpes Simplex DNA'sını kanda göstermişlerdir (1). Herpes Simplex DNA'sı İngiliz hastalarında gösterilirken, Türk hastalarında gösterilememiştir. Bunların dışında, viral enfeksiyonlardan çok bakteriyel, özellikle de streptokok enfeksiyonlarının, genetik yatkınlığı olan kişilerde hastalığa etkili olduğu bildirilmiştir (1, 4). Nanba, 1985 yılında göz tutuluğu olan hastaların serumlarında inatçı streptokok antijenlerinin varlığını ve dental girişimlere tabi tutulan hastalarda alevlenmenin daha sık görüldüğünü bildirmiştir (1). Birçok çalışmada çocukluk çağı enfeksiyonları ve tonsillektomiler ile BH ilişkili bulunmuştur (1, 25).

Türk ve Japon hastalarda HLA B₅ yüksek oranda pozitif bulunmuştur (26, 27). Ancak bu ilişki İngiltere ve Kuzey Amerika ülkelerinde saptanmamıştır (7, 26). Türkiye'den Yurdakul ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, HLA B₅ (+) liği hastaneye başvuran hastalarda %80, tüm tanıli hastalarda %26, sağlıklılarda ise %30 bulunmuştur (4). BH, HLA-B₅ özellikle B₅₁ spliti ile ilişkilidir. HLAB₅₁'in anne veya babadan kalıtımı rastlantısaldir (26). HLA B₅ veya B₅₁ olumlu hastalarda, ailesel özellik gösteren vakalar bildirilmiştir (27, 28).

Behçet hastalığının nedenini açıklamak için yapılan bazı araştırmalarda da tarımsal ilaçlar ve organik pestisidler hakkında soru işaretleri doğmuştur (1, 25).

BH seronegatif hastalıklar içinde düşünmek istenmişse de, HLA-B₂₇(+) liğinin yüksek olmaması, HLA-B₅'in seronegatif artropatilerde önemli olmaması ve BH seyirinde sakroileit gelişiminin ender olması (%1-3 rastlantısal) (4) nedeniyle bundan vazgeçilmiştir. Daha önemlisi, seronegatif spondilartropatilerde önemli bir yeri olmayan vaskülit, BH'da belirgin klinik

öneme sahiptir (3, 6, 7). Hastalığın patogenezi de karanlıktır (4, 6). Otoimmün mekanizmalar (dolaşan immün kompleksler), kimyasal ajanlar ve son zamanlarda da heat shock proteinler ve vasküler endotel hücrelerinin hiperreaktivitesi düşünülen hipotezler arasındadır (4, 8). Bazı yayınlarda glomerulonefrit ve pulmoner tutuluş immün komplekslerin depolanmasına bağlanmıştır, diğer lezyonlarda da immün kompleks rolü açıklanmıştır (7, 8).

BH olan hastaların deri, göz, beyin ve akciğer ve periferik damarlarında vaskülit destekleyen patolojik bulgular saptanmıştır (7, 8, 9).

Büyük venlerin trombozuna (%7-37) sık rastlanır (4, 6, 7, 9). Bunun neden olarak antikardiolipin antikorlar düşünülmüş ise de (%15-35 sıklıkta), bu daha çok retinal patolojilerle ilgilidir (9, 12). Akut fazda spontan plazma fibrinolizisinde azalma olduğunu düşündüren, "Euglobulin Lyziz Time" (ELT) de uzama olabilir (6, 7, 13, 18, 19). BH'da pıhtılaşma anormallikleri, diğer idyopatik inflamatuvar hastalıklardaki gibi, muhtemelen sekonder bir fenomendir. Örneğin son zamanlarda diğer vaskülit tiplerinde olduğu gibi, BH'da da defektif t-PA salınımı tarif edilmiştir (6, 9, 14, 15). Bazı vakalarda da PAI-1 da artma saptanmıştır.

c- Klinik Özellikler

- **Oral Ülserler:** Olguların %100 ünde bulunur (3, 5, 6, 7, 9). Genellikle ilk bulgudur (6, 9). Bunlar 3-15 mm çapında, birbirinden ayrı, yuvarlak ya da oval, etrafı kırmızı ve kabarık şekilde çevrilidir. Tek ya da multipl olabilir. Ülserler, yanak, dil, yumuşak damak ya da farinks mukozasında yer alabilir (7, 9). Lezyonlar 1-3 haftada, az skarla ya da skarsız iyileşir. Tipik bir hastada, ülserler, hastalık süresinin yarısından fazlasında vardır (9).

Lezyonların tabanında lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan hücre infiltrasyonu vardır. Dermal damarlarda C₃ ve IgM immun depositi olabilir. Ender olarak nekrotizan vaskülit görülür. Diğer yandan, akut lezyonlardaki subkutanöz mikroabseler nonvaskülitiktir (7). Aftöz lezyonların gelişimi ile göz ve nörolojik bulguların oluşması arasında uzun yıllar olabilir (9).

- **Genital Ülserler:** 2-15 mm çapında olup, oral ülserlere benzerler ve genellikle ağrısızdır (3, 9). Bunların tekrarlaması azdır, tipik olarak yılda 3-4 kez tekrarlama sıklığı vardır (9). Görülme oranı %75-91 arasında verilmiştir (5, 6, 7). Penis, skrotum, vulva, serviks ya da vaginada yerleşebilir.

- **Göz Bulguları:** BH'nın orjinal tanımında hipopiyonlu üveitis vardır (2, 9). Bilateral anterior üveitis (bazen hipopiyonlu), vitritis çok rastlanır. Fakat retinal arter ve venöz lezyonlar görüş kaybıyla daha iyi koreledir (7). Genel olarak tanımlarsak, BH'nın göz tutuluşu, anterior ve posterior segmentleri tutan, bilateral nongranülamatöz inflamatuvar süreçtir (29). Görülme sıklığı Doğu Akdeniz ülkeleri ve Japonya'da diğer ülkelere göre daha sıktır. Bu oran %25-80 arasındadır (5, 6, 7). Erkeklerde, özellikle genç erkeklerde, göz tutuluşu kadınlara göre daha sıktır (21). Göz bulguları, genel olarak, diğer BH belirtilerinden bir kaç yıl sonra ortaya çıkar (9). HLA-B₅(+) olanlarda ve erkeklerde bu süre daha kısadır (1, 21).

Göz inflamasyonu, genellikle ağrısız ve sonuçta anterior ve posterior odacıkların her ikisinin tutuluşu ile sonlanır. Göz tutuluşunda, her iki göz ard arda episodlar ile olaya katılır, fakat nadiren önceden tutulmayan göz aniden görüş kaybına uğrar (8, 29). Gözde üveitis olmaksızın benign intrakranial hipertansiyona bağlı papil ödemi olabilir. Diğer bir tutuluş da, optik sinirin

inflamatuvar proçesidir, bu merkezi sinir sisteminin jeneralize tutuluşu ile veya jeneralize tutuluş olmadan gelişir.

Genellikle anterior üveitis yarıık lamba mikroskopisiyle tespit edilebilir. Göz için diğer tanı yöntemleri fundoskopi, floresan anjiografiyi içerir. Anjiografi daha çok vaskülitin indirekt bulgularını elde etmek için kullanılır (7, 9). Sonuçta, bazı Ortadoğu ülkeleri ve Japonya'da 4-10 yıl içinde hastaların çoğunda körlüğe giden görme kaybı gelişir (9). Retinal hastalığından dolayı, kör olan hastaların gözlerinde, arter ve venlerin vaskülitini gözlenir (7).

- **Deri Lezyonları:** Eritema nodosum benzeri lezyonlar (ENBL), papüller, püstüller ve ülserler görülebilir. Görülme sıklığı %60-80 arasındadır (5, 6, 7). Diğer bir deri bulgusu paterje testidir (20 nolu steril iğnenin ön kol derisine batırılmasından 24-48 saat sonra gözlenen 3-10 mm boyutlarında nodül ya da püstüldür). Bu reaksiyon BH prevalansı yüksek ülkelerde %25-75 gibi yüksek oranda görülür, Kuzey Amerika ülkelerinde %25 in altındadır (7). Türk hastalarında paterje testi pozitifliği %89, HLA-B₅(+) liği %84, her ikisinin birden pozitif olması %64 oranında bulunmuştur (30). Ancak paterje testi pozitifliği HLA B₅ pozitifliğiyle açıklanamamıştır (30,31). İngiliz hastalarla, Türk hastalar arasında paterje testi yönünden belirgin fark tespit edilmiştir (29).

Deri lezyonlarında, dermal damarlarda C₃ ve IgM immundepositi bulunabilir. Nadiren nekrotizan vaskülitik lezyonlar gözlenir. Akut lezyonlardaki subkütanöz mikroabseler nonvaskülitiktir. ENBL'daki perivaskülitik lenfositik reaksiyonlar perivaskülit gibi yorumlanabilir ya da damar tutuluşu gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu gibi değerlendirilebilir. Bununla beraber açık

vaskülide, vulva ve skrotal ülserdeki subkütanöz venül ve arteriollerde rastgelinmiştir (7).

- **Eklem Bulguları:** BH'nın bir klinik özelliği de sinovittir. Değişik serilerde %40-60 arasında bildirilmiştir (5, 6, 7). BH de sinovit izlemin ilk 1-2 yılında gözlenir. Tutuluş paterni monoartrit veya oligoartrittir. En sık tutulan eklem diz eklemidir. Eklemlerde destrüksiyon gözlenmez (6, 7, 20, 32). Eklem yapıları incelendiğinde, tutuluşun inflamatuvar olduğu görülür. Atak sırasında eklemde 5-35 bin/mm³, çoğu polinükleer lökosit olan lökosit artımı, ayrıca plazma, lenfosit hücre göçü de izlenir. Sinoviyum hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi, hipervaskülarite gözlenir (33). Behçet hastalarında sakroiliak tutuluş yoktur, olsada rastlantısaldir (%1-3) (4, 7). Bu hastalıkta HLA-B₂₇ normal topluma göre artmamıştır (32, 34, 35). Sakroileit olmaması, HLA-B₂₇'nin pozitif olmaması nedeniyle BH spondilartropatiler içinde değerlendirilmez. Artrit genellikle ateş, artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve sıklıkta ENBL beraberdir (6).

- **Santral Sinir Sistemi Bulguları:** Baş ağrısı, ateş, ense sertliği ile serebrospinal sıvıda lenfositoz, meningoensefaliti ima eder (7, 9, 36). En geç nörolojik bozukluklar gelişir. Nörolojik lezyonların prevalansı Kuzey Amerika hastalarında (%30) Ortadoğu'lu hastalardan (%5-10) daha yüksek olabilir (7, 34). Genel olarak görülme oranı % 5-30 arasındadır (6, 7, 34). Nörolojik tutuluşu olan hastalarda göz tutuluşu daha sıktır (36).

BH'da lezyonlar en çok hemisferlerde ve serebellumda olur (7,9). Yazıcı'nın bir çalışmasında diğer sahaların tutuluşu da hemen hemen buna yakın bulunmuştur (30). En çok saptanan semptom ve bulgular piramidale sisteme aittir

(36, 37). Muayenede spastik quadriparezi, hemiparezi, kortikospinal traktus hastalığı, sıkça serebellar ataksi ve zaman zaman pseudobulber palsy gözlenir (7, 9, 36, 37). Nörolojik tutulum erkek hastalarda daha ciddidir. Yazıcı'nın çalışmasında ciddi vakaların hemen hepsi erkektir (36).

Önemli bir santral sinir sistemi (SSS) tutuluş şekli kranial sinüs trombüsleri ve bunlara bağlı gelişen papil ödemidir. Papil ödeminin en önemli nedeninin, dural sinüs tıkanması olduğu söylenir (38). Yazıcı'nın çalışma grubunda 2 papil ödemi saptanmış ve bunlarda sagittal sinüs trombüsüne bağlı olduğu görülmüştür. Periferik sinir tutuluşu ve nöropati çok az saptanmıştır (36).

Nörobeçetde beyin omirilik sıvısında (BOS) basınç artımı, glikoz düzeyinde azalma, lenfositoz saptanır (9, 36). SSS tutuluşunda patogeneizde humoral ve hücrel mekanizmalar birlikte rol oynar. İntrakranial IgM, A, G, immun kompleks ve C₃ üretiminde, CD₈ lenfositlerde artma saptanır (9, 39). Ataklar arasında BOS bulguları normaldir.

Nörobeçetde SSS lezyonlarının saptanmasında MRI, özellikle derin lezyonlarda, BT'ye üstündür (7,9). Arterit durumu anjiyografi ile gösterilebilir. Patolojik incelemede başlangıçta venül etrafında lenfosit infiltrasyonu izlenir, geç safhada ise "multiple sklerozu" hatırlatan demyelinizasyon ile sonuçlanır (7). Nörobeçet tanısı için başağrısı uyarıcı, araştırılması gereken bir semptomdur. Nörolojik belirtiler varlığında, BT ve MRI ile aramak gerekir (36).

- **Damar Tutuluşları:** BH hem venleri, hem de arterleri tutan sistemik bir vaskülitir (4, 6, 7, 8, 9, 10, 11). Küçük damar tutuluşları sistemik olayları oluşturur. Büyük damar tutuluşlarına bağlı olarak tromboz ve anevrizmalar gelişir.

BH da üst ve alt ekstremite venleri, vena cava inferior ve süperiorda % 7-37 oranında trombus saptanır (4, 6, 7, 9). Venografi ile tanı tipiktir. Bu olay antikoagulanlar ile önlenemeyebilir. Histolojik olarak trombus eklenmesiyle, venlerin bir vaskülit olduğu düşünüldüğünde bu olay anlaşılabilir (7). Pulmoner embolizm enderdir (9). Antikardiolipin antikor hastaların %15-35'inde bulunur, fakat bunun venöz trombuslarla değil, oküler tutuluşla uyumlu olduğu bulunmuştur (9, 12). BH'nda da diğer vaskülitler gibi endotel disfonksiyonuna bağlı olarak defektif t-PA salınımı ve PAI-1 salınımında artma saptanmıştır (6, 7, 13, 18, 19). Bazı çalışmalarda diğer bir endotel disfonksiyon belirtisi olarak PI_2 düzeyinde azalma saptanmıştır (11). Behçet hastalarında görülen özel bir durum da Budd-Chiari sendromudur. Bu genelde vena cava inferiordaki trombusun hepatic venlere uzamasıyla gelişir. Özellikle genç erkelerde görülür. Genelde vena cava inferiorda trombus vardır ve bu önemli patofizyolojik mekanizmayı oluşturur, erken dönemde karaciğer yetmezliğine yol açtığından genellikle ölümcüldür (40). Venöz trombusların görüldüğü özel bir yer de, kranial venöz sinüsleridir (36, 38). Bu tabloda intrakranial basınç artımı, baş ağrısı oluşur ve papil ödemi gelişmeyebilir (7, 38). Genelde olan şekli dural sinüs trombusüdür (38), ancak sagittal sinüs trombusu olan vakalar da bildirilmiştir(36).

Behçet hastalarında, kronik baş ağrısı ve papil ödemi olduğunda, görme bulanıklığı geliştiğinde, intrakranial sinüs oklüzyonundan şüphelenilir (7, 36, 9). "Digital subtraction" anjiyografi ile tanı konur.

Behçet hastalarında, damar girişimi sonrası, paterje testine benzer şekilde, girişim yapılan damarda flebitis veya arteriyel anevrizmalar oluşur (3, 7).

Büyük damar anevrizmaları ve oklüzyonları özellikle Japonya ve Ortadoğu'dan geniş serilerde tanımlanmıştır. Otopsi incelemelerinde %36'ya

varan oranlar bildirilmiştir (7). Akut myokard infarktüsü, nabızsızlık hastalığı, kladikasyon, ekstremite arterleri ve aort anevrizmalarının görüldüğü klinik tablolar gözlenmiştir (4, 6, 7, 9). Pulmoner arterlerde anevrizmalar bulunabilir, bu yapılar bronşlara açıldığında hemoptizi gözlenir. Behçetli hastada hemoptizi tablosu geliştiğinde, pulmoner emboliden çok, pulmoner arter anevrizmalarının bronşlara açıldığını düşünmek gerekir ve bu yönden araştırılmalıdır (6, 7, 9). BH da renal ve enterik arterit seyrek görülür. Kardiyak tutuluş olarak mitral ve aort kapaklarında regürjitasyon (41), intraventriküler tromboz, koroner arter arteriti bildirilmiştir (4, 6, 7, 9). Ender olgularda geçici myokardit, endokardit, perikardit saptanmıştır (6, 41).

- **Diğer sistem tutuluşları:** BH da renal tutuluş genelde enderdir ve amiloidoz şeklindedir (4). Bununla beraber aktif idrar sedimenti olan vakalar olduğu ve bunlarda böbrek yetmezliği ve hipertansiyon gelişmediği gözlenmiştir (42). Böbreğin glomerüler tutuluşunu immün kompleks depolanmasıyla açıklayan yayınlar vardır (8).

Behçet hastalarında karında rahatsızlık hissi, bulantı, karın ağrısı gibi nonspesifik bulgular, bazı ender olgularda da ince barsak anslarında genişleme, ülserasyonlar bildirilmiştir (6). Gastro intestinal arterit enderdir (7).

Karaciğer tutuluşu lehine pek bir bulgu yoktur (6). Ancak hepatik ven trombozu gelişebilir ve hızlı şekilde karaciğer yetmezliği tablosu oluşabilir (40).

Nadir vakalarda epididimit, uretrit ve orşit izlenir (6, 9).

d- Laboratuvar Bulguları

BH'nın patognomonik laboratuvar bulgusu yoktur (6, 9). Hastalığın tuttuğu yerlerden yapılan biopsilerde, kronik vaskülitin karakteristik özelliği olan, damar

duvarında immün kompleks depolanması ve perivasküler lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu gözlenir (3, 7, 8, 9). Dolaşan immün kompleksler hastaların yarısından fazlasında bulunur. Serum kompleman düzeyi normaldir. Preaktif dönemde düşen interferon düzeyi, kontrollere göre yüksektir. ESH aktif dönemde normal olabilir, C reaktif protein (+) olabilir. ENBL, artrit gibi durumlarda ılımlı bir lökositöz saptanır (6, 9). Özellikle Japon ve Ortadoğu ülkelerinde paterje testi olumlu bulunur (7, 29, 30). Aynı bölgedeki hastalarda HLA-B₅(+), kontrollere göre belirgin oranda fazla bulunur (4, 26, 27).

e- Tanı Kriterleri

Dr. Hulusi Behçet tarafından, orogenital ülserler ve hipopiyonlu üveitisin oluşturduğu klinik triad şeklinde tarif edilen hastalığın, daha sonraları değişen birçok tanı kriter özellikleri belirlenmiştir. Ancak bunlar da tanıda karmaşa yaratmıştır. Bunun üzerine 1990 yılında "The International Study Group For Behçet's Disease" (ISGB), yeni tanı kriterlerini belirlemiştir (43).

Tablo I: Behçet Hastalığı tanı kriterleri

- | |
|---|
| - REKÜRRENT ORAL ÜLSER; Minör aftöz, major aftöz ya da herpitiform ülserler.
Son 12 ay içinde 3 kez tekrarlanmış olmalı. |
| * Buna ek aşağıdakilerden ikisi |
| - REKÜRRENT GENİTAL ÜLSERASYON; Rekürrent genital ülser ya da skarı |
| - GÖZ LEZYONLARI; Anterior üveitis
Posterior üveitis
Yarı lamba ile vitreusta hücrelerin varlığı ya da renital vaskülit |
| - DERİ LEZYONLARI; Eritema nodosum benzeri lezyonlar
Pseudo follikülitis
Papülopüstüler lezyonlar ya da Akneiform nodüller
(post adolans dönemde, kortikosteroid almayanlarda) |
| - POZİTİF PATERJE TESTİ |

f- Tedavi

BH'nin tedavisinde, lokal pomat ve jellerin uygulanması, ülserlerin ağrısını geçirir. Dapson orogenital ülserleri azaltır fakat hemolitik anemiye neden olabilir. Talidomid mukozal ülserlerde faydalı bulunmuş fakat kabul görmemiştir (9).

Kortikosteroid tedavisi, BH'nın tüm safhalarında palyatif etkilidir. Üveitisten dolayı körlüğe, nörolojik tutuludan bağlı olacak ölüme engel olamaz (7, 9). Prednisolon akut dönemde, vaskülitten dolayı, inflamasyonu azaltır, uzun dönemde diğer tedaviler ile kombine edilmelidir. Japonya'da gözde olan diğer bir tedavi kolşisindir. BH'de nötrofillerin kemotaktik aktivitesinin arttığı gösterilmiş, kolşisin de, bu aktiviteyi azaltacak özelliğe sahiptir (44). Bu ajanın atakları azalttığı ve atak aralarını aştığı gösterilmiştir (7, 9).

Göz tutulusunda, özellikle posterior segment tutulumunda immunosupressör kullanılmalıdır. SSS tutuluşlarında kortikosteroid, immunosupressif kombinasyonunun, özellikle klorambusilin belirgin etkin olduğu bulunmuştur. Ayrıca siklofosamid, azothioprin, metotreksat gibi ajanlar da denenmektedir (3, 4, 7, 9). Göz, SSS tutuluşu olan bazı serilerde siklosporinin, klorambusilden daha etkin olduğu gösterilmiştir (45, 46). Siklosporin kullanırken renal toksisiteye, diğerlerinde ise kemik iliği depresyonuna dikkat edilmelidir.

Büyük arter ve ven tutuluşu olduğunda, tedavide görüş birliği yoktur. Pulmoner arterit varlığında, heparin ve warfarinden kaçınılmalıdır. Kortikosteroid yanına mutlaka alkileyici bir ajan eklenmelidir (7, 9).

II- FİBRİNOLİZİS

Fibrinolitik enzim sistemi, lokalize bir proteoliz kontrol şekli oluşturur ve hemostasis, inflamasyon, doku tamiri ve trofoblast implantasyonu gibi defans

sistemlerinin regulasyonunda ve hatta aynı zamanda malign invazyon ve metastazda önemli bir rol oynar (47). Damar duvarında oluşan hasar sonucu fibrin oluşur. Fibrin oluşumuna neden olan olay ortadan kalkınca, dokuların fonksiyonuna devam edebilmesi için oluşan fibrinin ortadan kaldırılması, damar açıklığının sağlanması gereklidir. Bu da fibrinolitik sistemle olur. Fibrinolitik sistem damarda pıhtının oluşmasıyla aktive olur. Burada fibrinolizisi aktive ve inhibe eden mekanizmaların arasındaki dengenin aktivasyon lehine bozulmasıyla gelişir (48, 49, 50). Mevcut denge içinde, koagülasyon ve fibrinolizis birbirini regüle eder. Ne fibrinin aşırı artışı ile yaygın pıhtılaşmaya, ne de fibrinolizisin aşırılığı ile hemorajik sürece izin verilir (47, 48, 49). Fibrinolizisde temel olay, değişik aktivatörler ile plazminojenin, serin proteaz aktivitesi olan plazmine dönüştürülmesidir (48, 50).

Fibrinolitik sistem ya plazmin seviyesinde, α_2 antiplazmin (α_2 -PI) ve daha az oranda α_2 makroglobulin, α_1 antitripsin ve C₁ aktivatör ile inhibe edilir; ya da plasminojen aktivatör seviyesinde, plasminojen aktivatör inhibitör (PAI) ile inhibe edilir. PAI, üç çeşittir (PAI-1, PAI-2, PAI-3). Plazmada en çok olan PAI-1'dir (49).

Plasminojen aktivatörleri doğal substratı olan plasminojen için yüksek afinite gösterirler. Bunlar plasminojeni aktif hale getirmek için Arg⁵⁶⁰-Val⁵⁶¹ i birbirinden ayırırlar. Plasminojeni aktive eden "tissue type plasminogen activator" (t-PA), diğeri de idrarda olan "urakinase-type plasminogen activator" (U-PA) dir. Her ikisi de endotelde yapılır ve dolaşıma salınır. Dolaşımda aktiviteleri genelde düşüktür. Fibrin oluştuğu zaman aktiviteleri belirgin artar. Fibrin üzerindeki plasminojene çok daha aktif olarak etki ederler ve oluşan

plasmin fibrini parçalar. t-PA'nın bu işlemde daha belirgin olarak etkili olduğuna inanılır (49).

FİBRİNOLİTİK SİSTEMİNİN ELEMANLARI

a- Plazminojen

İnsan plazminojeni %2 oranında karbonhidrat içeren, 92000 dalton molekül ağırlığında, tek zincirli bir glikoproteindir. Molekül 790 aminoasitten oluşur ve 24 disülfid bağlı 5 tane homolog üçlü loop yapısı gösterir. Doğal plazminojenin aminoterminal ucunda glutamik asid vardır (glu-plazminojen). Fakat aminoterminal ucu lizin, valin ya da metioninle biten modifiye formlara dönüşebilir. Normal insan plazmasında, plazminojen konsantrasyonu 20.3 ± 2.6 ng/ml dir. Glu-plazminojen, karbonhidrat içeriğinin farkına göre 2 fraksiyona (tip I, tip II) ve sialik asiddeki farklı içeriğinden dolayı da her biri 6 tipe olmak üzere, toplam 12 fraksiyona ayrılabilir. Bu 12 formdan hepsi normal donörlerde vardır. Sağlıklı kişilerde glu-plazminojenin yarı ömrü 2,2 gündür. Buna karşın Liz-plazminojenin ise 0,8 gündür. Tüm plasminojen aktivatörleri, plazminojeni plasmine dönüştürmek için çalışırlar. Bunu da Arg⁵⁶⁰-Val⁵⁶¹ hidrolizleyerek yaparlar (48).

Plazminojen geni 6. kromozomun uzun kolundadır (48). Plazminojenin doğumsal eksikliğine veya fonksiyon bozukluğuna bağlı bazı bozukluklar bildirilmiştir. Displazminojenemi, plazminojenin antijen ilk olarak miktarının normal fakat aktivitesinin az olmasıdır. Bununla ilgili ilk kez, Aoki 1978 de, uzun yıllardan beri tekrarlayan tromboembolik olayları olan bir erkek olguyu sunmuştur (51). Daha sonra birçok otör plasminojen Tokya, plasminojen Paris I, plazminojen Chicago I, II, III gibi displazminojenemi olguları bildirmişlerdir(48).

Plazminojenin doğumsal eksikliğinde ise hem antijen olarak, hem de fonksiyonel eksiklik vardır ve bu vakalarda sık trombüslere rastlanmaktadır (48, 52).

Plazminojenin kazanılmış yetmezlikleri de tanımlanmıştır. Bunlardan biri karaciğer yetmezliğidir. Karaciğer yetmezliğindeki olay, kullanılan daha az plasminojen yapımı olarak açıklanmıştır (53). Diğer bir örnekte sepsistir (Sepsiste normalin %25-45 i oranında aktivite gösterir). Burada neden olarak, lökosit elastazının, plazminojeni parçalaması gösterilmiştir (48).

b- Plazminojen Aktivatörleri

İki tür plazminojen aktivatör vardır. Biri dokularda bulunan "tissue type plasminogen activator" (t-PA), diğeri idrarda bulunan "urokinase-type plasminogen activator" (U-PA) dir. Her ikisi de endotelde yapılır ve aktif şekilleri dolaşıma salınır. Bunların serbest şekilleri dolaşımda kısmen zayıf aktiviteye sahiptir. Fibrin oluştuğu zaman çok daha aktif hareket ederler. t-PA fibrine çok güçlü bağlanır. Fibrin oluştuğunda, fibrine bağlanan t-PA'nın enzimatik etkisinin 200-630 kat arttığını bildiren yayınlar vardır (49, 54). t-PA ve U-PA ile aktif hale gelen plasmin fibrini parçalar. Bu olayda t-PA daha belirgin rol oynar (49).

t-PA 70.000 dalton molekül ağırlığında, 527 amino asitten oluşan, tek polipeptid zincirinden ibaret bir proteazdır (48). t-PA geni, insanda, 8. kromozomda lokalizedir.

ELISA yöntemi ile ölçülen t-PA düzeyi 3.4-6.6 ng/ml (48, 55) dir. Venöz oklüzyon sonrası bu değer artmaktadır. Başlıca eliminasyon yeri karaciğerdir.

Yarı ömrü 6 dakika kadardır (48). t-PA plazmada serbest aktif formda ve α_2 antitripsin, C₁ inhibitör (56) ve PAI-1 ile kompleksler halinde bulunur.

Fibrin ve fibrin monomerlerinin varlığında t-PA'nın, plazminojen aktivasyonunun artması, fibrine bağlı t-PA'nın plazminojene yüksek afinite göstermesi ile açıklanmıştır.

Fibrin, t-PA ve plazminojen adsorpsiyonu için bir yüzey oluşturmakta, lokal plazminojen konsantrasyonu artmaktadır. Fibrin varlığında, t-PA'nın plazminojene yüksek afinitesi, aktivasyonun fibrin üzerinde olmasını sağlamakta, buna karşın sistemik olarak plazminojenin aktivasyonunu engellemektedir.

c- Plazmin İnhibitörü

α_2 -plazmin inhibitör, ya da α_2 -antiplazmin (α_2 -PI) başlıca plazmin inhibitörüdür. %13 karbonhidrat içeren, tek zincirli, 452 aminoasitten oluşmuş bir glikoproteindir. Yarı ömrü 2.6 gün, plazmin + α_2 -PI kompleksinin yarı ömrü ise 0,5 gündür (48). Plazminin primer inhibitörüdür. Plazmin aktivitesini hızla inhibe eder. Özellikle serbest plazmini inhibe eder. Fibrin üzerindeki plazmini ise yavaş inhibe eder. Ayrıca α_2 -PI, oluşan fibrine bağlanır, plazminojenin fibrine bağlanmasını engeller. Fibrinolizisin birinci basamağı olan, fibrine plazminojen bağlanmasını engelleyerek, fibrinolizisi önler. Plazminojen oluşan fibrine bağlanmaya devam eder, α_2 -PI'in üstesinden gelecek miktara ulaşıncaya da fibrinolizis başlar (49).

α_2 -PI eksikliğinde, neonatal göbek kordonu kanaması şeklinde tablo gelişir. Travma sonrası uzayan kanamalar, eklem kanamaları, deri kanamaları,

SSS kanamaları da eşlik edebilir. Ailesel α_2 -PI yetmezlikleri bildirilmiştir (48, 49). Karaciğer hastalıklarında, DIC de α_2 -PI düşük bulunmuştur (48).

d- Plazminojen Aktivatör İnhibitörleri

Plazminojen aktivatörünün, spesifik inhibitörlerine, plazminojen aktivatör inhibitörü denir (PAI). PAI, PAI-1, PAI-2, PAI-3 olmak üzere immunolojik olarak üçe ayrılır. Ancak plazmadaki PAI'lerin büyük kısmını PAI-1 oluşturur. PAI-2 plasentada bulunur. PAI-3 heparine bağımlı inhibitördür (49).

PAI-1; t-PA gibi endotel hücrelerinde yapılır ve salınır. Bunun yanında fibroblast, düz kas hücreleri, hücre kültüründeki insan hepatositleri PAI-1 sentezleyebilir (57).

Trombositler plazmadan PAI-1 alıp, depolayabilir. Trombositten zengin plazmada PAI-1 seviyesi yükselir. Normalde, trombositdeki PAI-1 in, plazma PAI-1 seviyesine katkısı yoktur (47).

PAI-1 disülfid bağları olmayan, tek zincirli bir glikoproteindir. Pre PAI-1 402, matür PAI-1 379 aminoasit içerir. PAI-1 geni 7. kromozomda tespit edilmiştir (48). Normal sağlıklı kişilerde PAI-1'in aktivite ve antijen düzeyi çok geniş sınırlardadır. Aktivite 0.5-47 IU/ml arasında, antijen miktarı 6-85 ng/mg (ortalama 24) dir (47, 48, 58). Yarı ömrü 7 dakika gibi kısa süredir (48).

PAI-1 diurnal bir ritim gösterir, öğleden sonra en küçük değerlerdedir (47). PAI-1 düzeyleri yaşla artar (47, 59). Kişinin obez olmasıyla ilişkilidir. Gebelerde özellikle 3. trimestirde düzeyi artar. Sigara içenlerde de içmeyenlere göre yüksek bulunmuştur (47).

Derin ven trombozu (DVT) olan vakalarda, venöz staza kötü t-PA yanıtı ve artmış PAI-1 düzeyi saptanmıştır (47, 61, 62). PAI-1 düzeyi yüksek kişilerde postoperatif dönemde daha sık DVT saptanmıştır (63). Koroner arter hastalıklarda da PAI-1 yüksektir (47).

PAI-2; insan plasentasında u-PA ve t-PA'nın inhibitörü saptanmıştır. Bu inhibitör ilk kez 1968'de tarif edilmiştir. Buna karşı IgG yapısında antikolar elde edilmiştir. Bu inhibitörün kaynağı olarak monosit ve makrofajlar düşünülmektedir (57).

PAI-1 ve 2 seviyeleri gebelerde 3. trimesterde yüksek bulunmuştur. Bu trimestrin sonunda en yüksek değerlere ulaşırlar. PAI-1 yaklaşık 150 ng/ml, PAI-2 de 250 ng/ml değerlerine ulaşır. PAI-1 değerleri doğumu izleyen bir kaç saat içinde normale döner. PAI-2'nin normale dönmesi birkaç gün alır (47). Riskli gebeliklerde daha yüksek değerlerde PAI aktivitesi saptanmıştır.

PAI'lar birçok fizyolojik olayda rol oynar. Bunların başında fibrinolizis gelir. Bunun yanında doku onarımı, nidasyon, fertilizasyon, hücre çoğalması gibi diğer fizyolojik olaylarda da PAI'ların rolü vardır. Biriktirilmiş insan plazmasında PAI-2 yoktur.

D.Dimer: Fibrinin, fibrinolizis sonucu yıkımından oluşan maddelerden biridir. Normalde 200 ng/ml altındadır. Özellikle normal fibrinolitik aktivitede trombüs gelişiminde artar. DVT tanısında ön test olarak kullanılmasını öneren yayınlar vardır.

GEREÇ VE YÖNTEM

I- GEREÇ

a- Deneçler

Tablo II'de 25 hastanın klinik özellikleri verildi.

Tablo II: 25 Behçet hastasının klinik özellikleri

Hasta No:	OÜ	GÜ	Göz tutuluşu	ENBL	Akneiform L.	DVT	Paterje	HLA-B5
1	+	++	+	++	++	++	+	+
2	++	+	-	+	++	-	+	φ
3	+	+	+	+	+	-	+	φ
4	++	+	+	+	+	-	-	φ
5	++	+	-	++	++	+	+	+
6	+	+	+	+	+	-	-	-
7	++	+	-	+	++	+	+	+
8	++	+	-	-	++	-	-	-
9	++	++	-	-	++	+	-	-
10	++	++	-	++	++	-	+	φ
11	++	++	-	-	+	-	-	φ
12	+	+	+	-	+	-	+	φ
13	+	++	-	+	++	+	+	-
14	++	+	-	+	-	+	+	φ
15	++	++	-	+	-	-	+	-
16	++	+	-	+	+	-	+	-
17	++	+	-	+	++	-	+	+
18	++	++	++	+	-	++	+	-
19	+	++	-	-	++	-	-	φ
20	+	+	-	+	+	+	-	+
21	+	+	-	+	-	-	+	+
22	++	+	+	-	++	+	φ	-
23	+	+	+	-	+	+	+	φ
24	++	++	+	+	-	-	φ	φ
25	+	+	-	+	-	-	-	-

OÜ= Oral ülser, GÜ= genital ülser, ENBL= eritema nodosum benzeri lezyon, akneiform

L= Akneiform lezyon, DVT= Derin ven trombozu hikayesi

+ = Lezyon önceden tespit edilmiş, ++ = Kan örneği alındığında lezyon aktif, φ = test yapılmamış

- Hastaların yaş ortalaması= 35±7, 21 erkek, 4'ü kadın.

- Oral ve genital ülser hastaların %100'ünde var.

- Göz tutuluşu= hastaların 9'unda (% 36) mevcut.

- ENBL. hastaların 18'inde (%72) var.

- Akneiform lezyonlar 19'unda (%76) var.

- DVT u hikayesi 10'unda (%40) var.

- 2'si kan alınırken aktif (DVT)

- Paterje testi 23'ünde yapılmış ve 15'inde (+) (~%60).

- HLA-B5= 15'inde yapılmış ve 6'sında (+) (~%40).

Çalışmaya, ISGB'in (43) BH için getirdiği tanı kriterlerini taşıyan 25 Behçet hastası alındı.

25 hastanın yaş ortalaması 35 ± 7 'dir. Bunlardan 21'i erkek, 4'ü kadındır. Hastaların klinik özellikleri Tablo II'de gösterildi. Çalışma için kan örnekleri alındığında; 18 hasta klinik olarak aktif bulgulara sahipti, 7'si ise klinik aktivite bulgusu taşımıyordu. Hastaların 10'unda DVT öyküsü vardı. Onbeş hastada DVT öyküsü yoktu.

Kontrol olarak 10 sağlıklı kişi alındı. Grubun yaş ortalaması 31 ± 3 olup, 7'si erkek, 3'ü kadındır.

b- Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışma için kanlar, sabah 09:00-11:00 arasında, antekubital venden elde edildi. Örnekler 1/10 oranında sitratlı olacak şekilde alınıp, hemen $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 3000 g/dk devirde 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen plazma ufak plastik tüplere bölünerek -70°C saklandı.

Her denekten venöz staz öncesi ve sonrası olmak üzere iki örnek elde edildi. Venöz staz, sfingomonometre ile, 10 dk'lık süre için, sistolik ve diastolik basıncın orta değerinde yapıldı.

II- YÖNTEM

a- t-PA Düzey Tayini

ELISA yöntemi kullanıldı. Bu yöntem Asserachrom-t-PA kiti ile yapıldı. Çukurlarında monoklonal fare anti-human t-PA antikoru döşenmiş, plastik

tabakanın her çukuruna, test edilecek plazma örneklerinden biri kondu. Oda sıcaklığında (18-25°C) 2 saat inkübe edilip, yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Burada t-PA'nın serbest antijenik determinantlarına peroksidazlı anti-t-PA antikoru birleşti ve sandwich modeli oluştu.

nc basamakta, hidrojen peroksid varlığında ortho-phenylenediamine substrat olarak eklendi. Renk oluştu. 6 dk sonra kuvvetli bir asitle reaksiyon durduruldu. Oluşan renk 492 nm absorbans ile okundu. Elde edilen absorbans değerleri, her iki ekseni log olan kağıt üzerine yerleştirilerek, karşılıkları ng/ml olarak bulundu.

b- PAI-1 Düzey Tayini

PAI-1 düzeyinin tayini için, ELISA yöntemi kullanıldı. Asserachrom PAI-1 kiti kullanıldı.

Her ukuru fare monoklonal anti-human PAI-1 antikoru ile kaplanmış plastik tabakalar kullanıldı. PAI-1 miktarı tayin edilecek plazma örneğinden bu çukurlara konularak, 1 saat inkübe edildi. Daha sonra yıkama solüsyonu 5 kez yıkandı.

İkinci basamakta peroksidazla birleşmiş fare monoklonal anti-PAI-1 antikoru bulunan solüsyondan bu çukurlara konularak, 1 saat oda sıcaklığında inkübe edildi. Böylece peroksidazlı anti-API-1 antikoru PAI-1'e tutunup sandwich modeli geliştirildi.

nc basamakta hidrojen peroksidaz varlığında, substrat olarak ortho-phenylenediamine solüsyonu kondu. Peroksidaz ile renklenme oluştu. 3 dk sonra kuvvetli bir asit ile reaksiyon durduruldu. 492 nm absorbans ile, her plazma

örneğinin absorbans değeri elde edilip logoritmik kağıt üzerinde, her absorbans değerinin ng olarak karşılığı bulundu.

c- D.Dimer Düzeyinin Tayini

Plazma D.Dimer tayini ELİSA ile yapıldı. Asserachrom D-Di kiti kullanıldı. Çukurları fare monoklonal anti-human D-Di antikoru ile kaplı, plastik tabakalar kullanıldı. Bu çukurlara ölçüm yapılacak plazma örnekleri kondu. D-Di bu antikorlara tutundu. Bunun için 1 saat inkübe edildi.

İkinci basamakta peroksidozla birleşmiş tavşan anti-fragment D antikoru olan solüsyondan kondu. D-Di in açık antijenik yapısıyla birleşerek sandwich yapısı oluşturdu.

Üçüncü basamakta hidrojen peroksit varlığında, substrat ortho-phenylenediamine ile 3 dk inkübasyonla, peroksidaz ile renk oluşturdu. Asit ile reaksiyon durdurulup, 492 nm absorbans ile, absorbans değerleri elde edildi ve logoritmik kağıt üzerinde, ng karşılığı bulundu.

d- Öglobulin Fraksiyonunun Fibrin Platedeki Lizis Alanı

Astrup ve Müllertz metodu ile (60) kullanılarak hazırlanan fibrin plate öglobulin fraksiyonundan 0,03 cc damlatıldı ve 18 saat bekletildi. Burada eriyen alanın iki çapının çarpımından çıkan değer alındı (Fibrin plate 85 °C'de 35 dk ısıtılmış olarak kullanıldı).

Öglobulin fraksiyonunun eldesi; 14 taze oksalatlı plazma distile su ile 20 kez sulandırıldı. Buna 0,5 cc asetik asit ilave edilerek pH sı 5.1-5.2 ye getirildi.

Ve 5 dk buzdolabında bekletildi. Sonra santrafüje edildi. Presipite materyel plazmin ve plazminojenden zengindir. Bu materyelin (öglobulin fraksiyonu) 1 cc veronal tamponu ile solüsyonu yapıldı. Bundaki plazmin aktivitesini ölçmek için 0,03 cc solüsyon fibrin plate damlatıldı.

e- İstatistik Yöntemi

Değerler "Student-t" ile karşılaştırıldı. "Mann-Whitney" ile doğrulandı.



SONUÇLAR

a- t-PA Sonuçları

Tablo III'de t-PA sonuçları verildi.

Tablo III: Plazma t-PA düzeyleri (ng/ml)

HASTALAR			KONTROLLAR		
No	Bazal	Venöz Staz Sonrası	No	Bazal	Venöz Staz Sonrası
1	3.89	5.24	1	8.36	16.58
2	11.30	11.06	2	6.82	27.25
3	8.60	15.22	3	7.71	11.35
4	10.02	11.32	4	7.78	11.33
5	4.23	5.28	5	7.54	10.52
6	6.28	12.11	6	8.55	11.08
7	4.52	3.84	7	8.12	13.88
8	10.14	12.60	8	9.15	12
9	3.33	10.42	9	4.35	8.99
10	4.76	3.91	10	8.55	12
11	4.62	10.62			
12	8.54	9.98			
13	3.67	4.54			
14	5.70	6.08			
15	5.46	5.55			
16	8.72	8.10			
17	4.8	28.98			
18	4.62	5.08			
19	3.84	3.61			
20	11.92	29.78			
21	16.89	29.27			
22	8.33	12.84			
23	11.11	15.29			
24	5.48	6.15			
25	8.83	19.45			
Ortalama	7.32 + 3.29	11.37 + 7.74	Ortalama	7.69 + 1.34	13.50 + 5.25

- Behçet hastalarında bazal değerlere göre, venöz staz sonrası t-PA daki artış anlamlı değildir (7.32 ± 3.29 , 11.37 ± 7.74).
- Kontrollerde bazal değerlere göre, venöz staz sonrası t-PA daki artış anlamlıdır (7.69 ± 1.34 , 13.50 ± 5.25 ; $P < 0.05$).
- Behçet hastaları ve kontrollerin bazal ve venöz staz sonrası t-PA değerleri karşılaştırınca; özellikle staz sonrası t-PA değerleri kontrollerde daha yüksektir, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir.
- DVT hikayesi olan Behçet hastalarının bazal ve venöz staz sonrası t-PA değerleri (6.66 ± 2.95 , 9.74 ± 7.99) kontrollere göre düşüktür, fakat istatistiksel anlamı yoktur.
- DVT hikayesi olmayan hastaların bazal-venöz staz sonrası t-PA değerleri (7.89 ± 3.44 , 12.40 ± 7.65) ile kontroller arasında anlamlı fark yoktur.
- Kan örneği alındığı zaman klinik olarak aktivite bulguları gösteren hastaların bazal t-PA değerleri ile aktivitesi olmayanların bazal değerleri (6.14 ± 2.46 , 10.3 ± 3.44 ; $P < 0.05$) ve venöz staz sonrası t-PA değerleri (4 ± 7.52 , 8.62 ± 6.18 ; $P < 0.05$) anlamlı olarak farklı bulundu.
- Ayrıca klinik aktivite göstermeyenlerde bazal-staz sonrası değerleri anlamlı fark gösterdi.
- Kan örnekleri alındığı zaman klinik olarak aktivite bulguları gösteren hastaların t-PA değerleri ile aktivite bulguları olmayanların bazal (6.14 ± 2.46 , 10.3 ± 3.44 ; $P < 0.05$) ve venöz staz sonrası (8.62 ± 6.18 , 18.4 ± 7.52 ; $P < 0.05$) anlamlı farklı bulundu.

b- PAI-1 Sonuçları

Tablo IV'de PAI-1 sonuçları verildi.

Tablo IV: Plazma PAI-1 düzeyleri (ng/ml)

HASTALAR			KONTROLLAR		
No	Bazal	Venöz Staz Sonrası	No	Bazal	Venöz Staz Sonrası
1	70.3	84.9	1	17.5	41.8
2	26.5	27.9	2	41.5	54.3
3	86.4	106.4	3	31.4	49.8
4	56.5	63.3	4	24.6	21.4
5	51.9	64.8	5	45.8	41.3
6	50.1	54.2	6	29.1	40.3
7	37.3	34.1	7	36.1	32.1
8	60.4	63.4	8	42.5	54.1
9	56.2	65.6	9	36	36
10	22.1	18	10	24	25
11	66.1	77.3			
12	56.7	42.7			
13	38.2	28.2			
14	87.4	43.2			
15	29.5	23.5			
16	60.9	28.5			
17	28.7	55			
18	61.7	50.5			
19	37.9	53.3			
20	48.9	112			
21	80.1	120			
22	130	140			
23	110	112			
24	14.7	43.7			
25	34.5	41.5			
Ortalama	56 ± 27.4	63.4 ± 32.6	Ortalama	32.85 ± 9.15	39.6 ± 11.4

- Behçet hastalarında bazal PAI-1, normallere göre anlamlı (56.2 ± 27.4 , 32.85 ± 9.15 ; $P < 0.001$), venöz staz sonrası değerler de (63.4 ± 32.6 , 39.6 ± 11.4 ; $P < 0.01$) anlamlı bulunmuştur.

- DVT hikayesi olan Behçetliler ile kontrollerin bazal (69.5 ± 30.9 , 32.85 ± 9.15 ; $P < 0.01$) ve venöz staz sonrası (73.5 ± 37.6 , 39.6 ± 11.4 ; $P < 0.05$) değerleri anlamlı farklıydı.
- DVT hikayesi olan Behçetliler ile DVT hikayesi olmayan Behçetlilerin bazal (69.5 ± 30.9 , 43.7 ± 24.6 ; $P < 0.05$) ve venöz staz sonrası (73.5 ± 37.6 , 56.6 ± 28.1 ; $P < 0.05$) değerleri anlamlı farklıydı.

c- D-Dimer Sonuçları

Hasta ve kontrollerde, bazal ve venöz staz sonrası D-Dimer sonuçlarının hepsi normaldir (200 ng/ml'in altında).

d- Öglobulin Fraksiyonun, Fibrin Plate Üzerinde Lizis Alanı

Kontrollerde fibrin plate üzerindeki lizis alanı bazale göre venöz staz sonrası anlamlı artmıştır (30.5 ± 4 , 43.5 ± 6 ; $P < 0.05$). Behçetli hastalarda ise bazal ve venöz staz sonrası değerleri arasında pek fark yoktu (27.5 ± 3 , 28 ± 4).

TARTIŞMA VE SONUÇ

İlk kez Prof.Dr. Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında, orogenital ülserler ve hipopiyonlu üveitis klinik triadı ile tanımlanan hastalık, bugün sistemik bir vaskülit olarak kabul edilir.

Hastalığın bir özelliği de büyük damar tutuluşu, özellikle de venöz trombüslerdir. Değişik serilerde %7-37 oranında görülebileceği bildirilmektedir (4, 6, 7, 9). Venöz trombüs alt ve üst ekstremitte venleri, vena cava inferior ve süperiorda daha sık görülür. Venöz trombüsler, BH dışında diğer vaskülitlerin seyrinde de, daha ender olarak gözlenir (13, 14).

Vaskülitlerde gözlenen trombozların etyopatogenezinine yönelik araştırmalarda, damar endotel disfonksiyonuna sekonder olarak gelişen, fibrinolitik aktivitede azalmaya bağlanmıştır (6, 9, 13, 14, 16, 17, 18).

Bu çalışmada 25 Behçet hastasında fibrinolitik aktiviteyi inceledik. Burada t-PA, PAI-1, D-Dimer düzeyleri ölçüldü, fibrin plate üzerinde öglobulin fraksiyonunun lizis alanı tespit edildi.

Hastaların 10'unun klinik izlemindeki kayıtlarında DVT hikayesi vardı. Bunlardan biri, kan örneği alındığında aktif DVT bulguları taşımaktaydı. DVT olan hastaların t-PA değeri diğer Behçet hastalarından ve kontrollerden anlamlı farklı bulunmadı (Kontrollere göre t-PA daha azdı fakat, istatistik anlamı yoktu). Bu arada t-PA'nın venöz staza yanıtına bakılınca, bazal venöz staz sonrası t-PA değerleri karşılaştırılınca, kontrollerde anlamlı fark olurken, Behçetlilerde olmadığını belirtmek gerekir. PAI-1 değerlerine bakılınca, hem bazal hem de venöz staz sonrası değerler için geçerli olmak kaydıyla, Behçetlilerde

kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuş. PAI-1 değerlerinin yüksek olması DVT hikayeli Behçetlilerde daha belirgin hale gelmiş ve DVT öyküsü olan hastalarda hem DVT öyküsü olmayanlardan, hem de kontrollerden yüksek bulunmuştur.

Daha önce yapılmış ve vaskülitlerdeki trombozların etyolojisine yönelik olan yayınlarda trombüs teşekkülü fibrinolitik aktivite azalmasına bağlanmıştır (6, 9, 13, 14, 15, 17). Bu olayda genelde t-PA'nın aktivite ve antijen azalmasına bağlanmaya eğilim daha fazladır (15, 17, 18). Bazı vakalarda ise t-PA'nın antijen düzeyi normal olmasına karşın aktivitesi düşük bulunmuştur. Bunlarda t-PA inhibitör olabileceği düşünülmüştür (14, 15, 17). Bu arada BH da fibrinolitik aktiviteyi inceleyen çalışmalarda vaka sayısının az olduğunu da belirtmek gerekir (16, 18).

Yine Behçet hastalarında fibrinolitik aktiviteyi inceleyen bir çalışmada, kontrollerle karşılaştırınca, t-PA düzeyi değil de PAI-1 düzeyi, fibrinolitik aktivitenin azalmasını açıklayacak şekilde bulunmuştur (19). Bizim sonuçlarımızda da trombozlu Behçetlilerdeki PAI-1 değerleri, hem trombozsuz Behçetlilerden, hem de kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca tüm Behçetlilerde kontrollerden anlamlı yüksek PAI-1 düzeylerinin elde edilmesi, bizce, azalan fibrinolitik aktivitede artan PAI-1 değerlerinin daha etkin rol oynadığını göstermektedir.

Fibrinolitik aktivitenin diğer bir göstergesi olan öglobulin fraksiyonunun lizis alanı, daha önceki yayınlara uygun şekilde, normallerde venöz stazla anlamlı artarken, hastalarda anlamlı artış olmadı.

D.-Dimer sonuçları hem hasta hem de kontrollerde normal bulundu.

Hastaların t-PA sonuçlarına bakılınca; kan örneği alındığında aktif klinik bulguları olan hastaların t-PA değerleri, kontroller ve aktif klinik bulguları olmayanlarla karşılaştırılınca, anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu da bize, BH da klinik aktivitenin bir göstergesi olarak azalan t-PA değerlerinin kullanılabileceğini ve endotel disfonksiyonun göstergesi olabileceğini düşündürdü. Joanne M. ve arkadaşlarının (13) yayını bu konuda bizi destekler niteliktedir.

Sonuç olarak;

- Behçet hastalarında endotel disfonksiyonu neticesinde, fibrinolitik aktivitede azalma olduğu,
- DVT gelişiminde rol oynayan mekanizmanın; venöz staza t-PA yanıtında azalma ve ondan daha önemli olarak görülen artmış PAI-1 düzeyi olduğu saptanmıştır.
- Klinik olarak aktif özellikler gösteren Behçetlilerde, göstermeyenlere göre, t-PA düzeyleri düşük bulunmuş ve t-PA düzeylerinin hastalık aktivitesi dolayısıyla gelişen endotel disfonksiyonun göstergesi olabileceği kanısına varılmıştır.

ÖZET

Venöz ve arterial trombüsler, diğer vasikülitlerde daha ender olmakla beraber, Behçet Hastalığının yaygın bir özelliğidir. Vaskülitik hastalıklarda bunun endotel disfonksiyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, Behçet Hastalığı'nda endotel disfonksiyonunun indirekt delili olan fibrinolitik aktiviteyi araştırdık.

Plazma tissue-type plasminogen activator (t-PA) plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), öglobulin fraksiyonunun lizis alanı ve D-Dimer düzeyleri, yaş ortalamaları 35 ± 7 olan, 21'i erkek, 4'ü kadın Behçet hastasında bakıldı. Bunların 10'unda derin ven trombozu öyküsü vardı. Onyedisi ise kan örneği alındığında klinik aktivite göstermekteydi. Bütün testler bazal ve 10 dk'lık venöz staz sonrası yapıldı.

PAI-1 düzeyleri Behçet hastalarında (56.2 ± 27.4) kontrollerden belirgin yüksekti (32.3 ± 9.15) ($P<0.001$). Her grubun bazal ve staz sonrası PAI-1 değerleri arasında önemli bir fark yoktu. Tromboz öyküsü olanların PAI-1 düzeyleri (69.5 ± 39.9) hem kontrollerden (32.8 ± 9.1) hem de tromboz öyküsü olmayan Behçetlilerden (43.7 ± 24.6) anlamlı olarak yüksekti ($P<0.05$).

Plazma t-PA değerleri kontrol ve Behçet hastaları arasında anlamlı fark göstermiyor. Kontrollerde bazal ile staz sonrası değerler anlamlı olarak değişti (7.69 ± 1.34 , 13.5 ± 5.25 ; $P<0.01$) ve klinik olarak inaktif Behçet'lilerde de bazal ve staz değerleri anlamlı farklı (10.3 ± 3.4 , 18.4 ± 7.5 ; $P<0.01$) iken aktif Behçet'lilerde böyle bir durum gözlenmedi. Ayrıca aktivite gösteren hastaların hem bazal hem de staz sonrası değerleri, aktivite göstermeyenlerden ve normal kontrollerden anlamlı düşüktü.

Bizim bulgularımız şöyle sıralanabilir; klinik aktivite gösteren hastaların özellikle staz yanıtı olmak üzere t-PA düzeyi, hem kontrol hem de diğer Behçet'lilerden düşüktür. Tromboz hikayesi gösteren hastalarda da anlamlı şekilde artmış PAI-1 düzeyleri vardır. Bunlar endotel disfonksiyonu sonucu gelişen olaylardır.



KAYNAKLAR

- 1- Behçet's Disease. Lancet, April 8: 761-62, 1989.
- 2- Behçet H: Ağız ve tenasül uzuvlarında husule gelen aftöz tegayyürlerle, aynı zamanda gözde görülen virütik olması muhtemel teşevvürler üzerine mülahazalar ve mihraki intan hakkındaki şüpheler. Deri Hastalıkları ve Frengi Kliniği Arşivi 4 (20): 77-88, 1936.
- 3- O'Duffy JD: Behçet's Syndrome. N Engl J Med 1: 326-27, 1990.
- 4- Wechsler B, Piette JC: Behçet's disease. Br Med J 304: 1199-1209, 1992.
- 5- Chamberlain MA: Behçet's Syndrome in 32 patients in Yorkshire. Ann Rheum Dis 36: 491-499, 1977.
- 6- Chajek T, Farnaru M: Behçet's Disease report of 41 cases and a review of Literature. Medicine 54 (3): 179-196, 1975.
- 7- O'Duffy JD: Vasculitis in Behçet's Disease. Rheum Dis Clin North Am 16 (2): 423-31, 1990.
- 8- Gambe CN, Wiesner KB, Shapiro RF: The immun complex pathogenesis of glomerulonephritis and pulmanary vesculitis in Behçet's Disease. A J Med 66: 1031-1038, 1979.
- 9- O'Duffy JD: Behçet's disease. In Kelley WN, Harris NED Jr, Ruddy S, Sledge C: Textbook of Rheumatology, Philadelphia, WB Saunders Company, 1993, pp 1097-1102.

- 10- Little AG, Zarins CZ: Abdominal aortic aneurysm and Behçet's disease. *Surgery* 91 (3): 350-362, 1982.
- 11- Kansu E, Şahin G, Şahin F: Impaired prostocyclin synthesis by vessel walls in Behçet's Disease. *Lancet* 15; 2 (8516): 1154, 1986.
- 12- Hull RG, Haris EN, Gharavi AE et al: Anticardioligin antibodies: Occurrence in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 43: 746-748, 1984.
- 13- Jordan JM, Allen NB, Pizzo SV: Defective release of tissue plasminogen activator in systemic and cutaneous vasculitis. *Am J Med* 82: 397-400, 1987.
- 14- Chu BY, Russel NH, Powell RJ: Abnormal fibrinolytic activity in systemic lupus erythematosus and possible mechanisms. *Br J Rheumatol* 27: 436-439, 1988.
- 15- Mishima H, Masuda K, Shimada S, et al: Plasminogen activator levels in patients with Behçet's syndrome. *Arch Ophthalmol* 103: 935-936, 1985.
- 16- Lotti T, Matucci M: Cutaneous fibrinolytic potential, t PA dependent, is reduced in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 121: 713-716, 1989.
- 17- Schmitz U, Knop J: Evidence for an endothelial cell dysfunction in association with Behçet's disease. *Thromb. Res.* 34: 277-285, 1984.
- 18- Aitchişan R, Chu P, Cater DR, et al: Defective fibrinolysis in Behçet's Syndrome: Significance and possible mechanisms. *Ann Rheum Dis* 48: 590-593, 1989.

- 19- Hampton KK, Chamberbin MA, Menon DK, et al: Coagulation and fibrinolytic activity in Behçet's disease. *Thromb Heamostas* 66 (3): 292-294, 1991.
- 20- Fam AG, Siminovitch KA, Carette S, et al: Neonatal Behçet's syndrome in an infant of a mother with the disease. *Ann Rheum Dis* 40: 509-512, 1981.
- 21- Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, et al: Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 43: 783-789, 1984.
- 22- Yazıcı H, Hekim N, Tüzün Y, et al: Sex hormones and Behçet's syndrome. In Lehner T, Barnes CG. *Recent Advances in Behçet's Disease*. London, The Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series No. 103, 1986.
- 23- Yamamoto S, Toyokawa H: Epidemiological Study on dead cases of Behçet's disease in Japan. *Jap Ophtalmol* 18: 282, 1974.
- 24- Shishido A, Yamanouchi K: Virological studies on etiology of Behçet's disease in Japan. *Behçet's Disease. Proceedings of an Intern. Symp. on Behçet's Disease*. Ist. 29-30 Sept., 1972. Excerpta Media, Amsterdam-Oxford, 1979.
- 25- Cooper C, Pigpard EC, Sharp H, et al: Is Behçet's disease triggered by childhood infection? *Ann Rheum Dis* 48: 421-423, 1989.
- 26- Yazıcı H, Chamberlain MA, Schreuder GMT, et all. (Correspondence). *HLA B5 and Behçet's disease*. *Ann Rheum Dis* 42: 602, 1983.

- 27- Ohno S, Nakayama E, Sugiura S, et al: Specific histocompatibility antigens associated with Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 80 (4): 637-641, 1975.
- 28- Dündar SV, Gençalp U, Şimşek H: Familial cases of Behçet's disease. *Br J Dermatol* 113: 319-321, 1985.
- 29- Colvard DM, Robertson DM, O'Duffy JD: The ocular manifestations of Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 95: 1813-1817, 1977.
- 30- Davies PG, Fordham JN, Kırwan JR, et al: The pathergy test and Behçet's syndrome in Britain. *Ann Rheum Dis* 43: 70-73, 1984.
- 31- Yazıcı H, Chamberbin MA, Tüzün Y, et al: A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 43: 74-75, 1984.
- 32- Yurtakul S, Yazıcı H, Tüzün Y, et al: The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 42: 505-515, 1983.
- 33- Gibson T, Laurent R, Highton J, et al: Synovial histopathology of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 40; 376-381, 1981.
- 34- Caporn N, Higgs ER, Dieppe PA, et al: Arthritis in Behçet's Syndrome. *Br J Radiology* 56: 87-91, 1983.
- 35- Yazıcı H: Behçet's disease. *Br Med J* 2 (6142): 952, 1978.
- 36- Serdaroğlu P, Yazıcı H, Özdemir C, et al: Neurologic involvement in Behçet's syndrome. *Arch Neurol* 46: 265-269, 1989.

- 37- O'Duffy JD, Goldstein NP: Neurologic involvement in seven patients with Behçet's disease. *Am J Med* 61: 170-178, 1976.
- 38- Kalbian VV, Challis MT: Report of twelve cases with three manifesting as papilledema. *Am J Med* 49: 823-829, 1970.
- 39- Jongen PJH, Daelmans HEM, Bruneel B, et al: Humoral and cellular immunologic study of cerebrospinal fluid in a patient with Behçet encephalitis. *Arch Neurol* 49: 1075-1078, 1992.
- 40- Bismuth E, Hadengue A, Hammel D, et al: Hepatic vein thrombosis in Behçet's disease. *Hepatology* 11 (6): 969-974, 1990.
- 41- Pena JM, Alegria JG, Fernandez FG, et al: Mitral and aortic regurgitation in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 44: 637-639, 1985.
- 42- Rosenthal T, Weiss P, Gafni J: Renal involment in Behçet's syndrome. *Arch Intern Med* 138: 1122-1124, 1978.
- 43- The international study group for Behçet's Disease: Evaluation of diagnostic ('classification') criteria in Behçet's disease-towards internationally agreed criteria. *Br J Rheumatol* 31: 299-308, 1992.
- 44- Matsumura N, Mizushima Y: Leucocyte movement and colchicine treatment in Behçet's disease. *Lancet*, October, pp. 813, 1975.
- 45- Ben Ezra D, Cohen E, Chajek T, et al: Evaluation of Conventional thrapy versus cyclosporine A in Behçet's syndrome. *Transplant Proc* 20 (4): 136-143, 1988.

- 46- Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, et al: Effectiveness of cyclosporin therapy for Behçet's disease. *Arthr and Rheum* 28: 671-679, 1985.
- 47- Kruithof EKO: Plasminogen activator inhibitor type-I and its relation to thrombosis. *Med Razgl* 29 (1): 43-52, 1990.
- 48- Lijnen HR, Collen D: Congenital and acquired deficiencies of components of the fibrinolytic system and their relation to bleeding or thrombosis. *Fibrinolysis* 3: 67-77, 1989.
- 49- Aoki N: Hemostasis associated with abnormalities of fibrinolysis. *Blood Reviews* 3: 11-17, 1989.
- 50- van Hinsbergh VWM, Bertina RM, van Wijngaarden A, et al: Activated protein C decreases plasminogen activator-inhibitor activity in endothelial cell-conditioned Medium. *Blood* 65 (2): 444-451, 1985.
- 51- Aoki N, Moroi M, Sakata Y, et al: Abnormal plasminogen. A hereditary molecular abnormality found in a patient with recurrent thrombosis. *J Clin invest* 61: 1180-1195, 1978.
- 52- Hasegawa DK, Tyler BJ, Edson JR: Thrombotic disease in three families with inherited plasminogen deficiency. *Blood* 60: 213, 1982.
- 53- Davis RD, Picoff RC: Low plasminogen levels and liver disease. *Am J Clin Path* 59: 175-181, 1969.
- 54- Wiman B, Csemiezyk G, Marsk L, et al: The fast inhibitor of tissue plasminogen activator in plasma during pregnancy. *Throm Haemostas* 52 (2): 124-126, 1984.

- 55- Holvoet P, Cleemput H, Collen D: Assay of human tissue-type plasminogen activator (t-PA) with an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) based on three murine monoclonal antibodies to t-PA. *Thromb Haemost* 54: 684-687, 1985.
- 56- Booth NA, Walker E, Maughan R, et al: Plasminogen activator in normal subjects after exercise and venous occlusion: t-PA circulates as complexes with C₁-inhibitor and PAI-1. *Blood* 69: 1600-1604, 1987.
- 57- Lucore CL, Sobel BE: Interactions of tissue-type plasminogen activator with plasma inhibitors and their pharmacologic implications. *Circulation* 77 (3): 660-669, 1988.
- 58- Kruithof EKO, Gudinchet A, Bachmann F: Plasminogen activator inhibitor 1 and plasminogen activator inhibitor 2 in various disease states. *Thromb Haemost* 59: 7-12, 1988.
- 59- Kruithof EKO, Nicolosa G, Bachmann F: Plasminogen activator inhibitor 1: Development of a radioimmunoassay and observations on its plasma concentration during venous occlusion and after platelet aggregation. *Blood* 70 (5): 1645-1653, 1987.
- 60- Astrup T, Müllertz S: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. *Arch Biochem Biophys* 4: 346, 1952.
- 61- Juhan-Vague I, Moerman B, De Cock F, et al: Plasma levels of a specific inhibitor of tissue-type plasminogen activator (and urokinase) in normal and pathological conditions. *Thromb Res* 33: 523-530, 1984.

- 62- Nilsson IM, Ljungner IT, Tengborn L: Two different mechanisms in patients with venous thrombosis and defective fibrolysis: low concentration of plasminogen activator or increaseul concentration of plasminogen activator inhibitor. Br Med J 290: 1453-1456.
- 63- Paramo JA, Alfaro MJ, Rocha E: Post operative changes in the plasmatic levels of tissue-type plasminogen activator and its fast-acting inhibitors. Relationship to deep vein thrombosis and influence of prophlaxis. Thromb Haemost 54: 713-716.

