

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BEHÇET HASTALARININ DAMAR
TUTULUMUNDA TROMBOFİLİK FAKTÖRLERİN
CİNSLERE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Özlem AYIK

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2022

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BEHÇET HASTALARININ DAMAR
TUTULUMUNDA TROMBOFİLİK FAKTÖRLERİN
CİNSLERE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Özlem AYIK

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ

ESKİŞEHİR
2022

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Özlem AYIK' a ait 'Behçet Hastalarının Damar Tutulumunda Trombofilik Faktörlerin Cinslere Göre Değerlendirilmesi' adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:...../...../2022

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye: Prof. Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye: Prof. Dr. Emel GÖNÜLLÜ

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
..... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve üzerimde emeği olan tüm hocalarıma ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Tez hazırlama sürecinde ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesi ile bana yol gösteren başta tez danışman hocam Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ olmak üzere; bilgisine ve enerjisine hayran olduğum Prof. Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU'ya, deneyimleri ile bana ışık olan Prof. Dr. Emel GÖNÜLLÜ'ye, tez istatistiği konusunda bana her daim yardımcı olan Prof. Dr. Cengiz BAL'a teşekkür ederim. Yaşamımın her anında bana destek olan annem, babam, ablam ve canımın içi biricik kardeşime teşekkür ederim. Hayatıma girdiği andan itibaren yaşamımda önemli izler bırakan, benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli eşime ve yüreğimde sonsuz umut çiçekleri açtıran doğacak bebeğime teşekkür ederim. Tıp fakültesine başladığım ilk yıllardan itibaren uzman olacağıma inanan ve bunu her fırsatta dile getiren, koca yürekli iki sevgi dolu insana; Mahmut dedeme ve anneanneme sonsuz teşekkür ederim..

ÖZET

Ayık Ö. Behçet Hastalarının Damar Tutulumunda Trombofilik Faktörler Açısından Cinslere Göre Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2022. Behçet hastalığı (BH) ataklarla seyreden multisistemik kronik vaskülit sınıfından bir hastalıktır. BH, her boyda arter ve/veya veni etkileyen sistemik bir vaskülitir. Damar tutulumu en sık genç erkeklerde görülmekte olup, mortalite ve morbiditeden sorumludur. Tromboz mekanizmaları kadın ve erkek hastalarda benzer şekilde işlese de, erkek Behçet hastalarında neden daha fazla görüldüğü bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, 1998-2020 yılları arasında hastanemizde damar tutulumu ile takip edilen BH hastalarında cinslere göre trombofilik faktörler açısından fark olup olmadığını araştırmaktır. Çalışmaya uluslararası sınıflandırma ölçütlerini karşılayan 540 Behçet hastası alındı (E:293, K:247; ortalama yaş: 47 (39;55) yıl; başlangıç yaşı: 24 (19;31) yıl ;tanı yaşı: 31 (24;38) yıl , hastalık süresi: 4(1;9) yıl) alındı. Bu hastalar cinslere ve klinik özelliklerine göre sınıflandırıldı. Göz, venöz ve arteriyel tutulum erkeklerde daha fazla görüldü ($p<0,001$). Derin Ven Trombozu, arteriyel tutulum ve intrakardiyak tutulum erkeklerde daha fazla görüldü ($p<0,05$). Dural sinüs trombozu ise kadınlarda daha sıkı ($p<0,001$). Damar tutulumu olan 194 hastanın (E:137 , K:57) trombofili testleri ve klinik özellikleri incelendi. Sigara içiciliği ve ailede damar sorunu öyküsünün; damar tutulumu ile ilişkisi olduğu görüldü ($p<0,05$). Erkek hastalarda herhangi bir pozitif trombofili testi ile arteriyel tutulum arasında ilişki görüldü ($p:0,043$). Onun haricinde; damar tutulumu ile pozitif trombofili testleri arasında ilişki görülmedi. Damar tutulumu görülen kadın hastalarda, damar tutulumu olmasında ek faktörler olabileceğini düşünmüştük. Yaptığımız çalışmada, pozitif trombofili testinin damar tutulumu olan erkek ve kadın hastalarda farklı olmadığını saptadık.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, cinsiyet , tromboz , trombofili

ABSTRACT

Ayık Ö. Evaluation of Behçet's Patients in terms of Thrombophilic Factors in Vascular Involvement According to Gender. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Eskişehir, 2022.

Behçet's disease is a multisystemic chronic vasculitis disease that progresses with attacks. BD is a systemic vasculitis that affects arteries and/or veins of all sizes. Vascular involvement is most common in young men and is responsible for mortality and morbidity. Although the mechanisms of thrombosis function similarly in male and female patients, it is not known why it is more common in male Behçet's patients. The aim of this study is to investigate whether there is a difference in terms of thrombophilic factors according to gender in BD patients who were followed up with vascular involvement in our hospital between 1998 and 2020. The study included 540 Behçet's patients (M:293, F:247; mean age: 47 (39;55) years; age at onset: 24 (19;31) years; age at diagnosis: 31 (24;38) years) who met the international classification criteria, disease duration: 4(1;9) years). These patients were classified according to their gender and clinical features. Ocular, venous and arterial involvement was more common in males ($p<0.001$). Deep vein Thrombosis, arterial involvement and intracardiac involvement were more common in males ($p<0.05$). Dural sinus thrombosis was more common in women ($p<0.001$). Thrombophilia tests and clinical features of 194 patients (M: 137, F: 57) with vascular involvement were analyzed. Smoking and family history of vascular problems; were found to be associated with vascular involvement ($p<0.05$). There was a correlation between positive thrombophilia test and arterial involvement in male patients ($p:0.043$). There was no correlation between vascular involvement and positive thrombophilia tests. We thought that there may be additional factors in the presence of vascular involvement in female patients with vascular involvement. In this study, we could not find any difference in thrombophilic factors in male and female Behçet's patients with vascular involvement.

Key Words: Behçet's disease, gender, thrombosis, thrombophilia

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Behçet Hastalığı	3
2.1.1.Tanım	3
2.1.2.Epidemiyoloji	3
2.1.3.Cinsiyet ve Hastalık Seyri	4
2.1.4.Etiyoloji ve Patogenez	4
2.1.5.Tanı	8
2.1.6.Klinik Bulgular	9
2.1.7.Laboratuvar	19
2.1.8.Histopatoloji	20
2.1.9.Tedavi	20
2.2.Hemostaz ve Trombofili	23
2.3.Behçet Hastalığında Tromboz Mekanizmaları	29
3.GEREÇ VE YÖNTEM	31

	Sayfa
3.1.Amaç	31
3.2.Gereç ve Yöntem	31
3.3.İstatistiksel Analiz	31
4.BULGULAR	33
5.TARTIŞMA	43
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	51
KAYNAKLAR	53



SİMGELER VE KISALTMALAR

APCR	Aktive Protein C Rezistansı
CREST	Sınırlı Skleroderma (kalsinozis kutis, Rayanud fenomeni, özefageal dismotilite, sklerodaktili ve telenjektazi birlikteliği)
ENOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz
EULAR	Avrupa Romatoloji Birliği (<i>European League Against Rheumatism</i>)
GM-CSF	Granülosit Makrofaj Koloni Stimülan Faktör
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
ICAM-1	İnterselüler Adezyon Molekülü-1
ICBD	Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri
INF-γ	İnterferon-gama
ISG	Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (<i>International Study Group Criteria</i>)
MEFV	Ailevi Akdeniz Ateşi'nde rol alan gen
MTHFR	Metilentetrahidrofolat Redüktaz
PAA	Pulmoner Arter Anevrizması
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
VCAM-1	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Dünyada Behçet hastalığı prevalans dağılımı	3
2.2. Eritema Nodosum benzeri lezyonlar	12
2.3. Pozitif paterji testi	13



TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. 1990 Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tarafından Geliştirilen sınıflandırma kriterleri	8
2.2. 2006 yılında geliştirilen Uluslar arası Behçet hastalığı kriterleri	9
4.1. Behçet hastalarında klinik özellikler ve görülme oranları	34
4.2. Damar tutulumu olan erkek ve kadın Behçet hastalarında trombofilik özelliklere göre dağılım	37
4.3. Erkek ve kadın Behçet hastalarında klinik özellikler, görülme oranları ve cinslere göre istatistiksel farklar	39
4.4. Erkek ve kadın damar tutulumu olan Behçet hastalarında trombofilik özellikler ve cinslere göre istatistiksel farklar	41

1.GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH) ataklarla seyreden oral ve genital ülserler, eklem, göz, deri, gastrointestinal, vasküler, nörolojik tutulumlarla karakterize multisistemik kronik vaskülitik bir hastalıktır. Behçet hastalığı tanısı klinik özelliklere göre yapılır ve uluslararası kabul edilmiş sınıflandırma ölçütleri esas alınmaktadır. Asya'dan Akdeniz'e uzanan İpek Yolu boyunca daha yaygın ve daha şiddetli seyretmektedir (1).

BH'nın etyopatogenezinde genetik, enfeksiyöz faktörler, çevresel faktörler, otoantikor varlığı, endotel patolojileri, hiperkoagülabilité sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalarda, genetik yatkınlığı olan bireylerde enfeksiyöz ve çevresel faktörler tarafından tetiklenen anormal immün sürecin hastalığa neden olabileceği ileri sürülmektedir (2).BH'nın etyopatogenezi incelendiğinde; HLA geni, MEFV(Ailevi Akdeniz Ateşi'nde rol alan gen) geni, enfeksiyöz etkenler, mikroorganizmaların antijenleri ile insan proteinlerinin benzerliği, T ve B lenfositlerden salınan sitokinler , nötrofil aktivasyonunun rol aldığı düşünülmektedir.

Mukokutanöz belirtiler (oral ülserler, genital ülserler ve kutanöz lezyonlar) en yaygın ve sıklıkla ilk görülen belirtilerdir (3). Morbidite ve mortalite başlıca oküler, majör kardiyovasküler ve nörolojik tutulumdan kaynaklanmaktadır (4). Behçet hastalığında trombotik riskin altında yatan hücresel ve moleküler mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Behçet hastalığında tipik tromboemboli ile komplike olmayan, inflame damar duvarına sıkıca yapışan, tıkayıcı inflamatuvar bir trombüs bulunmaktadır (5, 6). Mevcut klinik kanıtlar tromboz patogenezinde hiperkoagülabl bir durumun katkısı olduğunu göstermekle beraber; inflamasyon ve endotel disfonksiyonunun tetiklediği vasküler hasarın patogeneizde ana rol aldığı düşünülmektedir (7). Trombofili, genetik ve edinsel faktörler nedeniyle kanda pıhtılaşma eğiliminin artması ve sonuçta tromboz riskinin yüksek olduğu durumları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Trombofili multifaktöriyel bir hastalık olup, trombofiliye neden olan birçok kalıtsal ve çevresel etken

tanımlanmıştır (8). Kalıtsal trombofili, en az bir genetik mutasyon sonucu pıhtılaşma sistemindeki bir proteinin miktarının veya işlevinin etkilenmesidir.

Bu çalışmayı; damar tutulumunda trombofilik faktörlerin kadın ve erkek hastalar arasında farklılık olup olmadığı, kadın hastalarda trombofilik faktörlerin damar tutulumunda etkili olup olmadığını araştırmak amacıyla yaptık.



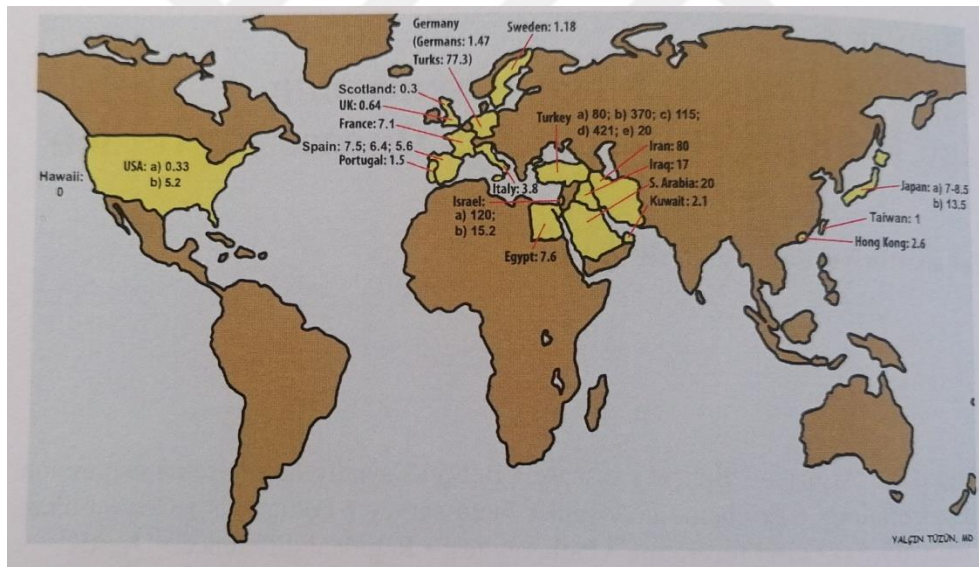
2.GENEL BİLGİLER

2.1.Behçet Hastalığı

2.1.1.Tanım

Behçet hastalığı (BH) ataklarla seyreden oral ve genital ülserler, eklem, göz, deri, gastrointestinal, vasküler, nörolojik tutulumlarla karakterize multisistemik kronik vaskülit sınıfından bir hastalıktır. BH ilk olarak 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından ağızda ve genital bölgede tekrarlayan ülserler ve hipopiyonlu üveit ile karakterize üçlü semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır (9). Daha sonraki dönemlerde ise Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu oluşturularak sınıflandırma kriterleri belirlenmiştir (10). BH tanısı klinik özelliklere göre yapılır ve uluslararası kabul edilmiş sınıflandırma ölçütleri esas alınmaktadır.

2.1.2.Epidemiyoloji



Şekil 2.1.Dünyada Behçet Hastalığı prevalans dağılımı (1/100000) (11).

BH, Asya'dan Akdeniz'e uzanan İpek Yolu boyunca daha yaygın görülmekte ve daha şiddetli seyretmektedir (1). Türkiye, İran ve Uzak Doğu (Japonya,Kore) ülkeleri hastalığın en sık görüldüğü ülkelerdir (9, 12). Kuzey Avrupa ve Amerika'da seyrek olarak görülmektedir (13, 14). En yüksek prevalans Türkiye'den bildirilmiştir. Prevalans oranları Türkiye'de 42/10.000

(15), Japonya'da 13.6/100.000, Almanya'da 0,55/100.000, Amerika'da 0.13/100.000'dür (16).

2.1.3.Cinsiyet ve Hastalık Seyri

Amerika ve Kuzey Avrupa ülkelerinde kadınlarda daha sık görülürken, prevelansın yüksek olduğu bölgelerde cinsiyet dağılımı benzerdir (17, 18). Orta Doğu ve Uzakdoğu ülkelerinde erkek; Amerika ve Avrupa ülkelerinde ise kadın hasta oranı daha yüksektir (17, 19). Erkek hastalarda papülopüstüler lezyonlar, vasküler tutulum ve oküler tutulum daha sık gözlenirken, kadın hastalarda eritema nodozum ve genital ülserler daha sık gözlenmektedir. Yapılan çalışmalarda genç erişkin erkek hastalarda, hastalığın daha şiddetli seyrettiği, mortalite ve morbiditenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (20, 21).

2.1.4 Etiyoloji ve Patogenez

BH'nın etyopatogenezinde genetik, enfeksiyöz faktörler, çevresel faktörler, otoantikor varlığı, endotel patolojileri, hiperkoagülabilité sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalar, genetik yatkınlığı olan bireylerde enfeksiyöz ve çevresel faktörler tarafından tetiklenen anormal immün sürecin hastalığa neden olabileceği ileri sürülmektedir (2).

Bu bölümde, Behçet hastalığının etyopatogenezi ile ilgili bilgi verilecektir.

Genetik Özellikler

BH prevelansının yüksek olduğu toplumlarda, BH için pozitif aile öyküsü %12 civarındadır (22). BH ile HLA-B5 arasındaki genetik ilişkiyi ilk kez, Japonya'da Ohno ve ark. tanımlamıştır (23). HLA-B5 pozitifliği ailevi olgularda sporadik olanlara göre daha fazladır (24). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında HLA-B5 taşıyanlarda BH gelişme riski, HLA-B5 taşımayanlara göre 5.8 kat daha yüksek bulunmuştur (25). Japonya, Akdeniz ve Orta Doğu'da HLA-B5 pozitifliğinin BH ile güçlü ilişkisi gösterilmişken (26, 27), Kuzey Avrupa ve İngiltere'de zayıf bir ilişki bulunmuştur (28, 29). HLA-B5

pozitif kişilerde negatiflere göre hastalık geliştirme olasılığı Güney Kore'de %15,4, Japonya'da %2.2-2.6, Arap ülkeleri, İsrail ve Türkiye'de %2.0-18.2 , Avrupa'da %0.3-4.5 olarak bulunmuştur (30, 31).

BH olsun ya da olmasın HLA-B5 pozitif kişilerde nötrofillerde aşırı aktivasyon izlenmektedir (32). HLA-B5 antijeni etnik gruplar arasında farklı olmakla birlikte, sağlıklı bireylerde de yaklaşık %20 oranında bulunmaktadır (33, 34). HLA-B5 dışındaki diğer lokuslarla BH arasındaki ilişki araştırılmış ve 12p12-13 bölgesindeki D12S77 ve 6p22-24 bölgesindeki D6S285 ile BH arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (35). HLADR1 ve HLA-DQ1 pozitifliğinin ise BH'na karşı koruyucu olduğu ileri sürülmüştür (36). HLA dışında , TNF(Tümör Nekrozis Faktör), VEGF(Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü), ENOS(Endotelial Nitrik Oksit Sentetaz),MEFV(Ailesel Akdeniz Ateşi'nde rol alan gen), süperoksit dismutaz, IL-10, IL-23 gibi sitokinler ve adezyon molekül genlerinin de BH patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (37, 38). HLA-B ve TNF- α genleri arasında yerleşen MIC-A geni; epitel, endotel ve monosit hücrelerinde eksprese olmakta ve ısı şok proteinleri tarafından düzenlenerek antijen sunumu ve T hücre fonksiyonlarında görev almaktadır. Yapılan çalışmalarda MIC-A 6 ve MIC-A 9 allellerinin BH ile ilişkili olduğu bulunmuştur (39).

Enfeksiyöz Etiyoloji

Yapılan çalışmalarda BH'da HSV-1 DNA'sı ve mononükleer hücrelerdeki tamamlayıcı RNA arasında hibridizasyon, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca BH'larının kanında HSV-1 antijeni içeren immün kompleksler gösterilmiştir (40, 41). Mononükleer hücreler ve T lenfositlerin, streptokoklar ile in vitro stimülasyonu sonucu IL-1, IL-6, IL8, İnterferon-gama (INF- γ), Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar sitokinlerin üretiminde artış olduğu gösterilmiştir (42, 43). Hirohata ve Hashimoto(44), BH'da Staphylococcus Aureus süperantijenlerinin düşük dozlarına, T lenfositlerin INF- γ salınımı ile cevap verdiğini tespit etmişler ve stafilokok infeksiyonunun T hücre hiperaktivitesinden sorumlu olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Isı Şok Proteinleri (HSP)

Isı şok proteinleri(HSP) hipoksi, enfeksiyon, travma, stres gibi durumlarda salınır. İnsanlardaki ısı şok proteinleri bazı mikroorganizmalarda bulunan ısı şok proteinleri ile benzerlik gösterir. Streptokokal HSP ile oral mukozadaki HSP'nin çapraz reaksiyon verdiği gösterilmiştir (45). BH'da enfeksiyöz ajanların rolü, mikroorganizma antijenlerinin insan proteinleri ile yüksek benzerliğe sahip olması nedeni ile çapraz bir immün reaksiyona yol açması ile ilişkili olarak düşünülmektedir. HSP60 ve HSP65'in çapraz reaksiyona neden olan moleküler yapılar olduğu bildirilmiştir (45).

T ve B Lenfositler

BH patogeneğinde Th1/Th2 oranının Th1 lenfosit yönüne kaydığı ve Th1 lenfosit kaynaklı sitokinlerin artışının genetik yatkınlıkla birlikte, artmış inflamatuvar reaksiyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bakılan TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 gibi sitokinlerin serum değerleri yüksek bulunmuş ve hastalık aktivitesini yansıttığı bildirilmiştir (46). Ayrıca mukokutanöz lezyonlarda IL-8, IFN- γ ekspresyonunda artışın gözlenmesi BH patogeneğinde Th-1 lenfositlerin rolünü desteklemektedir (47, 48). BH patogeneğinde Th2 kaynaklı IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinlerin arttığını gösteren çalışmalar da vardır. Ancak bu sitokinlerdeki artışın, inflamasyonun sürdürülmesini sağlayan Th1 lenfosit aktivitesini dengelemeye yönelik olduğu düşünülmektedir (49). Th17 tarafından üretilen IL-17'in TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırarak, bölgeye nötrofil göçünü hızlandırdığı ve nötrofil aracılı inflamasyonla aktivasyona neden olduğu bildirilmiştir (50).

İnterlökin-1(IL-1), akut ve kronik inflamasyonda rol alan önemli bir proinflamatuvar sitokindir. IL-1'in BH patogeneğinde rolü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (51-53). BH'da poliklonal immünglobulin (Ig) düzeylerinde artış saptanmış ve poliklonal B hücre aktivasyonu sonucu oluşan immün komplekslerin nötrofil hiperaktivasyonuna neden olarak doku hasarına yol açabileceği üzerinde durulmuştur (54, 55). TNF- α çeşitli

inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynayan, makrofaj ve T lenfositler tarafından salınan bir sitokindir. Behçet hastalarında TNF- α geninin promotor bölgesinde çok sayıda polimorfizm saptanmıştır (56). Adenozin deaminaz (ADA) , pürin katabolizmasının sitoplazmik bir enzimi olup; lenfosit proliferasyonu, maturasyonu ve diferansiyasyonu için gereklidir. Adenozin deaminaz enzim aktivitesinin Behçet hastalarında özellikle hastalığın şiddetinin arttığı dönemde seviyesinin de arttığı bildirilmiştir. Bu durum, Th1 lenfositlerin Behçet hastalığının seyrinde önemli olduğunu desteklemektedir (9).

Nötrofil Aktivasyonu

Antijen sunucu hücreler ve Th1'den salınan sitokin ve kemokinler nötrofil hiperaktivasyonuna neden olur. Aktive nötrofillerden salınan bazı sitokinler de Th1'leri uyarır. Antijen sunucu hücreler, Th1 ve nötrofiller arasındaki bu ilişki de BH'da immün yanıtın temelini oluşturur (57). Dolaşımda artmış IL-8 ve TNF- α gibi sitokinlerin varlığı polimorf nüveli lökositleri ve endotel yüzeyini aktive eder. Bu durum artmış kemotaksis, adhezyon, fagositoz ile ilişkilidir (58). Nötrofillerden salınan reaktif oksijen ürünlerinin BH'da arttığı ve hastalığın patogeneğinde rol oynadığı bildirilmiştir (59). BH aktivasyonunda monositlerde proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α , Granülosit Makrofaj Koloni Stimülan Faktör (GM-CSF), IL-1, IL-6 ve IL-8 üretiminde artış gözlenmiştir (48, 60). Bu sitokinler vasküler permeabilityi ve nötrofil kemotaksisini arttırarak hastalık patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (61).

Diğer Faktörler

İnterselüler Adezyon Molekülü-1 (ICAM-1) ve Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1 (VCAM-1) aktive olmuş endotel yüzeyinde üretilen mediyatörlerdir ve genel olarak lökosit fonksiyonlarında görev alırlar. ICAM-1'in multipl skleroz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) gibi bazı hastalıkların yanı sıra BH ile de ilişkili olabileceği bildirilmiştir (62). Ailevi Akdeniz Ateşi'nde (FMF) hastalıkla ilişkilendirilen MEVF geni marenostin/pirin proteinini kodlar.

Yapılan çalışmalarda FMF ve BH'nın birlikte görüldüğü vakalar bildirilmiştir. Çalışmalar sonucunda MEFV mutasyonlarının Behçet hastalığına yatkınlık yapabileceği gösterilmiştir (63).

2.1.5.Tanı

BH tanısı klinik özelliklere göre yapılır. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu [*International Study Group Criteria* (ISG)] kriterleri 1990 yılında, aralarında Türkiye'nin de bulunduğu 7 ülkedeki bilim insanlarının katılımıyla oluşturulmuştur (10). Bu kriterler klinik uygulamalar sırasında tanı koymaktan ziyade sınıflandırma amacıyla geliştirilen ve 1990 yılında yayınlanan Uluslararası Çalışma Grubu tarafından geliştirilmiştir (64).

Tablo 2.1.1990 Uluslar arası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tarafından geliştirilen sınıflandırma kriterleri (64).

Tekrarlayan oral aftlara (yılda en az 3 kez tekrarlayan aftlar) ek olarak aşağıdaki 4 bulgudan en az 2 tanesi olmalıdır:
1.Genital ülser (genital yerleşimli ülser veya geçirilmiş ülsere ait skar)
2. Cilt lezyonları (papülopüstüler lezyon(PPL),Eritema Nodosum benzeri lezyon (ENBL), psödofolikülit, post-adölesan çağda kortikosteroid kullanmayan hastalarda görülen akneiform lezyon)
3. Göz inflamasyonu (üveit, retinal vaskülit, vitreusta hücre)
4. Paterji testi pozitifliği

Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (ICBD), ISG (Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu) kriterlerine kıyasla duyarlılığı artırmak amacıyla 2006 yılında geliştirilmiştir (65). Behçet hastası diyebilmek için toplam 4 puan ve üzerinde olmalıdır.

Tablo 2.2.2006 yılında geliştirilen Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri(65).

Klinik	Puan
1.Oral aft	2
2.Genital ülser	2
3.Göz bulguları	2
4.Cilt lezyonları	1
5.Nörolojik tutulum	1
6.Vasküler tutulum	1
7.Paterji testi pozitifliği	1

ISG (Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu) kriterlerinin duyarlılığı %82,4 iken, özgüllüğü %96 dır. ICBD'nin (Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri) ise duyarlılığı %96, özgüllüğü %91,2 olarak hesaplanmıştır (4).

2.1.6.Klinik Bulgular

Mukokutanöz belirtiler (oral ülserler, genital ülserler ve kutanöz lezyonlar) en yaygın ve sıklıkla ilk görülen belirtilerdir (3). Morbidite ve mortalite başlıca oküler, majör kardiyovasküler ve nörolojik tutulumdan kaynaklanmaktadır (4).

Bu bölümde Behçet hastalığı kliniği hakkında bilgi verilecektir.

Oral Aft

BH'nın %97-98'inde oral aft gelişir (66). Yuvarlak ya da oval, eritemli ve ödemli lezyonlar halinde başlar ve 48 saat içerisinde hızla ülsere olurlar. Böylece oval-yuvarlak, kenarları ödemli ve eritemli bir hale ile çevrili, tabanı gri-sarı renkte ülserler gelişir. Oral aftlar genellikle 1-4 hafta devam eder (67). Genellikle dudak ve yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ventral yüzü gibi ağız mukozasının keratinizasyon göstermeyen bölgelerinde görülür. Sert damak, diş etleri ve dilin dorsal yüzü gibi keratinize bölgeler daha az sıklıkla

tutulur. Tonsil ve farenks yerleşimi nadir de olsa görülebilir. Ağrı en önemli semptomdur (67).

Minör aftlar: BH'da en sık görülen oral aft tipidir. Çapı 1 cm'den küçüktür. Yüzeyel oldukları için skar bırakmadan ve genellikle 1-2 haftada iyileşirler (67).

Majör aftlar: BH'da oral aftların %10'unu oluşturur. Çapı 1 cm'den büyüktür. En sık dudak mukozası, yumuşak damak ve farenkste gözlenir. Derin oldukları için ağrılıdır ve iyileşirken nadiren skar bırakabilirler (68). Daha sık tekrarlama eğilimindedirler (69). Majör aftların sık görüldüğü hastalarda, gastrointestinal sistem tutulumunun da sık görüldüğü bildirilmiştir (68).

Herpetiform aftlar: BH'da en nadir görülen, gruplar oluşturan, 2-3 mm çapındaki, birleşme eğilimli oral aftlardır. Yüzeyel ve genellikle skarsız iyileşen bir oral aft tipidir (67, 68).

Oral aftlar genellikle hastalığın ilk belirtisi olup sistemik semptomlar ortaya çıkana kadar yıllarca tek bulgu olarak kalabilirler (70). Travma, emosyonel stres, hormonal değişiklikler, viral enfeksiyonlar gibi nedenler de tetikleyici olabilir (71). Tüm toplumlarda BH'nın en sık saptanan bulgusu olması nedeni ile Uluslararası Behçet Çalışma Grubu'nun sınıflandırma kriterlerine göre yılda en az üç kez tekrarlama özelliği gösteren oral aftöz lezyonlar Behçet hastalığının olmazsa olmaz kriteri olarak kabul edilmiştir (72). BH'da görülen oral aftlar ile rekürren aftöz stomatitte görülen aftlar benzer klinik görünüme sahiptir (73). İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, herpes virüs enfeksiyonları, pemfigus, Reiter sendromu, Sistemik Lupus Eritematozus, Çölyak hastalığı, nötropeni, vitamin B12, demir ve folik asit eksikliğinde de tekrarlayan oral aftlar görülebilir (67, 74).

Genital Ülser

Genital ülserler, hastaların yaklaşık %57-93'ünde görülür (75). Genital ülserler oral lezyonlara benzerler, ancak genellikle daha büyük ve daha

derindirler, daha yavaş ve genelde skar bırakarak iyileşirler (76). Genital ülserler erkeklerde skrotum ve peniste, kadınlarda labia minör, labia majör, vulva, vajina ve daha nadiren servikste lokalizedir. Kasık, perianal ve perineal tutulum her iki cinsten de görülebilir. Derin ülserlerin skarlaşmasına bağlı, disparoni, mesane veya üretral fistül gibi komplikasyonlar görülebilir (76). Genital ülserler erkeklerde en sık skrotumda, kadınlarda ise labium majör ve minörde yerleşir (76). Ülser zemininde sekonder enfeksiyon gelişmezse, genital ülserler 10-30 gün içerisinde iyileşebilirler. Histopatolojik olarak oral ülserlerdeki gibi yoğun lenfosit infiltrasyonu görülmektedir (6). Ülserlerin iyileşmesi sonrasında depigmente bir lezyon şeklinde skar gözlenmesi BH'na özgüdür (9, 68). Ancak labium minör ve vestibülde yerleşen ülserler skar bırakmadan iyileşebilirler (14, 77).

Ekstragenital Ülserasyonlar

Hastaların yaklaşık %3'ünde görülür ancak hastalık için oldukça karakteristik lezyonlardır (78). Klinik olarak oral aftlara benzer ve tekrarlayıcıdır. Genital ülserlere benzer şekilde skatris ile iyileşirler. En sık inguinal bölge, aksiller bölge, meme, boyun ve ayak parmak aralarındaki bölgede yerleşirler (79).

Deri Lezyonları

Papülopüstüler lezyon(PPL): Papül olarak başlar ve 1-2 gün içinde püstül halini alırlar. Behçet hastalarının %65-80'inde görülür (80). En sık lokalizasyonları sırt, yüz ve göğüs ön yüzüdür. Lezyonlar akne vulgarise çok benzer (81). BH'nın sık görüldüğü ve tanı aldığı 20-30'lu yaşlar akne vulgarisin de sık görüldüğü bir dönemdir (79). Bu nedenle özellikle tanı aşamasında üst ve alt ekstremiteler gibi seboreik olmayan bölgelerde lokalize olan ve foliküler olmayan papülopüstüler lezyonların hastalık için daha özgün kabul edilmesinin daha doğru olacağı bildirilmiştir (79).

Eritema Nodosum benzeri lezyon(ENBL): Hastaların yaklaşık üçte birinde ve kadınlarda daha sık görülür (82). Ciltten kabarık, hassas, ağrılı, hafif eritemli, 1-5 cm çapında ve iyileşirken pigmentasyon bırakan

lezyonlardır. Sıklıkla alt ekstremitelerde görülür (83). Klasik eritema nodozundan farkı, histopatolojik olarak vaskülitin daha sık görülmesidir (84).

Diğer lezyonlar: Purpura, hemorajik büller, piyoderma gangrenozum ve Sweet sendromundaki lezyonlara benzeyen cilt lezyonları görülebilir (85).



Şekil 2.2.Eritema Nodozum benzeri lezyonlar (11).

Paterji Testi Pozitifliği

İlk kez Blobner tarafından 1937 yılında tanımlanmıştır. Olguların % 40-160'ında pozitif olarak saptanmaktadır. Erkeklerde pozitiflik oranı daha yüksektir (86). Paterji testi pozitifliği hastalığın aktif dönemlerinde artmaktadır (87). Patogenezi tam olarak bilinmeyen bu reaksiyon, BH için karakteristiktir (88).

20-22 gauge'lik steril iğne, ön kol fleksör yüzüne 5 mm derinliğe kadar oblik olarak batırıldıktan 24- 48 saat sonra gözlenen 2 mm'den büyük eritem, papül veya steril püstül pozitif reaksiyon olarak kabul edilir (89). Paterji testi için künt iğne yerine sivri iğne kullanımının; testin özgüllüğünü arttırdığı, ancak duyarlılığını düşürdüğü belirlenmiştir (90).



Şekil 2.3. Pozitif paterji testi (11).

Eklemler Tutulumu

Prof. Dr. Hulusi Behçet bu sendromu tanımladıktan bir sene sonra 1938’de hastalarında romatoid ağrılardan bahsederek ilk kez eklem tutulumunu da bildirmiştir (80). Eklem tutulumu genellikle monoartiküler ya da oligoartiküler tiptedir (91, 92). Sıklıkla asimetrik tutulum görülür (93). Artrit, genellikle erozyon ve deformiteye yol açmaz ve tekrarlama eğilimindedir (94). En sık diz olmak üzere; ayak bileği, el bileği ve dirsek gibi büyük eklemler sık tutulur (95).

Gastrointestinal Sistem Tutulumu (GİS)

Uzak Doğu ülkelerinde; Akdeniz ve Orta Doğu ülkelerine göre daha sık görülür (96). BH’da en sık ileoçekal bölge tutulur (97). Ülserler kolonda tüm duvara penetre olarak kanama, fistül veya perforasyona sebep olabilir. Perforasyon sıklıkla çoklu perforasyon şeklinde gelişir (98). Ayırıcı tanıda tüberküloz, Crohn hastalığı ve vaskülitler düşünülmelidir (99). Bağırsak ülserleri Crohn hastalığındakine benzer şekilde tek tek yerleşimlidir ve arada sağlam mukoza alanları bulunur. Ancak BH’da ülserler daha geniş ve derindir ayrıca granülom oluşumu daha azdır (100). Ayrıca BH’da ülser çevresinde inflamasyondan çok ödem ön plandadır, bağırsak perforasyonu daha sıktır; fistül ve striktür oluşumu ise daha nadir görülür (101). Klinik olarak, karın ağrısı, şişkinlik, yutma güçlüğü-ağrılı yutma, diyare, bulantı, kusma, kabızlık,

melena görülebilir (97). Behçet hastalığında GİS tutulumu ileoçekal bölgedeki ülserlerin perforasyon riski nedeniyle kötü prognostik faktördür (102, 103).

Genitoüriner Sistem Tutulumu

BH'da renal tutulum genellikle glomerülonefrit şeklinde veya amiloidoz şeklinde görülür. BH'na bağlı böbrek yetmezliğinin en önemli nedeni amiloidozdur (104).BH'da epididimit, salpenjit ve varikozel diğer genitoüriner tutulum bulgusu olarak görülürken; üretrit oldukça nadir görülmektedir (105).

Nörolojik Tutulum

Santral Sinir Sistemi(SSS) tutulumu, parankimal ve parankimal olmayan lezyonları içerir (106). Bu iki ana grup dışında daha nadir görülen sendromlar da bulunmaktadır. Bunlar optik nöropati, aseptik menenjit, nöropsikiyatrik tutulum, serebral arteriyel tutulumdur (107). Parankimal lezyonlar nörolojik tutulumun yaklaşık %80'ini oluşturur ve genellikle serebellar, piramidal veya duyusal belirti ve bulgulara neden olurlar. Dural sinüs trombozu ile karakterize parankimal olmayan tutulum %20 oranında görülür; baş ağrısı ve papil ödemine neden olur. Parankimal ve parankimal olmayan tutulumun beraber olması, izole serebellar tutulum ve kraniyal ve periferik sinir tutulumu nadirdir (108).Nonparankimal hastalık, serebral venöz tromboz başta olmak üzere intrakraniyal hipertansiyon, akut meningeal sendrom, intrakraniyal arteriyel trombüs, diseksiyon ya da anevrizma rüptürüne sekonder gelişen inme (stroke) durumlarıdır (109).

Klinik gidiş genellikle ataklar ve remisyonlar şeklinde olur ve atak sayısı arttıkça prognoz kötüleşir. Kötü prognostik bulgular arasında parankimal tutulum, Beyin Omirilik Sıvısı'nda (BOS) protein ve hücre artışı, yaygın lezyonlu tutulum, spinal tutulum, başlangıçta ataksi ve dizartrinin ön planda olması, başlangıçtan itibaren progresif seyir ve atak sayısının iki veya üzerinde olması sayılabilir (110). Parankimal lezyonlar genellikle akut bir başlangıç gösterir (106). Dural venöz tromboz ve parankim dışı tutulum daha az nüks, morbidite ve erken ölümle ilişkiliyken, parankimal hastalık sık atak ve progresif hastalık süreciyle ilişkili bulunmuştur (111).

Nörolojik tutulumda; spastik paralizi, Babinski belirtisi, klonus ve konuşma bozukluğu gibi piramidal / ekstrapiramidal bulgular, baş ağrısı, ense sertliği Kernig belirtisi gibi meningeal semptomlar, apati, hafıza zayıflaması gibi mental sorunlar, nistagmus, ataksi, pozisyon bozukluğu gibi serebellar sendrom bulguları, meningoensefalit, hemipleji, serebral venöz tromboz, benign intrakraniyal hipertansiyon ve epilepsi görülmektedir. Zoraki gülme, ağlama, yutma güçlüğü gibi beyin sapı tutulumunu gösteren bulgular yanında duyma ve vestibüler sistem bulgularına da rastlanmaktadır (72).

Göz Tutulumu

Yapılan bir çalışmada Türkiye’de, üveitli hastaların %32’sinde BH saptanmıştır (112). BH’da oküler tutulum, sık görülmesi ve morbidite yüksekliği nedeniyle oldukça önemlidir. Kalıcı görme kaybına kadar giden göz tutulumu BH’da %40- 70 oranında görülmektedir (16). Tipik göz tutulumu; ön segment, arka segment veya her ikisini de (panüveit) tutabilen kronik, bilateral granülomatöz olmayan bir üveitten oluşur (74). BH ilişkili üveitin sık görülen bir komplikasyonu da maküla ödemidir. Maküladaki kalıcı hasar, BH’daki görme azalmasının en sık nedenidir (113).

BH’daki anterior üveitin en sık komplikasyonu, hastaların %17’sinde görülen kataraktır (114). BH’da en sık görülen üveit tipi posterior üveittir (115). Arka segment tutulumu olan hastalarda ; ağrı genellikle yoktur, görme keskinliğinde azalma ve yüzen cisimler görme şikayetleri vardır (9). Atakları şiddetli ve sık olan hastalarda optik atrofi gelişerek kalıcı görme kaybı oluşabilir (113). BH üveitine bağlı görme kaybı; erkeklerde, kadınlara göre daha sık izlenmektedir (1). Behçet hastalığı tanısı almış erkek hastalar göz tutulumu açısından kadınlara göre daha riskli ve klinik seyir erkeklerde daha kötüdür (116). Üveitli Behçet hastalarının 30 yaşından genç olması, SSS tutulumu veya vasküler tromboz varlığı, kötü prognostik faktörlerdir (117). Yılda 3 ten fazla atak geçirenler, koyu vitröz opasitesi olanlar ve vasküler retinada eksudalı alanları olan hastalar kötü prognoza sahiptir (118).

Vasküler Tutulum

BH'da vasküler sistem tutulumu %1,8 ile % 51,6 arasında değişen oranlarda görülmektedir (119). Vasküler tutulumlu hastaların %22'sinde arter tutulumu olduğu bildirilmiştir (120). Avrupa, Güney Amerika ve Japonya'da ise arteriyel trombozlar venöz trombozlardan daha sıktır (121). Vasküler tutulum oranı coğrafi değişkenlik göstermektedir. İran'daki Behçet hastalarının %8,9'unda, Japonya'dakilerin %8,9'unda, Kore'dekilerin %1,8'inde, Almanya'dakilerin %23'ünde, Türkiye'dekilerin ise %17'sinde görülmektedir (122, 123).

BH, her boyda arter ve/veya veni etkileyen sistemik bir vaskülitir. BH vaskülitinin özgün histopatolojik bulgusu yoktur. Nekrotizan vaskülitlen lenfositik vaskülite kadar değişen yelpazede çeşitlilik görülebilir (124). Erkeklerde kardiyovasküler tutulum görülme sıklığı kadınlardan 3-5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (125). Ayrıca erkek hastalarda kadınlara göre, pulmoner arter anevrizması ve periferik anevrizmalar da daha sık görülmektedir (1).

Kısacık ve ark. bilinen vasküler hastalığı olmayan Behçet hastalarının %74'ünde değişik derecelerde venöz yetmezlik, % 4'ünde ise asemptomatik, kronik trombo-embolik hastalık saptamışlardır (126). Başka bir çalışmada da vasküler semptomu olmayan Behçet hastalarında, sağlıklı kontrol grubundakilere göre daha yüksek venöz yetmezlik insidansı saptanmıştır (127). Behçet hastalığında trombotik riskin altında yatan hücrel ve moleküler mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Behçet hastalığında tipik tromboemboli ile komplike olmayan, inflame yapışkan bir damar duvarıyla, tıkaçıcı inflamatuvar bir trombüs bulunmaktadır (5, 6). BH'daki trombüs damar lümenine oldukça sıkı olarak bağlıdır (128).

Mevcut klinik kanıtlar tromboz patogenezinde hiperkoagülabl bir durumun katkısı olduğunu göstermekle beraber; inflamasyon ve endotel disfonksiyonunun tetiklediği vasküler hasarın patogeneizde ana rol aldığı düşünülmektedir (7).

Vasküler Behçet hastalarının çoğu immünsüpresif tedaviye iyi yanıt veren genç erkek hastalardır (129). Nonpulmoner arteriyel tutulumun daha ileri yaşlarda ortaya çıktığı tespit edilmiştir (130).

Türkiye gibi endemik bölgelerde Budd Chiari sendromunun en sık nedeni Behçet hastalığıdır (131). Arteriyel ve venöz tutulum birlikteliği mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindendir (132). Alt ekstremitelerde görülen derin ven trombozu (DVT) vasküler tutulumun en sık rastlanılan şeklidir. Trombozdan en fazla etkilenen büyük damarlar ise vena kava inferior ve superiordur. Arteriyel oklüzyon ise en çok subklavian ve pulmoner arterleri etkiler (133).

Venöz Tutulum

BH'da görülen alt ekstremitte ven trombozu sık yinelenmesi, daha fazla bilateral tutulum göstermesi , daha az tam rekanalizasyon göstermesi ve daha fazla kolleteral görülmesi ile diğer venöz tromboz sebeplerinden farklılık gösterir (134). BH'nın vasküler tutulumunda en sık görülen klinik bulgu DVT'dir. BH'da görülen venöz trombozun patogenezinde vaskülitin mi yoksa hiperkoagülabilitateye yatkınlığın mı rol oynadığı hala tartışmalıdır. Yapılan retrospektif çalışmalarda en sık tutulan venlerin vena femoralis communis ve vena femoralis superficialis olduğu görülmüştür (135, 136). Venöz tutulum daha çok alt ekstremitede süperfisiyal tromboflebit veya DVT şeklinde görülür (124). Yüzeyel tromboflebitte (YTF) de üst ekstremitte venleri daha nadir tutulur (125). Behçet dışı nedenlerle görülen alt ekstremitte DVT'lerinde bilateralite %39 oranında görülürken, BH'na bağlı gelişen DVT'lerde %65 oranında görülmektedir (134). Venöz tutulum, arter tutulumuna göre daha genç yaşta ortaya çıkar (137). HLA-B51 pozitifliği, BH'da venöz tromboz için bir risk faktörüdür (138). DVT'li hastalarda; paterji pozitifliği, göz tutulumu ve arter tutulumu daha siktir (139, 140). Demiroğlu ve ark. genç hastalarda ve göz tutulumu olanlarda DVT riskinin artmış olduğunu belirtmişlerdir (141).

Vasküler tutulum; erkek Behçet hastalarında, kadın Behçet hastalarına göre anlamlı derecede daha siktir. Venöz tromboz sıklıkla alt ekstremitelerde

görülse de inferior vena cava, superior vena cava, suprahepatik venler ve kardiyak kaviterler gibi birçok farklı yerlerde görülebilir (119). BH'na bağlı venöz tromboz; üst ve alt vena cava, hepatic ve kranial ven trombozları şeklinde görülür. Klinikte vena cava süperior sendromu(VKSS), vena cava inferior sendromu (VKİS) , Budd-Chiari sendromu ve dural ven trombozuna bağlı kafa içi basınç artışı sendromu olarak karşımıza çıkabilir (124). Vena cava superior trombozu, vena cava inferior trombozundan daha az görülür. Vena cava superior sendromlu hastalarda yüz, boyun ve üst ekstremitelerde şişlik, juguler venöz dolgunluk ve nefes darlığı görülür (142). Vena cava superior trombozu, vena cava inferior trombozuna göre alt ekstremiten trombozu ile daha az ilişkilidir ve vena cava inferior trombozuna göre prognozu daha iyidir (130).

Post-trombotik sendrom (PTS); DVT'nin takip süresince kronik venöz yetmezliğe bağlı kollateral oluşumu ile ilerleyen, kişinin yaşam kalitesini düşüren ciddi bir komplikasyonudur. PTS semptomatik DVT'den birkaç ay ile birkaç yıl sonra gelişir (143, 144). Özellikle alt ekstremitelerin tekrarlayan trombozu sonrası PTS görülür (134).

Arteriyel Tutulum

Arteriyel vasküler patoloji; damar duvarının tüm katmanlarında fibröz kalınlaşma, fokal anevrizmal dilatasyon ve anevrizmaların tabanında görülen trombüs oluşumu şeklinde görülür (145). Arteriyel oklüzyonlar, arteriyel anevrizmalardan daha sık görülmektedir (146). Anevrizmalar en sık aortada, takiben pulmoner arterde gelişir ve en önemli mortalite nedenlerindendir (124). Abdominal aorta, karotis, subklavian femoral, serebral, popliteal ve koroner arter tutulumu görülebilir (124).

Arteriyel tutulum venöz tutulumla göre daha seyrek görülmesine karşın, neden olduğu mortalite ve morbidite ile daha ön plandadır. Hastaların %7-49'unda ise büyük damar tutulumu şeklinde aşikar bir bulgu olarak ortaya çıkar (147). Arteriyel tutulumda, genellikle kortikosteroidlerle birlikte

siklofosfamid kullanımı tercih edilir. Pulmoner arter anevrizması varlığında kanama riski nedeniyle antikoagülanlar kullanılmamalıdır (70).

Akciğer Tutulum

Pulmoner arterlerin geniş proksimal dallarını içeren pulmoner arter anevrizmaları, BH'da en sık görülen pulmoner vasküler lezyondur ve BH dışında oldukça nadir görülür (148).

Pulmoner arter anevrizmasında ilk bulgu hemoptizidir. Hemoptizinin nedeni genişleyen pulmoner arterin bronşa açılmasıdır. Hemoptizi en yaygın klinik bulgu iken; öksürük, dispne, ateş ve plöretik ağrı da görülebilmektedir (149). BH' nın hayatı tehdit edici majör komplikasyonlarından biridir. Sıklıkla erkeklerde görülür. Aorttan sonra en sık tutulan arter pulmoner arterdir (148).

Kardiyak Tutulum

Behçet hastalarında kardiyak tutulum nadirdir. İntrakardiyak tromboz, perikardit, miyokardit, endokardit, endomiyokardiyal fibroz, koroner arterit ve kapak yetmezliği şeklinde kendini gösterebilir (150). Koroner vaskülit sonucu miyokard enfarktüsü gelişebilir. Ancak bu durumda koroner anjiyografide koronerler normal de görülebilir. Yapılan çalışmalarda hastaların %30-50'sinde proksimal aortada dilatasyon ve mitral valv prolapsusu gösterilmiştir (16).

2.1.7.Laboratuvar

BH'na özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur (85). Tanı klinik bulgulara dayanmaktadır. Hastalığın aktivasyon dönemlerinde akut faz reaktanlarında artış gözlenebilir (151).

Nadiren anemi ve eozinofili görülebilir (152). İmmünglobulinler (Ig) artabilir (153). Kompleman düzeylerinde artış olabilir. Bu artış kompleman 9'da daha belirgindir (153). Kandaki IgA düzeyi artarken tükürükteki IgA düzeyi azalır (154). Beta-2 mikroglobulin ve endotel hasarı göstergesi olan E-selektin artar (155). Bir adezyon molekülü olan E-selektinin BH'da aktivasyon

belirteçleri olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C- reaktif protein (CRP) düzeyi ile pozitif korele bir seyir izlediği gösterilmiştir (156).

2.1.8.Histopatoloji

BH'nın karakteristik histopatolojik özelliği vaskülit ve trombozudur (115). Her çapta arter ve venin tutulabildiği bir vaskülit olan bu hastalığın histolojisinde, damarda fibrinoid nekroz ve nekrotizan bir vaskülit görülebildiği gibi, belirgin bir interstisyel infiltratın eşlik ettiği perivasküler inflamasyon da görülebilir. Erken dönemde alınan biyopsilerde lökositoklastik vaskülit (nötrofillerde karyoreksis, eritrosit ekstravazasyonu, postkapiller venüllerde fibrinoid nekroz) ya da nötrofilik vasküler reaksiyon(fibrinoid nekrozun eşlik etmediği bir nötrofilik infiltrasyon, nükleer “dust” ve eritrosit ekstravazasyonu) görülür. İlerleyen dönemde alınan biyopsilerde ise belirgin lenfositik vaskülit veya lenfositik perivasküler infiltrasyon görülür (67, 157, 158).

2.1.9.Tedavi

BH'da temel tedaviyi sistemik kortikosteroidler ve immünsüpresif ajanlar oluşturur. Mortalite ve/veya morbideteye neden olabilecek şiddetli tutulumu olan hastalarda art arda 3 gün 1 gram intravenöz metilprednizolon ve ardından kademeli doz azaltma ile 1 mg/kg/gün oral metilprednizolon tedavisi önerilir (159). Kortikosteroid tedavi ile akut inflamasyon baskılanabilir ancak nöks engellenemez, bu nedenle kortikosteroid tedavi başka immünsüpresif ajan ile beraber kullanılır (9).

Hastanın temel başvuru şikayeti oral aft, genital ülser, eritema nodozum gibi deri ve mukoza belirtileri ise kolşisin tedavide ilk seçenek olmalıdır (160, 161). Kolşisin tedavisi ile oral ülser ,genital ülser ve eritema nodozum gelişim insidansında azalma ve artrit belirtilerinde iyileşme görülür (161). Bu seçenek etkisizse kolşisin, benzatin penisilin ile birlikte kullanılabilir (162, 163). Şiddetli ya da yanıtız olgularda azatioprin (AZA) iyi bir seçenek olabilir (164).

Mukokutanöz tutulumlu hastalarda AZA, kolşisinle karşılaştırıldığında; erken dönemde kolşisine bir üstünlüğü yok iken uzun dönemde AZA

kullananlarda oral aft ve genital ülser anlamlı düzeyde daha az gözlenmiştir (164).

Hafif üveitte kortikosteroidli göz damlaları inflamasyonu kontrol altına alabilir. Ciddi üveit ve retinal vaskülitte yüksek doz sistemik kortikosteroidler tek başlarına (165) veya immünsüpresif ilaçlarla kombine şekilde kullanılabilir (166). Arka üveit hastalarda görme kaybına neden olabileceğinden yoğun immünsüpresif tedavi gerektiren bir klinik tablodur. Çoğu vakada ilk olarak azatioprin ve steroid tedavisi tercih edilir (70, 164). Fakat inflamasyonun kontrol altına alınamadığı olgular ve şiddetli tutuluma işaret eden retinal vaskülit veya maküla tutulumu gibi bulguları tanı anından itibaren var olan hastalar daha agresif tedavi edilmelidir. Bu hastalarda azatioprin tedavisine ek olarak siklosporin-A veya TNF-alfa inhibitörleri (sıklıkla infliksimab veya adalimumab) düşünülmelidir (70). Bu hastalarda atak sırasında antiinflamatuvar etkinliğinden yararlanmak amacıyla tedaviye 0,5-1 mg/kg/gün dozunda prednizolon eklenebilir. Yüksek doz kortikosteroid kullanımı tartışmalıdır. Uzun süreli kullanım katarakt ve glokom gibi komplikasyonlara yol açabileceğinden doz mümkün olan en kısa sürede azaltılmalıdır (70).

Azatioprin tedavisi ayrıca, gastrointestinal ve nörolojik tutulumda da etkili bir seçenektir (167). Azatioprin tedavisi ile yeterli yanıt alınabilmesi için 3 aylık bir süreye ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (168). Azatioprin tedavisi ile kombine İnterferon- α (IFN- α) tedavisi kullanımı artmış lökopeni riski nedeni ile önerilmemektedir (169).

Siklosporin tedavisi, ciddi ve refrakter oküler tutulumda, oral ülser, genital ülser ve kutanöz tutulumda etkilidir. Merkezi sinir sistemi tutulumu olan Behçet hastalarında, hastalık aktivitesini artırabileceği ve alevlenmelere neden olabileceği için, bu hastalarda siklosporin kullanımı önerilmemektedir (170).

Rituksimab, matür B lenfositlerin yüzeyinde bulunan CD 20 antijenine karşı geliştirilen monoklonal antikordur. 6 ayda bir 1. ve 15. günlerde 1000 mg intravenöz olarak uygulanır. Diğer tedavilere dirençli oküler tutulumu olan

Behçet hastalarında kullanılabilir (171). Parankimal SSS tutulumunda KS'ler veya siklofosfamid, azotioprin gibi immünsupresifler ile kombine şekilde kullanılabilir (172). Metotreksat, oküler tutulumda, refrakter mukokutanöz ve merkezi sinir sistemi tutulumunda, düşük dozlarda kullanılabilir (173). Mikofenolat mofetil tedavisi, nöro-Behçet hastalarında alternatif bir tedavi ajanı olarak kullanılabilir (174). BH'na bağlı oluşan akut DVT'de orta-yüksek doz kortikosteroid, azatioprin, siklofosfamid ya da siklosporin A tedavisi kullanılabilir (70). Arter ve ven tutulumlarında azatioprin ve siklofosfamid kullanılabilir (166). Periferik arter anevrizmalarında ise cerrahi tedavi gerekebilir (175).

BH'da oldukça nadir görülmekle beraber sekonder amiloidoz (AA Amiloidoz) olan hastalar tedavi edilmelidir. Bu hastalarda tercih edilen tedavi kolşisinidir (70).

BH'da venöz trombozlar, damar duvarındaki inflamasyonun bir sonucu olarak oluşur ve damar duvarına yapışık olduğundan emboliye yol açması beklenmez. Bu nedenle bu olgularda trombotik olayların engellemesinde antikoagülan tedavi yerine inflamasyonun önlenmesi amacıyla immünsupresyon tedavi ön plandadır. Tedavide kortikosteroidler ile birlikte diğer immünsupresif ajanların kombinasyonu önerilmektedir. Yapılan retrospektif çalışmalarda hastaların; azatioprin, siklosporin, adalimumab, siklofosfamid ve metotreksat gibi immünsupresif ajanlarla tedavi edildiğinde venöz tromboz relapsının önemli derecede azaldığı gösterilmiştir (176).

Büyük venlerde, hepatik venlerde ve intrakardiyak trombozu olan hastalarda azatioprin yerine siklofosfamid ve yüksek doz kortikosteroidler ile tedaviye başlanması önerilir (70). Venöz trombozu olan Behçet hastalarında antikoagülan tedavinin yararlı olup olmayacağı tartışmalıdır. BH ilişkili anevrizması olan hastalarda antikoagülan tedavinin olası kanama riskini arttırabileceği unutulmamalıdır (136).

Pulmoner veya periferik arter anevrizması olan hastaların tedavisinde kortikosteroid ve siklofosfamid kullanılmalıdır. Siklofosfamid tedavisine

eklenmiş olan yüksek doz kortikosteroid tedavisinin pulmoner arter anevrizmasının prognozuna olumlu katkılar sağladığı bildirilmiştir (148). Arteriyel tutulumda, genellikle kortikosteroidlerle birlikte siklofosfamid kullanımı tercih edilir. Pulmoner arter anevrizması varlığında kanama riski nedeniyle antikoagülanlar kullanılmamalıdır(70). Pulmoner arter anevrizması, BH'da en önemli mortalite nedenidir ve agresif tedavi gerektirir. Tedaviye yüksek doz kortikosteroid (1 g/gün, 3 gün arka arkaya) ve 1 g/gün intravenöz siklofosfamid ile başlanır. 1 mg/kg/gün kortikosteroid tedavisi ile devam edilerek semptomlara göre doz azaltımı yapılarak kesilmeye çalışılır. Siklofosfamid tercih edilemeyen hastalarda infliksimab alternatif tedavi ajanıdır. İdame tedavisine azatioprin ile devam edilir (70).

Siklofosfamid tedavisi, dirençli vasküler ve parankimal nörolojik tutulumda kullanılabilir. Avrupa Romatoloji Birliği (*European League Against Rheumatism*) (EULAR) kılavuzuna göre siklofosfamid tedavisi, VKSS ve nörolojik tutulumda kullanılabilir ancak göz tutulumunda kullanımı önerilmemektedir (173).

Anakinra, İL-1 reseptör antagonistidir. Diğer tedavilere dirençli Behçet hastalarında kullanılabilir (177).

2.2.Hemostaz ve Trombofili

Behçet hastalarında tromboz mekanizmalarına geçmeden önce hemostazis ve trombofili hakkında bilgi verilecektir.

Hemostaz

Hemostazis; “kanın damar içinde pıhtılaşmadan akışkanlığını koruması, damarın yaralanmasından sonra kanamaya neden olan fizyolojik mekanizma ve kanamanın mekanik/kimyasal yollarla veya vücudun kompleks koagülasyon işlemi ile sonlandırılması” olarak tanımlanır. Hemostazın vazokonstrüksiyon, primer hemostaz, sekonder hemostaz ve fibrinolitik sistemden oluşan komponentleri vardır (178). Koagülasyon, vasküler hasarla tetiklenir. Doku hasarı ile bir reaksiyon dizisi başlar. Vasküler hasarın olduğu

bölgeye trombositler yapışır. Bunu takiben aktive olan trombositlerden ADP, serotonin, kalsiyum, fibrinojen, von Willebrand faktör (vWF), faktör V, yüksek moleküler ağırlıklı kininojen, fibronektin, alfa-1 antitripsin gibi medyatörler salgılanır. Trombositlerden salgılanan serotonin damar vazokonstriksiyonuna yardımcı olur. Trombositlerin adezyon ve agregasyonu, koagülasyon faktörlerinin toplanmasını sağlayan bir yüzey oluşturur. Hemostatik tıkaç trombositlerin agregasyonu ile giderek büyür (179).

Koagülasyon proteinlerinin genel olarak amacı trombin oluşturarak fibrin plağı yapmak ve böylece kanamayı durdurmaktır (180). Bu süreçte damar duvarı, trombositler ve koagülasyon faktörleri rol alır. Hemostaz yaralanma ile tetiklenir, trombosit adezyonu ve agregasyonu ile aktive olur. Buraya kadar olan olaylar primer hemostaz olarak adlandırılır. Damar duvarı tarafından aktive edilen doku faktörü (TF), koagülasyon proteinlerini aktive eder. Bu noktadan sonra sekonder hemostaz başlamış olur (181).

Pıhtılaşmada rol alan proteazlar ve protein kofaktörleri ile hasarlı bölgede fibrin-pıhtı oluşumu aktive olur. Daha sonra pıhtılaşmanın yayılmasını önlemek için ise inaktive olması gerekmektedir. Ancak koagülasyon mekanizmasının yetersizliği veya antikoagülan mekanizmanın aşırı ifadesi kanamaya yol açar. Koagülasyon mekanizmasının aşırı ifadesi veya antikoagülan mekanizma yetersizliği (protein C eksikliği, protein S eksikliği ve antitrombin III eksikliği) pıhtı oluşumuna neden olur (182).

Hemostaz; başlama, genişleme (büyüme), yayılma (çoğalma) olmak üzere 3 fazdan oluşur. Fibrin oluşumunun ilk fazı endotelin hasarı sonrası açığa çıkan doku faktörü (TF) ile başlar. Faktör VII ortaya çıkan TF' ne bağlanır ve hızla aktive olur. F VII / TF kompleksi, F X ve F IX'u aktifleştirir. F Xa, F V' i aktive eder. F Xa / F Va kompleksi ile az miktarda trombin oluşur. Amplifikasyon (büyüme) fazında; oluşan az miktardaki trombin, trombosit adezyonunu ve aktivasyonunu artırır ayrıca F V, F VIII ve F XI'u aktive eder. Çoğalma (yayılma) fazında, F IXa – F VIIIa kompleksi trombosit yüzeyinde toplanır ve hızlıca F X'u aktifleştirir. Benzer şekilde protrombin kompleksi olan F Xa-F Va trombosit yüzeyinde toplanarak trombin oluşumunu sağlar.

Oluşan trombin, fibrinojenin parçalanmasını sağlar ve fibrin monomerleri açığa çıkar. Aynı zamanda trombin, F XIII'ü aktive eder. Fibrin monomerleri, F XIIIa etkisi altında fibrin polimerlerine dönüşür ve sağlam pıhtı meydana gelir. Sonuç olarak, trombin varlığında agregre olmuş trombositlerle oluşan gevşek trombosit pıhtısı, fibrin bağları aracılığıyla yoğun pıhtıya dönüşür. Meydana gelen bu güçlü pıhtı kan kaybına karşı hemostatik bariyer sağlar (179, 183).

Doku hasarı koagülasyon sistemini aktive ettiği gibi fibrinolitik sistemi de aktive eder. Fibrinolitik sistem, biriken fibrini fizyolojik olarak ortadan kaldırılmasını sağlayan bir mekanizmadır. Pıhtı erimesi, plazminin fibrin üzerine olan etkisi aracılığıyla gerçekleşir. Fibrinolitik sistemin işlevini yerine getirebilmesi için, plazminin fibrine bağlanması ve trombin tarafından aktive edilmiş plazmin inhibitörlerinden korunmuş olması gereklidir (179).

Antitrombin (AT), prokoagülan olan trombin, F IXa, F Xa ve F XIa'yı nötralize eder. Doku faktörü yolağı inhibitörü (TFP1), F Xa /F VIIa/doku faktörü kompleksinin inaktivasyonundan sorumludur. K vitaminine bağımlı proteinler olan protein C ve onun kofaktörü protein S, aktive edilmiş F V ve F VIII'i inhibe ederek hemostazın kontrolünde önemli rol oynar. Kapiller endotel hücrelerindeki trombomodulin ile trombin bağlanmasıyla, trombinin prokoagülan aktivitesi nötralize edilir ve protein C aktive olur. Aktive protein C, serbest protein S ve fosfolipidlerin katkısıyla çok hızlı bir şekilde F Va ve F VIIIa'yı inaktive eder. Böylece trombin oluşumu engellenir (179).

Trombofili

Trombofili, genetik ve edinsel faktörler nedeniyle kanda pıhtılaşma eğiliminin artması ve sonuçta tromboz riskinin yüksek olduğu durumları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Trombofili multifaktöriyel bir hastalık olup, trombofiliye neden olan birçok kalıtsal ve çevresel etken tanımlanmıştır (8).

Kalıtsal trombofili, en az bir genetik mutasyon sonucu pıhtılaşma sistemindeki bir proteinin miktarının veya işlevinin etkilenmesidir. Başlıca

fonksiyon kaybı mutasyonları arasında antitrombin, protein C ve protein S yer alır (184, 185). Fonksiyon kazanımı mutasyonları arasında faktör V Leiden ve protrombin geni 20210 A/G mutasyonları yer alır (186, 187).

Aktive protein C rezistansı (APCR), aktive olan Faktör V'in inaktivasyonunu geciktirerek sonuçta aşırı koagülasyonunun ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Bu anomalinin heterozigot ve homozigot olan her iki tipinde yüksek oranda tekrarlayan venöz- arteriyel trombozlara sebep olduğu bilinmektedir. Poort ve ark. (187) yaptığı bir çalışmada, Protrombin mutasyonlarının venöz tromboz için risk olduğunu bildirmişlerdir.

Lupus Antikoagülanı (LAK)

Antifosfolipid antikorlar çeşitli fosfolipid ve protein komplekslerini tanıyan heterojen bir otoantikör grubudur. Antifosfolipid antikorların oluşumunda en yaygın kabul gören görüşlerden biri duyarlı kişilerde enfeksiyon ajanlarına maruziyet sonrası oluşmasıdır. Antifosfolipid antikorlarının varlığı hızlanmış ateroskleroz, artmış miyokard enfarktüsü ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Akut koroner sendrom ile prezente olan hastalarda daha yüksek oranda artmış anti-beta 2 glikoprotein Ig M/Ig G tespit edilmiştir (188). Lupus antikoagülan varlığı ilk trombüs olasılığını 10 kat arttırmaktadır (189). Antifosfolipid antikorlar sağlıklı kadınların %1-%5 ' inde bulunmaktadır (190).

Aktive Protein C Rezistansı (APCR)

Normal plazmaya aktive protein-C (APC) eklendiğinde F Va ve F VIIIa'nın parçalanması sonucu aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzar. Dahlback ve arkadaşları 1993 yılında 3 hastanın plazmasına APC eklenmesiyle beklenen uzamanın çok az olduğunu veya hiç olmadığını bildirmişlerdir (191). Bu durumu APC direnci olarak tanımlamışlardır. Bu hastaların venöz tromboz öyküsü olan akrabalarında da APC direnci saptanması üzerine bunun genetik bir bozukluğa bağlı olduğunu düşünmüşlerdir. Dahlback APC direncine, protein-C aktivasyonunda rol oynayan bir kofaktörün eksikliğine veya F V yada F VIII genlerindeki bir

bozukluğa bağlı olabileceğini öne sürmüştür (192). Daha sonra yapılan çalışmalarda vakaların plazmasına F V eklendiğinde APC direncinin olmadığı görülmüştür (186).

Faktör V Leiden (FVL)

Birinci kromozomun uzun kolunda bulunan F V geninin 1691. pozisyonundaki adenin ile guaninin yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkan mutant gen, F V'in ağır zincirinin 506. pozisyonundaki arginin yerine glutamin geçmesine neden olur. Bertina ve arkadaşları bu F V molekülünü faktör V Leiden olarak tanımlamışlardır. Aktive protein-C, F Va'yı Arginin 306, 506 ve 679 noktalarından olmak üzere 3 yerinden parçalar. 506. noktada arginin yerine glutamin geçmesi sonucu F Va, APC'nin etkisine karşı direnç geliştirmiş olur (193).

Faktör V, üç bölgesinden kesilerek (Arg306, Arg506 ve Arg679), aktive edilmiş protein C tarafından inaktive edilir. İlk olarak Arg506'da kesilme oluşur ve diğer iki bölgedeki kesimi hızlandırır. Arg506'daki kesim, aktive edilmiş faktör V'in fonksiyonunu azaltırken, Arg306'daki kesim fonksiyonunu ortadan kaldırır. Protein C için bir kofaktör olan Protein S, hem aktif faktör V'in protein C tarafından inaktivasyonunu, hem de Arg 306'daki kesimi hızlandırır (194).

Faktör V Leiden mutasyonu, aktive edilmiş faktör V'in protein C proteolizi için tercih edilen bölgeyi uzaklaştırır, böylece aktive edilmiş faktör V'in inaktivasyonunu yavaşlatır ve hastalarda trombofiliye yatkınlık oluşur. Faktör V Leiden için homozigot hastalarda trombofili riski daha yüksektir; F V Leiden mutasyonu olan kişiler için yaşam boyu venöz tromboz riski heterozigotluk durumunda %10 ve homozigotluk durumunda ise %80'dir (194).

Protein C ve S

Protein S geni 3. kromozomdadır. Protein S endotel hücrelerinde, megakaryositlerde, testis Leydig hücrelerinde ve karaciğerde vitamin K'ya

bağlı olarak sentezlenir. Molekül ağırlığı 70000 daltonudur. Protein S, APC(aktive protein C) için bir kofaktör görevindeki serbest protein S ve C4b-bağlayıcı proteine bağlanan protein S olarak iki şekilde vücutta görülür (195). Plazma Protein S miktarının % 60'ı C4b-bağlayıcı proteine bağlı olarak bulunur, % 40'ı ise serbest formda bulunur. Aktif olan form serbest formdur. Serbest Protein S, APC'nin F Va ve F VIIIa'nın inaktivasyonunda kofaktördür. Protein S aktivitesi %70-140 arasındadır.

Protrombin

1996 yılında Poort ve arkadaşları nükleotid 20210A pozisyonunda bir genetik defekt tespit etmişler. Bu mutasyon sonucunda plazmada protrombin düzeyleri yüksek bulunmuştur (187). Protrombin, karaciğer tarafından sentezlenen K vitaminine bağımlı bir glikoproteindir. Yaralanan bölgede kanamayı durdurmak için fibrin pıhtısının oluşturulmasında önemli bir role sahip olan aktif faktör X tarafından trombine çevrilir. Protrombin geni 11. kromozom üzerinde yer almaktadır. Genin 20210 pozisyonundaki guanin yerine arjinin nükleotidi dönüşümü nedeniyle plazmada protrombin düzeyi yükselir ve tromboz riski artar (196, 197).

Protrombin gen mutasyonu beyaz ırkta %2-3 oranında, Akdenizlilerde %4-5 oranındadır (198). Akar ve arkadaşları bu mutasyonu ülkemizde sağlıklı kişilerde %2.7, derin ven trombozu olan olgularda %6.25 oranında bulmuştur (199). Protrombin gen mutasyonu sonucu hem arteriyel hem de venöz tromboz riski artmaktadır. Venöz tromboz riski bu hastalarda 2.8 kat artmıştır (199). Behçet hastalarında protrombin G20210A ve faktör V Leiden (FVL) mutasyonu sıklığı; sağlıklı insanlardakine benzer bulunmuş, üveitli Behçet hastalarında protrombin G20210A 15 mutasyonunun daha sık olduğu bildirilmiştir. Gurgey ve ark. trombozu olan Behçet hastalarının %33'ünde FVL mutasyonu bulunduğunu belirtmişlerdir.

Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR)

BH'da plazma homosistein düzeyi, sağlıklı kişilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuş. DVT'si olan Behçet hastalarında

homosistein düzeyi; DVT'si olmayan Behçet hastalarına ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptansa da MTHFR gen mutasyonu sıklığında anlamlı bir artış görülmemiştir. Yeşilova ve ark. B12 vitamini eksikliği ve folat eksikliği olan hiperhomosisteinemili Behçet hastalarında; üveit ve trombozun daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir.

MTHFR enziminin 5,10-metilenetrahidrofolat'ın 5-metiltetrahidrofolat'a indirgenmesini geri dönüşümsüz olarak katalize eden önemli bir rolü vardır. Bu sayede homosisteinin metionine vitamin B12 bağımlı remetilasyonu için ve DNA ve RNA'daki pürinlerin sentezi için metil donörü olarak görev yapar. MTHFR eksikliğinde homosistein metiyonine dönüşemez ve kandaki seviyesinde artış olur. MTHFR geninde birkaç polimorfizm tanımlanmıştır, ancak sadece C677T ve A1298C polimorfizmlerinin enzim aktivitesini etkilediği doğrulanmıştır (200, 201)

2.3.Behçet Hastalığında Tromboz Mekanizmaları

Hemostazis ve trombofiliden bahsettikten sonra; Behçet hastalarında tromboz mekanizmalarını tetikleyen durumların başında gelen endotel disfonksiyonu ve bir miktar da tromboelastografi hakkında bilgi verilecektir.

Endotel

Behçet hastalığında prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik sistemdeki değişikliklerin kombinasyonu ile birlikte, vaskülit ve endotelial hasarın tromboza neden olduğu düşünülmektedir (202). Vasküler endoteldeki hasarlanma veya fonksiyon bozukluğu tromboza zemin oluşturabilir. Cerrahi girişimler ve kontrasepsiyon gibi sekonder faktörler de trombozu tetikleyebilir (203).

Endotelin-1, endotel hücrelerinde sentezlenen bir peptiddir ve güçlü bir vazokonstriktördür. Aktif BH'da oküler ve vasküler tutulumlu olgularda yüksek saptanmıştır. Dolaşımdaki düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (204, 205). Nitrik oksit (NO) vazodilatasyona neden olan, trombosit ve lökosit adezyonunu önleyen ve bu sayede trombozun önlenmesinde rol alan bir medyatördür. NO, endotel nitrik asit sentetaz geni (

eNOS) tarafından L-arginin'den sentezlenir. eNOS'nin fonksiyon bozukluğu NO'in azalmasına neden olur. Behçet hastalarında Serum NO düzeylerinin özellikle hastalığın aktif döneminde azaldığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda eNOS'de polimorfizmler saptanmıştır (206).

VWF genel popülasyonda kardiyovasküler hastalık ile zayıf ilişkili olduğu tespit edilse de, yüksek riskli grupta bu ilişki önem kazanmaktadır (207). Behçet hastalığında, artmış endotel hasarına bağlı, artmış VWF düzeyleri rapor edilmiştir (208, 209). BH'da damar duvarındaki hasarın oluşumunda ilk sırada serbest oksijen radikalleri suçlanmıştır. Artmış oksidatif stresin göstergesi olarak süperoksitler, adenozin deaminaz, hidrojen peroksit düzeyleri de artmıştır. Antioksidatif fonksiyonlarda azalmanın göstergesi olarak da süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz ve katalaz düzeyleri düşmüştür (9). Endotel disfonksiyonunun, BH'da immün yanıtla bağlı inflamasyon sonucu geliştiği ve tromboza yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. Bu hastalarda endojen nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü olan asimetrik dimetiltarjinin (ADMA) düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (210).

Rotasyonel Tromboelastografi (ROTEM)

Tromboelastografi, pıhtının viskoelastik ve mekanik özelliklerini analiz eder. Tromboelastografi ilk kez 1948 yılında Hartert tarafından tanımlanmıştır ve hemostatik sistemin hemen hemen tüm adımlarını değerlendirmek için kullanılan alternatif bir yöntemdir. Günümüzde kullanılan modifiye rotasyon tromboelastogramı (ROTEM) daha yeni bir pıhtılaşma testi ve daha güçlü bir tekniktir (211). Tromboelastogram, hemostatik sistem içerisinde yer alan tüm hücresel ve hücresel olmayan faktörlerin etkileşmesine duyarlıdır. Kan pıhtılaşırken viskozitesini kaydederek trombosit ve pıhtılaşma aktivitesinin zamana bağlı olarak gelişmesini, pıhtının gerilme gücünü, durağanlığını, retraksiyonunu ve erimesini ortaya koyar (212). BH'da ROTEM ile prokoagülan eğilim olduğu bir çok makalede gösterilmiştir (211, 213). Yapılan bir çalışmada erkek Behçet hastaları nontrombotik ve inaktif dönemlerde bile olsa hem kadın Behçet hastalarına göre hem de sağlıklı erkeklere göre pıhtılaşmaya daha eğilimli olduğu gösterilmiştir (214).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Amaç

Bu çalışmanın amacı, 1998-2020 yılları arasında hastanemizde damar tutulumu ile takip edilen Behçet hastalarında cinslere göre trombofilik faktörler açısından fark olup olmadığını araştırmaktır.

3.2.Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya 1998-2020 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı tarafından takipli, 18 yaş üstü, 1990 Behçet hastalığı sınıflandırma kriterlerini karşılayan 540 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalara ek olarak Romatoloji'de takipli 18 yaş üstü 1990 Behçet hastalığı sınıflandırma kriterlerini karşılayan ve takipler sırasında eks olan 14 hastanın bilgileri de ayrıca incelenmiştir. Hasta bilgilerine romatoloji izlem notları ve ENLİL elektronik kayıt sistemi kullanılarak erişilmiştir. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik araştırmalar etik kurulu 30.12.2020 tarihli ve 19 karar numaralı izni ile hasta bilgileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen Behçet hastalığı tanısı alan hastaların takip dosyalarından ve elektronik kayıt sisteminden yaş, cinsiyet, tanı yaşı, hastalık başlama yaşı, klinik özellikler, paterji testi pozitifliği, HLA B-5 durumu , damar tutulumu olan hastalarda radyolojik ve klinik bulgular, kaç kez DVT atağı olduğu, damar tutulumunun tedavisinde kullanılan ilaçlar, trombofili varlığı, sigara alışkanlığı, kadınlarda gebelik sayısı, medikal tedavi, Behçet dışı inflamatuvar hastalık varlığı, ailede damar sorunu öyküsü, ailede Behçet hastalığı varlığı bilgileri incelendi.

3.3.İstatistiksel Analiz

Tüm veri analizleri IBM-SPSS 22,0 programı ile yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanılmıştır. Normal dağılım gösteren verilerin analizinde

parametrik testlerden normal dağılıma uymayan verilerin analizinde ise parametrik olmayan testlerden yararlanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız örneklerde t testi (independent samples t test), ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson, Pearson Exact, Yates' ve Fisher's Exact ki kare testi kullanılmıştır. Kategorik veriler (categorical variables) sayı (%) olarak, sürekli değişkenler (continuous variables) ise Ortalama $\pm$ SS (Mean $\pm$ SD) ve Medyan (Q1, Q3) olarak özetlenmiştir. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4.BULGULAR

Bu çalışmada, 1998-2020 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı tarafından takipli 18 yaş üstü, 1990 Behçet hastalığı tanı kriterlerini karşılayan 540 hasta ve eks olan 14 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Demografik Özellikler

Demografik veriler incelendiğinde, hastaların %54,25'i erkek, %45,74'ü kadındır. Behçet hastalığı başlangıç yaşı (medyan yıl(Q1;Q3)) 24 (19;31) yıl, hasta yaşı 47 (39;55) yıl, tanı yaşı 31 (24;38) yıl, hastalık süresi 4 (1;9) yıl idi (Tablo 4.1) Başlangıç yaşı erkeklerde 25 (20;31) yıl , kadınlarda 24 (18;31) yıl idi. Hasta yaşı erkeklerde (yıl $\pm$ SD) 46 $\pm$ 10 yıl , kadınlarda 48 $\pm$ 11 yıl idi. Tanı yaşı erkeklerde 30(24;37) yıl, kadınlarda 32(25;39) yıl idi. Hastalık süresi erkeklerde 4(1;8) yıl, kadınlarda 4(1;10) yıl idi (Tablo 4.3).

Klinik Özellikler

Hastaların klinik özellikleri incelendiğinde, tüm hastalarda oral aft olduğunu (%100) saptadık. Oral afttan sonra en sık görülen klinik özelliklerin sırasıyla, deri tutulumu (%83,8), genital ülser (%75,5), artralji (%45,5), göz tutulumu (%39,4) ve damar tutulumu (%35,9) olduğunu saptadık (Tablo 4.1). Deri tutulumunda en sık görülen klinik bulgular sırasıyla, ostiofolikülit, eritema nodozum, akneiform lezyonlar ve papülopüstüler lezyonlardı. 28 yaşındaki bir kadın hastamızda nöropsikiyatrik tutulum şeklinde SSS tutulumu olduğunu saptadık. Göz tutulumu olan 213 hasta incelendiğinde, 10 hastada görme kaybı olduğu, bu hastalar içinden 3 tanesinin kadın olduğu, erkek hastalar içinden 1 tanesinde ise bilateral görme kaybı olduğunu saptadık.

Tablo 4.1.Behçet hastalarında klinik özellikler ve görülme oranları.

KLİNİK ÖZELLİKLER	n
Hasta sayısı / (n)	540
Başlangıç yaşı / medyan yıl (Q1;Q3)	24 (19 ; 31)
Ortalama yaş / medyan yıl (Q1;Q3)	47 (39 ; 55)
Tanı yaşı / medyan yıl (Q1;Q3)	31 (24 ; 38)
Hastalık süresi / medyan yıl (Q1;Q3)	4 (1 ; 9)
Aftı olanlar , n / %	540 / % 100
Genital ülseri olanlar, n / %	408 / % 75,5
Göz tutulumu olanlar, n / %	213 / % 39,4
Artriti olanlar, n / %	117 / % 21,6
Artraljisi olanlar , n / %	246 / % 45,5
Deri tutulumu olanlar, n / %	453 / % 83,8
SSS tutulumu olanlar (vasküler + parankimal tutulum) , n / %	83 / % 15,3
Paterji test pozitifliği olanlar, n / %	186 / % 34,4
HLA-B5 pozitifliği olanlar, n / %	152 / % 28,1
Damar tutulumu olanlar , n / %	194 / % 35,9
Arteriyel tutulumu olanlar, n / %	40 / % 7,4
Venöz tutulumu olanlar, n / %	179 / % 33,1
DVT 'si olanlar , n / %	116 / % 21,4
YTF' si olanlar, n / %	66 / % 12,2
VKSS' i olanlar , n / %	9 / % 1,6
VKİS' i olanlar, n / %	18 / % 3,3
Budd Chiari sendromu olanlar, n / %	6 / % 1,1
Dural Sinüs trombozu olanlar, n / %	43 / % 7,9
Pulmoner arter anevrizması olanlar, n / %	27 / % 5
İntrakardiyak tutulumu olanlar, n / %	10 / % 1,8
Enterobehçeti olanlar, n / %	13 / % 2,4
Sigara içenler, n / %	167 / % 30,9
Ailesinde Behçet hastası olanlar, n / %	44 / % 8,1
Ailesinde damar sorunu olanlar, n / %	25 / % 4,6

Damar tutulumu olan hastalar içinde 66 hastada YTF olduğunu ve bu hastalar içinde 37 hastanın YTF tanısının klinik olarak konulduğunu saptadık. Ayrıca, DVT saptanan 116 hastanın içinden, 10 hastanın DVT tanısının klinik olarak konulduğunu saptadık. Derin ven trombozu olan 116 hastanın 15 tanesinde DVT yinelemesinin olmadığını, 56 hastada (48'i erkek, 8'i kadın) 1 kez atak olduğunu, 20 hastada (16'sı erkek, 4'ü kadın) 2 kez atak

olduğunu, 11 hastada (7'si erkek, 4'ü kadın) 3 kez atak olduğunu, 2 hastada (1'i erkek, 1'i kadın) 4 kez atak olduğunu ve 1 hastada(erkek) 8 kez atak olduğunu saptadık. Sonuç olarak; DVT atağı erkeklerde daha sık görülmekteydi.

Behçet Hastalarında Tedavi İçeriği

Behçet hastalarında tedavi içeriğine baktığımız zaman; hastalardan 321 tanesinin aktif ilaç kullanıyor olduğu, 175 tanesinin kullanmadığı (zamanla hastalığın remisyona girmesi ya da uzun süreli remisyon nedeniyle ilacının kesilmesine bağlı olabilir), 44 tanesinin ise kontrollere gelmemesi nedeni ile ilaç kullanıp kullanmadığı bilinmiyordu. Zamanla hastalığın remisyona girmesi ya da uzun süreli remisyon nedeniyle ilaçlarının kesilmesine bağlı olarak ilaç kullanmıyor olabilirler. Halen ilaç kullanmakta olan hastaların 237'sinin kolşisin kullandığını, 98'inin asetil salisilik asit kullandığını, 68' inin azatioprin kullandığını, 51 tanesinin de kortikosteroid kullandığını saptadık. Diğer kullanılan ilaçlar ise; sülfasalazin, metotreksat, antikoagülanlar, siklofosamid, siklosporin ve anti TNF'lerdi.

Behçet Hastalığına Eşlik Eden Diğer Hastalıklar

Behçet hastalığına eşlik eden diğer inflamatuvar hastalıklar incelendiğinde; inflamatuvar hastalığı olan 34 hasta olduğunu saptadık. Bunlar arasında 8 hastada FMF vardı. FMF' i olanlardan 2 hastanın ise aynı zamanda amiloidozisi vardı. 5 hastada Ankilozan Spondilit, 9 hastada Psöriazis(bu hastalardan 2 tanesinde aynı zamanda psöriatik artrit mevcut), 2 hastada Romatoid artrit, 2 hastada inflamatuvar bağırsak hastalığı vardı. Diğer hastalarda ise; Anti Fosfolipid Antikor sendromu , CREST sendromu (Sınırlı Skleroderma), Çölyak hastalığı, gut, Multiple Skleroz ve Sjögren birlikteliği, Pemfigus Vulgaris , Parapsöriazis vardı.

Damar Tutulumunda Tedavi Yaklaşımı

Damar tutulumunda tedavi içeriğine baktığımız zaman; damar tutulumu olan 194 hastanın 131'inde tutulum nedeni ile ilaç kullanıldığı, 3 hastada ilaç kullanılmadığı, 47 hastada ise ilaç kullanılıp kullanılmadığını

hasta dosyalarından temin edemedik. Damar tutulumu olan hastaların %51'inde immunsüpresif ve antikoagülanların birlikte kullanıldığını, %4'ünde sadece immunsüpresiflerin kullanıldığını, %12'sinde sadece antikoagülan kullanıldığını saptadık. Damar tutulumu için genellikle; kortikosteroid, azatioprin, varfarin, düşük molekül ağırlıklı heparin, asetil salisilik asit kullanıldığını saptadık. Daha az sıklıkta ise; siklofosamid, interferon, kolşisin kullanıldığını saptadık. Pulmoner arter anevrizması ve intrakardiyak tutulumu olan hastalarda ise genellikle siklofosamid ve yüksek doz steroid tedavisinin uygulandığını gördük.

Behçet Hastalığı ve Gebelik

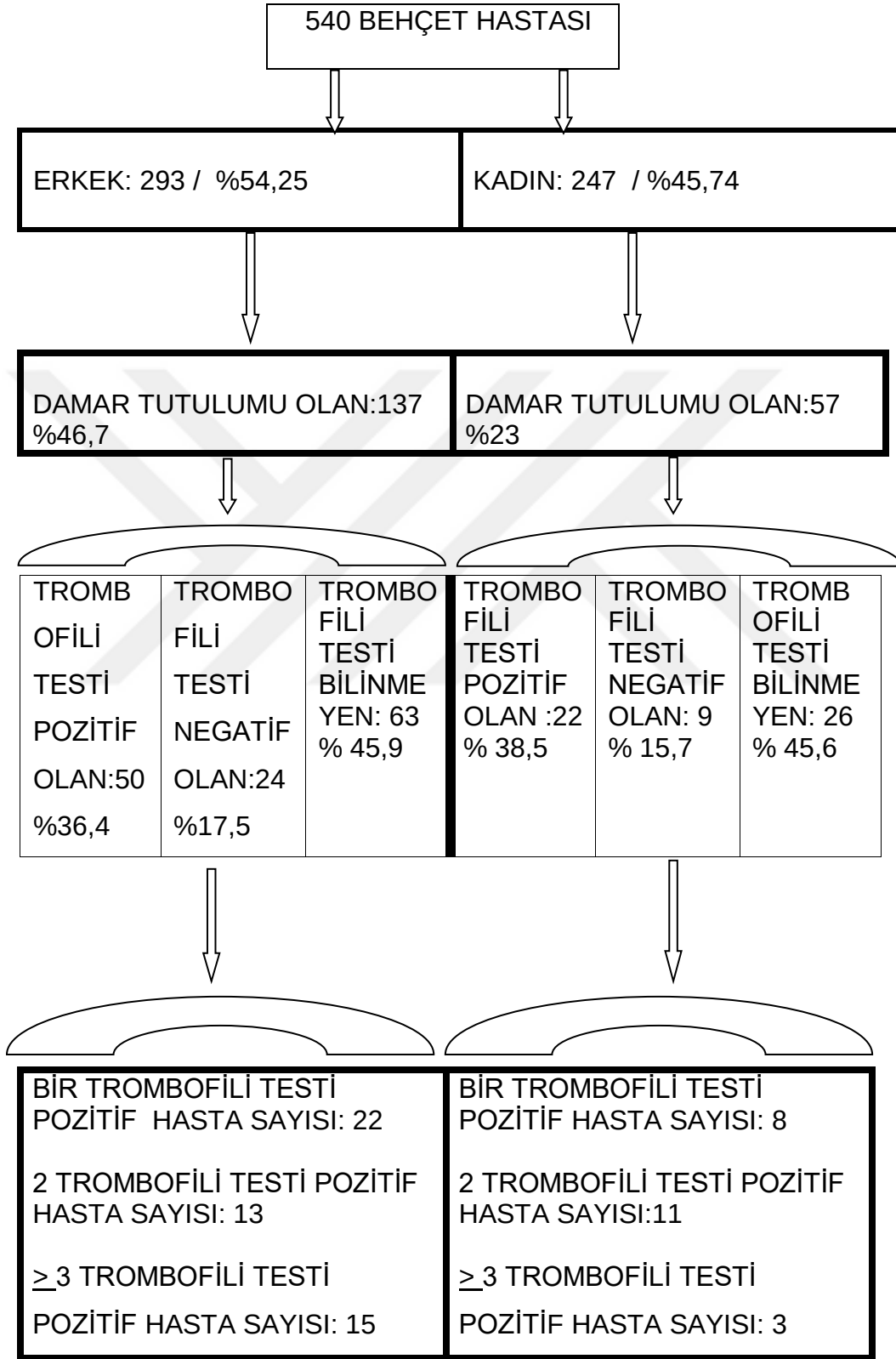
247 kadın Behçet hastasından 53'ünün gebelik sayısı ≥ 1 , 3 hastanın gebelik öyküsü yok, diğer hastaların ise gebelik sayısı bilinmiyordu. Gebelik öyküsü olan 53 hasta arasında tekrarlayan abortus öyküsü olan 2 hasta olup birinin gebelik sayının 7, diğerinin 9 idi.

Behçet Hastalığında Damar Tutulumunun Ayrıntıları

Damar tutulumu, 194 hastada (%35,9) olup, arteriyel tutulum 40 hastada (%7,4), venöz tutulum 179 hastada (%33,1), arteriyel ve venöz tutulumun ikisi birden 25 hastada (%4,6) saptadık. Pulmoner arter anevrizması 27 hastada (%5), intrakardiyak tutulum 10 hastada (%1,8) saptadık (Bkz.Tablo 4.1)

Damar tutulumu olmayan toplam 346 hastamız içinden 27 hastada farklı nedenlerden dolayı trombofili testi istendiğini saptadık. Bu 27 hasta içinde 11 hastada (bu hastalardan 6'sı kadın , 5'i erkek) pozitif trombofili testi olup (bunlar içinden 1 hastada 3 tane trombofili testi pozitif ,4 hastada 2 tane trombofili testi pozitif, geriye kalan 6 hastada 1 trombofili testi pozitif), 16 hastada trombofili testlerinin negatif olduğunu saptadık. Ayrıca bu 27 hasta içinden trombofili testi pozitif olan 2 kadın hastanın tekrarlayan abortus öyküsünün olduğunu saptadık.

Tablo 4.2.Damar tutulumu olan erkek ve kadın Behçet hastalarında trombofilik özelliklere göre dağılım.



Cinsiyete göre damar tutulumu incelendiğinde erkeklerin 137 (%46,7) , kadınların 57 (%23) tanesinde damar tutulumu vardı ($p<0,001$). Arteriyel tutulum erkeklerde 31 (%10,5), kadınlarda 9 (%3,6) hastada saptadık ($p:0,002$). Venöz tutulum erkeklerde 126 (%43), kadınlarda 53 (%21,4) hastada saptadık ($p<0,001$). Pulmoner arter anevrizması erkeklerde 20 (%6,8) , kadınlarda 7 (%2,8) hastada saptadık ($p:0,055$). İntrakardiyak tutulum erkeklerde 10 (%3,4) hastada görülmekte iken, kadınlarda hiç saptamadık ($p:0,002$) (Tablo 4.3).

Damar tutulumu olan hastalardan 2 tanesinin akut dönem / varfarin kullanıyorken Lupus Antikoagülan (LAK) pozitif olduğu ,daha sonra tekrar gönderilen LAK testinin negatif olduğunu saptadık. Ayrıca 4 hastanın ise akut dönem / varfarin kullanıyorken Protein C eksikliği / S eksikliği olduğunu ve daha sonra tekrar gönderilen Protein C/S testinin normal sınırlarda olduğunu saptadık.

Hem arteriyel hem venöz tutulumu olan hasta sayısının 25 (bu hastaların 4 tanesi kadın, 21 tanesi erkek) olduğunu saptadık. Bu hastalardan 18 tanesinin trombofili testi pozitif, 3 tanesinin negatif, 4 tanesinin ise bilinmiyordu.

Tablo 4.3. Erkek ve kadın Behçet hastalarında klinik özellikler, görülme oranları ve cinslere göre istatistiksel farklar.

KLİNİK ÖZELLİKLER	ERKEK	KADIN	p değeri
Hasta sayısı (n) / %	293 /% 54,25	247 / %45,74	
Başlangıç yaşı / medyan yıl (Q1;Q3)	25 (20;31)	24 (18;31)	0,08
Ortalama yaş / (yıl $\pm$ SD)	46 $\pm$ 10	48 $\pm$ 11	0,079
Tanı yaşı / medyan yıl(Q1;Q3)	30 (24;37)	32 (25;39)	0,14
Hastalık süresi/ medyan yıl (Q1;Q3)	4 (1;8)	4 (1;10)	0,11
Aftı olanlar / %	293 / %100	247 / % 100	
Genital ülseri olanlar/ %	217 / %74	191 / %77,3	0,099
Göz tutulumu olanlar / %	136 / %46,4	77 / %31,1	<0,001
Artriti olanlar / %	60 / %11,1	57 / %23	0,491
Artraljisi olanlar / %	124 / %22,9	122 / %49,3	0,108
Deri tutulumu olanlar / %	249 / %84,9	204 / %82,5	0,397
SSS tutulumu olanlar (vasküler +parankimal tutulum) / %	43 / %14,6	40 / %16,1	0,624
Paterji testi pozitifliği olanlar / %	106 / %36,1	80 / %32,3	0,174
HLA-B5 pozitifliği olanlar/%	76 / %25,9	76 / %30,7	0,184
Damar tutulumu olanlar /%	137 / %46,7	57 / %23	<0,001
Arteriyel tutulumu olanlar /%	31 / %10,5	9 / %3,6	0,002
Venöz tutulumu olanlar /%	126 / %43	53 / %21,4	<0,001
DVT' si olanlar / %	90 / %30,7	26 / %10,5	0,003
YTF' si olanlar / %	54 / %18,4	12 / %4,8	0,014
VKSS' i olanlar / %	6 / %2	3 / %1,2	1,000
VKİS' i olanlar / %	11 / %3,7	7 / %2,8	0,551
Budd Chiari sendromu olanlar / %	4 / %1,3	2 / %0,8	1,000
Dural sinüs trombozu olanlar / %	17 / % 5,8	26 / %10,5	<0,001
Pulmoner arter anevrizması olanlar / %	20 / %6,8	7 / %2,8	0,055
İntrakardiyak tutulumu olanlar / %	10 / %3,4	0 / %0	0,002
Enterobehçeti olanlar / %	6 / %2	7 / %2,8	0,755
Sigara içenler / %	127 / %43,3	40 / %16,1	<0,001
Ailesinde Behçet hastası olanlar / %	20 / %6,8	24 / %9,7	0,301
Ailesinde damar sorunu olanlar/ %	11 / %3,7	14 / %5,6	0,333

Cinslere Göre Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Klinik özelliklere göre kadın ve erkek hastalar karşılaştırıldığında; göz tutulumunun, damar tutulumunun (arter ve ven toplamı) ve venöz tutulumun erkek hastalarda daha fazla görüldü ($p<0,001$). Dural sinüs trombozunun ise kadın hastalarda daha fazla olduğu saptandı ($p<0,001$). Arteriyel tutulum açısından değerlendirdiğimizde; arteriyel tutulumun erkek hastalarda daha fazla görüldüğünü gözlemledik ($p=0,002$). İntrakardiyak tutulum sadece erkek hastalarda saptanırken ($p=0,002$), kadın hastalarda hiç gözlenmedi. Derin ven trombozu (DVT), yüzeysel tromboflebit (YTF) ve pulmoner arter anevrizmasının (PAA) erkeklerde daha fazla görüldüğünü (sırasıyla, $p=0,003$; $p=0,014$; $p=0,055$) saptadık. (Bkz.Tablo 4.3). Damar tutulumu ile erkek cinsiyeti arasında bir ilişki olması yanında ($p<0,001$), sigara içiciliği ile ($p=0,022$) ve ailede damar sorunu olmasıyla da ($p=0,016$) damar tutulumu arasında bir ilişki gözlemlendi.

Erkek hastalarda pozitif trombofili testi ile arteriyel tutulum arasında bir ilişki saptadık ($p=0,043$). Bunun dışında damar tutulumunda trombofilik faktörlerin (LAK, AKA Ig G, AKA Ig M, F V Leiden mutasyonu, MTHFR mutasyonu, protrombin mutasyonu, protein S eksikliği, protein C eksikliği, APCR, AT III eksikliği) cinsler arasında farklı olmadığını ve damar tutulumu ile bir korelasyonlarının olmadığını saptadık (Tablo4.4).

Tablo 4.4.Erkek ve kadın damar tutulumu olan Behçet hastalarında trombofilik özellikler ve cinslere göre istatistiksel farklar.

KLİNİK ÖZELLİKLER	ERKEK	KADIN	TOPLAM	p değeri
Damar tutulumu olanlar / %	137 / %46,7	57 / %23	194 / %35,9	<0,001
Arteriyel tutulumu olanlar / %	31 / %10,5	9 / %15,7	40 / %20,6	0,002
Venöz tutulumu olanlar / %	126 / %43	53 / %92,9	179 / %92,2	<0,001
Damar tutulumu olanlarda pozitif trombofili testi olanlar / %	50 / %36,4	22 / %38,5	72 / %37,1	0,911
Damar tutulumu olanlarda trombofili testleri negatif olanlar / %	24 / %17,5	9 / %15,7	33 / %17	
Damar tutulumu olanlarda trombofili sonucu bilinmeyenler / %	63 / %45,9	26 / %45,6	89 / %45,8	
LAK + olanlar / %	30 / %21,8	7 / %12,2	37 / %19,0	0,193
AKA Ig M + olanlar / %	0 / %0	0 / %0	0 / %0	
AKA Ig G + olanlar / %	3 / %2,1	2 / %3,5	5 / %2,5	0,618
F V Leiden Mutasyonu olanlar / %	11 / %8	7 / %12,2	18 / %9,2	0,641
MTHFR Mutasyonu olanlar / %	9 / %6,5	8 / %14	17 / %8,7	0,242
Protrombin Mutasyonu olanlar / %	1 / %0,7	1 / %1,7	2 / %1,0	1,000
Protein S eksikliği olanlar / %	20 / %14,5	7 / %12,2	27 / %13,9	1,000
Protein C eksikliği olanlar / %	19 / %13,8	6 / %10,5	25 / %12,8	0,948
APCR olanlar / %	3 / %2,1	1 / %1,7	4 / %2,0	1,000
AT 3 eksikliği olanlar / %	6 / %4,3	2 / %3,5	8 / %4,1	1,000

Vefat Eden Behçet Hastaları ile İlgili Veriler

Dosya kayıtlarından ve ENLİL elektronik kayıt sistemi üzerinden ulaştığımız bilgiler doğrultusunda eks olan 14 hasta incelendi. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için eks hasta sayısı belki de daha fazlaydı, eks kayıtlarına ulaşamadığımız hastalar da vardı. Ancak eks kayıtlarına ulaşabildiğimiz 14 hastadan; 13 hastanın erkek, 1 hastanın kadın olduğunu saptadık. Bu hastalardan 4 hastanın eks saptadık. Geriye kalan hastaların eks nedenleri; travma sonrası kanama, koroner arter baypas greft cerrahisi sonrası post-op dönem, Subdural hematom, anevrizmatik Subaraknoid kanama, septik artrit, Özefagus varis kanaması, Pulmoner arter anevrizması olduğunu saptadık. Eks olan hastaların yaşları 26-75 yaş arası olduğunu saptadık. Pulmoner arter anevrizması nedeni ile eks olan hastanın aynı zamanda intrakardiyak trombüsünün ve Triküspit kapağının protez olduğunu ve Behçet hastalığı tanısından 6 ay sonra eks olduğunu saptadık. Budd Chiari sendromu olan Özefagus varis kanaması nedeni ile eks olan hastanın 11 yaşında tanı aldığı, 29 yaşında eks olduğu ve göz tutulumuna bağlı görme kaybının da olduğu bilgisine ulaştık. Eks olan hastaların 10 tanesinde göz tutulumu olduğu ve bunlar arasında 3 hastada görme kaybı olduğunu saptadık. Eks olan hastaların 8 tanesinde damar tutulumu olduğu, 2 tanesinde pulmoner arter anevrizması, 2 tanesinde ise hem pulmoner arter anevrizması hem de intrakardiyak tutulum olduğunu saptadık.

5.TARTIŞMA

BH'nın en önemli özelliği tüm damar yapılarını etkilemesi (arter-ven) ve bunun sıklıkla venöz sahada ortaya çıkması ve genç erkek hastaları daha sık tutmasıdır. Erkeklerde niçin daha sık damar tutulumu olduğu tam olarak bilinmemektedir. Damar tutulumunda ana unsur endotel bütünlüğünün bozulması ve vaskülitik süreç olsa da trombofilik faktörler de hem tromboz gelişiminde hem de yinelemelerde sorumlu olabilmektedir. Klinik uygulamalarımız sırasında damar tutulumunu kadın hastalarda da gözlemlemekteyiz. Bu kadın hastaların, trombofilik etkenlere sahip olup olmadığı, klinik özelliklerinin diğer kadın hastalardan farklı olup olmadığını bilmiyoruz. Bu çalışmamızda birincil amacımız, damar tutulumu olan kadın ve erkek Behçet hastalarındaki trombofilik faktörleri değerlendirmek; klinik özellikler açısından ve trombofilik faktörler açısından bu iki hasta grubu arasında farklılık olup olmadığını araştırmaktır. "Damar tutulumu olan kadın hastalarda ek trombofilik faktörler olması nedeniyle mi damar tutulumu görülüyor?" bu sorunun cevabını bulmaya çalıştık. Retrospektif dosya taraması yöntemini kullanarak yaptığımız bu çalışmada, damar tutulumu olan kadın ve erkek Behçet hastaları arasında trombofilik faktörler açısından fark bulamadık.

İlginç olarak kadın Behçet hastalarında Dural Sinüs Trombozu (DST) daha sık görüldü. Çetin ve ark.nın, pediatrik yaş grubundan 19 hastadan oluşan bir seride, DST'lu hastaların %47.3'ü kadın hastalardan oluşuyordu (215). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 1144 serebral sinüs trombozlu hasta incelenmiş; bu hastaların %9,4' ünün Behçet hastası olduğu gösterilmiştir. Bu Behçet hastalarının çoğunun (%68,5) erkek olduğu bildirilmiştir Serebral sinüs trombozu, Behçet hastası olmayan grupta ise, kadın hastalarda daha sık olduğu bildirilmiştir (216). Çin kökenli yapılan bir çalışmada; 840 Behçet hastası incelenmiş, bu hastaların %2,5'inde serebral sinüs trombozu tespit edilmiştir. Bu çalışmada da az da olsa kadınlarda daha sık saptanmıştır (217). Bizim hasta grubumuzda, Türkiye de yapılan diğer çalışmaların tersine niçin kadın hastalarda DST'nun daha sık görüldüğünü tam olarak açıklayamıyoruz. Hasta sayısının az olması bir neden olabileceği gibi, kadın

hastalarda sık görülen baş ağrısı nedeniyle sık çekilen MR incelemesinin subklinik DST'lerini yakalanmış olması da bir neden olabilir. Ancak bu varsayımların açıklanmaya muhtaç olduğunu söylemeliyiz. Bir diğer ilginç bulgumuz, erkek hastalarda arteriyel tutulum ile trombofili varlığı arasındaki pozitif ilişkidir. Bilindiği gibi trombofilik faktörler daha çok venöz sahadaki trombotik olaylar ile ilişkilidir. Arteriyel olaylarda trombofilik faktörlerin sorumlu olabileceğine, genel geçer bilgiler doğrultusunda genellikle inanılmaz. Biz de bu sonucumuzun, neden sonuç ilişkisi kurmaktan uzak olduğunu, rastlantısal bir birliktelik olabileceğini, hasta sayısının az olmasının buna katkı sağlamış olabileceğini düşünüyoruz.

Hastalarımızın diğer klinik özellikleri bakımından kadın erkek arasındaki farklılıklar genel literatür verilerine uyumlu olduğu için bu bilgileri tartışmayacağız. Literatürde Behçet hastalarında cinslere göre trombofilik faktörler açısından farklılık olup olmadığını değerlendiren bir çalışma bulamadık. Bu nedenle kendi sonuçlarımızı karşılaştıracığımız bir veri bulunmamaktadır. Bu nedenle biz tartışmamızı, daha çok Behçet hastalığı damar tutulumunda trombofilik faktörleri araştıran çalışma örneklerini tartışarak şekillendireceğiz.

Behçet hastalığına bağlı endotel hasarı, bu hastalığın protrombotik durumundaki anahtar olay gibi gözükmetedir (218). Endotel disfonksiyonu, trombositlerin aktivasyonu, fibrinolizin inhibisyonu ve doğal protrombotik duruma sahip hastaların önemli bir alt grubunda tromboz gelişir. Bu hastalarda muhtemelen pıhtılaşma yolunda, antikoagülan faktörlerde ve fibrinolizde kalıtsal veya edinilmiş başka kusurlar vardır (202).

Virchow triadına göre; damar duvarında hasar, kan akımında yavaşlama ve hiperkoagülabilité tek başına veya birlikte vasküler tromboz oluşumu için gereklidir (219). BH'da trombüs oluşumunda endotel disfonksiyonunun kilit rol oynadığına inanılmaktadır. BH'da fibrinolitik sistem ve koagülasyon mekanizmasının endotelial aktivasyonun bir sonucu olduğu düşünülmektedir (133, 220). BH'daki pıhtının damar duvarına yapışık olması ve tromboembolilerin sık görülmemesi hatalı fibrinoliz görüşüne dayanak

oluşturmaktadır. Pek çok çalışmada Behçet hastalığında fibrinolitik sistem hasarı gösterilmiş ancak hastalık aktivitesi ile ilişkisi ortaya konamamıştır (213).

Behçet hastalarındaki trombogenez mekanizmalarını anlamaya yönelik olarak ROTEM testinin de kullanıldığı birçok çalışma mevcuttur (211, 214, 221). Kıvanç ve ark. (214) yaptığı bir çalışmada; damar sorunu olmayan erkek Behçet hastalarında pıhtılaşma süresinin daha kısa, oluşan pıhtının daha kalın ve sert oluşunu göstermişlerdir. Bu durumun, aktif olmayan ve damar tutulumu saptanmamış erkek BH'larında gözlenmesi inflamasyon dışı mekanizmaların da rol oynayabileceğini akla getirmektedir.

Behçet hastalarında yapılan bir çalışmada antikardiyolipin antikor pozitifliği prevalansı yüksek çıkmış (%30-50) ancak tromboz oluşumu ile klinik korelasyon bulunmamıştır. Bu çalışmada diğer antifosfolipid antikorlarında da artış görülmemiştir. Aynı çalışmada, Behçet hastalarında faktör V Leiden mutasyonu ve APCR %29 hastada saptanmış, trombozu olan Behçet hastalarında ise %37,5'inde saptanmıştır (202). Ayrıca trombozu olan Behçet hastalarının %56'sında faktör V Leiden veya Protrombin mutasyonu bulunmuştur. Trombozu olan Behçet hastalarının yarısından fazlasında en yaygın iki kalıtsal protrombotik mutasyonun saptanması, Behçet hastalarının tromboz patogenezinde prokoagülan mutasyonların rolü olduğunu desteklemektedir. Ancak bu anormallikler, Behçet hastalarının önemli bir kısmında trombotik eğilimi açıklamamaktadır. Bu tür çalışmalar, Behçet hastalarındaki trombotik eğilim ile kalıtsal trombofili arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmaktadır (202). Bizim çalışmamızda ise; damar tutulumu olan hastaların; %0'ında AKA Ig M pozitifliği, %2,5'inde AKA Ig G pozitifliği, %9,2'sinde F V Leiden mutasyonu, %1,0'inde protrombin mutasyonu saptadık.

İtalya'da 30 Behçet hastası üzerinde yapılan bir çalışmada; arteriyel ve venöz tutulumu olan 7 hastada trombofili testlerinde pozitiflik gösterilmiş olup trombofilik faktörlerin trombotik olayların gelişimine katkıda bulunabileceği ve

bu nedenle vasküler tutulumlu Behçet hastalarında eşlik eden trombofilik faktörler açısından değerlendirilmesinin faydalı olacağı vurgulanmıştır (222).

96'sında tromboz olan toplam 402 Behçet hastasında yapılan retrospektif bir çalışmada trombotik olay sayısı ile trombofilik faktörlerin varlığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu 96 hastanın 72'si sadece bir trombotik atak geçirirken, kalan 24 hastanın iki veya daha fazla trombotik atak geçirdiği rapor edilmiştir. Trombofilik parametreler, bir trombotik olay geçiren 72 hastanın (grup I) sadece 36'sında (%50) ve birden fazla trombotik olay geçiren 24 hastanın 18'inde (grup II) değerlendirilmiştir. Tekrarlayan trombotik olayları olan hastalarda, sadece bir trombotik olayı olan hastalara göre daha yüksek kombine trombofili insidansı olduğu gösterilmiştir. Grup II'de grup I ile karşılaştırıldığında, kombine trombofilik risk faktörlerinin sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir. Behçet hastalarının klinik özellikleri açısından grup I ve II arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak, Behçet hastalarında kombine trombofili pozitifliğinin tekrarlayan trombotik olayların gelişiminde rolü olabileceği ileri sürülmüştür (223). Bizim çalışmamızda DVT atağı 2 kez olan 20 hastadan; 5'inin trombofili testi bilinmiyor, 1'inin trombofili testi negatif, 5'inin 1 trombofili testi pozitif, 5'inin 2 trombofili testi pozitif, 4'ünün ≥ 3 trombofili testini pozitif bulduk. DVT atağı 3 kez olan 11 hastadan; 3'ünün trombofili testi bilinmiyor, 2'sinin trombofili testi negatif, 1'inin 1 trombofili testini pozitif, 2'sinin 2 trombofili testini pozitif, 3'ünün ≥ 3 trombofili testini pozitif bulduk. DVT atağı 4 kez olan 2 hastadan; 1'inin trombofili testi bilinmiyor, diğer hastanın ise 1 trombofili testini pozitif bulduk. DVT atağı 8 kez olan 1 hastanın ≥ 3 trombofili testini pozitif bulduk.

Yapılan bir başka çalışmada da, trombozu olan Behçet hastalarının %31'inde protrombin mutasyonu saptanmış, trombozu olmayan Behçet hastalarının ise %3'ünde protrombin mutasyonu saptanmıştır (224).

Geniş kapsamlı bir literatür taraması yapılarak 51 makalenin incelendiği bir çalışmada ;Protein C, protein S, antitrombin III, plazminojen , plazminojen aktivatör inhibitörü, fibrinojen, trombomodulin, LAK, antikardiyolipin antikorları ve MTHFR gibi faktörlerin Behçet hastalığı

trombozunda rol oynayıp oynamadığı değerlendirilmiştir. Buna göre ; faktör V Leiden, yüksek homosistein ve yüksek von Willebrand faktör seviyeleri ile Behçet hastalarındaki trombozun ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (225).

Yapılan bir başka çalışmada; 38 Behçet hastası, trombofilisi olmayan 38 venöz trombozlu hasta ve 100 kontrol grubu dahil edilmiştir. Behçet hastalığı olanlarda protein C, protein S, antitrombin veya faktör V Leiden mutasyonu ve diğer trombotik anormalliklerin çoğuna dair kanıt bulunamamıştır. Ayrıca Behçet hastalarında artmış trombomodulin ve trombin tromboz ile ilişkilendirilmemiştir. Bu çalışma; trombofilik faktörlerin, Behçet hastalarındaki çoğu trombozu açıklamadığını göstermektedir (7).

İsraili 27 erkek 27 kadın olmak üzere toplam 54 Behçet hastasında bir çalışma yapılmıştır. Beş hastada faktör V Leiden mutasyonu, sekiz hastada MTHFR homozigot mutasyon tespit edilmiş. Hiçbir hastada protrombin mutasyonu tespit edilmemiştir. Sonuç olarak Behçet hastalarındaki trombotik olaylar, trombofilik genlerdeki mutasyonlarla ilişkilendirilmemiştir (226).

Akdemir ve ark. yaptığı bir çalışmada, 23'ü erkek 40 Behçet hastası (bu hastalardan 14'ünde vasküler tutulum var, 26'sında vasküler tutulum yok) ve 12'si erkek 20 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir.. Bütün hastalarda ve kontrol grubunda protein C ve S, vWF, AT-III, aktive protein C rezistansı, CRP ve ESH parametreleri ölçülmüştür. Hastalar ve kontrol grubu arasında protein C ve S, vWF, AT-III düzeylerinde anlamlı fark tespit edilmemiştir. Fakat Behçet hastalarında kontrol grubuna göre vWF, aktive protein C rezistansı düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (227). Sonuç olarak; Behçet hastalığında görülen vasküler trombozun etyolojisini açıklayabilen spesifik bir trombofilik faktör tespit edilememiştir. Hemostazın moleküler parametrelerindeki değişiklikler Behçet hastalığına bağlı gelişen spesifik anormalliklerden çok sistemik bir inflamasyona bağlanmıştır.

Yapılan bir başka çalışmada trombozu olan veya olmayan 107 Behçet hastasından alınan kan örneklerinde faktör V Leiden mutasyonu, protrombin mutasyonu, MTHFR, faktör VIII düzeyi, homosistein, C reaktif protein,

dislipidemi ve plazma glikozilseramid düzeyleri bakılmıştır. Protrombin mutasyonu, faktör V Leiden mutasyonu, MTHFR, homosistein, C reaktif protein ve glikozilseramidin plazma düzeyleri açısından trombozu olan ve olmayan hastalar arasında fark bulunmamıştır. Buna karşılık, trombozu olan hastaların trombozu olmayanlara göre faktör VIII, toplam kolesterol, trigliseritler, VLDL kolesterol ve apolipoproteinler B-100, C-II ve C-III'ün ortalama seviyelerinde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Trombofilik faktörlerin, Behçet hastalığında tromboz eğiliminde önemli rol oynamadığı, hipertrigliseridemi ağırlıklı olmak üzere dislipideminin risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (228).

Yapılan başka bir çalışmada, Behçet hastalarında vasküler tutulumdan bağımsız olarak femoral ven duvar kalınlığının artmış olduğu bulunmuş ve bu durumun venöz inflamasyonun bir sonucu olduğu düşünülmüştür (229). Buna benzer yapılan bir başka çalışmada; femoral ve diğer alt ekstremitte venlerinde Doppler USG değerlendirilmesi ile artmış venöz damar duvar kalınlığı gösterilmiş ve Behçet hastalığı için tanı testi olarak önerilmiştir (230).

Yapılan bir başka çalışmada, DVT'si olan 96 Behçet hastasının yarısından fazlasında izlem sırasında alt ekstremitede Post trombotik sendrom geliştiği saptanmış olup bu sendromun gelişimi için herhangi bir öngördürücü faktör bulunamamıştır. Post trombotik sendrom, günlük pratikte önemli bir klinik sorun olup; vasküler yinelemelerin önlenmesi kadar dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır (231).

Yapılan başka bir çalışmada, trombozu olmayan asemptomatik 97 Ankilozan Spondilit ve 93 Behçet hastasında venöz yetmezlik prevalansı yüksek bulunmuştur. Venöz tromboza majör eğilimi olmayan bir hastalık olan Ankilozan Spondilit 'de de venöz yetmezlik varlığı, kronik inflamasyonun venöz damarlarda sadece USG ile tespit edilen hafif bir yetersizliğe neden olabileceğini düşünülmüştür. Bu bulguların uzun vadeli sonuçları, daha fazla çalışma gerektirmektedir (232).

Vasküler tutulumlu Behçet hastalarında antikoagülan, antiplatelet veya antifibrinolitik ajanların kullanımı konusunda fikir birliği yoktur. Antikoagülasyon için veriler yalnızca geriye dönük yapılan çalışmalardan elde edilmektedir (233). Bizim çalışmamızda ise; damar tutulumu olan hastaların %51'inde immünsüpresif ve antikoagülanların birlikte kullanıldığını, %4'ünde sadece immünsüpresiflerin kullanıldığını, %12'sinde sadece antikoagülan kullanıldığını saptadık.

Yapılan üç retrospektif çalışmanın meta-analizinde;immünsüpresiflerin ve antikoagülanların birlikte kullanımının, tek başına antikoagülan kullanımından daha üstün olduğunu ve immünsüpresiflere antikoagülan eklenmesinin ek bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (173).

Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada, immünsüpresif kullanan hastalar ile antikoagülan ve immünsüpresif kullanan hastalar arasında nüks oranı benzer bulunmuştur. Ancak bu çalışmada istatistiksel düzeyde olmasa da trombofili varlığının rekürrense bir eğilim yaratabileceği ileri sürülmüştür (129).

Behçet hastalığında venöz tromboza neden olan asıl patoloji damar duvarının inflamasyonudur. Bu inflamasyonu azaltmak için sistemik immünsüpresifler kullanılır. İmmünsüpresif tedaviye ek olarak; yararı net olarak bilinmese de antikoagülan tedavi de kullanılmaktadır. Marmara Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, immünsüpresif tedavi alan hastalarda nüks oranının, sadece antikoagülan tedavi alan hastalara göre daha düşük bulunmuştur (129). Sadece immünsüpresif tedavi alan ile immünsüpresif tedavi ile birlikte antikoagülan tedavi alan hastalarda yeni vasküler olay gelişme oranları benzer bulunmuştur. Trombofilik faktörleri olan ile olmayan hastalar arasında da nüks oranlarında anlamlı fark gözlenmemiştir (129). Bununla birlikte EULAR'da veya diğer kılavuzlarla, immünsüpresif tedavi alan vasküler tutulumlu Behçet hastalarında tedavi süresinin ne kadar olması gerektiği de açık değildir. Çoğu hekim immünsüpresifleri 2 yıldan uzun süre kullanmama taraftarıdır. Bununla birlikte yapılan bu çalışmada, vasküler

tutulumlu Behçet hastalarında yeni vasküler olayları önlemek için tedavi süresinin daha uzun olması gerektiği vurgulanmaktadır (129).

Özetle, erkek Behçet hastalarında damar tutulumu daha fazla görülmektedir. Erkek Behçet hastalarında damar tutulumunun neden daha fazla görüldüğü net olarak bilinmemektedir. Kadın Behçet hastalarında da damar tutulumu görmektedir. Ve bu hastalarda damar tutulumu görülmesinde ek faktörlerin olabileceğini düşündük. Yaptığımız çalışmada, kadın Behçet hastalarında damar tutulumu olanlardaki trombofili sıklığının erkek Behçet hastalarından farklı olmadığını gördük. Damar tutulumu olmayan çoğu hastada trombofili bakılmamıştı, damar tutulumu olan bazı hastalarda da trombofili testleri bakılmamıştı, damar tutulumu olan bazı hastalarda da akut tromboz döneminde /varfarin kullanıyorken bakılmıştı. Bunun, sonuçların yorumlanmasını zorlaştıran bir durum ve çalışmamızın eksik yanını oluşturduğunu söylemeliyiz. Trombofili ile Behçet hastalarındaki damar tutulumu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardan yukarıda bahsettik. Behçet hastalarındaki trombotik eğilim ile kalıtsal trombofili arasında ilişki olduğunu veya olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle geniş hasta serileri ile yapılacak olan yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamıza dahil edilen 540 hastanın 293'ünün erkek, 247'sinin kadın olduğu saptadık.
2. Göz, damar (arteriyel+venöz), intrakardiyak tutulumun erkek hastalarda daha sık, dural sinüs trombozunun ise kadınlarda daha sık görüldüğünü saptadık.
3. Sigara içenlerde ve ailesinde damar tutulumu olanlarda daha sık damar tutulumu olduğunu saptadık.
4. Damar (arteriyel+venöz) tutulumu olan 194 hastadan 137'sinin erkek, 57'sinin kadın olduğunu saptadık.
5. Arteriyel tutulumu olan 40 hastadan 31'inin erkek , 9'unun kadın olduğunu saptadık.
6. Venöz tutulumu olan 179 hastadan 126'sının erkek, 53'ünün kadın olduğunu saptadık.
7. Damar tutulumu olan 194 hastadan; 72'sinin pozitif trombofili testi olduğu, 33'ünün trombofili testinin negatif olduğu, 89'unun trombofili testinin bilinmediğini saptadık.
8. Pozitif trombofili olan damar tutulumlu 72 hastanın ; 30'unun 1 trombofili testi pozitif, 24'ünün 2 trombofili testi pozitif, 18'inin ≥ 3 trombofili testinin pozitif olduğunu saptadık.
9. Pozitif trombofili testi ile damar tutulumu arasında ilişki olmadığını saptadık. Erkek hastalarda arteriyel tutulum ile trombofili testi arasında saptadığımız ilişkinin rastlantısal olabileceğini düşündük.
10. Damar tutulumu olan hastaların %51'inde immünsüpresif ve antikoagülanların birlikte kullanıldığını, %4'ünde sadece immünsüpresiflerin kullanıldığını, %12'sinde sadece antikoagülan kullanıldığını saptadık.
11. Pulmoner arter anevrizması olan kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Bu konuda geniş hasta serileri ile yapılacak olan yeni çalışmaya ihtiyaç vardır.

12. Sonuç olarak ; bu çalışmada, damar tutulumunun kadınlarda daha az sıklıkta görülmesine rağmen, görülen hastalarda trombofilinin trombotik sürece katkısı olabileceği varsayımından hareketle kadın ve erkek hastalarda trombofili sıklık analiz yaptık. Bir fark bulamadık. Bu çalışma retrospektif bir çalışmaydı. Sistematik bir trombofili analizi hastalarda yapılmamıştı. Bazen antikoagülan tedavi sırasında analizler yapılmıştı. Bütün bu olumsuzluklar bu çalışmanın en önemli kısıtlılıklarıydı. Bu varsayımımızın doğru olup olmadığını anlamak için ileriye dönük, tüm trombofili incelemelerini dikkate alan bir değerlendirme yapmak daha uygun olabilirdi. Her ne kadar BH damar tutulumunda vaskülit ana unsur olsa da inflamasyon-tromboz birlikteliğine trombofilinin katkısını değerlendirmek anlamlı olacaktır. Geniş hasta serilerini içerecek çalışmalar bu sorunun bulunmasına katkı sunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nature clinical practice Rheumatology*. 2007;3(3):148-55.
2. Alipour S, Nouri M, Sakhinia E, Samadi N, Roshanravan N, Ghavami A, et al. Epigenetic alterations in chronic disease focusing on Behçet's disease. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2017;91:526-33.
3. Yurdakul S, Yazici H. Behçet's syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2008;22(5):793-809.
4. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert review of clinical immunology*. 2017;13(1):57-65.
5. Lakhanpal S, Tani K, Lie J, Katoh K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T. Pathologic features of Behçet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data. *Human pathology*. 1985;16(8):790-5.
6. Matsumoto T, Uekusa T, Fukuda Y. Vasculo-Behçet's disease: a pathologic study of eight cases. *Human pathology*. 1991;22(1):45-51.
7. Espinosa G, Font J, Tàssies D, Vidaller A, Deulofeu R, López-Soto A, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. *The American journal of medicine*. 2002;112(1):37-43.
8. Alonso A, Soto I, Urgellés MF, Corte JR, Rodríguez MJ, Pinto CR. Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;187(5):1337-42.
9. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Survey of ophthalmology*. 2005;50(4):297-350.
10. Wechsler F, Davatchi F. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *The Lancet*. 1990;335(8697):1078-80.

11. Hasan Y, Yusuf Y. Behçet's Syndrome. New York: Springer Science2010.
12. Cakir N, Dervis E, Benian O, Pamuk O, Sonmezates N, Rahimoglu R, et al. Prevalence of Behçet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. Clinical and experimental rheumatology. 2004;22:S53-S5.
13. Kotake S, Namba K, Higashi K, Goda C, Ariga T, Ogawa A, et al. The change of clinical manifestations of patients with Behcet's disease in Japan. Adamantiades-Behçet's Disease: Springer; 2004. p. 83-4.
14. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoğlu M. Behçet's disease in the Middle East. Clinics in Dermatology. 1999;17(2):209-23.
15. Azizlerli G, Akdağ Köse A, Sarıca R, Gül A, Tutkun İT, Kulaç M, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. International journal of dermatology. 2003;42(10):803-6.
16. Kontogiannis V, Powell R. Behçet's disease. Postgraduate medical journal. 2000;76(900):629-37.
17. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM. Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population-based study. Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2009;61(5):600-4.
18. Davari P, Rogers RS, Chan B, Nagler TH, Fazel N. Clinical features of Behçet's disease: A retrospective chart review of 26 patients. Journal of dermatological treatment. 2016;27(1):70-4.
19. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behcet's disease: from East to West. Clinical rheumatology. 2010;29(8):823-33.
20. Ando K, Fujino Y, Hijikata K, Izawa Y, Masuda K. Epidemiological features and visual prognosis of Behçet's disease. Japanese journal of ophthalmology. 1999;43(4):312-7.

21. Sakamoto M, Akazawa K, Nishioka Y, Sanui H, Inomata H, Nose Y. Prognostic factors of vision in patients with Behçet disease. *Ophthalmology*. 1995;102(2):317-21.
22. Koné-Paut I, Geisler I, Wechsler B, Ozen S, Ozdogan H, Rozenbaum M, et al. Familial aggregation in Behçet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *The Journal of pediatrics*. 1999;135(1):89-93.
23. Ohno S, Asanuma T, Sugiura S, Wakisaka A, Aizawa M, Itakura K. HLA-Bw51 and Behcet's disease. *Jama*. 1978;240(6):529-.
24. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: A systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Care & Research*. 2009;61(10):1287-96.
25. Maldini C, LaValley MP, Cheminant M, de Menthon M, Mahr A. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology*. 2012;51(5):887-900.
26. Assaad-Khalil S, Kamel F, Ismail E. Starting a regional registry for patients with Behçet's disease in North West Nile Delta region in Egypt. *Behçet's disease*. 1997:173-6.
27. Arber N, Klein T, Meiner Z, Pras E, Weinberger A. Close association of HLA-B51 and B52 in Israeli patients with Behçet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 1991;50(6):351-3.
28. Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yurdakul S, Yalcin B, Müftüoglu A. Behçet's disease as seen in Turkey. *Haematologica*. 1980;65(3):381-3.
29. Stewart JB. Genetic analysis of families of patients with Behcet's syndrome: data incompatible with autosomal recessive inheritance. *Annals of the rheumatic diseases*. 1986;45(4):265-8.

30. Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. *Medical microbiology and immunology*. 2003;192(3):149-55.
31. Karasneh J, Gül A, Ollier WE, Silman AJ, Worthington J. Whole-genome screening for susceptibility genes in multicase families with Behçet's disease. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(6):1836-42.
32. Takeno M, Kariyone A, Yamashita N, Takiguchi M, Mizushima Y, Kaneoka H, et al. Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with behcet's disease and from hla-b51 transgenic mice. *Arthritis & Rheumatism*. 1995;38(3):426-33.
33. Yazici H, Chamberlain M, Schreuder G, Bird-Stewart J, Denman M. HLA B5 and Behçet's disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 1983;42(5):602.
34. Yazici H, Chamberlain MA, Schreuder I, D'amaro J, Muftuoglu M. HLA antigens in Behçet's disease: a reappraisal by a comparative study of Turkish and British patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 1980;39(4):344-8.
35. Gül A, Hajeer AH, Worthington J, Ollier WE, Silman AJ. Linkage mapping of a novel susceptibility locus for Behçet's disease to chromosome 6p22-23. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44(11):2693-6.
36. Müftüoğlu A, Yazici H, Yurdakul S, Pazarli H, Özyazgan Y, Tüzün Y, et al. Behçs disease: lack of correlation of clinical manifestations with HLA antigens. *Tissue Antigens*. 1981;17(2):226-30.
37. Karasneh JA, Hajeer AH, Silman A, Worthington J, Ollier WE, Gul A. Polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene are associated with Behçet's disease. *Rheumatology*. 2005;44(5):614-7.
38. Dursun A, Durakbasi-Dursun HG, Zamani AG, Gulbahar ZG, Dursun R, Yakicier C. Genetic analysis of MEFV gene pyrin domain in patients with Behcet's disease. *Mediators of inflammation*. 2006;2006.
39. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Goto K, et al. Association analysis between the MIC-A and HLA-B alleles in

- Japanese patients with Behçet's disease. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1999;42(9):1961-6.
40. Eglin R, Lehner T, Subak-Sharpe J. Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behcet's syndrome and recurrent oral ulcers. *The Lancet*. 1982;320(8312):1356-61.
 41. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behget's disease. *International reviews of immunology*. 1997;14(1):21-32.
 42. Hirohata S, Oka H, Mizushima Y. Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon- γ by T cells from patients with Behcet's disease. *Cellular immunology*. 1992;140(2):410-9.
 43. Kaneko F, Oyama N, Nishibu A. Streptococcal infection in the pathogenesis of Behcet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms. *Yonsei medical journal*. 1997;38(6):444-54.
 44. Hirohata S, Hashimoto T. Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behçet's disease (BD). *Clinical & Experimental Immunology*. 1998;112(2):317-24.
 45. Lehner T, Lavery E, Smith R, Van Der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behcet's syndrome. *Infection and Immunity*. 1991;59(4):1434-41.
 46. Takeuchi M, Kastner DL, Remmers EF. The immunogenetics of Behçet's disease: A comprehensive review. *Journal of autoimmunity*. 2015;64:137-48.
 47. Sugi-Ikai N, Nakazawa M, Nakamura S, Ohno S, Minami M. Increased frequencies of interleukin-2-and interferon-gamma-producing T cells in patients with active Behçet's disease. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1998;39(6):996-1004.

48. Şahin Ş, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazici H, Akoğlu T. Monocyte activity in Behcet's disease. *Rheumatology*. 1996;35(5):424-9.
49. Houman H, Hamzaoui A, Ghorbal IB, Khanfir M, Feki M, Hamzaoui K. Abnormal expression of chemokine receptors in Behçet's disease: relationship to intracellular Th1/Th2 cytokines and to clinical manifestations. *Journal of Autoimmunity*. 2004;23(3):267-73.
50. Nanke Y, Yago T, Kotake S. The role of Th17 cells in the pathogenesis of Behcet's disease. *Journal of clinical medicine*. 2017;6(7):74.
51. Karasneh J, Hajeer A, Barrett J, Ollier W, Thornhill M, Gul A. Association of specific interleukin 1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behcet's disease. *Rheumatology*. 2003;42(7):860-4.
52. Yosipovitch G, Shohat B, Bshara J, Wysenbeek A, Weinberger A. Elevated serum interleukin 1 receptors and interleukin 1B in patients with Behçet's disease: correlations with disease activity and severity. *Israel journal of medical sciences*. 1995;31(6):345-8.
53. Mege J, Dilsen N, Sanguedolce V, Gul A, Bongrand P, Roux H, et al. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha, interleukin (IL) 6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behçet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. *The Journal of rheumatology*. 1993;20(9):1544-9.
54. Ozoran K, Düzgün N, Tutkak H, Gürler A, Tokgöz G. Fibronectin and circulating immune complexes in Behet's disease. *Rheumatology international*. 1996;15(6):221-4.
55. Abdallah MA, Ragab N, Khalil R, Kamel N. Circulating immune complexes in various forms of Behcet's disease. *International journal of dermatology*. 1995;34(12):841-5.

56. Akman A, Sallakci N, Coskun M, Bacanli A, Yavuzer U, Alpsoy E, et al. TNF- α gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *British journal of dermatology*. 2006;155(2):350-6.
57. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Jiménez-Hernández M, Hernández CJ, Riebeling-Navarro C, Zavala AN, et al. Etiopathogenesis of Behcet's disease. *Autoimmunity reviews*. 2010;9(4):241-5.
58. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza MH, Ayed K. Cytokine profile in Behçet's disease patients. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2002;31(4):205-10.
59. Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoglu T. Neutrophil activation in Behçet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2001;19(5; SUPP/24):S-19.
60. Alpsoy E, Kodelja V, Goerdts S, Orfanos C, Zouboulis CC. Serum of patients with Behcet's disease induces classical (pro-inflammatory) activation of human macrophages in vitro. *Dermatology*. 2003;206(3):225-32.
61. Zouboulis CC, Katsantonis J, Ketteler R, Treudler R, Kaklamani E, Hornemann S, et al. Adamantiades-Behçet's disease: interleukin-8 is increased in serum of patients with active oral and neurological manifestations and is secreted by small vessel endothelial cells. *Archives of dermatological research*. 2000;292(6):279-84.
62. Zou J, Ji D-N, Shen Y, Guan J-l, Zheng S-b. Association of reduced heme oxygenase-1 with decreased microRNA-196a2 expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with intestinal Behcet's disease. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2016;46(6):675-9.
63. Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behçet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003;21(4; SUPP/30):S35-S7.

64. Silman A. Criteria for diagnosis of behcets-disease. *Lancet*. 1990;335(8697):1078-80.
65. Davatchi F, editor Evaluation and revision of the International Study Group Criteria for Behçet's disease. 2007 American College of Rheumatology Meeting Boston; 2007.
66. Barnes C, Yazici H. Behcet's syndrome. *Rheumatology*. 1999;38(12):1171-4.
67. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*. 2003;37(2):92-9.
68. Gürler A. Oral ve genital aftlar. *Aktüel tıp dergisi*. 1997;2:87-8.
69. Krause I, Rosen Y, Kaplan I, Milo G, Guedj D, Molad Y, et al. Recurrent aphthous stomatitis in Behçet's disease: clinical features and correlation with systemic disease expression and severity. *Journal of oral pathology & medicine*. 1999;28(5):193-6.
70. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain A, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(12):1656-62.
71. Assar S, Sadeghi B, Davatchi F, Ghodsi SZ, Nadji A, Shahram F, et al. The association of pathergy reaction and active clinical presentations of Behçet's disease. *Reumatologia*. 2017;55(2):79.
72. Gümüşdiş G. Doğanavşargil E. Romatoid artrit İçinde: Gümüşdiş G, editör Klinik romatoloji İstanbul: Deniz Matbaası. 1999:269-79.
73. Oh S, Han E, Lee J, Bang D. Comparison of the clinical features of recurrent aphthous stomatitis and Behçet's disease. *Clinical and Experimental Dermatology: Clinical dermatology*. 2009;34(6):e208-e12.
74. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, et al. Behçet's disease—a contemporary review. *Journal of autoimmunity*. 2009;32(3-4):178-88.

75. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Filipe P, Pedro Freitas J. Mucocutaneous manifestations of Behçet's disease. *Acta reumatologica portuguesa*. 2013;38(2).
76. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Yonsei medical journal*. 2007;48(4):573-85.
77. Mat MC, Goksugur N, Engin B, Yurdakul S, Yazici H. The frequency of scarring after genital ulcers in Behçet's syndrome: a prospective study. *International journal of dermatology*. 2006;45(5):554-6.
78. Azizlerli G, Ozarmağan G, Ovül C, Sarica R, Mustafa S. A new kind of skin lesion in Behçet's disease: extragenital ulcerations. *Acta dermatovenereologica*. 1992;72(4):286-.
79. Boyvat A. Behçet Hastalığında Deri ve Mukoza Belirtileri. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2009;43.
80. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat M, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet sendromu Tüzün Y, Katogyan A, Aydemir EH, Baransü O (editörler) *Dermatoloji*. 1994;2:393-9.
81. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *International journal of dermatology*. 1998;37(11):839-42.
82. Zouboulis CC, editor *Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease*. *Annales de Medecine Interne*; 1999: Sppif-Masson Service.
83. Azizlerli G. Behçet hastalığında deri bulguları.[Skin symptoms in Behçet Disease patients]. *Aktüel Tıp Dergisi*[*Journal of Actual Medicine*]. 1997;2:94.
84. Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema nodosum-like lesions in Behcet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *The American journal of dermatopathology*. 2000;22(5):379-90.

85. Önder M, Gürer M. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2001;15(2):126-36.
86. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Aydemir E. Paterji fenomeni. *Dermatolojide gelişmeler-2 İstanbul*. 1993:96-105.
87. Chang HK, Cheon KS. The clinical significance of a pathergy reaction in patients with Behcet's disease. *Journal of Korean medical science*. 2002;17(3):371-4.
88. Demirkesen C, Tüzüner N, Mat C, Senocak M, Büyükbabani N, Tüzün Y, et al. Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behçet syndrome. *American journal of clinical pathology*. 2001;116(3):341-6.
89. Sharquie K, Al-Araji A, Hatem A. Oral pathergy test in Behçet's disease. *British Journal of Dermatology*. 2002;146(1):168-9.
90. Dilsen N, Konice M, Aral O, Ocal L, Inanc M, Gul A. Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behcet's disease: confirmed specificity but decreased sensitivity with sharp needles. *Annals of the rheumatic diseases*. 1993;52(11):823.
91. Lee SK, Lee J. Behcet's disease: a rheumatologic perspective. *Yonsei medical journal*. 1997;38(6):395-400.
92. 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. *Clinical rheumatology*. 2006;25(4):524-31.
93. Dilşen N. Behçet hastalığının tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi Behçet Hastalığı sayısı*. 1997;2:62-5.
94. Kim H, Choi K, Song VW. Arthropathy in Behçet's disease. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1997;26(2):125-9.

95. Çalgüneri M, Kiraz S, Ertenli I, Erman M, Karaarslan Y, Celik I. Characteristics of peripheral arthritis in Behçet's disease. *The New Zealand Medical Journal*. 1997;110(1039):80-1.
96. Wu Q-J, Zhang F-C, Zhang X. Adamantiades-Behcet's disease-complicated gastroenteropathy. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2012;18(7):609.
97. Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *Digestive diseases and sciences*. 2009;54(2):201-7.
98. Iida M, Kobayashi H, Matsumoto T, Okada M, Fuchigami T, Niizeki H, et al. Intestinal Behçet disease: serial changes at radiography. *Radiology*. 1993;188(1):65-9.
99. Kobayashi K, Ueno F, Bito S, Iwao Y, Fukushima T, Hiwatashi N, et al. Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease using a modified Delphi approach. *Journal of Gastroenterology*. 2007;42(9):737-45.
100. Örmeci N. Behçet Hastalığında Gastrointestinal Tutulum. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2009;43.
101. Chung SY, Ha HK, Kim JH, Kim KW, Cho N, Cho KS, et al. Radiologic findings of Behçet syndrome involving the gastrointestinal tract. *Radiographics*. 2001;21(4):911-24.
102. Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;40(1):1-18.
103. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2004;18(3):291-311.
104. Akpolat T, Diri B, Oğuz Y, Yılmaz E, Yavuz M, Dilek M. Behcet's disease and renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003;18(5):888-91.

105. Cho Y-H, Jung J, Lee K-H, Bang D, Lee E-S, Lee S. Clinical features of patients with Behçet's disease and epididymitis. *The Journal of urology*. 2003;170(4 Part 1):1231-3.
106. Wechsler B, Sbail A, Du-Boutin L, Duhaut P, Dormont D, Piette J. Neurological manifestations of Behcet's disease. *Revue Neurologique*. 2002;158(10 Pt 1):926-33.
107. Akman-Demir G. Behçet Hastalığında Nörolojik Tutulum. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2009;43.
108. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *The Lancet Neurology*. 2009;8(2):192-204.
109. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, Bohlega S, Borhani-Haghighi A, Constantinescu CS, et al. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. *Journal of neurology*. 2014;261(9):1662-76.
110. Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, et al. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *Journal of neurology*. 2001;248(2):95-103.
111. Benamour S, Naji T, Alaoui F, El-Kabli H, El-Aidouni S. Neurological involvement in Behçet's disease. 154 cases from a cohort of 925 patients and review of the literature. *Revue Neurologique*. 2006;162(11):1084-90.
112. Kazokoglu H, Onal S, Tugal-Tutkun I, Mirza E, Akova Y, Özyazgan Y, et al. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic epidemiology*. 2008;15(5):285-93.
113. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Altunbas HH, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *American journal of ophthalmology*. 2004;138(3):373-80.

114. Atmaca LS. Fundus changes associated with Behçet's disease. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology. 1989;227(4):340-4.
115. Freedberg I-M, Eisen AZ, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. "Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine" 6. Bask›. 2003.
116. Smith EL, Yazici Y. Clinical manifestations and diagnosis of Behçet's syndrome. UpToDate [updated on 2311. 2020.
117. Demiroğlu H, Barişta İ, Dündar S. Risk factor assessment and prognosis of eye involvement in Behçet's disease in Turkey. Ophthalmology. 1997;104(4):701-5.
118. Takeuchi M, Hokama H, Tsukahara R, Kezuka T, Goto H, Sakai J-i, et al. Risk and prognostic factors of poor visual outcome in Behcet's disease with ocular involvement. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2005;243(11):1147-52.
119. Fei Y, Li X, Lin S, Song X, Wu Q, Zhu Y, et al. Major vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective study of 796 patients. Clinical rheumatology. 2013;32(6):845-52.
120. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabalı M, Yazganoglu KD, Disci R, Erzengin D, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. Wiley Online Library; 2006.
121. Ames P, Steuer A, Pap A, Denman A. Thrombosis in Behçet's disease: a retrospective survey from a single UK centre. Rheumatology. 2001;40(6):652-5.
122. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, Et Al. Behcet's Disease In Iran: Analysis Of 6500 Cases. International Journal Of Rheumatic Diseases. 2010;13(4):367-73.
123. Bernabe E, Marcenes W, Mather J, Phillips C, Fortune F. Impact of Behçet's syndrome on health-related quality of life: influence of the type and number of symptoms. Rheumatology. 2010;49(11):2165-71.

124. Koc Y, Güllü I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *The Journal of Rheumatology*. 1992;19(3):402-10.
125. Lie J. Vascular involvement in Behçet's disease: arterial and venous and vessels of all sizes. *J Rheumatol*. 1992;19:341-3.
126. Kisacik B, Oren C, Kasifoglu T, Yilmaz S, Yilmaz O, Simsek I, et al. Investigation of the veins in patients with Behçet's disease with no known vascular event by Doppler ultrasonography. *Rheumatology international*. 2012;32(2):303-6.
127. Kuzu A, Köksoy C, Özaslan C, Gürler A, Tüzüner A. Evaluation of peripheral vascular system disorders in vascular symptom-free Behçet's disease. *Cardiovascular Surgery*. 1996;4(3):381-3.
128. Kırımlı Ö. Pabucu T. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: kardiyovasküler Behçet T Klin J Int Med Sci. 2007;3:36-9.
129. Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Yılmaz S, Balkarlı A, Kimyon G, Yazıcı A, et al. Behçet disease with vascular involvement: effects of different therapeutic regimens on the incidence of new relapses. *Medicine*. 2015;94(6).
130. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, Caglar E, Yazici H. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology*. 2014;53(11):2018-22.
131. Aydinli M, Bayraktar Y. Budd-Chiari syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2007;13(19):2693.
132. Yazici H, Başaran G, Hamuryudan V, Hizli N, Yurdakul S, Mat C, et al. The ten-year mortality in Behçet's syndrome. *Rheumatology*. 1996;35(2):139-41.

133. Kiraz S, Ertenli I, Öztürk MA, Haznedaroğlu İbC, Çelik İs, Çalgüneri M. Pathological haemostasis and 'prothrombotic state'in Behçet's disease. *Thrombosis research*. 2002;105(2):125-33.
134. Seyahi E, Cakmak OS, Tutar B, Arslan C, Dikici AS, Sut N, et al. Clinical and ultrasonographic evaluation of lower-extremity vein thrombosis in Behcet syndrome: an observational study. *Medicine*. 2015;94(44).
135. Ahn JK, Lee YS, Jeon CH, Koh E-M, Cha H-S. Treatment of venous thrombosis associated with Behcet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. *Clinical rheumatology*. 2008;27(2):201-5.
136. Tayer-Shifman OE, Seyahi E, Nowatzky J, Ben-Chetrit E. Major vessel thrombosis in Behçet's disease: the dilemma of anticoagulant therapy—the approach of rheumatologists from different countries. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(5):735-40.
137. Dinç A. Behçet hastalığında vasküler tutulum ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*. 2011;4(4):66-72.
138. Kaya T, Tursen U, Gurler A, Dur H. Association of class I HLA antigens with the clinical manifestations of Turkish patients with Behçet's disease. *Clinical and experimental dermatology*. 2002;27(6):498-501.
139. Tunc R, Keyman E, Melikoglu M, Fresko I, Yazici H. Target organ associations in Turkish patients with Behçet's disease: a cross sectional study by exploratory factor analysis. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(11):2393-6.
140. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, Krause L, Pleyer U, Stadler R, et al. Current epidemiological data from the German Registry of Adamantiades-Behçet's disease. *Adamantiades-Behçet's Disease*: Springer; 2004. p. 43-8.

141. Demiroğlu H, Barişta İ, DüNDAR S. Assessing the risk of deep vein thrombosis in Behcet's disease. *Thrombosis research*. 1996;84(4):297-8.
142. Seyahi E. Behçet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2016;30(2):279-95.
143. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron M-J, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Annals of internal medicine*. 2008;149(10):698-707.
144. Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, Lärfsars G, Carlsson A, Nicol P, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(4):734-42.
145. Demirkesen C, Öz B, Göksel S. Behçet's disease: pathology. *Behçet's syndrome*: Springer; 2010. p. 215-41.
146. al-Dalaan AN, Al Balaa S, el Ramahi K, al-Kawi Z, Bohlega S, Bahabri S, et al. Behcet's disease in Saudi Arabia. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(4):658-61.
147. Park J, Han M, Bettmann M. Arterial manifestations of Behcet disease. *American Journal of Roentgenology*. 1984;143(4):821-5.
148. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, Akman C, Tüzün H, Fresko I, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. *The American journal of medicine*. 2004;117(11):867-70.
149. Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary vasculitis in Behçet disease. *Chest*. 2005;127(6):2243-53.
150. Geri G, Wechsler B, Isnard R, Piette J-C, Amoura Z, Resche-Rigon M, et al. Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease: a series of 52 patients and review of the literature. *Medicine*. 2012;91(1):25-34.

151. Müftüoğlu A, Yazici H, Yurdakul S, Tüzün Y, Pazarlı H, Güncen G, et al. Behçet's Disease: Relation of Serum C-reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rates to Disease Activity. *International journal of dermatology*. 1986;25(4):235-9.
152. Wilkinson PEDS, Ebling FJG, Champion RH. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology*: Blackwell Science; 1998.
153. Adinolfi M, Lehner T. Acute phase proteins and C9 in patients with Behçet's syndrome and aphthous ulcers. *Clinical and Experimental Immunology*. 1976;25(1):36.
154. Gül A. Behçet hastalığının immünolojisi. *Aktüel tıp dergisi*. 1997;2(2):76-9.
155. Karakuzu A, Kot S, Atasoy M, Umudum Z, Şahan F. Behçet hastalığında e-selektin ve beta-2 mikroglobulin düzeyleri. *TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*. 2001;35(3):187-90.
156. Gül A, Özbek U, Öztürk C, İnanc M, Konice M, Özçelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behçet's disease. *Rheumatology*. 1995;35(11):1178-80.
157. Saylan T. Life story of Dr. Hulusi Behçet. *Yonsei Medical Journal*. 1997;38(6):327-32.
158. Jorizzo J, Solomon A, Cavallo T. Behçet's syndrome. Immunopathologic and histopathologic assessment of pathergy lesions is useful in diagnosis and follow-up. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1985;109(8):747-51.
159. Mat C, Yurdakul S, Uysal S, Gogus F, Ozyazgan Y, Uysal O, et al. A double-blind trial of depot corticosteroids in Behçet's syndrome. *Rheumatology*. 2006;45(3):348-52.
160. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Özyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal Ö, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44(11):2686-92.

161. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banihashemi A, Shahram F, Nadji A, Shams H, et al. Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Modern Rheumatology*. 2009;19(5):542-9.
162. Calgüneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology*. 1996;192(2):125-8.
163. Al-Waiz MM, Sharquie KE, Hayani RK. Colchicine and benzathine penicillin in the treatment of Behçet disease: a case comparative study. *Dermatology Online Journal*. 2005;11(3).
164. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Özyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(5):281-5.
165. Toker E, Kazokoğlu H, Acar N. High dose intravenous steroid therapy for severe posterior segment uveitis in Behçet's disease. *British journal of ophthalmology*. 2002;86(5):521-3.
166. Kaklamani VG, Kaklamanis PG, editors. *Treatment of Behçet's disease—an update*. Seminars in arthritis and rheumatism; 2001: Elsevier.
167. Hatemi G, Yazici Y, Yazici H. Behçet's syndrome. *Rheumatic Disease Clinics*. 2013;39(2):245-61.
168. Mat C, Yurdakul S, Sevim A, Özyazgan Y, Tüzün Y. Behçet's syndrome: facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2013;31(4):352-61.
169. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Fresko Y, Mat C, Yurdakul S, Yazici H. Interferon alfa combined with azathioprine for the uveitis of Behcet's disease: an open study. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. 2002;4(11 Suppl):928-30.

170. Çakar Özdal P, Ortaç S, Taskintuna I, Firat E. Long-term therapy with low dose cyclosporin A in ocular Behcet's disease. *Documenta ophthalmologica*. 2002;105(3):301-12.
171. Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M, SADEGHI-ABDOLLAHI B, Shahram F, Nadji A, Et Al. Rituximab In Intractable Ocular Lesions Of Behcet's Disease; Randomized Single-Blind Control Study (Pilot Study). *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2010;13(3):246-52.
172. Schwartz R, Bravo S, Klufas R, Hsu L, Barnes P, Robson C, et al. Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. *AJR American journal of roentgenology*. 1995;165(3):627-31.
173. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(6):808-18.
174. Adler Y, Mansmann U, Zouboulis CC. Mycophenolate mofetil is ineffective in the treatment of mucocutaneous Adamantiades-Behçet's disease. *Dermatology*. 2001;203(4):322-4.
175. Tüzün H, Beşirli K, Sayin A, Vural F, Hamuryudan V, Hizli N, et al. Management of aneurysms in Behçet's syndrome: an analysis of 24 patients. *Surgery*. 1997;121(2):150-6.
176. Desbois A, Wechsler B, Resche-Rigon M, Piette J, Huong DLT, Amoura Z, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(8):2753-60.
177. Botsios C, Sfriso P, Furlan A, Punzi L, Dinarello CA. Resistant Behçet disease responsive to anakinra. *Annals of Internal Medicine*. 2008;149(4):284-6.

178. Guyton A, JE H. Tibbi fizyoloji. 11. Basım Nobel Tıp Kitabevleri. 2007;837:1056-7.
179. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology: Elsevier; 2005.
180. Davidson C, Tuddenham E, McVey J. 450 million years of hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003;1(7):1487-94.
181. Lee C, Kessler C, Varon D, Martinowitz U, Heim M, ROBERTS H, et al. Newer concepts of blood coagulation. *Haemophilia: State of the Art*. 1998;4(4):331-4.
182. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;112(1):19-27.
183. Hoffman M, Monroe III DM. A cell-based model of hemostasis. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;85(06):958-65.
184. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thrombosis and Haemostasis*. 1965;13(02):516-30.
185. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *New England Journal of Medicine*. 1984;311(24):1525-8.
186. Dahlbäck B, Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(4):1396-400.
187. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. 1996.

188. Veres K, Lakos G, Kerenyi A, Szekanecz Z, Szegedi G, Shoenfeld Y, et al. Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome. *Lupus*. 2004;13(6):423-7.
189. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2003;101(5):1827-32.
190. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *The Lancet*. 2010;376(9751):1498-509.
191. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(3):1004-8.
192. Dahlbäck B. Physiological anticoagulation. Resistance to activated protein C and venous thromboembolism. *The Journal of clinical investigation*. 1994;94(3):923-7.
193. Hillarp A, Zöller B, Dahlbäck B. Activated protein C resistance as a basis for venous thrombosis. *The American journal of medicine*. 1996;101(5):534-40.
194. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11(3):140-56.
195. Zoller B, Garcia de Frutos P, Dahlback B. Evaluation of the relationship between protein S and C4b-binding protein isoforms in hereditary protein S deficiency demonstrating type I and type III deficiencies to be phenotypic variants of the same genetic disease. 1995.

196. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *New England journal of medicine*. 1998;338(15):1042-50.
197. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *The Lancet*. 2003;361(9361):901-8.
198. Cumming A, Keeney S, Salden A, Bhavnani M, Shwe K, Hay C. The prothrombin gene G20210A variant: prevalence in a UK anticoagulant clinic population. *British journal of haematology*. 1997;98(2):353-5.
199. Akar N, Misirlioglu M, Akar E, Avcu F, Yalçın A, Sözüöz A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish population. *American journal of hematology*. 1998;58(3):249-.
200. Frosst P, Blom H, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature genetics*. 1995;10(1):111-3.
201. van der Put NM, Gabreëls F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *The American Journal of Human Genetics*. 1998;62(5):1044-51.
202. Leiba M, Sidi Y, Gur H, Leiba A, Ehrenfeld M. Behçet's disease and thrombophilia. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(12):1081-5.
203. Şengül N, Demirer S, Yerdel MA, Terzioğlu G, Akin B, Gürler A, et al. Comparison of coagulation parameters for healthy subjects and Behçet disease patients with and without vascular involvement. *World journal of surgery*. 2000;24(12):1584-8.
204. Hamzaoui A, Hamzaoui K, Chabbou A, Ayed K. Endothelin-1 expression in serum and bronchoalveolar lavage from patients with active Behçet's disease. *Rheumatology*. 1996;35(4):357-8.
205. Uslu T, Erem C, Tosun M, Deger O. Plasma endothelin-1 levels in Behçet's disease. *Clinical rheumatology*. 1997;16(1):59-61.

206. Salvarani C, Boiardi L, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(3):535-40.
207. Vischer U. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2006;4(6):1186-93.
208. Direskeneli H, Keser G, D'cruz D, Khamashta M, Akoğlu T, Yazici H, et al. Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behçet's disease. *Clinical rheumatology*. 1995;14(1):55-61.
209. Yazici H, Hekim N, Ozbakir F, Yurdakul S, Tüzün Y, Pazarli H, et al. Von Willebrand factor in Behcet's syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1987;14(2):305-6.
210. Sahin M, Arslan C, Naziroglu M, Tunc SE, Demirci M, Sutcu R, et al. Asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels as signs of endothelial dysfunction in Behcet's disease. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2006;36(4):449-54.
211. Yaşar Bilge NŞ, Akay OM, Kaşifoğlu T, Kuş G, Korkmaz C. The role of hemostatic mechanisms in the development of thrombosis in Behcet's disease: an analysis by modified rotation thromboelastogram (ROTEM). *Clinical rheumatology*. 2013;32(12):1815-8.
212. Katori N, Tanaka KA, Szlam F, Levy JH. The effects of platelet count on clot retraction and tissue plasminogen activator-induced fibrinolysis on thrombelastography. *LWW*; 2005.
213. Fernández-Bello I, López-Longo FJ, Arias-Salgado EG, Jiménez-Yuste V, Butta NV. Behçet's disease: new insight into the relationship between procoagulant state, endothelial activation/damage and disease activity. *Orphanet journal of rare diseases*. 2013;8(1):1-9.
214. Kıvanç BK. Behçet hastalığında trombosit aktivasyonu ve endotel hasarının cinsiyete göre eş zamanlı değerlendirimi. 2015.

215. Çetin İD, Eraslan C, Şimşek E, Kanmaz S, Serin HM, Karapınar DY, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children: A single-center experience. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2021;56(3):236.
216. Uluduz D, Midi I, Duman T, Colakoglu S, Tüfekci A, Bakar M, et al. Behçet's disease as a causative factor of cerebral venous sinus thrombosis: subgroup analysis of data from the VENOST study. *Rheumatology*. 2019;58(4):600-8.
217. Shi J, Huang X, Li G, Wang L, Liu J, Xu Y, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in Behçet's disease: a retrospective case-control study. *Clinical Rheumatology*. 2018;37(1):51-7.
218. Hampton K, Chamberlain M, Menon D, Davies J. Coagulation and fibrinolytic activity in Behçet's disease. *Thrombosis and haemostasis*. 1991;66(09):292-4.
219. Virchow R, editor *Cellular pathology: As based upon physiological and pathological histology* 1860: John Churchill, London.
220. Gul A. Behcet's disease: an update on the pathogenesis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2001;19(5; SUPP/24):S-6.
221. Akay OM, Ustuner Z, Canturk Z, Mutlu FS, Gulbas Z. Laboratory investigation of hypercoagulability in cancer patients using rotation thrombelastography. *Medical oncology*. 2009;26(3):358-64.
222. Caramaschi P, Poli G, Bonora A, Volpe A, Tinazzi I, Pieropan S, et al. A study on thrombophilic factors in Italian Behcet's patients. *Joint Bone Spine*. 2010;77(4):330-4.
223. Yaşar NŞ, Salgür F, Cansu DÜ, Kaşifoğlu T, Korkmaz C. Combined thrombophilic factors increase the risk of recurrent thrombotic events in Behcet's disease. *Clinical rheumatology*. 2010;29(12):1367-72.
224. Gül A, Aslantas A, Tekinay T, Koniçe M, Özçelik T. Procoagulant mutations and venous thrombosis in Behçet's disease. *Rheumatology*. 1999;38(12):1298-9.

225. Guzelant G, Yurttas B, Esatoglu SN, Hamuryudan V, Yazici H, Hatemi G. 310. Hypercoagulability As A Cause Of Thrombosis In Behçet's Syndrome: A Systematic Review And Meta Analysis. *Rheumatology*. 2019;58(Supplement_2):Kez 063. 34.
226. Dagan E, Baruch Y, Fiorilli M, Rozenbaum M, Rosner I, Gershoni-Baruch R. Vascular behcet and mutations in thrombogenic genes: methylene tetrahydrofolate reductase, factor v, and prothrombin. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2012;16(1):30-5.
227. Akdemir S, Sari Ra, Kiziltunç A, Gündoğdu M, Kiki İ. Behçet Hastalığında Trombofilik Faktörler Ve Klinik Bulgularla Birlikteliği.
228. Leiba M, Seligsohn U, Sidi Y, Harats D, Sela B, Griffin J, et al. Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behçet's disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63(11):1445-9.
229. Alibaz-Oner F, Ergelen R, Mutis A, Erturk Z, Asadov R, Mumcu G, et al. Venous vessel wall thickness in lower extremity is increased in male patients with Behcet's disease. *Clinical rheumatology*. 2019;38(5):1447-51.
230. Alibaz-Oner F, Ergelen R, Yıldız Y, Aldag M, Yazici A, Cefle A, et al. Femoral vein wall thickness measurement: A new diagnostic tool for Behcet's disease. *Rheumatology*. 2021;60(1):288-96.
231. Aksoy A, Colak S, Omma A, Yağız B, Seniz BN, Bolca N, Et Al. AB0573 Assessment of presence, severity and risk factors of post-thrombotic syndrome in vascular Behçet disease: Muticentered retrospective study. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2019.
232. Alibaz-Oner F, Karatay E, Akpınar I, Ergun T, Direskeneli H. FRI0355 Evaluation of asymptomatic venous disease by venous doppler ultrasonography in patients with behcet's disease without overt thrombosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(Suppl 3):A494-A.

233. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Advances in the Treatment of Behcet's Disease. *Current rheumatology reports*. 2021;23(6):1-10.



