

# Behçet Hastalığında Koagulasyon İnhibitörleri

Giray KABAKÇI  
Semra DÜNDAR (KALDIRIMCI)

COAGULATION INHIBITORS  
IN BEHCET'S DISEASE

Hacettepe üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü, ANKARA

Geliş Tarihi: 6 Mayıs 1988

## ÖZET

*Hu çalışmada etiyojisi henüz bilinmeyen multisistemik, vaskülitik bir santram olan Behçet hastalığındaki hiperkoagülabiliteye yönelik olarak en önemli iki koagulasyon inhibitörü plazma protein C ve antitrombin III değerleri araştırıldı. Çalışmaya Hacettepe Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji bölümünde izlenen hastalardan 18 tanesi (13 erkek, 5 kadın) alındı. Kontrol grubu olarak 16 (10 erkek, 6 kadın) sağlıklı hastane personeli çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunda plazma protein C ve antitrombin III değerleri tayin edildi, iki grubun istatistiksel olarak karşılaştırılmasında önemli bir fark bulunmadı.*

**Anahtar Kelimeler:** Behçet hastalığı, protein C, antitrombin III, vaskülitis.

T Kİ Tıp Bil Arıt Dergisi C.6. S.4, 1988, 273-278

## SUMMARY

*In this study, the plasma protein C and antithrombin III values were investigated in order to evaluate the hypercoagulability state in Behcet's disease which is a multisystemic vasculitic disorder with unknown etiology. The study group comprised of 18 patients (13 male, 5 female) followed in Internal Medicine Department of Hacettepe University, Faculty of Medicine. Patient's values were compared with those of the control groups of 16 healthy volunteers selected from hospital staff. It was concluded that plasma protein C and antithrombin III values were not different from the control ones statistically.*

**Key Wonts:** Behcet's disease, protein C, antithrombin m, vasculitis.

T J Research Med Sci V.6. N.4. 1988. 273-278

Behçet hastalığı ilk kez 1937'de Prof.Dr.Hulusi Behçet tarafından ağızda aftöz lezyonlar, genital ülserasyonlar ve gözde hipopiyonlu iridosiklitin oluşturduğu bir sendrom olarak tanımlanmıştır (2). Günümüzde oral, oküler, cilt, urogenital, pulmoner, gastrointestinal, kardiovasküler, nörolojik ve artiküler tutulumu görülebilen multisistemik vaskülitik bir sendrom olarak bilinir (5,7,28,33,38,40,41,46). Bu hastalıkta trombotik olaylar %24-46 oranında görülür. Behçet hastalığı pretrombotik bir sendrom olup hastalarda hiperkoagülabilitate hali mevcuttur (7,13,14,17,24,29,33,46).

Protein C karaciğerde vitamin K ya bağımlı olarak sentezlenen bir koagulasyon inhibitörüdür (37). Aktive faktör V ve aktive faktör VIII i inaktive ederek antikoagülan etki gösterir. Ayrıca fibrinolitik etkisi de vardır (9). Çeşitli nedenlere bağlı protein C eksiklikleri organizmada trombozlarla giden klinik tablolara neden olur (23,45).

Antitrombin III de koagulasyon sisteminde; trombin, aktive faktör XII, aktive faktör IX, aktive faktör X, aktive faktör XI ve kallikreini inhibe ederek antikoagülan etki gösteren bir koagülasyon inhibitörüdür (20). Çeşitli nedenlerle ortaya çıkan antitrombin III eksikliği klinikte trombotik sendromlarla karakterizedir (8,20).

Bu çalışmanın amacı, bir pretrombotik sendrom olan Behçet hastalığında, plazma protein C ve antitrombin III düzeylerini tayin ederek, koagulasyon inhibitörleri yönünden Behçet hastalığındaki hiperkoagülabilitateyi araştırmaktır.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Hacettepe üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü tarafından izlenen Behçet Hastalarından 18 tanesi alındı. Hastaların tümü komple Behçet hastası idi

(7,38,46). Hiç bir hasta kan örnekleri alındığı sırada en az üç aydan beri herhangi bir ilaç almıyordu.

Kontrol grubu olarak 6 kadın 10 erkek sağlıklı hastane personeli çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunun son üç ayda ilaç kullanmamış olmasına özen gösterildi.

Çalışma için kan örnekleri %3,8 lik trisodyum sitrat antikoagülan solüsyonu içine alındı ( 1 volüm antikoagülan, 9 volüm kan). Standart cam tüplerdeki kan hızla laboratuvara götürüldü; 3000 devir/sn de 15 dakika santrifüj edildi, ayrılan plazma örnekleri -70°C'de saklandı ve çalışma günü oda sıcaklığında ertildi.

Plazma protein C aktivitesi, aktive parsiyel tromboplastin zamanının (aPTT) uzaması prensibine dayanan Clotting Assay (StaotR protein C) yöntemi ile

(35); antitrombin III düzeyi ise radial immüno-diffüzyon (Nor Partigen R antitrombin III) yöntemi ile (12, 20) belirlendi.

Hasta grubu ile kontrol grubunun protein C ve antitrombin III değerleri t testi ile; vasküler trombozu saptanan 7 Behçet hastası ile kontrol grubu ve vasküler trombozu olmayan 11 Behçet hastası Mann Whitney U testi ile istatistiki olarak değerlendirildi.

### BULGULAR

18 hastanın 5'i (%27) kadın, 13 u (%73) erkekti. Ortalama yaş tüm grupta 31,2 (22-40), kadınlarda 29,6 (22-34), erkeklerde 31,8 (26-40) idi. Kontrol grubu 6 sı kadın (%37,5), 10 u erkek (%62,5) olmak üzere yaş ortalaması 32,7 (22-45) olan 16 sağlıklı hastane personelinden oluşmaktaydı.

**Tablo - I**

Hastaların Klinik Bulguları

NO	YAŞ	MAJÖR				MİNÖR						
		CİNS	Oral aft	Göz	Cilt	GUS	KVS	GIS	Pul	Bkl.	sss	Vasküler tromboz
1	29	K	+	+	-	+	-	-	-	+	-	
2	26	E	+	+	+	+	-	-	-	-	-	
3	34	E	+	+	+	+	-	-	-	+	-	
4	27	E	+	+	+	-	+	-	-	+	+	TF
5	38	E	+	-	+	+	-	-	-	+	-	
6	29	E	+	+	+	+	+	-	+	+	-	VKIO
												VKIO
7	34	E	+	+	+	+	+	+	+	-	-	TF
8	40	E	+	+	+	-	+	-	-	+	-	
9	28	E	+	+	+	+	+	-	-	-	-	
10	36	E	+	+	+	+	-	-	-	+	+	
11	29	E	+	+	+	+	+	-	+	+	-	PTE
												FVT
												VKIO
12	26	E	+	+	-	+	+	-	-	-	-	TF
13	38	E	+	-	+	+	-	+	+	-	-	PTE, TF
14	29	E	+	-	+	+	-	-	+	+	-	
15	31	K	+	+	+	-	-	+	-	+	+	
16	34	K	+	-	+	+	-	-	-	+	-	
17	32	K	+	+	-	+	-	-	-	+	-	
18	22	K	+	+	+	+	-	-	-	+	-	

**Kısaltmalar:**

K: Kadın

E: Erkek

Kardiyovasküler sistem

GIS: Gastrointestinal sistemi

SSS: Santral sinir sistemi

VKIO: Vena kava inferior obstrüksiyonu

VKSO: Vena kava superior obstrüksiyonu

Eki: Eklem

Pul: Pulmoner

GUS: Genitoüriner sistem

AT III: Antitrombin III

FVT: Femoral ven trombozu

PTE: Pulmoner tromboemboli

18 hastanın 5'inde klinik olarak belirgin tromboflebit mevcuttu. 1 hastada vena kava inferior ve vena kava superior obstrüksiyonu anjiyografik ve ultrasonografik olarak gösterildi. 1 hastada anjiyografik olarak belirlenen femoral ven trombozu ve vena kava inferior obstrüksiyonu mevcuttu. Bu son vakada ve tromboflebiti mevcut olan 2 vakada (toplam 3 hastada) klinik ve sintigrafik olarak pulmoner tromboemboli saptandı. Sonuç olarak 18 hastanın 7 sinde (%38,88) vasküler tromboz/tromboflebit mevcuttu (Tablo I).

Hasta grubunda protein C aktivitesi ortalama %117,16±22,01, antitrombin 3 düzeyi ortalama %30,05±2,60 bulundu. Kontrol grubunda protein C aktivitesi ortalama %127,37±11,08 antitrombin III düzeyi ortalama %30,56±2,60 idi (Tablo II).

Hasta ve kontrol grubunun protein C ve antitrombin III değerleri t testi ile karşılaştırıldı, fark önemsiz bulundu (P>0,05).

Hasta grubunda, vasküler trombotik bulgusu mevcut olan 7 hastanın protein C ve antitrombin III değerleri ile, vasküler trombotik bulgusu olmayan 11

hastanın protein C ve antitrombin III düzeyleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı, fark önemsiz olarak saptandı (P>0,05).

Yine hasta grubunda vasküler trombotik komplikasyonu saptanan 7 hasta ile kontrol grubunun protein C ve antitrombin III değerleri Mann Whitney U testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi, farkın önemsiz olduğu sonucuna varıldı (P>0,05).

## TARTIŞMA

İlk kez 1937 yılında Prof.Dr.Hulusi Behçet tarafından üçlü bir semptom kompleksi olarak tanımlanan (2) Behçet sendromu; günümüzde mukokütanaöz, oküler, pulmoner, kardiyovasküler, gastrointestinal, nörolojik, artiküler ve urogenital tutulum gösterebilen multisistemik bir hastalık olarak bilinir (5,7,28,33,40,41,46). Etiyolojisi henüz bilinmeyen bu sendromda vak'aların çoğu, başta Türkiye olmak üzere Akdeniz ülkeleri ve Uzakdoğu'dan rapor edilmektedir (1,5,7,15,46).

Hastalığın fizyopatolojisinde asıl lezyon vaskülitir (5,7,26,28). Vaskülitin etyolojisi ise henüz aydınlatılmamıştır. Histopatolojik incelemelerde damar endotelinde şişme, proliferasyon, fibrinoid nekroz; perivasküler alanda önce mononükleer sonra polimorfonükleer hücre infiltrasyonu görülür (7,26,28,33). Hastalıkta görülen vaskülitin immün kompleks birikimine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (22).

Hastalığın belirtileri arasında vasküler lezyonlar önemli bir yer tutar. Vasküler tutulum %24-46 oranında rapor edilmiştir. Hem venler hem arterler hastalığa katılabilir. Belirti ve bulgular tromboflebit, venöz ve arteriyel trombozlar, arteriyel anevrizmalar şeklinde olabilir (7,14,15,17,24,29,46). Hastalıkta trombozlar sıklıkla gelişir. Yani Behçet hastalığı pretrombotik bir sendrom olup hiperkoagülabilitate hali mevcuttur (13,14,24,33). Hiperkoagülabilitateye yönelik olarak yapılan çalışmalarda budurum açıklayacak kesin bir sonuca henüz ulaşılamamıştır. İntrinsik ve ekstrinsik koagülasyon sistemlerini gösteren testler (protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, tam kan pıhtılaşma zamanı) normaldir (11,12,13). Bazı çalışmalarda fibrinojen ve faktör VIII düzeyleri yüksek, fibrinolitik aktivite ise düşük bulunmuştur (6,7,10,32). Düşük fibrinolitik aktiviteden doku plasminojen aktivatör inhibitörlerinin artması sorumlu olabilir (10). Ancak bu parametrelerin normal olduğunu bildiren yayınlarda vardır (13,44).

Hiperkoagülabilitateye yönelik çalışmalarda trombosit sayısı ve fonksiyonları ile prostaglandinler (PG) de araştırılmıştır. Bazı araştırmacılar trombosit sayısı ve agregasyonunun normal olduğunu belirtirken (11,44), bazıları Behçet hastalığında trombosit agregasyonunda ve agregat sayısında artma olduğunu ileri sürmüştür

**Tablo - II**

Hasta ve Kontrol Grubunun Protein C ve Antitrombin III Değerleri

Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
Protein C	AT III	Protein C	AT III
1.98	1.34	1.135	1.29
2.140	2.30	2.140	2.34
3.120	3.27	3.128	3.30
*4.125	*4.30	4.125	4.34
5.135	5.27	5.110	5.30
*6.100	*6.34	6.130	6.32
»7.110	*7.33	7.135	7.34
8.100	8.30	8.110	8.27
9.135	9.28	9.115	9.31
10.125	10.31	10.135	10.34
*11.140	11.32	11.140	11.30
*12.120	12.30	12.120	12.26
•13.140	13.27	13.135	13.32
•14.96	•14.28	14.110	14.28
15.70	•15.31	15.130	15.28
16.80	•16.32	16.140	16.30
17.135	•17.25		
18.140	18.32		
Ort: 117.16± 22.01 n=18	Ort: 30.05± 2.60 n=18	Ort: 127.37± 11.08 n=16	Ort: 30.56± 2.60 n=16

\*: Vasküler tromboz

Ort: Aritmetik ortalama

n: Vak'a sayısı

(31,39). Plazmin faktör 4 (PIFA) düzeyi artmış,  $\alpha$  tromboglobulin normal, tromboxan A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>) düzeyi ise normal veya artmış olarak bulunmuştur (39). PGE normal veya artmış, PGF<sub>2</sub> $\alpha$  ise artmış olarak saptanmıştır (27,39). Plasma prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) düzeylerini araştıran çalışmalarda da çelişkili sonuçlar alınmıştır. Bir grup araştırmacı Behçet hastalarında plazma PGI<sub>2</sub> düzeyini düşük, diğer bir grup ise yüksek bulmuştur (39,42).

Bu çalışmalardan da anlaşıldığı gibi Behçet hastalığındaki vasküler trombotik olayların nedenini izah etmek oldukça güçtür. PIF4 düzeyinin ölçülmesi pretrombotik olayların tanısında kullanılan bir testtir (13,19). PGF<sub>2</sub> $\alpha$  ise uterin ve bronşial düz kasları stimüle eder, ayrıca bazı damarlarda vasküler konstrüksiyon yapar (49). Bu etkileri ile Behçet hastalığında görülen trombozlar açıklanamaz. PGI<sub>2</sub> ve TXA<sub>2</sub> ölçümleriyle alınan sonuçlar çelişkili olmakla birlikte ilginçtir. Bilindiği gibi PGI<sub>2</sub> trombosit agregasyonunu inhibe etmekte ve vazodilatasyon yapmaktadır. TXA<sub>2</sub> ise trombosit agregasyon aktivatörü olup vazokonstrüksiyona neden olmaktadır (49). Bu etkileri ile Behçet hastalığında görülen trombozlar açıklanamaz. PGI<sub>2</sub> ve TXA<sub>2</sub> ölçümleriyle alınan sonuçlar çelişkili olmakla birlikte ilginçtir. Bilindiği gibi PGI<sub>2</sub> trombosit agregasyonunu inhibe etmekte ve vazodilatasyon yapmaktadır. TXA<sub>2</sub> ise trombosit agregasyon aktivatörü olup vazokonstrüksiyona neden olmaktadır (49). PGI<sub>2</sub> ile TXA<sub>2</sub> arasındaki dengenin TXA<sub>2</sub> lehine değişmesi; yani PGI<sub>2</sub> nin azalması veya TXA<sub>2</sub> nin artması tromboza yol açar. PGI<sub>2</sub> damar duvarında yapılmakta, TXA<sub>2</sub> nin etkisini önlemektedir (18,49). Nitekim Behçet hastalarında ön kol veninden alınan biyopsi örneklerinde vasküler endotelde PGI<sub>2</sub> yapımı azalmış olarak bulunmuştur (30). Bu durum primer PGI<sub>2</sub> sentezindeki metabolik bir bozukluğa ya da daha muhtemelen vaskülite sekonder yapısal değişikliklere bağlı olabilir.

Ayrıca Behçet hastalığında kan viskozitesinde artma olduğu gösterilmiştir (25,47). Bazı trombotik hastalıklarda artmış düzeyleri gözlenen antikardiyolipin antikorları ise, bu hastalıkta normal düzeylerde bulunmuştur (16).

Antitrombin III (AT III) koagülasyon inhibitörüdür. Bu etkisini trombin, faktör XIIa, TXA<sub>2</sub>, Xa, XIa ve kallikreini inhibe ederek gösterir (20). Eksikliği trombozlarla seyredir (8,20). Behçet hastalığında AT III düzeyleri ile yapılan çalışmalar herhangi bir bozukluğa işaret etmemektedir (11,12).

Protein C(PC) karaciğerde vitamin K ya bağımlı olarak sentezlenen bir zimojendir (inaktif prekürsör). Koagülasyon sırasında meydana gelen trombin, endotelde bulunan ve reseptör bir protein olan trombomodüline bağlanır ve plazmadaki PC nin aktif hale gelmesine neden olur. Aktive PC(APC) aktif durumdaki faktör V ve VIII'i inaktive eder (antikoagülan etki).

Ayrıca doku plazminojen aktivatör inhibitörlerini inaktive ederek doku plazminojen aktivatörlerini artırır ve sonuçta fibrinolizisi hızlandırır (fibrinolitik etki). Bu etkileri ile PC, hemostazın regülasyonunda yer alan antikoagülan ve fibrinolitik etkili bir plazma proteindir. PC nin konjenital ya da akkiz eksikliğinde trombotik olaylar görülür (3,4,9,18,21,23,35,36,37,43,45,48).

Behçet hastalığında trombozların sık görülmesi, bazı çalışmalarda fibrinolitik aktivitenin azalmış olarak bulunması, doku plazminojen aktivatör inhibitörlerinin artmış olabileceğine ilişkin gözlemlerden hareket ederek bu hastalıkta PC aktivitesinin belirlenmesinin yararlı olacağını düşündük, çünkü PC eksikliği yukarıda da belirtildiği gibi hem trombozların artmasını, hem fibrinolitik aktivite azalmasını, hem de doku plazminojen aktivatör inhibitörlerinin artmasını izah edebilecekti. Hasta grubumuzda PC aktivitesi kontrol grubuna göre düşük bulunmakla birlikte aradaki fark istatistiksel yönden önemsiz olarak bulundu (P>0,05). Vasküler komplikasyonu olan hastalarımızın PC değerleriyle kontrol grubu kıyaslandığında fark yine önemsiz bulundu (P>0,05).

Protein C ile birlikte incelediğimiz At III değerleri de bizi, daha önce de belirlendiği şekilde AT III'ün patogeneizde rol oynamadığı sonucuna ulaştırdı (P>0,05).

Sonuç olarak Behçet hastalığının seyrinde görülebilen trombotik vasküler olayların etyolojisinde PC ve AT III eksikliğinin rol oynamadığı kanısına vardık. Bu hastalıkta görülen artmış trombotik eğilim, damar duvarının devamını bozan vaskülite sekonder olabilir ve bu konu üzerinde yapılan araştırmalar sürdürülmelidir.

Bu çalışmanın hazırlanmasındaki yardımlarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi tç Hastalıkları Hematoloji Bölümü Teknisyeni Şerafettin Kirazlı'ya teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Azizlerli G, Ozarmağan G, Ovul C et al: Behçet olgularımız, II. Behçet günü, 8 Mart 1984, İstanbul Üniversitesi yayınları, sayfa 19-24, 1984.
2. Behçet H: Uber rezidivierende aphtöse durch ein virus verursacht am Mund, am Auge und an den Genitalien. Dermatol Wochenschr 105:1152-1157, 1937.
3. Broekmans AW, Veitkamp JJ, Bertika RM: Congenital protein C deficiency and venous thromboembolism. N Eng J Med, 309: 340-344, 1983.
4. Broekmans AW: Hereditary protein C deficiency. Haemostasis 15:233-240, 1945.
5. Cadman EC, Lundberg WB, Mitchell MS: Pulmonary Manifestations in Behçet Syndrome. Arch Intern Med. 136:944-947, 1976.

6. Chajek T, Fainaru M: Behcet's Disease with decreased fibrinolysis and superior vena caval occlusion, *Brit. Med. J.* 1: 782-783, 1973.
7. Chajek T, Fainaru M: Behcet's Disease, Report of 41 Cases and a review of the literature, *Medicine*, 54: 179-196, 1975.
8. Carvalho A, Ellman L: Hereditary antithrombin III deficiency effect of antithrombin deficiency on platelet function. *Am J Med.* 61: 179, 1976.
9. Clouse LH, Comp PC: The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Eng J Med*, 314: 1298-1304, 1986.
10. Conard J, Horellou MH, Wechster B, et al: Coagulation and fibrinolysis in 70 patients with Behcet's disease by Lehner T and Barnes CG, Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series. No. 103: 161. Great Britain University Press, Oxford, London 1986.
11. Dündar S: Clinic study and laboratory work of hypercoagulability state in Behcet's disease. International society of Haematology European and African division, Seventh meeting, Barcelona, 4-9 September, Abstract Book, page 331, 1983.
12. Dündar VS: Behçet sendromu olgularında antitrombin III ve trombosit faktör 4 düzeyinin incelenmesi, doçentlik tezi, Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları bölümü, Ankara, 1980.
13. Dündar S: Behçet hastalığında hematolojik sistem. *Türkiye Klinikleri: Behçet özel sayısı* 5:435-438, 1985.
15. Dündar S, Unal S, Sivri B, et al: Behcet's disease in Turkish population; analysis 200 cases, Recent advances in Behcet's disease by Lehner and Barnes; Royal society of medicine services international congress and symposium series, No 103:219-221, Great Britain University Press, Oxford, London 1986.
16. Efthimiou T, Cambridge G, Harris EN, et al: Anticardiolipin antibodies and vascular complications in Behcet's syndrome. Recent advances in Behcet's disease by Lehner T and Barnes CG, Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series No. 103: 151-153, Great Britain University Press, Oxford, London 1986.
17. Enoch BA, Castillo-Olivares JL, Khoo T CL, et al: major vascular complications in Behcet's syndrome. *Postgrad. Med. J.* 44:453-459, 1968.
18. Esmon CT: The regulation of natural anticoagulant pathways. *Science* 235: 1348-1352, 1987.
19. Esmon CT: Protein C: biochemistry, physiology, and clinical implications. *Blood*, 62: 1155-1158, 1983.
20. Fareed J, Walenga JM, Svendsen LG: Functional determination of antithrombin III in clinical samples and therapeutic concentrates. *Semin Thromb Haemost*, 12:328-334, 1986.
21. Fouw NJ, Hinsberg VWM, Jong YF, et al: The interaction of activated protein C and thrombin with the plasminogen activator inhibitor released from human endothelial cells. *Thromb Haemost*, 57:176-182, 1987.
22. Gamble CN, Wiesner KB, Shapiro RF: The immunocomplex pathogenesis of glomerulonephritis and pulmonary vasculitis in Behcet's disease, *Am. J. Med.* 66: 1031-1039, 1979.
23. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, et al: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest*, 68: 1370-1373, 1981.
24. Gruber HE, Weisraan MH: Aortic Thrombosis during sigmoidoscopy in Behcet's syndrome. *Arch Intern Med*, 143:343-345, 1983.
25. Gündoğan NU, Dündar S: Behçet sendromunda kan viskozitesinin incelenmesi *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*. 21:33-43, 1987.
26. Haim S, Bartiali D, Hazani E: Involvement of veins in Behcet's syndrome, *Br. J. Derm.* 84: 238-241, 1971.
27. Hızlı N, Şahin G, Duru S, et al: Plasma and tissue prostaglandin E and F2a levels in Behcet's disease, Recent advances in Behcet's disease by Lehner T and Barnes CG, Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series No. 103: 157, Great Britain University Press, Oxford, London 1986.
28. James G: Behcet's Syndrome, *N. Eng. J. Med.* 301:431-432, 1979.
29. Kansu E, özer FL, Akalın E, et al: Behcet's syndrome with obstruction of the vena cava. *Q J. med.* 41: 15-168, 1972.
30. Kansu E, Şahin G, F, et al: Impaired prostacyclin synthesis by vessel walls in Behcet's disease. *Lancet* 2: 1154, 1986.
31. Kirch W, Hutt IJ, Duhrsen U, et al: Platelet function in patients with Behcet's syndrome and in healthy subjects. Recent advances in Behcet's disease by Lehner T and Barnes CG, Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series No. 103: 139-143, Great Britain University Press Oxford, London 1986.
32. Kluff C, Michiels JJ, Wijngaards G: Factual or artificial inhibition of fibrinolysis and the occurrence of venous thrombosis in 3 cases of Behcet's disease, *Scand J Haematol* 25: 423-430, 1980.
33. Kohno S, Fujikawa M, Kanda T, et al: A case of Behcet's syndrome with rupture of a pulmonary aneurysm: autopsy findings and a literature review, *Jap J Med*, 25: 293-300, 1986.
34. Mancini G, Carbonara AO, Heremans JF: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion, *Immunochemistry*, 2:235, 1965.
35. Manucci PM, Boyer C, Tripodi A: Multicenter comparison of five functional and two immunological assays for protein C. *Thromb Haemost*, 57:44-48, 1987.
36. Manucci PM, Vigano S: Deficiencies of protein C an inhibitor of blood coagulation. *Lancet* 2:463-467, 1982.
37. Marlar RA, Kleiss AT, Griffin JH: Mechanism of action of human activated protein C, a thrombin-dependent anticoagulant enzyme. *Blood*, 59: 1067-1072, 1982.
38. Mason RM and Barnes CG: Behcet's syndrome with arthritis. *Ann Rheum Dis*, 28: 95-103, 1969.

39. Matsuda T, Kaneko K, Hoshi K, et al: Platelet function in Behcet's disease. Recent advances in Behcet's disease by Lehner T, and Barnes CG, Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series No. 103: 133-137, Great Britain Urriversty PressOxford, London 1986
40. O'Duffy JÜ, Goldstein NP: Neurologic Involvement in seven patients with Behcet's disease. Am J Med 61: 170-178, 1976.
41. Rosenthal T, Weiss P, Gafni J: Renal Involvement in Behcet's syndrome. Arch Intern Med, 138: 1122-1124, 1978.
42. Şahin F, Şahin G, Kansu E, et al: Prostacyclin levels in Behcet's disease. Recent advances in Behcet's disease by Lehner T and Barnes CG. Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series No. 103: 155, London 1986.
43. Sakata Y, Loskutoff DJ, Gladson CL, et al. Mechanism of protein C dependent clot lysis: role of plasminogen activator inhibitor. Blood 68: 1218-1223, 1986.
44. Schmitz-Huebner U: Disorders of coagulation and endothelial cell function associated with Behcet's disease. VIII. International Congress on Thrombosis. Abstract no. 128. 1984.
45. Seligsohn u, Berger A, Abend M, et al: Homozygous protein C deficiency manifested by massive thrombosis in the newborn. N EngJ Med, 130: 559-560, 1984.
46. Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba E, Hayashi K: Behcet Disease (Behget Syndrome). Sem. Arth. Rheum, 8:223-260, 1979.
47. Souza-Ralaho P, Freitas JP, Martins R, et al: blood viscosity changes in Behcet's disease. Recent advances in Behcet's disease by Lehner T and Barnes CG, Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series No. 103: 159, 1986.
48. Stormorken H: The inherited basis for venous thrombosis. Scand J Haematol, 34: 353-359, 1985.
49. Wyngaarden JB, Simth LH: Cecil Textbook of Medicine 17 th ed. Igaku-Shorn Saunders Co, 1238-1239, Tokyo 1985.