

T. C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI  
İZMİR

BEHÇET HASTALIĞINDA DOKU FAKTÖRÜ YOLU  
İNİHİTÖRÜ(TFPI) VE DİĞER HEMOSTAZ  
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Mesut AKARSU

88768

TEZ DANIŞMANI

Yar. Doç. Fatih DEMİRKAN

MAYIS 2000

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON NO 71

## ÖNSÖZ

Tıp eğitimi uzun, zahmetli, fedakarlık isteyen ve sürekli devam eden bir eğitim. Ben de bu eğitim süreci içinde bulunuyorum. Hekimlik sanatını uygularken en önemli amacım insanlığa hizmet etmektir. Bu hekimlik yeteneğine ulaşmak için şimdiye kadar bana emeği geçen tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Tez danışmanlığımı yapan ve tezimin her aşamasında yardımlarını ve desteğini esirgemeyen sayın Yar. Doç. Dr. Fatih Demirkan ile asistanlık dönemim içinde bilimsel, sosyal ve manevi desteklerini gördüğüm İç Hastalıkları A.B.D. Başkanı sayın Prof. Dr. İlkay Şimşek ile tüm hocalarıma ve uzmanlarıma teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanma aşamasında katkı ve desteklerini gördüğüm Hematoloji ve Romatoloji Bilim dallarına, Hematoloji laboratuvar çalışanlarına ve özellikle Tıbbi biyolog sayın Faize Yüksel' e teşekkürü borç bilirim.

Asistanlık sürem içinde her şeyi paylaştığım ve uyum içinde çalıştığım asistan arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Beni yetiştirip bu aşamaya kadar getiren ve haklarını ne yapsamda ödeyemeyeceğim anneme, babama ve tüm aileme minnet ve şükran duygularımı sunar teşekkür ederim.

## **İÇİNDEKİLER:**

<b>TÜRKÇE ÖZET</b>	<b>3</b>
<b>İNGİLİZCE ÖZET</b>	<b>3-4</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>5</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>6</b>
<b>2.1.BEHÇET HASTALIĞI</b>	<b>6</b>
2.1.1. Tarihçe	
2.1.2. Epidemioloji	
2.1.3. Etiopatogenez	
A. Genetik etkenler	
B. Enfeksiyöz etkenler	
C. İmmunolojik mekanizmalar	
C.1. Hücresel immunité	
C.2. Humoral immunité	
D. Endotel fonksiyon bozuklukları ve hasarı	
2.1.4. Behçet hastalığı kliniği	
A. Oral ülserler	
B. Genital ülserler	
C. Göz tutulumu	
D. Santral sinir sistemi tutuluşu	
E. Deri bulguları	
F. Ven tutulumu	
G. Arter tutulumu	
H. Eklem tutuluşu	
I. Gastrointestinal sistem tutulumu	
İ. Diğer organ tutulumları	
2.1.5. Tanı kriterleri	
2.1.6. Tedavi	
<b>2.2. ENDOTEL HÜCRELERİ VE FONKSİYONLARI</b>	<b>22</b>
<b>2.3. PIHTILAŞMA MEKANİZMASI</b>	<b>24</b>
<b>2.4. HİPERKOAGULABİLİTE DURUMLARI</b>	<b>25</b>
2.4.1. Tromboz için pozitif klinik risk faktörleri	
2.4.2. Primer hiperkoagulabilite durumları	

<b>2.5. DOKU FAKTÖRÜ YOLU İNHİBİTÖRÜ(TFPI)</b>	<b>27</b>
2.5.1. Tarihçe	
2.5.2. Genel özellikler	
2.5.3. TFPI düzeylerinin arttığı durumlar	
2.5.4. Rekombinant TFPI' nin tedavide uygulama alanları	
<b>3. ÇALIŞMANIN AMACI</b>	<b>31</b>
<b>4. MATERYAL VE METOD</b>	<b>31</b>
4.1 Hasta ve kontrol grubu	
4.2. Kan örneklerinin toplanması	
4.3. Plasma total TFPI ölçümleri	
4.4. İstatistiksel analizler	
<b>5. SONUÇLAR</b>	<b>35</b>
<b>6. TARTIŞMA</b>	<b>38</b>
<b>7. LİTERATÜRLER</b>	<b>44</b>



## **TÜRKÇE ÖZET:**

Ven duvarlarının inflamasyonu, endotelyum fonksiyon bozukluğu ve hasarıyla karakterize vaskülit, Behçet hastalığının patogenezinde sorumlu tutulmaktadır. Doku faktörü yolu inhibitörü(TFPI) hemostazda hayati bir rol oynayan kunitz tipi bir proteinaz inhibitörüdür ve primer olarak vasküler endotelde sentezlenir. Bu çalışmada plazma total TFPI ve diğer bazı koagülasyon ve fibrinolitik sistem parametreleri(Antifosfolipid antikorlar:AFA, protein C ve S, von Willebrand faktör:Ag, plazminojen, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve doku plazminojen aktivatörü) 30 Behçet hastasında ve 15 kontrolde sandwich elisa metoduyla çalışıldı. TFPI düzeyleri Behçet grubunda(119±57.5) kontrol grubuna göre(74.8±31.5) anlamlı olarak daha yüksek bulundu(p<0.009). Ayrıca aktif hastalığı olan hastaların(n:16) TFPI düzeyleri(139±55) ile aktif olmayan(n:14) hastaların TFPI düzeyleri(96±53) arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulundu(p<0.03). Hasta ve kontrol grubu arasında diğer parametreler yönünden istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı. Artmış TFPI düzeyleri tromboza eğilimle karakterize diğer hastalıklarda olduğu gibi defansif bir mekanizmayı yansıtabileceği gibi, hastalık aktivitesini gösteren bir parametre de olabilir. İleriki çalışmalarda Behçet hastalığında TFPI' nin rolü açıkça belirlendikten sonra, TFPI' nin Behçet hastalığında görülen trombozun tedavisinde kullanılması gündeme gelebilir.

## **II. İNGİLİZCE ÖZET:**

Vasculitis which is characterized by the inflammation of vein walls, endothelial dysfunctions and injury is thought to be responsible in the pathogenesis of Behçet's disease. Tissue factor pathway inhibitor(TFPI) is a kunitz type proteinase inhibitor that as a crucial role in haemostasis and is primarily synthesized in the vascular endothelium. We investigated that plasma total TFPI and some other coagulation and fibrinolytic system parameters(Antiphospholipid antibodies:APA, protein C and S, von Willebrand factor:Ag, plasminogen, plasminogen activator inhibitor-1 and tissue plasminogen activator) in 30 patients with Behçet's disease and 15 controls by the sandwich type elisa method. TFPI levels were higher significantly in Behçet's group(119±57.5) in comparison to control group(74.8±31.5) (p<0.009).

We also noted a statistical significance of TFPI levels between patients(n:16) with active disease( $139\pm 55$ ) and patients(n:14) without activation( $96\pm 53$ ) ( $p<0.03$ ). Other parameters disclosed no statistical significance between patients and control group. Increased levels of TFPI might both reflect a defensive mechanism like other diseases characterized by thrombotic tendency and represent a parameter of disease activity. The use of TFPI in the treatment of thrombotic events of Behçet's disease may be considered after the role of TFPI in the pathogenesis of Behçet's disease is determined clearly by future studies.



## 1. GİRİŞ

Behçet hastalığı 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan ağız ve genital aftöz ülserasyonlar ve hipopiyonlu iritis ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır (1). Bu klasik triadla birlikte; cilt, eklem, nörolojik, gastrointestinal, vasküler tutulumla seyreden multisistem bir hastalıktır. Nadir olarak böbrek tutulumu ve amiloidoz bildirilmiştir.

Behçet hastalığının tanımından itibaren üzerinde birçok araştırma yapılmış, hastalıkla ilgili bilgilerimiz arttıkça bu çalışmalar daha da yoğunlaşmıştır. Ancak halen etiopatogenezi tam aydınlatılamamıştır. Temel patolojinin vaskülit olduğu düşünülmektedir. Türkiye, Japonya ve Akdeniz ülkelerinde sık, Kuzey Avrupa ve Amerika'da nadir olarak görülmektedir. Son zamanlarda çalışmaların çoğu hastalığın patogenezi aydınlatma yönünde yoğunlaşmıştır. En son varılan nokta patogenezin multifaktöryel olduğunun düşünülmesidir. Ortaya konulan görüşlerin birçoğu halen düşünce ve teori düzeyindedir. Ancak her geçen gün Behçet hastalığı ile ilgili bilgilerimiz artmakta ve önemli gelişmeler sağlanmaktadır. Behçet hastalığında vasküler tutulum önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Ven tutulumu arter tutulumundan daha sık görülmektedir (2). Ven tutulumunda patogenezin, ven duvarında iltihap, endotel fonksiyon bozukluğu ve hasarı zemininde gelişen tromboz eğilimi olduğu düşünülmektedir. Tromboza eğilimin patogenezi aydınlatmak için birçok koagülasyon faktörü çalışılmış, ancak olayın patogenezindeki rolleri net olarak ortaya konulamamıştır(4).

Tissue factor pathway inhibitor(TFPI),kunitz tip bir serin proteinaz inhibitörüdür (5). Normal hemostazın sağlanmasında önemli rolü vardır. Pıhtılaşmanın başlangıcında görev alan doku faktörü(tissue factor:TF)'ünü inhibe eder. TFPI ile ilgili ilk bilgiler 40 yıl önce tanımlanmıştır. Ancak molekülün tanımı ve konuyla ilgili araştırmalar 1985 yılından sonra giderek artmaya başlamıştır. Temel olarak tromboza eğilimin olduğu durumlarda ve bazı inflamatuvar olaylarda düzeyinin arttığı düşünülmektedir (6). Yakın zamanda tanımlanmış olması ve özelliklerinin yeni yeni bilinmeye başlaması nedeniyle, son zamanlarda çalışmalar yoğunlaşmakta ve birçok patogenezi bilinmeyen yada kuşkulu olan hastalıkların patogenezindeki rolü belirlenmeye çalışılmaktadır. Yaygın damar içi pıhtılaşma(DIC:Disseminated intravascular coagulation) (7), fatal septisemi (8,9),

akut koroner sendromlarda (10,11), bazı malignansilerde (12,13) ve üremi (14) gibi değişik hastalık gruplarında artmış düzeyleri bildirilmiştir. TFPI' nin bazı hastalıklarda artmış pıhtılaşma eğilimine karşı koruyucu bir faktör olduğu ileri sürülebilir. Endotel hasarının, pıhtılaşma eğiliminin ve inflamasyonun olduğu durumlarda artmış olması, tüm bunların görüldüğü Behçet hastalığında da rolünün olabileceğini düşündürmektedir.

Biz de çalışmamızda TFPI' nin Behçet hastalığındaki düzeylerini, hastalık patogenezinde ve aktivitesindeki rolünü belirlemeye çalıştık. Ayrıca bazı koagülasyon, fibrinolizis ve endotel fonksiyonlarını gösteren faktörleri değerlendirdik.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. BEHÇET HASTALIĞI**

#### **2.1.1. TARİHÇE:**

Yaklaşık 2500 yıl önce Hipokrat, Behçet hastalığına benzer klinik tablolar tanımlamıştır. Ancak 19. yüzyılın sonlarına kadar bu konuda gelişme olmamıştır (15). 1908 yılında Blüthe üçlü semptom kompleksine benzer bulgular tanımlamıştır. Adamantiades bu üçlü semptom kompleksine ek olarak flebit ve hidrartroz bildirmiştir. Ancak o dönemde tüm araştırmacılar bunların tesadüf olarak birlikte bulunduğunu yada bazı enfeksiyon hastalıklarında olabileceğini ileri sürmüşlerdir. İlk olarak 1937 yılında bir Türk dermatoloğu olan Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından ayrı bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Behçet, tekrarlayan oral ve genital ülserler ve hipopyonlu iritisi olan iki olgu bildirmiş ve bu hastalığın klasik üçlü semptom kompleksini tanımlamıştır (1). 1947 yılında Cenevre de yapılan Uluslararası Dermatoloji Kongresinde bunun ayrı bir hastalık olduğu onaylanmıştır. Behçet hastalığı literatürde; Behçet'in üçlü semptom kompleksi, Adamantiadis-Behçet sendromu, Behçet'in rekürren hastalığı, Behçet sendromu, Behçet'in multiple semptom kompleksi, Morbus Behçet gibi isimlerle adlandırılmaktadır. Ancak en yaygın olarak Behçet hastalığı olarak bilinmektedir. Behçet hastalığı ayrı bir antite olarak kabul edildikten sonraki dönemlerde hastalığın diğer organ tutulumları belirlendi. Tanı kriterleri oluşturuldu. Tedavi konusunda önemli gelişmeler sağlandı. Son zamanlarda hastalığın patogenezini aydınlatmaya yönelik çalışmalar ağırlık kazandı. Zamanla bu hastalığa ilgi artmakta ve çalışmalar giderek yoğunlaşmaktadır.



## 2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ:

Behçet hastalığı dünyanın değişik bölgelerinde görülmesine karşın en sık Japonya Türkiye ve diğer Akdeniz ülkelerinde görülmektedir. Kuzey Avrupa ve Amerika' da az sıklıkta olduğu bilinmektedir. Japonya' da hastalık prevalansı 7-8.5/100.000 olarak bildirilmiştir (16). Hawaii ve California da yaşayan Japonlarda daha az sıklıkta görülmektedir (17). İngiltere Yorkshire' da yapılan bir araştırmada hastalık prevalansı 0.0064/10.000 olarak saptanmıştır (18). Amerika Birleşik Devletleri, Minnesota' da yapılan bir çalışmada yıllık insidans 1/300.000 olarak bildirilmiştir (19). Türkiye de ilk olarak Silivri ilçesinde yapılan bir araştırmada hastalık prevalansı 8/10.000 olarak bulunmuştur. Türkiye de yapılan ikinci saha taraması ordu ili Fatsa ilçesi Çamaş bölgesinde yapılmış ve erişkin toplumda prevalans 37/10.000 olarak bildirilmiştir (21). Almanya da yaşayan Türklerde prevalans(21/100.000) Türkiye de yaşayan Türklerden düşük, ancak Alman kökenli olanlardan yüksektir(0.42-0.55/100.000) (22). Dünyada yapılan epidemiyolojik çalışmalar yetersizdir. Çoğu doktorlara yazılan mektuplara ve hastane kayıtlarına dayalı olarak yapılmıştır. Behçet hastalığının gerçek prevalansını tam yansıtmamaktadır. İlginç olarak hastalığın değişik coğrafi bölgelerde farklı oranlarda klinik bulgular göstermesidir. Japonya da göz tutulumu ve körlük sık iken, Amerika' da az sıklıkta ve hafif seyretmektedir. Türkiye, Japonya ve diğer Akdeniz ülkelerinde erkeklerde daha sık görülürken, İngiltere ve Amerika da kadınlarda yaklaşık iki kat daha fazla görülmektedir. HLA B51 Türkiye, Japonya ve İsrail' de artmış iken, İngiltere ve Amerika' da normal popülasyona benzer oranlarda bulunmuştur. Paterji testinin pozitif saptanma oranı ve duyarlılığı da farklı coğrafi bölgelerde değişmektedir (23,24). Japonya'da yapılan ilk prevalans çalışmasında hastaların %54.4'ü erkek ve %46.6' sı kadın olarak bildirilmiştir. Orta Doğu Ülkelerinde erkeklerde daha sık görülürken, Japonya ve Kore' de kadınlarda daha sık görülmektedir. Türk olgu grubunda erkek/kadın: 1.78, İran olgularında bu oran: 1.14 bulunmuştur. Japonya'da erkek/ kadın: 0.98 ve Kore'de: 0.64 olarak bildirilmiştir. Hastalık başlangıcı tipik olarak yaşamın üçüncü ve dördüncü dekadındadır. Yazıcı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada puberte öncesi ve 50 yaş sonrası başlangıcın nadir olduğu, erkek ve başlangıç yaşı 20' nin

altında olduğu olgularda hastalığın daha ağır seyrettiği bildirilmiştir (25,26). Epidemiyolojik bulgular genetik ve çevresel faktörlerin hastalığın oluşmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir.

### **2.1.3. ETİOPATOGENEZ.**

#### **A. GENETİK ETKENLER.**

Behçet hastalığında ailevi olguların görülmesi patogeneizde genetik faktörlerin rolü olabileceğini düşündürmüştür. Japonya da yapılan bir çalışmada ailevi olguların oranı %5 olarak bildirilmiştir (27). İsrail' de yapılan bir çalışma da bu oran %12 bulunmuştur (28). Türkiye' de ise Behçet hastalığı için uyumlu olan bir ikiz çifti bildirilmiştir (29).

HLA-B51 geninin Behçet hastalığına yakalanma riskini arttırdığı saptanmıştır. HLA-B51 yeni nomenklatürdeki adıyla HLA-B5101'in Behçet hastalığı patogeneizine ne şekilde katkıda bulunduğu açık değildir. HLA-B5101'i Behçet hastalığında görülmeyen diğer HLA-B51 moleküllerinden ayıran özellik, molekülün 63.cü pozisyonunda bulunan asparagin ve 67.pozisyonunda bulunan fenilalanindir. Bu aminoasitlerin antijen sunumunda özel görevleri olabilir (30). HLA-B51 ile birlikte taşınan ikinci bir genin de hastalığa yol açabileceği ileri sürülmüştür. Diğer HLA ilişkili genlerde yoğun olarak çalışılmış ancak hiçbirinin HLA-B5101 kadar önemi belirlenmemiştir. HLA-B51 alleli İpek yolu bölgesinde yaşayan hastalarda %85'in üzerinde iken, Batı ülkelerinde yaşayan hastalarda %13 düzeyindedir (31,32). Japonya da HLA-B51 görülme insidansı Behçetli hastalarda %55 iken, hasta olmayanlarda %10-15' tir (31,32). HLA-B51 taşıyanlarda, taşımayanlara göre hastalığın relatif riski, Türkiye de %13.3, Japonya da %6.7, İsrail de %18.2 ve ABD de sadece %1.3'tür. Bu alleli taşıyanlarda posterior üveit ve progresif santral sinir sistemi tutuluşunun sık görülmesi nedeniyle hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Santral sinir sistemi tutuluşu olan hastaların %55'inden daha fazlasında HLA-B51 pozitif bulunmuştur (31). Başka bir çalışmada görme keskinliği HLA-B51 pozitif hastaların %51'inde ve negatif olanların %31'inde, 0.01'in altında saptanmıştır (33). HLA-B51'in Behçet hastalığının görüldüğü toplumlarda genel prevalansı %10-20 iken, hastalığın prevalansı 1/10.000 civarındadır. Bu nedenle hastalığın patogeneizini tek başına açıklamamaktadır. Hastalığın patogeneizinde genetik faktörler yanında başka faktörler ve genlerinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

## B. ENFEKSİYÖZ ETKENLER:

1937 yılında Behçet, hastalığı tanımlarken virusların neden olduğu bir hastalık olarak düşünmüştür (1). 1950 yılında Sezer' in yaptığı çalışma virus varlığını destekliyordu (34). Daha sonra Dilşen ve arkadaşları Behçet hastalarının değişik biopsi örneklerinde elektron mikroskopik olarak virus benzeri partikül ve virüslere ait tübüloretiküler yapılar saptamışlardır (35). Behçet hastalarının serumunda herpes simpleks tip 1 antikorlarının arttığı (36) , immunkompleksler içinde bu virusa karşı antikor bulunduğu bildirilmiştir (37). Başka bir çalışmada, Behçet'li hastaların mononükleer hücrelerinde insitu hibridizasyon yöntemiyle Herpes simpleks tip 1 DNA' sı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (38). Tokuda ve ark. 50 Behçet hastasında polio 1,2,3, echo 6, cocsacki B5, adeno 3, herpes simpleks, japon B ensefaliti, influenza A,B, kabakulak, parainfluenza 1,2,3, kızamık ve kızamıkçık antikor düzeylerini normal kişilere benzer saptamışlardır (39). Hepatitis C virusunun ve parvovirus B19' un hastalığın gelişmesinde rolü olabileceği bildirilmiştir.

Streptokoklar da Behçet hastalığı etiolojisinde suçlanmıştır. Behçet hastalarının bir grubuna colchicine verilmiş, diğer gruba colchicine ve penisilin verilmiş; penisilin alan grupta artrit lezyonların epizotunda azalma görülmüştür (40). Streptococcus sanguis' in ve bu bakteriye karşı gelişen antikorun hastaların oral florasında ve serumunda sıklıkla bulunması nedeniyle hastalık etkeni olarak düşünülmüştür (41). Streptokok antijenleri ile hastalara cilt testi yapıldığında artmış yanıt olduğu ve bazı hastalarda semptomların alevlendiği bildirilmiştir (42). Hirohata ve ark. Behçet hastaları ve kontrollerin mononükleer hücrelerini Streptococcus sanguis ile ilişkili bir antijen olan RRE KTH-1 antijeni ile in vitro uyardıklarında, Behçet hastalarının T hücrelerinin önemli derecede artmış IL-6 ve IFN- $\gamma$  ürettiğini gösterdiler (43).

Bu ve başka ajanlarının Behçet hastalığına etken olduğu kanıtlanmamıştır. Behçet hastalığına etken olduğu iddia edilen bu ajanların tek ortak noktası ısı şoku proteinleri(HSP: Heat shock protein)dir. Bu proteinler, hücrelerin değişik stresler karşısında ürettikleri ve bu hücrelerin stresten korunmasını sağlamaya çalışan yapılardır. Bu proteinler en basit canlıda da, en gelişmiş organizmalarda da bulunur. Türler arasında büyük oranda homoloji gösterir. HSP' ler molekül ağırlıklarına göre sınıflandırılırlar(HSP10, HSP65, HSP70, HSP90 vs.). Behçet

hastalığında farklı mikroorganizmaların suçlanması ve bunların HSP' lerinin antijenik yapılarının benzerliği nedeniyle, oluşan immun yanıtların, HSP' ler üzerindeki ortak epitoplardan üzerinden gerçekleştiği düşünülebilir. Behçet hastalarında, HSP peptitleri içinde en yüksek T hücre yanıtı oluşturan peptitler araştırılmış ve 111-125, 154-172, 219-233 ve 311-326 aminoasit bölgelerini içeren peptitlerin önemli olduğu gösterilmiştir (44). Bu 4 peptit karıştırılarak birlikte kullanıldığında Behçet' li hastaların %76'sında ve kontrol grubunun %3.6'sında T hücre yanıtı görülmüş ve  $\gamma\delta$  T hücre yanıtı daha belirgin görülmüştür. Lehner ve ark. Behçet' li hasta serumlarında hem HSP65, hem de Streptococcus sanguis ve S. pyogenes suşlarına karşı 65-70 kD dolayında bantlar göstermiştir (45). Yine insan HSP60' ı üzerinde mikobakter HSP65' le ileri derecede homoloji gösteren 136-50 ve 136-51 dizili bölgelere karşı da otoimmun olarak tanımlanabilecek antikor yanıtı tanımlanmıştır (46). HSP65' e genel T hücre yanıtı da yine mikobakter HSP65'in tümünü kapsayan sentetik peptitler kullanılarak epitop düzeyinde araştırıldığında, Behçetli hastalarda, sağlıklı kontrollere göre T hücre yanıtlarının 111-125, 154-172 ve 311-326 aminoasitli peptitlerde yoğunlaştığı gösterilmiştir (44). Behçet hastalarında artmış T ve B yanıtı gösterilen mikobakter ve insan HSP kaynaklı bu peptitler adjuvanla beraber sıçanlara verildiğinde Behçet benzeri üveit gelişmiştir. Suzuki ve ark. en sık üveit yapan peptit olan 336-51'e karşı olan T hücre yanıtını, özellikle aktif üveitli Behçet hastalarında göstermişlerdir (47). Tüm bunlar değişik bakteri ve virusların, HSP' ler yoluyla hastalık patogeneğinde rolleri olabileceğini düşündürmektedir.

### **C. İMMUNOLOJİK MEKANİZMALAR:**

Behçet hastalığı otoimmun bir hastalık değildir. Ancak hücresel ve humoral immunitede çeşitli fenotipik ve fonksiyonel bozukluklar tanımlanmıştır.

#### **C.1. HÜCRESEL İMMÜNİTE:**

Hastalığın aktif döneminde periferik kan T hücrelerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir. T hücre alt gruplarından CD8+ hücrelerde hafif bir artış ile birlikte CD4+ hücrelerde hafif bir azalma saptanmıştır (48). CD4+CD45RA+ hücrelerdeki azalmanın aktif Behçet hastalarında görülen baskılayıcı fonksiyon bozukluğundan sorumlu olduğu düşünülmüştür (49). T hücrelerinin, mikrobiyal antijenlerin HSP' leri ile reaksiyon veren ve bakteriyel enfeksiyonlar sırasında NK hücreler ile devreye giren,  $\gamma\delta$  reseptörü taşıyan alt

grubunun, Behçet hastalığında sayıca arttığı bildirilmiştir. Bu  $\gamma\delta$  T hücrelerinin Th 1 sitokinlerinden olan IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve  $\beta$  ve IL-8 aşırı ürettikleri de gösterilmiştir. Dolayısıyla bu T hücre alt grubu polimorfonükleer lökositler için kemotaktik bir faktör olan IL-8 üretebilir ve Behçet hastalarında görülen lezyonların oluşumuna katkıda buldukları söylenebilir. Behçet hastalarında periferik kanda  $\gamma\delta$  T hücrelerindeki artışın artrit (50) veya mukokütanöz lezyonlarla (51) ilişkili olabileceği bildirilmiştir.  $\gamma\delta$  T hücrelerinin küçük bir bölümünü oluşturan CD45RA+V $\gamma$ 9+V $\delta$ 2+ hücrelerin TNF, HLA-DR, IL-2R $\beta$  eksprese ettikleri ve perforin granülleri içerdikleri saptanmıştır. Behçet hastalığında artmış olduğu saptanan bu hücrelerin hastalığının patogeneğinde önemli rolleri olabileceği düşünülmektedir (52). Behçet hastalarında uyarılmış CD4+ hücrelerinde yetersiz, CD8+ hücrelerde ise artmış Fas antijen ekspresyonu ve aktif hastalarda T lenfositlerde artmış bcl-2 ekspresyonu olduğu gözlenmiş ve immunolojik düzenleme mekanizmalarındaki bu bozuklukların kronik inflamasyonda önemli rol oynayabileceği ileri sürülmüştür(53,54). Hastalığın aktif döneminde natural killer(NK) hücrelerinde sayıca artış bildirilmiştir (55). İnaktif dönemdeki Behçet hastalarında IFN- $\gamma$  düzeylerinin arttığı, fakat alevlenme döneminde saptanamayacak düzeyde azaldığı görülmüştür (56). TNF $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 düzeylerinde artış olduğunu bildiren çalışmalar vardır (57).

Behçet hastalığında nötrofil kemotaksisi artmıştır (58). Nötrofillerin fagositik aktiviteleri de artmış olarak saptanmıştır (58). Adhezyon moleküllerinin artması ile birlikte, nötrofillerin endotele yapışma düzeyi de artmaktadır. N-formil-metionil-lösil-fenilalanin (FMLP) uyarısı ile Behçet hastalarında kontrollere göre daha fazla süperoksit üretimi görülmektedir (59). Artmış nötrofil aktivitesinin genetik faktörlerle birlikte, uyarılmış lenfomononükleer hücrelerden kontrolsüz sitokin salınımına neden olduğu düşünülmektedir.

## **C.2. HÜMORAL İMMÜNİTE.**

Behçet hastalarının yaklaşık yarısında dolaşan immün kompleksler saptanmıştır. Membranında Ig A bulduran B hücrelerinin arttığı görülmüştür. Serumda Ig A düzeyi artmış, tükürükte Ig A azalmış bulunmuştur (60). Behçet hastalarında Mycobacterium tuberculosis 65 kD HSP 111-125, 154-172 ve 311-326 peptitlerine karşı Ig A ve Ig G sınıfı antikorların düzeyleri kontrole oranla anlamlı düzeyde



yüksek bulunmuştur (46). Antinökleer antikor, düz kas hücresi antikor, antinötrofil stoplazmik antikor, antikardiolipin antikor, antiendotel hücresi antikorlarının sağlıklı kontrollere göre artmış olduğunu bildiren çalışmalar vardır (61,62). Genelde bu antikorların hastalık aktivitesini yansıttıkları ve doku hasarına sekonder olarak geliştikleri düşünülmektedir.

Sonuç olarak tüm bu immunolojik olaylar olasılıkla birçok dış etkenler (viruslar, mikobakterler, streptokoklar vs) tarafından tetiklenmektedir. Bu enfeksiyöz ajanların hepsinde ortak olan ve insanda da homologik karşıtı olan HSP' ler ile özellikle  $\gamma\delta$  T hücrelerin uyarıldığı ve sonuçta Th 1 tipi inflamatuvar sitokinlerin salındığı ileri sürülebilir. Özellikle IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin etkisiyle endotel hücreleri, nötrofil ve monositlerin aktivasyonu ile inflamatuvar olaylar başlamaktadır. Diğer yandan Th 1 hücrelerince üretilen TNF- $\beta$  ve makrofajlarca üretilen TNF- $\alpha$  ve IL-1'in, postkapiller venül endotel hücrelerinde adezyon molekül up-regülasyonuna yol açtığı ve lezyon alanına polimorfonökleer lökositler ve mononökleer hücrelerin girişi kolaylaştığı ve Behçet hastalığında görülen lezyonların bir bölümünün bu şekilde geliştiği söylenebilir.

#### **D. ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUKLARI VE HASARI:**

Behçet hastalığında santral sinir sistemi lezyonları, oral ve genital ülserler, enterit, epididimit, posterior üveit, eritema nodozum gibi lezyonların kenarlarından alınan biopsiler olayın vaskülit olduğunu desteklemektedir. Vasa vasorumların vaskülit ile büyük damarlar etkilenir. Vaskülitin de endotel fonksiyon bozukluğu ve hasarına sekonder geliştiği ileri sürülen görüşlerden biridir. Hızlı ve ark. yaptığı bir çalışmada endotel fonksiyon bozukluğunun bir belirtisi olarak serum prostasiklin düzeyleri düşük bulunmuş (63). Başka bir çalışmada aktif dönemdeki Behçet hastalarında von Willebrand faktör ve fibrinojen düzeyleri yüksek bulunmuştur (64). Koagülasyon parametreleri ile ilgili bir çalışmada PT, aPTT, TT gibi koagülasyon sistemi aktivitesini gösteren testler ve protein C, protein S, antitrombin III gibi koagülasyon inhibitörleri normallerden farklı bulunmamıştır. Ayrıca trombosit sayıları da normal bulunmuştur. Behçet hastalarında pıhtılaşma ile ilgili diğer bir bulgu da doku plazminojen aktivatörü(tPA) düzeylerinde azalma ile birlikte plazminojen aktivatör inhibitör(PAI) düzeylerinde artış ile kendini gösteren fibrinolitik aktivitede azalmadır. Deamino-g-arginine vasopressin(DDAVP) infuzyonundan önce ve sonra Behçet hastalarında TAT ve protrombin fragman 1,2

düzeylerinin yüksek bulunması endotel hasarını desteklemektedir (65,66). Heparin infuzyonunu takiben platelet faktör IV(PF IV) salınımı azalmış ve DDAVP infuzyonu sonrası euglobulin lizis zamanı uzun, faktör VIII aktivitesi azalmış bulunmuştur (67). Niva ve ark Behçetli hastaların nötrofillerini, 51 Cr ile işaretli normal endotel hücre kültürlerine eklediklerinde , hücrelerden Cr salınımına, yani endotel hücre hasarına yol açtıklarını göstermişlerdir (68). Yine bazı çalışmalarda Behçet' li hasta serumlarında anti endotel hücre antikörlerinin arttığı gösterilmiştir (62,69,70). Bu antikörlerin da endotel hasarı sonucu oluştuğu düşünülmektedir.

#### **2.1.4. BEHÇET HASTALIĞI KLİNİĞİ:**

##### **A. ORAL ÜLSERLER:**

Behçet hastalığının en sık görülen (%95-100) ve hastaların %70-75'inde ilk görülen belirtisidir. Hastalığın seyri sırasındaki bir dönemde tüm hastalarda görülür (71,72). Olguların %80'inde ülser tipi minör ülser niteliğindedir. Bunlar 1 cm den küçük, yuvarlak veya oval, üzeri gri-sarı psödomembran ile örtülü, etrafı hafif eritemli-ödemli halo ile çevrili yüzeysel ülserlerdir. Sıklıkla dudak ve yanak mukozası, dil kenarı, yumuşak damak ve bazende farinkste lokalize, ağrılı, 3-5 adet, skarlaşmadan 5-15 günde iyileşen ülserlerdir. Bazen bölgesel lenf bezleri şişebilir.

Behçet olgularının yaklaşık %10'unda majör aftöz üserler görülür. İlk kez Sutton tarafından "peradenitis mukosa necrotica recurrens" olarak adlandırılmıştır. Çapları 1 cm den büyük, ortasında gri yeşilimsi nekroz bulunan ve etrafı eritemli, ödemli, ençok dudak, yumuşak damak ve farinkste yerleşen ülserlerdir. Ateş ve bölgesel lenf bezi büyümesi görülür. Lezyonlar son derece ağrılı olup, hastalar yeme ve konuşmada güçlük çekebilir. Majör ülserler 2-6 hafta sürebilir ve çoğunlukla skarlaşma ile iyileşirler.

Behçet hastalığında en nadir görülen aftöz ülserler, herpetiform aftöz ülserlerdir. Sayıları bazen 100'e ulaşan ve çapları 2-3 mm olan herpetiform ülserler birleşerek büyük düzensiz yüzeysel ülserler oluştururlar. En çok dudak ve yanak mukozasında yerleşirler (73).

Histopatolojik olarak ülser yüzeyi fibrin tabaka ile örtülmüştür. Erken dönemdeki lezyonlarda lökositoklastik vaskülit ve nonspesifik bir ülserasyon görülür. Polimorfonükleer lökosit ve mononükleer hücrelerden oluşan infiltratlar izlenir.

## **B. GENİTAL ÜLSERLER:**

Behçet hastalığında %60-80 oranında görülür. Kenarları keskin, normal deriden kabark, ortası sarı renkli membran ile örtülü, zımba ile delinmiş gibi, zamanla derinleşen, son derece ağrılı ülserlerdir. İyileşen genital ülselerin yerinde skatrisler gelişir. Skatrisler ortası çökük, kenarları hafif kalkık ve keskin, depigmente lezyonlardır. Erkeklerde en sık skrotum daha az sıklıkla korpus penis, glans penis ve radiks peniste görülürler. Kadınlarda en sık vulvada labium majör ve minörde, serviks ve vaginada yerleşirler (71). Son derecede ağrılı olduklarından bazen cinsel birleşmeyi engelleyebilirler. Tanıda aktif genital ülser olmasa bile skatrislerin görülmesi önem taşır (74).

Histopatolojik olarak ülserlerin yüzeyi fibrin ile kaplı, epidermal dokuda ödem ve lökositten zengin iltihabi hücre infiltrasyonu ve epidermal lizis görülür. Damar duvarında polimorfonükleer lökositlerden zengin iltihabi hücre infiltrasyonu izlenir.

## **C. GÖZ TUTULUMU:**

Behçet hastalığında en ciddi organ tutulumlarından birisidir. Japonya' da akkiz körlüklerin yaklaşık %11-12'sinden Behçet hastalığı sorumlu tutulmuştur. Hastaların %10'unda ilk bulgu olarak ortaya çıkabilir (71). Literatürde göz tutulumu %15-70 arasında değişik oranlarda bildirilmektedir. Erkeklerde daha sık ve daha şiddetli seyredir. Genellikle tutulum bilateraldir. Bazen sadece tek gözde görülebilir. İki gözün tutulması arasındaki geçen süre 5 yılı bulabilir. Oküler lezyonlar uvea ve retinada görülür. Ataklar sırasında oluşan kümülatif hasarın görme kaybına neden olduğu düşünülmektedir (75).

Hastalar bulanık görme, görmeye azalma, göz ve çevresinde ağrı, kanlanma, fotofobi ve gözde sulanma yakınmaları ile başvururlar. Nadiren hasta ani ağrısız görme kaybı ile başvurabilir. Ancak asemptomatik hastaların %6.3-10.3' ünde flöresein anjiyografik bir.patolojinin (76,77) ve vitreus flörofotometri ile kan-aköz ve kan-retina bariyerinde bozukluk (78) olduğunun gösterilmesi nedeniyle asemptomatik olguların da değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Hastalık gözün ön ve arka segmentini ayrı ayrı etkileyebildiği gibi çoğunlukla her iki segment te etkilenmektedir. Ön segment, vitreus, retina, retinal damarlar ve makulada çok değişik bulgular görülebilmektedir. Arka segment değişiklikleri görme prognozunun asıl belirleyicisidir. Katarakt, pupilla oklüzyonu, sekonder glokom, makula dejenerasyonu ve deliği, diffuz retina atrofisi, retina ve disk



neovaskülarizasyonu, rubeosis iridis, neovasküler glokom, retina dekolmanı, ftizis bulbi ve optik atrofi gibi göz tutulumunun ciddi komplikasyonları nedeniyle görme kaybı gelişir (79).

Histopatolojik olarak akut fazda iris, silier cisim, koroid ve retinal damarlarda nötrofil infiltrasyonu olduğu ve remisyon döneminde perivasküler lenfosit ve plasma hücresi infiltrasyonu olduğu bildirilmiştir (80). Bunun yanısıra hipopyonlu atak sırasında bir Behçet hastasında T lenfositlerin görüldüğü bildirilmiştir. Yine bir hastanın enükleasyon materyalinin incelenmesinde intramural ve perivasküler CD4+ T lenfosit infiltrasyonu olduğu görülmüştür (81). Behçet hastalığında retinal antijenlere karşı humoral ve hücrel immun yanıt olduğu gösterilmiştir (82). Göz tutulumunun patolojisi konusunda bilgilerimiz henüz sınırlıdır.

#### **D. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUŞU:**

Behçet hastalığında nörolojik tutulum değişik serilerde %2-20 arasında değişmektedir (83). Behçet hastalığı belirtileri ortaya çıktıktan ortalama 5 yıl sonra nörolojik tutulum görülebilir. Behçet hastalığında santral sinir sistemi tutulmuşu prognozu kötüleştiren ve yaşam kalitesini bozan önemli faktörlerden biridir. Nöro-Behçet'te ön planda motor sistem tutulumu görülmektedir. Ense sertliği, baş ağrısı, kernig bulgusu gibi meningeal semptomlar, nistagmus, tremor, pozisyon bozukluğu, ataksi gibi serebellar sendrom belirtileri, klonus, konuşma bozukluğu, spastik paralizi ve babinsky bulgusu gibi piramidal-ekstrapiramidal sendrom belirtileri ve yutma güçlüğü, ağlama-gülme nöbetleri gibi beyin sapı tutulumunu düşündüren belirtiler görülebilir. Hastaların yaklaşık %50'sinde kişilik değişiklikleri gibi psikiatrik semptomlar da görülebilir. Bu yakınma ve bulgular iyilik dönemleri ve alevlenme dönemleri ile seyreder ve giderek geri dönüşümsüz değişiklikler oluşur. T2 ağırlıklı MRI da beyin sapı, bazal ganglionlarda ve serebral beyaz cevherde çok sayıda yüksek intensiteli fokal lezyonlar görülür (84). Beyin sapı işitsel evoked potansiyellerin ölçümü nörolojik komplikasyonların tanısında yardımcı olabilir. Beyin-omurilik sıvısı incelendiğinde yüksek Ig G düzeyleri, artmış protein düzeyleri ve pleositoz görülür (71).

Dural sinus trombozunun Behçet hastalığında ayrı bir yeri vardır. İntrakranial hipertansiyon ile kendini gösterir. Daha az sıklıkla büyük arter tutulumu da görülebilir.

Nekropsi materyallerinin histopatolojik değerlendirmesinde parenkimal gri ve ak maddeye dağılmış lipidle yüklü mikroglial fagositler ve glial skarlaşmanın eşlik ettiği çok sayıda, sınırları belirli, küçük nekrotik odaklar, özellikle beyin sapında, bazal ganglionlarda, kapsla interna optik sinir ve medulla spinaliste görülmüştür (85,86). Meninkslerin kalınlaştığı, lenfositik infiltrasyonla birlikte parankim içinde perivasküler ve plazmositer kılıflanma ve gliozisle giden yaygın düşük dereceli kronik meningoensefalit bulguları saptanmıştır (85,86). Olguların yaklaşık %50'sinde özellikle kortikospinal trakt demiyelizasyonu ve dağınık küçük demiyelinizasyon alanları görülmüştür.

#### **E. DERİ BULGULARI:**

Behçet hastalığında papül, nodül ve püstül özelliğinde deri bulguları %48-88 sılığında görülebilir.

Eritema nodozum benzeri deri lezyonları(ENBL) sıklıkla alt ekstremelerde görülen daha az sıklıkla vücudun başka bölgelerinde de görülebilen ağrılı deri altı nodülleridir. 1-5 cm çaplarında, normal deri renginde veya açık kırmızı renkte, sayıları değişken, tekrarlayıcı karakterde ve 1-2 hafta içinde hiperpigmentasyonla iyileşen lezyonlardır. Histolojik olarak perivasküler hücre infiltrasyonu ve vasküler duvarda fibrin birikimi görülür.

Paplo-püstüler deri lezyonları sıklıkla yüzde, saçlı deride, göğüs, boyun ve sırtta görülürler. Pseudofoliklitler ve akneiform nodüller erkeklerde daha sık görülür. Adölesanlar ve steroid alanlarda görülen akneiform lezyonlar tanı kriterlerine katılmamalıdır.

Deri aşırı duyarlılığı ve bunu gösteren paterji testi(Behçet reaksiyonu) Behçet hastalığının tanısında önem taşır. Majör bulgu ve patognomik bulgu olarak değerlendirildiği tanı kriterleri vardır. Klasik olarak 20-25 G' lik bir iğnenin 5 mm derinlikte batırılmasından 24-48 saat sonra enjeksiyon yerinde eritem ve bazen püstül oluşmasıdır. Paterji testi pozitifliği Japon ve Türkler' de en sık, İngiltere ve Amerika' da daha az sıklıktadır (87). Artmış nötrofil kemotaksisi sonucu geliştiği düşünülse de oluş mekanizması kesin olarak bilinmemektedir.

Gezici yüzeyel tromboflebitler daha çok erkeklerde, ekstremelerin yüzeyel venlerinde, kendiliğinden ve uyarılmış olarak gelişebilen yer değiştirici karakterde obliteratif tromboflebitlerdir.

Sweet sendromunda görülen lezyonlara benzer lezyonlar, ekstragenital ülserasyonlar (88) ve nadiren pyoderma gangrenosum, eritema multiforme, eritema annulare'ye. benzer lezyonlar da görülebilir.

#### **F. VEN TUTULUMU:**

Ven ve arterleri kapsayan damar tutulmuşu Behçet hastalığının sık görülen ve olgunun prognozunu belirleyen önemli faktörlerden biridir. Her büyüklükte damar tutulabilir. Ven tutulumu arter tutulumundan daha siktir. Hastaların %20-40'ında yüzeysel tromboflebit ve derin ven trombozu şeklinde ven tutulumu görülür (89). En sık yüzeysel tromboflebite rastlanır (90). Ven tıkanıklığı en sık bacak venlerinde, daha az sıklıkla vena cava inferior ve süperior, dural sinuslar, vena axillaris, vena brachialis, vena hepatica, vena porta ve diğer venlerde görülebilir. Erkeklerde daha siktir. Genellikle hastalığın ilk 5 yılında görülür ve %7 oranında hastalığın ilk belirtisi olabileceği bildirilmiştir. Vena cava superior ve inferior tıkanması sonucu vena cava sendromu (89), vena hepaticaların tıkanması sonucu Budd-Chiari sendromu (91) ve serabral ven tıkanıklıkları sonucu baş ağrısı, görme bozuklukları ve papilla ödemi gibi nörolojik bulgular görülür (92). Ven tutulumu olan hastalarda hastalığın şiddetli seyrettiği ve önemli komplikasyonların gelişebileceği unutulmamalıdır.

#### **G. ARTER TUTULUMU:**

Behçet hastalığında arter tutulumu önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Değişik serilerde sıklığı %1 ile %3.5 arasında değişmektedir. Erkeklerde daha sık görülür. En sık aorta olmak üzere pulmoner arterler, femoral, popliteal, subklavian ve karotis arterleri tutulabilir. Arter tutulumu anevrizma ve arter tıkanması şeklindedir. Anevrizma oluşumu daha sık ve daha tehlikeli olabilir (93). Behçet hastalığında görülen büyük damarlardaki anevrizma ve rüptürler en önemli ölüm nedenleri arasındadır. Arter tıkanmalarının kliniği tıkanan damarın distalindeki iskemiye bağlıdır. Tutulumun görüldüğü bölgeye göre değişik belirtiler görülebilir.

Behçet hastalığı pulmoner arter anevrizmasına yol açan tek vaskülitir. Anevrizma sıklıkla iki taraflı ve çok sayıdadır. Hemoptizi ile başvuran bir Behçet hastasında öncelikle pulmoner arter anevrizması düşünülmelidir Tanı anjiyografi ile konur. Arter tutulumu perfüzyon defekti yapabileceğinden ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi yanıltıcı sonuçlar verir. Pulmoner arter anevrizması olan hastalarda pulmoner

emboli düşünülerek antikoagulan tedavi başlanması ölümcül sonuçlara neden olabilir (94).

Histopatolojik görünüm vaskülitir. Aktif dönemde özellikle media ve adventisyada nötrofil ve lenfosit zengin yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu ve daha ileri dönemde elastik liflerde azalma, intima ve adventisyada fibröz kalınlaşma ve vasa vasorumların tıkanması görülür.

#### **H. EKLEM TUTULUŞU:**

Behçet hastalığında eklem tutulmuşu ortalama %40-60 civarındadır. İlk semptom olarak görülme oranı ise yaklaşık %6 olarak bildirilmiştir.

Behçet hastalığında her tip periferik artrit görülebilir. Akut artritler daha çok mono-oligoartrit şeklinde, kronik artritler oligo-poliartrit şeklindedir. En çok alt ekstremitenin diz ve ayak bileği eklemleri tutulur (95,96). Sakroiliak eklem ve spondilite %1 oranında görülebilmektedir. Literatürde Behçet hastalığı ankilozan spondilit birlikteliği bildirilen olgular vardır (97,98). Daha az sıklıkla el bileği, dirsek, elin ve ayağın küçük eklemlerinde(DİF hariç) artrit görülür. Genelde her atakta değişik eklemler tutulsa da sıklıkla aynı eklem tutulduğu olgularda ve hatta kronik artritlerde bile kıkırdak ve kemik harabiyeti görülmez.

#### **I. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU:**

Gastrointestinal sistem tutulmuşu sıklığı bölgesel farklılıklar gösterir. Japonya'da %50-60 oranları bildirilirken Türkiye'de bu oran %1-5 civarındadır. Behçet hastalığında gastrointestinal sistem tutulmuşu ağızdan anüse kadar tüm bölgelerde görülebilir. En sık oral mukoza ve daha sonra sırasıyla terminal ileum, çekum ve çıkan kolon tutulumu görülür (99). Tutulan bölgeye göre değişik belirtiler görülebilir (100). İntestinal bölgede gelişen multiple ülserler perfore olma eğilimindedir. GIS tutulumu görülen olguların prognozunun kötü olduğu düşünülmektedir. Histopatolojik olarak kronik, nonspesifik, nadiren granüloamatöz inflamasyon bulguları görülür.

#### **İ. DİĞER ORGAN TUTULUMLARI:**

Böbrek tutulumu nadirdir. Mikroskopik hematüri, proteinüri görülebilir. Patolojik olarak renal arter tıkanması, renal arter anevrizması, renal arter stenozu, renal ven

trombozu, glomerulonefrit veya amiloidoza bağı olarak böbrek tutulumu görülebilir (101).

Kalp tutuluşunda sıklıkla endokardit, myokardit, kapak yetmezliğı, perikardit, tekrarlayan ventriküler aritmiler, endomyokardial fibrozis ve koroner arter tutulumuna bağı myokard infarktüsü görülebilir (102).

Genitoüriner sistem tutulumunda epididimit, orşit ve sistit görülebilir (103).

Akciğer tutulumu, pulmoner arter tutulumu ve tüberküloza benzer infiltrasyonlarla kendini gösterir (104).

### 2.1.5. TANI KRİTERLERİ:

Tablo 1: Behçet hastalığı uluslararası çalışma grubu tanı kriterleri(1990):

<b>A: Tekrarlayan oral ülserasyon</b> ( Hasta veya hekim tarafından gözlenen ve 12 aylık süreçte an az 3 kez tekrarlayan minor veya majör veya herpetiform ülserasyon)
<b>B:Artı(+)</b> aşağıdaki 4 kriterden en az ikisinin varlığı:
1. <b>Tekrarlayan genital ülserasyon</b> (Hasta veya hekim tarafından gözlenen aftöz ülserasyon ve izi)
2. <b>Göz lezyonları</b> (Anterior üveit, posterior üveit, yarık lamba incelemesinde vitreusta hücreler görülmesi ve göz hekimince gözlenen retinal vaskülit)
3. <b>Deri lezyonları</b> (Eritema nodozum, pseudo-folikülit veya adolesan sonrasında ve kortikosteroid almayan bir olguda akneiform nodüller)
4. <b>Pozitif paterji testi</b> (24-48 saat sonra bir hekim tarafından değerlendirilmiş olmalıdır)

\*Her semptom ve bulgu için olası diğer nedenler dışlanmalıdır (105).

### 2.1.6. TEDAVİ:

İLAÇ	DOZ	İLK SIRA TEDAVİDE KULLANIMI	ALTENATİF TEDAVİDE KULLANIMI
Triamcinolone acetenoide	günde 3 kez	oral ülserler	
Bethamethazone	günde 3 kez	genital ülserler	
Bethamethazone	günde 2-3 kez	anterior üveit,	
	1-2 damla	retinal vaskülit	
Dexamethazone	okuiler atakta tenon's	retinal vaskülit	
	altına 1.0-1.5 mg		
	enjeksiyon		
Prednisolone	5-20 mg/gün,PO		eritema nodosum, anterior
			üveit, retinal vaskülit
			artrit
	20-100 mg/gün,	gastrointestinal lezyonlar,	
	PO	Akut meningoensefalit	
		Kronik progresif santral	

		sinir sistemi lezyonları, arterit	
methyprednisolone	1000 mg/gün 3 gün, İV	gastrointestinal lezyonlar, Akut meningoensefalit	gastrointestinal lezyonlar, tromboz
		Kronik progresif santral	
		sinir sistemi lezyonları, arterit	
Tropicamide damla	1-2 kez/gün 1-2 damla	anterior üveit,	
Tetracycline	250 mg/gün, topikal		oral ülserler
Colchicine	0.5-1.5 mg/gün, PO	oral ülserler, genital ülserler pseudofolikülit, eritema nodozum, anterior üveit, retinal vaskülit	artrit
Thalidomide	100-300 mg/gün PO		oral ülserler, genital ülserler pseudofolikülit
Dapsone	100 mg/gün, PO		oral ülserler, genital ülserler pseudofolikülit
Pentoxifyline	300 mg/gün;PO		oral ülserler, genital ülserler pseudofolikülit
Azathioprine	100 mg/gün,PO		Eritema nodosum, retinal vaskülit, artrit, kronik progresif santral sinir sistemi lezyonları venöz trombozlar, arterit
Chlorambucil	5 mg/gün,PO		Akut meningoensefalit, retinal vaskülit, kronik progresif santral sinir sistemi lezyonları artrit, venöz trombozlar
Cyclophosphamide	50-100 mg/gün, PO		Akut meningoensefalit, retinal vaskülit, kronik progresif santral sinir sistemi lezyonları artrit, venöz trombozlar
	770-1000 mg/ay, İV		Akut meningoensefalit, retinal vaskülit, kronik progresif santral sinir sistemi lezyonları artrit, venöz trombozlar
Methotrexate	7.5-15 mg/hf PO		retinal vaskülit, artrit, kronik progresif santral sinir sistemi lezyonları
Cyclosporine	5 mg/kg/gün,PO	retinal vaskülit	
Interferon alfa	5 mil.U/gün, İM, SC		retinal vaskülit, artrit,
İndomethazine	50-75 mg/gün,PO	artrit	
Sulfosalazine	1-3 g/gün, PO	gastrointestinal lezyonlar	artrit
Aspirin	50-100 mg/gün, PO	artrit, venöz trombozlar	kronik progresif santral sinir sistemi lezyonları
Warfarin	2-10 mg/gün,PO	venöz tromboz	artrit
Heparin	5000-2000 U/gün SC	venöz tromboz	artrit
Dipyridamole	300 mg/gün;PO	artrit, venöz trombozlar	kronik progresif santral sinir sistemi lezyonları
Cerrahi			gastrointestinal lezyonlar, artrit, venöz trombozlar

Oral ve genital ülserlerin tedavisinde topikal kortikosteroidler kullanılabilir. Kolçisin nötrofil fonksiyonlarını inhibe ederek mukokutanöz semptomlar üzerine yararlı etkiler gösterebilir (106). Thalidomide' in oral, genital ülserler ve pseudofolikülitlerde etkili olduğu bildirilmiştir (107). Kolçisine refrakter eritema nodozumlarında sistemik kortikosteroidler verilebilir.

Tedavi denemelerine rağmen okular lezyonu olan hastaların yaklaşık %25 inde körlük gelişmektedir. Hastalığın başlangıç yaşının erken olması ve erkek cinsiyet



ciddi göz tutulumu için risk faktörleridir. Tedavi hedefi okuler atakların sayısını ve şiddetini düşürmektir.

Anterior üveit ataklarında topikal midriatik ajanlar ve kortikosteroid damlalar verilebilir. Anterior ve posterior üveitten korumak için kolçisin uygulanabilir. Posterior üveitlerin akut ataklarında kortikosteroidlerin topikal enjeksiyonu ve bazı hastalarda sistemik kortikosteroidler kullanılabilir. Oral kortikosteroidler görme prognozunu değiştirmezler ve sekonder retinal tromboz ve katarakta yol açabilirler. Azathioprine, chlorambucil ve cyclophosphamide gibi sitotoksik ajanlar hastaların %50-70'inde oküler ataklardan korunmaya yardımcı olabilir (108,109,110). Azathioprine ve chlorambucil'in uzun dönem visual prognozu düzelttiği bildirilmiştir (108).

Cyclosporine' nin; kolçisin, kortikosteroidler, azathioprine ve cyclophosphamide ile yapılan konvansiyonel tedaviye dirençli olguların %70-80' inde yararlı olduğu bildirilmiştir (111). Tedavi süresi uzadıkça cyclosporinin etkinliği giderek azalmaktadır. Böbrek toksisitesi, hipertansiyon ve hiperglisemi, cyclosporine tedavisinin majör yan etkileridir. Aynı zamanda nörotoksik olması nedeniyle nörolojik septomları olan hastalarda bu ilaç kontrendikedir. Son yayınlarda interferon alfa-2a' nın okuler semptomlarda oldukça etkili olduğu bildirilmiştir (112). Kolçisin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların artritli hastaların çoğunda etkili olduğu bilinmektedir (71,84). Sulfosalazine' de kullanılabilir (71,84). Bu ilaçlara dirençli hastalarda düşük doz kortikosteroid ve azathioprine verilebilir (71). İnterferon alfa' nın da oldukça etkili olduğu bildirilmiştir.

Gastrointestinal lezyonların tedavisinde sulfosalazine ve kortikosteroidler temel ilaçlardır (71,84). Akut karın ve kanamada barsak istirahati mutlak gereklidir. Barsak perforasyonu ve durdurulamayan kanamalarda cerrahi düşünülmelidir. Cerrahi operasyon başarılı olsa da yaklaşık hastaların yarısında rekürrens nedeniyle operasyon tekrarı gereklidir (113).

Nörolojik tutulumun akut döneminde yüksek doz kortikosteroidler verilmelidir. Pulse kortikosteroid tedavi de alternatif bir uygulamadır. Kortikosteroidler cyclophosphamide, chlorambucil ve methotrexate gibi sitotoksik ajanlarla desteklenebilir (71,109). Akut aseptik menenjit yada meningoensefalitin erken döneminde kortikosteroid tedavisine iyi yanıt verir. Buna karşılık kronik progresif santral sinir sistemi hastalığı tüm tedavilere dirençlidir. Bir çalışmada bu hastaların % 20'sinin 7 yıl içinde öldüğü bildirilmiştir (114).

Arteritler sitotoksik ajanların ve kortikosteroidlerin kombinasyonları ile tedavi edilmektedir (84,115). Derin ven trombozlarında kısa süreli kortikosteroidler ile birlikte antiplatelet ajanlar ve antikoagulanlar kullanılmaktadır. Dirençli büyük damar tutulumunda cerrahi tedavi düşünülmelidir.

Behçet hastalığının tedavisinde hastalığın patogenezi aydınlatılmalı ve tedavi altta yatan patolojiye göre yönlendirilmelidir.

## **2.2. ENDOTEL HÜCRELERİ VE FONKSİYONLARI:**

Endotel hücreleri tüm kan damarlarının yüzeyinde kan ve diğer dokular arasında bulunur. Kan ve damar duvarındaki hücreler ve çözünür komponentler arasında kritik fizyolojik fonksiyonlar üstlenir (116).

Yanıklar ,kimyasal ve bakteriyel toksinler gibi eksojen zedeleyici ajanlarla nekroz ve lizis gibi endotelyal reaksiyonlar oluşur. Lökositlerden salınan serbest oksijen radikalleri gibi endojen kimyasal mediatörlerle de benzer olaylar gelişebilir. Bu tip zedelenmelerde damarsal geçirgenlik artar, sıklıkla lokal trombüsler ve endotelde deskuamasyon oluşur (117).

İyonizan radyasyon, peroksit oksidanlar, bakteriyel lipopolisakkaritler(LPS), TNF-alfa ve bazı lizofosfolipidler gibi değişik uyarılarla endotel hücrelerinde apoptosis de oluşabilir. Diğer hücrelerde apoptosisi düzenlediği bilinen BCL<sub>2</sub> ve BCL<sub>x</sub> genleri endotelyumda da saptanmıştır.

Endotel stimülasyonu, endotelin geri dönüşümlü hızlı yanıtıdır. Endotel stimülasyonuna örnek olarak histamin, serotonin ve diğer vazoaaktif mediatörlerin enjeksiyonundan sonra hızlı bir şekilde endotel hücre kontraksiyonu gelişmesi verilebilir.

Endotel aktivasyonu ise IL-1, TNF-alfa ve IFN- $\gamma$  gibi inflamatuvar sitokinler tarafından uyarılan yeni ve değişmiş protein yapımına bağlı bir yanıtıdır (118). Endotel aktivasyonuna klasik örnekler IFN- $\gamma$  tarafından MHC klas II moleküllerinin ve IL-1 tarafından ELAM-1' in uyarılmasıdır.

Endotel disfonksiyonu kısmen nonspesifik bir terimdir. İlk olarak atherogenezde endotel zedelenmesinin rolünü tanımlamak için kullanılmıştır. Endotel hücrelerinin



yapısal birleşiminde bozukluk olmaksızın potansiyel olarak fonksiyonel durumunda kalıcı değişiklikler gelişmesini tanımlar (119). Pinositoz artışı, membran akışkanlığındaki değişiklikler, gelişme karakterlerindeki değişiklikler örnek olarak verilebilir.

Neovaskülarizasyon ise endotelial migrasyon, proliferasyon ve matürasyondan oluşan bir seri işlemdir. Bu inflamasyonun iyileşme döneminin ve kronik inflamatuvar yanıtların bir özelliğidir.

Endotel hücreleri endotelde üretilen kontraksiyon ve gevşemeyi sağlayan faktörlerle bazal damar tonusunu düzenler. En önemli kontraksiyon faktörleri endotelin-1, angiotensin-II, Thromboxane  $A_2$  ve prostaglandin  $H_2$  dir. Temel gevşeme faktörleri ise prostasiklin ve nitrik oksittir.

Akut inflamasyonun bir özelliği olarak endotelin vasküler geçirgenliği de artar.

Sitokinler, endotoksinler, hemodinamik stresler, viruslar, lipid ürünler, hipoksi etkisiyle endotel hücrelerinden adhezyon molekülleri, IL-1, IL-6, MCP-1, growth faktörler, MHC klas 1 ve II molekülleri, nitrik oksit, prostasiklin ve diğer eicosanoidler, TF, tPA ve PAI sentez ve salınımı gerçekleşir.

Akut inflamasyonda endotelial hücre yüzey adhezyon moleküllerinin salınımı ile bir seri lökosit-endotelial adhezyon ve transmigrasyon olayları gerçekleşir. Ayrıca endotel hücreleri lenfosit trafiğini, T hücre aktivasyonunu ve anjiogenez mekanizmalarını düzenler.

Endotel hücreleri tromboz kontrolünde değişik mediatörler salgırlar. Bunlar vWF, prostasiklin, NO, trombosiklin, tPA, tPAI, TF ve TFPI dir. Bunlardan bazıları dış uyarılara hızlı bazıları yavaş yanıt verir. Trombin anahtar uyarı oluşturur ve endotel hücrelerinden tüm bu mediatörlerin salınımını etkiler. Ayrıca bazı sitokinler ve bakteriyel endotoksinler de endotelden bu mediatörlerin salınımını etkiler. Prostasiklin ve NO trombosit inaktivasyonunu destekler. Antitrombin III ve TFPI endotel hücre yüzeyindeki heparin benzeri proteoglikanlara bağlanarak trombin, FXa ve FVIIa/TF kompleksi gibi aktive serin proteaz koagülasyon faktörlerini inhibe eder. Trombomodülin trombinin prokoagülandan antikoagülanıya çevirir. Yani trombin trombomodülin ile ilişkili olarak endotelial hücreler üzerinde protein C' yi aktive eder. Aktive protein C, protein S ile birlikte endotel hücre membranına bağlanır ve FVa ve FVIIIa' yı inaktive eder. Endotel hücreleri üzerinde bulunan bir tPA reseptörü plazminojenden plasmin oluşumu için yeterli bir sistem sağlar (120).

Endotoksinler, IL-1, TNF, Lp(a),ve homosistein arteryel ve venöz sistemde tromboz oluşumuna, bu endoteldeki antitrombotik sistemde dengesizlik yaratarak yol açar (120).

TNF, monosit ve makrofajlar üzerine endotoksinlerin etkisiyle salınan ilk sitokindir. TNF, IFN- $\gamma$  ve IL-10 ile modüle edilir. IL-1, IL-6 ve IL-8 daha sonra salınır. Bu mediatörlerin etkisiyle TF sekresyonu olur. Ayrıca bunlar PAI-1 düzeyini artırır ve fibrinoliz inhibe olur. Bu koagülasyon aktivasyonu ve fibrinoliz blokajı ile mikrovasküler sistemde fibrin depozitleri oluşabilir (121).

### **2.3. PIHTILAŞMA MEKANİZMASI:**

Damar duvarında zedelenme olduğunda vazokonstrüksiyon, trombosit adhezyonu ve agregasyonu ve fibrin oluşumu ile pıhtılaşma olayı gerçekleşir. Damar zedelenmesine ilk yanıt olarak vazokonstrüksiyon gelişir. Endotel zedelenmesi trombosit yapışmasını kolaylaştırdığı gibi subendotelyal dokudan ortaya çıkan ve pıhtı oluşmasının başlamasını sağlayan doku faktörünün açığa çıkmasını sağlar. Trombositlerin subendotelyuma yapışmasını takiben trombosit kümelenmesi başlar. Kümeleşmeyi aktive eden subendotelyal dokudaki kollogendir. Kümeleşme sırasında trombositlerden salınan ADP, prostaglandin G<sub>2</sub> ve Tromboksan A<sub>2</sub> gibi maddeler ile agregasyon artarak devam eder. Eş zamanlı başlayan pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile oluşan trombinde bir yandan trombosit kümelenmesine katkıda bulunurken bir yandan da fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlar. Oluşan fibrin lifleri trombosit pıhtısının içine yerleşir ve daha sonra FXIII aracılığı ile fibrin lifleri arasında çapraz bağlar oluşur. Böylece sağlam ve stabil bir pıhtı oluşur. Pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunda Kaskad hipotezine göre faktör XII aktivasyonu ile başlayan intrinsek yol ve doku faktörü ile başlayan ekstrinsek yoldaki reaksiyon dizileri sonucunda iki yolun son ürünleri Faktör X aktivasyonunu sağlar ve bundan sonra ortak devam eden yol sonucunda trombin ve daha sonra fibrin oluşur. Kaskad hipotezinde Hemofili A ve B de ciddi kanamalar olması ve bu hastalıklarda intrinsek yolda görev alan FVIII ve FIX un eksik olması nedeniyle pıhtılaşmayı başlatan asıl yolun intrinsek yol olduğu düşünülmüştür. Ancak intrinsek yolda görev alan FXII, prekallikrein ve HMWK eksikliğinde kanama olmamasının kaskad hipotezi ile açıklanması güçtür. Diğer yandan TF/FVIIa kompleksi ile FX aktive olabildiğinden Hemofili A ve B de neden kanama

olduğunun açıklanması da güçtür. Pıhtılaşmanın başlaması için endotel hasarının gerekli olduğu düşünülürse intrensek yolun başlamasında görevli ve nasıl aktive olduğu tam anlaşılmamış olan FXII nin pıhtılaşmayı nasıl başlattığı net değerlendirilememektedir.

Son yıllarda faktör düzeylerinin hassas yöntemlerle tek tek ölçülmesi nedeniyle intrensek yolda görev alan faktör eksikliklerinin asemptomatik seyrettiği anlaşılmıştır. TF/FVII kompleksinin FX yanında FIX' u da aktive ettiği anlaşıncı FIX unda ortak yola dahil edilebileceği düşünülmüştür. TFPI nin bulunması ve pıhtılaşma sistemindeki görevleri anlaşıncı pıhtılaşma sistemindeki hipotezde önemli değişiklikler yapma ihtiyacı doğmuştur.

Bu hipoteze göre pıhtılaşma endotel zedelenmesi sonucu subendotelial hücrelerden açığa çıkan TF nin kanla teması sonucunda başlar. Tissue faktör, faktör VIIa ile kompleks oluşturarak faktör IX u, faktör IXa ya ve faktör X u, faktör Xa ya dönüştürür. Faktör IXa, faktör X u, Faktör Xa ya dönüştürür. Faktör Xa protrombin(FII) den trombin(FIIa) oluşturur. Trombin oluştuğunda plazma fibrinojenini, fibrine çevirir (122).

TFPI, TF/FVIIa kompleksini ve FXa yı inhibe eder. Trombomodulin-protein C-protein S yolu ile faktör Va ve faktör VIIa inhibe edilir. Antitrombin III heparan sülfatın varlığında artan bir reaksiyonla faktör XIIa, IXa, Xa ve IIa yı inaktive eder. Fibrinolitik yolda tissue- type plasminogen activator(t-PA) ve urokinase- type plasminogen activator(u-PA) plasminojeni plasmine çevirir. Plasmin ise proteolitik olarak fibrini yıkar (122).

## **2.4. HİPERKOAGULABİLİTE DURUMLARI:**

### **2.4.1. TROMBOZ İÇİN POZİTİF KLİNİK RİSK FAKTÖRLERİ.**

#### **VENÖZ:**

- Genel cerrahi
- Ortopedik cerrahi
- Artroskopi
- Travma
- Malignensi
- İmmobilite
- Sepsis

#### **ARTERYEL:**

- Ateroskleroz
- Sigara
- Hipertansiyon
- Diabet
- LDL
- TG
- Aile öyküsü

• Konjestif kalp yetmezliği	Sol ventrikül yetmezliği
• Nefrotik sendrom	Oral kontraseptifler
• Obezite	Östrojenler
• Variköz venler	Lipoprotein (a)
• Oral kontraseptifler	Polisitemi

Antitrombin, protein C, Protein S, TFPI gibi fizyolojik antitrombotik proteinler ve fibrinolitik sistem komponentleri normal koşullar altında, koagulasyon kaskadı içinde stratejik bölgelerde inhibitör etki yaparak normal kan akışını sağlarlar.

Hiperkoagulabilite durumunda görülen en sık herediter defektler antitrombin, protein C ve protein S eksikliğidir. En sık akkiz nedenler ise antikardiolipin antikolar ve lupus antikoagulanlardır. Aktive protein C kofaktör eksikliğinin insidansı tam bilinmemekle birlikte sık olduğu düşünölmektedir. Benzer şekilde PAI-1 defektinin de sık olduğu düşünölmektedir (123).

#### 2.4.2. PRİMER HİPERKOAGULABİLİTE DURUMLARI:

• Antitrombin eksikliği	Hipoplazminojenemi
• Heparin kofaktör II eksikliği	Displazminojenemi
• Protein C eksikliği	Düşük tPA düzeyleri
• Aktive protein C rezistansı	Yüksek PAI düzeyleri
• Protein S eksikliği	Artmış histidin-rich glikoprotein
• Disfibrinojenemi	20210 A protrombin mutasyonu

(125)

Sekonder hiperkoagulabilite durumları venöz stazın arttığı durumlarda daha fazla görülür. Bunlar uzamış immobilizasyon, obezite, KKY ve postoperatif dönem gibi durumlardır.

Malign hastalıklarda , gebelikte, oral kontraseptif kullanımı, nefrotik sendrom ve lupus antikoagulanlarının olduğu durumlarda koagulasyon sistemi aktive olur.

Sekonder hiperkoagulabilite genellikle trombosit aktivasyonu ve vasküler hastalıklarda görülür. Myeloproliferatif hastalıklar, heparin ilişkili tromboz, TTP, homosistinüri, ateroskleroz, bunlardan bazılarıdır. Sekonder hiperkoagulabilite

durumlarında tromboz mekanizması tam anlaşılamamıştır. Muhtemelen kompleks ve multifaktöryel bir süreçtir.

Akut trombotik olaylar genelde alta yatan primer hiperkoagulabl durumun üzerine kazanılmış(sekonder) bir trombojenik olayın binmesi ile oluşur (124).

## **2.5. DOKU FAKTÖRÜ YOLU İNHİBİTÖRÜ(TISSUE FACTOR PATHWAY INHIBITOR:TFPI):**

### **2.5.1. TARİHÇE:**

1957'de Hjört, serumda TF/FVIIa kompleksini inhibe eden ancak FVIIa veya TF'nü inhibe etmeyen bir inhibitör saptamış ve antikovertin olarak isimlendirmiştir (126). 1982'de bu inhibitörün lipoprotein fraksiyonunda yer aldığı ve plazmada FXa bulunduğunda TF/FVIIa inhibisyonunu hızlandırdığı saptanmıştır. 1985 yılında Sanders TF' ne bağlı pıhtılaşma inhibisyonunda hem FXa ve hem de plazma lipoprotein fraksiyonunun gerekli olduğunu ortaya koymuştur (127). 1980'li yılların ikinci yarısında bu pıhtılaşma inhibitörüne ekstrinsek yol inhibitörü(extrinsic pathway inhibitor:EPI) (128) ve lipoproteinle ilişkili pıhtılaşma inhibitörü(lipoprotein-associated coagulation inhibitor:LACI) (129) gibi isimler verilmiştir. 1987' de Broze ve Miletich tarafından HepG2 hepatoma hücreleri tarafından salgılanan TFPI izole edildi (130). 1988' de TFPI klonlandı ve cDNA' sı tanımlandı. 1991' de Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği(ISTH) Standardizasyon komitesi tarafından doku faktörü yolu inhibitörü(tissue factor pathway inhibitor: TFPI) adı verilmiştir.

### **2.5.2. GENEL ÖZELLİKLER:**

TFPI molekülünün asidik bir amino terminali takip eden üç kunitz tipi proteinaz inhibitörü vardır ve bir karboksi terminali ile sonlanır (131). Yaklaşık 42 kDa moleküler ağırlıkta 276 aminoasitli bir serin proteinaz inhibitörüdür. TFPI geni, gen 2q' da lokalizedir (132). İnsan endotel hücrelerinden ve megakaryositlerden, HepG2 hücrelerinin kültür süpernatantlarından ve diğer bazı kanser hücrelerinden elde edilmiştir. Kunitz-2 FXa' yı inhibe eder. Kunitz-1 TF/FVIIa kompleksini inhibe eder. C-terminal bölgesi FXa inhibisyonu ile ilişkilidir. İn vitro olarak TFPI molekülünün C- terminali çıkarıldığında anti-Xa etkisi ve antikoagulan etkisinin azaldığı görülmüştür. Kunitz-3' ün görevi henüz net anlaşılamamıştır. Ancak optimal FXa inhibisyonu ve heparin bağlanması için gerekli olduğu düşünülmektedir (133). Heparin TFPI nin FXa inhibisyonunu artırır. Nötrofil

elastazı ile molekülün kunitz-1 ile kunitz-2 arasından proteolitik olarak kesilmesi inhibitör etkisini azaltır.

FVII/TF ile birlikte hücre yüzeyine bağlanır. TFPI nin 1. bölgesi FVIIa nın katalitik bölgesine, 2. bölgesi FXa nın katalitik bölgesine bağlanır. Ca<sup>++</sup> varlığında  $\gamma$ -karboksi glutamik asit(Gla), epidermal growth faktör(EGF), FVIIa katalitik parçası, FXa katalitik parçası-TFPI(K<sub>1</sub>,K<sub>2</sub>,K<sub>3</sub>) ile globüler bir yapı oluşturur. Fizyolojik konsantrasyonlarda TFPI, FVIIa/TF' nün feedback inhibisyonunu sağlar. Ancak FXa ile bağlanana kadar bu inhibisyon gerçekleşmez. Yine de TF/FVIIa inhibisyonu için FXa mutlak gerekli değildir. Normal fizyolojik koşullarda TFPI primer olarak mikrovasküler endotelden sentezlenir (134). Az miktarda makrofajlar ve megakaryositlerde de sentezlendiği bilinmektedir. Normal hepatositlerde ve büyük damar endotellerinde sentezlenmez. İnsan fibroblastlarında da sentezlenir. Dolaşan monositlerde hemen hemen hiç sentezlenmemesine karşın biyolojik ligandlara bağlı monositlerden önemli miktarda TFPI sentezlendiği düşünülmektedir.

TFPI' nin temel olarak üç deposu vardır. %80-85'i endotel yüzeyinde glikozaminoglikanlara bağlı olarak, %10-15'i plazmada ve yaklaşık %3'ü trombositlerde bulunur. Plazmadaki TFPI' nin %80-85' i lipoproteinlere bağlı olarak bulunur. 34 kDa moleküler ağırlıktaki TFPI LDL' ye, 41 kDa moleküler ağırlığındaki formu HDL' ye bağlıdır. Hiperkolesterolemili olgularda kolesterol düşürücü ilaçlarla LDL düzeylerinin düşmesi ile orantılı olarak TFPI düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir (135). Miyokard infarktüsü geçirmiş genç özellikle tip2b hiperlipoproteinemili olgularda TFPI aktivite düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Artmış TFPI düzeyleri özellikle dens LDL apoB-düzeyleri ve küçük dens HDL subgrup HDL3b ile ilişkilidir. Hiperlipidemik olgularda görülen TFPI düzeylerinde artışın etkileri bilinmemektedir. Daha az görülen daha fazla moleküler ağırlığı olan formları da vardır. Geriye kalan formlar plazmada serbest dolaşır. TFPI nin bu değişik in vivo formlarının görevleri hakkındaki bilgilerimiz henüz yeterli değildir. Abeta-lipoproteinemili(LDL eksikliği) olan olgularda plasma TFPI' nin çoğunu serbest TFPI oluşturmaktadır. Bu olgularda tromboz görülmemesi nedeniyle in vivo biyolojik aktif formun serbest TFPI olduğu ileri sürülebilir. Ayrıca serbest ve heparin ile salınan TFPI' nin lipoprotein bağlı TFPI' ye göre daha fazla antikoagulan etkisi olduğu gösterilmiştir.



Ortalama plazma TFPI düzeyleri 60-120 ng/ml düzeyindedir (136). Düzeyi açlık yada tokluk ile değişmez (137). Yaşlılarda gençlere göre plazma düzeyleri hafif artmıştır. Ortalama plazma düzeyleri kadınlarda gebeliğin geç dönemlerinde gebe olmayanlara göre hafif artmıştır (131,138). Venöz oklüzyon ile düzeyinin artmadığı bildirilmiştir (139). Fibrinojen gibi akut faz reaktanı değildir. Cerrahi sonrasında TFPI düzeyinin artmadığı gösterilmiştir (140). Birçok hepatosellüler hastalıkta normal düzeydedir. Ancak terminal dönem karaciğer yetmezliğinde düşük düzeylerde olabilir (141). Warfarin tedavisi TFPI düzeylerini değiştirmez (136). Ancak heparin enjeksiyonundan sonra düzeyinin 4-5 kat arttığı bildirilmiştir. Heparin enjeksiyonunu takiben 5-10 dakika içinde artan TFPI düzeylerinin heparinin in vivo antikoagulan etkilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Dermatan sülfat ve pentosan sülfat gibi diğer glikozaminoglikanlar da TFPI salınımına neden olur. Ancak muhtemelen bağlanma affinitelerindeki düşüklük nedeniyle bu etki heparine göre daha düşüktür. 300 derin ven trombozu olan hastanın yapılan taramasında TFPI düzeyleri düşük saptanmamıştır (142). Tavşanlarda TFPI' nin Fab fragmanına karşı spesifik antikolarla deneysel olarak TFPI eksikliği oluşturulmuş, normal tavşanlara göre çok düşük doz TF ve endotoksin ile DIC geliştiği görülmüştür. Ailesel geçişli TFPI eksikliği ile ilgili bir klinik durum henüz tanımlanmamıştır (5).

Düşük danstiteli lipoprotein reseptör/ $\alpha$ 2-makroglobülin reseptör(LPR) TFPI' nin hepatik klerensi ve plazmadan uzaklaştırılmasında rol oynar. Hepatik hücre yüzeyine bağlanma molekülün C terminaline ihtiyaç gösterir ve yüksek heparin düzeyleri ile inhibe edilir (143).

### **2.5.3. TFPI DÜZEYLERİNİN ARTTIĞI DURUMLAR:**

- Fulminan septisemi ve sistemik meninkokokseмик hastalık
- İleri dönem maling hastalıklarda
- Yaşlılarda gençlere göre hafif düzeyde artmıştır
- Heparin enjeksiyonundan sonra
- Hiperkolesterolemide
- Kontrolsüz diabet
- Akut mitokard infarktüsü
- Dissemine intavasküler koagülasyon

- Üremi
  - Unstable angina pectoris
- 

#### **2.5.4. REKOMBİNANT TFPI:**

TF/FVIIa kompleksini FXa' ya ihtiyaç olmadan inhibe etmek için çok yüksek doz TFPI konsantrasyonlarına ihtiyaç vardır. Sepsis gibi şiddetli hiperkoagulabilite durumlarında plazma TFPI düzeyleri 0.2 µg/ml iken yapılan çalışmalarda rTFPI' nin etkinliği için 1-2 µg/ml' lik düzeylerin gerektiği gösterilmiştir (144). Plazma TFPI düzeyleri endotel üzerindeki TFPI düzeylerini temsil etmeyebilir ve devam eden intavasküler koagülasyonu kontrol altına almayabilir. Endotelial hasara bağlı olarak salınan TFPI' de C terminali yoktur ve daha az antikoagulan aktiviteye sahiptir (145). Tam uzunluktaki rTFPI, FXa' ya iki başlı TFPI' dan daha hızlı bağlandığından daha hızlı bir TF/FVIIa kompleksi inaktivasyonu sağlar. Mikrodamarlardaki glikozaminoglikanlara da bağlanır ve mikrovasküler trombozlara karşı da etkili olabilir. Bu bağlanma özellikleri nedeniyle plazma klerensi hızlıdır (146). Üçüncü Kunitz başı ve C terminali olmayan rTFPI dolaşımında daha fazla kalır ve generalize ve uzun bir antikoagülasyon arzu edildiğinde kullanılabilir (147).

#### **REKOMBİNANT TFPI' NİN TEDAVİDE UYGULAMA ALANLARI.**

---

- Koroner arter hastalığı, arteriyel tromboz ve restenoz
  - Mikrovasküler anastomoz
  - Strok ve iskemi-reperfüzyon hasarı
  - DIC ile seyreden sepsis
  - ARDS
  - Derin ven trombozu
  - Bazı malign hastalıklar
- 

Tedavi etkinliği için gerekli olan rTFPI düzeyi yaklaşık 1-2 µg/ml olmalıdır ve PT ölçümleri ile monitörize edilmelidir. rTFPI' nin tedavi dozu yaklaşık 20 mg/kg/gün olarak tanımlanmıştır (144). Bu dozda hiç kanama komplikasyonu bildirilmemiştir. Kanama komplikasyonunun görülmesi için bu dozun 10 katı kullanılması gerektiği bildirilmiştir. Böylece rTFPI' nin tedavi dozunda güvenilir bir ilaç olduğu



söylenbilir. İki başlı rTFPI tam büyüklükteki rTFPI' ye göre daha az potent antikoagulan aktivite gösterir ve hızlı antitrombotik etki gerektiren klinik durumlarda az etkili olabilir. İki başlı rTFPI, bazı klinik durumlarda uzun yarı ömrü ve uzamış antikoagulan etkisi nedeniyle daha etkili olabilir (146). Tam büyüklükteki rTFPI bazı klinik çalışmalarda halen sepsis, DIC' li hastalarda ve mikrovasküler cerrahide kullanılmaktadır. Ayrıca koroner arter hastalığında PTCA ve fibrinolizisi takiben gelişebilecek trombozdan korunmak için ve unstable angina gibi TF ile uyarılan koagülasyonun komplike olduğu hastalıklarda kullanılmaktadır. rTFPI potansiyel olarak iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmak için geçici iskemik atak ve erken strokta kullanılabilir. Özellikle trombositopeni ile seyreden ve konvansiyonel antikoagülasyonlarla kanama riski olan intravasküler koagülasyon durumlarında tedavide değerli olabilir (148).

### **3. ÇALIŞMANIN AMACI:**

Behçet hastalığında temel patolojinin vaskülit olduğu düşünülmektedir. Vasküler tutulumda patogenezin, endotel hücre fonksiyon bozukluğu ve harabiyeti sonrasında gelişen olaylar sonucu gerçekleştiği ileri sürülmektedir. Tromboza eğilimde çeşitli koagülasyon faktörleri değerlendirilmiştir. Bazılarının katkısı olduğu düşünülse de halen olayın patogenezini net aydınlatılamamıştır. TFPI' ninde endotel zedelenmesi ve inflamasyonla seyreden hastalıkların patogenezinde etkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle biz de TFPI' nin, Behçet hastalığında ve hastalık aktivitesindeki rolünü, ayrıca koagülasyon ve fibrinoliziste görev alan ve endotelden salınan bazı mediatörlerin hastalığın patogenezine katkısını belirlemeye çalıştık.

### **4. MATERYAL VE METOD.**

#### **4.1. HASTA VE KONTROL GRUBU:**

30 Behçet hastası ve 15 kontrol çalışmaya alındı. Hasta grubunun 17' si erkek ve 13'ü kadındı. Erkekler 22-57 yaşları arasında(ortalama±SD; 35±11), kadınlar 20-59 yaşları arasında(ortalama±SD; 35±12) idi. 8 erkek sağlıklı kontrolün yaşları 23-36 yaşları arasında(ortalama±SD;31±4) ve 7 kadın kontrolün yaşları 29-38 yaşları arasındaydı(ortalama±SD;32±3)

Behçet hastalarının tümü international study group of Behçet's disease tanı kriterlerini dolduruyordu (105). Behçet hastalarının tanı tarihi 1 aydan 26 yıla kadar değişiyordu. Ortalama tanı süresi  $5.7 \pm 6.7$  yıldır. Hastaların %13'ünde (4/30) derin ven trombozu ve tromboflebit öyküsü vardı. 1 hastada %3 (2/30) pelvik emboli öyküsü, 1 hastada %3 (1/30) GIS tutulumu vardı. 4 hastanın 1. derece akrabasında %13 (4/30) Behçet hastalığı ve 2 hastanın 1. derece akrabasında %7 (2/30) FMF olduğu saptandı. 30 hastanın 16'sinin paterji testi pozitif (%53).

#### **TFPI düzeylerinde değişiklik yapabilecek;**

1. Böbrek yetmezliği olan, hemodializ yada periton dializi uygulanan hastalar
2. Kontrolsüz diabeti olanlar
3. Sepsisli olgular
4. DIC
5. Hiperlipidemi
6. Koroner arter hastalığı olan ve Mi yada unstable angina pectorisi olanlar
7. Oral kontraseptif kullanan kadınlar
8. TTP
9. Konvansiyonel heparin yada düşük moleküler ağırlıklı heparin kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

#### **4.2. KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI:**

Çalışma için gerekli kan örnekleri sabah saat 09.00-11.00 arasında 20 G kanül ile antekübital venden önce staz oluşturmadan ve daha sonra 10 dk staz oluşturduktan sonra alındı. Alınan kanlar 1/10 sitratlı tüplere kondu. 3000 rpm' de 15 dk santrifüj edildikten sonra plazmalar ayrılarak çalışılncaya kadar  $-70^{\circ}\text{C}$  de saklandı.

#### **4.3. PLAZMA TOTAL TFPI ÖLÇÜMLERİ:**

TFPI ölçümleri IMUBIND<sup>®</sup> total TFPI ELISA kit (American diagnostica inc, Greenwich, CT) kullanılarak yapılmıştır. Yöntem olarak sandwich tip ELISA metodu kullanılmıştır.

##### **Standardların hazırlanması**

1. TFPI depleted plazma vialı 500  $\mu\text{l}$  2-80C distile su ile çözülür. 2-3 dakika buzda bekletilir.

2. TFPI depleted plazma örnek buffer ile 1/20 dilüe edilir, 5 dakika bekletilir ve %5 TFPI depleted plazma hazırlanır.
3. Standard vial 1 ml %5 TFPI depleted plazma eklenerek 5 ng/ml standard vial hazırlanır.
4. 5 ng/ml standard viali seri olarak dilüe edilerek 2.5, 1.25, 0.625, 0.312 ng/ ml' lik konsantrasyonlar hazırlanır.
5. 0 standard olarak %5 TFPI depleted plazma kullanılır.

TFPI referans plazma :

500 µl soğuk deiyonize distile su eklenir. 2 dakika karıştırılır. Çalışmadan önce referans plazma örnek tamponu 1/40 dilüe edilir.

Detection antikor:

5.5 ml filtre distile su eklenir ve 3 dakika bekletilir.

Enzim konjugat diluente;

20 ml filtre distile su eklenir.

Yıkama tamponu:

1. PBS(Phosphate buffer saline) paketine 900 ml filtre distile su eklenir.
2. 4 ml deterjan eklenerek iyice karıştırılır.
3. Distile su ile 1 litreye tamamlanır.

Örnek tampon 1 g BSA(Bovine serum albumin) ve 100 ml yıkama tamponundan oluşur.

Hasta plazmaları:

Dondurulmuş plazmalar 37 °C de 15 dakika ısıtılır. Çalışma öncesi örnek tamponu ile 1/40 dilüe edilir.

## **YÖNTEM:**

1. GÜN:

Mikrowellere 100 µl TFPI standard, TFPI referans plazma ve dilüe plazmalar eklenir. +4 °C de bir gece inkübe edilir.

2.GÜN:

1. Örnekler yıkama tamponu ile yıkanır
2. 100 µl detection antikor her bir well'e eklenir 1 saat oda ısısında bekletilir.
3. Sonra yıkama tamponu ile 4 kez yıkanır.
4. 12 µl enzim konjugat dilüentine 12 µl enzim konjugat eklenir.100 ml dilüe enzim konjüгатı well'e eklenir ve 1 saat oda ısısında inkübe edilir.

5. Örnekler 4 kez yıkanır.
6. 100 µl substrat solusyonu eklenir ve 20 dakika oda ısısında bekletilir. Mavi renk oluşur.
7. 50 µl 0.5 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eklenerek enzimatik reaksiyon durdurulur. Solusyonun rengi sarıya dönüşür.
8. 30 dakika içerisinde 450 nm de okunur.

vWF, protein C ve S, APA total, IgG , IgM, plazminojen, PAI-1 ve tPA ölçümleri sandwich tip ELISA yöntemiyle yapılmıştır.

VWF:Ag ölçümünde IMUBIND<sup>®</sup> vWF ELISA kit(American diagnostica inc,Greenwich,CT) kullanılmıştır.

Protein C ve S ölçümünde Asserachrom<sup>®</sup> protein C and S kit (Diagnostica STAGO, FRANCE) kullanılmıştır.

APA, APA IgG ve IgM ölçümleri, Asserachrom<sup>®</sup> APA, APA ıgG,IgM kit (Diagnostica STAGO,FRANCE) kullanılarak yapılmıştır.

PAI-1 ölçümünde IMUBIND<sup>®</sup> plasma PAI-1 ELISA kit in pre-coated 6x16 strip-well format (American diagnostica inc,Greenwich,CT) kullanılmıştır.

Plasminojen düzeylerini ölçmek için IMUCLONE<sup>®</sup> plasminogen ELISA kit(American diagnostica inc,Greenwich,CT) kullanılmıştır.

tPA ölçümünde ise IMUBIND<sup>®</sup> total tPA stripwell ELISA kit (American diagnostica inc,Greenwich,CT) kullanılmıştır.

#### **4.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER:**

İstatistiksel analizler SPSS for Windows 8.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Olgu sayısının hasta grubunda 30 kontrol grubunda 15 olması ve verilerin dağılımlarının normal dağılıma uymaması nedeniyle nonparametrik testler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel analizlerin sonuçları ortalama ±standard sapma(SD) olarak verildi. Nonparametrik testlerden Mann-Whitney U test kullanıldı. P değeri <0.05 bulunduğu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 5. SONUÇLAR:

**Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun ortalama kolesterol düzeylerinin gösteren tablo**

Kolesterol(mg/dl)	Behçet hastaları(n:30)	Kontrol grubu(n:15)
Total kolesterol	188±40	208±31
LDL kolesterol	114±33	133±31
HDL kolesterol	39±9	36±6

Hasta ve kontrol grubunun total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı( $p<0.06$ ). Kontrol grubunun LDL kolesterol düzeyleri daha daha yüksekti( $p<0.04$ ). Hasta ve kontrol grubunun HDL kolesterol düzeyleri arasında da anlamlı fark saptanmadı( $p<0.20$ ).

**Tablo 2: Behçet hastaları ve kontrol grubunun stazlı ve stazsız TFPI düzeyleri**

TFPI düzeyleri(ng/ml)	Behçet hastaları	Kontrol grubu(n:15)
Stazlı	119±57.5(n:30)	74.8±31.5
Stazsız	118±46.3(n:20)	72.5±29.4

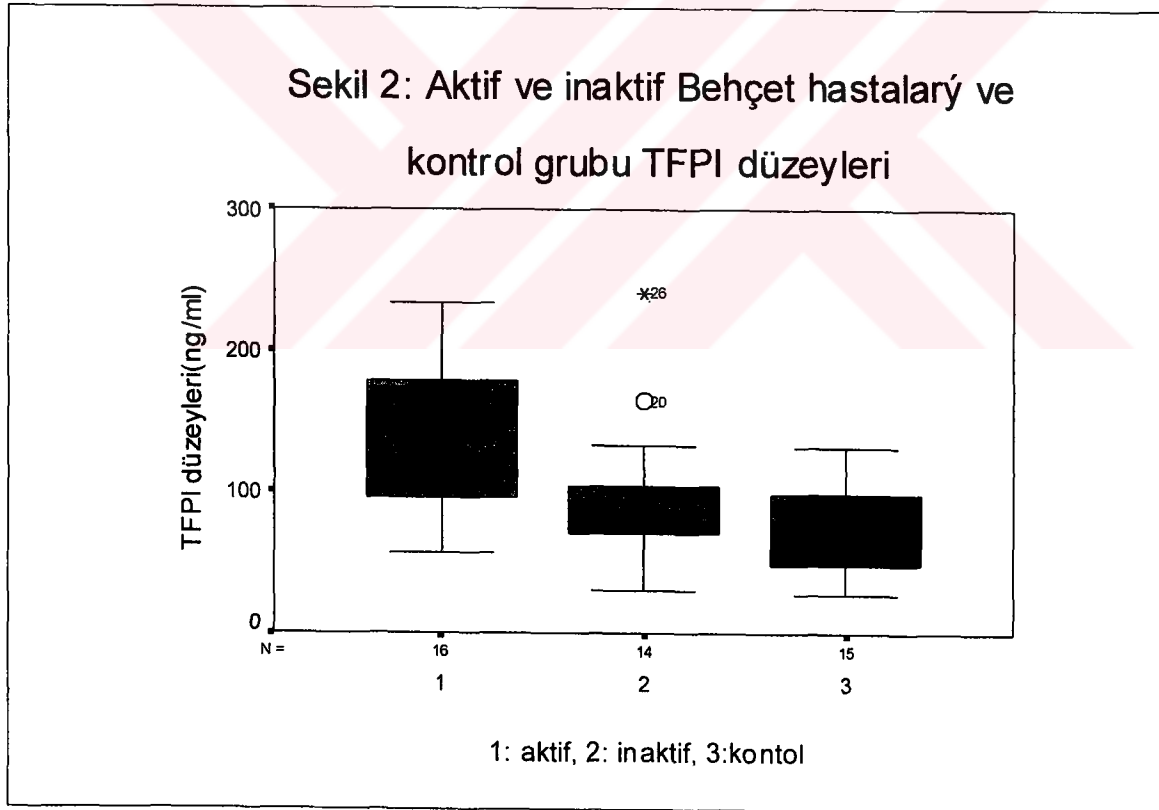
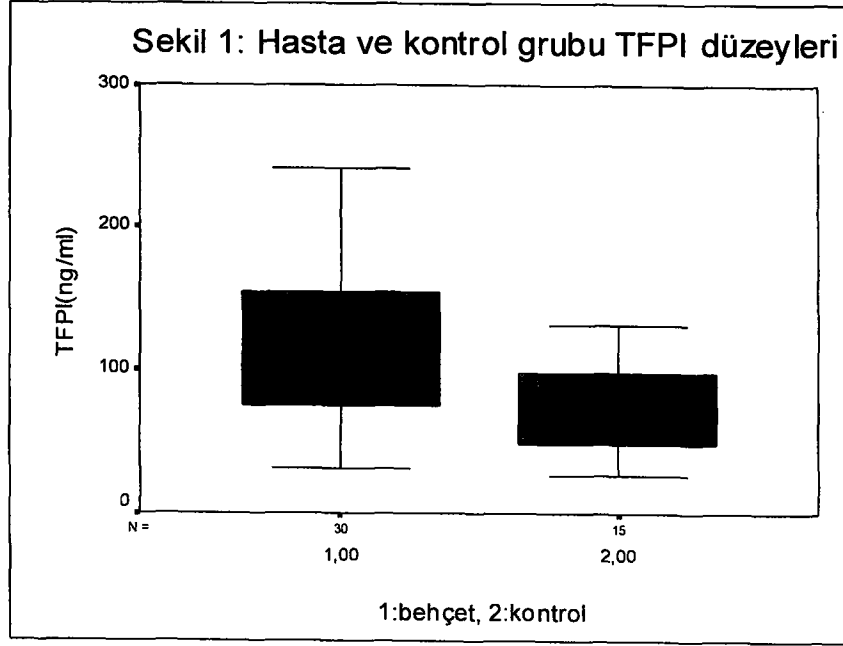
Behçet hastalarının ve kontrol grubunun stazlı TFPI düzeyleri karşılaştırıldığında , Behçet hastalarının TFPI düzeyleri istatistiksel açıdan oldukça anlamlı derecede yüksek saptandı( $p<0.009$ ).

Hasta ve kontrol grubu stazsız TFPI düzeyleri karşılaştırıldığında Behçet hastalarının TFPI düzeyleri istatistiksel açıdan oldukça anlamlı ölçüde yüksekti( $p<0.001$ ).

Behçet hastalarının stazlı ve stazsız TFPI düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu( $p<0.33$ ).

Kontrol grubu stazlı ve stazsız TFPI düzeyleri arasında da anlamlı fark saptanmadı.( $p<0.78$ ).

Aktif dönemde olduğu düşünülen Behçet hastaları ile aktif olmayan hastaların TFPI düzeyleri karşılaştırıldığında aktif hastaların TFPI düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde yüksekti( $p<0.03$ ).



**Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre TFPI düzeyleri**

Cinsiyet	Hasta (n:30) TFPI(ng/ml)	Kontrol(n:15) TFPI (ng/ml)
Erkek	142±60(n:17)	93.8±23.88(n:9)
Kadın	88.9±38.1(n:13)	46±15.1(n:6)

Behçet hastaları içinde erkek ve kadınların TFPI düzeyleri karşılaştırıldığında erkeklerin TFPI düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde yüksek bulundu( $p<0.009$ ).

Kontrol grubu içinde erkek ve kadınların TFPI düzeyleri karşılaştırıldığında yine erkeklerin TFPI düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde yüksek bulundu( $p<0.003$ ).

Behçet hastaları ve kontrol grubunda erkeklerin TFPI düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubundaki erkeklerin TFPI düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde yüksek bulundu( $p<0.02$ ).

Hasta ve kontrol grubunda kadınların TFPI düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubundaki kadınların TFPI düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde yüksek bulundu( $p<0.004$ ).

**Tablo 4: Behçet hastaları ve kontrol grubunun bazı hemostatik parametreleri**

	Behçet hastaları(n:30)	Kontrol grubu(n:15)
APA(P units/ml)	5.65±4.6	2.66±1.68
APA IgM(MPL units/ml)	1.49±1.26	0.91±0.86
APA IgG(GPL units/ml)	3.03±3.96	3.15±3.18
Protein C(%)	81.18±16.40	89.54±13.76
Protein S(%)	109.7±22.4	105.61±19.69
vWF(U/ml)	0.89±0.35	0.73±0.28
plazminojen( $\mu$ /ml)	207.6±18.3	198.9±59.6
PAI-1(ng/ml)	79.0±37.1	65.8±46.5
tPA(ng/ml)	6.65±4.99	7.99±2.69

Hasta ve kontrol grubunun Protein C ve S, vWF, plazminojen, PAI-1 ve tPA düzeyleri arasında düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı(sırasıyla;  $p<0.09$ ,  $p<0.81$ ,  $p<0.10$ ,  $p<0.97$ ,  $p<0.25$ ve  $p<0.16$ ).

Behçet hastalarının APA total düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı( $p<0.003$ ). APA IgM düzeyleri de kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksekti( $p<0.047$ ). APA IgG düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu( $p<0.45$ ).

**Tablo 5:Aktif ve inaktif Behçet hastaları ve kontrol grubunda pozitif AFA sonuçları:**

	Inaktif hasatlar (n:14)	Aktif hastalar (n:16)	Kontrol grubu(n:15)
APA total	1(%7)	6(%37)	1(%6)
APA IgG	1(%7)	2(%12)	1(%6)
APA IgM	0	3(%18)	0

Aktif ve inaktif dönemde olduğu düşünülen hastalar ve kontrol grubu pozitif AFA sonuçları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı( $p>0.05$ ).

Hasta ve kontrol grubunun Protein C ve S, vWF, plazminojen, PAI-1 ve tPA düzeyleri arasında düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı(sırasıyla;  $p<0.09$ ,  $p<0.81$ ,  $p<0.10$ ,  $p<0.97$ ,  $p<0.25$ ve  $p<0.16$ ).

## 6. TARTIŞMA:

Behçet hastalığında vasküler tutulumun patogenezi henüz tam aydınlatılamamıştır. Hastaların %20–40'ında yüzeysel tromboflebit ve DVT şeklinde ven tutulumu görülür (89). Behçet hastalığında vasküler tutulum önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Ven tutulumunun esas karakterinin ven duvarında iltihap, endotel fonksiyon bozukluğu ve hasarı zemininde gelişen tromboz olduğu düşünülmektedir.

Endotel fonksiyon bozukluğunu göstermek için yapılan bir çalışmada Hızlı ve ark. Behçetli hastaların serum prostasiklin düzeylerini düşük bulmuştur (63). Daha sonra başka bir çalışmada endotel hücrelerinin prostasiklin üretiminin bozuk olduğu gösterilmiştir (149). Plazma trombomodülin düzeyleri bazı çalışmalarda düşük, bazı çalışmalarda yüksek bulunmuştur. Behçetli hastalarda vWF düzeylerinin yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Heparin infuzyonunu takiben Behçetli hastalarda trombosit faktör 4 salınımı azalmıştır. Yine DDAVP infuzyonunu takiben euglobulin lizis zamanı uzun ve FVIII aktivitesi azalmış bulunmuştur (67). Niva ve ark Behçetli hastaların nötrofillerini 51 Cr ile işaretlenmiş normal endotel hücre kültürlerine eklediğinde hücrelerden Cr salınımına yani endotel hasarına yol açtığını göstermişleridir (68). Yine Behçetli hastaların serumunda anti-endotel hücre antikorlarının arttığı değişik çalışmalarda gösterilmiştir (62,69,70).

Koagülasyon ve fibrinolitik sistemdeki değişiklikleri belirlemek içinde bazı çalışmalar yapılmıştır. Hampton ve ark. yaptığı bir çalışmada aPTT, antitrombin III,



FVIII:C, fibrinopeptit A ve B, plazminojen, alfa2 antiplazmin, t-PA, TAT, d-dimer düzeyleri normal bulunmuştur. Fibrinojen, vWF.Ag, tPA-1 ve PAI-1 düzeyleri kontrollere göre yüksek, PAA ve protein C düzeyleri düşük bulunmuştur. Fibrinojen ve VWF akut faz reaksiyonlarında yüksek bulduklarından daha çok hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak yüksek bulunabilecekleri düşünülmüştür (4,150). Fibrinolizis son ürünleri olan FBP  $\beta_{15-42}$  ve D-dimerin normal olması nedeniyle PAA inhibisyonunun artışının fonksiyonel önemi olmadığı bildirilmiştir. Protein C düzeyleri kontrollere göre düşük bulunsa da hiçbirinin normal değerinin altında olmaması nedeniyle fonksiyonel önemi olmadığı belirtilmiştir (4).

Behçet hastalığında daha çok fibrinoliziste defekt olduğu düşünülmektedir (151,152,153,154). Endotelden sentezlenen t-PA yapımında azalma ve PAI-1 düzeylerinde artış saptanması endotel hasarı ve fibrinolizis defekti olduğunu düşündürmektedir.

Fusegawa ve ark. yaptığı bir çalışmada PT, antitrombin III, alfa 2 antiplazmin düzeyleri düşük, TAT, protein C ve S düzeyleri yüksek saptanmıştır. PT ve antitrombin düzeylerinin düşük ve TAT düzeylerinin yüksek olması nedeniyle koagülasyon sisteminin aktive olduğu ve alfa2-antiplazmin düzeyinin düşük olması nedeniyle de fibrinolizisin aktive olduğu düşünülmüştür (155).

Wechsler ve ark. derin ven trombozu olan hastalarda fibrinojen, vWF ve FVIII düzeylerini yüksek saptamışlar ancak bunların spesifik olmadığını bildirmişlerdir (150).

Başka bir çalışmada ise trombosit sayıları, fibrinojen düzeyleri, FVIII antijen ve aktivitesi, plazminojen ve antitrombin III düzeyleri normal bulunmuştur (156).

Ven trombozu etyolojisinde önemli bir yeri olan aktive protein C' ye dirençli olguların çoğunda faktör V geninde bir nokta mutasyonu(G1691A) olduğu ortaya konmuştur (157). Gül ve ark. DVT geçirmiş Behçetli olguların %37.5inde bu mutasyonun heterozigot olarak bulunduğunu ve Behçet hastalığında ven trombozu riskinin mutasyon olanlarda 6 kez arttığını bildirmişlerdir (158).

Değişik çalışmalarda Behçet hastalığında AFA görülme oranı %8-50 arasında bildirilmiştir. Ancak Behçet hastalığında AFA pozitifliği ve tromboz arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (159,160,161).

Lipoprotein (a), aterojenik ve trombojenik olaylarda kardiovasküler bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Örem ve ark. Lp(a)nın t-PA ve PAI-1'in endotelial salınımı ile

ilişkili olabileceğini böylece Behçet hastalığında görülen trombotik olaylar ve defektif fibrinolizis ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (162).

Tüm bunların veya bunlardan bazılarının hastalığın patogeneziye katkısı olabilir. Bu gelişmelere rağmen hastalığın etyolojisi ve patogenezi ile ilgili birçok bilinmeyen olduğu ve hangi etkenlerin daha etkili olduğu açık değildir. Hastalığın aktivitesi tedavi ve hastalığın doğal seyri içinde değişmektedir ve hastalık aktivitesini ile ilgili net kriterler henüz net tanımlanmamıştır (163,164) ve hastalık aktivitesini gösteren spesifik laboratuvar testi de yoktur.

TFPI' nin %85'i vasküler endotelde bulunur. Normal hemostazın sağlanmasında önemli görevler üstlenir. Koagülasyon başlangıcında görev alan TF/FVIIa kompleksini ve FXa'yı inhibe eder (165).

TFPI ile ilgili yapılan çalışmalarda DVT, Pulmoner emboli, pnömoni ve çoğu hepatosellüler hastalıklarda normal düzeylerde bulunmuştur (166).

Terminal dönem karaciğer yetmezliğinde (141), kötü prognozlu DIC' te (167), oral kontraseptif ilaç kullananlarda (168) ve TTP' de (169) düşük düzeyler bildirilmiştir.

Fatal septisemi (89), DIC (7), hiperlipidemi (170), bazı solid tümörler ve hematolojik malignansiler (12,13), koroner tromboz (10,11), ARDS (171), kontrolsüz diyabet (172), ve üremi de (14) artmış TFPI düzeyleri bildirilmiştir.

Hiperlipidemide taşıyıcı proteinlerin lipoproteinler olduğu için arttığı düşünülmektedir. Üremide TFPI artışının hiperkoagülabilite durumuna karşı bir savunma mekanizması olduğu ileri sürülmüştür. Yine solid tümörler ve hematolojik malignansilerde DIC ve hiperkoagülabilite eğilimi olduğundan TFPI düzeylerinin koruyucu bir faktör olarak arttığı düşünülmektedir. DIC' te başlangıç döneminde arttığı ve ileri dönemde düzeyinin düştüğü bildirilmiştir. Bunun nedeni başlangıç döneminde koruyucu bir faktör olarak salındığı ve son dönemde tüketime bağlı olarak düzeylerinin düşebileceğidir. Sepsis ve DIC' te endotel hasarının bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir.

rTFPI; koroner tromboz, sepsis, DIC, strok, bazı malignansiler, ARDS ve iskemi-reperfüzyon injurisi gibi birçok hastalıkta hayvan deneylerinde kullanılmakta ve başarılı sonuçlar bildirilmektedir. rTFPI bu hastalıklarda antitrombotik olarak etkili bulunmaktadır.

Biz bu çalışmada Behçet hastalığında ve hastalık aktivitesinde TFPI' nin rolünü belirlemeye çalıştık. Ayrıca endotel fonksiyon bozukluğunu ve Behçet hastalığında

tromboz eğilimini açıklamak amacıyla bazı bazı koagulasyon ve fibrinolitik sistem faktörlerini değerlendirdik.

Çalışma sonucunda Behçet hastaları ve kontrol grubunun stazlı ve stazsız TFPI düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Burda venöz staz oluşturmadan ve venöz staz oluşturduktan sonra TFPI düzeylerinin karşılaştırılmasının amacı, bazı endotelial markerlerin ve koagulasyon parametrelerinin düzeylerinin stazla değişmesiydi. TFPI' nin stazlı ve stazsız düzeylerinin karşılaştırıldığı tek çalışmada arada anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da bu bulgu desteklenmiştir.

Behçet hastalarının stazlı ve stazsız TFPI düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiki olarak oldukça anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Literatürde daha önce Behçet hastalığında TFPI düzeyleri ile ilgili çalışma yoktur. Bu nedenle bizim sonuçlarımızı başka çalışmaların sonuçları ile karşılaştıramıyoruz.

Ayrıca aktif dönemde olduğu düşünülen hastalarla, aktif dönemde olmayan Behçet hastalarının TFPI düzeyleri karşılaştırıldığında aktif Behçet hastalarının TFPI düzeyleri istatistiki olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu.

Behçet hastaları ve kontrol grubunda erkeklerin kadınlara oranla TFPI düzeyleri anlamlı ölçüde yüksekti.

Tromboz ve emboli öyküsü olan 5 Behçet hastasının 4'ünün TFPI düzeyleri toplam TFPI ortalamalarına göre düşük saptansa da normal sınırlar içerisindeydi.

Hasta ve kontrol grubunun protein C ve S düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda protein C ve S düzeyleri düşük, bazılarında normal hatta bir çalışmada yüksek saptanmıştır. Bu nedenle Behçet hastalığında Protein C ve S düzeylerinin hastalığın patogenezinde katkıda bulunup bulunmadığı açık değildir. Ağırlıklı olarak tromboz patogenezinde etkili olmadığı ileri sürülmektedir. Bizim çalışmamızda da kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların 7'sinde AFA total pozitif saptandı(%23). 3 hastada AFA IgM(%10) ve yine 3 hastada AFA IgG(%10) pozitif bulundu. Ancak hasta ve kontrol grubu arasında AFA pozitifliği açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi. Literatürde Behçet hastalığında çok değişik oranlarda AFA pozitifliği bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda AFA pozitifliği ile göz tutulumunun ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Ancak genel olarak Behçet hastalığında görülen hiperkoagulabilite ilişkili olmadığı düşünülmektedir. Bir çalışmada Behçet hastalığında AFA IgM

pozitifliğinin etiopatogenezde enfeksiyonun olabileceğini gösterdiği bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada AFA pozitifliği %50 oranında saptanmıştır. Yine AFA Ig G' nin SLE gibi hastalıklarda tromboz gelişiminden sorumlu olduğu açıkça bilinmektedir. Bizim çalışmada da her ne kadar AFA total ve AFA IgM düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptansa da pozitiflik oranları düşüktür. Ayrıca tromboz öyküsü olan hastalarımızla AFA pozitifliğinin ilişkisi saptanmamıştır. Bu nedenle Behçet hastalığında görülen tromboz ile AFA pozitifliğini ilişkilendirmek güçtür. Ama Behçet hastalığında değişik oranlarda arttığı söylenebilir.

vWF, plazminojen ve PAI-1 ve tPA düzeylerinde Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Endotel ve fibrinolitik sistem markerleri olan bu faktörler için değişik çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Plazminojen düzeyleri genelde normal olarak bildirilse de, PAI-1 artışının ve tPA düşüklüğünün defektif fibrinoliz ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu, vWF' nin ise akut faz reaktanı olarak yükselebileceği düşünülmektedir. Bu sonuçların ve düşüncelerin doğrulanması için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **SONUÇ OLARAK:**

1. Behçet hastalığında endotel duvarında iltihap, endotel hasarı ve endotel fonksiyon bozukluğu sonucu tromboza eğilim olduğunun düşünülmesi ve TFPI' ninde çoğunlukla endotelde bulunması, endotel hasarının olduğu ve tromboz ile seyreden hastalıklarda artmış düzeylerinin bildirilmesi nedeniyle TFPI' nin Behçet hastalığındaki rolünü belirlemeye çalıştık.
2. Behçet hastalığında TFPI düzeylerinin yüksek bulunması, diğer tromboza eğilimle seyreden hastalıklarda olduğu gibi koruyucu bir mekanizma olabilir.
3. Aktif dönemde olduğu düşünülen hastalarda anlamlı düzeyde yüksek saptanması, hastalık aktivitesini gösteren bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürtmektedir. Ancak bunun doğrulanması için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.
4. Koagulasyon, fibrinoliz ve endotel hasar faktörleri ile ilgili literatürde değişik sonuçlar bildirilmektedir. Bizim sonuçlarımız da bu değişik sonuçlardan biridir. Bu parametrelerden hangisinin Behçet hastalığı patogenezinde daha etkili yada etkili olup olmadığının belirlenmesi için bu karşıt bulguların birçok çalışma ile geliştirilmesi ve genişletilmesi gerektiği açıktır.

5. Behçet hastalığı patogeneğinde TFPI' nin başka rollerinin olup olmadığının belirlenmesi gereklidir.
6. Tromboz ile seyreden bazı hastalıklarda hayvan deneylerinde rTFPI antitrombotik olarak başarıyla kullanılmaktadır. Muhtemeldir ki ilerde Behçet hastalığında görülen trombotik olayların tedavisinde rTFPI' nin kullanılması gündeme gelebilir.



## 6. LITERATÜRLER:

1. Behçet H: Über rezidiverne, apthöse durch ein virus verursachte geschwüre am mund, am auge und an den genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;105:1152-1157
2. Saylan T, Mat C, Fresko I: Behçet's disease in the Middle East. *Clinics in Dermatology* 1999;17:209-223
3. Lie JT: Vascular involvement in Behçet's disease. *J. Rheumatol.* 1992;19:402-410
4. Hampton K.K., Chamberlain M.A., Menon D.K: Coagulation and fibrinolytic activity in Behçet's disease *Thrombosis and Haemostasis* 1991; 66(3):292-294
5. Sandset PM, Bendz B: Tissue factor pathway inhibitor: Clinical deficiency states *Thrombosis and Haemostasis* 1997; 78(1):467-470
6. Broze G.J: Tissue factor pathway inhibitor and current concept of blood coagulation. *Blood coagulation and fibrinolysis* 1995; 6(1):S7-S13
7. Shimura M, Hideo W, Nakasaki T: Increased truncated form of plasma tissue factor pathway inhibitor levels in patients with disseminated intravascular coagulation ;*American Journal of Hematology* 1999; 60:94-98
1. Sandset PM, Roise O, Aasen OA: Extrinsic pathway inhibitor in postoperative/posttraumatic septicemia: Increased levels of fatal cases. *Haemostasis* 1989; 19:189-95
9. Creasey AA, Chang ACK, Palmier MO: Tissue factor pathway inhibitor reduces mortality from *Escherichia coli* septic shock. *J Clin invest* 1993; 91:2850-2860
10. Soejima H, Ogawa H, Yasue H: Heightened tissue factor associated with tissue factor pathway inhibitor and prognosis in patients with unstable angina. *Circulation* 1999; 99:2908-2913
11. Sandset PM, Sirnes PA, Abilgaard U: Factor VII and extrinsic pathway inhibitor in acute coronary disease. *British J Haematol* 1989; 72:391-396
12. Lindahl AK, Sandset PM, Abilgaard V: High plasma levels of Extrinsic pathway inhibitor and low levels of other coagulation inhibitors in advanced cancer. *Acta Chir Scan* 1989; 155:389-393
13. Iversen N, Lindhal AK, Abilgaard U: Elevated TFPI in malignant disease: Relation to cancer type and hyper coagulation. *British Journal of Haematology* 1998; 102:889-895

14. Kario K, Matsuo T, Yamada T: Increased tissue factor pathway inhibitor levels in üremic patientes on regular hemodialysis. *Thrombosis and Haemostasis* 1994; 71: 275-279
15. Monacelli M, Nazzaro P: Behçet's Disease 1966; Basel, S. Karger
16. Yamamoto S, Toyokawa H, matsubara J: A nation-wide survey of Behçet's Disease in Japan. *Jap J Ophthalmol* 1974; 18:282-290
17. Hirohata T, kuratsune M, Nomura A: Prevalance of Behçet's Syndrome in Hawaii 1975; *Hawaii Med J*;34:244-246
18. Chamberlain MA: Behçet's syndrome in 32 patients in Yorkshire. *Ann Rheum Diseases* 1977; 36:491-499
19. O'Duffy JD: Summary of international symposium on Behçet's disease. *J Rheumatol* 1978; 5: 229-233
20. Demirhindi O, yazıcı H, Dayıoğlu N: Silivri Fener köyü ve yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içindeki taramasında kullanılacak bir yöntem. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 1981; 12:509-514
21. Yurdakul SÇ, Günaydın İ, Tüzün Y: The prevalance of Behçet's sydrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988; 15:820-822
22. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D: Epidemiolojical features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997; 38:411-422
23. Yazıcı H, Chamberlain MA, Tüzün Y: A comparative study of the patergy reaction among Turkish and british patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:74-75
24. Davies PG, Fordham JN, Kırwan JR: The patergy test and Behçet's syndrome in Britain. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:70-73
25. Yazıcı H, Hekim N, Tüzün Y: Sex factor and Behçet's sydrome. In Lehner T, barnes CG. Recent advences in Behçet's disease. The Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series. London 1986; No:103
26. Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H: Influence of age of onset and patient's sex on the prevalance and severity of manifestations of behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43:783-789
27. Aoki K, Ohno S, Ohguchi M: Familial Behçet's disease. *JPN J ophthalmol* 1978;22:72-75



28. Chajec-Shaul T, Pisanty S, Knobler H: HLA-B51 may serve as an immunogenetic marker for a subgroup of patients with Behçet's syndrome. *Am J Med* 1987;83:666-672
29. Hamuryudan V, Yurdakul S, Özbakır F: Monozygotic twins concordant for Behçet's syndrome. *Arthritis and Rheum* 1991; 34: 1071-1072
30. Falk K, Röttschke O, Takiguchi M: Peptide motifs of HLA-B51,-52 and B78 molecules and implications for Behçet's disease. *Int Immuno* 1995;7:223-228
31. Nakae K, Masaki F, Hashimoto T: Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. In: Wechsler B, Godeau P, eds. *Behçet's disease*. Amsterdam: Excerpta medica 1993:145-151
32. Zouboulis CC, Büttner P, Djawari D: HLA-class 1 antigens in German patients with Adamantiades-Behçet's disease and correlation with clinical manifestations. In: Wechsler B, Godeau P, eds. *Behçet's disease*. Amsterdam: Excerpta medica 1993:175-180
33. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S: Close association of HLA-B51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982; 100:1455-1458
34. Sezer N: The isolation of a virus as the cause of Behçet's disease. *Am J ophthalmol* 1953;36:301
35. Dilşen N, Erben T, Konice M: Virus like particles and tubuloreticular structures in kidney and eye of patients with Behçet's disease. University of Tokyo Press 1982; 3-14
36. Hamzaoui K, Aayed K, Slim A: Natural killer cell activity, interferon-gamma and antibodies to herpes viruses in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1990;79:28-34
37. Hussain L, Ward R, Barnes CG: Antibodies to herpes simplex virus in polyethylene glycol precipitable complexes in sera from patients with Behçet's disease. In recent advances in Behçet's disease, Eds. Lehner T, Barnes CG. Royal Society of Medicine Services 1986; 73-77
38. Lehner T: The role of a disorder in immunoregulation, associated with herpes simplex virus type 1 in Behçet's disease. In recent advances in Behçet's disease, Eds. Lehner T, Barnes CG. Royal Society of Medicine Services 1986;
39. Tokuda M, Uyama M: Studies on etiology, treatment and prevention of Behçet's disease in 1974. Behçet's disease Research Committee of Japan 1975;35-41

- 40.Çalgüneri M, Kiraz S, Erteli I: The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease. *Arth Rheum* 1996; 39:2062-2065
- 41.Namba K, Ueno T, Okita M: Behçet's disease and streptococcal infection. *Jpn J ophthalmol* 1986; 30:385-401
- 42.Behçet's Disease Research Committee of Japan: Skin hypersensitivity to streptococcal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behçet's disease. A multicenter study. *J Rheumatol* 1989; 16:506-511
- 43.Hirohata S, Oka H, Mizushima Y: Streptococcal related antigens stimulate production of IL-6 and IFN- $\gamma$  by T cells from patients with Behçet's disease. *Cellular Immunol* 1992; 140:410-419
- 44.Pervin K, Childerstone A, Shinnick T: T cell epitope expression of mycobacterial and homologous human 65 kD heat shock protein peptides in short term cell lines from patients with Behçet's disease. *J Immunol* 1993; 151:1-10
- 45.Lehner T, Lavery E, Smith R: Association between the 65 kD heat shock protein, streptococcus sanguis and the corresponding antibodies in Behçet's syndrome. *Infection Immunity* 1991;59:1434-1441
- 46.Direskeneli H, Shinnick T, Hasan A: Recognition of b cell epitopes of the 65 kD heat shock protein in Behçet's disease. *Scan j Immunol* 1996;43:464-471
- 47.Suzuki N, Sakane T: Characterization of heat shock protein specific T cells in patients with Behçet's disease. 7 th International Conference on Behçet's disease. *Revue du Rhumatisme* 1996;A16
- 48.Lim SD, Haw CR, Kim NI: Abnormalities of T-cell subsets in Behçet's syndrome. *Arc Dermatol* 1983; 119:307-310
- 49.Kahan A, Hamzaui K, Ayed K: Abnormalities of T lymphocyte subsets in Behçet's disease demonstrated with anti-CD45RA and anti-Cd29 monoclonal antibodies. *J Rheumatol* 1992;19:742-746
- 50.Fortune F, Walker J, Lehner T: The expression of  $\gamma\delta$  T cell receptor and the prevalence of primed, activated and IgA bound T cells in Behçet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1990;82:326-332
- 51.Suzuki Y, Hoshi K, Matsuda T: Increased peripheral blood  $\gamma\delta$  T cells and natural killer cells in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992,19:588-592

52. Yamashita N, Kaneoka H, Kaneko S: role of  $\gamma\delta$  T lymphocytes in the development of the Behçet's disease. Clin Exp Immunol 1997;107:241-247
53. Hamzaui A, Hamzaui K, Kooli C: High levels of bcl-2 protein in the T lymphocytes of patients with Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol 1996;14:106-107
54. Nakamura S, Sugata M, Matoba H: Insufficient expression Fas antigen on helper T cells in Behçet's disease. Br J Ophthalmol 1996;80:174-176
55. Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu R: Natural killer cell numbers and function in peripheral lymphoid cells in Behçet's disease. Br J Dermatol 1985;133:313-318
56. Fuji N, Minagava T, Nakane A: Spontaneous production of  $\gamma$ -interferon in cultures of T lymphocytes obtained from patients with Behçet's disease. J Immunol 1983;130:1683-1686
57. Mege JL, Dilşen N, Sanguedolce V: Overproduction of monocytes derived TNF  $\alpha$ , interleukin-6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behçet's disease. A comparative study with familial mediterranean fever and healthy subjects. J rheumatol 1993;20:1544-1549
58. Mizushima Y: Chemotaxis and phagocytosis of leukocytes in Behçet's disease:an overview. In: Lehner T, Barnes CG.eds. Recent advances in Behçet's disease. London: Royal Society of Medicine Services 1986; 85-87
59. Hamzaui K, Ayed K: Soluble interleukin-2 receptors in patient's with Behçet's disease. J Rheumatol 1989;16:852-853
60. Scully CM, Lehner T, Harfitt R: Serum, salivary and lacrimal immunoglobulins in Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. In: Lehner T, Barnes CG, eds. Behçet's syndrome. London: Academic Press 1979; 77-89
61. Taylor PV, Chamberlain MA, Scott JS: Autoreactivity in Patients with Behçet's disease. Br J Rheumatol 1993;32:908-910
62. Direskeneli H, Keser G, D'Cruz D: Antiendotelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behçet's disease. Clin Rheumatol 1995;14:55-61
63. Hızlı N, Şahin G, Şahin F: Plasma prostasidin levels in Behçet's disease. Lancet 1985;1:1454
64. Yazıcı H, Hekim N, Özbakır F: von Willebrand factor in Behçet's syndrome. J Rheumatol 1987;14:305-306

65. Özcebe Ol, Özdemir O, Dündar SV: The evidence of endothelial injury and impaired tPA/PAI-1 binding kinetics in Behçet's disease. *Br J Haematol* 1994;Supp 1:page 81
66. Özcebe Ol, Özdemir O, Dündar Ş: Plasma protein C levels 1 deamino-g-arginine vasopressin infusion in Behçet's disease and assesment of coagulation inhibitors. *Behçet's disease 1993*; ed Weschler B, Godeleau P, Elsevier Publications:123-126
67. Huebner-Schmitz U, Knop J: Evidence for an entothelial dysfunction in association with Behçet's disease. *Thrombosis Research* 1984;34:277-285
68. Niva Y, Miyake S, Sakane T: Auto-oxidative damage in Behçet's disease. Endothelial cell damage following the elavated oxygen radicals generated by stimulated neutrophils. *Clin exp Immunol* 1982;49:247-255
69. Aydınтуğ OA, Tokgöz G, D'Cruz D: Antibodies to endothelial cells in patients with Behçet's disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;67:157-162
70. Cervera R, Navarro M, Lopez-Soto A: Antibodies to endothelial cells in Behçet's disease 1994; 53: 265-267
71. Kaklamani VG, Variopoulos G, Kaklamanis PG: Behçet's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:197-217
72. Bang D, Hur W, Lee ES: Prognosis and clinical relevance of recurrent oral ulceration in Behçet's disease. *J Dermatol* 1995;22:926-929
73. Seully C, Peter S: Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 1989;18:21-27
74. Söylemez F: Behçet hastalığında genital tutulum, *Medikal Network. Klinik Bilimler Bergisi* 1995;5:127-129
75. Nussenbatt RB: Uveitis in Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 1997;14:67-79
76. Atmaca LS: Fundus changes associated with Behçet's disease. *Arc Clin Exp Ophthalmol* 1989;227:340-344
77. Ardalı EG, Mudun A, Büremcek E: Göz bulgusu olmayan Behçet hastalarının FFA ile değerlendirilmesi. *Türk Oftalmoloji Derneği XXIV. Ulusal kongre Bülteni* 1990;2:114-116
78. Proença R, Crespo J, Verissimo J: Blood-ocular barriers dysfunction in Behçet's disease without ocular involvement. *Revue du Rhumatisme(Engl. Ed.)* 1996;7-8:554

79. Keslinboğa K, Ayoğlu İ, Mudun AB: Behçet hastalığında kalıcı görme kaybı nedenleri. Türk Oftalmoloji Derneği XXVIII. Ulusal Kongre Bülteni, TOD Konya Şubesi 1994;3: 743-744
80. Proença R, Crespo J, Verissimo J: Ocular pathology of Behçet's disease. *Revue du Rhumatisme*(Engl. Ed.) 1996;7-8:554
81. Charteris DG, Champ C, Rosenthal AR: Behçet's disease: activated T lymphocytes in retinal perivasculitis. *Br J Ophthalmol* 1992;12: 201-206
82. Kijlstra A, Hoekzema R, Lelij AVD: Humoral and cellular immune reactions against retinal antigens in clinical disease. *Curr Eye Res* 1990; 9: 85-89
83. Serdaroğlu P: Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol* 1998;145: 197-205
84. Kastner DL: Intermittent and periodic arthritic syndromes. In: Koopma WJ, ed. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. 13<sup>th</sup> ed. Vol 1. Baltimore 1997;1279-1306
85. Kawakita H, Nishimura M, Satoh Y: Neurological aspects of Behçet's disease. A case report and clinicopathological review of the literature in Japan. *J Neurol* 1967;5: 417-439
86. Rubinstein LJ, Ulrich H: Meningo-encephalitis of Behçet's disease: a case report with pathological findings. *Brain* 1963;86:151-160
87. Yazıcı H, Chamberlain MA, Tüzün Y: A comparative study of the pterygia among Turkish and British Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1984;43: 74-75
88. Azizerli G, Özarmağan G, Övül C: A new kind of skin lesion in Behçet's disease extragenital ulcerations. *Acta Dermato- venerologica* 1992; 72:286
89. Lie JT: Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992;19:341-343
90. Koç Y, Güllü İ, Akpek G: Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992;19:402-410
91. Saatçi İ, Özmen M, Balkancı F: Behçet's disease in the etiology of Budd-Chiari disease. *Angiology* 1993;44:392-398
92. Wechsler B, Vidailhet M, Bousser MG: Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease: long term follow-up of 21 cases. Ed: O'Duffy JD, Kökmen E. *Behçet's disease basic and clinical aspects*. New York:Marcel Dekker 1991: 155-165
93. Le Thi Houng D, Wechsler B, Papo T: Arterial lesions in Behçet's disease. A study in 25 patients. *J Rheumatol* 1995;22: 2103-2114

94. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F: Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol* 1994; 33:48-51
95. Benamour S, Zeroual B, Alaoui FZ: Joint manifestations in Behçet's disease. A review of 340 cases. *Rev Rhum Engl Ed* 1998;65(5): 299-307
96. Dilşen N, Koniçe M, Aral O: articular manifestation of Behçet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1983;42: 505-515
97. Dubost JJ, Sauvezie B, Galtier B: Syndrome de Behçet et spondylarthrite ankylosante. *Rev Rhum* 1985;52: 457-461
98. Olivieri İ, Gemignani G, Pecori F: Behçet's disease associated with ankylosing spondylitis. Duffy O, Kokmen JD(eds): Behçet's disease. Basic and clinical aspects. New-York, Basel, Hong-Kong; Marcel Dekker 1991:247-252
99. Yurdakul S, Tüzüner n, Yurdakul İ: gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome:a controlled study *Ann Rheum Dis* 1996;55: 208-210
100. Benamour S, Zeroual B, Bettal S: Digestive Manifestations of Behçet's disease based on a series of 74 cases. In: Behçet's disease. Proceedings of the 6<sup>th</sup> International conference on Behçet's disease. Amsterdam: excerpta Medica 1993.255-260
101. Plotkin GR: Miscellaneous clinical manifestations, part 1: Renal complications. In: Plotkin GR, Calabro JJ, O'Duffy JD, eds: Behçet's disease: A contemporary synopsis, New York: Futura 1988: 213-220
102. Morelli S, Perrone C, Ferrante L: Cardiac involvement in Behçet's disease. *Cardiology* 1997;88(6): 513-517
103. Plotkin GR: Miscellaneous clinical manifestations, part 2:Genitourinary involvements. In: Plotkin GR, Calabro JJ, O'Duffy JD, eds: Behçet's disease: A contemporary synopsis, New York: Futura 1988: 256-257
104. Erkan F: Pulmonary involvement in Behçet's disease: *Curr Opin Pulm Med* 1999;5(5):314-318
105. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335:1078-1080
106. Miyachi Y, Taniguchi S, Ozaki M: Colchicine in the treatment of the cutaneous manifestations of Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1981;104:67-69
107. Hamuryudan V, Mat C, Saip S: Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet's syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:443-450



108. Hamuryudan V, Özyazgan Y, Hızlı N: Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long term prognosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:769-774
109. O'Duffy JD, Robertson DM, Goldstein NP: Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis of Behçet's disease. *Am J Med* 1984;76:75-84
110. Kazokoğlu H, Saatçi O, Cuhadaroğlu H: Long-term effects of cyclophosphamide and colchicine treatment in Behçet's disease. *Ann Ophthalmol* 1991;23:148-151
111. Masuda K, Nakajima A, Urayama A: Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet* 1989; 1:1093-1096
112. Zouboulis CC, Orfanos CE: Treatment of Adamantiades-Behçet disease with systemic interferon alfa. *Arch Dermatol* 1998;134:1010-1016
113. Lee KS, Kim SJ, Lee BJ: Surgical treatment of intestinal Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38:455-460
114. Akman-Demir G, Baykan-Kurt B, Serdaroğlu P: Seven year follow-up of neurologic involvement in Behçet's syndrome. *Arch Neurol* 1996;53:691-694
115. Ehrlich GE: Vasculitis in Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 1997;14:81-88
116. Pober JS, Cotran RS: Cytocines and endothelial cell biology. *Physiol Rev* 1990;70:427
117. Weiss SJ: Tissue destructions by neutrophils. *NEJM* 1989;320:365
118. Briscoe DM, Cotran RS: Endothelial cells in immune inflammation. *Therapeutic Immunol* 1996;12-20
119. Gimbrone MA: Endothelial dysfunction and the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1980;415-425
120. Takuya H, Suzuki K: Anticoagulant and fibrinolytic systems of the injured vascular endothelial cells. *Rinsho Byori* 1994;42(4):333-339
121. Salgoda A, Boveda JL, Monosterio J: Inflammatory mediators and their influence on haemostasis. *Haemostasis* 1994;24(2):132-138
122. Epstein FH: Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *NEJM* 1999;340(20):155-164
123. Bick RL: Hypercoagulability and thrombosis. *Medical Clinics of North America* 1994;78(3):635-665
124. Schafer AI: Hypercoagulable states: molecular genetics to clinical practice. *Lancet* 1994;344(24/31):1739-1742



125. Huisman MV, Rosendaal F: Thrombophilia. *Current Opinion in Hematology* 1999;6:291-297
126. Hjort PF: Intermediate reactions in the coagulation of blood with tissue thromboplastin. *Scan J Clin Lab invest* 1957;9(suppl 27):1-183
127. Sanders NL, Bajaj SP, Zivelin A: Inhibition of tissue factor/factor VIIa activity in plasma requires factor X and an additional plasma component. *Blood* 1985;66:204-212
128. Rao LVM, Rapaport SI: Studies of a mechanism inhibiting the initiation of the extrinsic pathway of coagulation. *Blood* 1987;69:645-651
129. Broze GJ, Warren LA, Novotny WH: The lipoprotein-associated coagulation inhibitor that inhibits factor VII-tissue factor complex also inhibits Xa: insight into its possible mechanism of action. *Blood* 1988;71:335-343
130. Broze GJ, Miletich JP: Characterization of the inhibition of the tissue factor in serum. *Blood* 1987;69:150-155
131. Wun TC, Kretzmer KK, Girard TJ: Cloning and characterization of a cDNA coding for the lipoprotein-associated coagulation inhibitor shows that it consist of three tandem kunitz-type inhibitory domains. *J Biol Chem* 1988;263:6001-6004
132. Enjouji KI, Emi E, Mukai T: TFPI gene: complete genomic structure and localization on the genomic map of chromosome 2q. *Genomics* 1993;17:423-428
133. Valentin S, Nordfang O, Bregengard C: Evidence that C-terminus of TFPI is essential for its in vitro and in vivo interactions with lipoproteins. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993;4:713-720
134. Bajaj MS, Kupuswamy MN, Saito H: Cultured normal human hepatocytes do not synthesize LACI: evidence that endothelium is principal site of its synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:8869-8873
135. Sandset PM, Lund H, Norseth J: Treatment HMG-coenzyme A reductase inhibitors in hypercholesterolemia induces in the components of the extrinsic coagulation system. *Arterioscler Thromb* 1991;11:138-145
136. Novotny WF, Brown SG, Girard TJ: Plasma LACI antigen in patients samples. *Blood* 1989;74(suppl 1):209a

137. Warr TA, Warn-Cramer BJ, Rao LVM: Human plasma EPI activity: Standardization of assay and evaluation of physiologic variables. *Blood* 1989;74:201-206
138. Sandset PM, Hellgren U, Uvebrand M: EPI and heparin cofactor II during normal and hypertension pregnancy. *Thromb Res* 1989;55:665-670
139. Sandset PM, Abilgaard U, Larsen ML: Heparin induces release of extrinsic coagulation pathway inhibitor(EPI). *Thromb Res* 1988;50:803-813
140. Sandset PM, Hogevoid HE Lyberg T: Extrinsic pathway inhibitor in elective surgery: A comparison of other coagulation inhibitor. *Throm Haemostas* 1989, 62:856-860
141. Warr TA, Rao LVM, Rapaport SI: Human plasma EPI activity: II plasma levels DIC and hepatocellular disease. *Blood* 1989;74:994-998
142. Sandset PM: Studies of extrinsic coagulation pathway inhibitor. Thesis 1989:23
143. Broze GJ: Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 1995;74(1):90-93
144. Girard TJ: TFPI. In: novel therapeutic agents in thrombosis and thrombolysis. Sasahara A, Loscalzo J(eds). Marcel Dekker, New York;225-260
145. Nordfand O, Bjorn SE, Nielsen LS: The C-terminus TFPI is essential to its anticoagulant activity. *Biochemistry* 1991;30:10371-6
146. Enjyoji K, Miyata T, Kamikubo Y: Effect of heparin on the inhibition of factor Xa by TFPI: a segment, Gly 212-phe 243, of the third kunitz domain is a heparin binding site. *Biochemistry* 1995;34:5725-5735
147. Holst J, Lindblad B, Westerlund G: Pharmacokinetics and delayed experimental antithrombotic effect of two domain non-glycosylated TFPI. *Thromb Res* 1996;90:2126-2146
148. Bajaj MS, Bajaj SP: Tissue factor pathway inhibitor: potential therapeutic applications. *Thromb Haemost* 1997;78(1):471-477
149. Kansu E, Şahin G, Sivri B: Impaired prostacyclin synthesis by vessel walls in Behçet's disease. *Lancet* 1986;2:1154
150. Wechsler B, Piette JC, Conard J: Deep venous thrombosis in Behçet's disease. 106 localizations in a series 177 patients. *Presse Med* 1987;16(14):661-664

151. Klutft C, Michiels JJ, Winjgaards G: Factual or artificial inhibition of fibrinolysis and the occurrence of venous thrombosis in 3 cases Behçet's disease. *Scand J Haematol* 1980;25:247-251
152. Asbeck F, Meyer-Boerneke D, Van de Loo J: Inhibition of the fibrinolytic system in Behçet's disease. *Haemostasis* 1977;6:303-309
153. Aitchison R, Chu P, Cater DR: defective fibrinolysis in Behçet's syndrome: significance and possible mechanisms. *Ann Rheum Dis* 1989;48:590-593
154. Schimitz-Huebner U, Knop J: Evidence in endothelial dysfunctions in associations with Behçet's disease. *Thromb Res* 1984;34:277-285
155. Fusegawa H, Ichikawa Y, Tanaka Y: Blood coagulation and fibrinolysis in patients with Behçet's disease. *Rinsho Byori* 1991,39(5):509-516
156. Dupuy E, Tobelem G, Bourgeois P: Parameters of hemostasis in Behçet's disease. *Rev Med Interne* 1983;4(4):317-321
157. Oner AF, Gurgey A, Gurler A: Factor V leiden mutation in patients with Behçet's disease. *J Rheumatol* 1998;25(3):496-498
158. Gul A, Özbek U, Öztürk C: Coagulation factor V gene mutations increases the risk of venous thrombosis in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1996;35(11):1178-1180
159. Perira RMR, Gonçalves CR, Bueno C: Anticardiolipin antibodies in Behçet's syndrome: A predictor of a more severe disease. *Clin Rheumatol* 1989,8(2): 289-291
160. al-Dalaan AN, al-Ballaa SR, al-Janadi MA: Association of anti-cardiolipin antibodies with vascular thrombosis and neurological manifestation of Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 1993;12(1):28-30
161. Bergman R, Lorber M, Lerner M: Anticardiolipin antibodies in Behçet's disease. *J dermatol* 1990;17(3): 164-167
162. Örem A, Değer O, Memiş O: Lp(a) lipoprotein levels as a predictor of risk for thrombogenic events in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1995;54(9):726-729
163. Bhakta BB, Brennan P, James TE: Behçet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology* 1999;38:728-733
164. Hamuryudan V, Fresko İ, Direskeneli H: Evaluation of the Turkish translation of a disease activity form for Behçet's disease. *Rheumatology* 1999,38:734-736

165. Lindahl AK, Sandset PM, Abilgaard U: The present status of TFPI. Blood Coagulation and Fibrinolysis 1992;3(4):439-449
166. Rapaport SI: The EPI: a regulator of tissue factor-dependent blood coagulation. Thromb Haemost 1991;66(1):6-15
167. Bajaj MD, Rana SV, Wysolmerski RB: Inhibitor of the factor VIIa-tissue factor complex is reduced in patients with DIC but not in patients with severe hepatocellular disease. J Clin Invest 1987;79:1874-1878
168. Harris BM, Stendt CL, Vollenhoven BJ: Decreased plasma TFPI in women taking combined oral contraceptives. Am J Hematol 1999;60:175-180
169. Kobayashi M, Wada H, Wakita Y: Decreased plasma TFPI levels in patients with TTP. Thromb Haemost 1995;73:10
170. Kokawa T, Abumiya T, Kimura T: TFPI activity in human plasma: Measurement of lipoprotein associated and free forms in hiperlipidemia. Arterioscl Thromb vas Biol 1995;15:504-510
171. Idell S: Extravascular coagulation and fibrin deposition in acute lung injury. New Horiz 1994;2:566-574
172. Leurs PB, van Oerle R, Hamulyak K: Tissue factor pathway inhibitor activity in patients with IDDM. Diabetes 1995;44:80-84