

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BEHÇET HASTALIĞINDA TROMBOSİT
AKTİVASYONU VE ENDOTEL HASARININ CİNSİYETE
GÖRE EŞ ZAMANLI DEĞERLENDİRİMİ

Dr. Banu KARA KIVANÇ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2015

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BEHÇET HASTALIĞINDA TROMBOSİT
AKTİVASYONU VE ENDOTEL HASARININ CİNSİYETE
GÖRE EŞ ZAMANLI DEĞERLENDİRİMİ

Dr. Banu KARA KIVANÇ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ

ESKİŞEHİR

2015

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**T.C.****ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ****TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Dr. Banu Kara KIVANÇ'a ait "Behçet Hastalığında Trombosit Aktivasyonu ve Endotel Hasarının Cinsiyete Göre Eş Zamanlı Değerlendirmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Timuçin KAŞİFOĞLU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Ediz DALKILIÇ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nunTarih veSayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enver İHTİYAR

Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve emek veren tüm hocalarıma teşekkür ederim. Tez çalışmalarımın her aşamasında rehberlik eden, beni esinleyen değerli hocam Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ'a, bilgi ve deneyimlerini paylaşan Prof. Dr. Timuçin KAŞİFOĞLU ve Doç. Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU'ya, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Prof. Dr. Meltem Olga AKAY'a ve Doç. Dr. Emel GÖNÜLLÜ'ye, tezin istatistiklerini yapan hocam Cengiz BAL'a ve ekibine, özveriyle çalışan Osmangazi Üniversitesi Hematoloji Laboratuvarı'na, emeği geçen asistan arkadaşlarıma, kan alma hemşirelerine katkılarından dolayı teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

Kıvanç Kara B. Behçet Hastalığında Trombosit Aktivasyonu ve Endotel Hasarının Cinslere Göre Eş Zamanlı Değerlendirmesi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2015. Behçet hastalığı (BH), trombozlarla seyreden nedeni tam olarak bilinmeyen vaskülitik bir hastalıktır. Damar tutulumu en sık genç erkeklerde görülmekte olup, mortalite ve morbiditeden sorumludur. Behçet hastalarındaki cinslere göre bu farklılığı Rotasyonel Tromboelastografi (ROTEM) ile araştırmayı amaçladık. Tromboz eğiliminin trombosit lökosit kompleksleri, aktive trombositler, endotel hasarı ilişkisini eş zamanlı değerlendirdik. Çalışmaya uluslararası sınıflandırma ölçütlerini karşılayan 126 Behçet hastası (K: 55, E: 71; yaş ort: 41± 9 yıl), 23 Behçet dışı vaskülit (BDV) olan olgu (K: 16, E: 7; yaş ort: 49±16 yıl), 8 vaskülit dışı nedenlerle trombüs gelişmiş (VDT) hasta (K: 3, E: 5; yaş ort: 55±12 yıl) ve 25 sağlıklı birey (SB) (K:11, E:14; yaş ort: 37,5 yıl) toplam 182 kişi alındı. Behçet hastaları arasında damar tutulumu, cinsiyet ve aktiviteye göre farklı alt gruplar oluşturuldu. Endotel hasarı von Willebrand antijeni (vWF Ag) ile değerlendirildi. Trombosit lökosit etkileşimleri (TLA, TMA, TNA) ve trombosit aktivasyonu (P62) flowsitometrik yöntemle, Koagülasyon eğilimi ROTEM ile değerlendirildi. BH grubunda, P62, TLA, TMA, TNA değerleri açısından istatistiksel farklılıklar gözlenmedi. BDV grubunun TMA değeri hem BH grubundan (p=0,011) hem de SB'lerden (p=0,046) yüksekti. vWF Ag düzeyi, erkek BH'larında kadın olanlara göre, aktif BH'larında inaktif olanlara göre daha yüksekti (p<0.003, p<0.01). ROTEM verileri incelendiğinde; BH'larında I-CFT, sağlıklı bireylere göre daha kısa bulunurken (p<0.01), I-MCF artmıştı (p<0.02). Ancak aynı ilişki inaktif dönemdeki kadın Behçet hastaları ile (n=33) sağlıklı kadın bireyler (n=11) arasında gözlenmedi. Erkek Behçet hastaları nontrombotik ve inaktif dönemlerin de bile olsa hem kadın Behçet hastalarına göre, hem de sağlıklı erkeklere göre pıhtılaşmaya daha eğilimlidirler. Farklı damar tutulumlarının farklı mekanizmalarla ortaya çıkabileceği düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, cinsiyet, tromboz

Destekleyen Kurumlar: Türkiye Romatoloji Derneği ile Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından 2013/203 proje numarası ile desteklenmiştir.

ABSTRACT

Kıvanç Kara B. Simultaneous Assessment of Platelet Activation in Behçet Disease and Endothelial Damage According to gender. Department of Internal Diseases of Medicine Faculty of Eskişehir Osmangazi University, Thesis for Specialty in Medicine, Eskişehir 2015. Behçet Disease (BD) is a vasculitic disease of unknown etiology with thrombosis. Vessel involvement is observed frequently in young males and it is responsible for of morbidity and mortality. We aimed at researching this difference in Behçet's disease patients according to gender with Rotational Thromboelastography (ROTEM). We simultaneously investigated the association of thrombosis tendency with thrombocyte-leukocyte complexes, active platelets and endothelium damage. The study was carried out with 182 people including 126 Behçet's disease patients meeting the criteria of international classification (F: 55, M: 71; average age: 41 ± 9 years), 23 non-Behçet vasculitis (NBV) case (F: 16, M: 7; average age: 49 ± 16 years), 8 patients who developed thrombus for reasons rather than vasculitis (F: 3, M: 5; average age: 55 ± 12 years) and 25 healthy individuals (F: 11, M: 14; average age: 37.5 years). Endothelium damage was assessed with vWF Ag. Thrombocyte-leucocyte interaction (TLA, TMA, TNA) and thrombocyte activation (P62) were assessed with flowcytometric method. In BD group, no statistical difference in terms of P62, TLA, TMA and TNA values was observed. VWF Ag level was higher in male patients than females; in active patients than inactive ones ($p < 0.003$, $p < 0.01$). ROTEM data were analysed, I-MCF raised ($p < 0.02$) whereas I-CFT in Behçet's disease patients was found shorter than in healthy individuals ($p < 0.01$). However, the same relation was not observed female patients in inactive period and healthy individuals. Even in nonthrombotic and inactive periods, male Behçet patients are more inclined to coagulation than both female Behçet patients and healthy males. It can be thought that different vessel involvements may come up with different mechanisms.

Keywords: Behçet's disease, gender, thrombosis

Supported by Turkey Rheumatology Association and Scientific Research Funding of Osmangazi University with the project number of 2013/203

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Behçet Hastalığı	4
2.1.1.Tanım	4
2.1.2.Epidemiyoloji	4
2.1.3.Etyoloji ve Patogenez	5
2.1.4.Tanı	8
2.1.5.Klinik Bulgular	10
2.1.6.Trombosit-Nötrofil, Trombosit-Monosit,Trombosit-Lenfosit Agregatları	18
2.1.7.Rotasyonel Tromboelastografi (ROTEM)	20
2.1.8.Von Willebrand Faktör Antijeni (VWF AG)	24
2.1.9.Fibrinojen	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1.Hasta Grubu	26
3.2.Kontrol Grubu	27

	Sayfa
3.3.Kan Örnekleri	28
3.4. P-selektin, Trombosit lenfosit, Trombosit nötrofil, Trombosit monosit agregatları Analizleri	28
3.5.Rotasyonel Tromboelastografi (ROTEM) Analizi	28
3.6.Konvansiyonel Koagülasyon Testleri	29
3.7.VWF Ag	29
3.8.İstatistiksel Analizler	30
4. BULGULAR	30
4.1.P-selektin (P62) ve Trombosit Lökosit Agregatlarının (TMA, TLA, TNA) Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması	36
4.2.ROTEM Parametrelerinin Değerlendirilmesi	39
4.3.Von Willebrand Antijeni Düzeylerinin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırma Analizleri	47
4.4.CRP, ESR, FİBRİNOJEN VE D-DİMER Düzeylerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırma ve Analizleri	49
4.5.Laboratuvar Sonuçlarının Korelasyon Analizleri	52
4.6.Laboratuvar Sonuçlarının Çoklu Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi	56
5.TARTIŞMA	59
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	69
KAYNAKLAR	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

aCL	Antikardiolipin Antikorları (Anticardiolipin Antibodies)
ADTBH	Akut damar tutulumlu Behçet hastalığı
AECA	Antiendotelial Hücre Antikoru (Antiendothelial Cell Antibody)
APC	Aktive Protein C (Activated Protein C)
APCR	Aktive Protein C Rezistansı (Activated Protein C Resistance)
AT	Antitrombin (Antithrombin)
BDV	Behçet Dışı Vaskülit
BH	Behçet Hastalığı
BT	Bilgisayarlı Tomografi (Computer Tomography)
CRP	C-Reaktif Protein (C-Reactive Protein)
DF	Doku Faktör (Tissue Factor)
FP A, B	Fibrinopeptid A,B (Fibrinopeptide A, B)
E-CT	EXTEM pıhtılaşma zamanı (EXTEM Clotting time)
E-CFT	EXTEM Pıhtı oluşum zamanı (EXTEM Clotting formation time)
E-MCF	EXTEM Maksimum pıhtı sertliği (EXTEM Maximum clot Firmness)
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı (Erythrocyte Sedimentation Rate)
GİS	Gastrointestinal Sistem
G20210A	Protrombin Mutasyonu (Prothrombin mutation)
HLA	Doku Uygunluğu Antijenleri (Human Leukocyte Antigens)
HSV	Herpes Simpleks Virüs
ICAM-1	İnterselüler Adezyon Molekülü-1 (Intercellular Adhesion

	Molecule-1)
Ig	İmmünglobulin (Immunoglobulin)
IFN	İnterferon (Interferon)
IL	İnterlökin (Interleukin)
IŞP	Isı Şok Proteinleri (Heat Shock Protein= HSP)
İ-CT	İNTEM Pıhtılaşma zamanı (İNTEM Clotting time)
İ-CFT	İNTEM Pıhtı oluşma zamanı (İNTEM Clotting formation time)
İEBH	İnaktif Erkek Behçet Hastaları
İKBH	İnaktif Kadın Behçet Hastaları
İ-MCF	İNTEM maksimum pıhtı sertliği (İNTEM Maximum clot firmness)
KDTBH	Kronik damar tutulumlu Behçet hastalığı
LFA	Lökosit fonksiyonu ilişkili antijen (Leucocyte function associated antigen)
MAC-1	Makrofaj-1 antijen (Macrophage 1 antigen)
MICA	Majör Histokompatibilite Kompleks zinciri Sınıf 1 ile ilişkili Gen A
MR	Manyetik Rezonans (Magnetic Resonance)
NK	Doğal Öldürücü Hücre (Naturel Killer Cell)
NTBH	Non trombotik Behçet hastalığı
PAF	Trombosit aktive edici faktör (Trombosit activating factor)
PAP	Plasmin-Alfa-2 Antiplasmin Kompleks (Plasmin-Alfa 2-Antiplasmin Complex)
PAI-1	Plasminojen Aktivatör İnhibitörü (Plasminogen Activator

	İnhibitor)
PSGL	P-selektin glikoprotein ligantı (P-selectin glycoprotein ligand)
ROTEM	Rotasyonel Tromboelastografi (Rotational Thromboelastometry)
SB	Sağlıklı Birey
SE	Sağlıklı Erkek
SK	Sağlıklı Kadın
TEG	Tromboelastografi (Thromboelastography)
TFPI	Doku Faktör Yol İnhibitörü (Tissue Factor Pathway Inhibitor)
Th	Yardımcı T Lenfosit Hücresi (T Helper)
TLA	Trombosit lenfosit agregatı (Trombosit lymphocyte aggregate)
TMA	Trombosit monosit agregatı (Trombosit monocyte aggregate)
TNA	Trombosit nötrofil agregatı (Trombosit neutrophil aggregate)
TNF	Tümör Nekroz Faktör (Tumour Necrosis Factor)
t-PA	Doku Plasminojen Aktivatörü (Tissue Plasminogen Activator)
VDT	Vaskülit Dışı Trombus
vWF	von Willebrand Faktör (von Willebrand Factor)
vWF Ag	von Willebrand Factor Antijeni (von Willebrand Factor Antigen)

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Koagülasyon Mekanizması	16
2.2. Trombosit Lökosit Etkileşimleri	20
2.3. Rotem Sistemi	21
2.4. Normal Rotasyonel Tromboelastogram Grafiği	22
2.5. VWF ve Trombogenez	24
4.1. Gruplara Göre I-CFT Değerleri	46
4.2. Gruplara Göre I-MCF Değerleri	46
4.3. Gruplara Göre E-CFT Değerleri	47
4.4. Gruplara Göre E-MCF Değerleri	47
4.5. BH'nda Damar Tutulumu ve Cinsiyete Göre VWF Ag Değerleri	49
4.6. BH 'nda Aktivite Cinsiyet Fibrinojen İlişkisi	52
4.7. Fibrinojen ile CRP, Trombosit, VWF Ag Korelasyonu	54
4.8. E-CFT İle Fibrinojen, CRP, ESR, Trombosit Korelasyonu	55
4.9. I-CFT İle Fibrinojen, CRP, Trombosit, ESR Korelasyonu	55
4.10. I-MCF İle Fibrinojen, CRP, Trombosit, ESR Korelasyonu	56

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. TEG ve ROTEM Parametreleri	23
4.1. Gruplara Göre Yaş Ve Cinsiyet Dağılımı	31
4.2. BH'nın Damar Tutulumuna Göre İmmün Supresif Kullanımı ve Aktivite Oranları	32
4.3. BH'nın Damar Tutulumuna Göre Alt Gruplarında Klinik Özellikler	33
4.4. BH'nın Cinsiyete Göre Alt Gruplarında Klinik Bulgular	34
4.5. BH'nın Aktiviteye Göre Alt Gruplarında Klinik Bulgular	35
4.6. BH'nda Aktiviteye Göre Alt Gruplarında İmmün Supresif, Kolşisin Kullanımı ve Cinsiyet Oranları	35
4.7. BH'nın Cinsiyete Göre Alt Gruplarında Mikroagregat ve P62 Değerleri	36
4.8. BH'nın Aktiviteye Göre Alt Gruplarında Mikroagregat ve P62 Değerleri	36
4.9. BH'nın Damar Gruplarına Göre Alt Gruplarında Mikroagregat ve P62 Değerleri	37
4.10. P-selektin Ve Mikroagregatların (TMA, TNA, TLA) Gruplar Arası Karşılaştırması	38
4.11. Cinsiyete Göre Ayrılmış BH Alt Gruplarında ROTEM Verileri	39
4.12. İEBH ve SE Arasında ROTEM Verileri Karşılaştırması	40
4.13. İKBH ve SK Arasında ROTEM Verileri Karşılaştırması	40
4.14. Aktif ve İnaktif BH'nın Grup İçi Karşılaştırmaları	41
4.15. BH Damar Tutulumuna Göre Alt Gruplarında İNTEM ROTEM Verileri	42
4.16. NTBH Grubunda Aktiviteye Göre ROTEM Verileri	43
4.17. Tüm Gruplar Arasında ROTEM İNTEM Parametreleri Karşılaştırması	44
4.18. Tüm Gruplar Arasında ROTEM EXTEM Parametreleri Karşılaştırılması	45

	Sayfa
4.19. BH'nda Cinsiyet ve Aktiviteye Göre VWF Ag Değerleri	48
4.20. BH'nın Damar Gruplarına Göre VWF Ag Karşılaştırmaları	49
4.21. Gruplar Arası VWF Ag Düzeyleri	50
4.22. BH Cinsiyete Göre Alt Gruplarında CRP, ESR, Fibrinojen ve D-Dimer	51
4.23. BH Damar Tutulumuna Göre Alt Gruplarında Akut Faz Reaktanları ve D-Dimer Değerleri	53
4.24. ADTBH'nda I-CFT, I-MCF İçin Regresyon Modeli	59

1.GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH), ağız içi ve cinsel bölge yaraları dışında her organı etkileme özelliğine sahip vaskülitik bir hastalıktır. Küçük venüllerden büyük çaplı venlere ve arterlere kadar tüm damarları tutma özelliğine sahiptir. Behçet hastalarının %25-30' unda damar tutulumu gözlenmektedir (1, 2). Sağlıklı kontrollere göre tromboz gelişme olasılığı 14 kat daha sıktır (3). Diğer tip vaskülitlerden farklı olarak vasküler tutulumda tromboz sıklıkla eşlik etmektedir. Behçet hastalığındaki mortaliteden sorumlu olan en önemli faktör damar tutulumudur (3). Damar tutulumu sıklıkla genç erkek hasta grubunda görülmektedir (4). Trombotik damar tutulumunun erkek hastalarda niçin daha sık görüldüğü çok iyi bilinmemektedir. Tromboza yol açan temel mekanizma/lar net olarak bilinmese de endotel hasarının sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (5). Bunun yanında fibrinolitik sistemle ilgili bozukluklar veya trombosit aktivasyonunun sorumlu olduğunu ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (6).

Von Willebrand Faktör antijeni (vWF Ag), damar endotel hasarının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. BH'nda vWF'ün damar endotel hasarının bir sonucu olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (7). Beyan ve ark. ise endotel hasarından ziyade hastalık aktivasyonunun bir sonucu olarak vWF-Ag'nin yükselmiş olabileceğini ileri sürmüştür (8). Son yıllarda BH'nda trombosit aktivasyonun damar tutulumunda rolü olup olmadığını araştıran küçük olgu serili çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin Akar ve ark. ADP ile uyarımdan sonra, bir trombosit aktivasyon göstergesi olan CD62P ve aktive Glikoprotein IIb-IIIa (GP IIb-IIIa) reseptör düzeyini değerlendirmişlerdir (9). CD62P düzeyinin normal kontrolden farklı olduğunu gösteremeseler de GP IIb-IIIa düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Tunç ve ark. ise PAF düzeylerinin ve P selektin (CD62P) düzeylerinin trombotik durumu olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (10). Öteden beri inflamasyon ile tromboz arasında yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir. Trombosit-Nötrofil Agregatları (TNA), Trombosit-Monosit Agregatları (TMA) ve Trombosit-Lenfosit Agregatları (TLA) ile trombotik olaylar arasında yakın bir ilişki olduğu diğer hastalık gruplarında gösterilmiştir (11). Trombosit-monosit etkileşimi monosit

kökenli doku faktörünün oluşumunu kolaylaştırarak protrombotik bir duruma yol açabilmektedir. Buradan hareketle Pamuk ve ark. trombozu olan BH'nda, TMA ve TNA düzeylerinin trombozu olmayan Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Trombozu olanlarda özellikle TMA'nın yükselmiş olduğu gösterilmiştir (12).

Sonuç olarak, BH'ndaki trombozun gelişiminde pıhtılaşma sisteminde düzenleyici rol oynayan faktörlerin tek tek rolü olduğu ileri sürülebilir. Bu konuda yapılan çalışmaların geneline bakıldığında, küçük olgu serilerinde yapıldığı ve olası mekanizmaların sadece bir parçasını değerlendirmeye alan çalışmalardan oluştuğu gözlenmektedir. Bu nedenle bu değerlendirmeleri daha fazla hasta sayısı ile yapmak, hem endotel hasarını gösteren hem de trombosit aktivasyonunu yansıtan parametreleri aynı hasta grubunda çalışmak çok daha anlamlı olacaktır. Yukarıdaki değişkenleri inflamasyon-tromboz ilişkisini de ortaya koyabilecek TMA, TNA ve TLA ile birleştirmek, bunların sonuçlarını, kadın ve erkek hastalar arasında karşılaştırmak hem tromboz gelişim mekanizmalarını ortaya koymada işe yarayacak hem de trombozların neden erkek hastalarda daha sık görüldüğünü açıklamaya yardımcı olabilecektir. Behçet hastalarında nötrofil ve trombosit fonksiyonlarının cinslere ve yaşa göre farklılığını ortaya koyan benzer çalışmalar mevcuttur (13). Bu çalışmada, özellikle trombozu olmayan erkek hastalarda kadın hastalara göre yukarıda belirtilen parametrelerde değişiklik olup olmadığı test edilecektir. Temel hipotez, erkek hastalarda subklinik bir endotel hasarı ve /veya trombosit aktivasyonu olabileceği üzerine kurulmuştur.

Koagülasyon profilini ayrıntılı değerlendirme olanağı veren bir test olan rotasyonel tromboelastogram (ROTEM) ile prokoagülan durumları ortaya koymada da başarılı sonuçlar elde edilmiştir (14, 15). BH'nda tromboz eğilimini, endotel disfonksiyonu ve fibrinolitik sistem ile ilişkisini ROTEM'le değerlendiren çalışmalar mevcuttur (16).

Biz bu çalışmada, hemostaz yolağının intrinsik ve ekstrinsik basamaklarını ROTEM İNTEM ve EXTEM parametreleri ile değerlendirdik. Prokoagülasyonun yönünü tayin edip aktive trombositlerle, lökosit etkileşimleri ve endotel disfonksiyonu-

nun ilişkisini araştırdık. Prokoagulan durumlarda, diğer vaskülitik hastalıkların davranışını, laboratuvar ve klinik verilerin korelasyonunu anlamaya çalıştık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Behçet Hastalığı

2.1.1 Tanım

BH, ilk kez 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından, göz inflamasyonu, oral ve genital ülserden oluşan klasik triad olarak tanımlanan; etyolojisi bilinmeyen, sistemik, vaskülitik bir hastalıktır (17). BH'nda mukokutanöz tutulumun yanısıra eklemler, vasküler sistem, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi gibi diğer sistem tutulumları da görülebilmektedir (18). En sık başlangıç, hayatın 2.ve 3.dekadında görülmektedir. Az sayıda pediatrik olgular bildirilmiştir (19). 50 yaşın üzerinde başlangıç beklenmez (20). Cinsiyet oranları coğrafik farklılık gösterir. Erkek ve kadın oranı, Kuzey Avrupa ve Japonya'da eşit iken, bazı Akdeniz ülkelerinde ve Orta Doğu'da 1,5-5/1'dir (1, 20). Erken başlangıçlı erkeklerde hastalık daha ciddi seyretmektedir (19).

BH, her cins ve büyüklükteki damarları etkileyebilmektedir. Klinik bulguların, küçük damar vaskülitine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (21). Pek çok organ tutulumuna ait yapılan biyopsilerde vaskülit varlığı doğrulanmaktadır ancak vaskülitte ait spesifik bir histopatolojik özellik tanımlanmamıştır (22).

2.1.2 Epidemiyoloji

BH dağılımı ipek yolu olarak bilinen Türkiye, İran, Japonya, Kore ve orta doğu ülkeleri boyunca kümelenme göstermektedir. En yüksek prevalans Türkiye'den bildirilmiştir Prevalans oranları, Türkiye'de 42/10.000, 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. Özellikle Orta Doğu'da olmak üzere ailesel vakalar da bildirilmiştir (23-26).

2.1.3.Etyoloji ve Patogenez

Genetik, çevresel, immünolojik, enfeksiyöz nedenler suçlanmakla beraber kompleks genetik bir zeminde enfeksiyöz bir ajan tarafından tetiklenen yoğun inflamatuvar yanıtla ilgili olduğu görüşü kabul edilmektedir (23).

Genetik Özellikler

Birçok hasta sporadiktir ancak kalıtsal geçişlerdeki bazı belirginlikler spesifik gen mutasyonlarına bağlı olabilir (24). Bilinen en güçlü ilişki 6.kromozomda bulunan Human Lökosit Antijeni (HLA) B51 aleli ile gösterilmiştir. İpek yolu bölgesindeki Behçet hastalarında güçlü ilişki gösterilmişken, batı ülkelerinde yaşayanlarda bu ilişki zayıftır (25). Yunanlılarda özellikle HLA-B5101, Avrupa'da ise HLA-B5101 ve HLA-B5108 alelleri önemlidir (25, 26). Almanya'da yaşayan Türklerde hastalık prevalansı 77/100.000 ile o coğrafik bölgenin oranlarına kıyasla yine de yüksek kalmaktadır (27).

Son yıllarda majör histokompatibilite kompleks sınıf 1 ilişkili genin (MICA) BH'nda azalmış T hücreleri ile ilişkisi gösterilmiştir (28). HLA B5, MICA gibi Natural Killer (NK), CD 8, regülatör T Hücreleri üzerindeki reseptörlerle etkileşerek ekspresyonlarını artırır (29). Bir başka hipotez, HLA B5'in KIR reseptörleri ile etkileşerek inflamatuvar hücreleri artırdığı yönündedir (30). Tümör Nekroz Faktör (TNF), MEFV, İnterselüler Adezyon Molekülü 1 (ICAM 1), TLR4 gibi Non HLA ilişkili gen polimorfizmleri gösterilmiştir (31-36). Bu polimorfizmlerin hiçbirinin hastalığa spesifik olmayıp, hastalığa spesifik bir inflamatuvar yanıtla yol açtığı düşünülmektedir.

Enfeksiyöz Etyoloji

BH'nın ilk ve en sık bulgusunun oral mukozadan başlaması, dental işlemlerden sonra oral aftların ve hastalık şiddetinin artması oral mikroflora ile ilişkisini düşündürmektedir (37). Streptokokların immün hiperreaktiviteye yol açtığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (38). Son zamanlarda streptokok ilişkili BES-1 gen derivasyonunun ısı şok proteini 60 (İŞP 60) ve retinal protein Brn3b ile homolog olduğu ve

BH'nda mononükleer hücrelerden Th1 tip sitokin salınımını indüklediği gösterilmiştir (39). Diğer taraftan püstüler cilt lezyonları steril olmayıp, S.Aereus, Propionibacterium Acnes, Koagülaz Negatif Stafilokok, E.Coli ve Prevotella, BH lezyonlarından üretilmiştir (40).

Prof. Dr. Hulusi Behçet, lezyonlarda inklüzyon cisimciği görmesi nedeni ile orjinal makalesinde viral etyoloji üzerinde durmuştur (17, 41). Serum anti Herpes Simpleks Virüs 1 (HSV-1) antikoru kontrol gurubuna göre yüksek saptanmış HSV-1'e karşı sitotoksik T hücre aktivitesi rapor edilmiştir (23). Suçlanan enfeksiyöz ajanlardan hiçbirinin BH ile direk ilişkisi gösterilememiştir. Yaygın görüş viral ve bakteriyel ajanların doğrudan hastalığa neden olmadığı, yapısal moleküllerinin çapraz reaksiyona ve immün düzensizliklere yol açtığıdır (42).

Isı Şok Proteinleri

Isı şok proteinleri (IŞP), ökaryotik hücrelerde çeşitli stres durumlarında sentezlenen moleküllerdir. Mikroorganizmalardaki IŞP'ne karşı gelişen antikorum, Behçet hastalarında çapraz otoimmün reaksiyona neden olduğunu gösterilmektedir. Mikrobiyal ve insan IŞP aminoasitlerinin dizilimleri arasında belirgin bir benzerlik vardır (43). BH etyolojisinde suçlanan 4 streptokok suşunda da 65 KD ağırlıklı IŞP gösterilmiştir (44). IŞP 60'ın BH'nda eritema nodozum benzeri lezyon ve mukokutanöz ülserler gibi aktif deri lezyonlarında epidermal bölgede yoğun bir şekilde eksprese olduğu bilinmektedir (45). IŞP 60 dışında çeşitli dokulardan salgılanan bir stres proteini olan alfa beta kristalin etyolojide suçlanmıştır. Yapılan araştırmalarda parankimal beyin tutulumu olan Behçet hastalarında serebrospinal sıvı ve serumda alfa beta kristalin antikoru yüksek bulunmuştur ve etyolojide etkili olduğu düşünülmüştür (46).

Nötrofil Aktivasyonu

Nötrofiller, immün cevabın başlamasında rol oynayan matur hücrelerdir (23). Tipik BH lezyonlarından hipopiyon, püstül, paterji reaksiyonlarının histopatolojik incelemesinde damar duvarında fibrin depozitleri, nötrofil infiltrasyonu, mononükleer

hücre infiltrasyonu ve perivasküler lenfositlerin eşlik ettiği küçük damar vaskülitini göstermiştir (47). BH'nda nötrofil aktivasyon ve fonksiyonunda artış, süperoksit üretimi, fagositoz ve kemotaksiste azalma saptanmıştır (48, 49). Ayrıca periferik lökositlerde L-selektin, MAC-1, CD44 gibi lökosit adezyon molekülleri gösterilmiş, bu moleküllerin lökosit adezyonu ve kemotaksis kaskadına katkı sağladığı düşünülmüştür (50).

HLA B51 pozitifliği nötrofil hiperfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (49). Nötrofil apoptozunda azalma saptanmış, erkek cinsiyetle ve ciddi hastalıkla ilişkilendirilmiştir (13). BH'nın diğer bir karakteristik özelliği olan vasküler endotel, hasarlanma da nötrofillere karşı diğer bir stimülatördür (51).

Otoenflamasyon ve BH

Son yıllarda BH, atak ve remisyonlarla seyretmesi, epidemiyolojik özellikler göstermesi, nötrofil aracılığı ile immün sistem aktivasyonu saptanması, cilt ve eklem bulgularının sekel bırakmaması gibi nedenlerle otoenflamatuvar hastalık grubunda değerlendirilmesi görüşü ileri sürülmüştür. Ailevi Akdeniz Ateşinde hastalıkla ilişkilendirilen MEVİF geni marenostin/pirin proteinini kodlar. MEVİF mutasyonları sıklığı BH'nda ciddi hastalık ve damar tutulumunda yüksek saptanmıştır (52).

Hücrel ve Humoral İmmünite

Behçet hastalığında Th1 sitokin profili dominanttır. Periferik kanda IL-2 ve IFN- γ yüksektir ve hastalık aktivitesi ile paralellik gösterir (53). CD4 + ve CD25+ T regülatör hücreler, Behçet hastalarında oküler ataktan önce düşük seviyelerde saptanmıştır (54). Hamzaoui ve ark. regülatör T hücre aktivitelerinin hasarlı dokuda etkisiz olduğunu göstermişlerdir (55).

BH klasik otoimmün hastalık özelliklerini göstermemekle beraber, spontan immünglobülin (Ig) sekresyonunda artma, anti endotelyal hücre antikoru, Ig M, Alfa enolaz, alfa tropomiyozin, anti kardiolipin (acl) otoantikorlarında gösterilmiştir (23).

Total B hücre sayısı normal olmasına rağmen, B hücre aktivasyonu belirleyicisi CD45RO ekspresyonunda artış saptanmıştır (56). BH'nda B hücre

sayısında değişiklik olmadan fonksiyon artışı, onu klasik otoimmün hastalıklardan farklı kılar. Kliniğın bilinmeyen zayıf bir eksternal uyarı ile geliştiği düşünölmektedir (57).

Monosit Fonksiyonları

Monositler, dolaşımdaki bazı sitokinlerin ana kaynağıdır. İn vitro olarak BH'nda aktive monositlerin, nötrofillerin endotel adezyonunu artırdıkları gösterilmiştir. Kronik inflamasyon dönemindeki patogeneze den ve proinflamatuvar sitokin salınımından sorumlu tutulmaktadır (58) .

Cinsiyet ve Hastalık Seyri

Son yıllarda hastalığın erkeklerde daha şiddetli seyrettiği, vasköler, nörolojik ve pulmoner tutulum sıklığının ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Erkek olgularda püstöler lezyonlar, oköler bulgular, vasköler lezyonlar, nörolojik tutulum, pulmoner tutulum ve tromboflebit daha sık ve şiddetli seyrederken, kadın olgularda genital ülser, eritema nodozum ve artralji daha sık görölmektedir (59, 60). Testosteronun nötrofil fonksiyonlarını artırdığı düşünölmektedir (61). Östrojenin ise endotelde bulunan östrojen reseptörleri aracılığı ile E-Selektin ve IL-6 gen ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (62). Kadınlarda tablonun ve damar tutulumunun hafif seyretmesi bu nedenlerle açıklanabilir.

Gebelik

Gebelik, hastalık aktivitesini etkilemez. Düşük veya diğer gebelik komplikasyonlarının sıklığında artış yoktur (63).

2.1.4.Tanı

BH'nın tanısı öykü ve fizik muayene ile konur. Günümüzde 1990 yılında Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu'nun tanımladığı tanı kriterleri kullanılmaktadır (64). Kriterler içinde epididimit ve organ tutulumunun yer

almaması, oral aftın olmadığı %3 lük bir hasta grubunun mevcudiyeti handikapları arasındadır.

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.

Tanı için kullanılan diğer bir sınıflamada 1987 yılında Japon Araştırma Komitesinin hazırladığı tanı kriterlerinden oluşan bir sınıflamadır. Bu kriterler aşağıda belirtilmiştir (65).

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 hikâyesinin 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) Santral sinir sistemi semptomları.

Tanı

- Komplet: Dört majör özellik.
- İnkomplet: Üç majör özellik veya

İki majör + iki minör özellik veya tipik oküler semptom + bir majör özellik veya iki minör özellik.

2.1.5.Klinik Bulgular

BH ilk tanımlandığı gibi bir triad değil, inflamatuvar vaskülitik bir hastalıktır (3).

➤ Oral Ülserler

Oral ülserler, hastaların %97'sinde görülür. En sık görülen başlangıç bulgusudur (3). Uluslararası Çalışma Grubu majör tanı kriterlerine göre oral aft olmadan BH tanısı konulamaz (64). Majör ülserler, 1 cm'den büyük ülserlerdir skatris bırakarak iyileşirler. Minör ülserler en sık görülen lezyonlar olup 1cm'den küçüktürler. Herpetiform ülserler nadir görülür. Birleşme eğiliminde 10-100 adet olabilen ülserlerdir (66).

➤ Genital Ülserler

Olguların %60-80'inde görülür (66). Kadınlarda vulva, vagen, servikste, erkeklerde prepisyum ve skrotumda yerleşirler (67). Peniste sık görülmez. Erkeklerde daha ağırlı ve skar bırakma eğilimindedir (1).

➤ **Deri Lezyonları**

Hastaların %80'inde rastlanır. Deri lezyonları, eritema nodozum benzeri lezyonlar ve akneiform lezyonlar olarak iki tipte görülür (68).

- 1) Eritema nodozum benzeri lezyonlar: Yüzeysel tromboflebit veya eritema nodozum benzeri fındık büyüklüğünde ağrılı lezyonlar olarak karşımıza çıkarlar. Eritema nodozum en sık alt ekstremitelerde görülmekle beraber üst ekstremitelerde ve boyunda yerleşebilir.
- 2) Akneiform lezyonlar: Akne veya folikülite benzer papül halinde başlayıp 48 saat içinde püstüle dönen etrafında halo olabilen lezyonlardır.
- 3) Diğer lezyonlar: Palpabl purpura ile seyreden lökositoklastik vaskülit, nekrotizan vaskülit ve sweet sendromu, eritema multiforme, subungual infarktlar, hemorajik büller, ekstragenital ülserler BH'nda görülen diğer lezyonlardır (66, 67, 69).

➤ **Göz Bulguları**

Göz tutulumu % 40-70 oranında bildirilmiştir (67). Çoğunlukla çift taraflı tutulur. Hipopiyon, posterior üveit, vitreusda depozitler, retinal vaskülit, koroidit, papil ödemi, korneal ülserler, optik atrofi ve arterit şeklinde görülebilir. Görme kaybı önemli bir morbidite nedenidir (69, 70).

➤ **Pozitif Paterji Testi**

Hastaların %40'ında alevlenme döneminde pozitifdir (71). Uluslararası Behçet Çalışma Grubu tarafından sensitivitesi %58, spesivitesi %90 olarak bildirilmiştir (72). Travmaya karşı inflamatuvar bir reaksiyondur. Akdeniz ülkeleri ve Japonya'da yüksek oranda saptanırken, Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de pozitifliği nadir olduğundan düşük tanısal değer taşır (73). 20-22 gauge'lik steril bir iğne ön kol fleksör bölgesine oblik olarak batırılarak 24-48 saat sonra okunur. Doktor tarafından gözlenen 2 mm'den büyük eritem, papül veya steril püstül pozitif olarak kabul edilir (74). Paterji pozitifliği sağlıklı kişilerde, spondiloartropatilerde, rekürren aftöz stomatit, Eritema Elevatum Diutinum, Sweet Sendromu, Piyoderma Gangrenozum, üveit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, Herpes Genitalis ve Romatoid Artrit gibi hastalıklarda, interferon (IFN) ile tedavi edilen Kronik Myeloid Lösemili olgularda bildirilmiştir (75).

➤ **Nörolojik Tutulum**

Santral sinir sistemi tutulumları nörobeçet olarak adlandırılır. Vakaların %5' ini oluşturur (1). Tutulum tipine göre ikiye ayrılır. Parankimal tutulum vakaların %82' sini oluşturur kötü prognozla ilişkilidir. Bazal ganglion, beyin sapı, diensefalik yapılar gibi parankim dokular etkilenir. Non parankimal tutulum büyük arter tıkanmaları, anevrizma, hemoraji gibi damar tutulumu ile ilişkili olduğundan vasküler BH olarak tanımlanabilir (76). Nörobeçet tutulumunda karakteristik olarak duyuşal bozukluk gözlenmez. Psikiyatrik bozukluklar eşlik edebilir (77). BOS incelemelerinde artmış protein IgG seviyeleri polimorfonükleer lökosit ve lenfosit artışı ile karakterize pleositoz saptanabilmektedir (92). Manyetik Rezonans (MR) ve (Bilgisayar Tomografi) BT nörolojik lezyonların belirlenmesinde kullanılmaktadır. Beyin sapı, bazal ganglionlar, beyin beyaz cevherinde T2 ağırlıklı MR görüntülerinde çok sayıda yüksek dansiteli fokal lezyonlar bulunması tipiktir (78).

➤ **Eklem Tutulumu**

BH' nda %40-70 arasında bildirilmiştir (79). Monoartiküler veya oligoartiküler tiptedir. Sinovyal sıvı enflamatuvar karakterdedir. Tutulan eklemdede şişlik ve ısı artışı olmakla beraber eritem yoktur. Artrit erezyon ve deformiteye yol açmaz (80, 81). En sık dizler, ayak bilekleri el bilekleri etkilenir. Sakroileit görülebilir (82). Eklem sıvısındaki laktik dehidrogenaz (LDH) ve protein düzeyleri ise osteoartritli hastalara oranla daha yüksektir (83).

➤ **Gastrointestinal Sistem Tutulumu**

Gastrointestinal Sistem (GİS) tutulumu sıklığı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Japonya ve Kore'de prevalansı %15-45 Türkiye'de ve İsrail'de %0-5 olarak rapor edilmiştir. Ağızdan anüse kadar tüm GİS'te tutulum olabilir (84). Ağrı, perforasyon obstrüksiyon gibi komplikasyonlar gelişebilir (85). Karaciğer tutulumu ise en sık Budd-Chiari sendromu şeklindedir ve hastaların %3,2'sinde görülür (86).

➤ **Genitoüriner Sistem Tutulumu**

Böbrek tutulumu amiloidoz, glomerulonefrit ve renovasküler tutulum şeklinde ortaya çıkabilir (87). Erkeklerde siktir ve genellikle damar tutulumu ile

birliktedir (88). Oldukça nadir olmak üzere Behçet hastalarında üretrit, orşit, epididimit ve sistit görülebilmektedir(89).

➤ **Akciğer ve kardiyak tutulum**

Pulmoner arter anevrizması, arteriyel ve venöz tromboz, pulmoner infarkt, pnömoni, plörezi ve bronşiolitis obliterans temel patolojilerdir (90). Akciğer tutulumu %1-18 arasında bildirilmiş olup kötü prognostik kriterdir. Pulmoner vasküler yapılarda tromboz, emboliye nazaran daha siktir (91). Kardiyak 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 (92).

➤ **Vasküler Tutulum**

Vasküler sistem tutulumu BH'nın klinik varyantlarından biri olarak görülebilir (93). Trombotik komplikasyonlar farklı kaynaklarda %25-30 oranında bildirilmektedir (1). Venöz oklüzyon, arteryel oklüzyon ve anevrizma oluşumu gibi üç temel klinik tablo ile seyredebilir. Venöz tutulum %88, arteryel tutulum ise %12 oranında bildirilmektedir (93). Arteryel ve venöz tutulum birlikteliği nadir değildir ve mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindedir (94).

Alt ekstremitelerde görülen derin ven trombozu vasküler tutulumun en sık rastlanılan şeklidir. Trombozdan en fazla etkilenen büyük damarlar ise vena kava superiordur (95). Erkeklerde kadınlardan daha fazla bildirilmiştir (96).

Yapılan bir çalışmada hastaların %74,6'sında ilk vasküler tutulumun hastalığın başlangıcının ilk 5 yılı içinde olduğu gösterilmiştir (97).

➤ **Vasküler Sistem**

Endotel

Virchow triadına göre; vasküler tromboz oluşumu için damar duvarında hasar, kan akımında değişiklikler ve hiperkoagülabilitate tek başına veya birlikte gereklidir (98).

Endotele karşı nonlitik antikorlar vasküler ve nonvasküler Behçet hastalarında gösterilmiştir. Bu antikorlar endotel hücreleri üzerindeki ICAM-1 ekspresyonunu artırarak sinyal kaskadını aktifler. Ancak bu antikorların antijenik ortamın nedeni mi yoksa sonucumu olduğu tartışmalıdır (99).

BH prekoagülan bir durumdur Trombotik komplikasyonlar farklı kaynaklarda %25-30 oranında bildirilmektedir (2). İnflamatuar endotel hasarı trombozun önemli bir nedeni olarak görülür (6). BH'nda endotel aktivasyonunu gösteren endotel kaynaklı vWF, endotel hücre hasarını gösteren çözünür trombomodülün düzeyleri ve aktif endotelden salınan E-selektin düzeylerinde artış saptanmış, vasküler hasarla ilişkilendirilmiştir (7, 16, 100). Korkmaz ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada sigara içen Behçet hastalarında homosistein düzeyi yüksekliği gösterilmiş, endotel disfonksiyonu suçlanmıştır (101).

Hemostaz

Hemostaz, kanın damar içinde akışkanlığını sağlayan sistemdir. 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 (102).

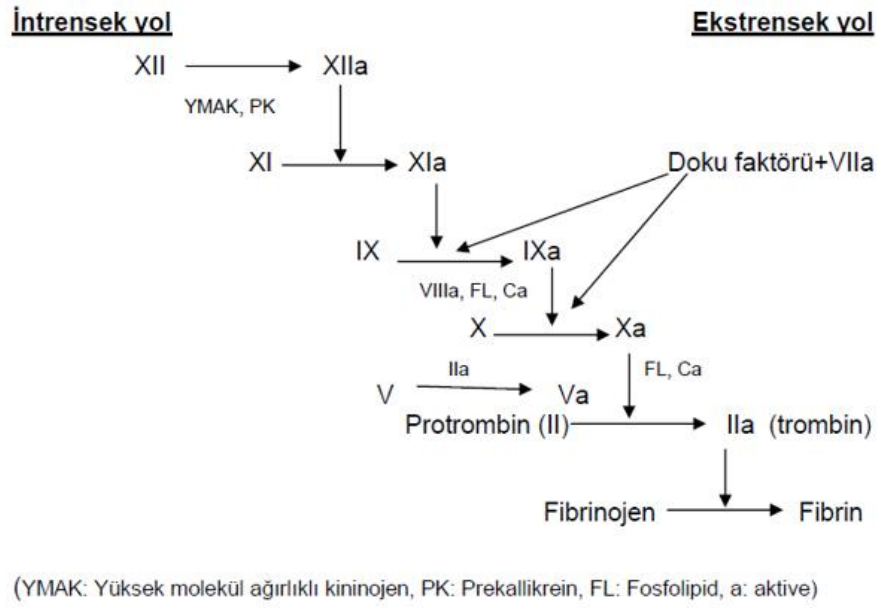
Hemostaz ile koagülasyon zaman zaman aynı anlamda kullanılmaktaysa da koagülasyon hemostazın sadece bir fazıdır. Hemostaz mekanizmasının üç önemli komponenti; vasküler yapılar, fibrinolitik sistem ve koagülasyon sistemi ile trombositlerdir (102, 103).

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, intrinsek ve ekstrinsek olmak üzere iki ayrı reaksiyon dizisi tarafından sağlanabilir (105).

Intrinsek pıhtılaşma sistemi: Bu sistemde pıhtılaşma, dolaşan kanda mevcut olan yani intrinsek komponentler ile meydana gelir. Faktör XII'nin yabancı bir yüzey ile teması sonucu aktif hale geçmesi ile intrinsek pıhtılaşma başlar. Cam ve ellajik asit gibi güçlü negatif yüklü yüzeyler faktör XII'yi aktive etme yeteneğindedirler. Faktör XII'nin başlattığı kaskat sonucunda faktör X'un 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, plasminojen ve protein C'nin aktivasyonunu sağlamaktır (105).

Ekstrinsek pıhtılaşma sistemi: Bu sistemde kanda da bulunduğu ancak son yıllarda anlaşılan ekstrinsek 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 intrinsek sistemdekine aynısıdır.



Şekil 2.1. Koagülasyon Mekanizması

BH'nda spesifik bir koagülasyon defekti gösterilememiştir (104). Bununla beraber tromboz olsun olmasın koagülasyon ve fibrinolitik sistem yollarının aktive oldukları gösterilmiştir. Trombin-antitrombin 3 kompleksinin (TAT) artmış düzeyleri bu aktivasyondan sorumlu tutulmaktadır (16). Plazmin-alfa2-antiplazmin kompleksi (PAP) azalmış fibrinolitik aktiviteye işaret edebilir. BH'nda artmış trombin yapımı ile ilişkilendirilmiştir. Ancak doku plazminojen aktivatörü (tPA) ile ilgili sonuçlar çelişkilidir (105, 106). TPA'nın indüklediği fibrinolizin yeni ve potent bir inhibitörü olan fibrinoliz inhibitörü trombinle aktive edilebilir fibrinoliz inhibitörü (TAFI), plazmin oluşumunu azaltarak tromboz gelişmesine yatkınlık yaratan bir enzimdir. TAFI plazma düzeyinin trombozu olan ile trombozu olmayan alt gruplar arasında fark olmadan tüm Behçet hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğunu gösterir çalışmalar mevcuttur. Bu durum ise BH'nda yeniden trombotik bir eğilim ile sonuçlanan pıhtının lizisini zayıflatmaktadır (6).

Behçet hastalarında kanama, pıhtılaşma, protrombin zamanı normaldir. Sadece akut faz yanıtı gibi davranabilen faktör VIII ve fibrinojen düzeylerinde artış tespit edilmiştir (107).

Venöz tromboz ile ilişkili olan ve en sık görülen kalıtsal koagülasyon bozukluğu olarak aktive protein C direnci tanımlanmıştır. Protein C, S, antitrombin 3 (AT-3), F V leiden, protrombin 20210A mutasyonlarının artmış oranda görülmesi BH' ndaki pretrombotik durumla ilişkilendirilmiştir (108, 109). Ancak sonuçlar tartışmalıdır. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada tekrarlayan trombüslerle trombofilik faktörlerin defektlerinin ilişkisi araştırılmış, korelasyon saptanmıştır (110). BH'nda artmış plazma homosistein düzeyi, vasküler oklusif hastalık kaskatına neden olabilmektedir (111).

İnflamatuvar Vasküler Hasar

Son yıllarda inflamasyonun trombotik komplikasyonlarda önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur. Vasküler endotel hücre, bazal membran ve matriks komponentlerindeki hasar endotel aracılıklı nötrofil bağımlı ve bağımsız bir dizi mekanizma ile gerçekleşir.

Nötrofil bağımlı mekanizma ile nötrofil uyarını olan forbol miristat asetat ile aktive olan nötrofiller endotel hücre katmanlarına zarar verebilir. Aktivasyonla nötrofil yüzey adezyon proteinleri CD11a/CD18 (Mac-1) ve CD11b/CD 18 (LFA-1) artar. Endotelde de ICAM-1 aktivasyonu artar. Nötrofil adezyonu kolaylaşır (112, 113).

Nötrofil bağımsız mekanizma, akut enflamasyonla artan TNF alfa, IL-1 tarafından endotele bilinmeyen bir mekanizma ile ya da direk olarak hasar verir (114, 115). Vasküler endotele nötrofil adezyonu artar. Aktive nötrofiller bir dizi proteaz salarak endotel hasarını artırarak trombosit ve endotelden P-selektin ekspresyonunu artırır. P-selektin nötrofil yüzeyindeki ligandı PSGL-1'e bağlanarak MAC-1 ve LFA-1 gibi adezyon molekülleri aracılığı ile ICAM-1 ile etkileşir. Endotel hücrelerinden sekrete edilen IL-8 ve Trombosit Endotel Hücre Adezyon Molekülü-1 (PECAM-1) nötrofillerin interstisyel alana transmigrasyonunu kolaylaştırır (116, 117). Akut enflamasyonu baskılamak için antienflamatuvar mediatörler devreye girer. En iyi bilinenleri IL-10, IL-13, Sekretuar lökosit proteaz inhibitörüdür (118, 119). Bu mediatörler adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak enflamasyona bağlı vasküler hasar için tedavi modaliteleri açısından umut vaad edici görünmektedirler.

Trombositler

Trombositler hemostaz, koagülasyon ve trombozda en önemli role sahip olan hücrelerdir. Çapları 3,6-0,7 mikron arasında değişir. Trombositler membran, peroksisom, mitokondri, granüler dens tübüler sistemden oluşur (120).

4 farklı tipte granül içerirler.

- Alfa granülleri: En fazla sayıda olan 300-500 nm çapında oval yapılardır. Koagülasyonda görevli vWF, trombospondin, Trombosit faktör 4, Fibronektin başlıca membran ve granülde depolanmaktadır. Trombosit aktivasyonu ile protein sentez ve ekspresyonu artmakta granül içeriği salınmaktadır (123).
- Dens graülller: Etrafında halo bulunan 200-300 nm çapında yapılardır. ATP, ADP, kalsiyum, magnezyum, serotonin, granülofizinin ve P-selektin içermektedir (123).
- Mikroperoksisom: 90 nm çaplı olup, trombositlerde çok az miktarda bulunurlar.
- Lizozom: Membran ve matrikste 175-200 adet bulunan granüllü yapılardır (123).

P-selektin (CD62P)

CD62, uyarılmış trombositlerin alfa hücrelerinde ve endotel hücrelerinde bulunan bir adezyon molekülüdür (121). Uyarılmış trombositlerin P-selektin ligandı taşıyan lökositlerle (PSGL-1) ve endotel hücreleri ile etkileşimini sağlar. İstirahat halindeki trombositlerin yüzeyinde bulunmamaktadır. P-selektin ve PSGL-1 tromboz ve inflamasyon sırasında görülen hücreler arası etkileşimde hayati rol oynar. Oluşan sinyaller tromboz ve inflamasyonda önemli moleküllerin ekspresyonunu baslatır. Oluşan sinyallerin doku faktörü ekspresyonuna neden olması, in vivo koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile sonuçlanır (122).

Diğer Trombosit Membran Glikoproteinleri

CD61: Trombosit agregasyonu ve diğer endotel hücrelerinin ekstraselüler matriks proteinlerine adezyonundan sorumludur (120).

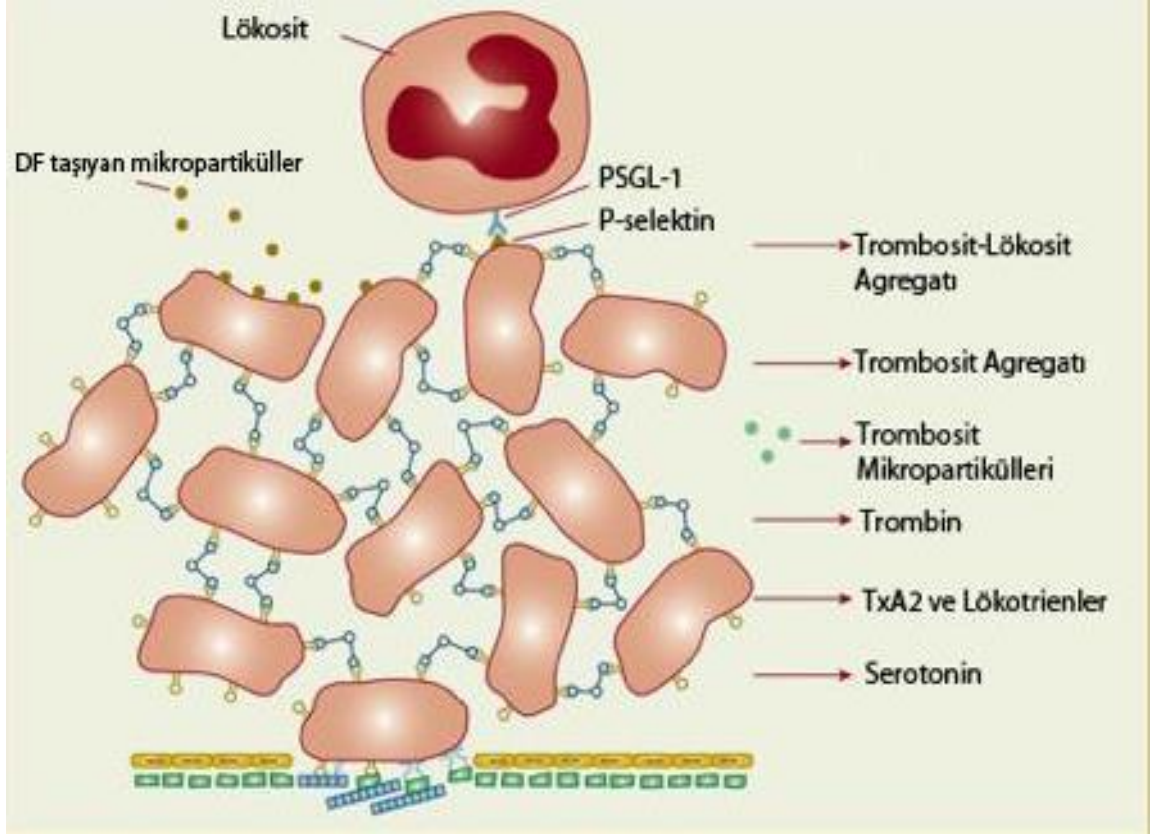
GP Ib-IX (CD42): Trombositlerle vWF ilişkisini sağlar. Trombosit adezyonundan sorumludur (124).

GP IIb-IIIa (CD41): Aktive trombositte yüzeye taşınan proteinlerden biri olup agregasyonda ve adezyonda rol alır. Trombositlerin vWF aracılığı ile endotele fibrinojen aracılığı ile birbirine yapışmasında rol alır (123).

CD63: Nötrofillerin aktive endotele adezyonuna aracılık eder (123).

2.1.6.Trombosit-Nötrofil, Trombosit-Monosit, Trombosit-Lenfosit Agregatları

Dolaşımdaki aktive nötrofiller, monositler ve trombositler arasında karşılıklı bir etkileşim vardır. Lökositler aktive trombositlere bağlanarak, endotel hasarından sonra saatler içinde pıhtı üzerinde bir tabaka oluşturur (124). Bu bağlanma aktive trombosit yüzeyindeki P-selektin ile nötrofil ve monosit yüzeyindeki PSGL-1 etkileşimiyle gerçekleşir. PSGL-1 ile P-selektin etkileşimi hızlı tut-bıraklar şeklinde olup, lökositlerin trombosit tabaka üzerinde yuvarlanarak hareket etmesini ve bağlanmasını sağlar (125). Bu bağlanma doku faktörü (DF) ve MAC-1 sentezini uyarır, MAC-1'de trombositlerle olan etkileşimi destekler. Bunun muhtemel nedeni, fibrinojenin GPIIb-IIIa ile birlikte integrine bağlanmasıdır (125). Monositler, Plazmada DF taşıyan mikropartikülleri artırarak protrombotik ortam yaratır (126). Mikroagregatların behçet trombozu ile ilişkisi ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (11).



Şekil 2.2. Trombosit Lökosit Etkileşimleri (Dougald M. Monroe III, M.H., Harold R. Roberts, Williams Hematology 2010, McGraw-Hill. p. 1835-1839’ dan modifiye edilmiştir)

2.1.7. Rotasyonel Tromboelastografi (ROTEM)

Tromboelastografi, pıhtı oluşumu ve sonra çözünmesinin sürekli bir grafik şeklinde gösterilmesine dayalı bir yöntemdir. 1948 yılında Prof. Hartert tarafından geliştirilmiş, kanama diaetezi ve karaciğer transplantasyonunda tedavi anlayışlarını değiştirmesi ile seksenlerde yeniden popülerite kazanmıştır (127, 128). Koagülasyonun başlangıç, yayılma, fibrin-trombosit etkileşimi, pıhtı sertliği ve fibrinoliz kısımlarını ortaya koyan bir metoddur (129, 130). Oysa ki, trombosit sayımı, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) veya fibrinojen gibi testler pıhtılaşma kaskadında son aşamayı tespit etmeye yönelik olup genel süreci takip etmede yetersiz kalmaktadırlar (133). Fibrinojen konsantrasyonu,

fonksiyonel fibrinojen aktivitesini; trombosit sayısı, trombosit fonksiyonunu yansıtmaz; D-dimer pek çok değişkenden etkilenen bir parametredir (168). Tromboelastografi fibrinolizisi ve koagülasyon sistemini yorumlamada konvansiyonel koagülasyon testlerine üstünlük sağlamaktadır (133).

ROTEM, TEG cihazına 1995-1997 yılları arasında otomatik analiz yapan bilgisayar sistemi ve elektronik pipetler eklenerek geliştirilmiştir (131, 132). Tromboelastografi bu ayrı iki makinanın kullandığı genel prensipleri tanımlamaktadır.

Çalışma prensibi ROTEM’de hareketsiz küvet ve metal küvet içine batırılmış iğne şeklindedir. Küvet içerisine konulan tam kanda fibrin-trombosit bağları oluşur, iğne (pin) öne ve arkaya 4,75° açıyla rotasyon hareketi yaparak gerilim gücünü elektromanyetik bir transduser ile elektriksel sinyallere dönüştürür. Küvet ve iğne arasındaki viskoelastik güç, aktive trombositte GP IIb-IIIa reseptörünün polimerize fibrin oluşturmasından ve sonrasında fibrinolizide fibrinin yıkılmasından doğan güçtür. Bir kere pıhtı oluşumu başladığında iğne ve küvet arasındaki dönme momenti artar. Fibrinolizise gelindiğinde ise dönme momenti azalır. ROTEM’de hareketli olan iğne olduğundan sistem dış etkenlerden en az düzeyde etkilenir (133).



Şekil 2.3. ROTEM Sistemi

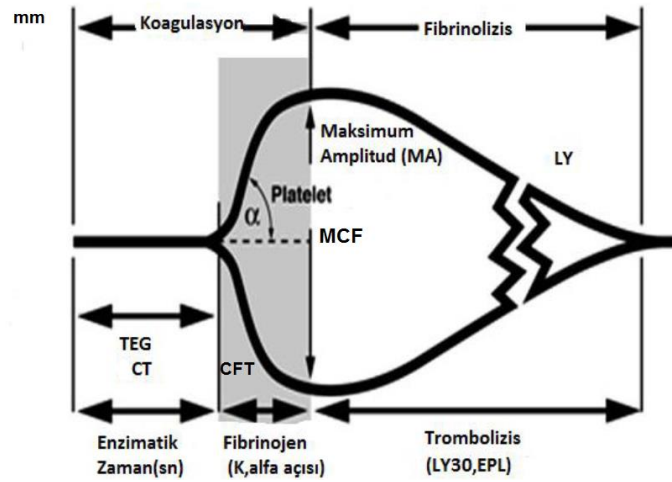
ROTEM Parametreleri

CT (pıhtılaşma zamanı, sn): Ölçüm zamanının başlangıcından, pıhtılaşma zamanının başlangıcına kadar geçen süredir. Pıhtılaşmanın başlaması, trombin yapısı ve pıhtı polimerizasyonunun başlangıcı hakkında bilgi verir.

CFT (pıhtı oluşma zamanı, sn): Pıhtılaşmanın başlangıcından 20 mm yoğunluğa ulaşana dek geçen süredir. Fibrin polimerizasyonu, faktör XIII ve trombositlerle pıhtı stabilizasyonu hakkında bilgi verir.

MCF (maksimum pıhtı sertliği, mm): Pıhtının sertliği ifade edilir. Polimerize fibrin, trombosit ve faktör XIII vasıtasıyla artan pıhtı stabilizasyonu hakkında bilgi verir.

ML (maksimum lizis, %): Maksimum pıhtı sertliği (MCF) sonrası, pıhtı sertliğinin azalmasının MCF ile ilişkisidir. Pıhtı stabilitesi ($ML < \%15$) veya fibrinolizis ($ML > \%15$) hakkında bilgi verir.



Şekil 2.4. Normal Rotasyonel Tromboelastogram Grafiği (136)

Tablo 2.1.TEG ve ROTEM Parametreleri (134)

	TEG	ROTEM
Ölçüm süresi	-	Reaksiyon zamanı (RT)
Bazaldan 2 mm yükselmeye kadar geçen süre	R	Pıhtılaşma zamanı (CT)
2 mm'den 20 mm yükselmeye kadar geçen süre	K	Pıhtı oluşum zamanı (CFT)
Maksimum güç	Maksimal amplitüt (MA)	Maksimal Pıhtı Dayanıklılığı (MCF)
Pıhtı elastisitesi	G	MCE
Lizis için geçen süre (TTL)	MA'dan 2 mm azalma	CLT (MCF'den %10 farklı)

ROTEM Aktivatörleri

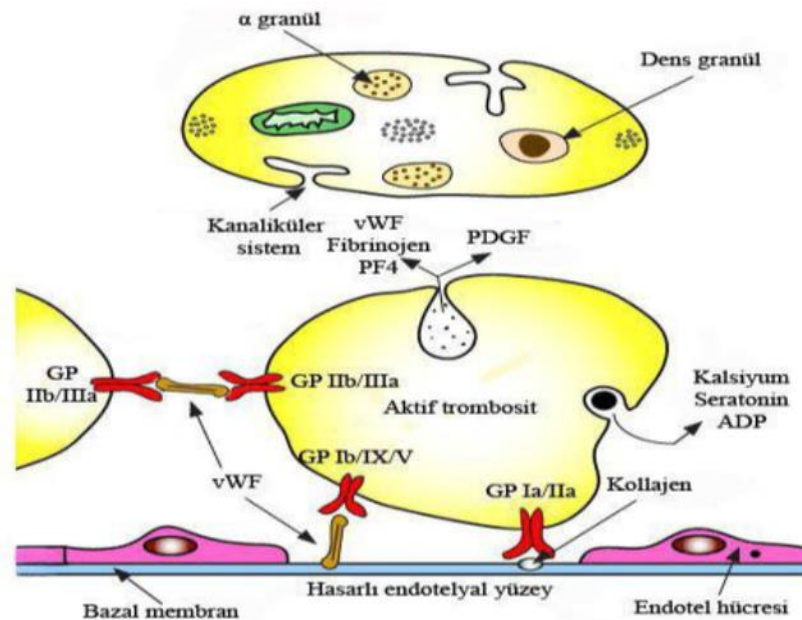
Genel olarak 5 farklı aktivatörle ROTEM analizi yapılmaktadır.

- NATEM (aktive edilmemiş tromboelastometri)
- İNTEM (intrensek tromboelastometri): Parsiyel tromboplastin kullanılarak intrinsek yol aktive edilir.
- EXTEM (ekstrensek tromboelastometri): Doku tromboplastini kullanılarak ekstrensek yol aktive edilir.
- FIBTEM (fibrinojen tromboelastometri): EXTEM'e ek olarak trombosit blokajı yapılır ve kan örneğinde bulunan fonksiyonel fibrinojen hakkında bilgi verir.
- APTEM (aprotinin tromboelastometri): EXTEM aktivasyonuna ek olarak Aprotinin ile fibrinolitik sistem bloke edilir.
- HEPTTEM (heparin tromboelastometri): İNTEM aktivasyonuna ek olarak Heparinaz eklenir.

ROTEM, sadece kanama bozukluklarında değil hiperkoagülasyonu göstermede de başarılı sonuçlar vermiştir. Kliniğimizde yapılan çalışmalarda daha öncede Behçet hastalarında ve solid tümör saptanmış hastalarda hiperkoagülabilite eğilimi TEG ile ortaya konmuştur (14, 15). BH'nda saptanan trombüs eğilimi, kontrol grup olarak seçilen bir başka inflamatuvar hastalık grubu Ankilozan Spondilitli olgularda gösterilememiştir (15).

2.1.8. Von Willebrand Faktör Antijeni (vWF Ag)

Koagülasyon, çoğunlukla endotel hasarı ile başlayıp organize trombüs oluşumu ile sonlanan trombositlerin, pıhtılaşma faktörlerinin fibrinolitik sistemin etkileşim içinde olduğu bir süreçtir (103). Bu süreçte vWF, trombositleri subendotelyal kollajene ve diğer trombositlere bağlama görevi görür. İlk tanımlandığında faktör VIII ilişkili antijen olduğu düşünülmüş, sonraları faktör VIII'in kofaktörü gibi çalıştığı anlaşılmıştır (135). Büyük kısmı endotelden multimer veya polimer şeklinde salınarak subendotelde veya kanda birikirler (136, 137). Az miktarda kısmı ise aktive trombositlerdeki α granüllerinden salgılanır (140). Aktive trombositler integrinlerle GPIIb-IIIa ile özellikle fibrinojen, vWF ve fibronektin gibi plazma proteinlerine bağlanır (138). Bu plazma proteinleri, trombositlerin agregasyonunu artırarak trombüsün büyümesini sağlar (139). VWF, multimerik yapısı ile endotele farklı bağlanma bölgeleri içerir, oldukça trombojenik bir ajandır (140). Vasküler hasarda kollajene bağlı hareketsiz vWF multimerleri, GP Ib-IX-V membran kompleksinden glikoprotein GP Ib ile etkileşime girerek, dolaşımdaki trombositlerin damar duvarına yapışmasını sağlar (141, 142).



Şekil 2.5. VWF ve Trombogenez (Hattahay Wiliam E'den Modifiye Edilmiştir.)

VWF'ün yıkılmasını böylece trombojenik multipolimerlerin aktivitesi azalmış küçük polimerlere dönmesini ADAMS-13 enzimi sağlar. Böylece trombüsün aşırı ve kontrolsüz büyümesi engellenerek regülasyon mekanizması sağlanmış olur (143).

Çalışmalarda, vWF ile fibrinojenin sinerjistik etki gösterdiği trombosit agregasyonunu artırdıkları gösterilmiştir (137). Konnektif doku hastalıklarında, hastalık aktivitesi ile vWF düzeyleri korelasyon gösterir. Bu durum, endotel hasarı ile ilişkilidir (144). Akut faz yanıtı ile düzeylerinin arttığı bilinmektedir (145). Endotelial marker olarak kullanımı kabul görmüştür (144, 146).

2.1.9.Fibrinojen

Fibrinojen, 340 kilodalton ağırlığında damar injurisi sonrası pıhtı oluşumunda kritik role sahip bir plazma molekülüdür (147). Damar hasarı sonrasında protrombin, faktör Xa/Va kompleksi tarafından trombin ve protrombin fragmanı 1,2 olarak parçalanır. Oluşan trombinin fibrinojenden fibrinopeptid A (FPA) ve fibrinopeptid B (FPB) moleküllerini açığa çıkartmasıyla fibrin-2 monomer meydana gelir. Fibrin II monomer faktör XIIIa ve kalsiyum ile birlikte çapraz bağlı belirgin sağlam fibrin haline gelir (148).

Fibrinojen molekülü 2 disülfid bağı ile bağlanmış $\text{A}\alpha\text{-B}$, $\beta\text{-}\gamma$ zincirlerinden oluşur (149). β (15-42) bölgesi Fibroblast Growth Factor (FGF) ve IL-1 ile etkileşerek vasküler endotelde anjiogenezle ilişkilidir (150). Fibrinojenin, trombositlerdeki GP IIb-IIIa reseptörüne bağlanması trombogenezden sorumlu tutulmaktadır (150). İntegrin Mac-1 aracılığı ile lökositlere bağlanması monosit ve nötrofilleri güçlü bir şekilde uyarır (151). Pek çok çalışmada trombogenez eğiliminden fibrin bağımlı aşırı trombin yapımı sorumlu tutulmuştur (152, 153). Ancak yeterli AT-1 varlığında trombinin koagulan etkiden sorumlu olmadığı anlaşılmıştır (155).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Grubu

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Romatoloji ve Hematoloji Bilim Dallarında prospektif olarak yapılmıştır.

Çalışmaya Uluslararası Çalışma Grubu Behçet Hastalığı tanı ölçütlerine göre tanı almış, aktif veya inaktif dönemde takip edilen 126 Behçet hastası alındı. Kontrol grubu 3 farklı gruptan oluşturuldu. Bu gruba, sağlıklı bireyler (SB, n=25), Behçet dışı büyük damar tutulumu ile giden vaskülitli olanlar (BDV, n=23) ve vaskülit dışı trombüs saptanmış (VDT, n=8) hastalardan oluşan toplam 52 kişi dahil edildi.

Behçet hastaları grubu cinsiyete, hastalık aktivitesine ve damar tutulum tipine göre 3 alt grupta sınıflandırıldı.

Aktif Behçet hastalığı: Çalışma için kan alımı sırasında, Uluslararası Behçet Çalışma Grubu tanı kriterlerinin en az ikisi varsa hastalar aktif kabul edildi.

Inaktif Behçet hastalığı: Son bir ay içinde sadece bir bulgunun olduğu veya hiçbir bulgu saptanmayan hastalar inaktif kabul edildi.

Hastalar damar tutulumuna göre üç alt gruba ayrıldı:

- Akut damar tutulumlu Behçet hastaları (ADTBH): Yeni gelişen, fizik muayenede saptanıp, dopler ultrasonografi ve/veya BT ile doğrulanmış damar tutulumlu ve/veya fizik incelemede tromboflebit saptanan Behçet hastaları bu gruba dahil edildi.
- Kronik damar tutulumlu Behçet hastaları (KDTBH): Görüntülenmiş trombüs öyküsü olan veya görüntülemelerde kollateral gelişmiş trombüs saptanan Behçet hastalarından oluşturuldu.
- Nontrombotik Behçet hastaları (NTBH): Damar tutulumu ve/veya öyküsü olmayan hastalardan oluşturuldu.

Nörolojik vasküler tutulumu olanlar trombüslü gruba dahil edildi.

Çalışma öncesi 29 Ağustos 2013 80558721-264 no'lu karar ile etik kurul onayı alındı. Hasta ve kontrol gruplarına katılım ve bilgilendirme formu imzalatıldı.

Hastalardan ayrıntılı bir hikâye alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. Hastalar sistem tutulumlarını değerlendirmek üzere gerekli görüldüğünde ilgili branş doktorlarına konsülte edildi. Vasküler tutulumu olan hastalarda tanı, renkli doppler ultrasonografi ve/veya BT ile kondu. Santral sinir sistemi tutulumlarını değerlendirmek için, gerekli görüldüğünde kraniyal BT, kraniyal MR, karotis ve vertebral sistemin dopler ultrasonografisi yapıldı.

Azathiopürin, prednisolon, interferon, siklosporin ve biyolojik ajan kullanan hastalar, immün supresif tedavi alan hastalar olarak değerlendirildi.

3.2.Kontrol Grubu

3 ayrı gruptan oluşturuldu.

- 1.kontrol grubunda; çeşitli vaskülitik hastalık (Wegener granülamatozus, Tromboanjitis obliterans, Temporal arterit vs.) tanısı almış 23 vaskülitli hasta bulunmaktaydı.
- 2.kontrol grubuna; vaskülit dışı bir nedenle son 3 gün içinde görüntüleme ile serebral, pulmoner, femoral venlerde trombüs saptanmış 8 hasta alındı.
- 3.kontrol grubuna; rekürren aftöz stomatit hikâyesi olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan, sistemik hastalığı bulunmayan 25 sağlıklı birey alındı.

Tüm hasta ve kontrol gruplarında çalışmaya alınmama kriterleri aşağıda sıralanmıştır.

- Nonsteroid anti inflamatuvar, antikoagülan, antiagregan, oral kontraseptif ilaç kullanımı olan hastalar
- Sistemik hastalık öyküsü (Diyabetes Mellitus, karaciğer, renal hastalığı ve/veya başka bir nedenle açıklanan damar patolojileri) olanlar
- Son 48 saat içinde sigara kullanmış olanlar
- 18-65 yaş aralığının altında ve üstünde olanlar

3.3.Kan Örnekleri

Hafif bir turnike uygulanarak kan alındı. 21 gauge kelebek iğne kullanılarak %3,6 oranında sitrat içeren 1:7 hacimde vakumlu tüplere kan alınarak 5 dakika içinde laboratuvara ulaştırıldı.

3.4. P-selektin, Trombosit lenfosit, Trombosit nötrofil, Trombosit monosit agregatları analizleri

P Selektin ve TLA, TNA, TMA analizleri Hematoloji Bilim Dalı akım sitometri laboratuvarında FACS Calibur Becton Dickinson akım sitometrisi kullanılarak yapılmıştır.

Sitratlı tüpe alınan kan 1/10 oranında dilüe edildi. 900 mikrolitre PBS solüsyonu içine 100 mikrolitre kan konuldu. Trombositlerin aktive olmaması için hafifçe karıştırılarak 2 ayrı tüpe alındı.

P-selektin: Avrupa akım sitometre ile hücre analiz grubunun önerdiği yöntem kullanılarak araştırıldı (154).

- 1.tüp: Mause Ig G1 FITC/Mouse Ig G2a PE/cd45 per Cp
- 2.tüp: CD41 FITC /CD62-P PE/CD45 Per Cp

Her bir tüpe 10'ar mikrolitre monoklonal antikor konuldu. 1.ve 2. tüplere dilüe kandan 20 mikrolitre konup, 15 dakika karanlık odada bekletildikten sonra, her bir tüpe 500 mikrolitre PBS eklendi. Daha sonra akım sitometri cihazında Cellquest programında logaritmik olarak trombositler gate alınarak aquisition yapıldı. Ardından yine cellquest programında analiz yapıldı. CD41 +, CD62P + trombositler aktive trombosit olarak değerlendirildi. CD 45/SBC grafiğinde nötrofiller, monositler ve lenfositler ayrı ayrı kaplara alınarak, CD 41 + olan nötrofil, monosit, lenfosit yüzdeleri saptanarak TMA, TLA, TNA hesaplandı.

3.5.Rotasyonel Tromboelastografi (ROTEM) Analizi

Kan pıhtı oluşumu ve stabilitesi ROTEM ile değerlendirildi. Tüm hastalardan 2 ml kan örneği alınıp en fazla 30 dakika içinde laboratuvarımızda bulunan

ROTEG® tam kan Hemostaz Analizöründe (model ROTEG® 05 Pentapharm, Munich, Germany) çalışıldı. Bu sistem dört farklı kanaldan eş zamanlı olarak ölçüm yapmaktadır. Her test için, 300 µl sitratlı tam kan kullanıldı. Kanı rekalsifiye etmek için 20 µl 0.2 mol/L CaCl₂ (star-TEM®;Pentapharm, Munich, Germany) kullanıldı. Koagülasyon aktivasyonu için farklı ajanlar kullanıldı:

İNTEM: İntrinsik sistem aktivasyonu için 20 µl kontakt aktivatör olarak tavşan beyni ekstresi parsiyel tromboplastin-fosfolipid ve ellagic asit kullanıldı (in-TEM®; Pentapharm, Munich, Germany).

EXTEM: Ekstrinsik yolak aktivasyonu için tavşan beyni ekstresi 20 µl doku faktörü kullanıldı (ex-TEM®;Pentapharm, Munich, Germany).

Örneklerden eş zamanlı olarak konvansiyonel koagülasyon testleri (PT, aPTT, INR, D-dimer, fibrinojen) çalışıldı.

3.6.Konvansiyonel Koagülasyon Testleri

Konvansiyonel koagülasyon parametreleri PT, aPTT otomatik koagülasyon analizöründe (BCS/XP, Siemens Healthcare Diagnostics, GmbH, Marburg, Germany) çalışıldı. PT ve aPTT için sırasıyla Thromborel S ve pathromtin SL kiti kullanıldı.

D-dimer ve Fibrinogen, Multifibren U Siemens Healthcare Diagnostics cihazlarında analiz edildi. Siemens Multifibrin U October 2012 kiti kullanılarak fibrinojen ölçümleri yapıldı. D-dimer ise, INNOVANCE D-dimer kiti ile çalışıldı.

3.7.VWF Ag

VWF Ag, hastanemiz hematoloji laboratuvarı tarafından çalışıldı. Siemens vWF Ag Reagent edition june 2012 kiti kullanılarak, Siemens BCS XP cihazı ile vWF ölçümleri yapıldı.

3.8.İstatistiksel Analizler

Tüm veri analizleri IBM-SPSS 21,0 paket programı ile yapılmıştır. Sürekli değişkenlere ait belirtici istatistikler ortalama±standart sapma ya da median (Q₁-Q₃) şeklinde verilmiştir. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzdeler (%) halinde verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk normalite testi ile araştırılmıştır. İkili grupların karşılaştırmalarında bağımsız örneklerde normal dağılıma uygunluk gösterenler için t testi, normal dağılıma uygunluk göstermeyenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Üç ve daha fazla sayıda bağımsız grubun karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans analizi (One way ANOVA) ya da Kruskal Wallis-H testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen çoklu karşılaştırmalar için Tukey ya da Dunn's testinden faydalanılmıştır. Sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkinin büyüklüğü ve yönü Spearman korelasyon testi ile araştırılırken, kategorik yapıdaki veri setlerinde bu ilişki Ki-Kare analizi kullanılarak elde edilmiştir. $p<0,05$ olasılık değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir. Birbirleri arasında ilişkili olan değişkenler arasında çoklu doğrusal regresyon analizi ile değerlendirme yapılmıştır. Değişkenler arasında modelin kurulmasında Backward ve Wald istatistiğinden yararlanılmıştır.

4. BULGULAR

Demografik ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmamız toplam 182 kişi ile yapıldı (85 kadın, 97 erkek). BH grubuna 126 kişi (55 kadın, 71 erkek) alındı. Kontrol grubuna ise sağlam sağlıklı gönüllü (SB) 25 kişi (11 kadın, 14 erkek), Behçet dışı vaskülit (BDV) olan 23 kişi (16 kadın, 7 erkek), vaskülit dışı trombüsü (VDT) saptanmış 8 kişi (3 kadın, 5 erkek) olmak üzere toplam 56 kişi alındı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Gruplara Göre Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

	BH	BDV	VDT	SB	p*
Yaş	41,3±9,78	49±16,5	55,2±11,9	37,5±10,6	p1=0.39 p2=0.002 p3=0.002 p4=0.014 p5=0.513
Erkek(n)	71	7	5	14	
Kadın(n)	51	16	3	11	

*p değerleri;

p1;BH ile SB arasındaki p değeri

p2;BDV ile SB arasındaki p değeri

p3;VDT ile SB arasındaki p değeri

p4;BH ile BDV arasındaki p değeri

p5;BDV ile VDT arasındaki p değeri

Gruplar yaş açısından karşılaştırıldıklarında BH ile SB arasında (ortalama 41,3±9,8 yıla karşı 37,5±10,6), BDV ile VDT arasında (ortalama 49±16,5 yıla karşı

55,2±12) istatistiksel bir fark saptanmadı. Ancak BDV ve VDT'li grubun yaş ortalamaları BH ve SB grubuna göre daha yüksekti bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$). Cinsiyete göre ise, diğer gruplardan farklı olarak BDV grubu ağırlıklı olarak kadınlardan oluşuyordu ($p<0,05$).

BH grubu, damar tutulumu tipine göre 3 alt gruba ayrıldı. Bu gruptaki hastaların dağılımına bakıldığında, Akut damar tutulum Behçet hastaları (ADTBH) 25, kronik damar tutulumu olan Behçet hastaları (KDTBH) 28, Nontrombotik Behçet hastaları (NTBH) 73 kişiden oluşmaktaydı. Gruplar arasında yaş farkı gözlenmedi ($p=0,125$).

Akut ve kronik damar tutulumu olan BH grubunda erkek hastalar anlamlı olarak fazla iken ($p<0,05$), NTBH grubunda ise kadın hastalar daha fazla saptandı ($p<0,05$).

BH'nın damar tutulumuna göre belirlenen alt gruplarında klinik aktivite, immün supresif kullanımı cinsiyet dağılımları aşağıda gösterilmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. BH'nın Damar Tutulumuna Göre İmmün Supresif Kullanımı ve Aktivite Dağılımı

	Cinsiyet	İmmün Supresif Tedavi		Aktivite	
		VAR	YOK	VAR	YOK
	Erkek/ Kadın				
ADTBH(n)	21/4	13	12	25	0
KDTBH(n)	25/3	11	17	9	19
NTBH(n)	25/48	16	57	26	47

Akut veya kronik damar tutulumlu hastaların verileri incelendiğinde eşlik eden en sık bulgu oral aftı (%78). Bu gruptaki hiçbir hastada göz bulgusu saptanmadı. Akut damar tutulumu saptanmış Behçet hastalarının %52'si immün supresif tedavi almaktaydı ve bunların tamamı damar tutulum öyküsü bulunan hastalardan oluşuyordu.

Yine damar tutulumu öyküsü olan hastaların %60,7'si immün supresif tedavi almaktaydı ve %32,1'i klinik olarak aktifti.

İmmün supresif alan damar tutulumlu Behçet hastalarının fizik muayene bulgularına bakıldığında, eşlik eden klinik bulguların sıklığı, diğer aktif BH grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0,05$).

Akut ve kronik damar tutulumu olan hasta gruplarında immün supresif tedavi alımı NTBH grubuna göre anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p<0,005$).

Tablo 4.3. BH'nın Damar Tutulumuna Göre Alt Gruplarında Klinik Özellikler

	OA	GÜ	DERİ	GÖZ	SBS	ARTRİT
NTBH(n)	33	8	16	10	0	1
ADTBH(n)	16	4	14	0	2	2
KDTBH(n)	18	3	7	0	2	0
TOTLAM(n)	68	15	37	10	4	3

BH'nda ikinci bir alt grup erkek ve kadın hastalar arasında oluşturuldu. İki grubun yaş ortalamaları benzerdi ($p>0,05$). BH'nın cinsiyete göre klinik bulguları Tablo 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4.4. BH'nın Cinsiyete Göre Alt Gruplarında Klinik Bulgular

	Erkek (n)	Kadın (n)
Aft	45 (%63,4)	27 (49,1)
Genital ülser	6 (%8,5)	9 (%16,4)
Göz tutulumu	7 (%9,9)	3 (%5,5)
Deri tutulumu	22 (%31)	15 (%27,3)
Eklem bulgusu	2 (%2,8)	1 (%1,8)
Damar tutulum	21 (%29,6)	4 (%7,3)
Nörolojik bulgu	3 (%4,2)	1 (%1,8)

BH grubunda, genital ülser dışındaki bulguların sıklığı erkek hastalarda fazla saptandı. Cilt bulgularında erkek hastalarda daha fazla iken cilt bulguları içinde değerlendirilen eritema nodozum sıklığı kadınlarda daha fazla gözlenmekteydi. Genital ülser ise kadınlarda % 16,4, erkeklerde %8,5 oranında izlendi ($p<0,05$).

Kadın Behçet hastalarında aktivite, immün supresif kullanımı, damar tutulumu oranları erkek Behçet hastalarına göre belirgin düşük olarak izlendi ($p<0,05$).

Behçet hastalarında 3. alt grup, aktif ve inaktif Behçet hastalarından oluşturuldu. Aktif BH sayısı 60, inaktif BH sayısı 66 idi. İki grup arasında yaş farkı saptanmadı ($p>0,05$).

Hastalık aktivitesine göre immün supresif ve kolşisin kullanımı ve cinsiyet dağılımları Tablo 4.5 ve 4.6 da verilmiştir.

Tablo 4.5. BH'nın Aktiviteye Göre Alt Gruplarında Klinik Bulgular

	Aft (n)	Genital ülser (n)	Deri Bulgusu (n)	Göz Bulgusu (n)	Eklem Bulgusu (n)	Akut Damar (n)	Nörolojik Bulgu (n)
Aktif BH (N=59)	50	15	32	9	3	25	4
İnaktif BH (N=67)	22	0	5	1	0	0	0

Aktif BH grubu büyük oranda erkeklerden (%65) ve daha önce immün supresif tedavi alan hastalardan oluşmaktaydı (%45). Aktif BH'nın kan alındığı andaki klinik bulguları Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. BH'nda Aktiviteye Göre Alt Gruplarında İmmün Supresif, Kolşisin

Kullanımı ve Cinsiyet oranları

	İmmün supresif		Kolşisin		Cinsiyet	
	VAR	YOK	VAR	YOK	E	K
Aktif BH(n)	27	33	29	31	39	21
İnaktif BH(n)	13	53	28	39	32	34

LABORATUVAR BULGULARI

4.1. P-selektin (P62) ve Trombosit Lökosit Agregatlarının (TMA, TLA, TNA) Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması

BH grubunun cinsiyete, aktiviteye, damar tutulumu tipine göre yapılan alt analizlerinde de P62 ve trombosit lenfosit, monosit ve nötrofil agregatlarında (TLA, TMA, TNA) farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (tablo 4.7-4.8-4.9).

Tablo 4.7. BH'nın Cinsiyete Göre Alt Gruplarında Mikroagregat ve P62 Değerleri

	TLA	TMA	TNA	P62
KADIN BH(n=55)	4,1 (2,8-6,5)	27,5±15,8	15,2 (11-31,5)	6,9±3,2
ERKEK BH(n=71)	5,5 (2,4-7,5)	33,1±18	16,5 (15,9-23)	6,9±3,1
p	0,79	0,115*	0,175	0,964*

*T testi Mann-Whitney U testi

Tablo 4.8. BH'nın Aktiviteye Göre Alt Gruplarında Mikroagregat ve P62 Değerleri

	TLA	TMA	TNA	P62
AKTİF BH (n=60)	5,6 (3,5-7,6)	27 (16,7-40)	16 (9,2-28)	6,2 (4,5-8,7)
İNAKTİF BH (n=66)	5,4 (3,8-7,4)	25,6 (18,8-40)	16,5 (10,4-29)	6,9 (5-8,6)
p*	0,79	0,115	0,175	0,964

*Mann-Whitney U testi

Tablo 4.9. BH'nın Damar Gruplarına Göre Alt Gruplarında Mikroagregat ve P62 değerleri*

	TLA	TMA	TNA	P62
NTBH(n=73)	4,9 (3,5-7,1)	24,7 (18,3-35)	14,7 (10-25)	6,7±2,9
ADTBH(n=25)	6,3 (4,6-7,8)	33,3 (19-49,4)	21 (11,6-31)	7,4±3,8
KDTBH(n=28)	5,6 (4-7,2)	35 (17,6-56)	17,4 (11,3-28)	7,4±2,9
p	0,338	0,206	0,583	0,507

*Değerler ortalama ±std sapma ve ortanca (Q1-Q3) olarak verilmiştir.

P Selektin (P62) ve mikroagregat düzeyleri BH ve diğer kontrol grupları arasında karşılaştırıldı. Aktive trombositlerde (P62) gruplar arasında farklılık görülmedi ($p>0,05$).

TNA (Trombosit Nötrofil Agregatı) medyan değerleri gruplar arasında farklılık göstermemekte idi ($p>0,05$).

TLA (Trombosit Lenfosit Agregatı) medyan değerlerinde de gruplar arasında fark izlenmedi ($p>0,05$).

TMA (Trombosit Monosit Agregatı) verilerinde ise gruplar arası farklılık mevcuttu ($p<0,001$). Behçet dışı vaskülit (BDV) grubunun TMA değeri ortalaması ($44\pm 21,9$) hem BH grubundan ($31,0\pm 17,5$) farklı ($p=0,011$), hemde SB grubu ortalamasından ($30\pm 14,5$) farklıydı ($p=0,046$).

Vaskülit dışı trombus grubunda da (VDT), TMA değeri ortalaması ($57,8\pm 21,4$) hem BH grubu ortalamasından ($31,0\pm 17,5$) ($p<0,001$), hem de SB grubu ortalamasından farklı bulundu ($p=0,001$).

Ancak BH ile SB arasında fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. P-selektin ve Mikroagregatların (TMA, TNA, TLA) Gruplar Arası Karşılaştırması*

	BH(n=126)	BDV(n=23)	VDT(n=8)	SB(n=25)	p
TMA	31,0±17,5	44±21,9	57,8±21,4	30±14,5	p1>0,05 p2=0,046 p3=0,001 p4=0,011 p5>0,05
TNA	16,4(10-28)	20,5(11-33)	28,6(15-38)	18,6(10-34)	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05 p4>0,05 p5>0,05
TLA	5,5(3,8-7,5)	6 (4,5-7,6)	8,5 (6,5-12)	5 (3,6-7)	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05 p4 >0,05 p5 >0,05
P62	6,6 (4,8-8,7)	6,4 (5-8)	7,6 (5,2-8,3)	5,7(4,3-7,5)	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05 p4>0,05 p5 >0,05

*Değerler ortalama ±std saTMA ve ortanca (Q1-Q3) olarak verilmiştir.

p1;BH ile SB arasındaki p değeri

p2;BDV ile SB arasındaki p değeri

p3;VDT ile SB arasındaki p değeri

p4;BH ile BDV arasındaki p değeri

p5;BDV ile VDT arasındaki p değeri

4.2. ROTEM Parametrelerinin Değerlendirilmesi

BH alt grup analizleri değerlendirildi.

Cinsiyete göre yapılan alt grup analizlerinde 55 kadın ve 71 erkek BH'nın ROTEM verileri karşılaştırıldı.

İNTEM ve EXTEM'le çalışılan ROTEM testinde, CT (pıhtılaşma zamanı) ortalamalarında farklılık saptanmadı. İ-CFT değerleri kadın ve erkek Behçet hastaları arasında farklılık göstermiyordu ($p>0,05$) ancak E-CFT değeri erkeklerde daha kısa bulundu ($p=0,016$).

I-MCF değeri ortalamaları erkek BH'nda artmış olarak izlendi ($p=0,005$).

E-MCF değeri ortalamalarının yine erkek Behçet hastalarında artmış olduğu gözlemlendi ($p=0,003$). (Tablo4.11)

Tablo 4.11. Cinsiyete Göre Ayrılmış BH Alt Gruplarında ROTEM Verileri

	I-CT	I-CFT	I-MCF	E-CT	E-CFT	E-MCF
ERKEK (n=71)	186.8±48,3	79,3±22,1	64 (61-67)	98,6±58,9	81,2±21,2	65 (63-69)
KADIN (n=53)	188,4±40,8	86,5±27,2	60,5 (57-64)	117±67,7	96,4±29,1	62,5(59-66)
p	0,65*	0,11*	0,005	0,07*	0,003*	0,003

*T testi, $p<0,05$, Mann-Whitney testi $p<0,05$

Klinik olarak inaktif olan 25 erkek Behçet hastası (İEBH) , 14 sağlıklı erkeklerle (SE) karşılaştırıldı. Gruplar arası ESR, CRP düzeyleri benzerdi. Ancak ROTEM verileri incelendiğinde, İEBH'larında SE'lere göre I-CFT ortalamalarının anlamlı düzeyde kısa ($p=0,011$), I-MCF ve E-MCF ortalamalarınınsa anlamlı ölçüde uzun olduğu gözlemlendi ($p=0,021$ ve $p=0,038$).

Tablo 4.12. İEBH ve SE Arasında ROTEM Verileri Karşılaştırması

	I-CFT	I-MCF	E-CFT	E-MCF
İEBH (n=25)	84 (75-106)	59,3±4,4	92.2±4,9	60,4±3,4
SE (n=14)	108 (85-142)	56±3,4	117,1±8,9	57,9±3,2
p	0,011*	0,021	0,06	0,038

T testi, $p < 0,05$ *Mann-Whitney-U testi $p < 0,05$

Klinik olarak inaktif kabul edilen kadın Behçet hastalarının sağlıklı kadınlarla karşılaştırılmasında ise hiçbir ROTEM parametresinde farklılık saptanmadı.

Tablo 4.13. İKBH ve SK Arasında ROTEM Verileri Karşılaştırması

	I-CFT	I-MCF	E-CFT	E-MCF
İKBH(n=33)	77 (67,5-90)	64 (59,5-67)	83 (69-101)	65 (63-67)
SK(n=11)	86 (71-100)	63 (60-65)	80 (76-89)	64 (62-67)
p	0.26	0.56*	1.0	0.83*

*T testi, $p < 0,05$, Mann-Whitney testi $p < 0,05$

BH klinik aktif ve inaktif olarak alt gruplarına ayrılarak yapılan alt grup analizi ROTEM verileri şöyleydi: Gruplar arasında İNTEM-CT ve EXTEM CT değerlerinde farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). I-CFT medyan değerleri arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$). E-CFT medyan değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı aktif BH'nda kısalmış izlendi ($p = 0,024$). I-MCF ortalamaları arasında fark bulunamazken ($p > 0,05$), E-MCF ortalamaları arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı ve aktif Behçet hastalarında artmıştı ($p = 0,005$).

Tablo 4.14. Aktif ve İnaktif BH'nın Grup İçi Karşılaştırmaları

	I-CT	I-CFT	I-MCF	E-CT	E-CFT	E-MCF
Aktif BH(n=59)	194 (173-216)	78,5 (59-92)	64±7,1	84 (69-112)	76 (66-94)	63,2±1,69
İnaktif BH(n=66)	185 (161-210)	82 (73-94)	63±4,4	82 (64-142)	91(75-107)	59,3±0,93
p	0,187	0,217	0,065*	0,807	0,024	0,005*

*T-testi $p < 0,05$ Mann-Whitney $p < 0,05$

BH'nın damar tutulumuna göre yapılan alt grup ROTEM analizlerinde CT'de İNTEM ve EXTEM testlerinde farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$).

I-MCF ortalamalarında damar grupları arasındaki fark anlamlılık düzeyinde idi ($p=0,001$). Üç grubun verileri arasında da farklılık mevcuttu. ADTBH grubunda KDTBH grubuna göre ($p < 0,001$) ve NTBH grubuna göre ($p < 0,001$) artmış bulundu. KDTBH ve NTBH arasında da farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). E-MCF ortalamalarında ise ADTBH grubunda KDTBH grubuna göre anlamlı artış izlendi ($p=0,007$) (Tablo 4.15)

Tablo 4.15. BH Damar Tutulumuna Göre Alt Gruplarında İNTEM ROTEM Verileri

	NTBH (n=72)	ADTBH (n=24)	KDTBH (n=27)	p
I-CFT	82 (70,5-93,5)	62 (46,5-76)	83 (75,2-108,5)	p1=0,006 p2=0,006 p3>0,05
I-MCF	62,4±4,9	68,1±5,1	59,3±5,9	P1<0,001 P2=0,001 p3>0,05
E-CFT	87,3±22,6	70,3±19,5	98,8±20,3	p1=0,04 p2=0,004 p3>0,05
E-MCF	64,1±4,8	70,6±5,2	61,5±5,6	p1<0,001 p2=0,007 p3>0,05

p1: ADTBH ile NTBH arasındaki p değeri

p2: ADTBH ile KDTBH arasındaki p değeri

p3: NTBH ile KDTBH arasındaki p değeri

Damar tutulumu ve/veya öyküsü olmayan NTBH grubunun aktiviteye göre yapılan ROTEM analizlerinde, klinik olarak aktif nontrombotik hastalarda inaktif hastalara göre MCF değerinde artma, CFT değerinde kısalma izlendi.

Tablo 4.16. NTBH Grubunda Aktiviteye Göre ROTEM Verileri

	I-CT	I-CFT	I-MCF*	E-CT	E-CFT	E-MCF*
Aktif NTBH(n=47)	191(165-206)	84(54-97)	62±5,5	80(69-102)	79(81-126)	65,1±4,6
İnaktif NTBH(n=26)	188(153-211)	82(67-94)	62,6±4,6	79(62-106)	91(72-106)	63,5±4,5
SB	197(169-221)	100(85-115)	58,6±5	95(75-112)	91(72-106)	60,7±4,6
p1	>0,05	0,138	0,048	>0,05	0,021	0,004
p2	>0,05	0,006	0,004	>0,05	0,023	0,048
p3	>0,05	0,138	0,849	>0,05	0,056	0,849

(*) ortalama ±standart sapma, ortanca (Q1-Q3) olarak verilmiştir.

p1:Aktif NTBH-SB

p2:İnaktif BH-SB

p3:Aktif BH-İnaktif BH

126 BH, 23 BDV saptanmış, 8 VDT olan ve 25 SB'dan oluşan 4 grubun ROTEM parametreleri incelendi.

CT, İNTEM ve EXTEM verilerinde gruplar arasında fark gözlenmedi ($p>0,05$).

I-CFT ortalamaları BH grubunda SB gruba göre daha kısa ($p=0,012$), BDV grubunda da SB gruba göre kısalmış olarak izlendi ($p<0,01$).

E-CFT değerlerinde yalnızca BDV grubunda SB gruba göre anlamlı bir kısalma vardı ($p=0,003$). BH ile SB arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

I-MCF değerleri BH ve BDV gruplarında SB'dan farklıydı ($p=0,02$). I-MCF ortalamaları, BH ve BDV grupları arasında da anlamlı farklılık göstermekte idi ($p<0,001$). BDV grubunda I-MCF'deki artış daha belirgindi.

E-MCF değerlerinde, BH grubunda SB gruba göre artış mevcuttu ($p=0,033$). Benzer olarak, BDV grubunda SB gruba göre uzama izlendi ($p<0,001$). E-MCF

ortalamları BH ve BDV grupları arasında da farklı, BDV grubunda dahada artmıştı (p=0,011).

Tablo 4.17. Tüm Gruplar Arasında ROTEM İNTEM Parametreleri Karşılaştırması

	BH (n=126)	BDV (n=23)	VDT (n=8)	SB (n=25)	p
İNTEM-CT	190 (168-211)	175 (158-197)	167,5 (148-195)	189 (159-213)	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05 p4>0.05 p5 >0,05
İNTEM-CFT	80 (69-93)	61 (48-90)	89,5 (65-120)	100 (84-120)	p1=0,012 p2<0,001 p3>0.05 p4>0.05 p5 >0,05
İNTEM-MCF	62 (59-66)	66 (61,5-72)	63,5 (61-69)	58 (55-63)	p1=0,011 p2<0,001 p3=0,09 p4=0,02 p5>0,05

(*) ortalama \pm standart sapma (**) ortanca (%25-75)

p< 0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

p1: BH ile SB arasındaki p değeri

p2: BDV ile SB arasındaki p değeri

p3: VDT ile SB arasındaki p değeri

p4: BH ile BDV arasındaki p değeri

p5: BDV ile VDT arasındaki p değeri

Tablo 4.18. Tüm Gruplar Arasında ROTEM EXTEM Parametreleri Karşılaştırması

	BH(n=126)	BDV(n=23)	VDT(n=8)	SB(n=25)	p
EXTEM-CT	82(68-128)	79,5 (61-121)	149,5 (106-259)	97 (76-114)	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05 p4>0,05 p5>0,05
EXTEM-CFT	89,2±26,7	74,6±26	89,0±38,8	103±28,6	p1>0.05 p2=0.003 p3>0.05 p4>0.05 p5>0,05
EXTEM-MCF	64,2±5,6	68,6±7,2	66,1±6,4	60,7±4,46	p1=0.033 p2<0.001 p3=0.157 p4=0.011 p5 >0,05

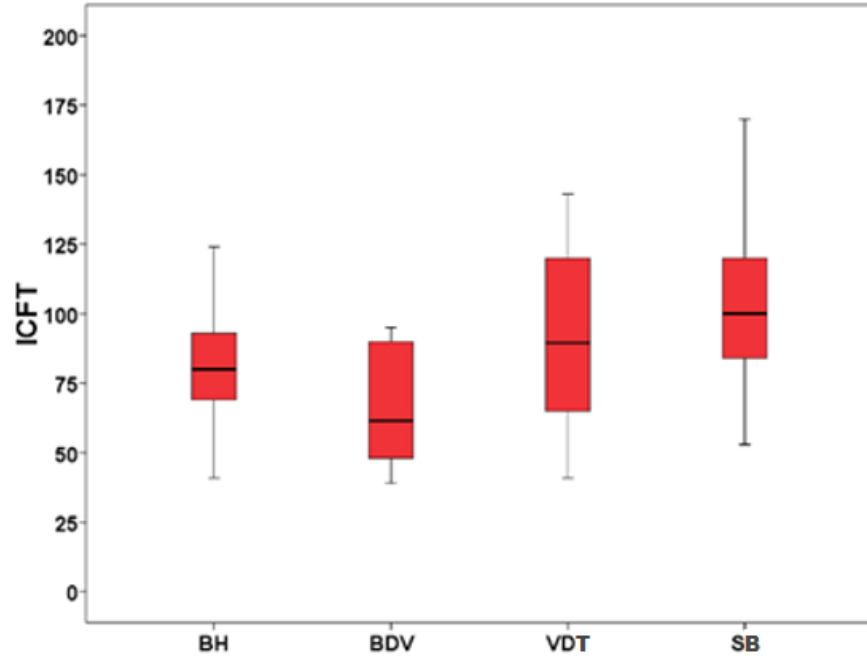
p1: BH ile SB arasındaki p değeri

p2: BDV ile SB arasındaki p değeri

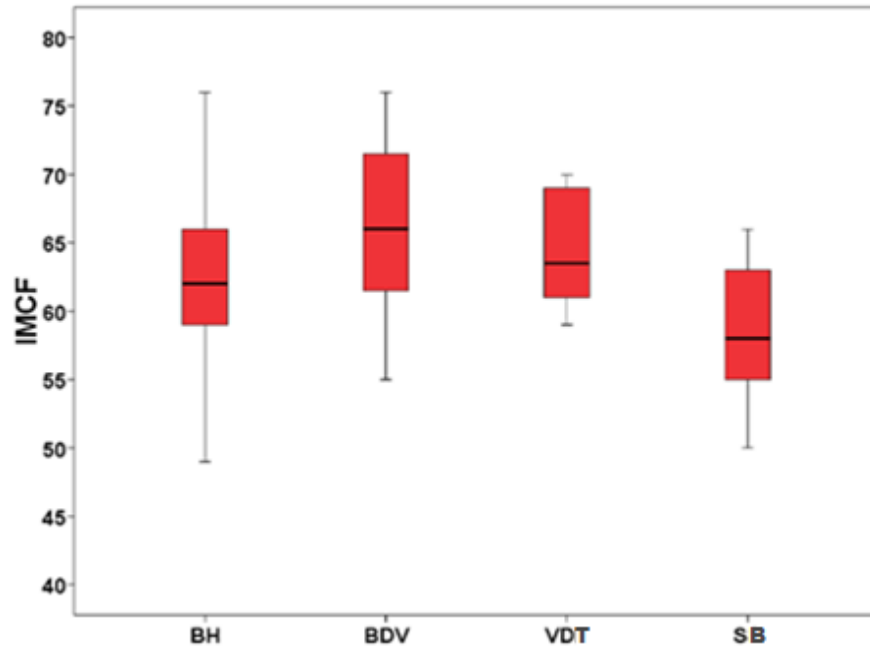
p3: VDT ile SB arasındaki p değeri

p4: BH ile BDV arasındaki p değeri

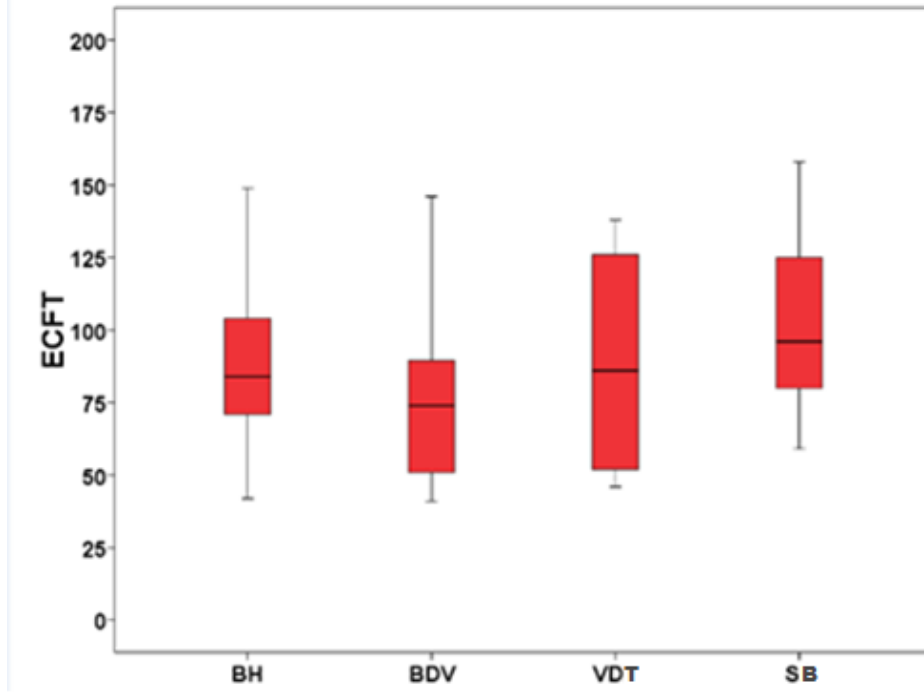
p5: BDV ile VDT arasındaki p değeri



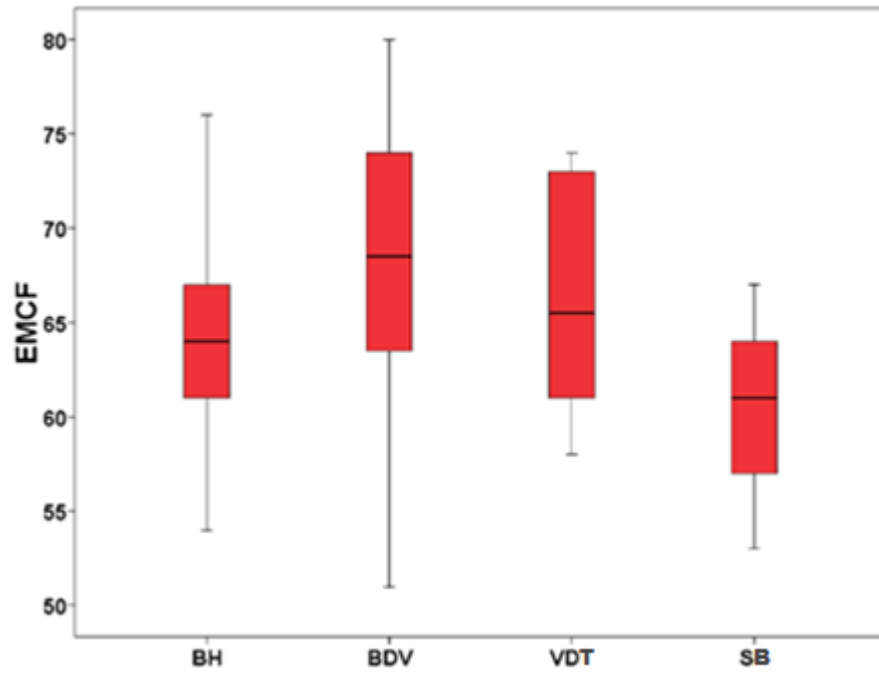
Şekil 4.1. Gruplara Göre I-CFT Değerleri



Şekil 4.2. Gruplara Göre I-MCF Değerleri



Şekil 4.3. Gruplara Göre E-CFT Değerleri



Şekil 4.4. Gruplara Göre E-MCF Değerleri

4.3.Von Willebrand Antijeni Düzeylerinin Gruplar Arası ve Grup İçi

Karşılaştırma Analizleri

BH'nın alt grup analizlerinde; kadın ve erkek hastaların verilerine bakıldığında, vasküler hasarı/disfonksiyonu göstermede kullandığımız vWF Ag, erkek Behçet hastalarında yüksek saptandı ($p<0,001$).

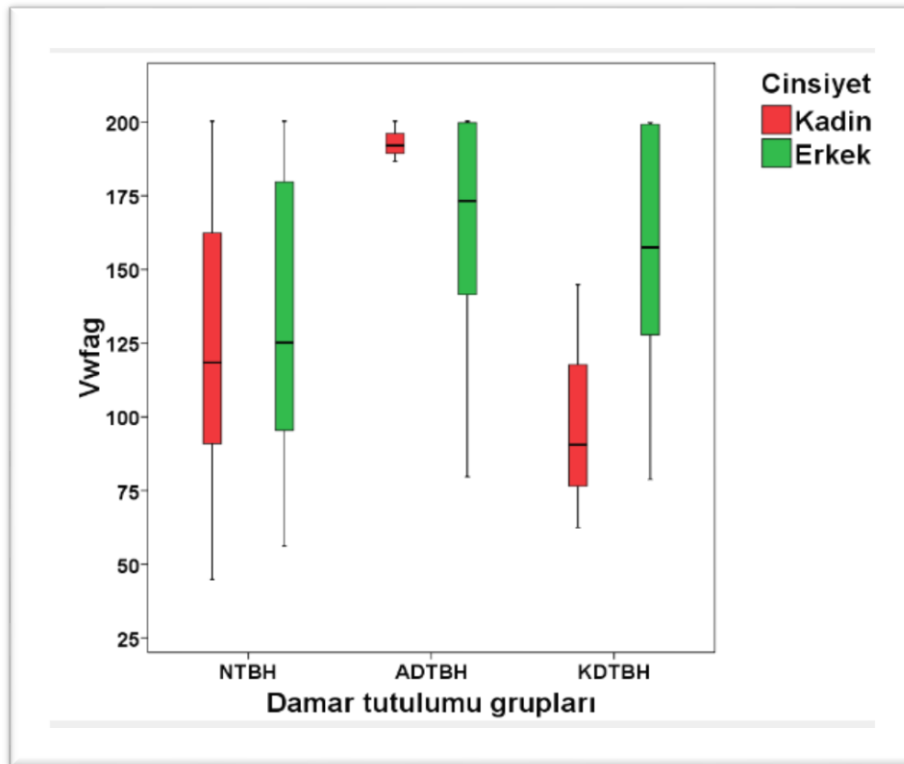
Aktif ve inaktif BH'nın analizlerinde vWF Ag medyan değerleri gruplar arasında anlamlılık düzeyinde farklı bulundu ($p=0,012$).

Tablo 4.19. BH'nda Cinsiyet ve Aktiviteye Göre vWF Ag Değerleri

	Cinsiyet		Aktivite	
	Erkek(n=71)	Kadın(n=55)	Aktif(n=60)	İnaktif(n=66)
vWF Ag	151,9±44,6	121,3±45,7	159,9 (113-99)	133,3 (90-157,5)
p	0,003*		0,012	

* T-testi $p<0,05$, Mann Whitney testi $p<0,05$

BH damar tutulumu tipine göre (ADTBH, KDTBH, NTBH) yapılan alt gruplar arasında vWF Ag düzeylerinde farklılık saptandı ($p<0,001$). Akut damar tutulumlu BH ile non trombotik BH arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p1<0,001$).



Şekil 4.5. BH'nda Damar Tutulumu ve Cinsiyete Göre VWF Ag Değerleri

Tablo 4.20. BH'nın Damar Gruplarına Göre VWF Ag Karşılaştırmaları

	NTBH(n=73)	ADTBH(n=25)	KDTBH(n=28)	SB(n=25)	p
VWF AG	118,7 (98-147,5)	200 (198-200,3)	182,7 (103-183,4)	76,7 (56,6-76,7)	p1=0.001 p2>0.05 p3>0.05 p4>0.05 p5=0,007 p6<0.001

p1: ADTBH ile NTBH arasındaki p değeri

p2: ADTBH ile KDTBH arasındaki p değeri

p3: NTBH ile KDTBH arasındaki p değeri

p4: NTBH ile SB arasındaki p değeri

p5: KDTBH ile SB arasındaki p değeri

p6: ADTBH ile SB arasındaki p değeri

VWF Ag düzeylerinin BH ile diğer gruplar arası analizleri incelendi.

Tablo 4.21. Gruplar Arası VWF Ag Düzeyleri

	BH(n=126)	BDV(n=23)	VDT(n=8)	SB(n=25)	P
vWF Ag	137,3 (98-180)	150 (110-199)	200 (199-200)	97 (78-104)	p1=0,012 p2=0,014 p3<0,001 p4>0,05 p5>0,05 p6>0,05

p1;BH ile SB arasındaki p değeri

p2;BDV ile SB arasındaki p değeri

p3;VDT ile SB arasındaki p değeri

p4;BH ile BDV arasındaki p değeri

p5;BDV ile VDT arasındaki p değeri

p6;BH ile VDT arasındaki p değeri

VWF Ag düzeyleri her 3 hasta grubunda da, sağlıklı kontrolden farklı bulundu.

4.4. CRP, ESR, FİBRİNOJEN ve D-DİMER Düzeylerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırma ve Analizleri

BH ile kontrol gruplarının karşılaştırma analizleri yapıldı.

CRP medyan değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, BH ile SB ($p=0,009$), BDV ile SB ($p=0,001$), VDT ile SB kontrol arasında farklılık saptandı ($p=0,008$).

ESR için, grup medyan değerleri karşılaştırıldığında BDV ile SB arasında ($p<0,001$), VDT ile SB arasında farklılık vardı ($p=0,003$).

BH ile BDV arasında da farklılık mevcuttu ($p=0,005$).

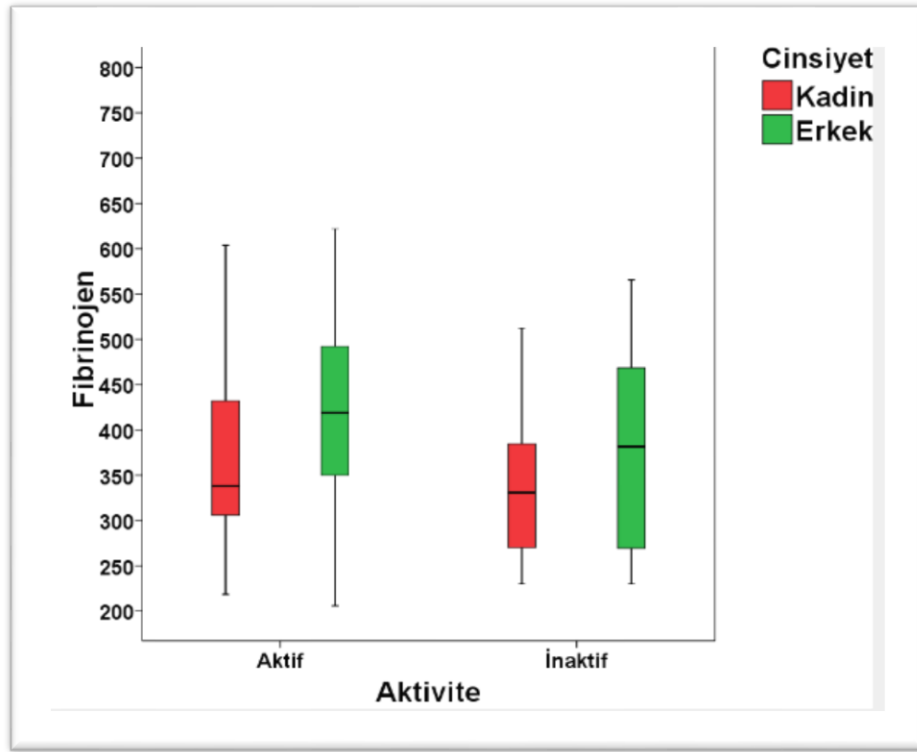
Fibrinojen medyan değeri, BH ile SB arasında ($p=0,001$), BDV ile SB ($p<0,001$), VDT ile SB grupları arasında farklılık gözlemekte idi ($p=0,017$).

D-dimer medyan değerleri BH ile SB değerleri arasında ($p=0,004$), BDV ile SB arasında ($p=0,001$) ve VDT ile SB arasında farklı bulundu ($p<0,001$). BH'nda kadın ve erkek arasındaki alt grup analizlerinde; CRP medyan değerleri farklıken ($p<0,001$), ESR medyan değerleri arasında gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Fibrinojen, D-dimer medyan değerleri arasında da iki grup arasında farklılık mevcuttu ($p=0,011$, $p=0,03$).

Tablo 4.22. BH Cinsiyete Göre Alt Gruplarında CRP, ESR, Fibrinojen ve D-Dimer

	CRP	ESR	FİBRİNOJEN	D-dimer
KADIN BH (n=71)	0,9±1,4	15,7±15,1	353,3±97,4	0,37(0,3-0,5)
ERKEK BH (n=51)	1,9±3,6	18,2±20	403,2±116	0,29(0,2-0,5)
p	0,010 *	0,397*	0,011*	0,030

*T testi, Mann Whitney U testi



Şekil 4.6. BH' nin Aktivite Cinsiyet Fibrinojen İlişkisi

BH'nın damar grupları arasında CRP, ESR, Fibrinojen değerlerinde farklılık mevcuttu. CRP için, bu fark akut damar tutulumlu Behçet hastalığı (ADTBH) ile non trombotik Behçet hastalığı (NTBH) alt grupları arasında anlamlı idi ($p=0,003$). ESR için, bu fark yine ADTBH ile NTBH alt grupları arasında anlamlı bulundu ($p=0,014$). BH' nın damar grupları analizinde ADTBH ile NTBH arasında fibrinojen düzeylerinde farklılık mevcuttu ($p=0,033$). D-dimer düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.23. BH'nın Damar Tutulumuna Göre Alt Gruplarında Akut Faz Reaktanları ve D-Dimer Değerleri

	NTBH (n=72)	ADTBH(n=24)	KDTBH (n=27)	p
CRP	0,32 (0,31-0,81)	1 (0,34-2,9)	0,37 (0,31-1,6)	p1=0,003 p2>0,05 p3 >0,05
ESR	9 (6-13)	23 (6-50)	13,5 (6,5-20)	p1=0,014 p2 >0,05 p3 >0,05
FİBRİNOJEN	349,5(277-429,2)	432 (313,6-550)	384,7 (384,7-506)	p1=0,033 p2 >0,05 p3 >0,05
D-Dimer	0,32 (0,25-0,46)	0,42 (0,23-1)	0,46 (0,2-0,5)	p1 >0,05 p2 >0,05 p3 >0,05

p1: ADTBH ile NTBH arasındaki p değeri

p2: ADTBH ile KDTBH arasındaki p değeri

p3: NTBH ile KDTBH arasındaki p değeri

4.5. Laboratuvar Tetkik Sonuçlarının Korelasyon Analizleri

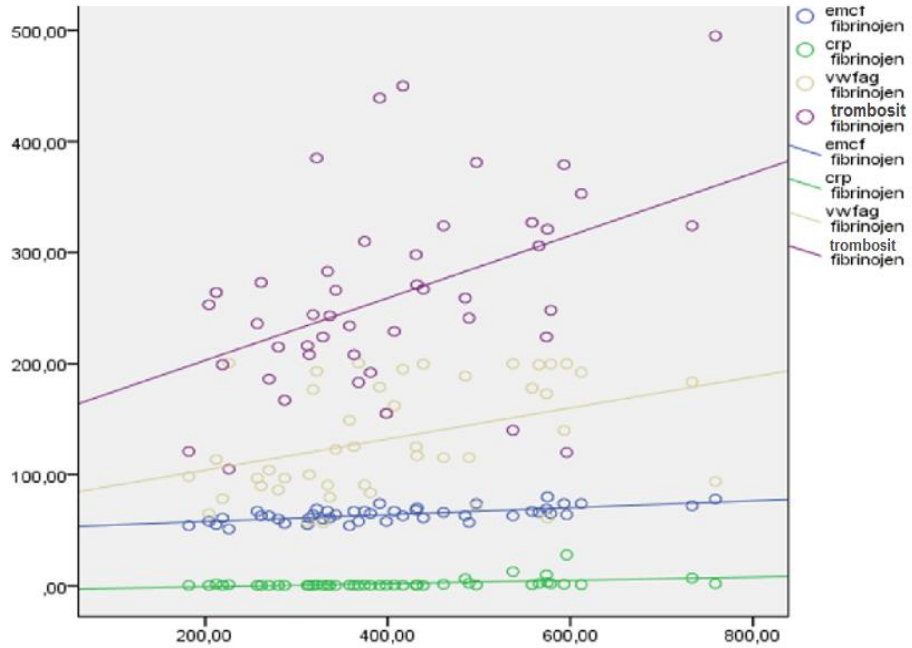
Tüm BH grubu ve BH alt gruplarının korelasyon analizlerinde değişkenlerin ilişkisi vWF Ag parametresi dışında birbirlerine benzer bulundu.

Tüm aktif BH'nın korelasyon analizleri incelendiğinde; I-CFT'nin Hb ile %43,6 oranında pozitif (R=0,436; p=0,0009), trombosit ile % 56,9 oranında negatif yönde korele olduğu görüldü (R= -0,569; p<0,001). ESR ile %48,5 (R= -0,485; p=0,003), CRP değerleri ile %52,9 (R=-0,529; p=0,001), D-dimer ile %39 oranında negatif yönlü ilişki saptandı (R=-0,390; p=0,025).

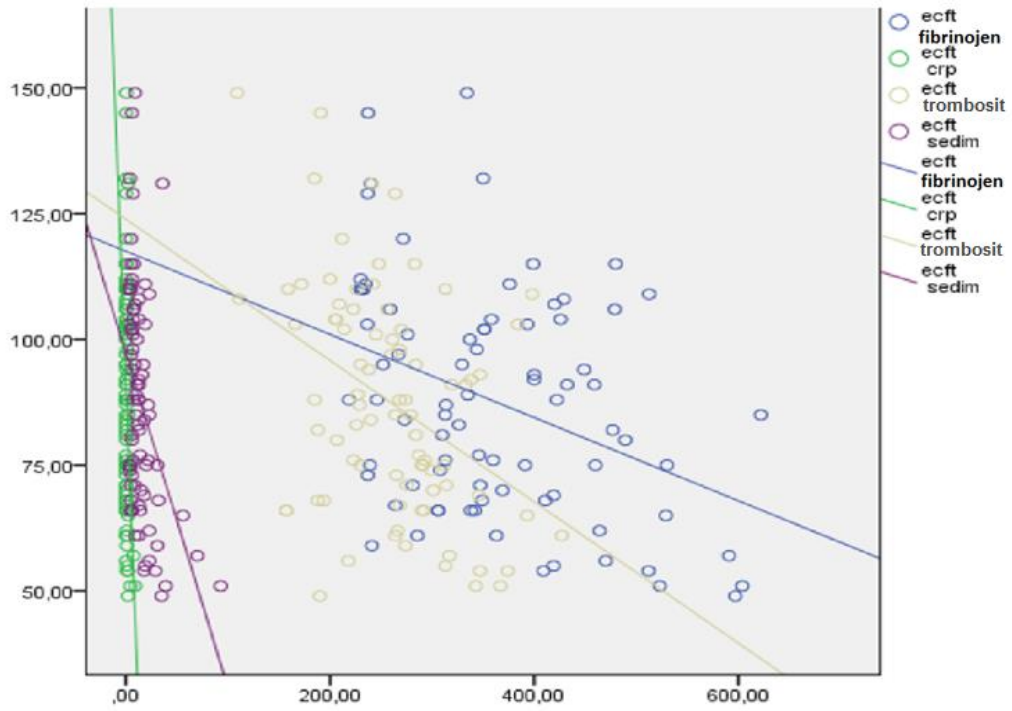
I-MCF ile Hb arasında negatif yönde %49,1 oranında ($R=-0,491$; $p=0,003$) ilişki bulundu. I-MCF ile trombosit düzeyi arasında %41,3 ($R=0,413$; $p=0,015$), fibrinojen düzeyleri ile %42,4 ($R=0,424$; $p=0,016$), D-dimer ile %39 oranında pozitif yönde ilişkisi mevcuttu ($R=0,390$; $p=0,025$).

E-CFT ile Hb arasında pozitif %37,3 oranında ($R=0,373$; $p=0,027$), E-CFT ile fibrinojen arasında %42,3, ($R=-0,423$; $p=0,016$), ESR arasında %34,5 ($R=-0,345$; $p=0,043$) ve CRP arasında %35,3 oranında negatif korelasyon bulundu ($R=-0,353$; $p=0,035$).

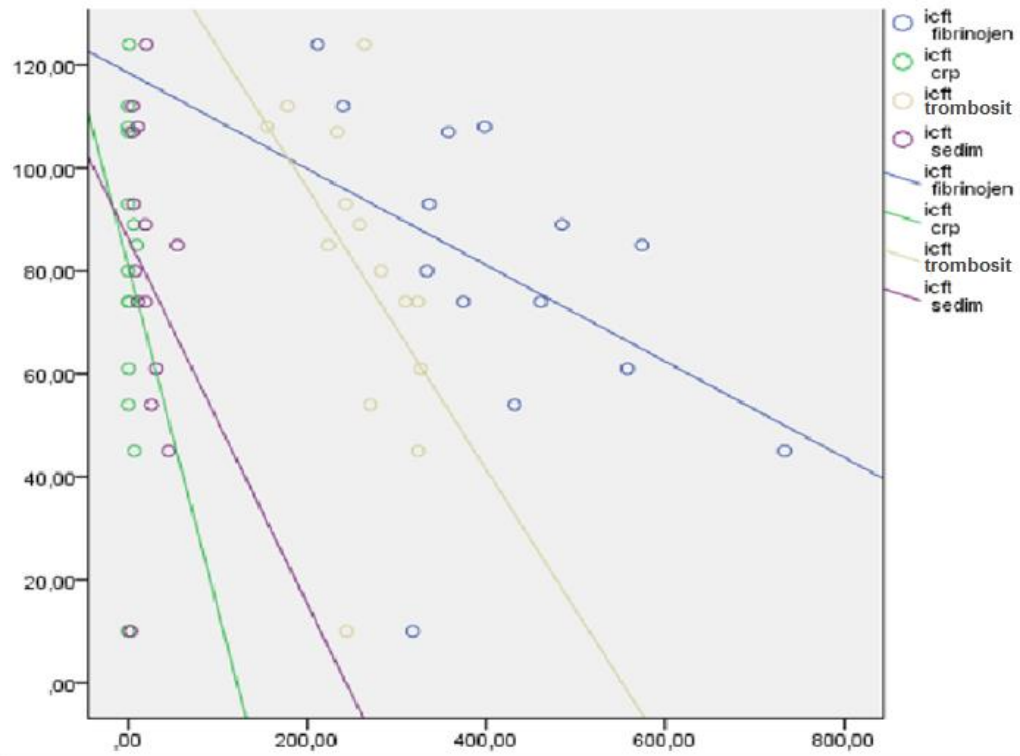
E-MCF ile ilgili olarak Hb ile negatif yönde %49,6 oranında ilişki bulundu ($R=-0,496$; $p=0,002$). E-MCF ile trombosit arasında %44,1 ($R=0,441$; $p=0,009$), fibrinojen arasında %49,6 ($R=0,496$; $p=0,006$), D-dimer arasında % pozitif yönlü ilişki saptandı ($R=0,490$; $p=0,004$). E-MCF ile CRP arasında %56,2 ($R=0,562$; $p<0,001$), ESR arasında %64,8 pozitif yönlü ilişki mevcuttu ($R=0,648$; $p<0,001$).



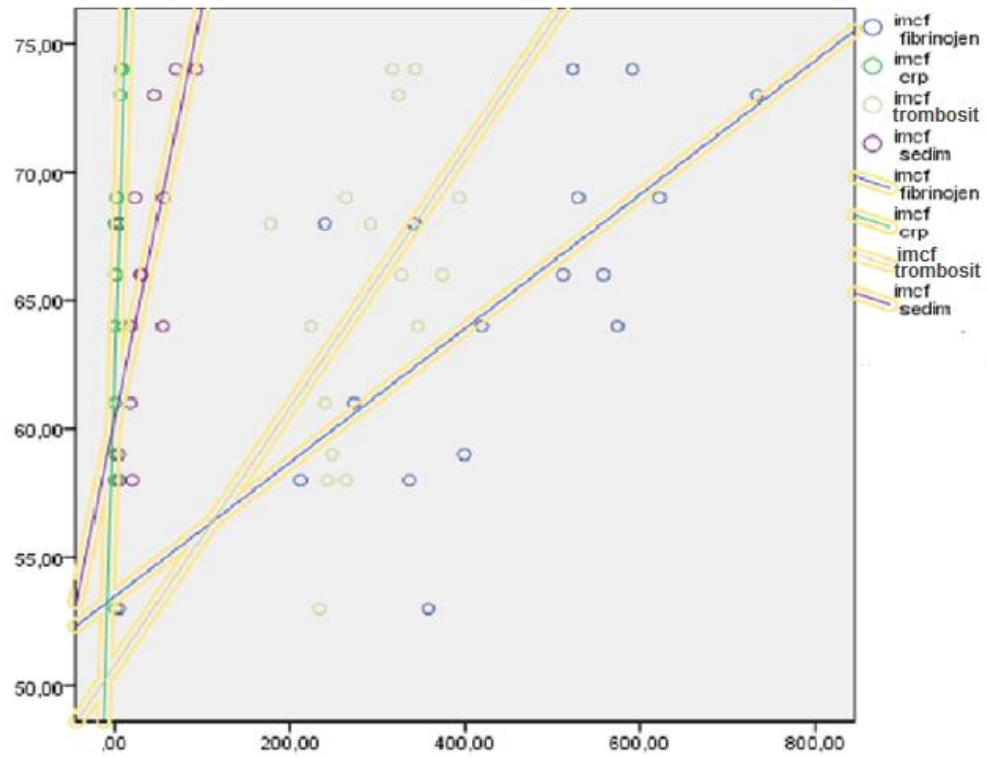
Şekil 4.7. Fibrinojen ile CRP, Trombosit, VWF Ag Korelasyon Analizleri



Şekil 4.8. E-CFT İle Fibrinojen, CRP, Sedimentasyon, Trombosit Korelasyonu



Şekil 4.9. I-CFT İle Fibrinojen, CRP, Trombosit, Sedimentasyon Korelasyonu



Şekil 4.10. I-MCF İle Fibrinojen, CRP, Trombosit, ESR Korelasyonu

İnaktif BH'nın korelasyon analizlerine bakıldığında ise I-CFT'nin Hb ile %44,1 oranında pozitif ($R=0,441$; $p<0,001$), trombosit ile % 51,1 oranında negatif yönde korele olduğu görüldü ($R= -0,511$; $p<0,001$). ESR ile %38,5, ($R=-0,385$; $p<0,001$), CRP değerleri ve D-dimer ile ilişkinin kaybolduğu gözlemlendi. Ayrıca I-MCF ile %74,2 oranında negatif yönde ilişki saptandı ($R=-0,742$; $p=0,001$) I-MCF ile Hb arasında negatif yönde %52,7 oranında ($R=-0,527$; $p<0,001$) ilişki bulundu. I-MCF ile trombosit düzeyi arasında %53,7 ($R=0,537$; $p<0,001$), fibrinojen düzeyleri ile %54,6 ($R=0,546$; $p=0,000$), ESR ile %51,3 ($R=0,513$; $p<0,001$) oranında pozitif yönde ilişki mevcuttu. CRP ve D-dimer korelasyonunun kaybolduğu gözlemlendi.

E-CFT ile Hb arasında pozitif %53,8 oranında ($R=0,538$; $p<0,001$), E-CFT ile trombosit arasında negatif yönde %49, ($R=-0,490$; $p<0,001$), ESR ile negatif yönde %44,3 ($R=-0,443$; $p<0,001$), fibrinojen arasında %44,9 oranında negatif yönde korelasyon bulundu ($R=-0,449$; $p<0,001$).

E-MCF ile ilgili olarak Hb ile negatif yönde %50,3 oranında ilişki bulundu ($R=-0,503$; $p<0,001$). E-MCF ile plt ($R=0,555$; $p<0,001$), fibrinojen ($R=0,586$; $p<0,001$), D-dimer arasında pozitif yönlü ilişki saptandı ($R=0,490$; $p=0,004$). E-MCF ile CRP arasında korelasyonun kaybolduğu gözlemlendi. ESR arasında da pozitif yönlü ilişki mevcuttu ($R=0,570$; $p<0,001$).

BDV grubunda korelasyon analizleri incelendiğinde; hemoglobin ve CRP korelasyonunun kaybolduğu, vWF Ag ile korelasyon gösteren tek ROTEM parametresinin E-MCF olduğu gözlemlendi ($R=0,556$; $p=0,025$). I-CFT'nin trombositler ile % 57,3 oranında negatif yönde korele olduğu görüldü ($R=-0,573$; $p=0,01$). ESR ile %56,0 oranında negatif yönde ($R=-0,560$; $p=0,01$) ve fibrinojen değerleri ile %63,3 ($R=-0,633$; $p=0,006$) oranında negatif yönde korele olduğu izlendi.

I-MCF ile trombosit arasında pozitif yönde %62,1 oranında ($R=0,621$; $p=0,005$) ilişki bulundu. Fibrinojen düzeyleri ile %55,7 ($R=0,557$; $p=0,02$) ve ESR ile %53,4 oranında pozitif yönde ilişkisi mevcuttu ($R=0,534$; $p=0,015$).

E-CFT ile trombosit arasında negatif yönde %54,2 oranında ($R=-0,542$; $p=0,016$), E-CFT ile fibrinojen arasında %64,9 negatif yönde, ($R=-0,649$; $p=0,004$), ESR arasında negatif yönde %62,2 ($R=-0,622$; $p=0,003$) ilişki mevcuttu.

E-MCF ile ilgili olarak, E-MCF ile trombosit arasında pozitif yönde %59,9 ($R=0,599$; $p=0,007$), fibrinojen arasında pozitif yönde %63,3 ($R=0,633$; $p=0,006$), ESR arasında da pozitif yönlü %57,4 ilişki mevcuttu ($R=0,574$; $p=0,008$).

4.6. Laboratuvar Sonuçlarının Çoklu Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

Akut damar tutulumlu BH'nın ve BDV gruplarının vWF Ag, CRP, ESR, fibrinojen ve trombosit değişkenlerinin I-MCF ve I-CFT'ye etkilerinin çoklu doğrusal regresyon analizi bulguları incelendi. Elde edilen modeller yardımı ile bu değişkenler I-CFT değerini ADTBH grubunda %87 ($R=0,87$), BDV grubunda %68 ($R=0,68$) oranında açıklamaktadır. Aynı değişkenler I-MCF değerini ADTBH % 85 ($R=0,85$), BDV grubununda %58' ini ($R=0,58$) açıklamaktadır. I-CFT için hem model ($p<0,001$), hem de katsayılar anlamlı bulunmuştur. ADTBH' nda I-CFT değerini

açıklamada önem sıralaması fibrinojen ($p=0,005$), vWF Ag ($p=0,010$), ESR ($p=0,036$), CRP ($p=0,045$) şeklindedir.

BDV grubu için ise kestirilen b_i katsayıları anlamlı gözlenirken ($p<0,05$), diğer katsayılar anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$). Ancak Backward analizlerinde hem modeli hemde değişkeni %58,5 ($R=0,585$) oranında açıklayan değişken trombosit olarak değerlendirilmiştir. İnaktif BH ve BDV grubu için regresyon analizi bulguları tablolastırılmamıştır.

ADTBH grubu için I-MCF değişkenini açıklamada model anlamlı ($p<0,001$), katsayılar anlamsız ($p>0,05$) bulunmuşken, Backward analizlerinde I-MCF değerini %80 ($R=0,80$) oranında açıklayan model önem sırasına göre CRP, trombosit, vWF Ag ile elde edilmiştir (en önemliden en önemsiz p değerleri sırasıyla: 0,049; 0,010; 0,011). BDV grubunda ise model anlamlı, katsayılar anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$). Çoklu doğrusal regresyon analizi sonucu elde edilen bulgular Tablo 4.24'de gösterilmiştir.

Tablo 4.24. ADTBH'nda I-CFT ve I-MCF İçin Regresyon Modeli

Değişken	BETA	t	p
I-CFT			
Sabit	-	7,213	<0,001
VWFag	-0,435	-3,150	0,010
Fibrinojen	-0,552	-3,549	0,005
log(CRP)	0,544	2,288	0,045
ESR	-0,576	-2,429	0,036
	$R^2=0,871$	(F=12,36; p<0,001)	
I-MCF			
Sabit	-	7,626	<0,001
VWFag	0,348	2,217	0,049
log(CRP)	0,449	3,106	0,010
PLT	0,446	3,04	0,011
	$R^2=0,80$	(F=14,8; p<0,001)	

5. TARTIŞMA

Behçet hastalığı trombozlarla giden nedeni aydınlatılmamış vaskülitik bir hastalıktır. Vasküler tutulum, mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir (95). Trombüsün oluşum mekanizması tam olarak bilinmediği gibi erkek cinsiyette sıklığıda açıklanamamaktadır. Büyük damar tutulumu, sıklığı nedeni ile yeni Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubunun tanı kriterleri içine dahil edilmiştir (155). BH'nda koagülasyon eğilimini bilmek hastalık aktivitesini anlamak açısından da önem taşımaktadır. Pek çok hastalık aktivite skoru kullanılmakta olup aktivite ile korele objektif bir laboratuvar parametresi bulunmamaktadır.

Bizim bu çalışmayı yapmaktaki amacımız; vasküler tutulumun erkeklerde neden daha sık olduğunu anlamaya çalışmaktır. Bu nedenle inflamasyon ve tromboz arası ilişkide önemli olduğuna inanılan mikroagregatları (TLA, TMA, TNA) incelemenin, eş zamanlı olarak endotel hasarını (vWF Ag), trombosit aktivasyonunu (P62) değerlendirmenin cinsler arası farklılığı ortaya koymada anlamlı olacağını düşündük. Bu arada koagülasyon sistemini ROTEM'le değerlendirerek ilgili patofizyolojik mekanizmalarla ilişki kurmayı amaçladık.

Tromboza artmış eğilim; BH kadar sık olmasa da, ANCA ilişkili vaskülit, Dev hücreli arterit, Tromboangitis obliterans gibi pek çok vaskülitik durumda da gözlenmektedir. Bu nedenle çalışmada kontrol gruplarından birisi BDV'li hastalardan oluşturuldu.

Çalışmanın demografik verileri incelendiğinde BH ve SB grupları arasında (ortalama $41,3 \pm 9,78$ yıla karşı $37,5 \pm 10,6$; $p > 0,05$) yaş farkı gözlenmezken, BDV ve VDT grupları arasında (ortalama $49 \pm 16,5$ yıla karşı $55,2 \pm 12$; $p < 0,05$) yaş dağılımı farklı bulundu. BDV grubu hastalıkların doğal seyri olarak daha ileri yaşta izlenmesi ve VDT grubunun serebral trombüs ve pulmoner emboli gibi görülme olasılığı yaşla artan hastalıklardan oluşması bu farklılıkta rol oynamış olabilir. Bu nedenlerle hasta ve kontrol grupları arasında benzer yaş ortalamaları izlenmedi. BH'nın tüm alt gruplarında ise yaş ortalamaları benzerdi.

Erkek Behçet hastalarının aktivite ve trombüs oranlarının kadınlara göre belirgin yüksek olduğunu gördük. Bu sonuç epidemiyolojik verilerden farklı değildi

(156). Kadın Behçet hastalarında genital ülser ve eritema nodozum oranları yüksek saptanırken diğer tüm bulguların sıklığı erkeklerde artmıştı. Eritema nodosum kadınlarda daha fazla olmasına rağmen osteofolikülit, akne benzeri lezyonlarında içeren diğer cilt bulguları erkeklerde daha fazla izlendi. Bulgular literatür bilgileri ile örtüşmekte idi (60, 156).

Damar gruplarına göre oluşturulmuş BH alt gruplarının demografik verileri incelendiğinde, akut damar tutulumlu hastaların %51'inin trombüs öyküsü olan hastalardan oluştuğu görüldü. Bu hastaların tamamı yine damar tutulumu nedeniyle immün supresif tedavi alanlardan oluşmaktaydı. Bulgular, vasküler tutulumun progresif, multifokal, yineleyen vasküler komplikasyonlar için potansiyel bir risk oluşturduğu görüşünü desteklemektedir (157, 158). İmmün supresif tedavi altında akut damar tutulumu gelişmiş olan olguların klinik özelliklerine baktığımızda, eşlik eden fizik muayene bulgularının sıklığı diğer aktif Behçet hastalarına göre anlamlı düşük saptandı ($p<0,05$). İmmün supresiflerin mukokutanöz bulguları baskılayarak klinik aktiviteyi değerlendirmeyi güçleştirebileceğini düşünüyoruz. Burdan yola çıkarak immün supresif alan hastaların değerlendirmesinde yeni bir aktivite ölçütü gerekebilir.

Demografik veriler incelendiğinde akut ve kronik damar tutulumu saptanan Behçet hastalarında en sık eşlik eden bulgu oral aft iken, bu gruptaki hastaların hiçbirinde eşlik eden göz tutulumu saptamadık. Gene üveit saptanan, klinik olarak aktif hastaların hiçbirinde eşlik eden damar tutulumu gözlelemedik. Damar tutulumuna eşlik eden klinik özellikler, hastalığın genetik yapısıyla ilişkili olabilir.

BH'nda ROTEM ile prokoagülan eğilim daha öncede gösterilmiştir (15-16). Bizim çalışmamızın ROTEM verileri incelendiğinde benzer olarak İNTEM ve EXTEM'de çalışılan pıhtı oluşum zamanının (CFT) kısalacağını, maksimum pıhtı sertliğinin (MCF) arttığını gözledik. Bulgular, pıhtılaşma eğilimindeki artışın yanısıra, pıhtı stabilitesinin bozukluğunu ve pıhtı sertliğinin artışı göstermekte idi. Sonuçlar her üç hastalıklı kontrol grubunda da hiperkoagülabiliyeti işaret etmekte, vWF Ag ve fibrinojen yüksekliği ile beraberlik göstermekte idi. Ancak koagülasyonun başlangıcının değerlendirildiği pıhtılaşma süresi (İNTEM ve EXTEM CT) ortalamaları, gruplar arasında farklı bulunmadı ($p>0,05$).

BH'nın verileri incelendiğinde aktivite arttıkça CFT'deki kısalma ve MCF'deki artışın belirginleştiği gözlemlendi. Kadın ve erkek Behçet hastalarının karşılaştırılmasında erkeklerde belirgin olarak artmış koagülasyon eğilimi saptandı. Klinik ve laboratuvar verileri ile inaktif kabul edilen kadın ve erkek Behçet hastalarında ise koagülasyon eğilimi ile beraber vWF Ag ve fibrinojen düzeyleri, erkeklerde anlamlı ölçüde yüksek saptandı. İnaktif Behçet hastası kadınlar, sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında ESR, CRP, vWF Ag, fibrinojen düzeylerinin benzer olduğunu trombüs eğiliminin sağlıklı kadınlardan farklı bulunmadığını gördük. İnaktif Behçet hastası erkeklerinse sağlıklı erkeklere göre hiperkoagülabilite eğiliminde artış izlendi ($p<0,05$). Her ne kadar inflamasyon ve hastalık şiddeti ile tromboza eğilimin ilişkisi bu çalışmada gösterilmiş olsa da, trombotik eğilimi açıklamada yetersiz kalmaktadır. Klinik olarak benzer özelliklere sahip iki cinsiyet arasında farklı trombotik eğilimin saptanması ek nedenler konusunda kanıt oluşturabilir. Bu bulgularla; endotel hasarı/aktivasyonunun ve fibrinojen düzeylerinin hiperkoagülabiliteyle ilişkili olduğunu, ancak eğilimi belirlemede başka nedenlerin rol oynadığını düşünebiliriz. Bu nedenlerin trombüs gelişiminde kadın erkek farklılığını da açıklayabileceğini düşünmekteyiz. Bu sonuçlar, inflamasyon varlığı ve hastalık aktivitesi ile tromboza eğiliminin ilişkili olabileceğini düşündürse de bunun kliniğe yansıyor yansımadığını söylemek için ileriye dönük çalışmalara gereksinim vardır. Diğer bir olasılık, hastalığın inaktif durumda bile farklı bir subklinik aktivite gösteriyor olmasıdır. Burada eleştirilecek en önemli nokta hastalık aktivitesini ortaya koyan daha güvenilir bir yöntemi kullanmamış olmamızdır. Ne yazık ki BH'nın aktivitesini belirlemede bazı sorunlar olduğunu, aktivite ölçütü olarak kullanılan uluslararası kabul görmüş standart bir yöntem bulunmadığını da söylememiz gerekir.

ROTEM testinin, Behçet hastalarındaki trombogenez mekanizmalarını anlamaya yönelik olarak kullanıldığı birkaç çalışma mevcuttur (15,16). Fernandez-Bello ve ark'nın yaptığı çalışmada ileri sürülen ve pekçok yayınlara desteklenen sav, trombin yapımındaki lokal artışın ya da trombin etkisine duyarlaşmanın Behçet trombogenezinden sorumlu olduğudur (16, 159). ROTEM analizinde değerlendirilen pıhtının, kantitatif ve kalitatif niteliği bu görüşü destekler niteliktedir. Tartışmalıda olsa koagülasyon faktörlerinden faktör V leiden ve protrombin G20201 mutasyonlarının hiperkoagülabiliteden sorumlu tutulması benzer mekanizma ile açıklanabilir. Bu

mutasyonların trombin etkisini artırarak tromboza eğilim yarattığı düşünülmektedir. Ancak, fibrinojen ile trombin oluşumu arasında doz bağımlı ters yönde bir ilişkinin gösterilmiş olması, bu savı bütünüyle çürütme de yanıtlanması gereken bir soruya dönüştürür (160). Bu çalışmalarda fibrinojen düzeylerinin klinik aktivite ile ilişkisi ihmal edilmiş, gösterilmiş trombin artışında klinik aktivite ile ilişkisi kurulamamıştır. Bizim çalışmamızdaki, tüm ölçütlere göre en şiddetli bulgu kabul edilen damar tutulumlu hastalarda ve inaktif olanlarda ROTEM ve fibrinojen değerlerinin bulgularla paralellik gösterdiği gözlenmiştir. Yüksek fibrinojen konsantrasyonlarında faktör XIII'de valinin lösinle yer değiştirerek trombin etkisine duyarlaştığı düşünülmektedir (161-163). Behçet hastalığında faktör XIII düzeyleri ile ilgili yayınlanmış bir çalışmaya rastlamadık. Ancak Behçet trombogenezi ile ilgili olarak çelişkili bu iki bulguyu ve ROTEM verilerini açıklayacak bir neden olarak akla yatkın bulduk.

Virchow triadına göre; damar duvarında hasar, kan akım hızında değişiklikler ve hiperkoagülabilitate tek başına veya birlikte vasküler tromboz oluşumu için gereklidir (98). BH'nda trombüs oluşumunda endotel hasarı/disfonksiyonunun kilit rol oynadığına inanılmaktadır. BH'nda fibrinolitik sistem ve koagülasyon mekanizmasının endotelial aktivasyonun bir sonucu olduğu düşünülmektedir (5, 6).

VWF Ag endotel disfonksiyonunu/hasarını göstermek için kullanışlı bir belirteçtir (7, 164, 165). BH'nda daha önce vWF düzeyleri çalışılmış, hastalık aktivitesi ve damar tutulumunun şiddeti ile artışı gösterilmiştir (7,163). BH'nda endotelial disfonksiyonla hatalı fibrinoliz ve hiperkoagülabilitate ile ilişki kuran pek çok yayın bulunmaktadır (6, 16). Bizim verilerimize göre; literatür bilgileri ile uyumlu olarak, vWF Ag ile fibrinojen, CRP ve hastalık aktivitesi arasında korelasyon mevcuttu. Hasta kontrol grubunda da bu korelasyonun devam ettiği gözlendi. Ancak, artmış koagülasyon eğilimi ile vWF Ag arasında sadece aktif Behçet hastalarında bir ilişki mevcuttu. İnaktif Behçet hastalarında, hiperkoagülan durumla vWF Ag korelasyonunun olmadığı gözlendi. Endotel hasarı ile koagülasyon parametrelerinin ilişkisini tromboelastografi ile araştıran benzer bir çalışma, septik hastalardaki koagülasyon eğilimini belirleyen nedeni, endotel hasarından çok glikokaliks hasarı olarak açıkladı. Endotel hasarını bağımsız bir değişken olarak değerlendirdi (166). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre vWF Ag ve fibrinojen düzeyleri normal olan

hiçbir grupta prokoagülan durum saptanmadı. Bulgular, tromboza eğilimin endotel hasarı ile başladığını doğrulayabilir. Ama inaktif BH'nda gözlenen korelasyon kaybı, endotel disfonksiyonun koagülasyon mekanizmasında neden değil sonuç olabileceğini de düşündürmektedir. Ayrıca vasküler hasar ile hiperkoagülabilité ilişkisinin inaktif hastalıkta ve kadınlarda ROTEM parametreleri ile gösterilememiş olması, endotel disfonksiyonunun bağımsız bir değişken olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuçla BH'nda aktive endotel her zaman hasarlı endotel midir? sorusunun yanıtı aranmalıdır. Destekleyici bir diğer neden, damar hasarı en şiddetli bulunan (vWF Ag düzeyi en yüksek grup) VDT grubunda vaskülitli gruplar kadar trombotik eğilim saptanmamış olmasıdır. Alt grup analizlerinde; vWF Ag gruplar arasında farklı bulunmuş, ancak akut faz reaktanları (ESR, CRP, fibrinojen) düzeyleri benzer bulunan grupların karşılaştırmasında vWF Ag ile değişen tek ROTEM parametresinin E-MCF olduğu gözlenmiştir. CFT değişikliklerini vWF Ag düzeylerinin ve vasküler hasarın derecesinin açıklamadığı görüldü. Bulgular, vasküler hasarın derecesinin trombotik eğilimin şiddeti ile dolaylı bir ilişkisinin olduğu şeklinde yorumlandı. Eğer anti endotelyal antikorlar düşünüldüğü gibi patogeneizde yer alsaydı bağımlı bir ilişki izlenmesi beklenirdi şeklinde bir yoruma gidilebilir.

Endotel hasarı sonrası aktive olan trombositlerin lökosit ile etkileşimleri BH'nda daha önce çalışılmış, özellikle trombosit–monosit agregatında anlamlı farklılık saptanmıştır. Pamuk ve ark. bu ilişkiyi belirgin olarak büyük damar tutulumu saptanmış hastalarda izlemişlerdir (12). Nötrofil hiperaktivitesinin, hastalık şiddeti ve cinsiyetle ilişkisi önceki çalışmalarda ortaya konmuş olduğundan, bu farklılıktan yola çıkarak trombogenez mekanizmasını açıklamak anlamlı görünmektedir (13). Trombosit lökosit komplekslerinin artmış düzeylerinin Ülseratif kolit ve Psöryatik artritli olgularda da gösterildiği, trombogenez ile ilişkilendirildiği yayınlar mevcuttur (167, 168). Monositlerin doku faktörü sentezi üzerindeki uyarıcı etkisi ve BH'nda nötrofil hiperfonksiyonu iyi bilindiğinden, trombosit lökosit etkileşimleri ile ROTEM ilişkisini değerlendirdik. BH'nın tüm alt gruplarında anlamlı bir p değeri elde edemedik. Bu farklılık, çalışmamızdaki akut damar tutulumlu hastaların damar tutulum tipine göre sınıflandırılmaması ile ilişkili olabilir. Ayrıca BDV ve VDT grubunda trombosit–monosit etkileşimlerini farklı bulduk. Bu bulgu vaskülitik

gruplarda farklı trombogenez mekanizmalarının varlığına işaret edebilir. Ancak ilginç olarak aktive trombositlerde gruplar arası fark gözlemedik.

Vasküler hasarlanmayla trombositler üzerinde sentezlenen proteinlerin, agregasyonu ve adezyonu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. VWF Ag ile trombosit aracılıklı trombogenez mekanizmasında GP Ib-IX ve GP IIb-IIIa molekülleri suçlanmaktadır (169). Özellikle derin ven trombozu gelişiminde trombosit aktivasyonu ile sonuçlanan GP Ib-IX sentezi artışının değil, GP IIb-IIIa'nın rol aldığına inanılmaktadır (169). Mahla ve ark.'nın yaptığı çalışmada kolon kanserli hastalarda normal gruba göre trombosit aktivasyonunun arttığı ve buna bağlı hiperkoagülabilitenin arttığı TEG ölçümleri ile saptanmıştır. Bu durum, trombosit aktivasyonu spesifik biyokimyasal markerlar olan GP IIb-IIIa ve CD62P artışı ile doğrulanmıştır (170). BH'nda aktive trombositlerin trombogenezdeki rolü için ise çelişkili veriler bulunmaktadır. Wilson ve ark. bazal ve ADP ile uyarılmış trombosit düzeylerini sağlıklı gruptan farklı bulmazlarken, Kansu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada trombositlerde prostasiklin yanıtının azaldığını göstermişlerdir (171, 172). İlginç olarak prokoagülasyonla trombosit ve fibrinojen arasında şiddetli korelasyon saptamamıza rağmen, aktive trombositlerin ilişkisini hiçbir grupta gösteremedik. Bu korelasyon, aynı zamanda fibrinojen reseptörü olan GP IIb-IIIa ile ilişkilendirilebilir ya da solubl P- selektin çalışılmamış olması sonuçları etkilemiş olabilir.

BH, BDV ve bu iki grup kadar olmasada VDT gruplarında koagülasyon eğiliminin şiddeti ile pıhtı stabilitesi ve niteliğindeki değişimin, fibrinojen düzeyleri ile belirginleştiği gözlemlendi. Fibrinojenin; ROTEM verileri, hastalık aktivitesi, CRP ve ESR düzeyleri ile ilişkisinin trombotik eğilimde belirleyici olduğu sonucuna varıldı. Bu durum iki şekilde yol gösterici olabilir. Birincisi trombus mekanizmasını anlamayı sağlayabilir. İkinci olarak trombus gelişimini öngörmeye klinik uygulamalarda faydalanılabilir. Ancak, fibrinojen etkisini ROTEM ile değerlendirmenin bazı sıkıntıları vardır. Prokoagülan bir molekül olmasının yanısıra akut faz reaktanıdır (173, 174). İnflamasyon göstergesi olarak koagülasyon eğiliminin şiddetlenmesi ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca vasküler hasarda vWF Ag ile beraber açığa çıkar ve fonksiyon görür (137). Bir başka yorum yapmayı güçleştiren neden, normal popülasyonda da tromboelastografi parametrelerinden MCF'ye olan doz bağımlı etkisidir (174, 175).

BH'nda hiperkoagülabilitenin inflamasyonla şiddetlendiği daha önceki çalışmalarda ROTEM'le gösterilmiştir (16). Ancak VDT grubuna baktığımızda daha yüksek CRP, ESR, vWF Ag düzeylerinde ROTEM'de aynı şiddette prokoagülan etki görmememiz, bulguların yalnızca akut faz yanıtı olarak değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Ayrıca fibrinojen erken yükselen bir inflamatuvar belirteç değildir (176). Fibrinojen düzeylerinin BH'nda yüksekliği ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi iyi bilinmektedir (177). Yıkım ürünlerinin hastalık aktivite kriteri olarak kullanılmasını öneren yaklaşımlar mevcuttur (178). Bizim çalışmamızda da fibrinojen düzeyleri ile hastalık aktivitesi korele bulundu. Normal CRP, ESR düzeylerinde bile aktivite ile prokoagülan durumun saptanması, bu durumun fibrinojenle ilişkisi klinik değerlendirme için yardımcı bir parametre olarak değer taşıyabilir. Bulgular, BH'nda aktivite ölçütü olarak ESR ve CRP'nin kullanılmasını önermeyen yaklaşıma dayanak teşkil etmektedir. Ancak aktivite şiddetlendikçe ESR, CRP ve vWF Ag düzeyleri belirleyici olmakta, yorumlanabilir, öngörü sağlayabilir nitelik kazanmaktadır. Bu noktada, çalışmamızda CFT ve MCF düzeylerini açıklamak için oluşturulan regresyon modellerinde %86 ($R=0,86$) ve %80 ($R=0,80$) oranında anlamlılık elde edilmiştir. İlişkiyi açıklamak için seçilen vWF Ag, fibrinojen, CRP, ESR ve trombosit parametreleri, korelasyon analizlerinden elde edilmiştir. Backward regresyon analizlerinde elde edilen hem model, hem de parametreler anlamlı bulunmuştur. CFT ve MCF değerini açıklayan bu modeller, trombus gelişimini/varlığını öngörmek için bir *cut-off* değeri ile klinik kullanım için uygun olabilir.

Fibrinojen damar hasarına yanıt olarak ortaya çıkan ilk yapısal bileşendir (179). ROTEM'de bizim izlediğimiz bu etki olabilir mi? BH alt gruplarının verileri incelendiğinde prokoagülan durumla ve aktivite ile vWF Ag ve fibrinojen düzeylerinin çok ilişkili olduğu gördük. BH'nda endotel hasarı ve fibrinojen yüksekliğinin TEG'le ilişkisi önceki çalışmalardan bilinmektedir (180). VWF ve fibrinojenin birlikte fonksiyon görüp damar hasarında açığa çıkmaları akla yatkın olsa da VDT grubunda daha yüksek değerlere benzer koagülasyon eğilimi yaratamamış olmaları, fibrinojen etkisine dikkat çekmektedir (137). Ayrıca fibrinojenin, CRP ve ESR ile yüksek korelasyon göstermesi enflamasyonla vasküler hasar arasındaki bağlantıya dikkat çekmektedir. Yorumlamadaki güçlüklerden biri de fibrinojenin TEG parametrelerine doz bağımlı fizyolojik etkisidir (174). Etkilenim,

özellikle MCF’de artış ile gösterilmiştir. Çalışmamızdaki tüm hasta gruplarında CFT değerlerinde de etkilenim olması hiperkoagülabilité lehine değerlendirilmiştir. Zuchermann ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada normal popülasyonda MA ile (ROTEM’de MCF) en belirgin korelasyon fibrinojenle, hiperkoagülabl popülasyonda fibrinojen ve trombosit değerleri arasında bulunmuştur (181). Korelasyon analizlerinde, tüm hasta ve hasta kontrol gruplarında ROTEM parametreleri ile trombositler arasında korelasyon saptadık. Alt gruplar arası karşılaştırmada ESR, CRP ve vWF Ag düzeyleri benzer bile olsa fibrinojen artışı ile I-MCF ve I-CFT değerleri etkilenmekte, hiperkoagülabl durum artmakta idi.

BH’ndaki pıhtının damar duvarına yapışık olması ve tromboembolilerin sık görülmemesi hatalı fibrinoliz görüşüne dayanak oluşturmaktadır. Pek çok çalışmada BH’nda fibrinolitik sistem hasarı gösterilmiş ancak hastalık aktivitesi ile ilişkisi ortaya konamamıştır (16). Ayrıca BH’ndaki fibrinolitik sistem aktivasyonunun nedeni sonuç mu olduğuna ilişkin veriler bulunmamaktadır. Çalışmamızda FİBTEM ve APTM kullanılmadığından, fonksiyonel fibrinojen ve fibrinolitik sistem hakkında ileri yoruma gidemedik. Ancak ROTEM’de saptanan prokoagülabl durumla hastalık aktivitesini ve fibrinojen düzeylerini yakın ilişkili bulduk.

Pıhtı stabilitesi ve kalitesindeki bozukluk sadece BH ve diğer vaskülitik hastalıklarda değil tromboembolik olaylarda, miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olaylarda da izlenmektedir (182). Fibrinojen düzeylerinin normal aralığın %18’inin üzerine çıkması ile pıhtı niteliğinde değişiklik meydana geldiği düşünülmektedir (183). Endotel hasarı ve sitokin salınımı ile oluşan fibrin ağının sert ve lizise dirençli olduğu bilinmektedir. Hasarlı endotelin sitokin aracılığıyla, bilinmeyen mekanizmalarla trombomodülün konsantrasyonunda veya fibrinojen GP IIb-IIIa reseptöründe değişiklik yaparak pıhtı eğiliminde ve niteliğinde değişiklik yaptığı düşünülmektedir (184).

Fibrinojen ve trombojeniz ile ilgili bir başka mekanizma, inflamasyonla çeşitli koagülasyon faktörleri ile beraber en kolay okside olabilen plazma bileşeni olmasıdır (185, 186). Hipoklorit etkisine duyarlıdır. Hipoklorik asit; hasarlanma, enfeksiyon ve enflamasyona yanıt olarak doğal immün sistem cevabında rol oynar (187). Nötrofillerde yer alan myeloperoksidaz enzimi yüksek düzeyde hipoklorik

asit, hidrojen peroksit, klor bileşenleri içermektedir. Hipoklorik asit metyoninden metyonin sülfoksit oluşturarak fibrinojeni , trombomodülin ve aktive protein C gibi regülatuar proteinleri inhibe ettiği gösterilmiştir (187). Ayrıca okside fibrinojenle oluşmuş pıhtının niteliğinin, stabilitesinin bozulmuş olduğu daha önceki çalışmalardan bilinmektedir (188). Behçet hastalığında nötrofil hiperfonksiyonu ve tüm lezyonlarda baskın olarak izlenen nötrofilik infiltrasyon paterni bu patofizyolojik mekanizmaya yol açmış olabilir. Bu mekanizmalar, fibrinolitik sistem ve koagülasyon faktörleri ile ilgili tartışmalı ve değişken sonuçların nedenini açıklayabilir gibi görünmektedir. BH'nda her ne kadar fibrinolizis ve fonksiyonel fibrinojen bu çalışmada değerlendirilememiş olsada, pıhtı niteliğiyle ve koagülasyon eğilimi ile direk ilişki kurulabilen molekül fibrinojendi. Korelasyon analizlerinde ve aktivite ilişkisinde bunun, ROTEM verileri üzerine fizyolojik bir etki olmadığı sonucuna varıldı. Fibrinojen bu tabloda fonksiyonel ve/veya klinik öngörü sağlayacak neden olarak rol oynayabilir gibi görünmektedir. Sonuçlar, fibrinojenin ve ROTEM'in önemine dikkat çekmektedir.

Özetle BH'nda ROTEM kullanılarak, aktiviteyle ve cinsiyetle ilişkili hastalık davranışını açıklamak üzere kurgulanmış benzer bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Ayrıca çalışmamız, BH'nda hiperkoagülabl durumla enflamasyon ilişkisini gösterir ikinci çalışmadır. Çalışma verilerimize göre BH'nda klinik olarak inaktif durumda bile subklinik aktivite gözlenmesi cinsiyetler arasındaki trombotik eğilimdeki farklılığı açıklamakta yol gösterici olabilir. Ayrıca farklı vaskülitik hastalıklardaki tromboz eğiliminden, farklı mekanizmaların sorumlu olabileceği görüşünü desteklemektedir. Tüm bu sonuçlar BH'nda aktivite ve tromboz eğilimini öngörmede ROTEM verileri, fibrinojen ve vWF Ag düzeyleri yeni değerlendirme parametreleri olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak çalışmayı sınırlayan bazı nedenler vardır. Yaş ortalamaları gruplar arasında farklılık göstermektedir. Cinsiyet ve yaşın ROTEM verileri üzerindeki etkisi tartışmalıdır ve bu çalışmada ihmal edilmiştir (189). Ayrıca fonksiyonel fibrinojenle ilgili fikir verebilecek olan ROTEM, FİBTEM testi çalışmamızda kullanılmamıştır. Bütün kan örnekleri 30 dk içinde laboratuvara ulaştırılsa da; kan alındıktan hemen sonra çalışılmasındaki gecikmeler engellenememiştir. Sonuçlar, hastane rutini içerisinde hatalı değerlendirilmiş olabilir. Yine koagülasyon sistemini in vitro olarak

yorumlamak gibi pek çok çalışmayı sınırlayan bir zorunluluk yaşanmıştır. Behçet hastalarında aktivite skorlaması yapılırken güvenilirliği kanıtlanmasa da, kabul görmüş aktivite ölçütlerine uyulmaması bir başka sınırlayıcı neden olarak düşünülebilir.

Bulguların geniş hasta serilerini içeren yeni çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. BH'nda trombüse eğilimde kadın erkek farklılığını araştırırken klinik olarak inaktif durumda bile erkek ve kadınların prokoagülan eğilimlerini farklı saptadık. Ancak, inaktif hastalık kabul edilen kadın BH'nın trombüse eğilimi sağlıklı bir kadından farklı bulunmadı. Trombogenez mekanizması erkek ve kadın Behçet hastalarında benzer olarak işlese de eğilimin farklı nedenleri olabilir. Farklılığın sadece inflamasyonun şiddetince açıklanamayacağı düşünülebilir. BH'nda cinsler arası görülen bu farklılık, subklinik bir aktivitenin de göstergesi olabilir.
2. Tüm gruplarda CRP, ESR, fibrinojen düzeyleri, vWF Ag ile koagülasyon eğilimini ilişkili bulduk. Ancak bu ilişkinin şiddeti vaskülitli grupta (BH ve BDV) daha belirgindi. Regresyon analizlerinde vWF Ag, fibrinojen, CRP, ESR düzeyleri, trombüse eğilimi I-CFT için; inaktif BH grubunda %52, akut damar tutulumlu Behçet hastalarında %87, vaskülitik grupta %58 oranında açıklıyordu. Bu belirteçlerin bir *cut-off* değeri ile kullanımı, damar tutulumunu öngörmeye yararlı olabilir.
3. BH'nda akut faz reaktan artışı olmadan da aktivite ve protrombotik eğilim saptanabilir. Ancak bu ilişki yüksek ESR, CRP düzeylerinde belirginleşmektedir. VWF Ag ve ROTEM, hastalık aktivitesini ve tedavi cevabını değerlendirmede uygun görünmektedir. Hastalık aktivitesini skorlamada klinik bulgulara ek olarak objektif bir değerlendirme sağlayabilir.
4. BH'nda trombüse eğilimde trombosit lökosit etkileşimlerinin ve aktive trombositlerin ilişkisini gösteremedik. Ancak trombosit monosit agregatları için BDV, VDT grubunda anlamlı bir farklılık gözlemlendi. Bu sonuçlara göre, BH'larının trombüsünde, trombosit-lökosit komplekslerinin rolü olmayabileceği ileri sürülse de, farklı damar tutulumlarının farklı mekanizmalarla ortaya çıkabileceği düşünülebilir.
5. ADTBH' nın %51'ini İmmün supresif altında trombüs gelişen hastalar oluşturmaktaydı. Bu durum, damar tutulumlu Behçet hastalarının immün supresif tedavi altında bile nüks oranlarının yüksekliğine dikkat çekmektedir. Bu hastalarda eşlik eden aktivite ölçütü olarak kullanılan klinik bulguların

sıklığı diğer gruplara göre anlamlı ölçüde azalmıştı. Klinik aktiviteyi değerlendirirken mukokutanöz bulguların baskılanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. ROTEM bu tür hastalarda aktiviteyi ve nüks trombozları öngörmek için objektif bir değerlendirme olanağı sağlayabilir.

6. BH'nda trombüs eğiliminin damar hasarı ile başladığı düşünülmektedir. Ancak fibrinojen yüksekliği daha belirleyici ve ilgili mekanizmada daha açıklayıcı bir rol oynayabilir. Behçet hastalarında fibrinojen yüksekliği dikkate alınmalıdır. Fibrinojenin; fibrinolitik sistemle, inflamasyonla, vasküler endotelle ve TEG parametreleri ile çeşitli çalışmalarda gösterilen ilişkisi patogeneizde ki rolünü yeniden sorgulatır niteliktedir.
7. Vasküler hasarın derecesinin, koagülasyona eğilimin şiddetini belirlemeyeceğini, inflamasyonun şiddetinin dolaylı bir göstergesi olduğunu düşünmekteyiz. Bu sonuç, hem BH alt grup analizlerine hem de gruplar arası veri setlerine yansımaktaydı.
8. BH'nda pıhtı kalitesindeki stabilitesinde bozukluk saptanmıştır. Benzer şekilde BDV, VDT gruplarında da hiperkoagülabiliyle beraber pıhtı niteliğinde bozukluk izlenmektedir. Fibrinojenin, vWF Ag'den çok daha belirgin bir rolü olduğu gözlenmektedir. BH ile ilgili çalışıl gelmiş ve ilişkili bulunmuş trombin üretimi artışı, fibrinolitik sistem ve koagülasyon mekanizmaları gibi pekçok mekanizmayı açıklayabilecek bir molekül olarak dikkat çekmektedir. Ayrıca yüksekliklerinin, pıhtı kalitesinde niteliksel değişime neden olabildiği bilinmektedir. Ancak fibrinojenle ters yönlü ilişkisi irdelenmelidir.
9. Klinik olarak inaktif olan ve CRP, ESR düzeyleri normal olan Behçet hastalarında bile aktivite ve trombotik eğilim saptanabilir. Bu durum erkek Behçet hastalarında daha belirgindir.

KAYNAKLAR

1. Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei medical journal*. 1997;38(6):423-7.
2. Ateş O, Dalyan L, Hatemi G, Hamuryudan V, Topal-Sarıkaya A. Analyses of functional IL10 and TNF- α genotypes in Behçet's syndrome. *Molecular biology reports*. 2010;37(7):3637-41.
3. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *The New England journal of medicine*. 1999;341(17):1284-91.
4. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, Akman C, Tuzun H, Fresko I, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behcet syndrome. *The American journal of medicine*. 2004;117(11):867-70.
5. Gul A. Behcet's disease: an update on the pathogenesis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2001;19(5 Suppl 24):S6-12.
6. Kiraz S, Ertenli I, Ozturk MA, Haznedaroglu IC, Celik I, Calguneri M. Pathological haemostasis and "prothrombotic state" in Behcet's disease. *Thrombosis research*. 2002;105(2):125-33.
7. Yazici H, Hekim N, Ozbakir F, Yurdakul S, Tuzun Y, Pazarli H, et al. Von Willebrand factor in Behcet's syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1987;14(2):305-6.
8. Beyan E, Sadikoglu B, Ertugrul E, Beyan C. Von Willebrand factor antigen levels in Behcet disease. *American journal of hematology*. 2005;79(1):70-2.
9. Akar S, Ozcan MA, Ates H, Gurler O, Alacacioglu I, Ozsan GH, et al. Circulated activated platelets and increased platelet reactivity in patients with Behcet's disease. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2006;12(4):451-7.

10. Tunc SE, Aksu K, Keser G, Oksel F, Doganavsargil E, Pirildar T, et al. Platelet-activating factor and P-selectin activities in thrombotic and nonthrombotic Behcet's patients. *Rheumatology international*. 2005;25(5):326-31.
11. Pamuk GE, Turgut B, Pamuk ON, Vural O, Demir M, Cakir N. Increased circulating platelet-leucocyte complexes in patients with primary Raynaud's phenomenon and Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a comparative study. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2007;18(4):297-302.
12. Pamuk GE, Pamuk ON, Orum H, Demir M, Turgut B, Cakir N. Might platelet-leucocyte complexes be playing a role in major vascular involvement of Behcet's disease? A comparative study. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2010;21(2):113-7.
13. Macey M, Hagi-Pavli E, Stewart J, Wallace GR, Stanford M, Shirlaw P, et al. Age, gender and disease-related platelet and neutrophil activation ex vivo in whole blood samples from patients with Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011;50(10):1849-59.
14. Akay OM, Ustuner Z, Canturk Z, Mutlu FS, Gulbas Z. Laboratory investigation of hypercoagulability in cancer patients using rotation thrombelastography. *Medical oncology*. 2009;26(3):358-64.
15. Bilge NŞY, Akay OM, Kaşifoğlu T, Kuş G, Korkmaz C. The role of hemostatic mechanisms in the development of thrombosis in Behcet's disease: an analysis by modified rotation thromboelastogram (ROTEM). *Clinical rheumatology*. 2013;32(12):1815-8.
16. Fernandez-Bello I, Lopez-Longo FJ, Arias-Salgado EG, Jimenez-Yuste V, Butta NV. Behcet's disease: new insight into the relationship between procoagulant state, endothelial activation/damage and disease activity. *Orphanet journal of rare diseases*. 2013;8:81.

17. H. B. Uber rezidivierende, aphtose, durch ein Virus verursachte Geschwure am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;36:1152-7.
18. Ghate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;40(1):1-18; quiz 9-20.
19. Uluduz D, Kurtuncu M, Yapici Z, Seyahi E, Kasapcopur O, Ozdogan H, et al. Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behcet disease. *Neurology*. 2011;77(21):1900-5.
20. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei medical journal*. 1997;38(6):411-22.
21. Lie JT. Vascular involvement in Behcet's disease: arterial and venous and vessels of all sizes. *The Journal of rheumatology*. 1992;19(3):341-3.
22. Ehrlich GE. Vasculitis in Behcet's disease. *International reviews of immunology*. 1997;14(1):81-8.
23. Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(11):996-1002.
24. Mizuki N, Inoko H, Ohno S. Pathogenic gene responsible for the predisposition of Behcet's disease. *International reviews of immunology*. 1997;14(1):33-48.
25. Assaad KS KF, Ismail E. Starting a regional registry for patients with Behçet's disease in North West Nile delta region in Egypt. In: Hazma M, International conference on Behcet's disease. Tunis. In: M H, editor. Pub Adhoua. 7th ed; 1996. p. 193-6.
26. Kötter I, Günaydin I, Stübiger N, Yazici H, Fresko I, Zouboulis C, et al. Comparative analysis of the association of HLA-B* 51 suballeles with

- Behçet's disease in patients of German and Turkish origin. *Tissue antigens*. 2001;58(3):166-70.
27. Papoutsis NG, Abdel-Naser MB, Altenburg A, Orawa H, Kotter I, Krause L, et al. Prevalence of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: results of a nationwide survey. *Clinical and experimental rheumatology*. 2006;24(5 Suppl 42):S125.
 28. Park SH, Park KS, Seo YI, Min DJ, Kim WU, Kim TG, et al. Association of MICA polymorphism with HLA-B51 and disease severity in Korean patients with Behçet's disease. *Journal of Korean medical science*. 2002;17(3):366-70.
 29. Mizuki N, Ota M, Kimura M, Ohno S, Ando H, Katsuyama Y, et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behçet disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(4):1298-303.
 30. Saruhan-Direskeneli G, Uyar FA, Cefle A, Onder SC, Eksioglu-Demiralp E, Kamali S, et al. Expression of KIR and C-type lectin receptors in Behçet's disease. *Rheumatology*. 2004;43(4):423-7.
 31. Salvarani C, Boiardi L, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(3):535-40.
 32. Wallace G, Niemczyk E. Genetics in ocular inflammation—basic principles. *Ocular immunology and inflammation*. 2011;19(1):10-8.
 33. Pay S, Simsek I, Erdem H, Dinc A. Immunopathogenesis of Behçet's disease with special emphasize on the possible role of antigen presenting cells. *Rheumatology international*. 2007;27(5):417-24.
 34. Coskun M, Bacanli A, Sallakci N, Alpsoy E, Yavuzer U, Yegin O. Specific interleukin-1 gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet's disease. *Experimental dermatology*. 2005;14(2):124-9.

35. Ayesh S, Abu-Rmaileh H, Nassar S, Al-Shareef W, Abu-Libdeh B, Muhanna A, et al. Molecular analysis of MEFV gene mutations among Palestinian patients with Behcet's disease. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2008;37(5):370-4.
36. Boiardi L, Salvarani C, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's Disease. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(6):1283-7.
37. Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K, Ohno S. Induction of Behcet's disease symptoms after dental treatment and streptococcal antigen skin test. *The Journal of rheumatology*. 1988;15(6):1029-30.
38. Tsuchida M, Mineshita S, Okonogi H, Sugimori K, Hoshi K, Horiuchi T, et al. The role of an uncommon type of oral streptococcus sanguis in the etiology of behcet's disease. *Environmental health and preventive medicine*. 1997;2(2):59-63.
39. Kaneko F, Oyama N, Yanagihori H, Isogai E, Yokota K, Oguma K. The role of streptococcal hypersensitivity in the pathogenesis of Behcet's Disease. *European journal of dermatology : EJD*. 2008;18(5):489-98.
40. Hatemi G, Bahar H, Uysal S, Mat C, Gogus F, Masatlioglu S, et al. The pustular skin lesions in Behcet's syndrome are not sterile. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(11):1450-2.
41. Studd M, McCance DJ, Lehner T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behcet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *Journal of medical microbiology*. 1991;34(1):39-43.
42. Alpsoy E. Behçet Hastalığı: Etyopatogenezde Güncel Bilgiler. *Turkish Journal of Dermatology*. 2013;7(1).

43. Ergun T, İnce Ü, Ekşioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gürbüz O, Gürses L, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(6):904-9.
44. Isogai E, Ohno S, Kotake S, Isogai H, Tsurumizu T, Fujii N, et al. Chemiluminescence of neutrophils from patients with Behcet's disease and its correlation with an increased proportion of uncommon serotypes of *Streptococcus sanguis* in the oral flora. *Archives of oral biology*. 1990;35(1):43-8.
45. Ergun T, Ince U, Eksioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gurbuz O, Gurses L, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(6):904-9.
46. Celet B, Akman-Demir G, Serdaroglu P, Yentur SP, Tasci B, van Noort JM, et al. Anti-alpha B-crystallin immunoreactivity in inflammatory nervous system diseases. *Journal of neurology*. 2000;247(12):935-9.
47. O'Duffy JD. Vasculitis in Behcet's disease. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1990;16(2):423-31.
48. Tuzun B, Tuzun Y, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H, Ozyazgan Y. Neutrophil chemotaxis in Behcet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 1999;58(10):658.
49. Takeno M, Kariyone A, Yamashita N, Takiguchi M, Mizushima Y, Kaneoka H, et al. Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behcet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. *Arthritis and rheumatism*. 1995;38(3):426-33.
50. Palabrica T, Lobb R, Furie BC, Aronovitz M, Benjamin C, Hsu YM, et al. Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets. *Nature*. 1992;359(6398):848-51.

51. Macey MG, Wolf SI, Lawson C. Microparticle formation after exposure of blood to activated endothelium under flow. *Cytometry Part A : the journal of the International Society for Analytical Cytology*. 2010;77(8):761-8.
52. Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behcet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003;21(4 Suppl 30):S35-7.
53. Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F. Th1 polarization of the immune response in Behcet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(9):1967-74.
54. Nanke Y, Kotake S, Goto M, Ujihara H, Matsubara M, Kamatani N. Decreased percentages of regulatory T cells in peripheral blood of patients with Behcet's disease before ocular attack: a possible predictive marker of ocular attack. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*. 2008;18(4):354-8.
55. Hamzaoui K. Paradoxical high regulatory T cell activity in Behcet's disease. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007;25(4 Suppl 45):S107-13.
56. Eksioglu-Demiralp E, Kibaroglu A, Direskeneli H, Yavuz S, Karsli F, Yurdakul S, et al. Phenotypic characteristics of B cells in Behcet's disease: increased activity in B cell subsets. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(4):826-32.
57. Direskeneli H, Hasan A, Shinnick T, Mizushima R, van der Zee R, Fortune F, et al. Recognition of B-cell epitopes of the 65 kDa HSP in Behcet's disease. *Scandinavian journal of immunology*. 1996;43(4):464-71.
58. Sahin S, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazici H, Akoglu T. Monocyte activity in Behcet's disease. *British journal of rheumatology*. 1996;35(5):424-9.

59. Bang DS, Oh SH, Lee KH, Lee ES, Lee SN. Influence of sex on patients with Behcet's disease in Korea. *Journal of Korean medical science*. 2003;18(2):231-5.
60. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *International journal of dermatology*. 2003;42(5):346-51.
61. Yavuz S, Ozilhan G, Elbir Y, Tolunay A, Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H. Activation of neutrophils by testosterone in Behcet's disease. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007;25(4 Suppl 45):S46-51.
62. Miyamoto N, Mandai M, Suzuma I, Suzuma K, Kobayashi K, Honda Y. Estrogen protects against cellular infiltration by reducing the expressions of E-selectin and IL-6 in endotoxin-induced uveitis. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1999;163(1):374-9.
63. Marsal S, Falga C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA. Behcet's disease and pregnancy relationship study. *British journal of rheumatology*. 1997;36(2):234-8.
64. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet (London, England)*. 1990;335(8697):1078-80.
65. Lee S. Diagnostic criteria of Behcet's disease: problems and suggestions. *Yonsei medical journal*. 1997;38(6):365-9.
66. Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behcet's syndrome. *Current opinion in rheumatology*. 1999;11(1):53-7.
67. Kontogiannis V, Powell RJ. Behcet's disease. *Postgraduate medical journal*. 2000;76(900):629-37.
68. Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema nodosum--like lesions in Behcet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on

- the role of vasculitis. *The American Journal of dermatopathology*. 2000;22(5):379-90.
69. Onder M, Gurer MA. The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2001;15(2):126-36.
 70. Alpsyoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behcet's patients. *International journal of dermatology*. 1998;37(11):839-42.
 71. Akmaz O, Erel A, Gurer MA. Comparison of histopathologic and clinical evaluations of pathergy test in Behcet's disease. *International journal of dermatology*. 2000;39(2):121-5.
 72. Evaluation of diagnostic ('classification') criteria in Behcet's disease--towards internationally agreed criteria. The International Study Group for Behcet's disease. *British journal of rheumatology*. 1992;31(5):299-308.
 73. Sharquie KE, Al-Araji A, Hatem A. Oral pathergy test in Behcet's disease. *The British journal of dermatology*. 2002;146(1):168-9.
 74. Boyvat A. Behçet Hastalığında Deri ve Mukoza Belirtileri. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2009;43.
 75. Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of Behcet's disease. *Yonsei medical journal*. 1997;38(6):380-9.
 76. Serdaroglu P. Behcet's disease and the nervous system. *Journal of neurology*. 1998;245(4):197-205.
 77. Kansu T. Neuro-Behçet's Disease. *The neurologist*. 1998;4(1):31-9.
 78. Kastner DL. Intermittent ad periodic arthritic syndromes.:A Textbook of Rheumatology. .1.

79. Can M, Direskeneli H. Behçet Hastalığında Kas, İskelet Sistemi ve Damar Tutulumu. *Turkderm*. 2009;43:54-60.
80. Lee SK, Lee J. Behcet's disease--a rheumatologic perspective. *Yonsei medical journal*. 1997;38(6):395-400.
81. Yurdakul S, Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yalcin B, Altac M, et al. The arthritis of Behcet's disease: a prospective study. *Annals of the rheumatic diseases*. 1983;42(5):505-15.
82. Korkmaz C. Behçet hastalığında damar ve diğer organ tutulumları. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005;1(25):42-7.
83. Servet A. Behçet hastalığında eklem tutulumu. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2007;3(9):26-8.
84. Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease. *Digestive diseases and sciences*. 2009;54(2):201-7.
85. Akbaylar H. Multisistem Tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Entero-Behçet. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2007;3(9):29-32.
86. Ben Ghorbel I, Ennaifer R, Lamoum M, Khanfir M, Miled M, Houman MH. Budd-Chiari syndrome associated with Behcet's disease. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2008;32(3):316-20.
87. Ardalan MR, Sadreddini S, Noshad H, Ebrahimi A, Molaefard M, Somi MH, et al. Renal involvement in Behcet's disease. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2009;20(4):618-22.
88. Akpolat T, Dilek M, Aksu K, Keser G, Toprak O, Cirit M, et al. Renal Behcet's disease: an update. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2008;38(3):241-8.

89. Bang D, Cho Y-H, Jung J, Lee K-H, Lee E-S, Lee S. Clinical Features of Behçet's Disease Patients with Epididymitis. *Adamantiades-Behçet's Disease*: Springer; 2003. p. 465-9.
90. İtil BO. Multisistem Tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Pulmoner Behçet. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2007;3(9):40-3.
91. Hiller N, Lieberman S, Chajek-Shaul T, Bar-Ziv J, Shaham D. Thoracic Manifestations of Behçet Disease at CT 1. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2004;24(3):801-8.
92. Yoon SJ, Choi EY, Jung JH, Rim SJ. An Atypical Mitral Valve Prolapse in a Patient With Behcet's Disease. *Korean circulation journal*. 2011;41(4):217-9.
93. Espinosa G, Cervera R, Reverter JC, Tassies D, Font J, Ingelmo M. Vascular involvement in Behcet's disease. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2002;4(8):614-6.
94. Yazici H, Basaran G, Hamuryudan V, Hizli N, Yurdakul S, Mat C, et al. The ten-year mortality in Behcet's syndrome. *British journal of rheumatology*. 1996;35(2):139-41.
95. Yazici H, Esen F. Mortality in Behcet's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*. 2008;26(5 Suppl 51):S138-40.
96. Idil A, Gurler A, Boyvat A, Caliskan D, Ozdemir O, Isik A, et al. The prevalence of Behcet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic epidemiology*. 2002;9(5):325-31.
97. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, Caglar E, Yazici H. Vascular involvement in Behcet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology*. 2014;53(11):2018-22.
98. RR V. *Cellular pathology*. Churchill London. 1860.

99. Lee KH, Cho HJ, Kim HS, Lee WJ, Lee S, Bang D. Activation of extracellular signal regulated kinase 1/2 in human dermal microvascular endothelial cells stimulated by anti-endothelial cell antibodies in sera of patients with Behcet's disease. *Journal of dermatological science*. 2002;30(1):63-72.
100. Donmez A, Aksu K, Aydin H, Keser G, Cagirgan S, Doganavsargil E, et al. The plasma levels of activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and thrombomodulin in Behcet disease and their association with thrombosis. *Thrombosis research*. 2010;126(3):207-10.
101. Korkmaz C, Bozan B, Kosar M, Sahin F, Gulbas Z. Is there an association of plasma homocysteine levels with vascular involvement in patients with Behcet's syndrome? *Clinical and experimental rheumatology*. 2002;20(4 Suppl 26):S30-4.
102. Y P. Klinik Hematoloji. In: Dinçol G PY, Atamer T,, Sargın D NM, Aktan M, Beşışık S, editors. İstanbul: Nobel Tıp; 2003. p. 347-92.
103. Lange. Hastalıkların Patofizyolojisi. In: Çoban E. SG, editor. Palme Yayıncılık. 4. ed. Ankara; 2006. p. 117-21.
104. Haim S, Gilhar A. Clinical and laboratory criteria for the diagnosis of Behcet's disease. *British Journal of Dermatology*. 1980;102(3):361-3.
105. Hampton KK, Chamberlain MA, Menon DK, Davies JA. Coagulation and fibrinolytic activity in Behcet's disease. *Thrombosis and haemostasis*. 1991;66(3):292-4.
106. Mishima H, Masuda K, Shimada S, Toki N, Tsushima H, Gocho M. Plasminogen activator activity levels in patients with Behcet's syndrome. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1985;103(7):935-6.
107. Haznedaroglu IC, Ozdemir O, Ozcebe O, Dundar SV, Kirazli S. Circulating thrombomodulin as a clue of endothelial damage in Behcet's disease. *Thrombosis and haemostasis*. 1996;75(6):974-5.

108. Gul A, Aslantas AB, Tekinay T, Konice M, Ozcelik T. Procoagulant mutations and venous thrombosis in Behcet's disease. *Rheumatology*. 1999;38(12):1298-9.
109. Mader R, Ziv M, Adawi M, Mader R, Lavi I. Thrombophilic factors and their relation to thromboembolic and other clinical manifestations in Behcet's disease. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(11):2404-8.
110. Yasar NS, Salgur F, Cansu DU, Kasifoglu T, Korkmaz C. Combined thrombophilic factors increase the risk of recurrent thrombotic events in Behcet's disease. *Clinical rheumatology*. 2010;29(12):1367-72.
111. Shahram F, Faridar A, Hamedani MG, Nadji A, Naderi N, Mojarad Shafiee N, et al. Plasma homocysteine level in patients with Behcet's disease with or without thrombosis. *Archives of Iranian medicine*. 2010;13(6):476-81.
112. Fujita H, Morita I, Murota S. Involvement of adhesion molecules (CD11a-ICAM-1) in vascular endothelial cell injury elicited by PMA-stimulated neutrophils. *Biochemical and biophysical research communications*. 1991;177(2):664-72.
113. Phan SH, Gannon DE, Ward PA, Karmioli S. Mechanism of neutrophil-induced xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase conversion in endothelial cells: evidence of a role for elastase. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1992;6(3):270-8.
114. Schuger L, Varani J, Marks RM, Kunkel SL, Johnson KJ, Ward PA. Cytotoxicity of tumor necrosis factor-alpha for human umbilical vein endothelial cells. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1989;61(1):62-8.
115. Campbell WN, Ding X, Goldblum SE. Interleukin-1 alpha and -beta augment pulmonary artery transendothelial albumin flux in vitro. *The American journal of physiology*. 1992;263(1 Pt 1):L128-36.

116. Schall TJ, Bacon KB. Chemokines, leukocyte trafficking, and inflammation. *Current opinion in immunology*. 1994;6(6):865-73.
117. Newman PJ. The biology of PECAM-1. *The Journal of clinical investigation*. 1997;100(11 Suppl):S25-9.
118. Wang P, Wu P, Siegel MI, Egan RW, Billah MM. Interleukin (IL)-10 inhibits nuclear factor kappa B (NF kappa B) activation in human monocytes. IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms. *The Journal of biological chemistry*. 1995;270(16):9558-63.
119. Gipson TS, Bless NM, Shanley TP, Crouch LD, Bleavins MR, Younkin EM, et al. Regulatory effects of endogenous protease inhibitors in acute lung inflammatory injury. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1999;162(6):3653-62.
120. Stenberg P LR, Foester J. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10 th ed. Baltimore 1999. p. 615-83.
121. Jilma B, Fasching P, Ruthner C, Rumplmayr A, Ruzicka S, Kapiotis S, et al. Elevated circulating P-selectin in insulin dependent diabetes mellitus. *Thrombosis and haemostasis*. 1996;76(3):328-32.
122. Michelson AD, Furman MI. Laboratory markers of platelet activation and their clinical significance. *Current opinion in hematology*. 1999;6(5):342-8.
123. KA B. *Williams Hematology*. In: Hill M, editor. 4 th ed. New York; 1994. p. 1531-43.
124. Kirchhofer D, Riederer MA, Baumgartner HR. Specific accumulation of circulating monocytes and polymorphonuclear leukocytes on platelet thrombi in a vascular injury model. *Blood*. 1997;89(4):1270-8.
125. Gawaz MP, Loftus J, Bajt M, Frojmovic M, Plow E, Ginsberg M. Ligand bridging mediates integrin alpha IIb beta 3 (platelet GPIIB-IIIA) dependent

- homotypic and heterotypic cell-cell interactions. *Journal of Clinical Investigation*. 1991;88(4):1128.
126. Altieri DC, Morrissey JH, Edgington TS. Adhesive receptor Mac-1 coordinates the activation of factor X on stimulated cells of monocytic and myeloid differentiation: an alternative initiation of the coagulation protease cascade. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1988;85(20):7462-6.
 127. H. H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr*. 1948;26:577-83.
 128. Kang YG, Martin DJ, Marquez J, Lewis JH, Bontempo FA, Shaw Jr BW, et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesthesia and analgesia*. 1985;64(9):888.
 129. Forfori F, Ferro B, Mancini B, Letizia R, Abramo A, Anselmino M, et al. Role of thromboelastography in monitoring perioperative coagulation status and effect of thromboprophylaxis in bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2012;22(1):113-8.
 130. Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clinical and laboratory haematology*. 2005;27(2):81-90.
 131. Calatzis A SM, Vorweg M, . Management of Bleeding in Surgery and Intensive Care. *Guide ROTEM® Analysis*. Munich: 31 th Hemophilia Symposium, Hamburg 2000; 2011.
 132. D.R. M. Miller's Anesthesia. Elsevier inc. USA; 2005. p. 1338-43.
 133. Chen A, Teruya J. Global hemostasis testing thromboelastography: old technology, new applications. *Clinics in laboratory medicine*. 2009;29(2):391-407.
 134. Perry DJ, Fitzmaurice DA, Kitchen S, Mackie IJ, Mallett S. Point-of-care testing in haemostasis. *British journal of haematology*. 2010;150(5):501-14.

135. Ruggeri ZM. The role of von Willebrand factor in thrombus formation. *Thrombosis research*. 2007;120 Suppl 1:S5-9.
136. Ruggeri ZM. Structure and function of von Willebrand factor. *Thrombosis and haemostasis*. 1999;82(2):576-84.
137. Wagner DD. Cell biology of von Willebrand factor. *Annual review of cell biology*. 1990;6(1):217-42.
138. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nature medicine*. 2002;8(11):1227-34.
139. Savage B, Almus-Jacobs F, Ruggeri ZM. Specific synergy of multiple substrate-receptor interactions in platelet thrombus formation under flow. *Cell*. 1998;94(5):657-66.
140. Mendolicchio GL, Ruggeri ZM. New perspectives on von Willebrand factor functions in hemostasis and thrombosis. *Seminars in hematology*. 2005;42(1):5-14.
141. Andrews RK, Gardiner EE, Shen Y, Whisstock JC, Berndt MC. Glycoprotein Ib-IX-V. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2003;35(8):1170-4.
142. Savage B, Almus-Jacobs F, Ruggeri ZM. Specific synergy of multiple substrate-receptor interactions in platelet thrombus formation under flow. *Cell*. 1998;94(5):657-66.
143. Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(44):41059-63.
144. Blann AD, Hopkins J, Winkles J, Wainwright AC. Plasma and serum von Willebrand factor antigen concentrations in connective tissue disorders. *Annals of clinical biochemistry*. 1992;29 (Pt 1):67-71.

145. Paleolog EM, Carew MA, Pearson JD. Effects of tumour necrosis factor and interleukin-1 on von Willebrand factor secretion from human vascular endothelial cells. *International journal of radiation biology*. 1991;60(1-2):279-85.
146. Lip GY, Blann A. von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovascular research*. 1997;34(2):255-65.
147. Pratt KP, Cote HC, Chung DW, Stenkamp RE, Davie EW. The primary fibrin polymerization pocket: three-dimensional structure of a 30-kDa C-terminal gamma chain fragment complexed with the peptide Gly-Pro-Arg-Pro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(14):7176-81.
148. Ardissino D, Merlini PA, Bauer KA, Bramucci E, Ferrario M, Coppola R, et al. Thrombogenic potential of human coronary atherosclerotic plaques. *Blood*. 2001;98(9):2726-9.
149. Veklich YI, Gorkun OV, Medved LV, Nieuwenhuizen W, Weisel JW. Carboxyl-terminal portions of the alpha chains of fibrinogen and fibrin. Localization by electron microscopy and the effects of isolated alpha C fragments on polymerization. *The Journal of biological chemistry*. 1993;268(18):13577-85.
150. Bach TL, Barsigian C, Yaen CH, Martinez J. Endothelial cell VE-cadherin functions as a receptor for the beta15-42 sequence of fibrin. *The Journal of biological chemistry*. 1998;273(46):30719-28.
151. Gawaz MP, Loftus JC, Bajt ML, Frojmovic MM, Plow EF, Ginsberg MH. Ligand bridging mediates integrin alpha IIb beta 3 (platelet GPIIb-IIIa) dependent homotypic and heterotypic cell-cell interactions. *The Journal of clinical investigation*. 1991;88(4):1128-34.

152. De Bosch NB, Mosesson MW, Ruiz-Saez A, Echenagucia M, Rodriguez-Lemoin A. Inhibition of thrombin generation in plasma by fibrin formation (Antithrombin I). *Thrombosis and haemostasis*. 2002;88(2):253-8.
153. Dupuy E, Soria C, Molho P, Zini JM, Rosenstingl S, Laurian C, et al. Embolized ischemic lesions of toes in an afibrinogenemic patient: possible relevance to in vivo circulating thrombin. *Thrombosis research*. 2001;102(3):211-9.
154. Schmitz G, Rothe G, Ruf A, Barlage S, Tschöpe D, Clemetson KJ, et al. European Working Group on Clinical Cell Analysis: Consensus protocol for the flow cytometric characterisation of platelet function. *Thrombosis and haemostasis*. 1998;79(5):885-96.
155. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia K, Crook J, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28(3):338-47.
156. Bang D, Oh S, Lee KH, Lee ES, Lee S. Influence of sex on patients with Behcet's disease in Korea. *Advances in experimental medicine and biology*. 2003;528:59-63.
157. Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behcet disease. *Current opinion in rheumatology*. 2005;17(1):1-8.
158. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine*. 2003;82(1):60-76.
159. Wolberg AS, Campbell RA. Thrombin generation, fibrin clot formation and hemostasis. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World*

Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis. 2008;38(1):15-23.

160. Fenger-Eriksen C, Christiansen K, Laurie J, Sorensen B, Rea C. Fibrinogen concentrate and cryoprecipitate but not fresh frozen plasma correct low fibrinogen concentrations following in vitro haemodilution. *Thrombosis research*. 2013;131(5):e210-3.
161. Lim BC, Ariens RA, Carter AM, Weisel JW, Grant PJ. Genetic regulation of fibrin structure and function: complex gene-environment interactions may modulate vascular risk. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9367):1424-31.
162. Trumbo TA, Maurer MC. Examining thrombin hydrolysis of the factor XIII activation peptide segment leads to a proposal for explaining the cardioprotective effects observed with the factor XIII V34L mutation. *The Journal of biological chemistry*. 2000;275(27):20627-31.
163. Undas A, Ariens RA. Fibrin clot structure and function: a role in the pathophysiology of arterial and venous thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(12):e88-99.
164. Probst K, Fijnheer R, Rothova A. Endothelial cell activation and hypercoagulability in ocular Behcet's disease. *American journal of ophthalmology*. 2004;137(5):850-7.
165. Lip GY, Blann AD. von Willebrand factor and its relevance to cardiovascular disorders. *British heart journal*. 1995;74(6):580-3.
166. Ostrowski SR, Haase N, Muller RB, Moller MH, Pott FC, Perner A, et al. Association between biomarkers of endothelial injury and hypocoagulability in patients with severe sepsis: a prospective study. *Critical care (London, England)*. 2015;19:191.
167. Pamuk GE, Vural O, Turgut B, Demir M, Umit H, Tezel A. Increased circulating platelet-neutrophil, platelet-monocyte complexes, and platelet

- activation in patients with ulcerative colitis: a comparative study. *American journal of hematology*. 2006;81(10):753-9.
168. Pamuk GE, Nuri Pamuk O, Orum H, Arican O, Turgut B, Demir M. Elevated platelet-monocyte complexes in patients with psoriatic arthritis. *Platelets*. 2009;20(7):493-7.
169. Bryckaert M, Rosa JP, Denis CV, Lenting PJ. Of von Willebrand factor and platelets. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2015;72(2):307-26.
170. Mahla E, Lang T, Vicenzi MN, Werkgartner G, Maier R, Probst C, et al. Thromboelastography for monitoring prolonged hypercoagulability after major abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2001;92(3):572-7.
171. Wilson AP, Efthimiou J, Betteridge DJ. Decreased prostacyclin sensitivity of platelets in patients with Behcet's syndrome. *European journal of clinical investigation*. 1988;18(4):410-4.
172. Kansu E, Sahin G, Sahin F, Sivri B, Sayek I, Batman F. Impaired prostacyclin synthesis by vessel walls in Behcet's disease. *Lancet (London, England)*. 1986;2(8516):1154.
173. Castell JV, Gómez-lechón MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*. 1990;12(5):1179-86.
174. Lang T, Johanning K, Metzler H, Piepenbrock S, Solomon C, Rahe-Meyer N, et al. The effects of fibrinogen levels on thromboelastometric variables in the presence of thrombocytopenia. *Anesth Analg*. 2009;108(3):751-8.
175. Aawar N, Alikhan R, Bruynseels D, Cannings-John R, Collis R, Dick J, et al. Fibrinogen concentrate versus placebo for treatment of postpartum haemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015;16:169.

176. Doğanavşargil D GG. Romatolojik hastalıkların tanısında labaratuvar yöntemleri. Klinik Romatoloji El Kitabı; 2003. p. 117 -8.
177. Vaya A, Rivera L, Todoli J, Hernandez JL, Laiz B, Ricart JM. Haematological, biochemical and inflammatory parameters in inactive Behcet's disease. Its association with red blood cell distribution width. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2014;56(4):319-24.
178. Sunakawa M, Okinami S. Fibrinopeptide A and fibrinopeptide B beta 15-42 in patients with Behcet's disease. *Metabolic, pediatric, and systemic ophthalmology* (New York, NY : 1985). 1988;11(4):147-8.
179. Doolittle RF. Fibrinogen and fibrin. *Annual review of biochemistry*. 1984;53:195-229.
180. Agren A, Wikman AT, Ostlund A, Edgren G. TEG(R) functional fibrinogen analysis may overestimate fibrinogen levels. *Anesth Analg*. 2014;118(5):933-5.
181. Zuckerman L, Cohen E, Vagher JP, Woodward E, Caprini JA. Comparison of thrombelastography with common coagulation tests. *Thrombosis and haemostasis*. 1981;46(4):752-6.
182. Undas A, Slowik A, Wolkow P, Szczudlik A, Tracz W. Fibrin clot properties in acute ischemic stroke: relation to neurological deficit. *Thrombosis research*. 2010;125(4):357-61.
183. Dunn EJ, Ariens RA, de Lange M, Snieder H, Turney JH, Spector TD, et al. Genetics of fibrin clot structure: a twin study. *Blood*. 2004;103(5):1735-40.
184. Campbell RA, Overmyer KA, Selzman CH, Sheridan BC, Wolberg AS. Contributions of extravascular and intravascular cells to fibrin network formation, structure, and stability. *Blood*. 2009;114(23):4886-96.

185. Shacter E, Williams JA, Lim M, Levine RL. Differential susceptibility of plasma proteins to oxidative modification: examination by western blot immunoassay. *Free Radical Biology and Medicine*. 1994;17(5):429-37.
186. Stief TW, Kurz J, Doss MO, Fareed J. Singlet oxygen inactivates fibrinogen, factor V, factor VIII, factor X, and platelet aggregation of human blood. *Thrombosis research*. 2000;97(6):473-80.
187. Hazen S, Hsu F, Mueller D, Crowley J, Heinecke J. Human neutrophils employ chlorine gas as an oxidant during phagocytosis. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;98(6):1283.
188. Collet J, Park D, Lesty C, Soria J, Soria C, Montalescot G, et al. Influence of fibrin network conformation and fibrin fiber diameter on fibrinolysis speed dynamic and structural approaches by confocal microscopy. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20(5):1354-61.
189. Lang T, Bauters A, Braun SL, Pötzsch B, von Pape K-W, Kolde H-J, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood coagulation & fibrinolysis*. 2005;16(4):301-10.

