



T.C.  
S.B. ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
DERMATOLOĞİ KLİNİĞİ  
Klinik Őefi Dr.Fatma Eskioglu

BEHÇET HASTALIĞINDA ORTALAMA TROMBOSİT  
HACMİ DÜZEYİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice Artık

ANKARA

2009





**T.C.  
S.B. ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
DERMATOLOĞİ KLİNİĞİ**

**BEHÇET HASTALIĞINDA ORTALAMA TROMBOSİT  
HACMİ DÜZEYİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hatice Artık**

**Tez Danışmanı  
Dr. Filiz Canpolat**

**ANKARA**

**2009**

T.C. Sağlık Bakanlığı'na;

Bu çalışma jürimiz tarafından, uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: .....

( Ünvanı, Adı Soyadı) (Kurum)

Üye :.....

( Ünvanı, Adı Soyadı) (Kurum)

Üye :.....

( Ünvanı, Adı Soyadı) (Kurum)

Üye :.....

( Ünvanı, Adı Soyadı) (Kurum)

Üye :.....

( Ünvanı, Adı Soyadı) (Kurum)

Üye :.....

( Ünvanı, Adı Soyadı) (Kurum)

Bu tez, Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve ..... kararıyla kabul edilmiştir

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocam Dr. Fatma Eskiöğlü'na, Őef yardımcımız Dr. Rüstem Őaşmaz'a, yardım ve desteğini her zaman hissettiğim tez danışmanım Dr. Filiz Canpolat'a, birlikte çalıştığım uzman ve asistan arkadaşlarıma, servisimizin hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
GRAFİKLER DİZİNİ	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. BEHÇET HASTALIĞI	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2.Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyopatogenez	5
2.1.3.1.Genetik ve HLA Tiplemesi	5
2.1.3.2.İnfeksiyöz Ajanlar, Isı Şoku Proteinleri ve $\alpha\beta$ - Kristalin	6
2.1.3.2.1.HSV	7
2.1.3.2.2.Streptokokkus Türleri	7
2.1.3.2.3.Isı Şoku Proteinleri ve $\gamma\delta$ +T lenfositler	8
2.1.3.2.4. $\alpha\beta$ -Kristalin	9
2.1.3.3. Self Antijenler	9
2.1.3.4. Hücresel ve Humoral İmmünoloji	9
2.1.3.4.2.AdenozinDeaminaz (ADA)	10
2.1.3.5.İmmünglobülinler,İmmün Kompleksler ve Antikardiolipinler	10
2.1.3.6. Nötrofiller, Monositler ve Komplemanlar (C3-C9)	11
2.1.3.7. Endotel Hücreleri, Nitrik Oksit ve İlişkili Yeni İnflamatuar Moleküller	11
2.1.3.8. Oksidatif stres, Antioksidatif Savunma ve Eser Elementler	13
2.1.3.9. Koagülasyon ve Fibrinolizis	13
2.1.3.9.1. Hiperhomosisteinemi	15
2.1.4. Behçet Hastalığı Kliniği	17
2.1.4.1. Oral Mukoza Ülserleri	17
2.1.4.2. Genital Ülserler	19
2.1.4.3. Deri Belirtileri	20

2.1.4 .3.1. PapülopüstülerLezyonlar	20
2.1.4.3.2. Eritema Nodozum Benzeri Lezyonlar	21
2.1.4.3.3. Yüzeysel Tromboflebit	21
2.1.4.3.4. Ekstragenital Ülser	22
2.1.4.3.5. Paterji Reaksiyonu	22
2.1.4.3.6. Diğer Deri Belirtileri	24
2.1.4.4. Göz Tutulumu	24
2.1.4.5. Eklem Tutulumu	25
2.1.4.6. Gastrointestinal Tutulum	25
2.1.4.7. Nörolojik Tutulum	25
2.1.4.8. Kardiyovasküler Tutulum	26
2.1.4.9. Pulmoner Tutulum	27
2.1.4.10. Diğer Organ Tutulumları	28
2.1.5. Juvenil Behçet Hastalığı	28
2.1.6. Gebelikte Behçet Hastalığı	29
2.1.7. Histopatoloji	29
2.1.8. Laboratuar Bulguları	30
2.1.9. Tanı	30
2.1.10. Prognoz	32
2.1.11. Tedavi	32
2.1.11.1.2. Mukokütanöz Belirtilerin Sistemik Tedavisi	34
2.1.11.2.3 Diğer Belirtilerin Tedavisi	37
2.2 Ortalama Trombosit Hacmi (OTH)	39
3.GEREÇ ve YÖNTEM	42
3.1 Ortalama Trombosit Hacmi (OTH)	43
3.2 Kullanılan İstatistiksel Yöntemler	43
4.BULGULAR	44
5.TARTIŞMA	51
6.SONUÇLAR	57
7.ÖZET	58
8.ABSTRACT	59
9.KAYNAKLAR	60
10. ÖZGEÇMİŞ	74

## KISALTMALAR

<b>BH</b>	:Behçet Hastalığı
<b>TNF</b>	:Tümör nekrozis faktör
<b>IL</b>	:İnterlökin
<b>ICAM</b>	:İntersellüler adezyon molekülü
<b>MEFV</b>	:Ailesel Akdeniz ateşi geni
<b>HSV</b>	:Herpes simplex virus
<b>PUVA</b>	:Psoralen ve ultraviyole A
<b>UVB</b>	:Ultraviyole B
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	:Hidrojen peroksit
<b>İŞP</b>	:Isı şok proteini
<b>ADA</b>	:Adenozin deaminaz
<b>AECA</b>	:Antiendotel hücre antikorları
<b>GM-CSF</b>	:Granülosit makrofaj koloni stimüle eden faktör
<b>NO</b>	:Nitrik oksit
<b>VEGF</b>	:Vasküler endotelial büyüme faktörü
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	:Süperoksit anyon
<b>PG I<sub>2</sub></b>	:Prostosiklin
<b>ROS</b>	:Reaktif oksijen türleri
<b>TAT</b>	:Trombin-antitrombin III kompleks
<b>PAP</b>	:Plazmin/ $\alpha$ 2-antiplazmin
<b>Vwf</b>	:von Willebrand faktör
<b>ET-1</b>	:Endotelin-1
<b>TAFI</b>	:Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor
<b>Hms</b>	:Homosistein
<b>RAS</b>	:Rekürren aftöz stomatit
<b>ESH</b>	:Eritrosit sedimantasyon hızı
<b>CRP</b>	:C-reaktif protein
<b>DVT</b>	:Derin ven trombozu
<b>OTH</b>	:Ortalama trombosit hacmi
<b>AMİ</b>	:Akut miyokard infarktüsü,
<b>GİA</b>	:Geçici iskemik atak
<b>PE</b>	:Preeklamsi

<b>HRT</b>	:Hormon replasman tedavisi
<b>KAH</b>	:Koroner arter hastalığı
<b>DİK</b>	:Dissemine intravasküler koagülasyon
<b>FeEA</b>	:Demir eksikliği anemisi
<b>ITP</b>	:İdiyopatik trombositopenik purpura

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo No</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo-1:</b> Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri	31
<b>Tablo-2:</b> Ortalama Trombosit Hacmini Etkileyen Durumlar	41
<b>Tablo-3:</b> Çalışma Grubu Seçimi	43
<b>Tablo-4:</b> Hasta ve kontrol grubunun OTH ve PLT değerinin karşılaştırılması	46
<b>Tablo-5:</b> Aktif ve İnaktif Behçet sendromu hastalarının OTH, PLT değerinin karşılaştırılması	46
<b>Tablo-6:</b> Behçet sendromu hastaları ve kontrol grubunun klinik ve demografik verileri	47

## GRAFİK LİSTESİ

<b>Grafik No</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Grafik-1:</b> Hasta grubu ile kontrol grubunun OTH değerleri	48
<b>Grafik-2:</b> Vasküler tutulumu olan ve olmayan Behçet sendromu hastalarındaki OTH değerleri	49
<b>Grafik-3:</b> Aktif ve inaktif Behçet sendromu hastalarındaki OTH değerleri	50

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

İlk kez 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından tanımlanan Behçet hastalığı, tekrarlayan oral ve genital ülserasyon, deri lezyonları ve üveit ile karakterize kronik, multisistem bir hastalıktır (1). Günümüzde, hastalığın bu bulgularına ek olarak çok sayıda klinik belirtilerinin bulunduğu, dermatolojik, vasküler, nörolojik, lokomotor, intestinal, ürogenital ve kardiyopulmoner semptomların eşlik edebildiği multisistemik kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Vasküler tutulum Behçet hastalığının majör komplikasyonlarından birisidir ve hastaların %30' unda görülmektedir. Behçet sendromundaki vasküler hastalığın altında yatan mekanizmanın etyolojisi iyi bilinmemektedir (2).

Hastalık tüm yaştaki bireyleri özellikle 20-30 yaş arasındaki kadın ve erkekleri eşit olarak etkilemekle birlikte, göz ve sinir sistemi gibi diğer vital organ tutulumlarına benzer şekilde, damar lezyonları erkeklerde çok daha sık görülmektedir (1,3). Hastalığın prevalansı Türkiye, Ortadoğu ve Japonya'da diğer ülkelere nazaran daha yüksektir.

Behçet hastalığı (BH) her cins ve büyüklükteki damarı etkileyebilen sistemik bir vaskülitir. Ven ve arterlerde görülen büyük damar lezyonları dışında Behçet hastalığının pek çok manifestasyonunun küçük damar vaskülitine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (2). Behçet hastalığında genel olarak damar tutulumu %25-43 oranında görülmekte olup prognozu belirleyen önemli bulgulardan biridir. Venöz tutulum arter lezyonlarından daha sık (%20-40) görülür (4). Behçet hastalığında damar tutulumu en sık olarak hastalığın ilk iki yılında, 30 yaşın altında ve erkeklerde görülmektedir (4,5).

En sık görülen damar lezyonu yüzeysel tromboflebitir. Bununla birlikte, en çok alt ekstremiteler olmak üzere ekstremitte venlerinde, toraks ve karın boşluğundaki büyük venlerde ve intrakranyal sinüslerde de trombotik tıkanmalar görülebilir. Büyük damarlar vasa vasorumların vaskülitisi ile hastalıktan etkilenebilirler. Vasküler zedelenmeyle birlikte artmış koagülabilité de hastalığın

özelliklerindedir. Arter lezyonları ise anevrizmalar ve trombotik oklüzyonlarla karakterizedir (6).

Behçet hastalığı, kronik alevlenme ve iyilik dönemleri ile hem arteriyel hem de venöz sistemde çok değişik çapta ve yerleşimde damar tutulumu gösteren ve özellikle venöz tromboz eğilimi ile seyreden ancak tipik histopatolojik özelliği tanımlanamayan bir sistemik vaskülit olarak kabul edilmektedir (2,4).

Ortalama trombosit hacmi (OTH), trombositlerin aktivitesini, stimülasyonunu ve üretkenliğini gösteren bir parametredir. Akut vasküler olaylarda OTH'nin önemini ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan en iyi bilinenleri AMİ (7-11), akut serebral inme (12,13), geçici iskemik ataktır (14). OTH ölçümünün yapılması basit, zaman gerektirmeyen ve ucuz bir tetkiktir. Behçet hastalığı olanlarda da arteriyel ve/veya venöz tromboz riski artmıştır.

Biz de diğer vasküler olaylarda OTH 'nin önemini ortaya koyan çalışmalardan yola çıkarak Behçet hastalığındaki ortalama trombosit hacmini sağlıklı kontrol grubundaki ortalama trombosit hacmi ile ve de romatoid artrit, ankilozan spondilit, ailevi Akdeniz ateşi gibi inflamatuvar hastalıklarda öne sürüldüğü üzere OTH'nin inflamatuvar bir belirteç olup olamayacağını aktif ve inaktif Behçet hastalığındaki ortalama trombosit hacimlerini kıyaslayarak belirlemeye çalıştık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Behçet Hastalığı

#### 2.1.1. Tarihçe

Ağızda ve genital bölgede tekrarlayan aftlar, hipopiyonlu iridosiklit ile karakterize olan BH, ilk kez 1937 yılında Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır (15-20).

Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet bu tabloyu ayrı bir hastalık olarak bildiren ilk hekimdir. Hulusi Behçet'in hastalığı tanımlayan yayınına temel olan gözlem ve incelemeleri 1924'de başlamıştır. Bu görüşü 1947 yılında Cenevre'de yapılan Uluslararası Dermatoloji Kongresi'nde onaylanmıştır. Bu tarihten itibaren tüm dünyada hastalık 'Üçlü semptom kompleksi', 'Triad' gibi isimler yerine 'Behçet Sendromu', 'Morbus Behçet' ya da çoğunlukla 'Behçet Hastalığı' olarak kabul edilmiştir. Hulusi Behçet'in hastalığı tanımlamasından sonraki dönemde diğer araştırmacıların katkıları ile Uluslararası Behçet Hastalığı Grubu oluşturularak tanı kriterleri belirlenmiştir. Her iki yılda bir ulusal ve uluslararası Behçet hastalığı konferansları düzenlenmektedir (21).

#### 2.1.2.Epidemiyoloji

Tüm dünyada ve hemen hemen her ırkta görülebilen BH, kuzey yarım kürede ve dikkat çekici bir şekilde tarihi 'İpek Yolu' üzerinde bulunan ülkelerde oldukça sık görülmektedir. Orta Doğu (İran, Türkiye) ve Uzak Doğu (Japonya, Çin, Kore) ülkeleri hastalığın en sık görüldüğü ülkelerdir (18).

Behçet hastalığı tanısı genellikle üçüncü dekatta konulmakta ve yapılan çalışmalarda tanı anındaki yaş ortalaması 20'li yaşların ikinci yarısı ile 30'lu yaşların ilk yarısı arasında değişmektedir (19,20). Başlangıç yaşı Türkiye ve Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde 30'un altındadır (22). BH ile ilgili çalışmalar ortalama 28 yaş civarında genç erişkinlerde görüldüğünü göstermektedir (23).

Behçet hastalığının ileri yaşlarda ortaya çıkması nadirdir (20). Behçet hastalığının erkeklerde daha sık olduğu bilinirken, yapılan son çalışmalarda hastalığın kadınlarda da erkeklere benzer sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir (24,25). Ancak bölgesel farklılıklar cinsiyet dağılımını anlamlı olarak etkilemektedir. Türkiye'den yapılan bir çalışmada erkek/kadın oranı 1,03 olarak bulunmuştur (23).

Behçet hastalığında cinsiyet, klinik bulgular ve prognozu etkilemektedir (22,23). Erkek olgularda papülopüstüler lezyonlar, göz bulguları ve vasküler lezyonlar daha alevli seyrederken, kadın olgularda genital ülser ve eritema nodozum daha sık gözlenmektedir (26). BH'de, erken yaşta hastalık başlangıcı ve erkek cinsiyetin daha şiddetli hastalık seyri ile ilişkili olduğu ve hastalıkla ilişkili mortalite ve morbiditenin genç erişkin erkeklerde belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (27,28).

Behçet hastalığı prevalansının en yüksek olduğu ülke Türkiye'dir (16,19). Türkiye'de görülme sıklığına yakın olan ülkelerin başında İran ve ardından Kore ve Japonya gelmektedir. Etnik köken ya da genetik faktörler dışında, çevresel faktörler de BH sıklığını etkilemektedir (20). Aynı ülkeden bildirilen, ancak etnik kökenleri değişik gruplarda, hastalık sıklığının farklı oluşu, çevresel faktörlerin sorumlu tek neden olmadığını ve genetik faktörlerin rolünü göstermektedir (22).

Etnik ve çevresel faktörler, BH'nin prevalansını etkilediği gibi, klinik bulguları ve prognozu da etkilemektedir. BH'de oral aft sıklığı bölgesel olarak çok farklılık göstermemekte ve olgularda %96-100 oranında saptanmaktadır.

Bölgesel farklılıklar hastalığın şiddetini de etkilemektedir. Türkiye'den bildirilen çalışmalarda paterji pozitifliği %42-83 arasında değişmekte iken güncel bir çalışmada bu oran sadece %8 olarak bildirilmiş ve tedavi olmamış olgularda paterji pozitiflik oranının tedavi olanlardan daha yüksek olduğu belirtilmiştir (29).

### 2.1.3. Etyopatogenez

Behçet hastalığının etyopatogenezi henüz kesin olarak ortaya konamamıştır (30). Hastalığın aralıklı seyreden doğası ve tedaviye cevabın sürekli olmaması altta yatan etyolojiyi tanımlamada zorluk yaratmaktadır (15,17,31). Günümüzde genetik olarak bu hastalığa duyarlı bir bireyde, uygun çevresel faktörlerin etkisiyle immün sistemin tetiklendiği ve bu süreçte endotel harabiyetinin oluştuğu ve BH'nin klinik bulgularının ortaya çıktığı kabul edilmektedir (20,32).

#### 2.1.3.1. Genetik ve HLA Tiplemesi

Behçet hastalığının özel bir coğrafi dağılım göstermesi, sınıf I HLA antijen ile birlikteliği ve ailesel birikimin olması (birinci derece akrabalar arasında birden fazla Behçet hastasının görülebilmesi) BH'nin patogenezinde genetik faktörlerin rol oynadığı hipotezini desteklemektedir (6, 28). BH Akdeniz'den Japonya'ya uzanan tarihi 'İpek Yolu' üzerinde yer alan ülkelerde yüksek prevalansa ve ailesel birikime sahip bir hastalıktır (20,33,34,35). Ayrıca kardeşlerde görülme risk oranı %11,4-52,5 olarak bulunmuş ve bu yüksek oranın güçlü bir genetik yatkınlığı desteklediği belirtilmiştir (28). BH'de, sonraki kuşaklarda daha erken yaşlarda ortaya çıkma ve/veya daha şiddetli seyretme özelliği de (genetic anticipation) vardır (20,36).

Major histokompatibilite kompleksi (MHC) 6. kromozomun kısa kolunda yer alır ve T hücrelerine antijen sunumunda görevli çok sayıda HLA'nın kodlanmasından sorumludur (34). İlk kez Japonya'dan Ohno, histokompatibilite antijeni sınıf I HLA-B5 ile BH arasındaki genetik ilişkiyi bildirmiş ve HLA-B5'in BH'ye neden olma rölatif riskinin 5 kat fazla olduğunu belirtmiştir (37). HLA-B5 lokusu HLA-B51 ve HLA-B52 alellerinden oluşmaktadır ve BH ile ilişkili olan alel HLA-B51 ya da HLA-B51'in major alt tipi olan HLA-B5101 alelidir (37,38). HLA-B51 antijeni etnik gruplar arasında fark olmakla birlikte, sağlıklı bireylerde yaklaşık %20 oranında bulunmaktadır (34). Tümör nekrozis faktör (TNF)- $\alpha$  çeşitli inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rolü gösterilmiş olan önemli bir proinflamatuvar sitokindir. BH'de hem fonksiyonel hem de pozisyonel aday gen

gösterilen TNF, HLA-B'ye yakın, HLA kompleksinin sınıf III bölgesinde kodlanmaktadır (34). Ayrıca BH ile TNF promoter alel TNF-1031C arasında güçlü bir ilişki tanımlanmış ve TNF haplotiplerinden TNFH2 ve TNFH5'in BH ile ilişkili olarak promoter polimorfizm TNF-1031C'yi taşıdıkları bildirilmiştir (15,34).

Faktör V geni 1. kromozom üzerinde yer almaktadır . Faktör V Leiden mutasyonu pıhtılaşma sisteminin en sık kalıtsal anomali olarak kabul edilmektedir (34,39). Faktör V Leiden mutasyonu idiyopatik sistemik venöz tromboz için bir risk faktörüdür ve %40'dan fazla sistemik venöz tromboz görülen BH ile de ilişkilidir (39).

Behçet hastalığının gelişimi için predispoze faktörler olabilen interlökin (IL)-1 genleri, intersellüler adezyon molekülü (ICAM)-1 geni, endotel nitrik oksit sentetaz geni, killer inhibitör reseptör geni ve ailesel Akdeniz ateşi geni (MEFV) içeren daha yeni genetik araştırmalarda HLA dışı diğer aday genlerde polimorfik varyasyonlar gösterilmiştir (15,34,39).

### 2.1.3.2. İnfeksiyöz Ajanlar, Isı Şoku Proteinleri ve $\alpha\beta$ -Kristalin

Behçet hastalığında bugüne kadar sadece vertikal geçiş görülürken horizontal bir geçiş gösterilememesi hastalığın infeksiyöz bulaşıcı bir hastalık olmadığını ortaya koymaktadır (30,33). Bunun yanında tüm hastalıklarda olduğu gibi, BH'nin tetiklenme ve gelişmesinde de çevresel faktör olarak infeksiyöz ajanlar sorumlu tutulmuştur (20). BH'de etiolojide anekdotal olarak suçlanan infeksiyöz ajanlar arasında parvovirüs B19, *Streptococcus spp.* (örneğin *S. sanguis*, *S. fecalis*, *S. pyogenes*, *S. salivarius*), mikobakteriler, *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, human Herpes simplex virus (HSV)-6 ve hepatit A, B, C ve E virüsleri bulunmaktadır (15,16,21). İnfeksiyöz ajanların BH'nin patogeneğinde rol aldığı histopatolojik ve istatistiksel olarak gösterilmesine rağmen bu infeksiyöz ajanlardan hiçbiri BH nedeni olarak izole edilmemiş ve kanıtlanmamıştır (15,17). Son yıllarda, BH serumlarında mikoplazma fermentazın lipoproteini olan MALP-404 saptanmıştır. MALP-404'ün, HLAB51 ile aynı peptid motifini taşıması ve mikoplazmaların mukozal infeksiyonlara sebep olması nedeniyle bu bakterinin de

patogenezde rol alabileceği ileri sürülmüştür (20,30). Yakın zamanda anti-Saccharomyces cerevisiae antikoru BH için yeni bir serolojik markır olarak belirtilmiş ancak bu bulgunun klinik anlamlılığının belirsiz olduğu ifade edilmiştir (15).

#### **2.1.3.2.1. HSV**

Herpetiform ülserler sık görülmemesine rağmen (HSV) BH ile ilişkili olası tek virüs olarak kabul edilmektedir (15,40). HSV ile inoküle edilmiş farelerde genital ülserler ve deri ve göz lezyonları ile BH'ye benzer semptomlar gözlenmiştir. Bundan dolayı, bu virüs oral ve genital ülserlerin benzerliğinden dolayı BH'nin patogenezinde ilişkili olarak gösterilmektedir. Bunun yanında randomize klinik çalışmalar asiklovirin Behçet hastalığı olanlarda orogenital ülserlere etkili olmadığını göstermiştir (15). Bugün için genel görüş BH'nin direk olarak HSV-1 infeksiyonu sonucunda ortaya çıkan bir hastalık olmadığı ancak viral antijenlerin etkisiyle oluşan immün disregülasyona bağlı olabileceği yönündedir (33).

#### **2.1.3.2.2. Streptokokkus Türleri**

Behçet hastalığı olanların %70'inde oral aftöz lezyonların ilk bulgu olması oral mikrobiyal floranın patogenez ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Streptokok tonsilliti ve diş tedavisinden sonra oral aftlarda artış görülmesi, oral florada bazı atipik streptokok türlerinin baskın olması, kolşisinle kombine benzatin penisilin ile antibakteriyel tedavinin faydalı olması ve streptokokkal deri testlerine karşı hipersensitivite gibi klinik gözlemler BH'de streptokokların rolüne işaret etmektedir (15-18,20,33,40,41). Streptokokların 4 farklı türünün (S. sanguis, S. pyogenes, S. faecalis, S. salivarius) BH'nin etiyolojisinde rol oynadıkları düşünülmektedir (31). Streptokoklar dışında Escherichia coli ve Staphylococcus aureus'un da Behçet hastalığı olanların lenfositlerinden IL-6 ve IFN- $\gamma$  sekresyonunda artışa neden oldukları bildirilmiştir (33,40).

### 2.1.3.2.3. Isı Şoku Proteinleri ve $\gamma\delta$ + T lenfositler

Stres proteinleri olarak da adlandırılan ısı şoku proteini (IŞP), tüm prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde bulunan ve infeksiyon, travma, ısı, PUVA, UVB, hipoksi, ağır metal iyonları, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, nitrogen mustard, soğuk ve sitotoksik prostoglandinler tarafından indüklenebilen stresle ilişkili immünreaktif proteinlerdir (15,20,33). IŞP'lerin hücre içi proteinlerin parçalanmasına neden olan durumlarda ortaya çıkan artıkların temizlenmesinde çöpçü rolleri bulunmaktadır (37,40). IŞP'ler BH'nin patogenezinde suçlanan streptokok ve mikobakteriler gibi mikroorganizmalar ile ortak antijenik epitoplara sahiptirler (20,33,34). Başta mikobakterilerde gösterilmiş olan 65-kDa IŞP Gr(-) ve Gr(+) bakterilerde bulunan yaygın bir antijendir (33).

BH'nin etyopatogenezinde suçlanan bazı streptokokların 65-kDa IŞP içerdiğinin belirlenmesi, Behçet hastalığı olanların serumlarında mikrobiyal 65-kDa IŞP'ye karşı IgG ve IgA tipi antikorların gösterilmesi ve ayrıca mikrobiyal 65-kDa IŞP ile insan mitokondriyal 60-kDa IŞP arasında çapraz reaksiyonun saptanması, IŞP'lerin BH'nin patogenezinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir (33,39). Mikrobiyal 65-kDa IŞP ile insan mitokondriyal 60-kDa IŞP arasındaki (%50'den fazla dizilim homolojisi ile) büyük yapısal benzerlikten dolayı bakteriyel IŞP'ye cevap veren T hücrelerinin çapraz reaktivite mekanizmaları ile otoreaktif T hücrelerini stimüle ettiği düşünülmektedir (15,33,41). Ayrıca, mikrobiyal IŞP-65'den ve onların insanlara ait aynı özellikleri gösteren mitokondriyal IŞP-60'dan derive edilen peptidlerin Behçet hastalığı olanlarda lenfoproliferatif cevabı uyardığı gösterilmiş ve bu peptidlerin spesifik olarak  $\gamma\delta$ +T hücrelerinde belirgin proliferatif yanıtı neden oldukları belirtilmiştir (15,33,34). Günümüzde bu bulgular doğrultusunda mikrobiyal ve insan IŞP'leri arasındaki çapraz reaksiyonun, infeksiyon ile otoimmünite arasındaki bağlantıyı sağladığı düşünülmektedir (20, 30,34).

BH'de IŞP'lerin rol oynadığını düşündüren diğer bulgu ise IŞP'lerin başlıca deri, akciğer ve bağırsakta yerleşik olarak bulunan  $\gamma\delta$ +T lenfositlerde proliferasyona neden olmalarıdır (10,33).

#### **2.1.3.2.4. $\alpha\beta$ -Kristalin**

$\alpha\beta$ -kristalin omurgalılarda beyin, lens, çizgili kas ve böbrek gibi çeşitli dokulardan salgılanan küçük bir stres proteindir. Nörolojik tutulumu olan Behçet hastalarında, vasküler hastalıktan çok parankimal tutulumu gösteren  $\alpha\beta$ -kristaline karşı serum ve serebrospinal sıvıda IgG antikor cevaplarında artış gösterilmiştir (15,34,40).

#### **2.1.3.3. Self Antijenler**

Retinal-S antijeni protein yapıda olup üveit ile ilgili en potent otoantijendir. İnsanda immünopatojenik olduğu bulunmuştur ve belirli üveit formlarına neden olmaktadır (15,34,40).

#### **2.1.3.4. Hücresel ve Humoral İmmünoloji**

Behçet hastalığı olanların periferik kanında hücresel immünite aktivitesinde artış olmasına rağmen neonatal Behçet olgu raporları da humoral faktörlerin rolüne işaret etmektedir (15). BH'de hem periferik kanda hem de doku örneklerinde T hücre aktivasyonu gözlenmektedir (40). HLA-B51'in bağladığı antijeni yalnızca sitotoksik T hücrelerine (naif T hücrelerine değil) sunabilmesi, BH'de  $\gamma\delta$ +T hücrelerinin artması, Th1 sitokin sunumunun hastalık aktivitesi ile ilişkili olması, ayrıca T hücrelerinin çeşitli viral ve bakteriyel antijenlere aşırı duyarlı olması, Paterji reaksiyonunun geç döneminde T hücresinden zengin infiltrasyon izlenmesi ve siklosporin-A gibi T lenfosit fonksiyonlarını baskılayan ilaçların BH üveitinde etkili olması BH'nin patogenezinde T lenfositte bağlı immün yanıtın önemli olduğunu göstermektedir (20,34).

#### **2.1.3.4.2. Adenozin Deaminaz (ADA)**

Adenozin deaminaz, pürin katabolizmasının sitoplazmik bir enzimidir. ADA'nın biyolojik aktivitesi özellikle T hücrelerinde saptanmış ve lenfosit proliferasyon, maturasyon ve diferansiyasyonu için gerekli bir enzim olduğu belirtilmiştir. ADA düzeyinin T lenfositlerin aktivasyonu ve proliferasyonu ile karakterize inflamatuvar hastalıklarda arttığı bilinmektedir. ADA enzim aktivitesinin Behçet hastalığı olanlarda özellikle hastalığın şiddetinin arttığı dönemde arttığı bildirilmiştir (15).

#### **2.1.3.5. İmmünglobülinler, İmmün Kompleksler ve Antikardiolipinler**

Behçet hastalığında, özellikle hastalığın şiddetlendiği dönemlerde, oral mukozal antijenlere karşı gösterilen ve dolaşımda bulunan immün kompleks cevap (genellikle antijen antikor kompleksleri) ile birlikte hücre aracılı sitotoksosite artışı hem Th1 hem de Th2 tip immün reaksiyonun varlığını desteklemektedir (15). Bu immünkompleksler, inflamasyon bölgesine bazı immün hücrelerin toplanması ile hastalığı tetikleyen başlıca faktörler olabilir ve Behçet hastalarının %44-60'ının serumunda IgG, IgM ve IgA tipi immünkompleksler mevcuttur (15,33).

Putatif (varsayılan) birkaç otoantijene, kostimülatuar moleküllere, oksidize düşük dansiteli lipoproteine, killer immünglobülin benzeri reseptörlere ve tropomyozine immünoinflamatuvar bir cevap ve bundan dolayı, nonlitik AECA (antiendotel hücre antikorları), antilenfosit antikorlar ve antikardiolipin antikorlar (özellikle IgA ve IgM izotipleri) BH'nin seyrine katılmaktadır. Bununla birlikte, retinal vaskülit ile antikardiolipin antikorları arasında bir ilişki bulunmasına karşın antifosfolipid antikorların varlığı ile vasküler komplikasyonlar arasında herhangi bir ilişki bulunmamaktadır. Behçet hastalığı olanların serumlarında antiendotel hücre antikorları (AECA) farklı çalışmalarda değişik oranlarda (%18,1, %29, %50) pozitif bulunmuştur ve bu antikorların hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (33). Endotel hücreleri üzerinde bulunan intersellüler adezyon

molekülü-1 (ICAM-1)'in ekspresyonunu artıran AECA genellikle hem vasküler hem de nonvasküler BH'de mevcuttur (15,40).

#### **2.1.3.6. Nötrofiller, Monositler ve Komplemanlar (C3-C9)**

Behçet hastalığının seyrinde lenfosit ve nötrofil gruplarında genel bir bozukluk vardır ve kutanöz ve oküler lezyonlara infiltrasyon ile birlikte periferik beyaz kan hücre sayısında artış, aktive monositler ve PMNL motilitesinde artış ile karakterizedir. Ayrıca C3, C4, C5, IgA, haptoglobülin ve orosomukoid gibi dolaşımda bulunan proteinler artmıştır (15).

Behçet hastalığında aktif olan monositler, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  ve granülosit makrofaj koloni stimüle eden faktör (GM-CSF) gibi bazı proinflamatuvar sitokinleri üretirler ve olasılıkla başlıca nötrofiller yoluyla doku hasarına neden olan bu sitokinler, endotel hücreleri ile etkileşime girerek PMNL aktivasyonuna katkıda bulunurlar. BH'de bu sitokinler vasküler geçirgenliği artırarak, nötrofil kemotaksisine neden olarak ve akut faz proteinlerini stimüle ederek hastalık patogenezinde rol oynayabilirler (15,33).

Behçet hastalığında gösterilen immünolojik bozukluklardan biri de nötrofil hiperaktivasyonudur. Behçet hastalığı olanlarda nötrofillerin kemotaksis, fagositoz, süperoksit salınımı ve miyeloperoksidaz ekspresyonu gibi fonksiyonlarında ve CD11a, CD10 ve CD14 gibi aktivasyon markırlarında artış gösterilmiştir (15,33,34,42). Nötrofillerin aktivasyonundaki artış hastalarda saptanan doku hasarından sorumlu tutulmaktadır (33).

#### **2.1.3.7. Endotel Hücreleri, Nitrik Oksit ve İlişkili Yeni İnflamatuvar Moleküller**

Behçet hastalığında tüm tip ve ebatlarda vasküler tutulum gözlenmesine rağmen venöz tutulum (%40) hastalığın belirgin özelliğidir ve BH başlıca venöz tutulum ve tromboza eğilim ile diğer vaskülitlerden ayrılmaktadır (34,38,39,43). BH'deki vasküler tutulum ve trombozun temelinde endotel incinmesi ve endotel

işlev bozuklukları bulunur ve BH endotel hücre disfonksiyonu ile karakterizedir (15,20,31,44). Endotel hücre disfonksiyonu vasküler geçirgenlik, lökosit migrasyonu ve trombozda önemli rol oynamaktadır (33). Prostatiklin üretiminin bozukluğu, endotel kaynaklı von Willebrand faktör, trombomodulin ve E-selektin serum düzeylerinin yüksekliği ve fibrinolitik sistem anormallikleri, BH'deki endotel disfonksiyonunun başlıca kanıtlarıdır (20,34,42).

Endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak da bilinen nitrik oksit (NO) vücutta en çok bulunan bir serbest oksijen radikalidir ve sitokinler, INF- $\gamma$ , lipopolisakkaritler ve endotoksin gibi immünolojik, infeksiyöz ve inflamatuvar stimuluslar ile endotel hücreleri tarafından üretilmektedir (15,31,45). NO immünite ve inflamasyonun önemli bir mediyatörüdür ve trombosit adezyonunun inhibisyonu ve endotelial vazorelaksasyon önemli fonksiyonlarıdır (40). Günümüzde, BH'nin seyrinde NO'nun rolünü destekleyen kanıtlar artmaktadır. Behçet hastalığı olanlarda serum, eritrosit, hümor aköz ve sinoviyal NO konsantrasyonlarında artış ve bu artışın hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (31, 45-47).

Yakın zamanda BH'nin seyrinde ilişkisi gösterilmiş olan çeşitli moleküller ile serum NO düzeyindeki artış açıklanabilir. İlki, BH'de yüksek düzeyde bulunan homosisteindir ve endotel hücrelerinden NO sentezini artırır, serbest oksijen radikalleri ile kemoatraktantların ekspresyonunu indükler ve IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  için güçlü bir indükleyicidir. İkincisi, diğer endotele spesifik sitokin olan, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'dür ve makrofajlar, aktive insan nötrofilleri, monositler ve vasküler endotelial hücreler tarafından üretilir. VEGF sistemik ve retinal vasküler endotel hücreleri üzerinde lokalize olan reseptörleri ile anjiogenez, endotele bağlı vazodilatasyon ve NO üretimini kuvvetli olarak stimüle eder. İnflamasyon ve proinflamatuvar sitokinler VEGF ekspresyonunu indükler ve büyük miktarda NO üretimini ve lökosit mobilizasyonunu indükleyen VEGF endotel hücrelerinde NO sentaz ekspresyonunu upregüle eder(15,45).

Son olarak, yakın zamanda klonlanmış ob (obese) geninin bir ürünü olan leptin insan kan damarlarından ve endotel hücrelerinden eksprese edilir, inflamasyonda kritik bir rol oynar ve bozulan endotel fonksiyonunda leptin replasmanıyla düzelme görülür. TNF insanda serum leptin düzeyini artırır ve leptin

doğrudan endotel hücrelerinden NO'nun salınışını artırmaktadır. Bu durum leptinin otokrin ve parakrin modülatör rolüne işaret etmektedir. Serum leptin düzeyinin Behçet hastalarında olduğu gibi akut faz cevabında da yükseldiği gösterilmiştir (15,44).

#### **2.1.3.8. Oksidatif stres, Antioksidatif Savunma ve Eser Elementler**

Behçet hastalığı olanlarda aşırı süperoksit anyon ( $O_2^-$ ) üretimi, ADA aktivitesinde artış (aktive nötrofil fonksiyonu, kemotaksi ve fagozitozun bir markırı) ayrıca hidrojen peroksitin ( $H_2O_2$ ) indüklediği hidroksil radikal (OH) ve malondialdehit üretimi gösterilmiştir. Bu durum özellikle hastalığın şiddetlendiği dönemlerde olmak üzere, nötrofil aracılı immüniteye ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) miktarında artışa işaret etmektedir. Aktif Behçet hastalığı olanların nötrofillerinin inaktif hastalara göre oksidatif hasara çok daha eğilimli olduğu bilinmektedir (15).

Bunun yanında süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi endojen serbest radikalleri temizleyen enzimlerin Behçet hastalığı olanlarda azaldığı bulunmuştur. Bu durum  $O_2^-$  ve  $H_2O_2$ 'nin yetersiz yok edilmesi ve bu nedenle hastalarda dolaşımda bulunan prooksidanlar ile ROS' a sınırlı enzimatik adaptasyon ile sonuçlanmaktadır. Aktive T lenfositler Behçet hastalığı olanlarda NO,  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ , OH ve ana ROS üretim sisteminden biri olan singlet oksijen ( $^1O_2$ )'nin aşırı üretimi ile birlikte nötrofil hiperfonksiyonuna neden olmaktadır (15).

#### **2.1.3.9. Koagülasyon ve Fibrinolizis**

Behçet hastalığındaki tromboza yatkınlığın temel nedeni immün yanıtta sekonder vasküler yatağın yüzey yapısının bozulması (endotel aktivasyonu ve disfonksiyonu) olmakla birlikte, koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerdeki bazı anormalliklerin de tromboz gelişmesinde katkısı olabileceği belirtilmektedir (20). BH'nin klinik özelliklerinden biri venöz ve arteriyel tromboz ve artmış

kompanseuar fibrinolitik süreç ile aktive olan hemostatik sistemdir. Genellikle, bozulmuş fibrinoliz ile birlikte aşırı bir trombin oluşumu vardır. Koagülasyon yolunun aktivasyonunu gösteren faktörlerden trombin-antitrombin III kompleks (TAT) ve protrombin fragmant1+2'nin düzeylerinin yüksek saptanması, Behçet hastalığı olanlarda intravasküler trombin yapımının arttığını göstermektedir. Behçet hastalığı olanlarda plazmin/ $\alpha$ 2-antiplazmin (PAP) kompleksi gibi fibrinolitik sistem aktivasyonunu gösteren mediyatörlerin düzeyi de yüksek saptanmıştır (15,34,42).

Venöz tromboz ile ilişkili olan ve en sık görülen kalıtsal koagülasyon bozukluğu olarak aktive protein C direnci tanımlanmıştır. Aktive protein C direncinin moleküler temelini koagülasyon faktör V genindeki tek nokta mutasyonu (G1691A) olduğu gösterilmiştir (43). Venöz tromboz ve retinal vazooklüzif hastalığı olan Behçet hastalığı olanlarda artmış faktör V Leiden düzeyi ve protrombin gen G20210A mutasyonları ile trombotik eğilimde gözlenen artış ayrıca desteklenmiştir (15,33).

Behçet hastalığında fibrinojen, von Willebrand faktör (vWF), vWF antijen, ristosetin, faktör VIII, faktör IX, faktör XI, kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış ve antitrombin III ve protein S düzeylerinde azalma ya da artış gösterilmiştir. Endotel hücrelerinden açığa çıkan vWF antijeninin plazmada yüksek oranda saptanması endotel hücre hasarını göstermekte ve özellikle vasküler tutulumu olan hastalarda vWF antijeni yüksek düzeyde saptanmaktadır. Behçet hastalarında arttığı saptanan IL-1, TNF ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin endotel hücrelerinin stimülasyonuna neden olarak hastalarda endotelin-1 (ET-1) ve vWF antijen düzeyinde artışa neden olabileceği ileri sürülmektedir. Protein C, çözünür trombomodülün ve plazminojen düzeyleri normal ya da yetersiz olarak rapor edilmiştir. Tüm bu bulgular özellikle oküler BH'de olmak üzere, endotel hücre aktivasyonu ile birlikte generalize bir hiperkoagülabiliteye işaret etmektedir (15,33).

Plazminojen aktivatör aktivitesi için çelişkili sonuçlar bulunmasına rağmen BH'nin protrombotik durumu için bozulmuş fibrinolitik kinetikler ya da rölatif hipofibrinolitik durum ileri sürülmüştür (15,48). Doku plazminojen aktivatörünün indüklediği fibrinolizin yeni ve potent bir inhibitörü olan trombinin aktive ettiği

fibrinoliz inhibitörü (thrombinactivatable fibrinolysis inhibitor) (TAFI), plazmin oluşumunu azaltarak tromboz gelişmesine yatkınlık yaratan bir enzimdir. TAFI plazma düzeyinin trombozu olan ile trombozu olmayan alt gruplar arasında fark olmadan tüm Behçet hastalığı olanlarda anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum ise BH'de yeniden trombotik bir eğilim ile sonuçlanan pıhtının lizisini zayıflatmaktadır (48). Bu nedenle, BH'de trombotik durumun altta yatan nedeninin kompleks olduğu görülmekte ve endotel hasarına neden olabilen tüm bu moleküllere rağmen perivaskülit gelişimi halen tam olarak açıklanamamaktadır (15).

#### **2.1.3.9.1. Hiperhomosisteinemi**

Homosistein (Hms), metiyonin metabolizması sırasında oluşan, sülfür içeren ve transsülfürasyon veya remetilasyon yollarından birini kullanarak metabolize olan bir aminoasittir. Artmış plazma homosistein düzeyi hiperhomosisteinemiye ve hiperhomosisteinemi ise sitokin aktivasyonu, LPO, damar endotel hasarı, protrombotik durum, aterotrombogenez, tromboembolizm ve sistemik ve retinal vasküler oklüzif hastalık kaskatına neden olmaktadır. Pıhtılaşma kaskatının gelişmesinde Hms'nin neden olduğu öne sürülen mekanizmalar: protein C'nin inaktivasyonu, koagülasyon faktör V'in aktivasyonu ve trombomodülünün inhibisyonudur (15,49,50). Benzer şekilde, endotel hücrelerinden sentezlenen potent vazokonstriktör bir peptid olan endotelin-1 (ET-1) düzeyinde artış, retinal kapiller iskemi ve oklüzyon gelişmesine neden olur ve damar endotel disfonksiyonunun bir markırıdır (15,33,50). Aktif ve vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında ET-1 oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Behçet hastalarında saptanan azalmış prostosiklin sentezi ile birlikte artmış ET-1 düzeyinin hastalarda kuvvetli bir vazokonstrüksiyona neden olabileceği ileri sürülmektedir (33).

Son kanıtlar Hms'nin Behçet hastalığı olanlarda hiperkoagülabilité durum ve trombotik komplikasyonlarında yeni bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Tromboz ya da hastalık aktivite öyküsü olan Behçet hastalığı olanlarda artmış

plazma Hms düzeyi vWF konsantrasyonu ile koreledir. Bu nedenle, tüm bu bulgular yükselmiş Hms'nin endotel hasarından sorumlu olabileceğine işaret etmektedir (15). Faktör V Leiden mutasyonunun aksine, hiperhomosisteinemi BH'de venöz tromboz için bağımsız ve düzeltilebilir bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (15,49).

Behçet hastalığı olanlarda endotel fonksiyonu, koagülasyon ve fibrinoliz sistemini inceleyen çalışmalarda farklı düzeylerde dengesizlikler olduğu ortaya konulmuştur. Ancak BH'de immun yanıtı bağlı inflamasyon sonucu oluşan endotel disfonksiyonunun, tromboza eğilimin major belirleyicisi olduğu, BH'ye spesifik diğer bir bozukluğun olmadığı, sözü edilen faktörlerin çoğunun ikincil olarak ortaya çıktığı ve diğer benzer patolojilerde de izlendiği kabul edilmektedir (34,42).

Sonuç olarak BH etiyojisi günümüzde tam olarak bilinmeyen bir vaskülitir. BH'nin patogenezinin, genetik yatkınlığı olan bireylerde, özellikle infeksiyöz ajanlar gibi çeşitli çevresel faktörlerin etkisiyle hücre ve humoral immünitede meydana gelen bozukluklar ve bunun sonucunda efektör mekanizmalarla gelişen immünolojik inflamasyon sorumlu düşünülmektedir. Behçet hastalığı olanlara spesifik olarak, özellikle  $\gamma\delta$ +T hücrelerinde olmak üzere, lenfosit proliferasyonuna yol açan 65-kDa IŞP peptitlerinin patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalık aktivitesine paralel olarak oligoklonal T hücre ekspansiyonlarının görülmesi de lenfositlerin bir antijen tarafından uyarıldığı görüşünü desteklemektedir. BH patogenezinde önemli rol aldığı düşünülen artmış nötrofil aktivitesinden de, genetik faktörlerle birlikte uyarılmış lenfomononükleer hücrelerden artmış veya kontrolsüz sitokin salınmasının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Artmış nötrofil ve monosit aktivitesi, endotelde zedelenmeye yol açabileceği gibi değişik dokularda kontrol edilemeyen inflamatuvar yanıtın da sorumlusu olacaktır (51).

#### **2.1.4. Behçet Hastalığı Kliniği**

Behçet hastalığının klinik görünümünün karakteristik özelliği değişebilen bulgular içermesi ve süreklilik göstermemesidir. Klinik bulgularından bazıları, tedavi verilsin ya da verilmesin, zaman içinde kaybolup tekrar ortaya çıkabilmektedir. Bu değişkenlik hastalığın doğasında bulunmaktadır (52).

Oral ve genital ülserler, deri, göz ve eklem bulguları hastalığın görüldüğü tüm ülkelerde en sık saptanan semptomlardır. Eritema nodozum benzeri lezyonlar ve papülopüstüler lezyonlar ise hastalığın en sık gözlenen deri belirtileridir (32,53).

Behçet hastalığının deri ve mukoza bulguları, olguların büyük bir kısmında görülmeleri, hastalığın başlangıç semptomlarını oluşturmaları ve tanıda ağırlıklı bir yer tutmaları nedeni ile hastalığın en önemli bulgularını oluştururlar (53,54). Hastalığın en sık başlangıç semptomu hemen tüm dünyada oral ülser olarak bildirilmiştir (%47-86). Ayrıca genital ülser ve deri belirtilerinden özellikle eritema nodozum benzeri lezyonlar başlangıç semptomu olarak saptanabilmektedir (32,53).

##### **2.1.4.1. Oral Mukoza Ülserleri**

Yılda en az üç kez tekrarlama özelliği gösteren oral ülserler BH için olmazsa olmaz bir tanı kriteridir. Oral ülserler genellikle hastalığın ilk belirtisi olarak karşımıza çıkmakta ve hastalığın sistemik semptomları ortaya çıkana kadar yıllarca tek bulgu olarak kalabilmektedir (55,56). Bunun yanında, Behçet hastalığı olanların yaklaşık olarak %1-3'ünde oral ülser olmaksızın hastalığın diğer belirtileri bulunabilmektedir (18). Behçet hastalığında gözlenen oral ülserler daha ağırlı ve daha sık tekrarlama eğiliminde olmalarına rağmen morfoloji ve lokalizasyon bakımından rekürren aftöz stomatit (RAS)'den ayırt edilmeleri çok zordur. Ancak klinik olarak, daha fazla sayıda olmaları (aynı anda 6 ve daha fazla), lezyon çaplarının birbirinden farklı olması, lezyon çevresinde belirgin eritemli halka gözlenmesi, yumuşak damak ve orofarenks tutulumunun olması BH oral ülserlerinin RAS ülserlerinden ayırımında önemli kriterlerdir (37,53-55).

Oral ülserler genellikle dudak ve yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ventral yüzü gibi oral mukozanın nonkeratinize bölgelerine lokalize olurlar. Sert damak, diş etleri ve dilin dorsal yüzü gibi keratinize bölgeler daha az sıklıkla tutulur. Bu ülserler yüzeyden hafif kabarık, eritemli lezyonlar şeklinde başlar ve 48 saat içerisinde hızla ülsere olurlar. Sonuçta oval-yuvarlak, kenarları ödemli ve eritemli bir hale ile çevrili, tabanı gri-sarı renkte ülserler gelişir. Oral ülserler genellikle 1-4 hafta devam eder. Lokal travmalar yeni mukozal lezyonların gelişimini tetikleyebilir (Mukozal paterji reaksiyonu) (18,53,55).

Bu ülserler morfolojik olarak minör, majör ve herpetiform olmak üzere üçe ayrılırlar. En sık rastlanan klinik form, tüm oral ülserlerin yaklaşık %80-90'ını oluşturan, minör ülserlerdir. Minör ülserler tek ya da çok sayıda, çapları 1 cm'den küçük olan (2-6 mm) ve genellikle 1-2 hafta içerisinde sikatris bırakmadan iyileşen yüzeysel ülserlerdir. Majör ülserler daha nadir görülmesine rağmen (%10), BH'de RAS'a göre daha sık görülmektedir. Majör ülserlerin klinik görüntüsü minör ülserlere benzer fakat çapları 1-3 cm civarındadır ve minör ülserlere göre daha şiddetli bir ağrıya neden olurlar. Oral mukozada herhangi bir lokalizasyonda bulunabilirler. Genellikle az sayıda olan majör ülserler, minör ülserlere göre daha derin yerleşimli ve 2-6 hafta veya daha uzun bir sürede sikatris bırakarak iyileşme eğilimindedir. Daha nadir görülen herpetiform ülserler oral mukozaya dağılmış, sayıları 100'e ulaşabilen, 2-3 mm çaplı, yüzeysel ülserlerdir. Bu ülserler birbiriyle birleşme eğilimindedir ve geniş erode alanlar oluşturabilirler (19,53,56,57).

Oral ülserlerin ayırıcı tanısında öncelikle, oral mukozada tekrarlayan ülserlere neden olan diğer hastalıklar düşünülmelidir. Bunların başlıcaları RAS, kompleks aftozis, herpes simpleks virüs infeksiyonu, eritema multiforme ve fiks ilaç erüpsiyonudur. Aftöz stomatit benzeri lezyonlar MAGIC sendromu (oral ve genital ülserler, kıkırdak inflamasyonu), Marshall (PFAPA) sendromu (periyodik ateş, aftöz stomatit, faranjit, servikal adenit), Reiter sendromu ve Sweet sendromunda da gözlenebilir. Ayrıca, demir eksikliği anemisi, vitamin B12 ve folik asit eksikliği, Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar barsak hastalıklarına, sistemik lupus eritematozus, siklik nötropeni, HIV infeksiyonuna sekonder olarak da gelişebilir. Özellikle damağa lokalize ve sıklıkla sikatrisle

sonlanan, kenarları düzensiz ve beyaz renkte olabilen 'slit-like'ülserler, sistemik lupus eritematozuslu hastaların yaklaşık yarısında gözlenmektedir (53). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer bir hastalık ise Jorizzo ve ark. tarafından tanımlanmış olan kompleks aftozisdir. Bu tanım BH'nin sistemik belirtilerinin eşlik etmediği, tekrarlayan oral ve genital ülserler ya da multipl (üçten fazla) oral aftı olan hastalar için kullanılmıştır. RAS'ın bir alt grubu olarak kabul edilen bu hastalarında olası BH gelişimi açısından takip edilmeleri önerilmektedir (18).

Oral ülserler için en önemli tetikleyici faktörlerden biri travmadır (diş çekimi ve cerrahi girişimler) ve lezyonlar genellikle travma alanlarında gelişmektedir (55,57). Ayrıca duygusal stres, hormonal değişiklikler (gebelik, menstrüel dönem, menstrüasyon bozuklukları, menapoz), viral infeksiyonlar (herpes labialis), beslenme bozuklukları ve bakteriyel infeksiyonlar gibi nedenler tetikleyici olabilmektedir (57). Sigara ile RAS arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Behçet hastalarında da sigaranın bırakılması ile nükslerde artış gözlenmektedir. Ayrıca BH'nin orogenital ülserlerinde kullanılan transdermal nikotin yamalarının başarılı sonuçlar verdiği de belirtilmektedir (55,56,58,59).

#### **2.1.4.2. Genital Ülserler**

Behçet hastalığı olanların %57-93'ünde gözlenen genital ülserler morfolojik olarak oral ülserlere benzerler (32,55). Ancak oral ülserlere göre daha geniş ve daha derin yerleşimli olup daha az nüks eder ve daha zor iyileşirler. Genital ülserler genellikle zimba ile delinmiş gibi yuvarlak veya oval görünümde, zemini gri-beyaz bir fibrin dokusuyla örtülü ve etrafında ödem ve endürasyonla karakterizedir (56).

Ülserlerin iyileşmesi lezyon büyüklüğüne göre değişir ve birkaç hafta-ay içinde, en önemli özellikleri olan atrofik sikatrisler ve fibrotik sertlikler bırakarak, spontan olarak iyileşirler (55-57). Bundan dolayı BH şüphesinde genital sikatris iyi bir kanıttır (18,53,56). Genital ülserler kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmekte ve daha derin, daha geniş olma eğilimindedir (28,57).

Ayırıcı tanıda ilk olarak, genital bölgede yineleyici nitelikte ülser oluşturan hastalıklar düşünülmalıdır. Bunlar kompleks aftozis, MAGIC sendromu, herpes

simpleks infeksiyonu, eritema multiforme ve fiks ilaç erüpsiyonudur. Ayrıca başta sifiliz olmak üzere, şankroid, lenfogradüloza venerum ve HIV infeksiyonu gibi cinsel ilişki yolu ile bulaşan hastalıklar da ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (53).

### **2.1.4.3. Deri Belirtileri**

Behçet hastalığının deri belirtileri büyük çeşitlilik gösterir. Bunlar arasında papülopüstüler lezyonlar, eritema nodozum benzeri lezyonlar, yüzeysel tromboflebit, ekstrapenital ülser, paterji reaksiyonu ve diğer vaskülitik deri belirtileri sayılabilir (53).

#### **2.1.4.3.1. Papülopüstüler Lezyonlar**

Hastalığın sık gözlenen deri belirtilerinden biridir (%28-66) ve eritemli bir zeminde follikülit veya akneiform steril püstüllerle karakterizedir. Sıklıkla gövde, alt ekstremiteler ve yüz bölgesine yerleşirler (19,32,53,56). Hastalığın tanı kriterleri arasında sayılan bu püstüllerin steril olması önemli bir özelliktir (56) ancak bunun yanında steril olmadığını bildiren yazarlar da vardır (60).

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu, papülopüstüler ve akneiform lezyonları tanı kriteri olarak kabul etmektedir (61). Papülopüstüler lezyonların akne vulgaristen ayrımı özellikle ancak bu lezyonların varlığına göre BH tanısı alacak olan hastalar için önemlidir ve bu durumda biyopsi ile tanının kesinleştirilmesi gerekmektedir. Jorizzo ve ark. papülopüstüler lezyonlarda folliküler değil vasküler histopatolojik değişikliklerin BH tanısında kullanılabileceğini belirtmişlerdir (62). Yapılan bir çalışmada nonfolliküler ve özellikle gövde ve ekstremitelere lokalize olan lezyonların hastalık için spesifik olduğu bildirilmiş ve lökositoklastik vaskülitin temel histopatolojik değişiklik olduğu, lezyon bölgesindeki vasküler yapılarda belirgin bir immünglobülin birikimi bulunduğu gösterilmiştir (63).

Papülopüstüler lezyonların histopatolojik özelliklerinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise, kontrol grubu olarak follikülit ve akne vulgarisli hastalar kullanılmış ve yalnızca vaskülitik değişikliklerin şüpheli Behçet hastalığı olanlarda tanı kriteri olarak kullanılabilceği vurgulanmıştır (64).

#### **2.1.4.3.2. Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar**

Behçet hastalığı olanların yaklaşık %15-78'inde ve kadınlarda daha sık görülen bu lezyonlar, klinik olarak genellikle akut gelişen, yuvarlak veya oval, eritemli, lokal ısı artışı olan, ağrılı subkutan nodüller ile karakterizedir (32,37,54,56,65). Sayı olarak değişkenlik gösteren nodüller, genellikle alt ekstremitelere ve daha az sıklıkla kalça, kollar, yüz ve boyun bölgesine lokalizedir. Lezyonlar 2-3 hafta içinde ülserleşme göstermeden, yerlerinde pigmentasyon bırakarak kaybolurlar ve sıklıkla tekrarlarlar (16,37,53-56). Histopatolojik olarak, hastalığın diğer deri belirtilerinde olduğu gibi, vaskülit ya da nötrofilik vasküler bir reaksiyon izlenir (17,53).

#### **2.1.4.3.3. Yüzeysel Tromboflebit**

Behçet hastalığı olanların %30'unda vasküler tutulum gözlenmektedir. Koç ve ark. venöz sistemin daha sık tutulduğunu (%88) ve en sık gözlenen tutulum şeklinin ise yüzeysel tromboflebit (%47) olduğunu belirtmişlerdir (66). Yüzeysel tromboflebit genellikle alt ekstremitelerde ve sıklıkla büyük safen vende gözlenmektedir. Klinikte hassas, palpabl, ağrılı, subkutan nodüller veya sicim şeklinde sert lineer kızarıklıklar olarak kendini gösterir ve sıklıkla eritema nodosum ile karıştırılır. Ayrıca ateş, halsizlik ve kırgınlık gibi belirtiler eşlik edebilir (37,53,54,66). Özellikle erkek hastalarda sık gözlenen bu tabloda, tromboz ve zamanla skleroz gelişimine eğilim vardır. Ven sisteminin çok sayıda segmenti aynı anda tutulabildiğinden nodüllerin lokalizasyonu günler içinde değişiklikler gösterebilir (37). Ayrıca yüzeysel tromboflebitin görüldüğü hastaların diğer büyük

damar tıkanıklıklarına eğilim ve pulmoner arter anevrizması açısından risk altında oldukları belirtilmektedir (66).

#### **2.1.4.3.4. Ekstragenital Ülser**

Hastalığın nadir görülen (%3) deri bulgularından biridir. Behçet hastalığında ülseler genital bölge dışında ingüinal, perianal, rektal, aksiller, servikal, ayak parmak araları ve meme gibi bölgelerde oluşabilir. Klinik olarak genital ülseri andıran ve kenarları zımbayla delinmiş gibi keskin sınırlı ve ödemli, çevresi eritemli, tabanı sarı renkte olan bu derin ülselerin, püstüler lezyonların erode olması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tekrarlama özelliği gösterebilir ve genellikle sikatris bırakarak iyileşir. Çocuk hastalarda da sık görülen ekstragenital ülseler BH'nin en karakteristik ve spesifik lezyonlarından kabul edilmektedir (54,56,67).

#### **2.1.4.3.5. Paterji Reaksiyonu**

Behçet hastalığı için karakteristik olan paterji reaksiyonu, minör travmayı takiben gelişen derinin nonspesifik bir hiperreaktivite yanıtıdır (53-56,68). Paterji testinin klasik uygulama yöntemi, steril şartlar altında ön kol fleksör bölgesine 20 G'lik bir enjektör iğnesi ile en az 2 ayrı noktaya pikür uygulanması biçimindedir. Reaksiyon oluşabilmesi için iğnesinin dermise kadar inmesi ve 45 derecelik açıyla uygulanması gerekmektedir (53).

Uygulama sonrası ilk 24-48 saat içinde travma yerinde eritemli bir halka ile çevrili 1-2 mm çapında bir papül ve çoğu kez 1-5 mm çapında steril bir püstülün görülmesi pozitif cevap olarak değerlendirilir (18,37,53-56). Çeşitli cerrahi ve kan alma gibi girişimler de paterjik tipte reaksiyona yol açabilmektedir (53,56).

Eldeki çelişkili verilere rağmen paterji reaksiyonunun hastalığın aktif dönemlerinde pozitif, remisyon dönemlerinde ise negatif ya da zayıf pozitif olduğu bildirilmektedir (37,54,56). BH'de paterji reaksiyonunun diğer temel klinik belirtilere benzer şekilde artış ve azalış gösterebileceği ve bundan dolayı tanı

amaçlı olarak tekrarlanabileceği vurgulanmaktadır (49,66). Bunun yanında hastalığın şiddeti ile paterji reaksiyonunun şiddeti arasında bir ilişki yoktur ve reaksiyon erkeklerde kadınlara göre daha güçlüdür (18,37,54,56).

Paterji reaksiyonunun pozitiflik oranı %6-71 arasında değişmekte ve Japonya ve Akdeniz ülkelerinde test pozitifliği ortalama %60-70 iken batı ülkelerinde bu oran düşmektedir (32,53). Paterji uygulama metotları pozitiflik oranlarını etkilemektedir. Derinin alkol yerine povidon iyot ile cerrahi temizliğinin reaksiyonu baskıladığı saptanmıştır. Temizlik sırasında bazı maddelerin, bakteri ya da deri ürünlerinin uzaklaştırılmasının pozitifliği etkilediği belirtilmekte ve bu durum reaksiyonu açıklamada tek başına travmanın yeterli olmadığını göstermektedir (37,53-56). Yapılan çalışmalarda tekli pikür sonrası pozitiflik oranının çoklu pikür sonrası pozitiflik oranına göre daha düşük olduğu ve kullanılan iğne çapı arttıkça pozitiflik oranlarının arttığı gösterilmiştir (37,53,54). Bunun yanında pozitiflik oranının 1968'den sonra azaldığı belirtilmektedir. Bu azalma daha az travmatik disposibl iğnelerin kullanımının artması ile açıklanmaktadır (37,54,56).

Paterji reaksiyonu RAS, idiyopatik eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, herpes genitalis, eritema elavatum diutinum, Sweet sendromu, iridosiklit, romatoid artrit, spondiloartropati ve kronik miyelositer lösemi gibi hastalıklarda da oluşabileceğinden dolayı BH için patognomonik değildir (54,68). Bu reaksiyonun patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir (54,56,68). Yazarların çoğu hücrel immünitinin patogeneizde rol oynadığını işaret etmektedir (53). Behçet hastalarındaki paterji lezyonlarından yapılan histopatolojik değerlendirmelerde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı araştırmalarda başlıca perivasküler lenfositik infiltrasyon saptanırken bazılarında lökostatik vaskülit veya Sweet sendromu benzeri nötrofilik vasküler reaksiyon saptanmıştır. Ayrıca bazı çalışmalarda damarlarda immünglobülin ve/veya kompleman ve/veya fibrin birikimi gösterilirken bazılarında gösterilememiştir (54).

#### 2.1.4.3.6. Diğer Deri Belirtileri

Behçet hastalığı ve Sweet sendromunun oral aft, genital ülser, eritema nodozum benzeri lezyonlar, artrit ve iridosiklit gibi pek çok benzer klinik özellikler göstermesi bu iki tablonun ayırıcı tanısında bazen zorluklara neden olmaktadır (54,56,68). BH'de gözlenen diğer deri belirtileri arasında piyoderma gangrenozum, eritema multiforme benzeri lezyonlar, palpabl purpurik lezyonlar, subungual infarktlar, hemorajik büller, fronkül ve apseler sayılabilir (53,54,68). Ancak hastalığın tipik histopatolojik bulgusu olan lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyonu gösteren hastalıkların deri belirtisi olarak kabul edilmesi gerektiği ileri sürülmektedir (54).

Deri ve mukoza bulguları BH'de hem tanı koydurucu hem de en sık rastlanan bulgulardır. Bu bulgular BH seyrinde diğer ciddi organ tutulumlarına göre prognostik belirleyici özellikler taşımamasına rağmen hastaların yaşam kalitesini etkileyebilmektedir. BH'nin deri ve mukoza belirtilerinin iyi bilinmesi hastalığın erken tanısı ve gelişebilecek ciddi komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır (53,56).

#### 2.1.4.4. Göz Tutulumu

Göz, BH seyrinde en sık tutulan ve önemli oranda morbiditeye neden olan organlardan biridir (15,17,37,69). Göz tutulumu hastaların yaklaşık %29-100'ünde görülmekte ve %0- 35'inde hastalığın başlangıç bulgusu olarak gözlenmektedir (32). Göz tutulumu erkeklerde daha sık izlenirken, kadın hastalarda prognozun daha iyi olduğu saptanmıştır (28).

Behçet hastalığında en sık karşılaşılan göz bulgusu, hipopiyon ya da panüveitin izlendiği tek taraflı (%20) ya da çift taraflı (%80) iridosiklittir. Arka segment tutulumunun kronik, tekrarlayıcı ve inatçı doğası sonucu ilerleyici ve kümülatif bir görme kaybı gelişmektedir. Olguların çoğu panüveit tablosu ile kliniğe başvurmaktadır (15,69).

Behçet hastalığının en çok korkulan komplikasyonu retinada oluşan vaskülitik ataklardır (1,39,40,67). En çok bilinen ve en yaygın arka segment bulguları, süregelen özellikte olabilen vitritis ve perivaskülitir. Sıklıkla gözlenen diğer bir bulgu da retinitir (15,69). Tekrarlayan üveit ataklarını takiben çoğu olguda görsel kayıplara yol açan ve erkeklerde daha sık görülen çeşitli komplikasyonlar oluşmaktadır. BH'nin son döneminde ise tekrarlayan bu ataklar sonucu total optik sinir ve retina atrofi/skatrisleşmesi, damarlarda incelmek/kılıflanma ve sklerozan değişiklikler ile tam bir körlük gelişmektedir (15,69).

#### **2.1.4.5. Eklem Tutulumu**

Eklemler, çoğu sistemik hastalıkta olduğu gibi BH'de de hedef organlardan birisidir (70,72). BH tanı kriterleri arasında bulunmamasına rağmen artrit, oral ve genital ülserlerden sonra en sık görülen klinik bulgulardan birisidir (70,71). Eklem bulgularının sıklığı %16-84 arasındadır (22). Eklem tutulumu sıklıkla monoartiküler veya oligoartiküler tiptedir (70,72). Oligoartiküler tutulum genelde alt ekstremitte eklemlerinde gözlenmekte ve simetrik olabilmektedir. BH seyrinde en sık etkilenen eklemler dizler, ayak bilekleri, el bilekleri ve dirseklerdir (69, 70).

Behçet hastalığında görülen artrit sıklıkla erozyon ve deformiteye yol açmamakta ve tekrarlama eğilimindedir (68,70,72).

#### **2.1.4.6. Gastrointestinal Tutulum**

Behçet hastalığının gastrointestinal (Gİ) tutulumu 'İntestinal Behçet Hastalığı' ya da 'Entero-Behçet' olarak isimlendirilmektedir. BH'de ağızdan anüse kadar tüm Gİ kanalında tutulum izlenebilir. En sık tutulum yerleri ise ileoçekal bölge ve kolondur. Sık karşılaşılan semptomlar ise karın ağrısı, diare ve melenadır. Ayrıca BH tutulumuna bağlı olarak perforasyon ve obstrüksiyon gibi komplikasyonlar da gelişebilmektedir. Gİ kanalın diğer kısımları, karaciğer (Budd-Chiari sendromu hariç), pankreas ve dalak tutulumu nadirdir (73-74).

#### **2.1.4.7. Nörolojik Tutulum**

Nörolojik tutulum BH'nin en ciddi ve yaşam kalitesini düşüren klinik belirtilerinden birisidir ve 'Nöro-Behçet' olarak adlandırılmaktadır (75, 76). BH'de nörolojik tutulum oranı %2,5-49 arasında bildirilmesine rağmen bu oranın ülkemiz için yaklaşık %5 olduğu belirtilmiştir (75). Behçet hastalarının yaklaşık %0-12'sinde ise başlangıç bulgusu olarak saptanabilmektedir (32). Tutulumun klinik özellikleri iki ana gruba ayrılabilir. İlki SSS'in parankimal tutulumudur ve özellikle beyin sapı, bazal gangliyonlar, diensafalik yapılar ve internal kapsülü etkileyerek, piramidal veya motor bulgular, kognitif değişiklikler, ataksi ve sfinkter kusurlarına neden olmaktadır (75). Nörolojik tutulumda en sık görülen klinik bulgulardan birinin davranış sorunları olduğu bildirilmiştir (75, 77). En sık, dural sinüs trombozu sonucu gelişen intrakraniyal basınç artışı saptanmaktadır (75-77). Baş ağrısı, papilla ödemi, bulantı, kusma sık görülür ve altıncı sinir felci eşlik edebilir.

#### **2.1.4.8. Kardiyovasküler Tutulum**

Behçet hastalığı arter ve venleri etkileyen bir sistemik vaskülitir. Hastalığın patolojisinden sorumlu olan küçük damar vaskülitidir. Klinikte aşikar büyük damar tutulumu hastaların % 7-49' unda görülür. Venöz tutulumu daha siktir ve yüzeysel ve derin ven trombozu şeklinde sonuçlanabilir. Süperior, inferior vena kava ve dural sinüs trombozu ve Budd-Chiari sendromu da meydana gelebilir ve kötü prognozla birlikte (48). Tromboflebit sıklığına rağmen pulmoner emboliye pek rastlanmaz. Nadir de olsa, femoral ve popliteal gibi çevresel arterlerde vaskülit sonucu anevrizma oluşur. Hemoptizi ile kendini gösteren ve öldürücü olabilen bir başka arter tutulumu ise pulmoner arter anevrizmasıdır (39).

Behçet hastalığında kardiyak tutulum, Kardiyo-Behçet hastalığı olarak adlandırılmaktadır (18). Kardiyak tutulum endokardit, miyokardit, perikardit, intrakardiyak trombüs, endomiyokardiyal fibrozis, koroner arterit, miyokard enfarktüsü ve kapak hastalığı şeklinde ortaya çıkabilmektedir (19). Yaklaşık % 25

hastada vasküler komplikasyonlar gelişmektedir (33). Koroner arteritis, koroner arter anevrizmaları, endokardit, yineleyici ventriküler aritmiler, miyokardit, kapak yetersizlikleri, perikardit, endomiyokardiyal fibrozis, miyokard infarktüsü, kalp içi trombüsler, interatriyal ve ventriküler anevrizmalar ve kalp amiloidozu şeklinde olabilir (78,79, 80). Behçet hastalığında vasküler tutulum hastaların yaklaşık üçte birinde izlenmekte ve genellikle genç erişkin erkek hastalarda görülmektedir (64,66,79,80). Hastalığın başlangıcı ile damar tutulumu arasında geçen süre ortalama 2-18 yıl (ortalama 10 yıl) arasında değişmektedir (64,66,80). BH'de hem arteriyel hem de venöz sistemde geniş, orta ve küçük damarlarda inflamasyon ve damar lümeninde trombüs oluşumuna yatkınlık mevcuttur. Venöz lezyonların arteriyel lezyonlara oranla 7 kat daha sık görülmesine rağmen venöz kollaterallerin gelişimi ve rekanalizasyonun gözlenmesi prognozu olumlu yönde etkilemektedir. Vasküler tutulum venöz/arteriyel oklüzyonlar ve arteriyel anevrizmalar olarak kliniğe yansımaktadır (65,80).

Venöz tutulum, yüzeysel tromboflebit şeklinde olan yüzeysel ven tutulumu ya da derin ven trombozu (DVT) şeklinde alt ekstremiteler ile batin ve göğüsteki büyük venlerin tutulumu olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Alt ekstremitte venleri (femoral, popliteal) en sık tutulan venlerdir. Büyük ven tutulumları vena kava inferior ve superiorda oklüzyonlara neden olarak vena kava superior ve inferior sendromlarına yol açarlar. Genellikle vena kava inferior tutulumu ya da bazen tek başına gelişen hepatik ven trombozu sonucu Budd-Chiari sendromu gelişebilir (66,79,80). Venöz sistemde en sık yüzeysel tromboflebit (%47) görülmekte ve onu vena kava superior ve inferior oklüzyonları izlemektedir. Morbiditesi en fazla olan durum ise derin ven trombozudur ve yüzeysel ya da derin ven trombozu geçiren hastalarda uzun dönemde venöz yetmezliğe bağlı olarak bacaklarda ödem, staz dermatitleri ve bacak ülserleri gelişebilmektedir (65,66,79,80).

Hastalık seyrinde izlenen arteriyel tutulum önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir ve sıklığı %1-3,5 arasındadır. Arteriyel tutulum anevrizma ve daha az sıklıkla oklüzyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Anevrizmalar pulmoner arter anevrizması ve periferik arterlerin anevrizması (femoral, popliteal) olarak ikiye

ayrılmaktadır. Periferik arter anevrizmaları genellikle karotis, popliteal ve femoral arterlerde görülmektedir (65,66,79,80).

#### **2.1.4.9. Pulmoner Tutulum**

Behçet hastalığında pulmoner tutulum sıklığı %1-7,7 arasında değişmektedir. Pulmoner arter anevrizmaları, arteriyel ve venöz tromboz, pulmoner infarkt, tekrarlayan pnömoni, bronşiolitis obliterans, organize pnömoni ve plörezi pulmoner tutulumun temel özellikleridir (81). Pulmoner arter anevrizması, pulmoner arter/ven trombozu ve pulmoner infarkt izlenebilmektedir. Anevrizmalar trombozlardan daha sık görülme eğilimindedir (80-82). Pulmoner arter anevrizması oranı %1,1 olarak saptanmıştır (83). Ayırıcı tanıda başka hastalıkların (özellikle akciğer embolisi) düşünülmesi tanıda gecikmelere, yanlış tedaviye ve mortalite artışlarına yol açmaktadır.

#### **2.1.4.10. Diğer Organ Tutulumları**

Son yıllarda Behçet hastalığında böbrek tutulumunun da hedef organlardan biri olduğu gösterilmiştir. BH ve böbrek tutulumu 5 ana gruba ayrılarak incelenebilmektedir. Bunlar: glomerülonefrit, amiloidoz, böbrek damar tutulumu, interstisyel nefrit ve ilaç yan etkileri ve diğer genitoüriner etkilenimlerdir. Böbrek tutulumunun en sık görülen şekli asemptomatik hematüri, proteinüri ve semptomatik amiloidozdur(65,79).

#### **2.1.5. Juvenil Behçet Hastalığı**

Behçet hastalığının çocukluk çağında ortaya çıkması nadirdir ve tanı kriterlerini 16 yaşın altında dolduran olgulara 'Juvenil BH' tanısı konulmaktadır (55). Juvenil BH'nin kliniği çok değişken olabilmektedir. Başlangıçta genellikle tek semptomludur ve ikinci bir bulgunun eklenmesi bazen yılları alabilmektedir. Çoğu hastada ilk ortaya çıkan lezyonlar oral ülserlerdir ve daha sonra sıklıkla genital

ülserler görülmektedir (84). Çocuklarda gözlenen BH'de klinik bulgular genellikle erişkinlerden farklı değildir (22). Yapılan bir çalışmada, juvenil olguların erişkinlere benzer klinik bulgular göstermesine karşın hastalığın daha hafif seyrettiği belirtilmiştir (85). Erkek çocuk ve SSS tutulumu kötü prognostik faktörler iken anterior üveit ve vital organ tutulumunun olmaması iyi prognostik faktörlerdir. Posterior üveit, retinal vaskülit ve tromboz geçiren hastalarda prognozun ağır olduğu bilinmelidir (15,84).

#### **2.1.6. Gebelikte Behçet Hastalığı**

Behçet hastalığı, kadınların fertil olduğu dönemde aktif olarak görülmesine rağmen gebelik döneminde meydana gelen fizyolojik ve hormonal değişikliklerin BH'nin seyri üzerine etkisi tam olarak ortaya konulamamıştır (86). Sınırlı sayıda olgu ve çalışmalara rağmen, gebeliğin BH üzerine etkisinde bir değişkenlik olduğu görülmektedir. (87). Gebeliğin BH seyrinde olumsuz bir etkisi olmadığı ancak aft sayısında, göz inflamasyonunda ve artrit bulgularında bir artış olabileceği belirtilmektedir (23).

Larsson ve Baum gebelikte iyileşen, doğum sonrası ve menstruasyon döneminde kötüleşen olgular sunmuşlar ve bu sonuçlar ile menstruel siklus ve doğumu kontrol eden hormonların BH seyrinde etkili olduğu görüşünü ileri sürmüşlerdir (88). BH tedavisinde kullanılan kolşisin anne sütüne düşük konsantrasyonda geçmesinden dolayı emzirme güvenli kabul edilmektedir. Ayrıca, kolşisin kullanırken gebe kalan kadınların, antenatal takibinde sorun olmadığı görülünce, amniyosentez yapılması koşuluyla, düzenli kolşisin kullanılmasına izin verilmiştir (89).

#### **2.1.7. Histopatoloji**

Behçet hastalığında histopatolojik bulgular nonspesifik olup, özellikle küçük boy damarlar olmak üzere, her tipte, çapta ve lokalizasyonda arter ve venleri tutan bir vaskülit tablosu gözlenmektedir. Lezyonların histopatolojik incelemelerinde

karışık bir hücre infiltrasyonu gözlenmekte ve lezyon tipi ve dönemi hücre tipini etkilemektedir. Örneğin lezyonların erken döneminde yapılan biyopsilerde genellikle lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyon saptanmaktadır. Geç döneminde ise hâkim görünüm lenfositik vaskülit veya lenfositik perivasküler infiltrasyon şeklindedir. Ayrıca paterji reaksiyonunda ilk 6-8 saat içinde test bölgesinde baskın hücre tipi nötrofiller iken 24 saat sonra monosit ve mast hücreleri ortama göç etmektedir. Deri ve mukoza lezyonlarında ise tam tersi olup erken dönemde lenfosit ve monosit hâkimiyeti gözlenmekte iken eski lezyonlarda nötrofiller egemendir (53,65).

### **2.1.8. Laboratuvar Bulguları**

Behçet hastalığına özgü spesifik bir laboratuvar tetkiki ya da hastalık aktivasyonu ile kesin korelasyon gösteren bir aktivite belirleyicisi mevcut değildir. Bununla birlikte organ tutulumlarına veya ilaç toksisitelerine bağlı laboratuvar değişiklikleri ve ayırıcı tanı açısından önemli bazı seroimmünolojik tetkiklerin yapılması (RF, ANA ve ANCA gibi) gereklilik göstermektedir (90).

Behçet hastalığında hafif şiddette kronik hastalık anemisi sık görülmektedir. Hastaların yaklaşık %15'inde nötrofilik lökositoz mevcuttur. Bu bulgu özellikle hastalık aktivasyon dönemlerinde belirgin olmaktadır. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve diğer akut faz reaktanlarında da hastalık aktivasyon dönemlerinde artış gözlenebilir. Ancak akut faz reaktanları hastalık aktivitesi ile doğrudan korelasyon göstermemekte ve CRP ve ESH gibi akut faz reaktanları aktif orogenital ülser, oküler veya SSS tutulumu gibi bulguların varlığına rağmen normal sınırlarda kalabilmektedir (65,90).

### **2.1.9. Tanı**

Behçet hastalığında kesin tanı koydurucu laboratuvar ve histopatolojik bulgular yoktur. Tanı klinik bulgulara dayanılarak konulmaktadır. Klinik ve patogenezi ile ilgili bilgiler ışığında ilk kez 1972 yılında Japon araştırma komitesince hastalık

tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bunu takip eden yıllar içinde birçok araştırmacı tarafından farklı tanı kriterleri öne sürülmüştür (65). Günümüzde tanısız amaçla ortaya konan değişik tanı kriterlerinden en çok tercih edileni 1990 yılında tanımlanmış olan ‘Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu’ kriterleridir. Temel kriterlerini mukokütanöz bulgular oluşturmakta ve tanı için rekürren oral ülserlerin yanında tabloda belirtilen kriterlerden en az ikisinin daha bulunması gerekmektedir (Tablo 1) (91).

**Tablo- 1. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri\*  
(1990) (91)**

Tekrarlayan oral ülser	Doktor veya hasta tarafından tanımlanan, 1 yıl içinde en az 3 kez tekrarlayan minör, majör ya da herpetiform ülser
Yukarıdaki kritere ek olarak aşağıdaki 4 kriterden en az 2'sinin varlığı	
Tekrarlayan genital ülser	Doktor veya hasta tarafından tanımlanan ülser veya sikatris
Göz lezyonları	Ön veya arka üveit, retinal vaskülit veya biyomikroskopi ile vitreusta hücre saptanması
Deri lezyonları	Doktor veya hasta tarafından tanımlanan eritema nodozum benzeri lezyonlar; kortikosteroid tedavisi almayan erişkin hastalarda doktorun tanımladığı psödofollikülit, papülopüstüler lezyonlar veya akneiform lezyonlar
Paterji testi pozitifliği	24-48 saat sonra doktor tarafından değerlendirilen test pozitifliği

\*Bulgular herhangi başka bir klinik açıklama yoksa anlamlıdır.

### **2.1.10. Prognoz**

Behçet hastalığında erkek cinsiyet, sistemik bir bulgu ile erken başlangıç ve HLA-B51 pozitifliğinin kötü prognostik faktörler olduğu belirtilmektedir. Hastalıkta prognozu etkileyen en önemli faktörler göz, nörolojik tutulum, gastrointestinal tutulum, derin ven trombozu veya anevrizma varlığıdır. Ayrıca hastaların uzun süreli ilaç kullanmalarına bağlı ilaç yan etkileri de prognozu önemli ölçüde etkilemektedir (23).

Behçet hastalığında yaş ilerledikçe, mukokütanöz ve eklem bulgularının ve hastalıkla ilişkili mortalite oranının azalma eğiliminde olduğu bilinmektedir (8). BH'de vasküler tutulum ölüm nedenlerinin %25'inden sorumlu olarak görülmektedir (66). İmmüsupresif tedavi ile pulmoner arter anevrizmalarının gerilediği bilinse de hastaların %30'u 2 yıl içinde kaybedilmektedir (80,81). Nörolojik tutulumda, anormal BOS bulgusu, parankimal tutulum ve atak sayısının ikiden fazla olması kötü prognostik özellikler iken serebral venöz sinüs trombozu ile ilişkili tutulum ve tek bir atakla sınırlı etkilenme olumlu prognostik özellikler olarak sayılmaktadır (77). Behçet hastalığı genç erkek hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Büyük damar tutulumu ve SSS tutulumu hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Ölümcüllüğün erkeklerde (%14) kadınlara (%2) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda daha fazla göz, büyük damar ve nörolojik tutulum olduğu ve başlıca ölüm sebeplerinin ise büyük damar tutulumu (%40) ve parankimal nörolojik tutulum (%12) olduğu belirtilmiştir (24).

### **2.1.11. Tedavi**

Behçet hastalığında tedavi planlanırken dikkat edilmesi gereken ana noktalar, mukokütanöz lezyonları tedavi etmek ve kontrol altında tutmak, ağrıyı kontrol ederek fonksiyonel bozukluğu düzeltmek, aktif inflamasyonu kontrol altında tutmak, relapsların sayı ve ağırlığını azaltmak ve hedef organ hasarını önlemektir

(15,84). Uygulanacak tedavi tutulan organın özelliğine ve klinik şiddetine, hastanın yaşına ve cinsiyetine göre değişmektedir. Özellikle genç erişkin erkek hastalarda göz ve damar tutulumu gibi ciddi organ tutulumu olduğunda immünsupresif tedavi uygulanması önerilmektedir (15,92,93).

#### **2.1.11.1. Mukokütanöz Belirtilerin Tedavisi**

Deri ve mukoza bulguları, BH'nin diğer organ tutulumları kadar önemli görünmese de hastaların yaşam kalitesini ciddi olarak bozabilmektedir. Bu bulguların tedavisindeki amaç semptomları azaltarak hastaların yaşam kalitesini düzeltmektir (92,93).

##### **2.1.11.1.1. Mukokütanöz Belirtilerin Lokal Tedavisi**

Lokal tedavide kostik amaçlı gümüş nitrat kalemler yıllardır kullanılmakta ancak iyileşme süresine olan etkilerinin sınırlı olduğu belirtilmektedir. Son yıllarda %5'lik solüsyonları, pamuk uçlu çubuklarla uygulanmakta ve hastalarda daha az rahatsızlık hissi yaratması nedeni ile tercih edilmektedir (94).

Benzidamin hidroklorür gargara ve sprej formunda antiinflamatuvar ve analjezik amaçlı kullanılmaktadır (94). Oral ülserlerin ağız florası ile ilişkisinden dolayı ağız hijyeni ülserlerin önlenmesinde çok önemlidir (93). Heksidin ve klorheksidin gargara ve sprej formunda antiseptik ve bakterisidal amaçlı kullanılmaktadır. İyileşme süresine olan etkileri tartışmalıdır. Yan etkileri ise lokal irritasyon, parotiste ödem, oral mukozal floranın bozulması ve klorheksidinde tedavinin 2. haftasından itibaren gelişen dişlerde ve dilde kahverengi renk değişikliğidir (17,92,94).

Antibiyotiklerden tetrasiklin ve safalekslin lokal tedavide kullanılmaktadır. Tetrasiklin 250 mg kapsül 5 ml su içerisinde günde 4-6 kez ağız içinde 1-2 dk tutulma şeklinde uygulanabilir. Tetrasiklin antibakteriyel, antimikoplazmal ve antiviral etkilerinin yanında antiinflamatuvar olarak kemotaksisi de baskılamaktadır.

Mukoza lezyonları da steroidlerin nazal sprey formu ve yapışkan baz (plastibaz) içindeki formları kullanılabilir. Plastibaz içerisinde %0,1 triamsinolon krem ya da triamsinolonun nazal spreyleri sık kullanılmaktadır. Ayrıca büyük ülserlerde triamsinolon süspansiyon (0,5 mg/ml), ülser komşu alandan ülser tabanına doğru, intralezyonel uygulanabilir. Potent topikal kortikosteroidli kremler genital ülserlerde etkilidir. Ayrıca kortikosteroid ve antibiyotik kombinasyonlarının genital ülser ataklarının şiddetini azaltmada etkili olabileceği belirtilmektedir (17,94).

Topikal tedavide lidokain (%2-5), mepivakain (%1,5), tetrakain (%0,5-1) jel veya mukozal merhemler anestezi ajanları olarak günde 2-3 kez kullanılabilir.

Sükralfat süspansiyon ile yapılan kontrollü bir çalışmada, günde 4 kez 1 g/5 ml süspansiyonu oral ve genital ülserlere uygulanmıştır. Oral ülserlerin sıklığı, iyileşme süresi ve ağrısı tedavi öncesi dönemle karşılaştırıldığında belirgin derecede azaldığı ve etkinliğinin tedavi sonrası giderek azalmakla birlikte devam ettiği bildirilmiştir. Genital ülserlerin ise iyileşme süresi ve ağrısı belirgin derecede azalmış ancak bu etkinlik tedavi sonrası dönemde devam etmemiştir (95).

Ayrıca oral ülserlerde azelastin, alfa-2-IFN, siklosporin, 5-aminosalisilik asit ve prostaglandin E2 gibi immünmodulator etkisi olan ilaçların topikal kullanımlarının etkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (96-100).

Pimekrolimus kremin dirençli genital ülserlerde iyileşme süresini kısaltarak tedaviye yardımcı olabileceği de belirtilmektedir (101). Eritema nodozum benzeri lezyonlar klasik eritema nodozum gibi tedavi edilebilir. Topikal olarak ıslak pansumanlar uygulanabilir. Papülopüstüler lezyonlar için ise antibakteriyel ilaçlar tek başına ya da kortikosteroidli kremlerle kombine edilerek kullanılabilir (111).

#### **2.1.11.1.2. Mukokütanöz Belirtilerin Sistemik Tedavisi**

Sistemik tedaviye gerek duyulan olgularda tedavi şeklini belirlemede hastanın cinsiyeti ve lezyonların şiddeti önemlidir (93,94). Bu amaçla kullanılan ajanlardan biri kortikosteroidlerdir. Başlangıç dozu prednizolon eşdeğeri olarak 20-60 mg/g arasında ve en az 4 hafta süre ile tek başına ya da kolşisin (1-2 mg/gün) ile kombine

edilerek kullanılabilir. Sistemik kortikosteroidlerin yan etkileri nedeniyle uzun süreli ve yüksek dozda kullanımları sakıncalı olmaktadır. Ayrıca bu ajanlar hastalığın nüks ve gelişebilecek sekellerini önlemede etkisiz kalmaktadır (94).

Kolşisin 1975'lerden beri özellikle mukokütanöz lezyonların kontrolünde yaygın olarak kullanılmaktadır (92-94). Ancak yapılan ilk kontrollü çalışmada sadece eritema nodozum benzeri lezyonlar ve artralji sıklığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (92,93). BH'de nötrofillerin kemotaksisi, fagositik aktivitesi ve serbest oksijen radikal üretimi artmıştır. Kolşisin BH'de nötrofillerdeki kemotaksis aktivitesindeki artışı inhibe ederek ve artan süperoksit seviyelerini düşürmek için nötrofillerin süperoksitleri temizleme aktivitesini artırarak etki göstermektedir. Dozu günde 0,5-2 mg arasındadır. Oligoazospermi ve GİS şikâyetleri (bulantı, kusma, diare) bilinen yan etkileridir (92,94). Çeşitli çalışmalarda antibiyotiklerin mukokütanöz belirtilerin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (41,103). Azitromisin ile yapılan bir çalışmada oral ülserlerin iyileşmesini kısalttığı ve follikülitler üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (103). BH'nin papülopüstüler lezyonlarında *S. aureus* ve *Provetella* türlerinin gösterilmesi antibiyotiklerin bu belirtilerin tedavisindeki etkinliğini desteklemektedir (56,99). Bir antihelmintik olan levamizol, BH'de immünomodülatör etkisi nedeniyle kullanılmaktadır. Yan etkileri lökopeni ve agranülositozdur (104).

Azatioprin 2,5 mg/kg/gün dozunda mukokütanöz bulguların sıklığını ve şiddetini azaltmaktadır (93,94).

İnterferon alfa antiviral ve immünomodülatör etkileri yanında BH'de azalmış natural killer hücre aktivitesini artırarak ve IL-8'in vasküler endotel hücrelerince sentez ve sekresyonu inhibe ederek etkili olduğu düşünülmektedir. Mukokütanöz belirtiler ve göz tutulumunda maksimum etkinliği tedavinin 1-4 ayları içerisinde saptanmıştır. BH'de interferon alfanın etkinliği ile ilgili literatürü değerlendiren bir çalışmada mukokütanöz semptomlarda %74 oranında etkili olduğu bildirilmiştir (104).

Talidomid seçici olarak monositlerden TNF- $\alpha$  sentezini inhibe eden bir ajandır. Talidomidin etkinliği tedaviden yaklaşık 20 gün sonra hızla kaybolmaktadır. Yan etkileri polinöropati, elektrofizyolojik bozukluklar, SSS

bulguları (uyku hali, baş ağrısı), kserostomi ve konstipasyondur. Ayrıca eritema nodozum benzeri lezyonların sıklığını artırmakta ve yüzeysel gezici tromboflebiti tetikleyebilmektedir. Teratojenitesi nedeniyle hamilelikte kontrendikedir (17,92-94,106).

Siklosporinin mukokütanöz lezyonlarda belirgin iyileşmeye yol açtığı belirtilmekte ancak ciddi yan etkileri nedeniyle (nefrotoksisite, hipertansiyon, nörotoksisite ve hemolitik üremik sendrom) dikkatle kullanılması önerilmektedir (94,101). Kontrollü bir çalışmada 1 mg/gün kolşisinin etkinliği 10 mg/kg/gün siklosporin ile karşılaştırılmış ve kolşisin grubuna göre siklosporin grubunun orogenital ülser ve deri lezyonlarının sıklık ve şiddetinde belirgin azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (107,119). Siklosporinin 5 mg/kg/gün dozunda hastaların %75-80'inde oral ve genital ülser sıklığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Eritema nodozum benzeri lezyonlar, papülopüstüler lezyonlar ve tromboflebit sıklığında da azalma olduğu belirtilmiştir. Ciddi mukokütanöz belirtilerde metotreksatin haftalık 7,5-20 mg dozlarında, 4 hafta ve üzeri kullanımında yararlı olduğu belirtilmektedir. Hamilelik ve laktasyonda kullanımı önerilmemektedir. Ciddi kemik iliği depresyonu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, akut infeksiyonlar, Gİ ülser ve böbrek yetmezliği önemli yan etkileri arasındadır (17,94).

Pentoksifilin antiinflamatuvar sitokinlerin (özellikle TNF- $\alpha$ ) üretimini azaltan ve bu sitokinlerin nötrofiller üzerindeki etkilerini düzenleyen bir ajandır. Önerilen tedavi dozu 3x400 mg/gün'dür.

TNF-  $\alpha$  blokerlerinden etanercept ile yapılan 4 haftalık kontrollü bir çalışmada, haftada 2 kez 25 mg dozunda kullanılmış ve oral ülser, eritema nodozum benzeri lezyonlar ve papülopüstüler lezyonlar üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu etkisinin birinci haftadan itibaren başladığı ve paterji reaksiyonunu baskılamadığı belirtilmiştir (108). İnfliximab ise 3-5-10 mg/kg dozunda infüzyonla kullanılmış, 1-2 infüzyondan sonra özellikle tromboflebit, papülopüstüler lezyonlar ve orogenital ülselerle hızla iyileşme ve atak sıklığında azalma olduğu gösterilmiştir (109,123). Etanercept ile özellikle deri ve mukoza tutulumunda kontrol sağlansa da bu etkinin infliximab kadar belirgin olmadığı vurgulanmaktadır (15,84).

Bir PABA analogu olan dapson nötrofil kemotaksisini inhibe ederek etki göstermektedir. Yapılan kontrollü bir çalışmada 100 mg dozunda mukokütanöz semptomlarda etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca dapson ile paterji testinin negatifleştiği belirtilmiştir. Tedavi sırasında hemoliz, methemoglobinemi ve agranülositoz gibi yan etkilerinden dolayı hastaların düzenli takibi gereklidir (17,92,110).

Bir gastroprotektif ajan olan rebamipid ile yapılan kontrollü bir çalışmada (oral 300 mg/gün 12-24 hafta) mukozal ülserlerin ağrısında ve sayısında belirgin azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (111).

#### **2.1.11.2. Diğer Belirtilerin Tedavisi**

Eklem tutulumunda nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve düşük doz steroidler sıklıkla kullanılmasına rağmen NSAİİ'lerin etkisinin sınırlı olduğu belirtilmektedir (93). Yapılan kontrollü bir çalışmada kolşisin hem erkek hem de kadınlarda artrit üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (112). Kolşisin ile eklem bulgularının kontrol altına alınamadığı durumlarda sulfasalazin ve azatioprin de kullanılabilir. Düşük doz kortikosteroid ile azatioprin kullanımının artriti hızlı ve etkili bir şekilde kontrol altına aldığı gösterilmiştir.

Kolşisin ve/veya azatioprine yanıt vermeyen artrit olgularında interferon alfa kullanılabilir (100). İnterferon alfanın BH'de etkinliği ile ilgili literatürü değerlendiren bir çalışmada artritte %93 oranında etkili olduğu bildirilmiştir (105). Ayrıca etanercept ve infliximab BH artritinde etkili bulunmuştur (101).

Göz tutulumunda atakların önlenmesi, inflamasyonun baskılanması, görme keskinliğinin korunması ve yapısal değişiklikler ortaya çıkmadan etkin tedaviye başlanması önemlidir. Göz tutulumu sadece hafif panüveit şeklinde olduğunda tek başına lokal kortikosteroidler yeterli olabilir (93). Akut optik nörit, maküler ödem ve retinal vaskülit ataklarının tedavisinde ise akut inflamasyonun baskılanmasında sistemik yüksek doz kortikosteroidler ve immünespresif ajanların kullanımı gereklidir. Tutulum hafif olduğunda tek başına azatioprin (2,5 mg/kg/gün) daha şiddetli olduğunda ise azatioprin ile birlikte siklosporin (5 mg/kg/gün) sık

kullanılan immüsupresif ajanlardır. Ataklar sırasında lokal midriyatik kullanımı sineşi gelişimini önleyerek ve ağrıyı azaltarak etkili olmaktadır (92,93). Yazıcı ve ark. nın yaptıkları 73 erkek hastadan oluşan kontrollü bir çalışmada azatioprin ile oral ve genital ülser sıklığının azaldığı ve ilacın özellikle göz belirtilerinde etkili olduğu bildirilmiştir (113). Daha sonra ise aynı hastalarda azatioprinin uzun dönemdeki etkileri değerlendirilmiş ve azatioprinin daha az körlük ve görme keskinliğinde daha az düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (113). Azatioprine ne kadar erken başlanırsa göz tutulumunun o kadar iyi tedavi edilebileceği ve bu nedenle mukokütanöz belirtilerle başlayan genç erkek hastalarda göz tutulumunun gelişimini önlemek için profilaktik amaçlı azatioprin kullanılabilceği belirtilmektedir (93,94,109,113). Siklosporinin BH'de akut üveit ataklarının tedavisine en hızlı etki eden ajan olduğu düşünölmekte ancak bu ilacın yan etkileri açısından hastaların dikkatli takip edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Siklosporin nörotoksitesini BH'nin SSS tutulum bulgularından ayırmanın zorluğundan dolayı nörolojik tutulumu olan hastalarda siklosporin kullanımı önerilmemektedir. Göz tutulumunda ayrıca takrolimus, interferon alfa, infliksimab ve etanercept kullanımına dair çalışmalar mevcuttur (107).

Behçet hastalığında oluşan trombüslerin inflamasyona bağılı olarak damar lümenine oldukça sıkı tutunmuş olmalarından dolayı bu hastalarda DVT sık görülmesine rağmen trombüslerin pulmoner emboliye neden olmadığı belirtilmektedir. Bu açıdan özellikle pulmoner arter anevrizması şüphesi olduğunda ölümcül kanamalara yol açabileceğinden BH'de tromboflebitin tedavisinde antikoagülasyon önerilmemekte hatta kontrendike olduğu vurgulanmaktadır. Tromboflebit tedavisinde immüsupresif ajanlar (azatioprin 2,5 mg/kg/gün) ve aspirin kullanılmaktadır (107). Tromboflebit varlığının sıklıkla pulmoner arter anevrizması ile ilişkili olduğunun bildirilmesi tromboflebit tedavisinde immüsupresiflerin kullanımının gerekli olduğunu desteklemektedir (66,83,93).

Pulmoner arter anevrizmalarında tedaviye rağmen mortalite riski çok yüksektir (83,100). Sıklıkla uygulanan tedavi 3 kez 1 g pulse metilprednizolon ve günde 1 mg/kg/gün prednizolon ve aylık 1 g pulse siklofosfamid ile tedaviye devam edilmesi şeklindedir (87,107).

Gastrointestinal tutulumun tedavisinde sulfasalazin, azatioprin ve steroid kullanımı etkilidir (63,93). Tedaviye dirençli olgularda infliksimab, talidomid, mezenterik artere prednizolon injeksiyonu, otolog hematopoetik kök hücre naklinin başarılı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (92,93).

Nörolojik sistemde damar tutulumunda (venöz sinüs trombozuna bağlı) genel uygulama gūnaşırı 3 kez 1 g metilprednizolon ile pulse tedaviden sonra prednizolonun 40-60 mg/gūn dozlarında oral tedavinin devamı ve aylar içinde steroid dozunun azaltılması şeklindedir. Parankim tutulumunda ise morbidite ve mortalite oranının yüksek olmasından dolayı agresif tedavi uygulanmaktadır. Gūnlük 1 g prednizolon ile 5-7 kez pulse steroid uygulamasının ardından oral steroidlerle idame tedavisi ve immūnsupresifler kullanılmaktadır (92,93).

## **2. 2 Ortalama Trombosit Hacmi (OTH) :**

Ortalama trombosit hacmi (OTH), trombosit aktivasyonunun bir göstergesidir. OTH, trombosit büyüklüğünü gösterir. Kandaki trombositlerin hacimlerinin ortalamasını içerir ve rutin kan testleri içerisinde yer alır. Trombosit üretiminde artış olduğunda OTH de artmaktadır. Trombositler aterotrombotik hastalığın patofizyolojisinde önemli rol oynar ve iskemik inmenin erken fazında yer alırlar (114).

Ortalama trombosit hacmi, hemostatik önemi olan fizyolojik bir değişkendir ve trombosit aktivasyonunun bir göstergesidir. Trombosit aktivasyon belirteci olan OTH aterotrombozis için yeni ortaya çıkan bir risk göstergesidir.

Trombositlerin hacim parametrelerindeki değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olaylarda profliktik veya tanısal öneme sahip olabilir (115). Büyük trombositler enzimatik ve metabolik olarak küçük trombositlerden daha aktiftir ve daha fazla tromboksan A2 üretirler (116). Yapılan çalışmalarla OTH'deki yükselmenin trombosit büyüklüğünde artış ile birlikte olduğu, büyük trombositlerin ise normal trombositler ile karşılaştırıldığında enzimatik ve metabolik olarak daha aktif durumda oldukları gösterilmiştir (117,118). Ayrıca hacmi artmış trombositler; daha yoğun granül içerip, kollajen ile daha çabuk aktive olan, fazla tromboksan B2

üreten, daha fazla serotonin ve beta-tromboglobulin salgılayan ve daha fazla GP IIb ve GPIIb-GPIIIa reseptörü eksprese etme kapasitesine sahiptirler, dolayısıyla trombositlerin hem subendotelial dokuya hem de birbirilerine bağlanma kapasitesi artmıştır (119-123).

Behçet hastalığında hem arteriyel hem de venöz sistemde geniş, orta ve küçük damarlarda inflamasyon ve damar lümeninde trombus oluşumuna yatkınlık mevcuttur. Vasküler tutulum venöz/arteriyel oklüzyonlar ve arteriyel anevrizmalar olarak kliniğe yansımaktadır (61,80).

Venöz tutulum, yüzeysel tromboflebit şeklinde olan yüzeysel ven tutulumu ya da derin ven trombozu (DVT) şeklinde alt ekstremiteler ile batin ve göğüsteki büyük venlerin tutulumu olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

Hastalık seyrinde izlenen arteriyel tutulum anevrizma ve daha az sıklıkla oklüzyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Anevrizmalar pulmoner arter anevrizması ve periferik arterlerin anevrizması (femoral, popliteal) olarak ikiye ayrılmaktadır.

Akut vasküler olaylarda OTH'nin önemini ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan en iyi bilinenleri AMİ (7-11), akut serebral inme (12,13) ve geçici iskemik ataktır (14).

OTH yüksekliği, venöz tromboembolizm için de prediktör olarak bulunmuştur (124). Ayrıca tromboembolizmde, inme ve miyokard infarktüsünde de bağımsız risk faktörü olarak bilinmektedir (125-128).

Akut koroner sendromu hastalarında OTH ile yapılan bir çalışmada: AMİ'de OTH yüksekliğinin, ölüm ve rekürren vasküler olayların bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (115).

Diyabetik hastalarda OTH normal kişilerden yüksektir ve özellikle tip II diyabetiklerde sürekli bir trombosit stimülasyonu olduğu gösterilmiştir. Diyabetiklerdeki kronik stimülasyonun nasıl gerçekleştiği açıklanamamıştır (129). Yine vasküler yapıların patofizyolojisinde büyük rol oynadığı preeklampitik gebelerde OTH yüksek bulunmuştur (130). Ayrıca OTH'nin yaşla birlikte değişim gösterdiği; yeni doğanlarda düşük olup yaş ilerledikçe trombosit hacminde bir artış olduğu gözlenmektedir (131). Tablo-2'de OTH etkileyen durumlar özetlenmiştir.

**Tablo-2. Ortalama Trombosit Hacmini Etkileyen Durumlar (132,133)**

**OTH Artıran Durumlar:**

- Akut koroner sendromlar
- Akut iskemik olaylar (inme, GİA)
- Kadınlar (PE, HRT)
- Aterosklerotik hastalıklar (KAH, renal arter stenozu)
- Diyabet
- Hipertansiyon
- Obesite
- Venöz tromboembolizm
- Hiperkolesterolemi
- İnfeksiyon (DİK, Sepsis)
- İnflamatuvar barsak hastalıkları
- Hematolojik hastalıklar (FeEA, ITP, trombositopeni, aplastik anemi)

**OTH Azaltan Durumlar:**

- Romatizmal kalp hastalığı
- Akut poststreptokoksik glomerulonefrit
- Kronik böbrek yetersizliği
- Nefrotik sendrom
- Ailevi Akdeniz Ateşi
- Romatoid Artrit
- Ankilozan Spondilit

**AMİ:** Akut miyokard infarktüsü, **GİA:** Geçici iskemik atak, **PE:** Preeklamsi, **HRT:** Hormon replasman tedavisi, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **DİK:** Dissemine intravasküler koagülasyon, **FeEA:** Demir eksikliği anemisi, **ITP:** İdiyopatik trombositopenik purpura.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya S.B Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniklerine Ocak 2008 ile Ocak 2009 arasında başvuran Uluslararası Behçet Çalışma Grubu Kriterlerine (59) uygun olarak tanısı konmuş 100 Behçet sendromu (BS) hastası , yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile uyumlu, herhangi bir sağlık problemi olmayan 100 gönüllü dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubundan çalışmamıza katılmayı gönüllü olarak kabul ettiğine dair bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Çalışmaya alınan Behçet sendromu hastalarının detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile yaşı, cinsiyeti, hastaneye geliş nedenleri, şikayet süreleri, hastaneye yatış öyküleri, ilk tanı konulduğu zamanki bulguları (oral aft, genital ülserasyon, papülopüstüler döküntü, eritema nodosum, göz tutulumu) ve muayene anındaki bulguları ve almış oldukları tedaviler not edildi. Hastalığın multisistem tutulumu ile seyreden bir hastalık olmasından ötürü, hastalar diğer sistem tutulumları açısından (eklem tutulumu, gastrointestinal tutulum, kardiyovasküler tutulum, venöz tutulum, pulmoner tutulum, akciğer ve böbrek tutulumu) ayrıntılı bir şekilde sorgulandı.

Her hastaya 12 gauge steril enjektör iğnesi ile önkol derisine batırılarak paterji testi yapıldı ve sonuçlar 24 ve 48 saat sonra değerlendirildi.

Oral aft ile birlikte genital ülser, üveit, eritema nodosum, tromboflebit, artrit veya diğer sistemik tutulumların varlığına bakılarak hastanın aktif veya inaktif olduğuna karar verildi; hastanın kendi durumunu değerlendirmesi ve laboratuvar bulguları da dikkate alındı. Oral aft ile birlikte genital ülserasyon ve/veya deri lezyonları akut olarak tespit edilmişse; göz, nörolojik, GİS gibi sistemik tutulumlardan biri aktif olarak ortaya çıkmışsa hasta aktif olarak kabul edilmiştir. Oral aft haricinde aktif bulgusu olmayan veya uzun süredir stabil lezyonları olan Behçet hastaları inaktif olarak kabul edilmiştir.

Behçet hastalığı bulunan hastalardan tam kan sayımı ile eş zamanlı olarak biyokimyasal parametreler, sedimantasyon, ASO, CRP, RF düzeyleri ölçümü için periferik kan örnekleri antekubital venden alındı.

### 3.1 Ortalama Trombosit Hacmi (OTH):

OTH ölçmek için periferik kan örnekleri standart dipotasyum ethylenedinitro tetraasetik asitli (EDTA) tüplere alındı, örnekler oda sıcaklığında bekletilip yarım saat içinde "Beckman Coulter LH 700 Hematolojik Analizatör" cihazında çalışıldı. Bu cihaz, hücreler küçük bir aparat içinden geçerken aparat içindeki trombositlerin büyüklüğüne ve elektrik akımına karşı göstermiş oldukları empedansa göre ortalama trombosit hacmini hesaplamaktadır.

### Tablo- 3. Çalışma Grubu Seçimi

#### Araştırmaya dahil olma kriterleri:

- a. Uluslararası çalışma grubu kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı konulan hastalar
- b. Herhangi bir yakınması, bilinen hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler

#### Araştırmaya dahil olmama kriterleri:

- a. Araştırma kriterlerinin tamamını yerine getirmeyen hastalar

### 3. 2 Kullanılan İstatistiksel Yöntemler:

İstatistiksel analizler SPSS 15 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arasında değerlendirmede Chi-square testi ve T testi kullanılırken, gruplar arasındaki farkların karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı ve gruplar arası karşılaştırmada dağılım median (Min-Max) olarak tanımlandı.  $p < 0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 52 kadın, 48 erkek toplam 100 Behçet sendromu hastası ve 54 kadın, 46 erkek 100 sağlıklı kişi alındı. Behçet hastalığı olanların yaşları 18-66 arasındaydı. Hasta grubunda yaş ortalaması  $39,65 \pm 11,01$  yıl, kontrol grubunda  $39,15 \pm 11,26$  yıl olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı ve yaş açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Hastalığın başlangıç yaşı 16-50 yaş arasında değişmekteydi ( $30,6 \pm 7,7$ ). Hastalık süresi 0-30 yıldır ( $9,14 \pm 6,6$ ).

Muayene sırasında hastaların 67 tanesinde oral aft (%67), 12 tanesinde genital ülser (% 12), 22 tanesinde papülopüstüler erüpsiyon (%22), 7 tanesinde eritema nodosum (%7), 2 tanesinde tromboflebit tespit edildi. Hastalardan 21 tanesinde paterji testi pozitif saptandı (% 21). 30 hastada aktif eklem tutulumu, 4 hastada aktif göz tutulumu vardı.

Öyküde 14 hastada tromboflebit, 45 hastada eklem tutulumu, 15 hastada vasküler tutulum, 7 hastada nörolojik tutulum, 8 hastada gastrointestinal sistem tutulumu, 3 hastada genitoüriner sistem tutulumu tespit edildi. 40 hastada göz tutulumu vardı.

Hastaların 96'sı muayene anında kolşisin, 44 tanesi azatiopürin, 10 tanesi sistemik steroid, 1 tanesi siklosporin, 4 tanesi interferon tedavisi almaktaydı. Hastaların 97'sinde kolşisin kullanımı, 64'ünde azatiopürin kullanımı, 19'nda siklosporin kullanımı, 6'sında interferon kullanımı öyküsü vardı.

Hasta grubunda OTH değerleri 9,15 fl (min: 7,3-max: 12,9) bulunurken kontrol grubunda 8,20 fl (min: 6,80-max: 10,6) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ).

Hasta grubunda trombosit sayımı  $236,0 \times 10^3$  (min: 112,0-max: 451,0) kontrol grubunda ise  $244,5 \times 10^3$  (min: 141,0-max: 467,00 ) olarak tespit edildi. İki grup arasında klinik ve istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

100 Behçet sendromu hastasının 27'si aktif Behçet sendromu hastası olarak tespit edildi (%27). Aktif Behçet sendromu hastalarında OTH 9,00 fl (min: 7,70-

max: 11,10) saptanırken, inaktif Behçet sendromu hastalarında OTH 9,30 fl (min: 7,60–max: 12,90) olarak saptandı. Aktif ve inaktif Behçet sendromu hastalarındaki OTH değerlerinde istatikselsel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ )(Tablo-5).

Hastaların cinsiyeti, yaşı, başlangıç yaşı, hastalık süresi ile OTH değeri arasında istatikselsel olarak anlamlı farkı yoktu ( $p>0,05$ ) .

Hastalarda muayene sırasında oral aft, genital ülser, papülopüstüleri erüpsiyon, göz tutulumu olanlarla olmayanlar arasında OTH değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu( $p>0,05$ ) . Muayene sırasında 2 kişide tromboflebit bulunmaktaydı. İstatikselsel olarak anlamlı bulunmadı. Muayene esnasında eritema nodosumu olan 7 kişide OTH 8,50 fl (min: 7,30–max: 9,10), EN bulunmayan grupta OTH 9,20 fl (min: 7,60–max: 12,9) olarak tespit edildi. İstatikselsel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

Hastanın öyküsünde oral aft, genital ülser, papülopüstüleri erüpsiyon, eritema nodosum, göz tutulumu olanlarla olmayanlar arasında OTH değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Tromboflebit hikayesi olan 14 kişide OTH, 9,75 fl (min : 8,70–max: 12,9) tromboflebit hikayesi olmayan grupta ise OTH, 9,10 fl (min: 7,30–max: 11,10) olarak bulundu. İstatikselsel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0,05$ ).

Eklem tutulumu, nörolojik tutulum, GİS ve GÜS tutulumu ile OTH arasında klinik ve istatikselsel olarak fark yoktu.

Vasküler tutulumu olan 15 hastada OTH 9,80 fl (min : 8,70–max: 12,90) bulunurken olmayan grupta OTH, 9,10 fl (min : 7,30–max: 11,10) olarak bulundu. İstatikselsel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

Paterji pozitif olan ve olmayan grupta OTH arasında klinik ve istatikselsel olarak fark yoktu ( $p>0,05$ ) .

Hastaların muayene sırasında ve daha önce kullanmış oldukları topikal tedaviler ile kolşisin, AZT, siklosporin, oral kortikosteroid, interferon gibi sistemik tedavileri kullananlar ve kullanmayanlar arasında OTH için istatikselsel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ) .

Hastaların beyaz küre sayıları, ASO, CRP, sedimantasyon, RF, kolesterol, hemoglobin değerleri ile OTH arasında da anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Hastaların trombosit sayıları ile OTH arasında ters korelasyon bulunmaktaydı ( $p<0,05$ ).

**Tablo-4.** Hasta ve kontrol grubunun OTH ve PLT değerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu	Kontrol grubu
PLT( $\times 10^3$ )	236,0 $\times 10^3$ (min:112,0- max:451,0)	244, 5 $\times 10^3$ (min:141,0- max:467,0 )
OTH(fl)	9,15 fl (min :7,3 - max:12,9)	8,20 fl (min :6,80 – max:10,6)

OTH: Ortalama trombosit hacmi

PLT : Trombosit sayısı

Hasta ve kontrol grubu OTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0,001$ ).

**Tablo-5.** Aktif ve İnaktif Behçet sendromu hastalarının OTH, PLT değerinin karşılaştırılması

	OTH	PLT
Aktif Hastalık	9,00 fl (min:7,70 – max:11,10)	257,0 $\times 10^3$ (min:165,0- max:451,10)
İnaktif Hastalık	9,30 fl (min: 7,60– max: 12,90)	230,0 $\times 10^3$ (min:7,70 - max:11,10)

OTH: Ortalama trombosit hacmi

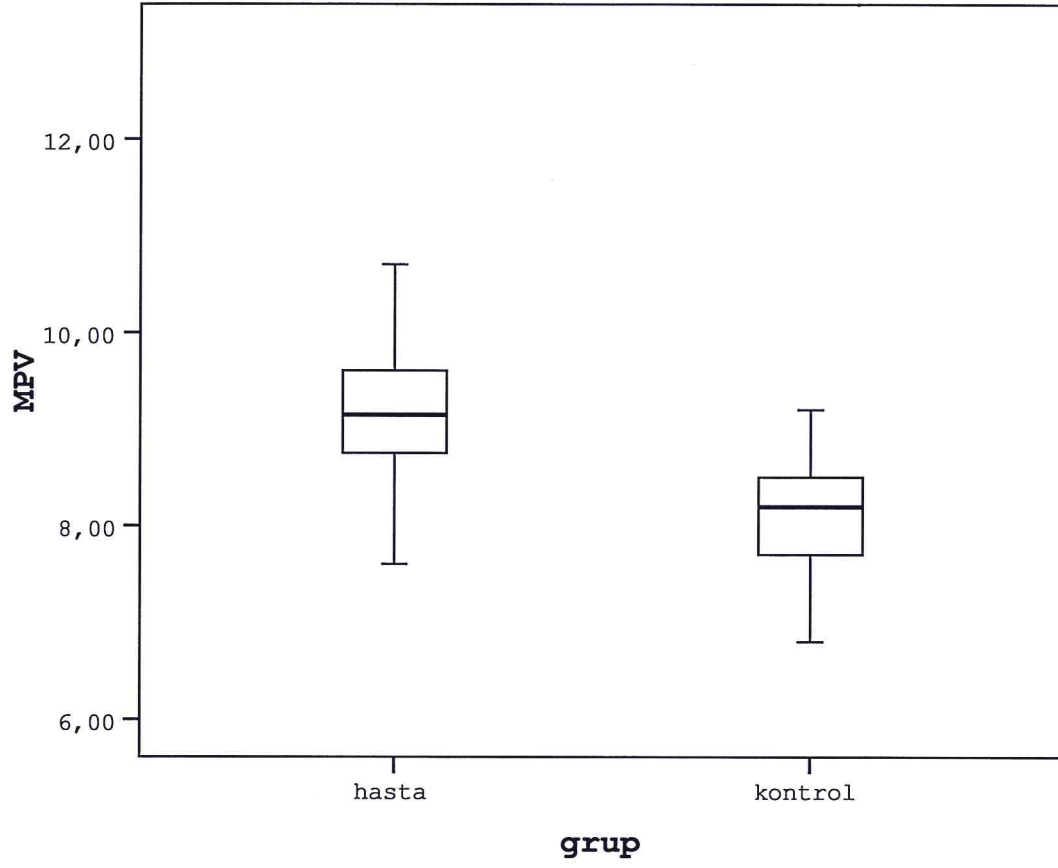
PLT : Trombosit sayısı

Aktif ve inaktif Behçet sendromu hastalarındaki OTH ve PLT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ )

**Tablo-6.** Behçet sendromu hastaları ve kontrol grubunun klinik ve demografik verileri

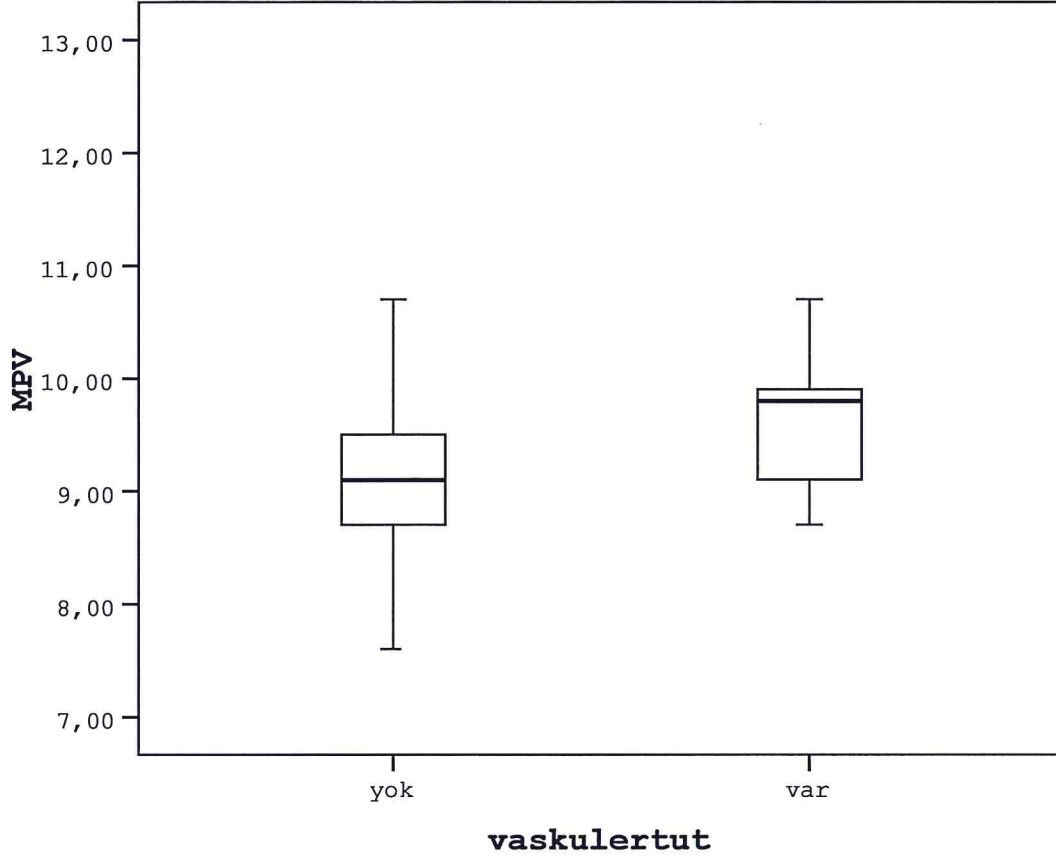
	HASTA GRUBU	KONTROL GRUBU
Yaş	39,65 ± 11,016	39,15±11,26
Başlangıç yaşı	30,6± 7,7	
Cinsiyet		
Kadın	52(%52)	54 (%54)
Erkek	48(%48)	46 (%46)
Hastalık süresi	(9,14 ± 6,6).	
Aft		
Öykü	%100	
Muayene	%67	
Genital ülser		
Öykü	%86	
Muayene	%12	
Papülopüstülerüpsiyon		
Öykü	%53	
Muayene	%22	
Eritema nodosum		
Öykü	%36	
Muayene	%7	
Tromboflebit		
Öykü	%14	
Muayene	%2	
Göz tutulumu		
Öykü	%40	
Muayene	%4	
Paterji testi		
Pozitif	%21	
Negatif	%79	
Eklem tutulumu		
Var	%60	
Yok	%40	
Vasküler tutulum		
Var	%15	
Yok	%85	
Nörolojik tutulum		
Var	%7	
Yok	%93	
GİS tutulumu		
Var	%8	
Yok	%92	
Güs tutulumu		
Var	%3	
Yok	%97	
Sistemiktedavivarlığı(kolşisin,AZT,steroid, Siklosporin,IFN)		
Bugün	%96	
Öykü	%97	
Aktif Behçet	%27	
İnaktif Behçet	%73	

**Grafik -1 :** Hasta grubu ile kontrol grubunun OTH değerleri.



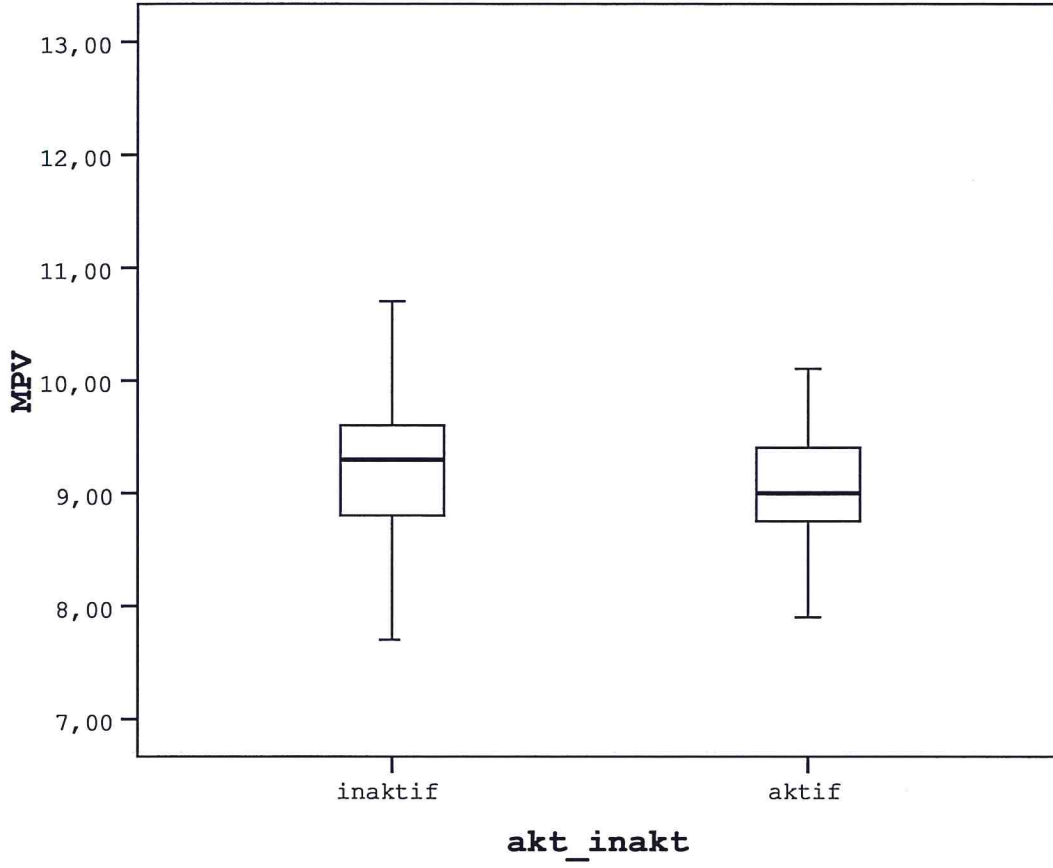
Hasta ve kontrol grubunun OTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p < 0,001$ ).

**Grafik-2** : Vasküler tutulumu olan ve olmayan Behçet sendromu hastalarındaki OTH değerleri.



Vasküler tutulumu olan ve olmayan Behçet sendromu hastalarının OTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p < 0,05$ ).

**Grafik-3** : Aktif ve inaktif Behçet sendromu hastalarındaki OTH değerleri.



Aktif Behçet sendromu hastaları ile inaktif Behçet sendromu hastalarının OTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Behçet hastalığı nedeni bilinmeyen ve birçok sistemi tutan, kronik inflamasyon ile seyreden, sistemik bir hastalıktır (134). Türkiye’de epidemiyolojik çalışmalarda Behçet hastalığı sıklığı 8-37/10.000 olarak bulunmuştur (135-137).

Behçet hastalığı başta ağızda aft, genital ülserasyon ve gözde hipopiyonlu iridosiklit bulguları ile bir trisemptom kompleksi olarak tanımlanmıştır. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda hastalığın sadece bu üç bulgu ile sınırlı olmayıp eklem, akciğerler, vasküler ve santral sinir sistemini de tutabileceği gösterilmiştir (138). Daha sonra ilave olarak artrit, dermal infiltratlar, vaskülit, menenjit, serebral veya sistemik vaskülit, arteriyel anevrizmalar, flebit ve gastrointestinal sistemde ülserasyonların görülebileceği de bildirilmiştir (5).

Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, infeksiyöz ajanlar, damar endotel patolojileri, immünolojik ve çevresel faktörler, hormonlar, pıhtılaşma faktörleri ve genetik gibi etkenlerle ilişkilendirilmiştir (53). Patogenezde 3 majör patofizyolojik değişiklik sıralanmaktadır, bunlar: nötrofil aşırı fonksiyonu, vaskülit ve otoimmün cevaptır (139).

Behçet hastalığı arter ve venleri etkileyen sistemik bir vaskülitir. Behçet sendromu hastalarında arteriyel ve/veya venöz tromboz riski artmıştır. Hastalık bu yüzden protrombotik durum olarak nitelendirilmektedir (162). Ancak Behçet hastalığındaki vasküler tutulumun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın patolojisinde küçük damar vaskülitisi ön plandadır. Büyük damar tutulumu hastaların %7-49’ unda görülür (141). Venöz trombus, alt ve üst ekstremitelerdeki venleri, vena cava inferior ve superiora daha sık görülür. Behçet hastalığında vasküler anevrizmalar serebral damar tutulumu da gözlemlenmektedir.

Behçet hastalığının histopatolojik açıdan vazgeçilmez komponenti vaskülitir. Küçük vasküler vaskülitinden, geniş arteriyel/venöz lezyonlara; yüzeysel tromboflebitten derin ven trombozuna kadar çok geniş spektrumda olabilen vasküler lezyonlar bu hastalığın karakteristiğidir (53,65). BH’ndaki vasküler lezyonların

patojenik mekanizması tam olarak bilinmese de endotel disfonksiyonunun önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (143,144).

Behçet hastalığında protrombotik durumun da kesin patogenetik mekanizması bilinmemektedir. Trombofilik faktörler tromboza katkıda bulunabilir. Vaskülitik endotelyal hasar hemostatik süreci tetikleyebilir yada geliştirebilir (140). Von Willebrand faktör (vWF:Ag), antiendotelyal hücre antikoları ve antikardiyolipin antikolarını hasta serumunda yüksek; prostosiklin (PG I<sub>2</sub>) düzeylerini düşük bulan çalışmalar vardır. Azalmış fibrinolitik aktivite ve bozulmuş trombosit fonksiyonları da vaskülitik tutulumdan kısmen sorumlu tutulmuştur (140,145).

Von Willebrand faktör, Behçet sendromu hastalarında damar tutulumu olan ve olmayan grupta yüksek bulunmuştur. Birinci grupta hasara uğramış endotelden salındığı, ikinci grupta Behçet hastalığında yüksek olduğu bilinen IL-1 ve TNF $\alpha$  gibi sitokinlerinin düzeyini arttırdığı düşünülmektedir (145,146).

Antiendotelyal hücre antikoları ve güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin 1 ve 2 düzeyleri de vasküler tutulumu olan Behçet sendromu hastalarında daha yüksek bulunmuştur. Endotelin 1 ve 2'nin hasara uğramış endotelden salınabileceği veya Behçet sendromu hastalarında artmış olarak bilinen IL-1, IL-6 ve TNF $\alpha$  etkisi altında salınarak vasküler hasara neden olabileceği düşünülmüştür (147,148).

Protein C, vitamin K bağımlı plazma proteindir . Trombin trombomodilinle birleşirse protein C yolağı aktive olur. Aktif protein C ve S fosfolipid içeren bir ortamda faktör V ve VIII'i inhibe ederek koagülasyonu durdurur (149-152). Antifosfolipid antikolar ise antitrombin III-trombin kompleksinin oluşumunu engeller ve trombin oluşumunu artırır (153). Protein C ve S eksiklikleri trombotik olaylara neden olur (154).

Plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1), alfa lipoprotein gibi fibrinolitik inhibitörlerin de Behçet hastalığı olanlarda önemli ölçüde yükseldiği bulunmuştur (155).

Behçet sendromu hastalarında trombosit fonksiyonları da bozuktur. Aktif hastalarda trombositlerin lökositlerin çevresinde rozet oluşturduğu(156), sayıca

normal olan trombositlerin agregasyon kapasitesinin ve faktör 4 düzeyinin arttığı gösterilmiştir (157).

Histopatolojik olarak Behçet sendromu hastalarındaki vaskülit, perivasküler dokuları ve damar duvarlarını içermektedir (4). Çalışmalarda aktive edilen lökositlerin serbest oksijen radikalleri oluşturarak endotel harabiyetine neden olduğu gösterilmiştir (158). Endotel fonksiyon bozukluğu; inflamasyon ve trombogenezisi artırır, matris metalloproteinazın lokal salınımını uyarır bunun sonucunda aterosklerotik plak rüptürü ve trombüs oluşumuna yol açarak kardiyovasküler bozukluklara neden olur (159-161).

İmmün aracılı vasküler hasarla beraber proinflamatuvar yanıt ve T-helper tip1 (Th1) sitokin, adezyon molekülleri ve serbest oksijen radikallerindeki artışın endotel fonksiyon bozukluğundaki önemli patoloji olduğu öne sürülmektedir (162). Evreklioğlu ve ark. yaptığı çalışmada, Behçet hastalığı olanlarda TNF- $\alpha$ , sIL-2R, IL-6 ve IL-8 plazma düzeylerinde artış olduğunu ve bu artışın lipid peroksidasyonunu arttırdığını göstermişlerdir (163). Oksidatif stresin artışının endotel fonksiyon bozukluğu patogenezindeki ana mekanizma olduğu kabul edilmekte ve risk faktörlerinin endotel üzerindeki etkilerinin ortak son yolu olduğu düşünülmektedir. Nitrik oksit endotelden salgılanan en önemli mediatördür. Endotel fonksiyon bozukluğunda ilk görülen, NO aracılığı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. Nitrik oksit üretimi veya aktivitesindeki azalma endotel fonksiyon bozulmasına neden olarak ateroskleroza tetiklediği öne sürülmektedir (164). Yapışlar ve ark. Behçet hastalığı olanlarda, NO seviyesinde azalma ve trombosit agregasyonunda artma olduğunu saptamışlardır (165).

Behçet hastalığındaki tromboza yatkınlığın temel nedeni immün yanıtın sekonder vasküler yatağın yüzey yapısının bozulması (endotel aktivasyonu ve disfonksiyonu) olmakla birlikte, koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerdeki bazı anormalliklerin de tromboz gelişmesinde katkısı olabileceği belirtilmektedir. Genellikle, bozulmuş fibrinoliz ile birlikte aşırı bir trombin oluşumu vardır (162).

Tüm vasküler olaylarda olduğu gibi Behçet hastalığında da trombositler anahtar role sahiptir (157). Trombositler sağlam endotel varlığında inaktif

durumda olup akım halindeki kan ile pasif olarak ve endotel hücreleri ile temas halinde dolaşırlar. Vasküler hasar sonucu endotel damar duvarından ayrılır, trombositler buraya temas ederek kollagene, vWF ve fibrinojene özel reseptörleri ile (özellikle de glikoprotein Ib) bağlanırlar. Trombositler, en önemlileri trombin ve kollagen olmak üzere tromboksan, serotonin, norepinefrin, adenosin difosfat, trombin gibi değişik mediyatörler ile aktive olurlar. Ayrıca artmış sürtünme kuvveti (shear stres) gibi fiziksel uyarılar (örneğin ciddi koroner darlığın bulunduğu durumlar) trombosit aktivasyon ve agregasyonuna neden olur. Aktive olmuş trombositlerin subendotelial dokulara bağlanması yanısıra granülleri yoğunlaşır ve çeşitli kemotaksinler, pıhtılaşma faktörleri, vazokonstriktör maddeler salgırlar. Bu sayede vazospazm, trombosit kümeleşmesinde artma ve trombin oluşması meydana gelir. Plak rüptürü sonrası, hasarlı bölgeye trombositlerin depolanmasının yanında, damar endotelinin yok olması sonucu damar yüzeyinde doku faktörünün salımı ile koagulasyon kaskat mekanizması aktive olarak hızla fibrin oluşması ve polimerizasyonu gerçekleşir. Fibrin varlığı trombositleri kuvvetli şekilde birbirine ve subendotelial dokulara bağlayarak trombüs oluşturur, böylece trombüs yüksek intravasküler basınç ve sürtünme kuvvetine karşı dirençli hale gelir (166,167).

Ortalama trombosit hacmi; trombosit büyüklüğünü gösterir. Yapılan çalışmalarda OTH'deki yükselme trombosit büyüklüğünde artış ile birlikte olup, büyük trombositler normal trombositler ile karşılaştırıldığında enzimatik ve metabolik olarak daha aktif durumda oldukları gösterilmiştir (166,167). Ayrıca hacmi artmış trombositler; daha yoğun granül içerip, kollajen ile daha çabuk aktive olan, fazla tromboksan B2 üreten, daha fazla serotonin ve beta-tromboglobulin salgılayan ve daha fazla GP Ib ve GPIIb-GPIIIa reseptörü ekspres etme kapasitesine sahiptirler. Dolayısı ile trombositlerin hem subendotelial dokuya hem de birbirilerine bağlanma kapasitesi artmıştır (169-172).

Vasküler olaylarda artmış OTH'nin önemi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Buna damar duvar hasarı, trombosit aktivasyonuna yol açan dolaşan sitokinler ve genetik predispozisyonun yol açabileceği öne sürülmüştür (173).

Akut vasküler olaylarda OTH'nin önemini ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan en iyi bilinenleri AMİ(7-11), akut serebral inme (12,13), geçici iskemik ataktır (14).

Diabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara içimi gibi vasküler risk faktörü olan durumlarda ve renal arter stenozunda da OTH yüksek bulunmuştur (174).

Ortalama trombosit hacmi, ülseratif kolit, crohn hastalığı, romatoid artrit, ankilozan spondilit gibi inflamatuvar hastalıklarda kontrol gruplarına göre düşük olarak bulunmuştur (175).

Ortalama trombosit hacminin önemini ortaya koyan tüm bu çalışmalar ışığında ve trombositlerin vasküler patofizyolojideki önemliliği göz önüne alınarak, arteryel/venöz tromboza eğilimi olduğu bilinen Behçet sendromu hastalarında OTH düzeyini, sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuyla, aktif-inaktif Behçet sendromu hastalarındaki farklarıyla ve de venöz/arteryel tromboz öyküsü olan ve olmayan grupla karşılaştırmaya çalıştık. Ayrıca Behçet sendromu hastalarında OTH'nin yaş, cinsiyet, hastalık süresi, klinik bulgularla ilişkisini araştırdık.,OTH'nin trombotik patogenezdaki önemini ortaya koymaya çalıştık.

Bilgilerimize göre Behçet hastalığında daha önce OTH değeri araştırılmamıştır.

Bizim çalışmamızda amacımız, arteryel/venöz tromboza eğilimi olan Behçet hastalarında OTH'nin sağlıklı bireylere göre düzeyini ve Behçet hastalığında hastalık aktivitesi ile ilişkisini, venöz/arteryel trombozu olan Behçet sendromu hastalarının venöz/arteryel trombozu olmadığı halde yine de hastalığın seyrinden ötürü zaten venöz/arteryel tromboz yatkınlığı olan Behçet sendromu hastalarıyla kıyaslamasını yapmak ve OTH'nin trombotik patogenezdaki önemini araştırmaktı.

Behçet sendromu hastalarında OTH, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Tromboembolizm öyküsü olan Behçet sendromu hastalarında da yine tromboembolizm öyküsü olmayan Behçet sendromu hastalarına göre OTH düzeyi yüksek bulundu.

Aktif ve inaktif Behçet hastalığı olanlar arasında OTH açısından fark bulunmadı. Daha önce çocuklarda ailevi akdeniz ateşinde yapılan bir çalışmada OTH düzeyi ataklar sırasında anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (176). Ankilozan spondilit ve romatoid artritli hastalarda yapılan bir çalışmada OTH düzeyi yine kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir ve bu hastalıkları suprese ederek OTH'nin anlamlı düzeyde yükseldiği görülmüştür (175). Bu hastalıklarda OTH düşüşü IL-1, IL-3, IL-4, IL-6, IL-11 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlere bağlanmış ve özellikle salgılanan IL-6'nın trombositoya neden olabileceği ayrıca trombosit hacmini de etkileyebileceği savunulmuştur (175,176). Kanserli hastalarda IL-6 tedavisinin OTH değerini düşürdüğü gösterilmiştir (177,178). Yapılan başka bir çalışmada ise trombosit hacmi ile inflamasyon arasında bir bağlantı bulunamamıştır (179).

Bizim çalışmamızda da aktif ve inaktif Behçet sendromu hastaları karşılaştırıldığında OTH düzeyleri arasında fark yoktu.

OTH trombosit fonksiyonunu gösteren, ölçümü kolay bir trombosit markıdır. Çapları büyük olan trombositler, hemostatik olarak daha aktiftir. Diğer olası risk faktörleri gibi daha agresif trombotik süreçlere sebep olur. Daha geniş trombositlerin daha yüksek trombotik potansiyelde olduğunu gösteren kanıtlar vardır (180). Behçet hastalarında da arteriyel ve/veya venöz tromboz riski artmıştır. Hastalık bu yüzden hiperkoagulabil protrombotik durum olarak adlandırılmaktadır (140). Biz de diğer vasküler olaylarda OTH'nin önemini ortaya koyan çalışmalardan yola çıkarak Behçet hastalığında OTH düzeyini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit ettik. Yine vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında vasküler tutulumu olmayan Behçet hastalarına göre OTH anlamlı düzeyde yüksek bulduk. Bizim çalışmamızın kısıtlılığı sistemik tedavi almayan Behçet hastalarının sınırlı sayıda olmasıydı. OTH Behçet hastalarında vasküler tutulum için bir risk faktörü olabilir; bunun ortaya konabilmesi için daha geniş serilerde ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## 6. SONUÇ

Behçet hastalığı, kronik alevlenme ve iyilik dönemleri ile hem arteriyel hem de venöz sistemde çok değişik çapta ve yerleşimde damar tutulumları gösteren ve özellikle venöz tromboz eğilimi ile seyreden ancak tipik histopatolojik özelliği tanımlanamayan bir sistemik vaskülit olarak bilinmektedir. OTH, trombosit büyüklüğünü, dolayısı ile aktivasyonunu gösteren bir parametre olarak kabul edilmektedir. Miyokard infarktüsü, serebral inme, geçici iskemik atak gibi vasküler olaylarda OTH'nin yüksek bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır. Behçet hastalığında trombotik doğasından dolayı , diğer vasküler olaylarda OTH'nin önemini ortaya koyan çalışmalardan yola çıkarak Behçet hastalığında OTH düzeyini değerlendirdik ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit ettik. Yine vasküler tutulumu olan Behçet sendromu hastalarında vasküler tutulumu olmayan Behçet sendromu hastalarına göre OTH anlamlı düzeyde yüksek bulduk. Bundan yola çıkarak OTH'nin Behçet sendromu hastalarında vasküler tutulum için bir risk faktörü olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. ÖZET

### BEHÇET HASTALARINDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ

Artık, H. Behçet Hastalığında Ortalama Trombosit Hacmi. S.B. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2009. OTH trombosit fonksiyonunu gösteren, ölçümü kolay bir trombosit markıdır. Çapları büyük olan trombositler, hemostatik olarak daha aktiftir. Diğer olası risk faktörleri gibi daha agresif trombotik süreçlere sebep olur. Daha geniş trombositlerin daha yüksek trombotik potansiyelde olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Vasküler olaylarda OTH'nin arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada amacımız arteriyel ve/veya venöz trombozlarla seyreden bu yüzden hiperkoagulabil protrombotik durum olarak adlandırılan Behçet sendromu hastalarında OTH düzeyini kontrol grubu ile, ve de vasküler tutulumu olan Behçet sendromu hastalarındaki OTH düzeyini vasküler tutulumu olmayan Behçet sendromu hastalarındaki OTH düzeyi ile karşılaştırmaktır.

Çalışmaya 52 kadın, 48 erkek toplam 100 Behçet hastası ve 54 kadın, 46 erkek 100 sağlıklı kişi alındı. Hasta grubunda yaş ortalaması 39,65 yıl, kontrol grubunda 39,15 yıl olarak bulundu. 100 Behçet hastasından 27 tanesi aktif Behçet hastası olarak tespit edildi. 15 hastada vasküler tutulum vardı. Hastalardan alınan kan örneklerinde OTH bakıldı.

Behçet hastalığı olanlarda OTH düzeyi, Behçet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Yine vasküler tutulumu olan Behçet sendromu hastalarında OTH düzeyi vasküler tutulumu olmayan Behçet sendromu hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

Aktif ve inaktif Behçet sendromu hastalarında OTH düzeyleri arasında fark yoktu.

OTH ölçümü pratik, ucuz ve hızla yapılabilen bir testtir, Behçet hastalığı olanlarda vasküler tutulum için bir risk faktörü olabilir. Bunun için daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler : Behçet hastalığı, tromboz, ortalama trombosit hacmi**

## 8. ABSTRACT

### MEAN PLATELET VOLUME IN BEHCET'S DISEASE

Artık, H. Mean Platelet Volume in Behcet's Disease. Health Ministry, Ankara Dışkapı YB Training and Research Hospital Department of Dermatology, MD thesis, Ankara, Turkey 2009. Mean platelete volume (MPV), one of the markers indicating the function of platelets, is a simply and easy measurment. As reflected by their volumes, platelets are hemostatically active. There is evidence that MPV is an important biological variable and that larger platelets have higher thrombotic potential. It is shown that MPV is increase in vascular events. Patients with Behçet's disease are recognized to be at increased risk for venous and/or arterial trombosis, therefore the disease has been termed as hypercoagulable pretrombotic state. The aim of this study was to investigate the differences in MPV between Behçet disease and control group, also compare the differences in Behçet disease with vascular involvement and without vascular involvement.

This study included 100 patients (52 female, 48 male) with Behçet's disease diagnosed according to the International Study Group criteria in Department of Dermatology and 100 healty (54 female,46 male) controls. The mean age was 39,65 years in Behçet's disease patients; and 39,15 years in control group. 27 patients with Behçet's disease were active, and the others were inactive. There was vascular involvement in 15 Behçet's disease patients. Blood samples were obtained for measurement of MPV.

Mean platelet volume of the patients with Behçet's disease was was found significantly higher than healty control group ( $p<0,001$ ) and also MPV was found significantly higher in Behçet's disease patients with vascular involvement than Behçet's disease patients without vascular involvement ( $p<0,05$ ).

There was no difference between active patients and inactive patients with Behçet's disease for MPV ( $p>0,05$ ).

MPV measurment is a practical, cheap, and fast. It can be a risk factor for increased risk of vascular involvement in Behçet's disease. There should be large studies for accessing this risk.

**Key words : Behçet's disease, trombus, mean platelet volume**

## 9. KAYNAKLAR

- 1-Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yurdakul S. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1984; 43(6): 783-9.
- 2-Dilşen N, Koniçe M, Aral O, Ocal L, Inanç M, Gül A. Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behçet's disease: confirmed specificity but decreased sensitivity with sharp needles. *Ann Rheum Dis.* 1993; 52(11) :823-5.
- 3-Demiroğlu H, Barışta I, DüNDAR S. Assessing the risk of deep vein thrombosis in Behçet's disease. *Thromb Res.* 1996 15; 84(4): 297-8.
- 4-Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. : Behçet's disease. *N Engl J Med.* 1999 Oct 21;341(17):1284-91.
- 5-Koç Y, Güllü I, Akpek G, Akpolat T. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol.* 1992 Mar;19(3): 402-10.
- 6-Lie JT. Vascular involvement in Behçet's disease: arterial and venous and vessels of all sizes. *J Rheumatol.* 1992 Mar;19(3): 341-3.
- 7-Martin JF, Plumb J, Kilby RS, Kishk YT. Changes in platelet volume and density in myocardial infarction. *Br Med J.* 1983; 287: 456-459.
- 8-Cameron HA, Philips R, Ibbotson RM, Carson PHM. Platelet size in myocardial infarction. *Br Med J.* 1983; 287: 449-451.
- 9-Trowbridge EA, Slater DN, Kishk YT, Woodcock BW, Martin JF. Platelet production in myocardial infarction and sudden cardiac death. *Thromb Haemost.* 1984; 52.167-171.
- 10-Kishk YT, Trowbridge EA, Martin JF. Platelet volume subpopulation in acute myocardial infarction: an investigation of their heterogeneity for smoking and infarct size and site. *Clin Sci.* 1985; 68.419-425.
- 11-Erne P, Wardle J, Sanders K, Lewis SM, Maseri A. Mean platelet volume and size distribution and their sensitivity to agonists in patients with coronary artery disease and congestive heart failure. *Thromb Haemost.* 1988; 59.259-263.
- 12-Erasmo E, Alberti G, Celi FS, Romagnolie E, Veici E, Mazzuoli GF. Platelet count, mean platelet volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *J Intern Med.* 1990; 227, 11-14.
- 13-Toghi H, Suzuki H, Tamura K, Kimura B. Platelet volume, aggregation and adenosine triphosphate release in cerebral thrombosis. *Stroke.* 1991; 22.17-21.

- 14.Erasmo E, Acca M, Pisani D, Spagna G, Volpe M. Acute platelet changes in transient ischemic attacks and in stroke. In: Program and abstracts of the international stroke meeting; May 1993; Geneva, Switzerland.
- 15-Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. *Surv Ophthalmol* 2005;50: 297-350.
- 16-Onder M, Gurer MA. The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15: 126-136.
- 17-Ghate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40: 1-18.
- 18-Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet sendromu. In: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O, (eds). *Dermatoloji*. 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri: 1994, p.393-399.
- 19-Arca E, Gür AR. Behçet Hastalığı. *T Klin J Med Sci* 2003;23: 261-268.
- 20-Doğanavşargil E, Keser G. Behçet Hastalığı. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1: 80-91.
- 21-Dilşen N. Behçet hastalığının tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi*. Behçet Hastalığı sayısı 1997;2: 62-65.
- 22- Pamuk ÖN, Çakır N. Behçet hastalığı epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1: 3-9.
- 23- Önder M, Gürer MA. Ülkemizde Behçet hastalığı epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3: 4-7.
- 24-Onder M, Gurer MA. The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:126-136.
- 25-Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. *Ann Med Interne* 1999;150: 488-498.
- 26-Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol* 2003;42: 346-351.
- 27-Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Behcet syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16: 38-42.
- 28-Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazici H. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center *Medicine (Baltimore)* 2003;82: 60-76.
- 29-Dogan B, Taskapan O, Harmanyeri Y. Prevalance of pathergy test positivity in Behcet's disease in Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17: 228-229.

30-Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behcet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528: 161-171.

31-Duygulu F, Evereklioglu C, Calis M, Borlu M, Cekmen M, Ascioğlu O. Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behcet's disease: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2005;24: 324-330.

32-Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behcet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528: 161-171.

33-Boyyat A. Behçet hastalığının etiopatogenezi. *T Klin J Dermatol* 2004; 1415-1421.

34-Pay S. Behçet hastalığı: etiyoloji ve patogenezi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1: 10-18.

35-Gül A, Inanc M, Ocal L, Aral O, Konice M. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000;59:622-625.

36-Kone-Paut I, Geisler I, Wechsler B, Ozen S, Ozdogan H, Rozenbaum M, Touitou I. Familial aggregation in Behcet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr* 1999;135: 89-93.

37-Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoglu M. Behcet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol* 1999;17: 209-223.

38-Lehner T. Immunopathogenesis of Behcet's disease. *Ann Med Interne (Paris)* 1999;150: 483-487.

39-Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behcet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol* 2003;87: 1175-1183.

40-Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60: 996-1002.

41-Calguner M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behcet's disease. *Dermatology* 1996;192: 125-128.

42-Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gul A, Onoe K, Isogai E. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003;60: 1903-1922.

43-Gul A, Ozbek U, Ozturk C, Inanc M, Konice M, Ozcelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1996;35: 1178-1180.

- 44-Evereklioglu C, Inaloz HS, Kirtak N, Doganay S, Bulbul M, Ozerol E, Er H, Ozbek E. Serum leptin concentration is increased in patients with Behcet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol* 2002;147: 331-336.
- 45-Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, Inaloz HS, Ozbek E, Cekmen M. Increased nitric oxide production in patients with Behcet's disease: is it a new activity marker? *J Am Acad Dermatol* 2002;46: 50-54.
- 46-Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Doguc D. The significance of serum nitric oxide levels in Behcet's disease and recurrent aphthous stomatitis. *J Dermatol* 2004;31: 983-988.
47. Yilmaz G, Sizmaz S, Yilmaz ED, Duman S, Aydin P. Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behcet disease. *Retina* 2002;22: 330-335.
- 48-Donmez A, Aksu K, Celik HA, Keser G, Cagirgan S, Omay SB, Inal V, Aydin HH, Tombuloglu M, Doganavsargil E. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in Behcet's disease. *Thromb Res* 2005;115: 287-292.
- 49-Aksu K, Turgan N, Oksel F, Keser G, Ozmen D, Kitapcioglu G, Gumusdis G, Bayindir O, Doganavsargil E. Hyperhomocysteinaemia in Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)*2001;40: 687-690.
- 50- Er H, Evereklioglu C, Cumurcu T, Turkoz Y, Ozerol E, Sahin K, Doganay S. Serum homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behcet's disease. *Br J Ophthalmol* 2002;86: 653-657.
- 51-Gül A. Behçet hastalığının immünolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi. Behçet Hastalığı Sayısı* 1997;2:76-79.
- 52-Özyazgan Y. Behçet hastalığında göz tutulumu. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:24-31.
- 53-Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *TÜRKDERM* 2003;37:92-99.
- 54-Aktan Ş, İlknur T. Behçet hastalığı mukokutan bulguları. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3:15-20.
- 55-Marshall SE. Behcet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:291-311.
- 56-Kalayciyan A, Arzuhal N. Deri ve mukoza belirtileri. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:19.23.
- 57-Gürler A. Oral ve genital aftlar. *Aktüel Tıp Dergisi. Behçet Hastalığı Sayısı* 1997;2:87-88.

- 58-Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y, Serdaroglu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol* 2000;39:358-360.
- 59- Kanekura T, Kanzaki T Successful treatment of orogenital ulceration with transdermal nicotine patches. *Br J Dermatol* 1999;141:1140-1141.
- 60-Hatemi G, Bahar H, Uysal S, Mat C, Gogus F, Masatlioglu S, Altas K, Yazici H. The pustular skin lesions in Behcet's syndrome are not sterile. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1450-1452.
- 61-Azizlerli G. Behçet hastalığında deri bulguları. *Aktüel Tıp Dergisi. Behçet Hastalığı Sayısı* 1997;2:94.
- 62-Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, Mangelsdorf HC, Zouboulis CC, Sarica R, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behcet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol* 1995;32: 968-976.
- 63- Alpsoy E, Uzun S, Akman A, Acar MA, Memisoglu HR, Basaran E. Histological and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular lesions in patients with Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:521-524.
- 64.İlknur T, Pabuccuoglu U, Akin C, Lebe B, Gunes AT. Histopathologic and direct immunofluorescence findings of the papulopustular lesions in Behcet's disease. *Eur J Dermatol* 2006;16: 146-150.
65. Erturan I. Neopterin Behçet hastalığında yeni bir aktivasyon göstergesi olabilir mi? Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Isparta, 2005.
- 66-Koc Y, Gullu I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, Batman F, Kansu T, Balkanci F, Akaya S, et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992;19: 402-410.
- 67-Akar S. Behçet hastalığında eklem tutulumu. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3: 26-28.
- 68-Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of Behcet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38: 380-389.
- 69-Evereklioğlu C, İlhan Ö. Okular Behçet Hastalığı. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3: 21-25.
- 70-Akar S. Behçet hastalığında eklem tutulumu. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3: 26-28.
- 71-Gur A, Sarac AJ, Burkan YK, Nas K, Cevik R. Arthropathy, quality of life, depression, and anxiety in Behcet's disease:relationship between arthritis and these factors.*Clin Rheumatol* 2006;25: 524-531.

- 72-Lee SK, Lee J. Behcet's disease--a rheumatologic perspective. *Yonsei Med J* 1997;38: 395-400.
- 73-Akbaylar H. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: Entero-Behçet. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3: 29-32.
- 74-Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease. *J Clin Gastroenterol* 2000;30: 144-154.
- 75.Akdal G. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: Nöro-Behçet. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3: 33-35.
- 76.Serdaroglu P. Behcet's disease and the nervous system. *J Neurol* 1998;245: 197-205.
- 77.Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B, and The Neuro-Behcet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999;122: 2171- 2182.
- 78.Oktem-Tanor O, Baykan-Kurt B, Gurvit IH, Akman-Demir G, Serdaroglu P. Neuropsychological follow-up of 12 patients with neuro-Behcet disease. *J Neurol* 1999;246: 113-119.
79. Korkmaz C. Behçet hastalığında damar ve diğer organ tutulumları. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1: 42-47.
- 80.Kırımlı Ö, Pabucu T. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: kardiyovasküler Behçet. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3: 36-39.
- 81.İtil BO. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: pulmoner Behçet. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3: 40-43.
- 82.Erkan F, Gul A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behcet's disease. *Thorax* 2001;56: 572-578.
- 83.Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, Numan F, Tuzun H, Tuzuner N, et al. Pulmonary arterial aneurysms in Behcet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol* 1994;33: 48-51.
- 84-Ünsal E. Çocukluk çağında Behçet hastalığı. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3:47-49.
- 85-Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Harel L, Molad Y, Weinberger A. Childhood Behcet's disease: clinical features and comparison with adult-onset disease. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38: 457-462.
- 86-Köse AA. Behçet hastalığının gebelikte seyri. *TÜRKDERM* 2003;37: 37-40.
- 87-Gul U. Pregnancy and Behcet disease. *Arch Dermatol* 2000;136 1063-1064.

- 88- Larsson LG, Baum J. Behçet's syndrome in pregnancy and after the delivery. *J Rheumatol* 1987;14:183.
- 89-Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28: 48-59.
- 90-Öztürk MA. Behçet hastalığında laboratuvar bulguları. *Behçet. T Klin J Int Med Sci* 2005;1: 55-58.
- 91-Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080.
- 92-Mat C. Behçet hastalığı tedavisinde yeni yaklaşımlar. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3: 50-54.
- 93-Hatemi G, Melikoğlu M. Tedavi. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 64-69.
- 94-Alpsoy E. Behçet hastalığında deri ve mukoza belirtilerinin tedavisi. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 66-70.
- 95-Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behcet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol* 1999; 135: 529-532.
- 96-Ueta E, Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T, Kato I. A clinical trial of Azelastine in recurrent aphthous ulceration, with an analysis of its actions on leukocytes. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 123-129.
- 97- Hamuryudan V, Yurdakul S, Serdaroglu S, Tuzun Y, Rosenkaimer F, Yazici H. Topical alpha interferon in the treatment of oral ulcers in Behcet's syndrome: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8: 51-54.
- 98-Eisen D, Ellis CN. Topical cyclosporine for oral mucosal disorders. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1259-1263.
- 99-Collier PM, Neill SM, Copeman PW. Topical 5-aminosalicylic acid: a treatment for aphthous ulcers. *Br J Dermatol* 1992; 126: 185-188.
- 100-Taylor LJ, Walker DM, Bagg J. A clinical trial of prostaglandin E2 in recurrent aphthous ulceration. *Br Dent J* 1993; 175: 125-129.
- 101-Davatchi F. New and innovative therapies for Behcet's disease. *J Rheumatol* 2004; 7: 141-145.
- 102-Aktulga E, Altac M, Muftuoglu A, Ozyazgan Y, Pazarli H, Tuzun Y, Yalcin B, Yazici H, Yurdakul S. A double blind study of colchicine in Behcet's disease. *Haematologica* 1980; 65: 399- 402.

- 103-Mumcu G, Ergun T, Elbir Y, Eksioglu-Demiralp E, Yavuz S, Atalay T, Direskeneli H. Clinical and immunological effects of azithromycin in Behcet's disease. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 13-16.
- 104-Turanlı AY, Mengü K, Cantürk T, Koral D. Behçet hastalığında levamizol ve kolşisin tedavisi ile elde edilen sonuçlar. *TURKDERM* 1991; 25: 103-111.
- 105-Zouboulis CC, Orfanos CE. Treatment of Adamantiades-Behcet disease with systemic interferon alfa. *Arch Dermatol* 1998;134:1010-1016.
- 106-Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, Zwingenberger K, Yazici H. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 443-450.
- 107-Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. *Lancet* 1989; 1: 1093-1096.
- 108-Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005; 32: 98-105.
- 109-Goossens PH, Verburg RJ, Breedveld FC. Remission of Behçet's syndrome with tumour necrosis factor alpha blocking therapy. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 637.
- 110-Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behcet's disease: a double-blind, placebocontrolled, cross-over study. *J Dermatol* 2002; 29: 267-279.
- 111-Matsuda T, Ohno S, Hirohata S, Miyanaga Y, Ujihara H, Inaba G, Nakamura S, Tanaka S, Kogure M, Mizushima Y. Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Behcet's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R D* 2003; 4: 19-28.
- 112-Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, Senocak M, Yazici H. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2686-2692.
- 113-Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, Serdaroglu S, Oguz V, Yurdakul S, Lovatt GE, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 281-285.
- 114- Butterworth RJ, Bath PM. The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. *Platelets*. 1998; 9(6): 359-64.
- 115-Trowbridge EA, Martin JF. The platelet volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease? *Thromb Haemost*. 1987 Aug 4; 58(2): 714-7.

- 116-Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, Rushin CA, Valeri CR. Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol.* 1982 Mar;50(3): 509-19.
- 117-Corash L, Chen HY, Levin J et al. Regulation of thrombopoiesis effects of the degree of thrombocytopenia on megakaryocyte ploidy and platelet volume. *Blood* 1987; 70: 177–85.
- 118-Butkiewicz A, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V, Bychowski J: Betathromboglobulin and platelets in unstable angina. *Cardiol Pol* 2003; 58: 449–55.
- 119-Braunwald E: Unstable angina. A classification. *Circulation*, 1989; 80: 410–14.
- 120-Wallentin L, Lindahl B, Siegbahn A. Unstable angina and non-ST-elevation MI. In: Crawford MH, Marco JP, Paulus WJ. *Cardiology*. Elsevier Science, 2001; 13, 1–13.19.
- 121- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 1972; 18: 499–502.
- 122-International Council for Standardization in Hematology. Recommendations of the International Council for Standardization in Hematology for Ethylenediaminetetra-Acetic Acid Anticoagulation of Blood for Blood Cell Counting and Sizing. International Council for Standardization in Hematology. Expert Panel of Cytometri. *Am J Clin Pathol*, 1993; 100: 371–72.
- 123-Threatte GA: Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med*, 1993; 13: 937–50.
- 124-Brækkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Størmer J, Hansen JB. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism - the Tromsø study. *J Thromb Haemost.* 2009 May 30.
- 125-Tavil Y, Sen N, Yazici HU, Hizal F, Abaci A, Cengel A. Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease. *Thromb Res.* 2007; 120(2): 245-50.
- 126- Nadar SK, Lip GY, Blann AD. Platelet morphology, soluble P selectin and platelet P-selectin in acute ischaemic stroke. The West Birmingham Stroke Project. *Thromb Haemost.* 2004 ; 92(6): 1342-8.
- 127- McCabe DJ, Harrison P, Sidhu PS, Brown MM, Machin SJ. Circulating reticulated platelets in the early and late phases after ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Br J Haematol.* 2004 ; 126(6): 861-9.

128- O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. *Stroke*. 1995; 26(6): 995-9.

129-Paul F, Jason Y, Stephen C, Jeremy J, Steve G, Jack G. Chronic expression of platelet adhesion proteins is associated with severe ischemic heart disease in type 2 diabetic patients Chronic platelet activation in diabetic heart patients. 2003;17:269–278.

130- Konijnenberg A, Joris AM, Ben W, Marianne CL, Lazarov R, Otto P, Boer K, Sturk A. Can flow cytometric detection of platelet activation early in pregnancy predict the occurrence of preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177: 434–442.

131-Faustini M, Bronzo V, Maffeo G, Russo V, Munari E, Vigo D. Reference

Intervals and Age-related Changes for Platelet Count, Mean Platelet Volume and Plateletcrit in Healthy Pre-weaning Piglets in Italy. *J. Vet. Med. A* 50, 466–469.

132-Kir-Young Kim, Kyu-Earn Kim and Kee Hyuck Kim. Mean Platelet Volume in the Normal State and in Various Clinical Disorders. *Yonsei Medical Journal* 1986; 27: 219–226.

133- Çoban E, Özdoğan M, Yazıcıoğlu G, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Blackwell Publishing Ltd Int J Clin Pract*. 2005; 59(8): 981–982.

134-Lee S, Bang D, Lee ES, Sohn S. Behçet's Disease: A guide to its Clinical Understanding: Textbook and Atlas. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag 2001:11-3.

135-Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P ve ark. Silivri Fener Köy'ü yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranmasında kullanılacak bir yöntem. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 1981; 12: 509-14.

136-Yurdakul S. Behçet sendromu'nun epidemiyolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 66-7.

137-Tüzün Y, Yurdakul S, Cem Mat M, et al. Epidemiology of Behçet's Syndrome in Turkey. *Int J Dermatol* 1996; 35: 618-20.

138- Huebner US, Knob J. Evidence for endotelial dysfunction in association with Behçet's disease. *Trombosis Research* 1984; 34: 275-287.

139-Aridogan BC, Yildirim M, Baysal V. Serum levels of IL- 4, IL -10, IL -12, and IFN gama in Behçet' s Disease. *J Dermatol* 2003; 30: 602- 7.

140- Haznedaroğlu IC, Celik I, Büyükaşık Y, Koşar A, Kirazlı S, Dündar SV. Haemostasis, thrombosis, and endothelium in Behçet's disease. *Acta Haematol.* 1998; 99(4): 236-7.

141-Yavuz B, Sahiner L, Akdogan A, et al. Left and Right Ventricular Function Is Impaired in Behçet's Disease. *Echocardiography* 2006; 23: 723 -8.

142-Dündar SU. Behçet Hastalığında Endotel Fonksiyon Bozuklukları. *Aktuel Tıp Dergisi* 1997; 2(2): 70-71.

143-Chambers J.C, Haskard DO, Kooner J S. Vascular Endothelial function and oxidative Stress Mechanisms in Patients with Behçet's Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(2): 517-20.

144-Haznedaroğlu İ.C, Özcebe O.İ, Özdemir O, Çelik İ, Dündar SV, Kirazlı

Ş. Impaired Haemostatic Kinetics and Endothelial function in Behçet's Disease. *J Intern Med.*1996; 240: 181-187.

145-Yazici H, Hekim N, Ozbakir F, Yurdakul S, Tüzün Y, Pazarlı H, Müftüoğlu A. Von Willebrand factor in Behçet's syndrome. *J Rheumatol.* 1987; 14(2): 305-6.

146-Direskeneli H, Keser G, D'Cruz D, Khamashta MA, Akoğlu T, Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V, Ozgün S, Goral AJ, et al. Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 1995; 14(1): 55-61.

147-Aydintug AO, Tokgöz G, D'Cruz DP, Gürler A, Cervera R, Düzgün N, Atmaca LS, Khamashta MA, Hughes GR. Antibodies to endothelial cells in patients with Behçet's disease. *Clin Immunol Immunopathol.* 1993 May; 67(2): 157-62.

148-Cervera R, Navarro M, López-Soto A, Cid MC, Font J, Esparza J, Reverter JC, Monteagudo J, Ingelmo M, Urbano-Márquez A. Antibodies to endothelial cells in Behçet's disease: cell-binding heterogeneity and association with clinical activity. *Ann Rheum Dis.* 1994 ; 53(4): 265-7.

149-Oosting JD, Derksen RH, Bobbink IW, Hackeng TM, Bouma BN, de Groot PG. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? *Blood.* 1993 15; 81(10): 2618-25.

150-Walker FJ. Regulation of activated protein C by protein S. The role of phospholipid in factor Va inactivation. *J Biol Chem.* 1981 10; 256(21): 11128-31.

151- Marciniak E, Romond EH. Impaired catalytic function of activated protein C: a new in vitro manifestation of lupus anticoagulant. *Blood.* 1989 Nov 15;74(7):2426-32.

- 152-Malia RG, Kitchen S, Greaves M, Preston FE. Inhibition of activated protein C and its cofactor protein S by antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol*. 1990 Sep;76(1):101-7.
- 153- Ginsberg JS, Demers C, Brill-Edwards P, Johnston M, Bona R, Burrows RF, Weitz J, Denburg JA. Increased thrombin generation and activity in patients with systemic lupus erythematosus and anticardiolipin antibodies: evidence for a prothrombotic state. *Blood*. 1993 Jun 1; 81(11): 2958-63.
- 154-Esmon CT(2001) Protein C anticoagulant pathway and its role in controlling microvascular thrombosis and inflammation. *Crit Care Med* 29(Suppl 7): S48-S51.
- 155-Orem A. Lipoprotein levels as a predictor of risk for thrombogenic events in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 726-729.
- 156- Prchal JT, Blakely J., Letter: Granulocyte platelet rosettes. *N Engl J Med*. 1973 Nov 22; 289(21): 1146.
- 157- Kirch W, Hutt H,J. Platelet function in patients with Behçet 's syndrome and in healthy subjects. *Royal Society of Medicine Services. Recent Advancases in Behçet's Disease* 1985; 139-143.
- 158-Niwa Y, Miyake S, Sakane T, Shingu M, Yokoyama M. Auto-oxidative damage in Behçet's disease – endothelial cell damage following the elevated oxygen radicals generated by stimulated neutrophils. *Clin Exp Immunol* 1982; 49: 247-55.
- 159- Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066-71.
- 160-Jern S, Wall U, Bergbrant A, Selin-Sjögren L, Jern C. Endothelium-dependent vasodilation and tissue-type plasminogen activator release in borderline hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3376-83.
- 161- Rajavashisth TB, Liao JK, Galis ZS, et al. Inflammatory cytokines and oxidized low density lipoproteins increase endothelial cell expression of membrane type 1-matrix metalloproteinase. *J Biol Chem* 1999; 274: 11924-9.
- 162-Kiraz S, Ertenli I, Ozturk MA, et al. Pathological haemostasis and 'prothrombotic state' in Behçet's disease. *Thomb Res* 2002; 105: 125 -33.
- 163-Evereklioglu C, Er H, Türköz Y. Serum levels of TNF- $\alpha$ , S11-2R, IL-6, IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm* 2002; 11: 87-93.
- 164- Davignon J, Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: 27-32.

165-Yapıslar H, Aydoğan S, Borlu M, Ascioglu O. Decreased nitric oxide and increased platelet aggregation levels in patients with Behçet's disease. *Thromb Res* 2007; 119: 461-5.

166-Corash L, Chen HY, Levin J et al. Regulation of thrombopoiesis effects of the degree of thrombocytopenia on megakaryocyte ploidy and platelet volume. *Blood* 1987; 70: 177-85.

167- Butkiewicz A, Kemon H, Dymicka-Piekarska V, Bychowski J. Betathromboglobulin and platelets in unstable angina. *Cardiol Pol* 2003; 58: 449-455.

168-Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation*, 1989; 80: 410-14.

169-Wallentin L, Lindahl B, Siegbahn A. Unstable angina and non-ST-elevation MI. In: Crawford MH, Marco JP, Paulus WJ. *Cardiology*. Elsevier Science, 2001; 13, 1-13.19.

170- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.

171-International Council for Standardization in Hematology. Recommendations of the International Council for Standardization in Hematology for Ethylenediaminetetra-Acetic Acid Anticoagulation of Blood for Blood Cell Counting and Sizing. International Council for Standardization in Hematology. Expert Panel of Cytometri. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 371-72.

172-Threatte GA: Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med* 1993; 13: 937-50.

173-Coban E, Yilmaz A, Sari R. The effect of weight loss on the mean platelet volume in obese patients. *Platelets*. 2007;18(3): 212-6.

174-Aksoy S, Kilickap S, Hayran M, Harputluoglu H, Koca E, Dede DS, Erman M, Turker A. Platelet size has diagnostic predictive value for bone marrow metastasis in patients with solid tumors. *Int J Lab Hematol*. 2008 Jun;30(3): 214-9.

175-Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3): 291-4.

176-Makay B, Türkyilmaz Z, Unsal E. Mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2009; 28(8): 975-8.

177-Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, Theurl I, Widder W, Molnar C, Ludwiczek O, Atkins MB, Mier JW, Tilg H. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood*. 2001 1; 98(9): 2720-5.

178-van Gameren MM, Willemse PH, Mulder NH, Limburg PC, Groen HJ, Vellenga E, de Vries EG. Effects of recombinant human interleukin-6 in cancer patients: a phase I-II study. *Blood*. 1994 1;84(5): 1434-41.

179- Dastjerdi MS, Emami T, Najafian A, Amini M. Mean platelet volume measurement, EDTA or citrate? *Hematology*. 2006; 11(5): 317-9.

180- Yilmaz MB, Cihan G, Guray Y, Guray U, Kisacik HL, Sasmaz H, Korkmaz S. Role of mean platelet volume in triagging acute coronary syndromes. *J Thromb Thrombolysis*. 2008; 26(1): 49-54.

**Formlar:**

hasta no		tarih					
Hasta adı							
tel							
cinsiyet	K   E						
yaş							
Başlangıç yaşı		süre					
Hospitalzs		var	yok				
Deri bulguları	aft	Gen ülser	ppe	EN	tromboflebit		
Öykü							
Muayene							
Sıklık/ay							
Paterji	1. pikür	2.pikür	3.pikür				
24h							
48h							
Organ tut	yok	var					
Eklem tut							
Vas tut							
Nör tut							
Baş ağrısı							
Organik tut							
Güs tut							
Gis tut							
Göz tutulumu							
Tedavi	topikal	steroid	kolşisin	AZT	CYC	İFN	DİĞ ER
Bugün							
Önceki							
Aktivite kriterleri	sedim	crp	aso		wbc		
HLA B51							
PLT							
MPV							



