

# Behçet Hastalığı ve Trombofili

Uzm. Dr. Ali Köşker

İç Hastalıkları Bölümü  
Ortadoğu Teknik Üniversitesi  
Sağlık ve Rehberlik Merkezi

İlk kez 1937 yılında tanımlanan Behçet hastalığı (BH) tekrarlayıcı oral ve genital ülserler ve göz enflamasyonu ile karakterize bir vaskülitir. Kronik, multisistemik, enflamatuvar bir hastalık olan Behçet'in diğer özellikleri arasında nörolojik, kardiyovasküler, pulmoner, gastrointestinal, müköskeletal ve dermatolojik tutulum vardır.<sup>1</sup>

Hastaların %25'inde venöz veya arteriyel tromboz gözlenir.<sup>2</sup> Venöz tromboz arteriyel trombozdan daha sık (%88 ve %12) görülmektedir.<sup>3</sup> Bacakların derin veya yüzeysel venöz trombozu daha ön plandadır.<sup>4,7</sup>

Arterit kortikosteroid ve sitotoksik ajanlarla tedavi edilir. Yüzeysel ve derin venöz trombozlar ise BH'da kullanımlarını destekleyen hiçbir çalışma olmamasına rağmen antikoagülan ve antiplatelet ajanlarla tedavi edilmektedir.<sup>8</sup>

Trombin-antitrombin kompleksi (TAT), intravasküler trombin oluşumunun bir göstergesidir. Protrombin trombine aktive olduğunda protrombin fragmanları 1+2 (PF1.2) oluş-

maktadır. TAT ve PF1.2 trombin oluşumunun biyolojik markerları olup tromboz riskiyle korelasyon gösterirler.<sup>9,10</sup>

Bir çok çalışmada BH hastalarında PF1.2 ve TAT düzeylerinde artış gösterilmiştir.<sup>11,12</sup> Bu değişiklikler sözkonusu hastalarda koagülasyon kaskadını aktivasyonunu yansıtır ve trombozun nedeni değil sonucudur.

BH'daki ana patoloji olan vaskülit, tromboz eğilimini kısmen açıklayabilir.<sup>13</sup> Bu gibi trombozların neden diğer vaskülitlerde görülmediği ve neden hastaların yalnızca %25'inde görüldüğü hala bilinmemektedir.

Trombozların nedenleri konusundaki bilgiler arttıkça, trombozların kalıtsal ve kazanılmış anormalliklerin birlikte bir sonucu olduğu anlaşılmıştır. Vaskülit ve endotel hasarı ile beraber prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik faktörler birlikte rol oynamaktadır.

## Endotel Hasarı

Vasküler endotelin prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik özellikleri vardır. Tromboza karşı savunmada vasküler endo-

tel en önemli rolü oynar.<sup>11</sup> BH'nın ana patolojik bulgusu tüm tutulan organların ven, arter ve kapillerlerinde non-spesifik vaskülitir. Vaskülitik lezyonlar perivasküler lenfosit ve monosit birikimi, endotel ödemi, elastik lamina internanın dejenerasyonu, fibrinoid nekroz ve vasküler duvarda immün kompleks birikimi ile karakterizedir.<sup>14</sup> Enflamasyon lümende çok yapışkan trombüsler yol açarak damar duvarının bütün tabakalarını etkiler. Bu nedenle çok büyük damar segmentleri tutulmasına rağmen BH'da pulmoner emboli çok nadir görülür. Pulmoner hastalık genellikle pulmoner arter trombüsleri, enfarktlar, anevrizmalar ve arteryobronşial fistüller şeklindedir.<sup>15</sup> Vaskülitte bağlı endotel hasarı, BH'nın pretrombotik durumunda kilit rol oynar.<sup>16,17</sup> Her ikisi de Endotel ürünü olan von Willebrandt faktör (v WF) ve doku plazminojen aktivatörünün (t PA) plazma düzeyleri bir çok çalışmada kontrollere göre anlamlı olarak artmış bulundu.<sup>18,24</sup> Demire ve arkadaşları BH'lı 127 olguda, 24 sağlıklı yaş uyumlu kontrole kıyasla plazma v WF ve t PA düzeylerinde anlamlı artış buldular.<sup>24</sup> Çalışmada vaskülit ve trombozlu olgulardan oluşan alt grupta, diğer olgulara kıyasla daha yüksek serum düzeyleri de bulundu.

### Fibrinolitik Yol

Fibrinolitik sistemin ana enzimi olan plazmin,  $\alpha$ -2-antiplazmin tarafından etkilenen şekilde inhibe edilerek fibrinolitik aktivitenin moleküler bir marker'ı olan plazmin- $\alpha$ -2-antiplazmin kompleksini (PAP) oluşturur.<sup>12,16</sup> BH hastalarında plazma PAP düzeyleri anlamlı oranda yüksek bulundu.<sup>12</sup> Haznedaroğlu ve arkadaşları vasküler bulguları olan BH'lı hasta grubunda pap düzeylerini daha da yüksek buldular.<sup>12</sup> Orem ve ark. BH'lı 33 olguda kontrole göre, subgruplar arasında anlamlı farklılık

olmaksızın plazma t PA düzeyinde anlamlı düşüklük bildirmiştir.<sup>25</sup> Bu olgularda fibrinolitik inhibitörleri olan lipoprotein (a)(Lp(a)) ve plasminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) trombozlu BH olgularında, olmayanlara göre anlamlı oranda yüksek bulundu. Lp(a) insan endotel hücre kültürlerinde t PA üretimini etkilemezken PAI-1 salınımı anlamlı oranda artmıştır.<sup>26</sup> BH'lı olgularda yapılan çalışmalar endotel hücrelerinden t PA salınımindaki azalma ve PAI-1 sekresyonundaki artışın (vasküler hasar sonucu) bu hastalardaki fibrinolitik azalmasında sorumlu olabileceğini düşündürmüştür.<sup>21,27</sup>

### Antikoagülan Faktörler

Trombofilite ile koagülasyonun doğal inhibitörleri arasındaki ilişki iyi bilinmesine rağmen protein S, protein C ve Antitrombin III düzeylerinin BH'nın trombotik komplikasyonlarının patogenezindeki rolü hala tartışmalıdır. Bir çok çalışma hastalarda bu proteinlerin düzey ve aktivitesinde azalma gösterememiştir.<sup>24</sup> <sup>27,30</sup> 30 BH olgusunu inceleyen bir çalışmada protein S kontrollere oranla daha da yüksek bulunmuştur. Fakat hastaların %50'sinde protein S e karşı antikorlar bulunmuş bu da durumun otoimmün ve kazanılmış olduğunu düşündürmüştür. İlginç olarak hastaların yarısından fazlasında tromboz vardı.

### Trombomodülin

Trombomodülin protein C aktivasyonunda dolayısı ile koagülasyon kaskadının inhibisyonunda rol oynayan bir endotelial faktördür. Fakör V Leiden mutasyonu ile birlikte trombomodülin konsantrasyonundaki düşüşün trombotik komplikasyon riskini artırdığı öne sürülmüştür.<sup>31</sup> Demire ve arkadaşları 127 BH olgusunda kontrollere göre trombomodülin düzeylerinde azalma bildirmiştir. Trombozlu ve trombozsuz olgular

arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.<sup>24</sup> Buna karşın Espinosa ve ark. BH olgularında kontrollere oranla daha düşük tromboomodülün düzeyleri bildirilmiş herhangi bir tromboz eğilimi ile de ilişki gösterememiştir.<sup>32</sup>

## Leiden Faktör ve Aktive Protein C Rezistansı

Venöz trombozla ilgili en sık görülen kazanılmış koagülasyon defekti aktive protein C rezistansıdır. (APCR)<sup>33,34</sup>

APCR çoğunlukla faktör V geninin 1691 nükleotidinde Leiden faktörü denilen bir nokta mutasyonundan (arjinin 506 glutamin) meydana gelir.

Gül ve ark. 15/64 (%23) BH'da 11/107 (%10) sağlıklı kontrole kıyasla faktör V gen mutasyonu bulmuştur.<sup>4</sup> Ek olarak mutasyon trombotik Behçet olgularında 12(%37) karşın trombozuz olgularda 3(%9) olarak bulundu. Diğer otörler de bu sonuçları daha sonra doğrulamışlardır.<sup>35,36</sup>

Koşar ve ark. 58 BH olgusunda APCR ölçmüş ve 17(%29) hastaya karşın 16/320 (%5) kontrolde APCR bulmuştur.<sup>19</sup> Tromboz öyküsü olan BH hastalarının %67'si APCR pozitif olup tromboz öyküsü olmayanların %22'si pozitif.<sup>19</sup>

Göz tutulumu olan BH olgularında faktör V Leiden anlamlı olarak yüksek bulundu.<sup>19</sup> En yüksek ekspresyon retinal hastalığı olan BH olgularında vardır.

## Prokoagülan Faktörler

### Antifosfolipid ve Antikardiyolipin Antikorlar

Antifosfolipid antikorlar(a FL) saf fosfolipidlere, koagülasyon ile ilişkili fosfolipid bağlayıcı proteinler ( $\alpha$ 2-glikoprotein I, protrombin, annexin V, protein S), fosfolipid

kompleksleri ve fosfolipid bağlayıcı proteinlere karşı yönelmiş antikorları içeren heterojen bir antikor grubudur.<sup>38,39</sup> aPL'nin arteriyel ve venöz trombozlarla çok yakın ilişkisi olduğu iyi bilinmektedir.<sup>40</sup> a PL 'nin BH'da bildirilen frekansı (%0-46) oldukça değişkendir.<sup>41,46</sup>

Mader ve ark. 10/25(%40) hastada kontrollere oranla (%5) daha yüksek antikardiyolipin antikor(aKL) buldular.<sup>29</sup> Fakat tromboembolik komplikasyonlarla hiçbir korelasyon bulunamadı. Benzer bir çalışmada BH'lı olguların yarısında aKL düzeylerinde artış bulundu.<sup>41</sup> Çalışma eldeki basılı verilerin bir metaanalizi olarak genişletildiğinde BH'lı olguların %30'unda yüksek aKL düzeyi bulundu. Buna karşın eritema nodosum hariç hastalığın diğer bulgularıyla hiçbir korelasyon görülmedi. Hull ve ark. BH 'da retinal vaskülit ile aKL arasında önemli bir ilişki bulurken<sup>42</sup>, bir çok çalışmada BH'nın vasküler bulgularıyla aKL arasında bir ilişki bulamamıştır.<sup>43,46</sup> Priori ve ark. 14 'ünde trombotik olay görülen 29 BH olgusu ve 29 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada, BH olgularında aKL ve anti-annexin V antikor prevalansını düşük buldular. Trombotik olaylarla hiçbir ilişki bulunamadı.<sup>47</sup>

Başka bir çalışmada BH'lı 128 olgu, 20 sistemik lupus eritematozlu(SLE) ve 143 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldı. BH olgularında IgG ve IgM aKL prevalansı %2,4, SLE'de %50 ve sağlıklı kontrollerde %5,6 bulundu. BH olgularında aKL titreleriyle vasküler ve oküler hastalık, hastalık süresi, paterji pozitifliği, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı veya immünoşüpresif tedavi arasında hiçbir anlamlı ilişki bulunamadı.<sup>48</sup>

### Homosistein

Heterozigot homosisteinemi genel populas-

yonun %0.3-1'ini etkiler ve reküren derin venöz trombozu ile ilişki gösterir.<sup>49</sup> Altınbaş ve ark. 12/43(%28) BH olgusuna karşı 4/43(%9) sağlıklı kontrolde hiperhomosisteinemi bildirdi.<sup>50</sup> Tromboz prevalansı 2/12(%17) idi. Hiperhomosisteinemi 8 hastada tromboz veya APCR bulunamadı. Aksu ve ark. 84 BH olgusunu 36 sağlıklı erişkin ve metotreksat tedavisi alan 29 hasta ile plasma homosisteini yönünden karşılaştırmıştır. Tromboz öyküsü olan BH olgularında 20/31(%64) homosisteinemi buldular.<sup>58</sup> Trombozu olmayan olguların %9 homosisteinemi vardı ve fark anlamlıydı. Hiperhomosisteinemi Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonu gibi diğer risk faktörlerinin aksine düzeltilebilir bir risk faktörü olup tromboz profilaksisinde yeni ufuklar açabilir.

### Protrombin Mutasyonu

Protrombin geninin 3'-untranslated bölgesinde 20210 pozisyonundaki guanin-adenin baz substitüsyonu protrombin düzeylerini artırır.<sup>51</sup> Bu mutasyon venöz tromboz riskinde 3 kat artışa yol açar<sup>52</sup> ve en sık görülen ikinci hiperkoagülasyon durumu olarak bildirilmiştir.<sup>53</sup>

Sağlıklı beyaz popülasyonda heterozigot 20210 taşıyıcılığı %1-5 arasında değişir.<sup>53,55</sup> 32'sinde tromboz öyküsü olan 64 BH olgusunda yaptıkları bir çalışmada Gül ve ark. trombozlu 10(%31) BH olgusuna karşın tromboz öyküsü olmayan 1(%3) olguda heterozigot protrombin gen mutasyonu buldu.<sup>56</sup> İlk gruptaki 4 hastada hem faktör V Leiden hem de protrombin mutasyonu vardı. Vasküler bulgusu olan toplam 18 hasta (%58) trombozu olmayan 4 hastaya kıyasla faktör V Leiden veya protrombin gen mutasyonu taşıyordu. Öte yandan Espinosa ve ark. 33 BH olgusundaki bir çalışmalarında

11(%33) hastada trombotik olay bildirdi. Heterozigot protrombin gen mutasyonu derin ven trombozlu yalnız bir hastada ve bir sağlıklı kontrol olgusunda saptandı.<sup>51</sup> Başka bir çalışmada benzer bulgular elde edildi: Trombozlu BH olgularıyla protrombin gen mutasyonu (aynı zamanda faktör V Leiden mutasyonu ve metilen tetrahidrofolat redüktaz mutasyonu) arasında hiçbir bağlantı gösterilemedi.<sup>57</sup>

### Sonuç

BH'da tromboz etyolojisinde en önemli etken vaskülitte bağlı endotel hasarıdır. 2320210 geninde protrombin mutasyonu da trombozlu hastalarda yüksek görünmektedir.<sup>56</sup> Bunu yanı sıra BH olgularının %56'sında faktör V Leiden veya protrombin gen mutasyonlarının en az bir tanesi vardır. Trombozlu Behçet olgularının yarısından fazlasında en sık görülen iki kalıtsal protrombotik mutasyonun görülmesi, BH'da tromboz patogenezinde prokoagülasyonun rolü olduğu nosyonunu destekler.<sup>59</sup> Buna karşın bu anormallikler hastaların çoğundaki tromboz eğilimini açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden trombozu olan ve olmayan BH olgularında bilinen koagülasyon faktörü anormalliklerinin sağlıklı kontroller ve idyopatik tromboz olgularıyla karşılaştırılması gereği vardır. Böyle çalışmalar BH'da tromboz eğiliminin genetik yönlerinin aydınlatılmasına da yardımcı olacaktır.

### Kaynaklar

1. Multu S, Scully C. The person behind the eponym: Hulusi Behçet (1889-1943). *J Oral Pathol Med* 1994;23:289-90.
2. Arbesfeld SJ, Kurban A. Behçet's disease. *New preparation on an enigmatic syndrome.*

*J Am Acad Dermatol* 1988;19:767-79.

3. Koç Y, Gullu I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992;19:402-10.

4. Gul A, Ozbek U, Ozturk C, Inanc M, Kocnice M, Ozcelik T, et al. Coagulation factor V mutation increases the risk of venous thrombosis in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1996;35:1178-80.

5. Kuzu MA, Ozaslan C, Koksoy C, Gurler A, Tuzuner A, Vascular involvement in Behçet's disease: 8 year audit. *World J Surg* 1994;18:948-54.

6. Mohri M, Sata M, Gomi K, Maruyama Y, Osame M, Maruyama I. Abnormalities in protein C anticoagulant pathway detected by a novel assay using human thrombomodulin. *Lupus* 1997;6:590-6.

7. Yazici H, Hekim N, Ozbakir F, Yurdakul S, Tuzun Y, Pazarli H, et al. Von Willebrandt factor in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1987;14:305-6.

8. Yazici H, Barnes C G. Practical treatment recommendations for pharmacotherapy in Behçet's syndrome. *Drugs* 1991;42:796-804.

9. Peltzer H, Schwarz A, Heimbürger N. Determination of human thrombin-antithrombin III complex in plasma with an enzyme in plasma with an enzyme-linked immunosorbent assay. *Thromb Haemost* 1988;59:101-6.

10. Hursting MJ, Stead AG, Crout FV, Horvath BZ, Moore BM. Effects of age, race, on prothrombin fragment 1.2 in a healthy population. *Clin Chem* 1993;39:683-6.

11. Haznedaroğlu S, Karaaslan Y, Haznedaroğlu IC, Dunder SV. Behçet's disease as a prethrombotic state. *Int J Clin Lab Res* 1998;28:200.

12. Haznedaroğlu IC, Ozcebe O, Celik I, Dunder SV, Kirazlı S. Haemostatic markers

of procoagulant imbalance in Behçet's disease. *Eur J Haematol* 1996 ;57:107-8.

13. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Goro. Behçet's disease. *N England J of Med* 1999;341:1284-90.

14. Al-Dalaan AN, Al Balaa SR, El Ramahi K, Al-Ramahi-K, Al Kawi Z, Bohlega S, et al. Behçet's disease in Saudi Arabia. *J Rheumatol* 1994;21:658-61.

15. Tunaci A, Berkmen YM, Gokmen E. Thoracic involvement in Behçet's disease: Pathological, clinal and imaging features. *Am J of Roentgenol* 1995;164:51-56.

16. Haznedaroğlu IC, Ozdemir O, Celik I, Dunder SV, Kirazlı S. Impaired haemostatic kinetic and endothelial fuctio in Becet's disease. *J Internal Med* 1996;240:181-7.

17. Haznedaroğlu IC, Ozdemir O, Ozcebe O, Celik I, Dunder SV, Kirazlı S. Circulating thrombomodulin as a clue of endothelial damage in Behçet's disease. *Thromb Haemost* 1996;75:974-5.

18. Yamana K, Kosuga K, Kinoshita H. Vasculo Behçet's disease: immunological study of the formation of aneurysm. *J Cardiovascular Surg* 1998;29:751-5.

19. Kosar A, Haznedaroğlu IC, Buyukaskik Y, Kirazlı S, Dunder SV. Activated protein C resistance in Behçet's disease. *Rheum Int* 1988;17:249-50.

20. Wilson AP, Efthimou J, Betteridge DJ. Decreased prostacyclin sensitivity of platelets in patients with Behçet syndrome. *Eur J Clin Invest* 1988;18:410-14.

21. Aitchison R, Chu P, Cater DR, Harris RJ, Powell RJ. Defective fibrinolysis in Behçet's syndrome: significance and possible mechanism. *Ann Rheum Dis*. 1989;48:590-3.

22. Le Thi Hong D, Wechsler B, Papo T, Pi-ette JC, Bletry O, Vitoux JM, et al. Arterial lesions in Behçet's disease. A study in 25 patients. *J Rheumatol* 1995;22:2103-13.

23. Chamberlain MA, Hampton KK, Menon D K, Davis J A. Coagulation and fibrinolytic abnormality in Behcet's disease. In: O Duffy JD, Kokmen E eds. Behcet's disease: basic and clinical aspects. Rochester: Mayo Clinic 1991;541-4.
24. Demire S, Sengul N, Yardel M A, Tuzuner A, Ulus AT, Gurler A, et al. Haemostasis in patient's with Behcet's disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:570-4.
25. Orem A, Deger O, Memis O, Bahadir S, Ovali E, Cimsit G. Lp(a) lipoprotein levels as a predictor of risk for thrombogenic events in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis. Ann Rheum Dis* 1995;54:726-9.
26. Etingin OR, Hajjar KA, Harpel PC, Nachman RL. Lipoprotein (a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cell. *J Biol Chem* 1991;226:2549-65.
27. Hampton K K, Chamberlain M A, Nennon DK. Coagulation and fibrinolytic activity in Behcet's disease. *Thromb Haemost* 1991;66:292-4.
28. Nalcaci M, Pekcelen Y. Antithrombin III, protein C and protein S plasma levels in patients with Behcet's disease. *J Med Res* 1998;26:206-8.
29. Mader R, Ziv M, Adaawi A, Mader R, Lavi I. Thrombophilic factors and their relation to thromboembolic and other clinical manifestation in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1999;26:2404-8.
30. Nertman S, Demire S, Yerdel M A, Terzioglu G, Akin B, Gurler A, et al. Comparison of coagulation parameters for healthy subjects and Behcet's disease patients with and without vascular involvement. *World J Surg* 2000;24:1584-8.
31. Guerey A, Gurler A, Oner AF, Mesci L, Kirazli S. Thrombomodulin levels in Behcet's disease with and without factor V Leiden mutation. *Clin Rheumatol* 1998;17:186-8.
32. Espinosa G, Font J, Tassies D, Cervera R, Vidaller A, et al. Behcet's disease, endothelium and thrombosis[abstract]. *Arthritis Rheum* 2000;43(suppl):S124.
33. Svensson PJ, Dhalback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994;330:517-22.
34. Bertina RM, Koelman BP, Koster T, Rozendal FR, Dirven RJ, De-RondeH, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-7.
35. Mammo, Al-Dalaa A, Bahabbri SS, Saour JN. Association of factor V Leiden with Behcet's disease. *J Rheumatol* 1997;24:2196-8.
36. Oner A F, Gurgey A, Gurler A, Mesci L. Factor V Leiden mutation in patients with Behcet's disease. *J Rheumatol* 1998;25:496-8.
37. Verity DH, Vaughan RW, Madanat W, Kondeatis E, Zureikat H, Fayyad F, et al. Factor V Leiden mutation is associated with ocular involvement in Behcet's disease. *Am J Ophthalmol* 1999;128:352-6.
38. Alarcon-Segovia D, Cabral AR. The concept and classification of antiphospholipid/cofactor syndromes. *Lupus* 1996;5:364-7.
39. Sorice M, Pttoni V, Circella A, Misasi R, Conti F, Longo A, et al. Anti-prothrombin but not 'pure' anticardiolipin antibodies are associated with the clinical features of the antiphospholipid antibodies syndrome. *Thromb Haemost* 1998;80:713-15.
40. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999;353:1348-53.
41. Zoubulis CC, Buttner P, Tebbe B, Orfanos CE. Anticardiolipin antibodies in Adamantiades-Behcet's disease. *Br J Dermatol* 1993;128:281-4.
42. Hull RG, Harris EN, Gharavi AE, Ticani

- A, Asheron RA, Valesini G, et al. Anticardiolipin antibodies: occurrence in Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43:746-8.
43. Al Dalaan AN, Al-Ballaa SR, Al Jandi MA, Bholrga S, Bhabri S. Association of anticardiolipin antibodies with vascular thrombosis and neurological manifestations of Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 1993;12:28-30.
44. Bergman R, Lorber M, Lerner M, Brik R, Fridman-Birenbaum R. Anticardiolipin antibodies in Behcet's disease. *J Dermatol* 1990;17:164-7.
45. Ozdemir Y, Onder F, Yarangumeli A, Kucukkuyumcu C, Kural G. Anticardiolipin antibodies and retinal vascular complications in Behcet's disease. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997;28:653-6.
46. Pivetti-Pezzi P, Priori R, Catarinelli G, Meroni PL, Federici AB, Abdulaziz M, et al. Markers of vascular injury in Behcet's disease associated with retinal vasculitis. *Ann Ophthalmol* 1992;24:414-14.
47. Priori R, Conti F, Pittoni V, Garafalo T, Sorice M, Valesini G. Is there a role for antiphospholipid binding protein antibodies in the pathogenesis of thrombosis in Behcet's disease. *Thromb Haemost* 2000;83:173-4.
48. Tokay S, Direskeneli H, Yurdakul S, Akoglu T. Anticardiolipin antibodies in Behcet's disease: a reassessment. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:192-5.
49. Rodgers GM. Thrombosis and antithrombotic therapy. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskev F, Greer JP, Rodgers GM, eds. *Winthrobe's clinical haematology*. Vol 2. Gizza, Egypt: Williams and Wilkins, 1999:1781-818.
50. Altinbas A, Aytemur K, Tokgozoglu L, Ozturk M, Kosar A, Haznedaroglu IC, et al. Hyperhomocysteinemia and activated protein C resistance in Behcet's disease. *J Intern Med* 2000;248:267-9.
51. Berger AP, Hurley R. Evaluation of hypercoagulable state. *Post Grad Med* 2000;108:59-66.
52. Poort RS, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of prothrombin gene is associated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-703.
53. Bertina RM. The prothrombin 20210 G to A variation and thrombosis. *Curr Opin Haematol* 1998;5:339-42.
54. Akar N, Misirlioglu M, Akar E, Avcu F, Yalcin A, Sosuzo A. Prothrombin gene 2010 G-a mutation in Turkish patients with thrombosis. *Am J Haematol* 1998;58:249.
55. Gurgey A, Hicsonmez, Paralak H, Belta G, Celiker A. Prothrombin gene 20210 G-a mutation in Turkish patients with thrombosis. *Am J Haematol* 1998;59:179-80.
56. Gul A, Aslantas AB, Tekinay T, Konice M, Ozcelik T. Procoagulant mutations and venous thrombosis in Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:1298-9.
57. Toydemir PB, Elhan AH, Tukan A, Toydemir R, Gurler A, Tuzune A, et al. Effects of factor V gene G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase C677T and prothrombin gene G20210A mutation on deep venous thrombogenesis in Behcet's disease. *J Rheumatol* 2000;27:2849-54.
58. Aksu K, Turgan N, Oksel F, Keser G, Ozmen D, Kitapcioglu G, Gumusdis G, Bayindir O, Doganavsargil E. Hyperhomocysteinemia in Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:687-90.
59. Leiba M, Sidi Y, Gur H, Leiba A, Ehrenfeld M. Behcet's disease and thrombophilia. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1081-1085.