

# Behçet Hastalığında Sistemik Tutulum ve Faktör V Leiden Gen Mutasyonu Arasındaki İlişki

## Association Between Factor V Leiden Gene Mutation and Systemic Involvement in Behcet's Disease

Filiz Cebeci, Elif Topçu, Nahide Onsun, Özlem Su

Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji ve Veneroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Behçet hastalığı (BH), başlıca tekrarlayan oral ülserasyon, genital ülserasyon ve üveit ile karakterize, kronik, inflamatuvar ve etyolojisi bilinmeyen multisistemik bir hastalıktır. Hastalığın patogeneğinde faktör V Leiden (FVL) gen mutasyonu gibi trombofilik defektler önemli rol oynayabilir. Son zamanlarda BH'nda tromboz ve göz tutulumu ile birlikte FVL gen mutasyonunun birlikteliği gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, BH'nda FVL gen mutasyonunun prevalansını ve FVL'in sistemik tutulumla arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş, 106 (51 kadın, 55 erkek) Behçet hastası ve 70 (35 kadın, 36 erkek) sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. FVL gen mutasyonunun varlığı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile araştırıldı.

**Bulgular:** Behçet hastalarının %20,8'inde (22/106) sağlıklı kontrollerin %8,5'inde (6/71) FVL gen mutasyonu saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,027$ ). Hastaların 45'inde (%42,4) sistemik tutulum mevcuttu. Sistemik tutulumlu (%26,7) ve sistemik tutulumsuz hastalar(%16,4) arasında, FVL gen mutasyonu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p=0,197$ ). FVL gen mutasyonu saptanan hastalar ve kontrollerin hepsi heterozigottu.

**Sonuç:** Sistemik tutulumlu Behçet hastalarında bu mutasyonun sıklığını saptamak için, sistemik tutulumlu daha büyük hasta serilerinde daha fazla çalışmalar gerekir. (*Turkderm 2009; 43: 21-4*)

**Anahtar Kelimeler:** Behçet hastalığı, Faktör V Leiden gen mutasyonu

### Summary

**Background and Design:** Behcet's disease is a chronic, multisystem inflammatory disease of unknown origin characterized mainly by recurrent oral aphthous ulceration, genital ulceration, skin lesions and uveitis. Thrombophilic defects, such as factor V Leiden (FVL) gene mutation may play a role in the pathogenesis of thrombosis in Behcet's disease (BD). Recently, an association of FVL mutation with thrombosis and ocular involvement in BD has been reported. The object of this present study was to investigate an association between systemic involvement and the presence of the FVL gene mutation in BD patients.

**Material and Method:** One-hundred six patients with BD and 70 healthy subjects were included in the study. FVL gene mutation was determined by polymerase chain reaction.

**Results:** The FVL mutation was detected in 20.8% of the BD patients (22/106) compared with 8.5% of the control subjects (6/71). The difference was not statistically significant ( $p=0.027$ ). Systemic involvement were observed in 45 (42.4%) patients. No statistically significant association was found between patients with systemic involvement (26.7%) and without systemic involvement (16.4%) with respect to FVL gene mutation ( $p=0.197$ ). All of the patients and controls tested positive were heterozygous for the mutation.

**Conclusion:** Further studies in larger patients series with systemic involvement are needed to determine the prevalence of this mutation in BD with systemic involvement. (*Turkderm 2009; 43: 21-4*)

**Key Words:** Behcet's disease and Factor V Leiden gene mutation

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Filiz Cebeci, Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji ve Veneroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye E-posta: cebecifiliz@hotmail.com

**Geliş Tarihi/Received:** 02.12.2008 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.12.2008

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*



## Giriş

Behçet Hastalığı (BH) tekrarlayan, kronik aftöz lezyonlar, genital ülser ve üveit ile karakterize, etyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır<sup>1</sup>. BH, artık kan damarlarının bütün tip ve boyutlarını tutabilen, eklemleri, akciğerleri, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemi de etkileyebilen bir multisistem vaskülitisi olarak kabul edilmektedir<sup>2,3</sup>. Faktör V Leiden (FVL) gen mutasyonu gibi trombofilik defektlerin hastalığın patogenezinde rol oynayabildiği gösterilmiştir<sup>4,6</sup>.

Aktive protein C direnci kalıtsal trombofili sebeplerinin en sık görülenidir ve plazmada anormal olarak azalmış antikoagulan cevabı tanımlamaktadır. Aktive protein C rezistansı vakalarının %90-95'inde FVL gen mutasyonu mevcuttur. FV gen bölgesinde, 10. ekzonda bir nokta mutasyonunun meydana gelmesi ile 1691. nükleotide guaninin yerine adenin (G1691A) bazı geçer. Bu değişim FV molekülünde aminoasit diziliminde kendini gösterir ve 506. sıradaki argininin glutamine dönüşmesine sebep olur ve mutant gen FV Leiden olarak bilinir. Bu mutasyon venöz tromboz riskini artırır<sup>7</sup>. Normal bireylere göre heterozigot taşıyıcılarda venöz tromboz riski 5-10 kat daha fazla olmasına karşın homozigotlarda bu oran 50-100 kat daha fazladır<sup>8</sup>. FVL mutasyonunun prevalansı sağlıklı Türk popülasyonunda %4,7-10,4 arasında değişmektedir<sup>9,10</sup>. FVL ve BH üzerindeki muhtemel bir ilişki özellikle tromboz ve göz tutulumu üzerine yoğunlaşmıştır<sup>4,6</sup>.

Çalışmamızın özelliği, geniş kapsamlı bir hasta serisinde ve sistemik tutulumu olan Behçet hastalarında FVL gen mutasyonu arasındaki ilişkiyi araştıran literatürdeki ilk çalışma olmasıdır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma grubu, 2000-2006 yılları arasında Dermatoloji Kliniği Behçet Polikliniği'ne başvuran, Uluslararası Çalışma Grubu<sup>11</sup> kriterlerine uygun olarak tanı almış, yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş, 106 BH'sı (51 kadın, 55 erkek; yaş aralığı 18-65) ve 71 kişilik sağlıklı kontrolden (35 kadın, 36 erkek; yaş aralığı 18-65) oluştu. Hastalarda oral aft, genital üser, eritema nodosum benzeri deri lezyonları, akneiform deri lezyonları, paterji pozitifliği, göz tutulumu, artrit, artalji, orşit-epididimit, gezici yüzeysel tromboflebit, derin ven trombozu, büyük damar tutulumu, nörolojik tutulum, gastrointestinal tutulum varlığı Behçet hastalığı ile ilgilenen klinisyenler tarafından araştırıldı. Kontrol grubu, Behçet hastalığı ve herhangi bir geçirilmiş tromboz öyküsü olmayan poliklinik hastalarından oluşturuldu. FVL gen

mutasyonunun varlığı polimeraz zincir reaksiyonu ile araştırıldı. Çalışma grubu araştırma hakkında bilgilendirildi. Çalışma, hastanemiz Etik Komitesi tarafından uygun bulundu. İstatistiksel analiz için "Student-t" ve "Chi square" testi kullanıldı. p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları sırasıyla 35,1±9,1 yıl ve 34,6±9,5 yıl idi. Çalışma grubu yaş ve cinsiyete göre eşleştirildiği için yaş (p=0,716) ve cinsiyete (p=0,877) göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Hastaların 22'sinde (%20,8) FVL gen mutasyonu pozitifken, sağlıklı kontrollerin 6'sında (%8,5) pozitif. Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında FVL gen mutasyonu sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,027).

Hastaların 45'inde (%42,4) sistemik tutulum (ST) varken, 61'inde (%57,5) ST yoktu. Yirmi beş hastada göz, 18 hastada eklem tutulumu, 13 hastada derin ven trombozu mevcuttu. Bir hastada göz, eklem, derin ven trombozu (DVT), nörobehçet ve enterobehçet birlikte saptandı. DVT'li hastaların hepsinde lokalizasyon bölgesi alt ekstremiteydi ve hastaların hepsi genç erkeklerdi (28-33 yaş). İlaveten, DVT'li hastaların 5'inde süperfisyal tromboflebit, 1 hastada sigmoid ve transver sinüs trombozu ve 2 hastada abdominal aort anevrizması da mevcuttu. ST (+) olan 12 (%26,7) hastada FVL gen mutasyonu pozitifken, ST (-) olan 10 (%16,4) hastada FVL gen mutasyonu pozitif. ST ve FVL pozitifliği açısından karşılaştırıldığında, 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,197). Behçet hastalarında FVL gen mutasyonu ve sistemik tutulum oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Faktör V Leiden gen mutasyonu ve ST (+) olanların 10'u erkek, 2'si kadındı. FVL mutasyonuna sahip hastalarda, en fazla DVT olmak üzere sırasıyla, göz, eklem tutulumu, nörobehçet ve enterobehçet saptandı. Tablo 2'de FVL gen mutasyonlu hastaların sistemik tutulum özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 1. FVL mutasyonu ve sistemik tutulum oranları

	Bütün hastalar	Sistemik tutulumu olan hastalar	Sistemik tutulumu olmayan hastalar	p
FV leiden gen mutasyonu (+)	22 (%20,8)	12 (%26,7)	10 (%16,4)	0,197
FV leiden gen mutasyonu (-)	84 (%79,2)	33 (%73,3)	51 (%83,6)	

Tablo 2. FVL mutasyonlu hastalarda demografik özellikler ve sistemik tutulum

Hasta no	Yaş	Sex	Derin ven trombozu	Göz tutulumu	Eklem tutulumu	Nörolojik tutulum	İntestinal tutulum
1	28	E	+	+	+	+	+
2	28	E	+	-	-	-	-
3	27	E	+	-	-	-	-
4	50	E	-	+	-	-	-
5	23	E	+	-	-	-	-
6	40	E	-	+	-	-	-
7	27	E	-	+	-	-	-
8	49	K	-	-	+	-	-
9	20	K	-	+	-	-	-
10	49	E	-	+	-	-	-
11	18	E	-	-	+	-	-
12	33	E	+	-	-	-	-

Derin ven trombozu (+) ve (-), göz tutulumu (+) ve (-) ve eklem tutulumu (+) ve (-) hastalar arasında da FVL pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Sırasıyla DVT, göz ve eklem tutulumları sayı, oran ve p değerleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

## Tartışma

Behçet hastalığı deri, göz, arterler, venler, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemi tutabilen multisistemik, inflamatuvar ve etyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır<sup>2,3</sup>. Son yıllarda etyopatogenezde FVL ve protrombin gen mutasyonu gibi prokoagulan mutasyonların varlığından söz edilmektedir<sup>12,13</sup>. Özellikle tromboz<sup>4,5,14</sup> ve göz<sup>6,15</sup> tutulumu olan BH ile FVL mutasyonunun ilişkisi bildirilmektedir. Trombozun kesin olarak mekanizması bilinmemektedir<sup>2</sup>. Endotelial disfonksiyon, fibrinoliziste bir azalma tanımlanmasına rağmen, tromboza yol açan spesifik bir moleküler defekt hastalarda saptanmamıştır<sup>8,16,17</sup>.

Behçet hastalığındaki trombozun patogenezinde FVL gen mutasyonunun rolü çelişkilidir<sup>9</sup>. Gül ve ark<sup>4</sup>. DVT'li Behçet hastalarının %37,5'inde, kontrol grubunun %10,3'ünde FVL gen mutasyonu saptamışlardır. Bazı çalışmalarda venöz trombozlu Behçet hastalarında FVL gen mutasyonunun tromboz gelişimine katkıda bulunucu rolü doğrulanırken<sup>5,14,18</sup>, bu tezin aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur<sup>19-24</sup>. Bizim çalışmamızda; istatistiksel anlamlılık saptamamıza rağmen DVT-FVL birlikteliği %38,5, sağlıklı kontrol grubunda ise oran %8,5 olup, ülkemizde yapılan diğer çalışmalara benzerdir<sup>4,21,24</sup>.

FVL mutasyonunun BH'da göz tutulumu için bir risk faktörü olduğu görülür<sup>6,15</sup>. Ancak destekleyen ve reddeden<sup>23,25</sup> çelişkili sonuçların göz tutulumlu hastalarda da dikkati çektiği görülür. Literatürde %32-40 oranlarında FVL birlikteliği ve göz tutulumundan söz edilmektedir<sup>6,15</sup>. Bizim çalışmamızda göz tutulumlu hastaların %24'ünde FVL gen mutasyonu mevcuttu.

Bizim bilgilerimize göre artrit ve FVL birlikteliğini araştıran bir çalışmada 4 artritli hastanın 2'sinde FVL gen mutasyonu mevcuttu<sup>26</sup>. Bu çalışma aynı zamanda FVL ve sistemik tutulum arasındaki ilişkiyi araştıran tek çalışma gibi gözükmektedir. Ancak küçük bir hasta serisinde çalışıldığı için ve sistemik manifestasyonların sayısı birkaç tane olduğundan bu çalışmayı yorumlamak güçtür.

Çalışmamızda genel olarak sistemik tutulumla FVL (+)'liği arasında bir ilişki saptanmadı. İlaveten, DVT (+) ve (-)'liği, göz tutulumu (+) ve (-)'liği, eklem tutulumu (+) ve (-)'liği ile FVL pozitifliği arasında da herhangi bir ilişki saptanmadı. Bu muhtemelen gruplar arasındaki sayısal eşitsizliğe bağlıydı (Tablo 3).

Tablo 3. FVL (+) ve (-) hastalarda, derin ven trombozu, göz ve eklem tutulumları sayı, % ve p değerleri				
Sistemik tutulum	FVL (-)	FVL (+)	Total	P
Derin ven trombozu (-)	76 (%81,7)	17 (%18,3)	93	0,093
Derin ven trombozu (+)	8 (%61,5)	5 (%38,5)	13	
Göz tutulumu (-)	65 (%80,2)	16 (%19,8)	81	0,647
Göz tutulumu (+)	19 (%76,0)	6 (%24,0)	25	
Eklem tutulumu (-)	69 (%78,4)	19 (%21,6)	88	0,457
Eklem tutulumu (+)	15 (%83,3)	3 (%16,7)	18	

Sistemik tutulumlu veya tutulumsuz tüm Behçet hastalarını kapsayan Türkiye kaynaklı çalışmalarda, BH ve FVL arasında bir ilişki olduğu dikkati çeker<sup>14,19</sup>. Ancak çeşitli batılı çalışmalarda böyle bir ilişki gösterilememiştir<sup>6,22,23</sup>. Bu durum muhtemelen etnik farklılığa bağlı olabilir.

Behçet hastalığı'nın protrombotik durumuna yol açan tek bir faktör yoktur. Bu nedenle hastalığın patogenezinde protein C, protein S, antitrombin III, selektin, homosistein, doku plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitörü, fibrinolizis molekülleri, von willebrand faktör ve faktör VIII, antikardiollipin antikorlar, protrombin gen mutasyonu ve faktör V Leiden gen mutasyonu gibi çok çeşitli hemostatik parametreler çalışılmıştır. Ancak bu hemostatik araştırmaların hiçbiri BH için spesifik bir laboratuvar bulgusu göstermez. Bu trombofilik faktörler vaskülitik hasar ve fonksiyon bozukluğuna katkı sağlamaları açısından önemlidirler<sup>12,27</sup>.

Sonuç olarak; Sayısal özellikleri açısından daha denk grupların oluşturulmasıyla, sistemik tutulum ve FVL pozitifliği arasındaki ilişkinin daha güvenilir bir şekilde ortaya çıkarılabileceğini düşünmekteyiz.

## Teşekkür

Faktör V Leiden gen mutasyonu tayini, Deneysel Tıp ve Araştırma Merkezi'nde çalışılmış olup, merkezin tüm çalışanlarına teşekkür ederiz.

## Kaynaklar

- Behçet H: Über rezidivierende Aphthosen durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. Dermatol Monatsschr Wochenschr 105: 1152-7.
- Sakane T, Takeno M, Suzuki N et al: Behçet's disease. N Engl J Med 1999;341:1284-91.
- Koç Y, Gullu I, Akpek G et al: Vascular involvement in Behçet's disease. J Rheumatol 1992;19:402-10.
- Gul A, Ozbek U, Ozturk C et al: Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behçet's disease. Br J Rheumatol 1996;35:1178-80.
- Mammo L, Daalan A, Bahabri S et al: Association of factor V Leiden with Behçet's disease. J Rheumatol 1997;24:2196-8.
- Verity DH, Vaughan R, Madanat W et al: Factor V Leiden mutation is associated with ocular involvement in Behçet disease. Am J Ophthalmol. 1999;128:352-6.
- Svensson PJ, Dhalback B: Resistance to activated prothrombin C as a basis for venous thrombosis. N Engl J Med 1994;330:517-22.
- Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP et al: High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). Blood 1995;85:1504-8.
- Akar N, Akar E, Dalgın G et al: Frequency of factor V (1691G\_A) mutation in Turkish population. Thromb Haemost 1997;78:1527-8.
- Vurkun M, Vural Ö, Demir M et al: The prevalence of activated protein C resistance and factor V Leiden in healthy population of Edirne. Turk J Haematol 2002;19:287-91.
- International Study Group for Behçet's disease. Evaluation of diagnostic ('Classification') criteria in Behçet's disease-towards internationally agreed criteria. Br J Rheumatol 1992;31:299-308.
- Gul A: Behçet's disease: an update on the pathogenesis. Clin Exp Rheumatol 2001;19:6-12.
- Fietta P: Behçet's disease: familial clustering and immunogenetics. Clin Exp Rheumatol. 2005;238:96-105.
- Oner AF, Gurgey A, Gurler A et al: Factor V Leiden mutation in patients with Behçet's disease. J Rheumatol 1998;25:496-8.
- Batioglu F, Atmaca LS, Karabulut HG et al: Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in ocular Behçet disease. Acta Ophthalmol Scand 2003;81:283-5.

16. Leiba M, Sidi Y, Gur H et al: Behçet's disease and thrombophilia. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1081-5.
17. Haznedaroglu IC, Ozcebe OI, Ozdemir O et al: Impaired haemostatic kinetics and endothelial function in Behçet's disease. *J Intern Med* 1996;240:181-7.
18. Gurgey A, Balta G, Boyvat A: Factor V leiden mutation and PAI-1 gene 4G/5G genotype in thrombotic patients with Behçet's disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14:121-4.
19. Toydemir PB, Elhan AH, Tutkun A et al: Effects of factor V gene G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T, and prothombin gene G20210A mutations on deep venous thrombogenesis in Behcet's disease. *J Rheumatol* 2000;27:2849-54.
20. Leiba M, Seligsohn U, Sidi Y et al: Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1445-9.
21. Ates A, Duzgun N, Ulu A et al: Factor V gene (1691A and 4070G) and prothrombin gene 20210A mutations in patients with Behçet's disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:157-63.
22. Espinosa G, Font J, Tassies D et al: Vascular involvement in Behçet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. *Am J Med* 2002;112:37-43.
23. Silingardi M, Salvarani C, Boiardi L et al: Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in Italian patients with Behcet's disease and deep vein thrombosis. *Arthritis Rheum* 2004;15:177-83.
24. Soy M, Tanriverdi K, Kocak R et al: Factor V leiden mutation in Behçet's disease. *Ann Med Sci* 2000;9:22-3.
25. Chen Y, Stanford MR, Wallace GR et al: Factor V Leiden mutation does not correlate with retinal vascular occlusion in white patients with Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1048-9.
26. Tursen U, Kaya TI, Eskandari G et al: Association of factor V leiden and prothrombin gene mutation with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* 2001;293:537-9.
27. Koşar A, Öztürk M, Haznedaroğlu CI: Hemostatic parameters in Behçet's disease: a reappraisal. *Rheumatol Int* 2002;22:9-15.