

**T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALIĞINDA İNFLAMATUAR BİR MARKER
OLARAK ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN (MPV) ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Müge ÜZERK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murat TURGAY**

**ANKARA
2012**

T.C.
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan;
“Behçet Hastalığında İnflamatuvar Bir Marker Olarak Ortalama Trombosit
Hacminin (MPV) Rolü” başlıklı, Dr.Müge Üzerk’e ait bu çalışma aşağıdaki
jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

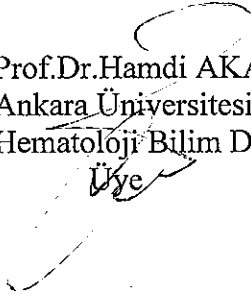
Tez Savunma Tarihi 24 /09 / 2012

Prof.Dr.Nahide KONUK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

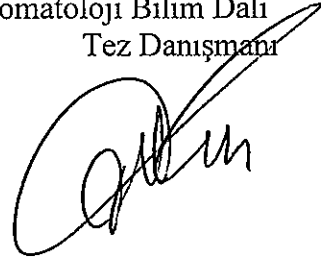


Prof.Dr.Hamdi AKAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı

Üye



Prof.Dr. Murat TURGAY
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Romatoloji Bilim Dalı
Tez Danışmanı



ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim değerli hocalarım; başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nahide Konuk olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında büyük emek veren, tecrübelerini benimle paylaşan ve manevi desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr.Murat Turgay'a,

Tezimin gerçekleşmesinde yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Uzm. Dr. Orhan Küçükşahin'e,

İhtisasım süresince birlikte çalıştığımız, giderek kocaman bir aile olduğumuz, sevgili arkadaşlarım Uzm.Dr. Funda Datlı Yakaryılmaz, Uzm. Dr. Güner Karaveli, Dr. Dursun Elmas başta olmak üzere; tüm uzman doktor, asistan doktor, intern doktor ve İç hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm değerli hemşirelerine,

Hayatımın her anında sevgi ve desteğini hep hissettiğim canım aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Behçet Hastalığı	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2.Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyopatogenez	4
2.1.3.1. Genetik Faktörler	4
2.1.3.2. İnfeksiyöz Ajanlar	5
2.1.3.3. İmmünolojik Değişiklikler	7
2.1.4. Behçet Hastalığı Tanısı	8
2.1.4.1. Oral Aftöz Ülserler	10
2.1.4.2. Genital Ülserler	11
2.1.4.3. Deri Lezyonları	11
2.1.4.3.1. Papülopüstüler lezyonlar	11
2.1.4.3.2. Eritema nodosum benzeri lezyonlar	11
2.1.4.3.3. Yüzeysel Tromboflebit	12
2.1.4.3.4. Extragenital ülserasyon	12
2.1.4.3.5. Sweet Sendromu Benzeri Lezyonlar	12
2.1.4.4. Diğer Deri Bulguları	12
2.1.4.5. Paterji Reaksiyonu	13
2.1.4.6. Göz Tutulumu	14
2.1.4.7. Nörolojik Tutulum	14
2.1.4.8. Eklem Tutulumu	16
2.1.4.9. Vasküler Tutulum	17
2.1.4.9.1. Venöz Oklüzyon	18
2.1.4.9.2. Arteriyel Vaskülit	18

2.1.4.10. Gastrointestinal Sistem Tutulumu	19
2.1.4.11. Diğer Bulgular	20
2.1.5. Hastalık Aktivitesi	21
2.1.6. Ayırıcı Tanı	22
2.1.7. Prognoz	23
2.1.8. Tedavi	23
2.2. Ortalama Trombosit Hacmi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. İstatistiksel Değerlendirme	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	38
ÖZET	48
SUMMARY	49
KAYNAKLAR	50

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri	9
Tablo 4.1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri	31
Tablo 4.2. Hastalık aktivitesi ile ESR, CRP, lökosit sayısı, trombosit sayısı, OTH arasındaki ilişki	33
Tablo 4.3. OTH ile ESR, CRP, lökosit sayısı, trombosit sayısı arasında korelasyon analizi	35
Tablo 4.4. Tromboz- OTH ilişkisi	35
Tablo 4.5. Aktif-inaktif hastalarda tromboz OTH-ilşkisi	36
Tablo 4.6. Üveit öyküsü-OTH ilişkisi	36
Tablo 4.7. Artrit öyküsü-OTH ilişkisi	37
Tablo 4.8. Lojistik regresyon analizi sonuçları	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Hastalık tutulum özellikleri	32
Şekil 4.2. OTH ile ESR, CRP, lökosit sayısı ve trombosit sayısı ilişkisi	34

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

OTH	Ortalama trombosit hacmi (MPV)
BH	Behçet hastalığı
IŞP	Isı şok proteini
MHC	Major histocompatibility complex
HSV-1	Human Simplex Virüs tip 1
DNA	Deoksi ribonükleik asit
RNA	Ribonükleik asit
IgG	İmmünglobulin G
ANA	Anti nükleer antikor
TNF-α	Tümör nekroz edici faktör alfa
SLE	Sistemik lupus eritematozus
AAA	Ailesel Akdeniz Ateşi
CRP	C-reaktif protein
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
BOS	Beyin omurilik sıvısı
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
BT	Bilgisayarlı tomografi
RA	Romatoid artrit
SpA	Spondilartropati
AS	Ankilozan spondilit
Sİ	Sakroiliit
DVT	Derin ven trombozu
SSS	Santral sinir sistemi
GİS	Gastrointestinal sistem
PAV	Pulmoner arteriyel vaskülit
IgA	İmmünglobulin A
ET	Endotelin-1
AIDS	Edinilmiş immün yetmezlik sendromu
IVIG	İntravenöz immünglobulin
OEH	Ortalama eritrosit hacmi
fL	Femtolitre

TxA2	Tromboksan A2
Beta-Tg	Beta tromboglobulin
GpIIb/IIIa	Glikoprotein IIb/IIIa
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
µm	Mikrometre
ITP	İmmün trombositopenik purpura
TPO	Trombopoetin
GM-CSF	Granüosit makrofaj-koloni stimüle edici faktör
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
VTE	Venöz tromboemboli
PsA	Psöriatik artrit
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
DAS 28	Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı ilk kez 1937 yılında, dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan oral ve genital aftöz ülserler ve hipopiyonlu üveit semptomları ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Bu semptomların yanısıra artrit, cilt lezyonları, vaskülopati, enteropati ve santral sinir sistemi tutulumu hastalığın sistemik inflamatuvar özelliğini ortaya koymaktadır. Hastalık patogenezinin anlaşılmasında geçmiş yıllara göre anlamlı ilerlemeler kaydedilmişse de tam olarak çözülmüş değildir. Hastalık remisyon ve relaps dönemleri ile seyretmektedir. Behçet hastalığının özgün bir laboratuvar inceleme bulgusu bulunmamaktadır. Hastalık aktivitesini gösteren özgün bir laboratuvar incelemesi de mevcut değildir.

Günümüzde üzerinde oldukça durulan bir parametre olan ortalama trombosit hacmi (OTH)'nin kardiyovasküler risk faktörlerine eşlik ettiği, akut koroner sendromlarda prognostik değer taşıdığı ve iskemik serebrovasküler olaylarda hastalık ciddiyetine paralel olarak artış gösterdiği bildirilmiştir.

Pek çok araştırmada, OTH'nin inflamasyon belirteci olarak önemli bir rolü olduğu ve kronik inflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivitesi ve anti-inflamatuvar tedavi etkinliğini yansıttığı öne sürülmüştür. Romatoid artrit, Ankilozan spondilit, inflamatuvar barsak hastalıkları, Ailesel Akdeniz Ateşi gibi inflamatuvar hastalıklarda, hastalık aktivitesi ile OTH'nin ilişkilendirilmiş olması; kolay elde edilebilir olan bu laboratuvar bulgusunun Behçet hastalığında, hastalık aktivitesinde öngörü değeri olup olmadığı sorusunu gündeme getirmiştir. Bu araştırmada Behçet hastalığı klinik aktivitesi ile OTH arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

2.1.1. Tanım

Behçet hastalığı (BH), ataklarla birlikte kronik seyir gösteren, oral aftlar, genital ülserler, kutanöz lezyonlar, oküler, gastrointestinal, artiküler, pulmoner, vasküler ve nörolojik semptom ve bulguların görüldüğü multisistemik bir vaskülitir.

Profesör Dr. Hulusi Behçet, adını verdiği bu hastalığı ilk kez 1937’de, oral ve genital ülserlerle birlikte hipopiyonlu üveitten oluşan üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlamıştır (1, 2). Profesör Dr. Hulusi Behçet’in hastalığı tanımlamasından sonraki dönemde, diğer araştırmacıların katkıları ile Uluslararası Behçet Hastalığı Grubu oluşturularak tanı kriterleri belirlenmiştir (3, 4). Uluslararası literatürde “Behçet Hastalığı” olarak kabul görmektedir.

Hastalığın etyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Genetik olarak yatkın olan bireylerde çevresel faktörlerin tetikleyici rolü olduğu düşünülmektedir (5). Etiyolojisinde enfeksiyöz ajanlardan, virüsler ve bazı streptokok suşları suçlanmıştır. Bazı toksinler, kimyasal maddeler ve çevresel etkenlerin rolü olduğu ileri sürülse de bugüne kadar herhangi bir neden kanıtlanamamıştır (6).

Behçet hastalığının belirtileri çok değişkendir. Bu belirtilerin ortak noktası tekrarlama eğilimidir. BH zamanla yoğunluğu genellikle azalan dalgalı bir gidiş göstermektedir. Tekrarlayıcı oral ve/veya genital aftöz ülserasyon, tüm vakaların %10’unda körlüğe ilerleyen kronik relapsla seyreden üveit, paterji fenomenini de içeren çeşitli deri belirtileri, kas-iskelet, nörolojik, gastrointestinal sistem, arter ve venlerin tutulumu ile seyreden çoklu sistem hastalığıdır. Türkiye’de en sık görülen vaskülitik hastalık Behçet hastalığıdır.

Mukokutanöz lezyonlar en belirgin özelliği oluşturur, ancak üveit, meningoensefalit ve büyük damar hastalığı en ciddi olaylardır (2). Genelde 30-40 yaşlarında ve çoğunlukla erkeklerde görülen BH’ye, Türkiye başta olmak üzere Çin’e kadar uzanan İpek yolu üzerindeki ülkelerde diğer bölgelere göre daha sık rastlanmaktadır. Ancak dünyanın her yerinde BH’ye rastlanabilmektedir.

2.1.2.Epidemiyoloji

Dünyada en sık ülkemizde görülen BH ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar az sayıdadır (7, 8). Başta Akdeniz ülkeleri, Orta Asya, Uzak Doğu ülkelerinde görülen bir hastalıktır. Bu coğrafi dağılımı nedeniyle “İpek Yolu Hastalığı” olarak da adlandırılmaktadır (9). Bu dağılımda HLA-B51 ekspresyonu gibi genetik faktörlerin ve/veya çevresel faktörlerin etkili olabileceği ileri sürülmektedir (10).

Ülkemizde ilk alan çalışması Demirhindi, Yazıcı ve arkadaşları tarafından 1981’de yapılmış ve BH prevalansının 8/10000 olduğu gösterilmiştir (11). Yurdakul ve arkadaşlarının Ordu ili ve çevresinde yaptıkları bir diğer çalışmada ise, erişkin toplumda BH prevalansı 37/10000 olarak bildirilmiştir (12). Bu sıklık farkı bölgesel ve etnik farklılıklarla açıklanmıştır. İdil, Gürler ve arkadaşlarının yaptığı Park Sağlık Ocağı çalışmasında ise 10 yaş üzeri grupta BH prevalansı 11/10000 olarak gösterilmiştir (13).

Diğer endemik bölgelerle kıyaslandığında, Türkiye sıklık açısından başta gelmektedir (8-37/10000). Hastalığın sıklığı İran’da 1,67/10000, Irak’ta 1,7/10000, Suudi Arabistan’da 2/10000, Çin’de 1,4/10000, Japonya’da ise 2,2/10000 olarak bildirilmektedir (14, 15).

Hastalığın ortalama başlangıç yaşı ile ilgili çalışmalar, ortalama 28 yaş civarında görüldüğünü göstermektedir. Türk hastalarda ortalama başlangıç yaşı 23.3 iken Almanya’da 26, Japonya’da 35,7 olarak bildirilmektedir. Çocuklarda ve 50 yaşından sonra nadir görülür, ancak herhangi bir yaşta başlayabilir (16).

Kadın-erkek dağılımı ile ilgili sonuçlar değişkendir. Akdeniz ülkelerinde erkek olguların daha sık olduğunu bildiren yayınların yanı sıra, kadın-erkek oranı arasında fark olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur. Erkek olgularda püstüler lezyonlar, oküler bulgular, vasküler lezyonlar daha şiddetli seyretmekte, kadın olgularda genital ülser ve eritema nodosum daha sık gözlenmektedir. Erkek cinsiyet, sistemik bir bulgu ile erken başlangıç ve HLA B51 pozitifliğinin kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmektedir (17).

Pozitif paterji reaksiyonunun prevalansı Uzak Doğu ve Akdeniz ülkeleri dışındaki bölgelerde belirgin olarak azalmaktadır . Yazıcı ve Chamberlain’in yaptığı ortak çalışmada, bölgesel farklılıklar olabilmekle birlikte, Türk hastalarının

%58'inde paterji testi pozitif olarak saptanırken, İngiliz hastalarında negatif olarak bulunmuştur. Türkiye ve Japonya'da BH'de paterji testi pozitiflik oranı %60-70 iken, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerikalı hastalarda nadiren pozitif saptanmıştır (18).

Hastalığın multisistemik karakterde olması nedeniyle, hastalar değişik merkezlerin farklı bölümlerine başvurmakta, bu durum klinik verilerin toplanmasında zorluk yaratmaktadır. Standart bir takip formu olmaması ve farklı bölümlere farklı aktivasyonlar nedeni ile başvurular; epidemiyolojik verilerin toplanmasını güçleştirmektedir (19).

2.1.3. Etyopatogenez

Behçet hastalığının etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, üzerinde en fazla durulan hipotez; viral, bakteriyel vb. gibi çevresel bir antijenle ve/veya ısı şok proteinleri (İŞP) gibi otoantijenlerle tetiklenen ve genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkan kontrolsüz bir immün yanıt olduğu yönündedir (6).

Hastalığın etyopatogenezi, son yıllarda elde edilen bilgilerle, 3 başlıkta özetlenebilir.

2.1.3.1. Genetik Faktörler:

Behçet hastalığında genetik faktörlerin önemini gösteren çok sayıda kanıt vardır. Belli etnik gruplarda daha fazla görülmesi, aynı etnik grupta bile coğrafik dağılıma göre prevalansının farklılıklar göstermesi, genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıktığını düşündürmektedir. Ailesel olguların gözlenmesi, Behçet hastalarının kardeşlerinde yapılan çalışmalarda kardeşlerde Behçet hastalığı gelişme riskinin genel popülasyona göre daha yüksek bulunması, genetik yatkınlığın önemini göstermektedir (20).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda bildirilen en güçlü genetik yatkınlık faktörü HLA-B51 varlığıdır. HLA-B51'in hastalığa predispozisyon mu oluşturduğu, yoksa hastalığın şiddetine mi etkili olduğu konusu tartışmalıdır. Behçet hastalığı ile HLA B51 arasındaki ilişki ilk olarak 1982'de Ohno ve arkadaşları tarafından Japon popülasyonunda tanımlanmış ve takiben pek çok farklı toplumda bu ilişkiyi destekleyen çalışma yayınlanmıştır (6). Hastalarda HLA-B51'in değişik allellerinin

varlığı araştırılmış, özellikle HLA-B5101 ve HLA-B5108 ile daha sık birliktelik bildirilmiştir. HLA-B51'in hastalığın daha şiddetli klinik formları ve göz tutulumu ile sık birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (6, 21). Behçet hastalarının yaklaşık %60'ında pozitif saptanmakla birlikte, toplumlar arasında da sıklıkla değişiklikler göstermektedir. Türk ve Japon hastalarda sıklıkla pozitif saptanırken, İngiliz hastalarda bu oran düşmektedir. Günümüzdeki bilgiler ışığında, HLA-B51'in etyopatogenezden sorumlu tek gen olmadığı, henüz tanımlanmamış gen veya genlerle (özellikle HLA-Class I bölgesiyle) dengesiz bağlantı (Linkage disequilibrium) gösterdiği öngörülebilir (6).

Son yıllarda BH için çok sayıda gen polimorfizmi değerlendirilmiştir. Bu genler içerisinde HLA-B51'e yakın komşuluk gösterenlerden özellikle tümör nekroz edici faktör (TNF) ve MIC-A (MHC class I chain-related gene) genleri ile ilgili polimorfizmler üzerinde durulmaktadır. Bu polimorfizmlerin, BH'nin patogeneziye katkısı olduğu düşünülmektedir. BH ile benzer epidemiyolojik ve klinik özelliklere sahip olan Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) ile ilişkilendirilen ve major histokompatibilite kompleksi (MHC) dışı genler içerisinde yer alan MEFV genlerindeki çeşitli mutasyonlar son yıllarda BH için de bildirilmiştir. Bu genlerdeki mutasyonların hastalığa yatkınlıkta ve vasküler tutulum gibi şiddetli klinik görünümlerin ortaya çıkmasında rol oynayabileceği bildirilmektedir (22, 23).

2.1.3.2. İnfeksiyöz Ajanlar:

Pek çok infeksiyöz ajanın immün yanıtı tetikleyerek, hastalığı başlatan immünolojik mekanizmaları uyardığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiş; ancak BH etyolojisinde rolü olduğu kesin olarak kanıtlanmış tek bir infeksiyöz ajan gösterilememiştir.

Dr. Hulusi Behçet, BH gelişiminde infeksiyöz bir ajanın rol alabileceğine ilk dikkat çekenlerden olmuştur. Özellikle Herpes simplex virus 1 (HSV-1) ile Behçet hastalığı arasındaki olası ilişki pek çok araştırmaya konu olmuştur. HSV-1 deoksiribonükleik asit (DNA) ve mononükleer hücrelerdeki ribonükleik asit (RNA) arasındaki hibridizasyon, hastalarda kontrol grubuna göre yüksek oranda saptanmış; yine hastaların kanında HSV-1 antijeni içeren immün kompleksler gösterilmiştir.

Behçet hastalığında olguların çoğu oral aftlarla başladığı için oral mikrobiyal floranın patogeneze rol alabileceği uzun yıllardır üzerinde durulan bir konudur. Dış tedavilerinden sonra oral aftlarda artış gözlenmesi, streptokokal antijenlerin intradermal enjeksiyonu sonrası hipersensitivite reaksiyonunun görülmesi, Behçet hastalarının oral floralarında nadir görülen streptokok suşlarının baskın olması ve penisilin-kolşisin kombinasyon tedavisi ile eklem ve mukokutanöz semptomlarda gerileme olması bu görüşü destekleyen bulgulardır.

S. sanguis, *S. pyogenes*, *S. faecalis* ve *S. Salivarius* etyolojide suçlanmıştır. Ancak streptokokların dört farklı suşunun birden BH'nin etyopatogenezinde suçlanması çok anlamlı görünmemektedir. Ortak bir antijenik determinantın hastalıktan sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (6).

Parvovirus B19, *Helicobacter pylori* ve *Chlamydia pneumoniae* BH etyolojisinde üzerinde durulan diğer mikroorganizmalar arasındadır.

BH'de gözlenen mukozal lezyonların HSV-1, Streptokok suşları gibi infeksiyöz ajanlarca doğrudan ortaya çıktığı düşünülebilirse de, bu yaklaşım çok sayıda organı etkileyen vaskülitik lezyonların nasıl ortaya çıktığını tam olarak açıklayamamaktadır. Günümüzde vaskülitin doğrudan infeksiyöz ajanlardan kaynaklanmadığı, ancak bu infeksiyöz ajanlara bağlı olarak, genetik yatkınlığı olan bireylerde gelişen immün düzensizliklerin hastalığın gelişiminde rol oynadığına inanılmaktadır.

Etyolojide bahsedilen mikroorganizmalara ait yapısal moleküllere karşı gelişen immün yanıtın, çapraz reaksiyon ile BH lezyonlarına neden olduğu düşünülmektedir. Son yıllardaki çok sayıda çalışmanın sonuçları, bu mikroorganizmalardaki IŞP'ye karşı gelişen antikorların Behçet hastalarında çapraz reaksiyona yol açtığına işaret etmektedir.

Isı şok proteinleri bakteri hücreleri dahil, maya ve protozoonlardan insana kadar hemen hemen her canlı hücrede yaygın olarak bulunan moleküllerdir. Filogenetik açıdan bu proteinler hem yapı, hem de fonksiyon olarak çok iyi korunmuş ve hemen hemen hiç değişmeden aktarılmışlardır. Bazı mikroorganizmalarda yer alan IŞP aminoasit sekanslarının, insan hücrelerinde yer alan IŞP ile homoloji gösterebileceği de saptanmıştır. Bu proteinlerin çok sayıda

işlevinin yanısıra antijen benzerliği ile otoimmünite gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. IŞP'nin BH patogeneğinde rol aldığını gösteren pek çok kanıt mevcuttur. Behçet hastalığı etyopatogeneğinde suçlanan 4 tür streptokokta da 65 kD IŞP varlığı, Behçet hastalarında IŞP'ye karşı proteinlerin bulunması, mikrobiyal mitokondriyal 65 kD IŞP ile insan mitokondriyal 60 kD IŞP arasında büyük oranda yapısal benzerlik varlığı nedeniyle çapraz reaktivite oluşabilmesi, Behçet hastalarında T hücrelerini spesifik olarak uyaran ısı şok peptidlerinin saptanması ve IŞP'nin, γ - δ tipte reseptör taşıyan T hücrelerinde proliferasyona ve β kemokinlerin artmasına neden olmaları şeklinde özetlenebilir (6, 24, 25, 26).

2.1.3.3. İmmünolojik Değişiklikler

Son yıllarda özellikle moleküler biyolojideki gelişmeler sonucunda, immün sistem elemanlarının yapı ve görevleri hakkında elde edilen yeni bilgiler, immün sistemin hastalığın başlangıcında ya da seyrinde önemli bir rol üstlendiğine işaret etmektedir. BH'de inflamasyonda önemli görevler üstlenen sitokinlerin düzeyi özellikle hastalığın aktif döneminde artmıştır. Hastalığın inflamatuvar ataklarında immün sistemin çok sayıda elemanının görev aldığına işaret eden çok sayıda araştırma mevcuttur (27, 28).

Yapılan pek çok çalışmada, BH'de nötrofillerin aktif olduğu ve doku hasarına yol açtığı veya katkıda bulunduğuna işaret edilmektedir (29, 30). Hastalığıdaki nötrofil aktivitesinin genetik etkilerden mi, yoksa infeksiyöz ajanlarla sürekli aktivasyondan mı kaynaklandığı ise net değildir. Bu iki faktörün bir arada işliyor olması da olasıdır (6).

BH'nin diğer sistemik vaskülitlerden önemli bir farkı, artmış tromboz eğilimi ile birliktelik göstermesidir. Hastalığın seyrinde gözlenen immün kökenli inflamasyon sonucunda gelişen endotel hücre aktivasyonu ve/veya hasarı tromboza olan eğilimden sorumlu tutulmaktadır (31).

Doğal bağışıklık sisteminin önemli yapı taşları olan ve doğal bağışıklık sistemi ile edinsel bağışıklık sistemi arasındaki koordinasyonda görev alan 'toll like' reseptörler, antimikrobiyal peptidler, serum mannoz bağlayan lektin de etyolojide sorumlu patojenlere karşı immün yanıtta rol oynadığı düşünülen moleküllerdir (32). Bu moleküllerle ilgili araştırmalar devam etmektedir.

Günümüzde BH'nin klasik bir otoimmün hastalık olmadığı düşünülmektedir. Bir çok otoimmün hastalık için ortak olan bazı özellikler BH'de bulunmamaktadır. Anti-nükleer antikorların (ANA) negatif olması, diğer otoimmün hastalıklarla birliktelikte anlamlı artış olmayışı ve kadın/erkek oranının benzerliği bunlar arasındadır. Bununla birlikte, BH tedavisinde kullanılan siklosporin, siklofosfamid ve azatioprin gibi ilaçlar klasik otoimmün hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. Ancak daha çok anti-inflamatuar etkinliğe sahip olan tümör nekroz edici faktör alfa (TNF- α) inhibitörlerinin BH'de kullanılmakta olması; sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi klasik otoimmün hastalıklardan ayrılmasına neden olmaktadır.

Behçet hastalığı otoinflamatuar hastalıklar ile de benzer özellikler taşımaktadır. Son yıllarda BH'nin otoimmün hastalıklardan çok otoinflamatuar hastalıklara yakın olduğuna dair görüşler artmıştır (33, 34, 35). Otoinflamatuar hastalıklar, genel olarak tekrarlayan inflamatuvar ataklarla seyreden ve özellikle nötrofillerin görev aldığı doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile karakterize hastalıklardır. Klasik otoimmün hastalıkların aksine yüksek titrede otoantikor veya antijen spesifik T hücreleri mevcut değildir. Bu hastalıkların en iyi bilineni Ailesel Akdeniz Ateşi'dir (AAA). BH, tekrarlayan mukoza-cilt lezyonları, inflamatuvar artrit atakları ve proinflamatuar sitokinler ile karakterize artmış inflamatuvar yanıt özellikleri ile, otoinflamatuar hastalıklar arasında yer alabilir.

2.1.4. Behçet Hastalığı Tanısı

Behçet hastalığı ilk kez Dr. Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında 3 hastada saptanmış ve oral aft, genital ülser ve göz bulgularına dayanılarak "Tri semptom Behçet" adıyla tanımlanmıştır (3)

Çok geniş bir klinik spektrumu olan BH'de patognomonik bir laboratuvar bulgusu olmadığından, hastalığın tanısı klinik bulgulara dayanılarak konulmaktadır.

Aktif hastalığı olanlarda, inflamasyon belirteçleri olan C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve serumda immün kompleksler artmış olarak bulunabilir. Bununla birlikte bu bulgular hastalığa özgül değildir. BH'de; genetik bulgular ve sitokin düzeylerindeki değişkenlikler gibi çok sayıda biyokimyasal değişiklik tanımlanmıştır. Gelecekte, bunların bir kısmı hastalığın

tanısında faydalı olabilir. Ancak henüz tanısal amaçlı kullanım için yeterli kanıt yoktur.

Behçet hastalığı için çok sayıda sınıflandırma kriteri önerilmiştir. Diğer sınıflandırma kriterleri gibi, önerilen bu kriterler de tanı koymak amacından çok, hastalığın daha işlevsel tanımlanmasını sağlayarak; araştırma ve eğitimi kolaylaştırmak amacı ile geliştirilmiştir (36, 37).

Önceleri kullanılmakta olan O’Duffy kriterlerine göre tanı koyabilmek için; inflamatuvar barsak hastalığı, SLE, Reiter’s sendromu ve herpetik enfeksiyonların dışlanması ile birlikte; oral aft ve şunların en az ikisi gereklidir: genital ülser; üveit; paterji pozitifliği; kutanöz püstüler vaskülit; sinovit, meningoensefalit (38).

Bugün için yaygın olarak kabul gören tanı kriterleri , 1990 yılında yapılan bir çalışma ile “Behçet Hastalığı için Uluslararası Çalışma Grubu” tarafından tanımlanan esaslar ile; duyarlılığı (sensitivite) %91, ve özgüllüğü (spesifite) %96 olan kriterler belirlenmiştir (4) (tablo 2.1). Bu kriterlerden tekrarlayan oral ülserler şart olmak üzere diğer kriterlerden en az ikisinin olması tanı için yeterlidir (37).

Tablo 2.1. Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri

Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri 1990	
Tekrarlayan oral ülserler	Yılda 3 kez oluşan hekim veya hasta tarafından gözlenen major, minör veya herpetiform ülser ve buna ek olarak en az iki semptom
Tekrarlayan genital ülserler	Hasta veya hekim tarafından gözlenen ülser veya skar oluşumu
Göz lezyonları	Anterior/posterior üveit veya retinal vaskülit
Deri lezyonları	Eritema nodosum, psödofollikülit, papülopüstüler lezyon, akneiform nodül
Paterji testi	24-48 saat içinde okunan püstül
Bu tablo Behçet hastalığı için Uluslararası Çalışma Grubu tarafından belirlenen “Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri” Lancet 1990;335:1078-1080’den alınmıştır.	

Deri ve mukoza lezyonları BH'nin en sık görülen bulguları olup, hastaların çoğunda sistem tutulumlarından önce ortaya çıkarak, hastalığın erken tanı ve tedavisinde büyük önem taşırlar. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterlerinde de 5 bulgunun 4'ü deri ve mukoza bulgularından oluşmaktadır. Tanı kriterlerinin belirlendiği 1990 yılından sonra tıbbi görüntüleme yöntemlerindeki ilerleme sayesinde hastalığın sistemik tutulumları ile ilgili daha geniş bilgi elde edilmiş; böylece, tanı kriterlerinden paterji testinin çıkarılarak yerine organ tutulumunun konulması önerilmiştir.

Behçet hastalarının %60 kadarının sadece mukokutanöz bulgularla seyretmesi, bu bulguların ayırıcı tanısının doğru yapılmasının önemini ortaya koymaktadır.

2.1.4.1. Oral Aftöz Ülserler

Tekrarlayan oral aftöz ülserler BH seyri boyunca olguların hemen tamamında gözlenirler. Yuvarlak veya oval, etrafı eritemli bir hale ile çevrili, üzeri sarı veya beyaz renkte bir psödomembran ile örtülü, yüzeysel ülserasyon şeklinde görülürler. Oral aftlar sıklıkla keratinize olmayan mukoza bölgelerinde ortaya çıkarlar.

Major aftlar, minör aftlar ve herpetiform aftlar olmak üzere 3 değişik şekilde görülürler.

En sık olarak (%80-85 oranında) minör aftlar görülür. Büyüklükleri 1 cm'in altında olan minör aftlar 5-10 gün içerisinde iz bırakmadan iyileşirler.

Major aftlar %15 oranında görülürler. Çapları 1 cm'den büyük olup, ileri derecede ağrılı ülserler şeklinde, dudak mukozası, dil kenarı ve bukkal mukoza başta olmak üzere; damak, farinks ve tonsillerin üzerinde de yerleşebilirler. Minör aftlara göre daha geç iyileşirler ve iz bırakabilir.

Herpetiform aftlar ise %5 oranında, daha nadir görülen aftlardır. Ataklar halinde, sayıları 10 ile 100 arasında değişen ve her biri 1-3 mm çapında yüzeysel ülserasyon şeklinde görülürler.

Oral aftlar olguların %75-90'ında hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkmaktadır. Çeşitli çalışmalarda oral aftların başlangıcı ile, hastalığın tanısının

konulmasını sağlayacak ek belirtilerin ortaya çıkması arasında 4-8 yıl kadar süre geçtiği gösterilmiştir (39, 40, 41).

2.1.4.2. Genital Ülserler

Genital ülserler Behçet hastalarında %60-90 oranında bulunurlar (41, 42, 43). BH'de oral aftlardan sonra en sık görülen bulgudur. Klinik görünümüleri oral aftlara büyük benzerlik gösterir. Oval veya yuvarlak, zemini nekrotik veya sarımtırak bir membranla kaplı ağrılı ülserler şeklinde ortaya çıkarlar. Bir veya birden fazla sayıda olabilirler. Erkeklerde en sık skrotumda yerleşirler. Perianal bölge ve penis lokalizasyonu çok nadir görülür. Kadınlarda ise sıklıkla labium major ve minörlere yerleşirler. Oral aftlara göre daha az sıklıkla tekrarlayan genital ülserler, oral aftlardan daha derindirler ve iz bırakarak iyileşirler. Bu nedenle BH tanısında aktif lezyonlar kadar skatrislerin de değerlendirilmesi gereklidir. Genital ülserler, nadiren kadın hastalarda daha geniş çaplı ve derin ülserasyonlar şeklinde gelişerek, vulvada doku kayıpları, rektum, mesane veya üretra arasında fistüllere neden olabilirler (41).

2.1.4.3. Deri Lezyonları

2.1.4.3.1. Papülopüstüler lezyonlar:

BH'nin en sık görülen deri lezyonlarıdır. Hastaların %50-96'sında izlenirler (41, 42, 43). Sıklıkla alt ve üst extremitelere yerleşmekle birlikte gövde, yüz ve boyunda da lokalize olabilirler. Eritemli bir papül şeklinde başlayıp 24-48 saat içinde püstül haline gelirler (85). Papülopüstüler lezyonlar sık görülen bir deri bulgusu olması nedeniyle %70 duyarlılık ve %76 özgüllük ile Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu sınıflandırma kriterlerinde yer almışlardır (4).

2.1.4.3.2. Eritema nodosum benzeri lezyonlar:

Eritema nodosum benzeri lezyonlar, olguların yaklaşık yarısında (%15-78) izlenir (41, 42, 43). Kadın olgularda daha sık görülürler. En sık alt ekstremiteelerde izlenmekle birlikte, gluteal bölge, üst ekstremiteler, yüz ve boyun gibi diğer vücut bölgelerine de yerleşebilirler. Ülserasyon eğilimi göstermeyen eritemli, ağrılı, nodüler lezyonlar olarak izlenirler ve 10-20 gün içerisinde iz bırakmaksızın, bazı olgularda ise hiperpigmentasyonla gerilerler. Diğer hastalıklarda izlenen eritema nodosuma klinik olarak büyük benzerlik gösterirler. Lezyonlarda dermatopatolojik

olarak, %50 oranında arteriyol ve venülleri tutan nötrofilik veya lenfositik vaskülit saptanır. BH'de görülen eritema nodosum benzeri lezyonlar, vaskülit bulunması nedeniyle diğer hastalıklarda izlenen eritema nodosumdan ayrılır (44, 45).

2.1.4.3.3. Yüzeysel Tromboflebit:

Yüzeysel tromboflebit Behçet hastalarının %10-20'sinde izlenir (42, 43). Erkek olgularda daha sık ortaya çıkar. Sıklıkla alt ekstremelerde ven trasesi boyunca lineer uzanan eritemli, ağrılı bir endurasyon şeklinde izlenir. Palpasyonla ven içinde trombüs hissedilir. En sık vena saphena magna etkilenir. Yüzeysel gezici tromboflebit özelliğinde olabilir.

Yüzeysel tromboflebit dermatolojik muayene sırasında saptanan bir bulgu olmakla birlikte, vasküler tutulum göstergesidir ve derin ven trombozu ile yakından ilişkilidir (46). Yüzeysel tromboflebiti olan olguların bu nedenle vasküler tutulum yönünden yakın takibi önerilmektedir (41).

2.1.4.3.4. Extragenital ülserasyon:

Extragenital ülserasyonlar, hastaların yaklaşık %3'ünde bulunur. Ancak hastalık için oldukça karakteristik lezyonlardır. Görünümleri aftöz ülser şeklinde olup, en sık inguinal bölge, aksiler bölge, meme altı, boyun ve ayaklarda interdigital bölgeye yerleşirler. Sıklıkla genital ülserlere benzer şekilde iz bırakarak iyileşirler (41).

2.1.4.3.5. Sweet Sendromu Benzeri Lezyonlar:

Sweet sendromu benzeri lezyonu olan olgularda, sıklıkla ateş ve lökositozla birlikte yüz, boyun ve ekstremelerde 1-4 cm çaplı eritemli plak ve nodüller izlenir. Bazı lezyonlarda püstül oluşumu görülebilir. Bu olgularda dermatopatolojik bulgular da sweet sendromuna benzerlik gösterir. Bazı olgularda vaskülit bulguları da izlenebilmektedir (47, 48, 49).

2.1.4.4. Diğer Deri Bulguları:

Behçet hastalarında daha nadir olarak pyoderma gangrenosum benzeri lezyonlar, eritema multiforme benzeri lezyonlar ve nekrotizan vaskülit bildirilmiştir (93, 94, 95). Bunların dışında, literatürde Behçet hastalarında pernio benzeri kutanöz lezyonlar, poliarteritis benzeri lezyonlar ve akral purpurik papülodümler lezyonların

da bildirildiği olgu sunumları bulunmakla birlikte, bu lezyonların hastalığa ait deri bulguları olup olmadıkları bugün için kesinlik kazanmamıştır (50, 51).

2.1.4.5. Paterji Reaksiyonu

Paterji reaksiyonu ilk olarak 1937'de Blobner tarafından tanımlanmıştır. Test ön kolun fleksör bölgesine deriye uygulanır. 20-22 gauge'lik steril iğne ile 5 mm derinliğe kadar iğnenin batırılmasından 24-48 saat sonra, enjeksiyon bölgesinde 2 mm'den büyük etrafı eritemli bir papül veya püstül gelişmesi halinde test pozitif olarak kabul edilir (52). Bu reaksiyon, derinin hiperreaktivitesini gösteren bir test olmakla birlikte; hastalığın tanısında yardımcı bir test olarak kullanılmaktadır. Paterji testi pozitifliği deri, mukoza ve sistemik bulgularla birlikte, genellikle hastalığın aktif döneminde artış göstermektedir.

Behçet hastalarında paterji pozitiflik oranında belirgin etnik farklılıklar gözlenmektedir. Japonya, Türkiye ve Doğu Akdeniz ülkelerinde %50-88 oranları ile daha sık pozitif bulunurken, İngiltere ve Amerika'da bu oran %20'nin altına düşmekte ve bu ülkelerde testin tanısıl önemi azalmaktadır (41). Kullanılan iğne kalınlığı, iğne ucunun sivri veya küt olması, pikür sayısı, uygulama şekli, test bölgesinin antiseptikle temizlenmiş olup olmaması gibi faktörler paterji testi pozitiflik oranlarını etkilemektedir (53, 54).

Günümüzde testin uygulanış şekli konusunda standardizasyon sağlanamamış olmakla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmaların büyük bölümünde, testin ön kol fleksör yüzüne 45 derece açı ile oblik olarak en az iki pikür olacak şekilde ve 20 gauge iğne kullanılarak uygulandığı görülmektedir.

Paterji reaksiyonu önceleri BH için oldukça spesifik kabul edilirken, sonraları nötrofil kemotaksisinde artış bulunan bazı dermatolojik hastalıklarda da pozitif olabileceği görülmüştür (55). Ayrıca romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları, rekürren aftöz stomatit ve sağlıklı kişilerden oluşan kontrol gruplarında da %2-7 arasında değişen oranlarda pozitiflik saptanmıştır (56).

2.1.4.6. Göz Tutulumu

Üveit, BH'nin major bulguları arasında gösterilmektedir. Klinik olarak üvea dokusuna lokalize inflamasyon olan üveit, klasik tanımlamada BH'nin göz bulgusu olarak biliniyorsa da, göz dokuları arasında hayati önemi olan retina, optik sinir ve hatta konjonktivanın da çoğunlukla üvea dokusundaki inflamasyonla birlikteliği bilinmektedir. Genel olarak BH tanısı alanlarda oküler tutulum sıklığı yaklaşık %50 civarındadır. Genç ve erkek hastalarda bu oran %70-80'e kadar yükselirken, ileri yaşlarda ve özellikle de kadın hastalarda oran %30'a kadar gerilemektedir. Hastane verilerine dayandırılarak yapılan çalışmalarda, göz tutulumu hastalığın seyri sırasında ilk birkaç yıl içinde başlamakta ve hastalık yaşı ilerledikçe gözde tutulum başlama oranı azalmaktadır (57, 58).

Klinik görünümde tespit edilen bulguların birçoğu klasik üveit bulgularından çok farklı değildir. BH ilişkili üveitlerde tabloya oldukça karakteristik görünüm kazandıran retina bulgularıdır. Bu bulguların ortaya çıkışında retinadaki vazo-okluziv patolojiler sorumlu tutulmaktadır.

BH'de göz tutulumu genellikle bilateralidir. Hem ön, hem de arka üveayı tutabileceği gibi çoğunlukla panüveit olarak ortaya çıkar. Erkek hastalarda daha sık gözlenmekle birlikte, körlüğe neden olma olasılığı da kadın hastalardan daha yüksektir (57). Göz tutulumu genellikle hastalık başlangıcından sonra ilk 2-3 yıl içerisinde ortaya çıkar. Çoğunlukla kronik ve tekrarlayıcıdır.

2.1.4.7. Nörolojik Tutulum

Türkiye'de bildirilen geniş serilerde nörolojik tutulum prevalansı %5-7 arasındadır (59, 60). Bununla beraber hastalar uzun süre izlendiğinde, zaman içinde nörolojik tutulum oranı %13'lere kadar çıkabilmektedir (61). Erkeklerde kadınlara göre 4-5 kat daha sık gözlenmektedir (62). Nörolojik bulgular parankimal tutulum ve dural sinüs trombozu olarak iki grupta incelenebilir. Bu iki ana grup dışında daha nadir görülen sendromlar da vardır (optik nöropati, aseptik menenjit, nöro-psikiyatrik tutulum, serebral arteriyel tutulum). Periferik sinir tutulumu nadirdir.

En sık parankimal tutulum gelişmektedir. Bu grupta başlıca beynin parankimini ilgilendiren inflamasyonla karakterize bir meningoensefalit tablosu söz konusudur. Parankimal tutulumda, en sık beyin sapı tutulumu olmak üzere, daha az

oranda hemisferik tutulum ve medulla spinalis tutulumu görülür (62). Muayenede sıklıkla ataksi, dizartri, hemiparezi ve piramidal bulgular saptanır.

Behçet hastalığına bağlı nörolojik tutulumu bulunan olguların yaklaşık %20'sinde dural sinüs trombozuna bağlı intrakranial hipertansiyon görülür (62). Bu hastalarda DVT veya pulmoner arter anevrizması gibi diğer damarsal tutulumlara eğilim olabilir. BH'ye bağlı dural sinüs trombozu, diğer nedenlere bağlı dural sinüs trombozuna benzer bir klinik tablo göstermekle birlikte, bazı farklılıklar mevcuttur. Subakut başlangıçlı, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği, yatar pozisyonda artan şiddetli baş ağrısı vardır. Diğer nedenlere bağlı dural sinüs trombozlarının aksine; epileptik nöbet, venöz kortikal enfarkt ve buna bağlı nörolojik defisit gelişmesi nadirdir (63). Bir diğer ilginç nokta; sinüs trombozu ve parankimal nörolojik tutulumun aynı hastada görülme oranının çok düşük olmasıdır (59, 62).

Parankimal nöro-Behçet hastalığında beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi hem tutulumu doğrulamak, hem de tutulumun tipi ve ağırlığı hakkında bilgi vermesi açısından çok yararlı bir inceleme yöntemidir. Parankimal nörolojik tutulumlu olguların çoğunda BOS anormal bulunur. Bazen normal bulunabilirse de, genellikle hafif orta düzeyde lenfosit ve polimorfonükleer artışı ile ılımlı protein konsantrasyonunda artış bulunur, glukoz genelde normaldir. İnflamatuar nörolojik tutulumu desteklemesi dışında, anormal BOS bulguları daha kötü prognoza işaret eder (62).

Nörobeçet tanısında magnetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT)'ye göre daha yararlıdır. Karakteristik olarak beyin sapı veya bazal ganglionlardan diensefalik yapılara uzanan T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens görülen, tek veya iki taraflı olabilen, hafif kitle etkisi gösterebilen, büyükçe bir lezyon görülür.

Behçet hastalarında baş ağrısı semptomu, nöroloji kliniğine başvuruların oldukça sık bir nedenidir. Olguların büyük bir çoğunluğunda primer baş ağrısı sendromları (başlıca migren veya gerilim tipi baş ağrısı) mevcuttur (64, 65). Gerek parankimal nörolojik tutulumda, gerekse dural sinüs trombozunda, baş ağrısı oldukça sık rastlanan bir bulgudur (58, 62). Ancak öykü özellikleri ve nörolojik muayene

bulguları ile nöroradyoloji ve BOS incelemeleri bu hastaların kolayca ayırt edilmesini sağlar.

Parankimal tutulum BH'nin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Yeterli tedavi edilmediğinde tekrarlayan ataklar ağır sekellere yol açar. Beyin sapından diensefalona uzanan yaygın lezyon bulunması, ilk atak sırasındaki BOS bulgularının anormal olması; uzun dönemde kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Parankim dışı tutulum, parankim tutulumuna göre anlamlı derecede daha iyi prognoz taşır (62).

2.1.4.8. Eklem Tutulumu

Dr. Hulusi Behçet üçlü triadı tanımladıktan bir yıl sonra Behçet hastalarında ilk defa romatizmal ağrıdan bahsetmiştir. BH'de artrit ya da artralji şeklinde eklem sorunları, her ne kadar Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri içinde yer almasa da, hastaların yaklaşık yarısında görülen ana bir bulgudur.

Prospektif çalışmalarda artrit sıklığı %40-70 arasında değişmektedir. İlk semptom olarak %9 oranında bulunur. Erkeklerde daha siktir, genellikle monoartiküler (%68) ya da oligoartiküler tutulum görülmekte ancak simetrik seyir de olabilmektedir (66, 67). İki büyük retrospektif çalışmada sırası ile 309 ve 340 Behçet hastasında monoartrit %12-17, oligoartrit %12-14 ve poliartrit %17-19 oranlarında saptanmıştır (68). Çocuklarda artrit daha fazla gözükmekte, poliartrit şeklinde de izlenebilmektedir. Diz en sık tutulan eklem olmakla birlikte el ve ayak bilekleri, kalça ve dirsek eklemleri de tutulur. Poliartrit şekli daha çok periferik küçük eklemleri tutmaktadır (66, 67).

Genelde birkaç hafta içinde kendiliğinden iyileşir ve nadiren deformite ve radyolojik erozyona yol açar. Eroziyon değişiklikler daha çok aksiyel eklem ve entezit bölgelerinde saptanır. El ve ayak küçük eklemlerinde erozyon saptanırsa romatoid artrit (RA) ayırt edilmesi güçtür. Psödo-gut, osteonekroz, popliteal kist rüptürü ve miyozit (lokal ya da generalize) diğer nadir iskelet-kas sistemi tutulum formlarıdır. Entezit, spondilit ve sakroileit seyrek görülen diğer romatizmal belirtilerdir.

1974 yılında Moll ve arkadaşlarının yayını sonrasında, BH'nin spondilartropati (SpA) spektrumu içinde yer aldığı öne sürülmüştür (69). BH'de sakroileit ve ankilozan spondilit (AS) sıklığı, yayınlarda oldukça değişkendir. Bazı yayınlarda sakroileit (Sİ) sıklığının arttığı gözlenirken, artmadığı yönünde de

çalışmalar bulunmaktadır. Hastalığın oküler, mukokutanöz ve gastrointestinal belirtileri ile SpA'lerdeki belirtiler benzerlik göstermektedir. BH, AS ve SpA sınıflandırma kriterlerini ortak olarak karşılayan olgu bildirimleri yapılmıştır ve inflamatuvar barsak hastalıkları, Reiter sendromu ve BH'nin bazı klinik bulguları örtüşebilmektedir. BH ve SpA'larda ana genetik risk faktörlerinin HLA sınıf I antijenleri olması (HLA-B51 ve HLA-B27) ve her iki hastalığın da anti-TNF ilaçlarla tedaviye iyi yanıt vermesi ortak patofizyolojik yolları desteklemektedir.

2.1.4.9. Vasküler Tutulum

Behçet hastalığında vasküler tutulum ağırlıkla 'vaskülopati' olarak seyreder. Damar duvarı tutulumu olmadan perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu yaygın olarak birçok lokalizasyonda görülebilmektedir. İnflamasyon çoğunlukla küçük damarlarda görülmekle beraber; büyük damarlar da etkilenmektedir. İlk vasküler olay sonrası diğer vasküler olaylar için de risk artmaktadır. Vasküler tutulum kötü prognoz kriterlerindedir; ancak kontrollü çalışmaların yetersizliği tedavi kararlarını güçleştirmektedir.

Behçet hastalığında görülen tromboz ve anevrizmalar, ateroskleroz ve diğer hastalıklardan farklı davranışa sahiptir. BH'de görülen hiperkoagülabilitenin ana nedeni intravasküler pro-koagülan faktörler olarak gözükmemektedir.

Arteriyel alanda görülen inflamatuvar olay akut ve destrüktiftir. Yüksek kanama ve rüptür riski olan gerçek ve/veya yalancı anevrizma oluşumuna neden olur. Damar oklüzyonu ise emboli riski düşük trombüs oluşumu sonrası gelişir. Cerrahi ve invaziv işlemler sonrası damar duvarında paterji fenomenine benzer şekilde anevrizma, psödo-anevrizma ve pıhtı oluşumu gözlenebilmektedir. Büyük damar tutulumu BH'de sistemik semptomlara yol açan ve akut faz yanıtı yaratan ana nedenlerden birisidir (70). Türkiye'de yapılan ve 5970 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada %15 hastada büyük damar tutulumu saptanmıştır. Bu hastaların %87'sinde venöz (%78'i DVT) ve %13'ünde arteriyel tutulum gözlenmiştir. İlk vasküler olayın %76 oranında ilk 5 yılda geliştiği ve %30 oranında tanı kriterlerinden önce olduğu saptanmıştır (71). Aorta ve periferik arter tutulumu, pulmoner arter anevrizması ve venöz tutulumla göre daha ileri yaşta ortaya çıkmakta ve pulmoner arterdeki kadar venöz tutulumla birliktelik göstermemektedir.

Behçet hastalığı her iki cinsi eşit olarak etkilese de, erkeklerde daha ağır seyretmekte ve mortalite daha yüksek görülmektedir. Üveite bağlı görme kaybı, DVT, periferik ve pulmoner anevrizmalar erkeklerde daha fazladır (72). Kanayan pulmoner arter anevrizması ve santral sinir sistemi (SSS) tutulumu mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Büyük damar tutulumu aynı hastada her iki sistemi de tutabilir. Damar tutulumu olan hastalarda paterji pozitifliği, yüzeysel tromboflebit, eritema nodosum, nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulumları daha fazla gözükürken, üveitli hastalarda daha az damar tutulumu olmaktadır. Damar tutulumu olanların yaklaşık %25'inde 5 yıl içinde yeni bir vasküler olay görülmektedir (70).

2.1.4.9.1. Venöz Oklüzyon

Yüzeysel tromboflebit tekrarlayıcı ve gezici karakterde olduğu zaman Behçet hastalığından şüphelenilmelidir. DVT ile ilişkili olabilir ve her iki durumda kaval tromboz ve arteriyel hastalık da daha sık gözlenir (46).

Derin ven trombozu hastalığın başlangıcından ortalama 7 yıl sonra gözlenmektedir (70). Oküler tutulum ve paterji testiyle ilişkisi bildirilmiştir. Daha çok alt ekstremitede oluşmasına rağmen diğer venöz yapılarda da görülebilir. Vena kava sendromlarının ülkemizde en yaygın nedenlerinden biri BH'dir. Mortalite; yaygın tromboz, hemoptizi, diğer vasküler olaylar (nadiren pulmoner emboli) ya da tedavi komplikasyonları sonucunda olmaktadır (70). İnférieur vena kavadaki trombozun hepatik vene yayılması sonucu Budd-Chiari sendromu gelişir.

Sağ ventrikül trombozu daha çok pulmoner anevrizmalarla ilişkili olarak gözlenmektedir. Miyokard enfarktüsü vaskülitte sekonder olarak gelişebilmekte ve bu hastaların koroner anjiyografileri normal olarak saptanabilmektedir. Serebral ven trombozu kafa içi basıncında artışa yol açmaktadır.

2.1.4.9.2. Arteriyel Vaskülit

Arteriyel komplikasyonlar (%1-7) venöz problemlere göre daha az görülür (70). Erkekler daha sık etkilenirler ve sigara önemli bir risk faktörüdür. Arteriyel lezyonlar çoğunlukla izole olarak bildirilse de çok sayıda ve venöz trombozlarla birlikte olabilirler. Kollateral dolaşıma bağlı olarak asemptomatik seyir ya da iskemik semptomlar gözlenebilir. Arteriyel anevrizmalar vasa vasorumlarda başlar. Aorta; anevrizmaların en sık görüldüğü yerdir. Akut aortit ve dilatasyon; cerrahi

müdahale gereken aort kapak disfonksiyonuna neden olabilir. Femoral arter sıklıkla tutulmasına rağmen; koroner arterler, inferior mezenterik arter, ekstremitelerdeki arterleri ve visseral arterlerin tutulduğu olgular da bildirilmiştir. Anevrizmalar, arteriyel ponksiyon, cerrahi müdahale ve anjiyografi sonrası da olabilmektedir (73).

Pulmoner arteriyel vaskülit (PAV); BH'nin hayatı tehdit edici major komplikasyonlarından biridir. Çoğunlukla erkek hastalarda görülür. Sıklıkla DVT, intrakardiyak trombüs veya sistemik arteriyel anevrizmalarla ilişkilidir(74). Histolojik olarak inflamasyon primer olarak vasa-vasorumda yer alır. Damar duvarında nekroz olmasıyla yalancı anevrizmalar gelişir, ayrılma ya da kanama sonucu gerçek anevrizmalar oluşur. PAV ve DVT birlikte gözükürse 'Hughes-Stovin Sendromu' olarak adlandırılmaktadır (75).

Anevrizmalar ana pulmoner arter ve onun lobar dallarında gözükür. Perihiler ve parankimal çok sayıda ve bilateral nodüler opasiteler direkt grafide saptanabilir. 3 cm'den büyük pulmoner arter anevrizmalarının mortalite riski yüksektir (76). Hemoptizi ana yakınmadır ve bu hastalarda genellikle tromboflebit de bulunur. Mikroskopik ya da küçük damar hastalığında direkt grafide herhangi bir patoloji saptanmayabilir. Anjiyografi yerine BT ve MRG tercih edilmektedir (73).

2.1.4.10. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Behçet hastalığı, hastaların %10-50'sinde GİS'i tutar. GİS tutulumu Japon hastaların %50-60'ında, İngilizlerin %38-50'sinde, Taiwanlı hastaların yaklaşık 1/3'ünde, İspanyalıların 1/4'ünde görülürken; Lübnan, Suudi Arabistan ve Türkiye'de nadiren (%0-5) görülür (77).

Mukozal ülserler en sık ileoçekal bölgede görülmesine rağmen; ağızdan anüse kadar GİS'in herhangi bir yerinde görülebilir. Yüzeysel veya derin olabilirler. Bu ülserlerden spontan perforasyonlar olabilmektedir. Karın ağrısı, diyare, özofajite sekonder retrosternal yanma, perianal fistül belirti ve bulguları görülebilir.

Gastrointestinal tutulum, barsak duvarının küçük damarlarında, sıklıkla da venlerinde vaskülit oluşumu nedeniyle gelişir. En sık tutulum yeri terminal ileum ve çekumdur. Özofagus ve daha nadiren de mide tutulabilir. Ülserlerin varlığı intestinal tutulumun işaretidir. Lokalize veya diffüz tip olmak üzere iki tip ülser meydana gelir. Lokalize ülserler ileoçekal bölgede sık görülür ve derindir. Sıklıkla serozal yüzeye

penetre olup perforasyonla komplike olurlar. Buna karşılık diffüz ülserler sıklıkla kolonda görülürler. Zimba ile delinmiş gibi ve ayrı ayrı duran, çok sayıda ülserlerdir. Daha küçük çaplı olan bu ülserler yüzeyseldir ve Crohn ülserlerine benzerler. Ayrıca her iki hastalıkta da ülserlerin arasında normal barsak mukozası alanları bulunmaktadır. Bazı patolojik özellikler ayırıcı tanıda yardımcıdır. Daha geniş ve daha derin ülserler, granuloma oluşumunun az oluşu, barsak perforasyonunun sık görülmesi BH lehinedir (78).

Kolonoskopik muayeneler ileokolik bölgede yerleşen ülserlerin tanısını kolayca koydurabilir. Ancak kolonoskopi sırasında fazla hava vermekten kaçınılmalıdır. Perforasyon kolay geliştiği için; biyopsi alınacak ise, kolondaki hava aspire edildikten sonra alınmalıdır (79).

Derin ve penetran ülserlerin mevcudiyeti yüzünden perforasyon, fistül, kanama, peritonit gibi komplikasyonlar yüksek oranda bildirilmiştir. Ayrıca portal, hepatik, mezenterik, femoral ven ve inferior vena kavada trombozlar; abdominal aort anevrizması, hepatik apse ve pankreatit gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. BT, bu komplikasyonların saptanmasında yararlıdır. Komplikasyon riski, diffüz ülserli, tek geniş ülserli veya barsak duvarı kalınlaşmış hastalarda; polipoid kitle şeklinde tutulumu olan hastalardan daha yüksektir. Bu hastalıkta gereksiz girişimlerden kaçınmak ; sık görülen yara enfeksiyonu, gastrointestinal kanama ve perforasyon gibi postoperatif komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir (79).

2.1.4.11. Diğer Bulgular

Diğer vaskülit türlerine göre, BH'de renal tutulum daha az sıklıkla görülür ve daha hafif seyirlidir. Renal tutulumu olan hastalarda proteinüri, hematüri veya hafif böbrek yetmezliği görülebilir. Son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilir.

Renal tutulumu olan 159 Behçet hastası ile ilgili yapılan bir derlemede, 69 hastada Amiloid A (AA) tipinde amiloidoz, 51 hastada glomerülonefrit, 35 hastada çoğu renal arter anevrizması olmak üzere vasküler tutulum ve 4 hastada interstisyel nefrit gözlenmiştir (80). Glomerülonefriti olan hastalarda, lezyonlar immünglobulin A (IgA) nefropatisinden kresentik glomerülonefrite uzanan bir değişkenlik göstermektedir.

Behçet hastalığında semptomatik kardiyak tutulum oldukça nadirdir. Bununla birlikte; perikardit, miyokardit, koroner arterit, atriyal septal anevrizma, iletim sistemi defektleri, ventriküler aritmiler, endokardit, endomiyokardiyal fibrozis, mitral valv prolapsusu ve kapak yetmezlikleri gözlenebilir. Ateroskleroz diğer otoimmün hastalıklardaki kadar sık gözlenmemektedir (61).

Pulmoner vasküler lezyonlara ek olarak; akciğerde volüm kaybı, opasiteler, nodüler veya retiküler gölgeler bildirilmiştir. Ancak histopatolojik korelasyon nadiren sağlanmıştır. Ayrıca, pulmoner enfarkt, hemoraji, organize ve eozinofilik pnömoniler, plevral effüzyon, pulmoner arter veya venülde inflamasyon, bronşiyal stenoz, abse formasyonu, obstruktif akciğer hastalığı, kronik bronşit ve fibrozis de gözlenebilmektedir (81, 82).

Ateş ve halsizlik hastalardaki sık semptomlardandır. Üriner sistem ve erektil fonksiyon ile ilgili sorunlar sinir sistemi veya vasküler tutulum ile ilişkili olabilir. Son yıllarda miyelodisplazi ile BH'nin birlikteliği üzerinde durulan makaleler yayınlanmıştır (83, 84). Hastalarda fibromiyalji sık gözlenmektedir.

2.1.5. Hastalık Aktivitesi

Behçet hastalığı aktivitesini tanımlamak zordur. Hastalık aktivasyonu ile ilişkili özgün bir laboratuvar belirteci yoktur. Yine de hastaların tümünde olmasa da, aktivasyon ile ilişkili bazı laboratuvar anormallikler saptanabilmektedir.

Aktif hastalık; klinik inflamatuvar belirti-bulgular ve laboratuvar verileri ile tanımlanabilir. Fizik muayene bulgularından; üveit, eritema nodosum, tromboflebit, genital ülser, aktif artrit, intestinal ülserler, progressif nörolojik tutulum, progressif vasküler tutulum, epidididimit, laboratuvar verilerinden; CRP artışı, anormal BOS bulguları, anormal endoskopik bulgular hastalık aktivitesini tanımlamada kullanılabilir.

Behçet hastalığı aktivitesi ile ilgili yapılan araştırmaların bir kısmında; CRP ve ESR ile ilişkili olduğu öne sürülürken, bazı çalışmalarda ise bu ilişki saptanamamıştır (85). Uluslararası Behçet Hastalığı Bilimsel Komite Üyeleri, sedimantasyon ve CRP'nin hastalık aktivitesini yansıtmada anlamlı olmadığını, bununla birlikte inaktif hastada arttığında ileri araştırma yapmak için yol gösterici olabileceğini belirtmişlerdir (86).

Behçet hastalığında nadiren orta derecede anemi, eozinofili, özellikle göz ve oral aft atağı olanlarda tanımlanmış lökositoz ve trombositoz gibi bulgular saptanabilmektedir (86).

Şu anda BH ile korelasyon gösteren laboratuvar belirleyicisi olmamakla birlikte klinik çalışmaların bazılarında olumlu olabilecek gelişmeler mevcuttur.

Plazma endotelin -1 (ET) düzeylerinin aktif hastalıkta belirgin derecede arttığı gösterilmiş ve bu artışın vasküler endotelial hücre hasarlanmasına direkt etkisi olduğu belirtilmiştir (87). Artan plazma trombomodulin düzeyinin yine hastalık aktivitesini yansıttığı gösterilmiştir (88). Aterojenik ve trombojenik risk faktörü olan lipoprotein-a düzeylerinin de aktif hastalık seyrinde takibi önerilmiştir (89).

2.1.6. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı, her hastanın bireysel klinik özelliklerine dayanmaktadır.

Oral aftlar hemen hemen tüm hastalarda bulunmaktadır. Rekürren oral aftların ayırıcı tanısında; herpes simplex, benign aftöz ülserler, inflamatuvar barsak hastalığı, Stevens-Johnson sendromu ve SLE gibi diğer sistemik romatolojik hastalıklar bulunmaktadır. Diğer oral ülser ve stomatit nedenleri arasında; pemfigoid, pemfigus vulgaris, liken planus ve lineer IgA hastalığı bulunmaktadır.

Genital ülsere yola açan diğer hastalıklar da ayırıcı tanıda gözden geçirilmelidir.

Pek çok hastalıkta; küçük damar kutanöz vaskülit, inflamatuvar göz hastalığı, nörolojik hastalık, vasküler hastalık, artrit eşlik edebilir. Örnek olarak; SLE, inflamatuvar barsak hastalığı, sarkoidozis, reaktif artrit, psoriatik artrit, ankilozan spondilit, juvenil idiopatik artrit, AAA ve diğer periyodik ateş sendromları, diğer vaskülitler, multiple skleroz, tüberküloz, sifiliz, edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) gibi sistemik enfeksiyonlar, maligniteler ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (90).

2.1.7. Prognoz

Behçet hastalığı tipik olarak remisyon ve alevlenmelerle karakterize bir seyre sahiptir. Hastalık genç, erkek ve özellikle de Orta ve Uzak Doğu'daki hastalarda daha ağır seyretmektedir. Erkek hastalardaki daha ağır seyrin; kadın hastalarda östrojenin hem vasküler endotel, hem de nötrofillerin proinflamatuvar fonksiyonlarını baskılaması olarak düşünülmektedir (61)

Morbidite ve mortalitenin en sık sebepleri nörolojik, oküler ve büyük damar tutulumlarıdır (pulmoner hastalık, gastrointestinal kanama, barsak perforasyonu, superior ve inferior vena kava sendromu ve serebrovasküler hastalık).

Mukokutanöz bulgular, eklem tutulumu ve göz bulguları genellikle hastalığın ilk yıllarında; SSS tutulumu ve büyük damar hastalığı ise hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkar. Nörolojik ve oküler tutulum, büyük damarların trombozu ve GİS'te perforasyon gelişimi kötü prognoz göstergeleridir.

Hastalık süresi uzadıkça, hastalık aktivitesi azalabilmekle birlikte; oküler, nörolojik veya vasküler tutulumlara bağlı olarak hastalığın getirdiği engellilik oranı giderek artmaktadır. Pulmoner arter anevrizması önceleri kötü prognoz göstergesi iken; erken tanı, glukokortikoid ve diğer immünsupresif ajanların kullanımı ile sağkalım oranı artmıştır.

Oküler ve nörolojik lezyonlar immünsupresif tedavi ile gerileyebilmekle birlikte, sıklıkla tamamen düzelmemektedir. Agresif tedavi verilmez ise bulgular genellikle ilerlemektedir. Oküler hastalığı olan özellikle Türk ve Japon hastaların önemli bir bölümünde, progresif görme kaybı gelişmektedir.

2.1.8. Tedavi

BH tedavisi semptom ve bulgulara yöneliktir. Tedavi bulgulara göre düzenlenmekle birlikte; tedavide kolşisin, azatioprin, siklosporin A, glukokortikoidler, antibiyotikler, siklofosamid, interferon alfa, TNF- α inhibitörleri kullanılmaktadır. Diğer tedavi alternatiflerinden; tokilizumab, pentoksifilin, intravenöz immunoglobulin (IVIG), plazmaferez, alemtuzumab, dapson, antimalaryaller, rebamipid, hematopoetik kök hücre nakli ve granülositoferez ile tedavinin etkinliği ile ilgili veri henüz sınırlıdır.

2.2. Ortalama Trombosit Hacmi

Hematoloji laboratuvarlarında otomatik kan hücre sayım cihazları ile tam kan sayımının bir parçası olarak trombosit sayısı da elde edilmektedir. Farklı teknikler kullanarak trombositler sayılmakta ve ek olarak trombositlerin boyutu ile ilgili elde edilen parametreler de sağlanmaktadır. Bu parametrelerden en yaygın kullanılanı ortalama trombosit hacmidir (OTH). Trombosit hacminin, tam kan hacmine bölünmesi ile elde edilen 'plateletcrit' değerinin; toplam trombosit sayısına bölünmesi ile elde edilir. Bu ölçüm; hematokritin toplam eritrosit sayısına bölünmesi ile elde edilen ortalama eritrosit hacminin (OEH) analogudur. Pek çok otomatize kan hücre sayım cihazında trombosit sayımı farklı teknolojiler ile sağlandığından, normal OTH aralığı, kullanılan metoda göre değişkenlik göstermektedir. OTH, femtolitre (fL) birimi ile belirtilmektedir (91).

Ortalama trombosit hacmi, kan örneğindeki trombositlerin yaklaşık boyut ölçüsüdür (92). Trombosit boyutu ile megakaryosit boyutu ve plöidisi arasındaki ilişki bilinmektedir. Trombosit hacmi, megakaryositlerden trombosit üretimi sırasında düzenlenmekte ve belirlenmektedir (93). Trombosit fonksiyon ve aktivasyon göstergeleri olan agregasyon, tromboksan A2 (TxA2) salınımı, beta tromboglobulin (Beta-Tg) salınımı, prokoagülan aktivite veya adezyon molekül ekspresyonu gibi; OTH de trombosit aktivitesi ile korelasyon göstermektedir (94). Trombosit üretimi ve yıkımının arttığı durumlarda OTH'nin arttığı çeşitli çalışmalarda saptanmıştır (95).

Daha büyük trombositler; fonksiyonel, metabolik ve enzimatik olarak daha reaktiftir. Daha fazla TxA2 üretirler, in vitro olarak daha hızlı agregasyon gösterirler, daha fazla yoğun granül içerirler, P-selektin ve glikoprotein IIb/IIIa (Gp IIb/IIIa) gibi membran reseptörlerini artmış oranda eksprese ederler. Büyük trombositlerin, küçük trombositlere göre trombotik potansiyeli daha yüksektir. Ayrıca hemostatik, vazomotor ve proinflamatuvar fonksiyonları daha fazladır (92, 95). Yüksek OTH varlığında, prostasiklinin trombosit agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisi azalmaktadır (96).

Ortalama trombosit hacmi, antikoagülan olarak etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) içeren tüplerdeki kan örneğinden otomatik kan hücre sayım cihazları ile

ölçülmektedir. EDTA'ya bağlı psödo-trombositopeni düşünülen durumlarda, antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanılabilir. EDTA içeren tüplerde yapılan ölçümlerde, zaman bağımlı olarak OTH'de artış olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle numunenin analizi için geçen süre uzadıkça ölçüm güvenilir olmayabilir (97). Ancak, değerlendirme venöz ponksiyondan sonra 2 saat içerisinde oda sıcaklığında yapılıyorsa, test sonuçları güvenilir kabul edilmektedir (98). OTH, optik ışık saçılım sistemi ile değerlendirildiğinde nisbeten düşük saptanmakta, impedans ölçümü kullanıldığında ise zaman bağımlı olarak yüksek saptanabilmektedir.

Ortalama trombosit hacminin referans değeri kullanılan cihaza göre değişmektedir. 7.5-11.5 fL (1 fL 1 mikrometre küpe denktir) aralığındaki bir trombosit hacmi, 2.65-2.9 mikrometre (μm) çapındaki bir küre hacmine eşittir. Dolaylı olarak elde edilen trombosit parametrelerinin kullanılan teknolojiye (impedans veya optik ışık saçılım sistemi) bağımlı olduğu bilinmektedir. Parametreler pek çok değişkenden (kullanılan teknoloji, hasta populasyonu, numunenin saklandığı sıcaklık, kullanılan antikoagülan, numunenin analiz edilmeden önceki bekleme süresi) etkilendiğinden; her laboratuvar kendi referans aralığını belirlemelidir (99). Ayrıca cihaz kalibrasyonları belirli aralıklarla yapılmalıdır.

Ortalama trombosit hacmi, kemik iliğinin trombosit üretimini değerlendirmede fikir verebilmektedir. Daha önceki çalışmalar ile trombositopeni nedenini belirlemede OTH'nin yardımcı bir laboratuvar parametresi olabileceği öne sürülmüştür. İmmün trombositopenik purpura (İTP) gibi periferel trombosit yıkımının ön planda olduğu durumlarda OTH'nin yüksek olduğu, azalmış trombosit üretimi ile karakterize kemik iliği yetmezliğinin ön planda olduğu durumlarda ise OTH'nin düşük olduğu gözlenmiştir (100).

Pek çok hormon ve immün sistemde rol alan mediyatör, trombopoetik hücrelerin olgunlaşması ve trombositlerin dolaşıma salınımında etkiye sahiptir. Bunlardan özellikle trombopoetin (TPO), granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), interlökin-1 (IL-1), TNF- α ve interlökin-6 (IL-6) önemlidir (101). Dinlenim halinde, TPO düzeyleri, cinsiyet (erkeklerde daha yüksek) ve trombosit sayısından (düşük trombosit sayısı varlığında daha yüksek) etkilenmektedir. Ancak kemik iliğinden yeni sentezlenen ve yüksek RNA içeriğine sahip olan retiküle

trombositlerden ve OTH'den etkilenmediği bildirilmiştir (102). Stres halinde ise; TPO ile, trombosit öncüllerinde plöidi, trombositlerin fonksiyonel aktivitesi ve yüksek trombosit sayısı arasında pozitif korelasyon mevcuttur (103).

Çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda, aktif trombosit ihtiyacına göre megakaryositopoez yeniden düzenlenmekte ve trombosit indekslerinde zaman bağımlı değişikliklere neden olmaktadır (104). Ancak bu değişikliklerin her zaman doğrusal bir şekilde olmaması, karmaşık immün ve inflamatuvar mekanizmalardan etkilendiğini düşündürmektedir.

Trombosit sayısı ve OTH arasındaki negatif korelasyon iyi bilinmekte ve sabit bir trombosit kütlesi oluşturarak hemostazı sağlama eğilimini yansıttığı düşünülmektedir (104). Bu ilişki, inflamatuvar hastalıklarda sıklıkla gözlenmektedir. İnflamatuvar hastalıklarda artmış trombosit üretimi ile dolaşan trombosit sayısı arttırılmakta; oldukça reaktif ve iri trombositlerin hızla tüketildikleri inflamasyon bölgesine yönlendiği düşünülmektedir (105).

Dolaşım sistemindeki trombositlerde, şekil değişikliği ve biyolojik aktif maddelerin salınımının trombosit içerisinde düzenlenmesini sağlayan, matriks RNA, mitokondri, alfa ve yoğun granüller mevcuttur (106). OTH'de artışı da içeren trombosit indekslerindeki hızlı (dakikalar-saatler içerisinde) değişiklikler; trombositlerde protrombotik ve proinflamatuvar maddelerin sentezi, alfa granüllerin içeriklerini boşaltması ve dalaktan oldukça reaktif trombositlerin salınımı sonucu olabilir (107, 108).

Bilinen kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine sahip hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmalarda, tip 2 diyabet, bozulmuş açlık glukozu, insülin direnci, hipertansiyon, hiperlipidemi, metabolik sendrom ve sigara içimi öyküsüne sahip hastalarda OTH'nin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (109-118). Ayrıca çeşitli çalışmalarda pre-diyabet ve obezite ile OTH'nin ilişkili olduğu gözlenmiştir (119, 120, 121). Yaşam tarzı değişiklikleri, diyet, antihipertansif ve lipid düşürücü tedaviler de OTH'yi etkileyebilmektedir.

Ortalama trombosit hacmi, aterotromboz için bir risk faktörü olarak değerlendirilmiş, ayrıca bazı çalışmalarda venöz trombozlarla ilişkili bulunmuştur (122, 123). Norveç'te geniş bir hasta grubunda yapılan bir çalışmada artmış OTH'nin

venöz tromboemboli (VTE) riski için bir belirteç olduğu belirtilmiştir (124). Ayrıca kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (125, 126). Artmış OTH; koroner arter hastalığı olan bireylerde miyokard enfarktüsü için ; ayrıca miyokard enfarktüsü sonrasında ölüm veya rekürren iskemik olaylar için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır (125).

Pek çok çalışmada, OTH'nin inflamasyon belirteci olarak önemli bir rolü olduğu ve kronik inflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivitesi ve anti-inflamatuvar tedavi etkinliğini yansıttığı öne sürülmüştür. Bununla birlikte; hastalığa özgün faktörler ve kardiyovasküler hastalık risk faktörleri OTH değişikliklerine neden olmakta ve bu da karışıklığa neden olabilmektedir.

İnflamatuvar barsak hastalıklarının her ikisinde de (Crohn hastalığı ve ülseratif kolit) OTH değerlendirilmiştir (127-130). Klinik ve endoskopik olarak değerlendirilen hastalarda yapılan bir çalışmada hastalık aktivitesi ile OTH'nin korelasyon gösterdiği, aktif hastalarda OTH'nin daha düşük olduğu belirtilmiştir (128-130). Bu hastalıklarda OTH, akut faz reaktanları ile negatif korelasyon göstermektedir (129). Akut faz reaktanları ile karşılaştırıldığında, OTH'nin ülseratif kolitte hastalık aktivitesini göstermede daha yüksek öngörü değerine sahip olduğu öne sürülmüştür (130).

Bazı çalışmalarda RA'da inflamasyonun, OTH'de düşmeye yol açtığı ve bu durumun, muhtemelen; inflamasyon bölgesinde artmış trombosit tüketimine bağlı olduğu öne sürülmüştür. Tedavide kullanılan hastalık modifiye edici ve anti-TNF ajanlar ile OTH normal değerlere doğru artış göstermektedir (131, 132). Önemli olarak, OTH'nin inflamatuvar belirteçlerle ve hastalık ciddiyeti ile olan bu ilişkisi; kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansına bağlıdır. Yapılan başka bir çalışmada ise kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine sahip hastalardan sadece hiperlipidemik olanlar çalışma dışı bırakıldığında; hasta grubunda kontrol grubuna göre OTH'nin anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir (133).

Kısacık ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; AS'de yüksek hastalık aktivitesi ile düşük OTH'nin ilişkili olduğu bildirilmiştir (134). Başka bir çalışmada ise aktif AS hastalarında OTH'de artış gözlenmiş ve anti-inflamatuvar tedavi ile OTH'de azalma saptanmıştır (135). Psöriazis ve özellikle de psöriatik artrit (PsA)

hastalarında yapılan araştırmalarda da benzer şekilde hastalık aktivitesi ile korele olarak OTH'de artış olduğu bildirilmiştir (136, 137). RA ve AS hastalarında hastalık aktivitesi ile OTH ilişkisinin değerlendirildiği bu araştırmaların sonucu birbirleri ile çelişmektedir. Örneklemler farklılıklarından kaynaklanıyor olması muhtemeldir.

Otoinflamatuvar bir hastalık olan AAA'da yapılan bir çalışmada atak sırasında OTH'nin düşük olduğu saptanırken ($p=0.00$), başka bir çalışmada da yüksek olduğu gözlenmiştir, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.34$) (138, 139).

Vaskülitlerle karakterize ve venöz trombozun sık eşlik ettiği bir hastalık olan Behçet hastalığında yapılan araştırmalarda ise OTH artışının venöz tromboza eşlik ettiği, ancak hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir ($p=0.34$) (140, 141).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Ekim 2011 ile Haziran 2012 tarihleri arasında yürütüldü. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı kliniği, polikliniği ve Multidisipliner Behçet Hastalığı Polikliniği'nde takip edilen 380 Behçet hasta değerlendirildi. Dışlama kriterleri ile hastalar elendikten sonra 200 Behçet hastası çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya, yeni tanı konmuş veya daha önceden BH tanısı almış hastalar alındı.

Başka bir sistemik inflamatuvar veya otoimmün hastalık, hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, antiagregan kullanımı, antikoagülan kullanımı, karaciğer ve böbrek yetmezliği, iki kattan daha fazla aminotransferaz yüksekliği, hematolojik hastalık, akut veya kronik enfeksiyon, antihiperlipidemik kullanımı, antihipertansif kullanımı, malignite tanısı mevcut olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Behçet hastalarının Multidisipliner Behçet Hastalığı Polikliniği arşivinde olan dosyaları ve hastane bilgi işlem sisteminde kayıtlı hastalık verileri incelendi. Hastaların poliklinik başvuruları sırasında mevcut olan semptomları, muayene bulguları, ilaç kullanımları, sistemik tutulumları, yapılan radyolojik tetkikler değerlendirildi.

Hastaların poliklinik değerlendirmesi sırasında yapılan fizik muayene, sistem sorgusu değerlendirmeleri ile; oral ülser, genital ülser, aktif üveit, aktif artrit, akut trombofilit, akut derin ven trombozu bulgularının en az iki tanesi varlığında hastalar aktif hastalık grubuna, bu bulgular mevcut değil veya sadece oral ülser mevcut ise inaktif hastalık grubuna dahil edildi.

Hastalardan rutin kontrol amaçlı olarak alınan kan örnekleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda değerlendirildi. Ortalama trombosit hacmi değerlendirmesi için Beckman-Coulter LH 780 tam kan sayım cihazı ile tam kan numuneleri analiz edildi. Bu cihazda elektriksel impedans yöntemi kullanılmaktadır.

Kan numunelerinden değerlendirilen ESR, CRP, lökosit sayısı, trombosit sayısı ve OTH kaydedildi.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi için SPSS 15 programı kullanıldı. Dağılımın normalliğine bakıldı. Dağılımı normal olan değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama \pm standart sapma, dağılımı normal olmayanların ise ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Grup sayısı iki olduğunda normal dağılıma uyan değişkenler için t testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki incelenirken Spearman korelasyon sabitleri kullanıldı. Hasta gruplarındaki kategorik değişkenler arasındaki farklılık ki-kare (χ^2) testi ile araştırıldı. OTH değerinin gruplar arasında ayırıcı özelliğinin olup olmadığının değerlendirilmesi amacı ile ROC eğrisi analizi yapıldı. Hastalık aktivitesinde etkili olan bağımsız faktörlerin değerlendirilmesi amacıyla, lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tüm verilerde istatistiksel anlamlılık kriteri olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu 1990 sınıflandırma kriterlerine uygun 200 hasta (123 kadın/77 erkek) alındı.

Hastalar aktif hasta (grup 1) ve inaktif hasta (grup 2) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Grup 1’de 100 ve Grup 2’de 100 hasta mevcut idi.

Hasta gruplarına cinsiyet dağılımları açısından bakıldığında, grup 1’de kadın hasta oranı %48 (n=59), erkek hasta oranı %53,2 (n=41) idi. Grup 2’de ise kadın hasta oranı %52 (n=64), erkek hasta oranı %46,8 (n=36) idi. Hasta gruplarında cinsiyet dağılımı açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.467).

Hasta gruplarında yaş dağılımına bakıldığında, grup 1’de ortalama yaş 37,5 (min: 18-maks: 66) yıl, grup 2’de ortalama yaş 41,5 (min: 21-maks: 64) yıl idi. Hasta grupları yaş dağılımı açısından karşılaştırıldığında ise, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.008). Aktif hastaların daha genç yaşta olduğu görüldü.

Hastalara ait demografik veriler tablo 4.1’de özetlenmiştir.

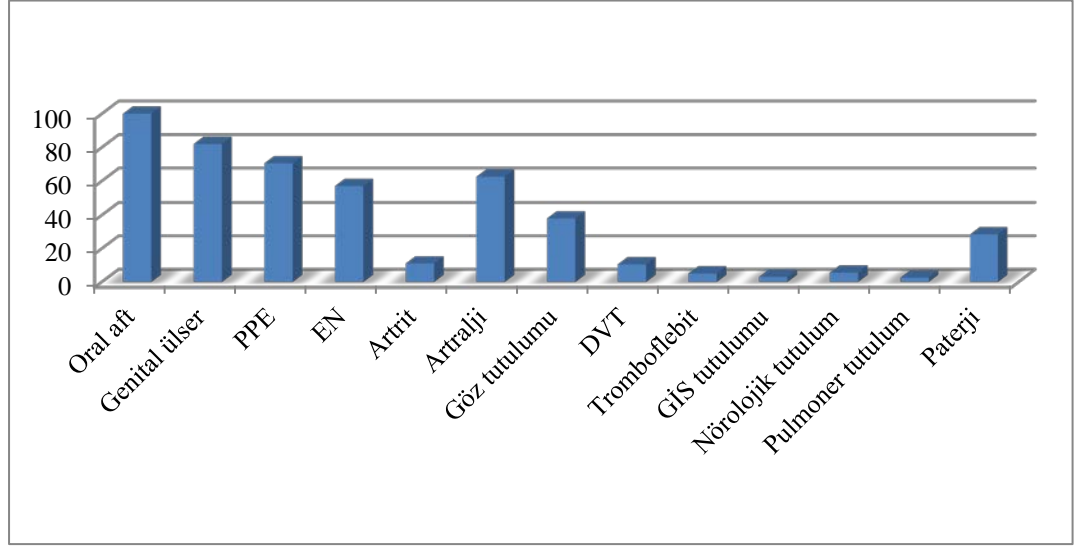
Tablo 4.1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

	Grup 1 (Aktif hastalar)	Grup 2 (İnaktif hastalar)	p değeri
Cinsiyet (E/K)	n= 41/59	n=36/64	p=0.467
Yaş (ort±ss) yıl	37,79±10,867	42,15±11,296	p<0.008
Ortanca (min-maks) yıl	37,50 (18-66)	41,50 (21-64)	

Tüm hastalarda sistem tutulumlarına bakıldığında, tüm hastalarda oral aft mevcut idi. %82’sinde genital ülser, %70,5’inde papülopüstüler lezyon, %57’sinde eritema nodosum, %10’unda artrit, %62,5’inde artralji, , %38’inde göz tutulumu, %10,5’inde DVT öyküsü, %5’inde tromboflebit öyküsü, %3’ünde GIS tutulumu,

%5,5'inde nörolojik sistem tutulumu, %2,5'inde pulmoner tutulum, %28,5'inde paterji testi pozitifliği mevcut idi.

Hastalığa ait sistem tutulumları şekil 4.1'de özetlenmiştir.



Şekil 4.1. Hastalık tutulum özellikleri

Hastalık aktivitesi ile ESR, CRP, lökosit sayısı ve trombosit sayısı arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

İnaktif hastalarda ESR ortanca değeri: 11,00 (min:2-maks: 35) mm/sa; aktif hastalarda ESR ortanca değeri: 20,50 (min:2-maks:103) mm/sa idi. Hastalık aktivitesi ile ESR değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0.001$).

İnaktif hastalarda CRP ortanca değeri: 1,365 (min:0,742-maks:14,4) pg/ml; aktif hastalarda CRP ortanca değeri: 4,70 (min:0,742-maks:150) pg/ml idi. Hastalık aktivitesi ile CRP değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0.001$).

İnaktif hastalarda lökosit sayısı ortanca değeri: 7100 (min:4000-maks:12900) /mm³; aktif hastalarda lökosit sayısı ortanca değeri: 7700 (min:4600-maks:15700) /mm³ idi. Lökosit sayısı ortanca değeri normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte; hastalık aktivitesi ile lökosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0.001$).

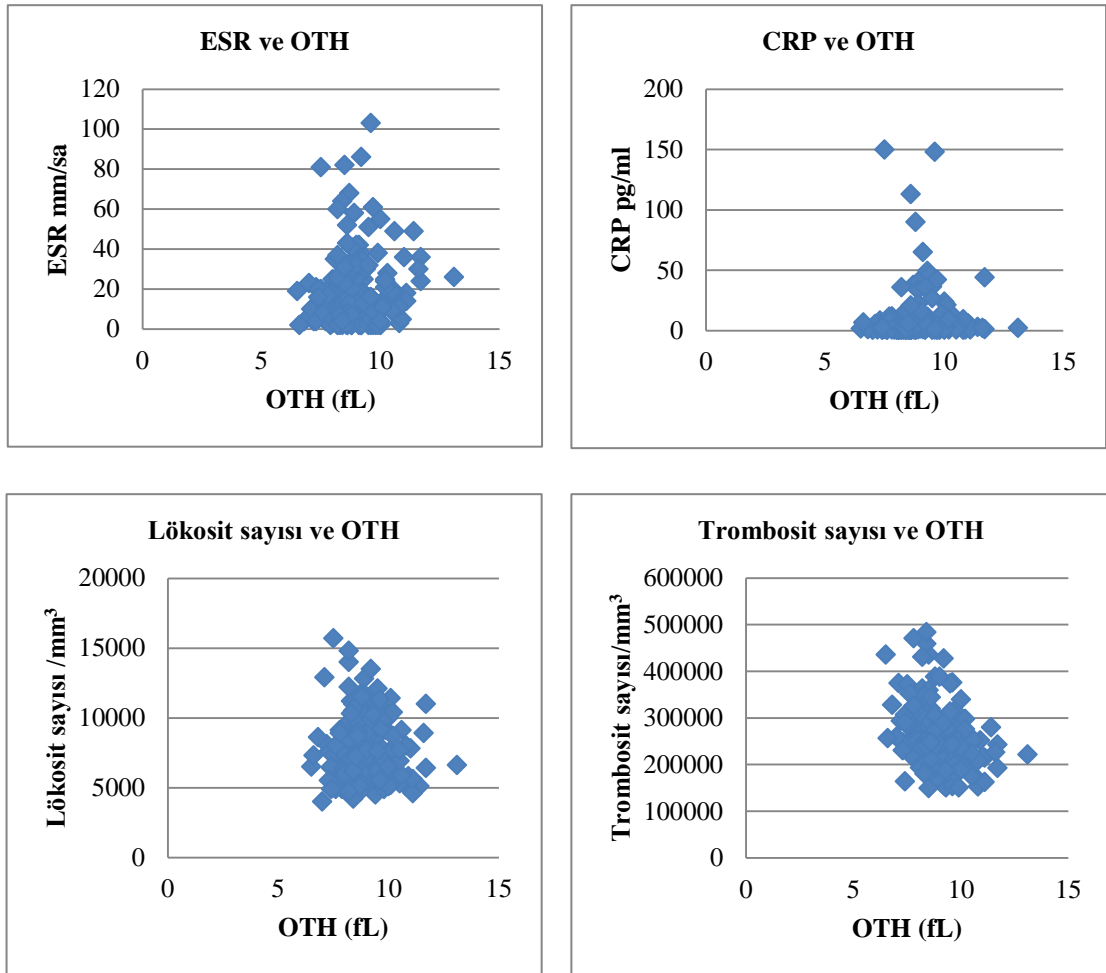
İnaktif hastalarda trombosit sayısı ortanca değeri: 257000 (minimum:153000-maksimum:471000) /mm³; aktif hastalarda trombosit sayısı ortanca değeri: 240000 (min:150000-maks:484000) /mm³ idi. Trombosit sayısı ortanca değeri normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte; hastalık aktivitesi ile trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (p=0.001). Aktif hastalık varlığında trombosit sayısının daha düşük olduğu gözlemlendi.

Hastalık aktivitesi ile OTH arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi. İnaktif hastalarda OTH ortanca değeri: 8,3 (min:6,5-maks:10,8) fL; aktif hastalarda OTH ortanca değeri: 9,2 (min:7,5-maks:13,1) fL idi. Hastalık aktivitesi ile OTH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (p<0.001). ROC analizine göre ayırıcı özellik taşıdığı için; OTH için sınır değer (cut-off) $\geq 8,45$ fL olarak belirlendi (sensitivite %92, spesifite %55).

Tablo 4.2. Hastalık aktivitesi ile ESR, CRP, lökosit sayısı, trombosit sayısı, OTH arasındaki ilişki

	Grup 1(Aktif hasta)	Grup 2 (İnaktif hasta)	p değeri
ESR			
Ortalama\pmss	25,34 \pm 20,362	11,43 \pm 7,680	p<0.001
Ortanca(min-maks)	20,50 (2-103)	11,00 (2-35)	
CRP			
Ortalama\pmss	14,49 \pm 26,67	2,44 \pm 2,61	p<0.001
Ortanca(min-maks)	4,70 (0,74-150)	1,36 (0,74-14,4)	
Lökosit sayısı			
Ortalama\pmss	8251,1 \pm 2281,1	7252,00 \pm 1865,12	p=0.001
Ortanca(min-maks)	7700,00 (4600-15700)	7100,00 (4000-12900)	
Trombosit sayısı			
Ortalama\pmss	249850,00 \pm 70670,29	260142,04 \pm 66199,41	p=0.001
Ortanca(min-maks)	240000,00 (150000-484000)	257000 (153000-471000)	
OTH			
Ortalama\pmss	9,43 \pm 0,94	8,41 \pm 0,78	p<0.001
Ortanca(min-maks)	9,20 (7,50-13,10)	8,3 (6,50-10,80)	

Hastalarda ESR, CRP, lökosit sayısı ve trombosit sayısı ile OTH arasında korelasyon ilişkisi değerlendirildi. Buna göre OTH ile ESR ve lökosit sayısı arasında korelasyon ilişkisi saptanmadı. OTH ile ESR değerlendirildiğinde $p=0,164$, OTH ile lökosit sayısı değerlendirildiğinde $p=0,943$ saptandı. OTH ile CRP ve trombosit sayısı arasında ise korelasyon ilişkisi saptandı. OTH ile CRP arasında korelasyon analizi yapıldığında $p<0.001$ ($r=0,251$), OTH ile trombosit sayısı arasında korelasyon analizi yapıldığında $p<0.001$ ($r= -0,369$) saptandı. Buna göre OTH ile CRP arasında pozitif korelasyon saptanırken, OTH ile trombosit sayısı arasında negatif korelasyon saptandı.



Şekil 4.2. OTH ile ESR, CRP, lökosit sayısı ve trombosit sayısı ilişkisi

Tablo 4.3. OTH ile ESR, CRP, lökosit sayısı, trombosit sayısı arasında korelasyon analizi

	p değeri	r değeri
ESR	p>0.05	r=0.099
CRP	p<0.001	r=0.251
Lökosit sayısı	p>0.05	r=0.005
Trombosit sayısı	p<0.001	r= -0.369

Hastalık aktivitesinden bağımsız olarak tüm hastalarda tromboz öyküsü ile OTH karşılaştırıldı. Tromboz öyküsü olanlarda ortanca OTH: 8,8 (min:8,2-maks:10,5) fL; tromboz öyküsü olmayanlarda ortanca OTH: 8,8 (min:6,5-maks:13,1) fL idi. Tromboz öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında OTH açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,117).

Tablo 4.4. Tromboz- OTH ilişkisi

OTH	Tromboz (+) n=30	Tromboz (-) n=170	P değeri
Ortalama ± ss	9,12±0,712	8,89±1,04	
Ortanca (min-maks)	8,8 (8,2-10,5)	8,8 (6,5-13,1)	p=0.117

Grup 1'deki hastalarda (aktif hastalar) tromboz öyküsüne göre OTH karşılaştırıldığında, tromboz öyküsü olanlarda ortanca OTH: 9,35(min:8,2-maks:10,5) fL, tromboz öyküsü olmayanlarda ortanca OTH: 9,20 (min:7,5-maks:13,1) fL idi. Grup 1'deki hastalar arasında tromboz öyküsü olanlar ile olmayanlar OTH açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptanmadı (p=0,553). Grup 2'deki hastalarda (inaktif hastalar) tromboz öyküsüne göre OTH karşılaştırıldığında, tromboz öyküsü olanlarda ortalama OTH: 8,75 (min:8,2-maks:10,1) fL, tromboz öyküsü olmayanlarda ortalama OTH: 8,30 (min:6,5-maks:10,8) fL idi. Grup 2'deki hastalar arasında tromboz öyküsü olanlar ile olmayanlar OTH açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.024).

Tablo 4.5. Aktif-inaktif hastalarda tromboz OTH-ilişkisi

OTH	Grup 1 (n=100)		Grup 2 (n=100)	
	Tromboz (+) n=18	Tromboz (-) n=82	Tromboz (+) n=12	Tromboz (-) n=88
Ortalama± ss	9,27±0,69	9,47±0,99	8,90±0,71	8,35±0,77
Ortanca(min-maks)	9,35 (8,2-10,5)	9,20 (7,5-13,1)	8,75 (8,2-10,1)	8,30 (6,5-10,8)
	p=0.553		p<0.05	

Göz tutulumu öyküsü olan ve olmayan hastalar OTH açısından karşılaştırıldı. Göz tutulumu öyküsü olan hastalarda ortalama OTH: 8,6 (min:6,6-maks:11,4) fL ve göz tutulumu olmayan hastalarda ortalama OTH: 8,85 (min:6,5-maks:13,1) fL saptandı. Gruplar arasında OTH açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,820).

Tablo 4.6. Üveit öyküsü-OTH ilişkisi

OTH	Üveit öyküsü (+) (n=76)	Üveit öyküsü (-) (n=124)
Ortalama± ss	8,82±0,96	8,99±1,02
Ortanca (min-maks)	8,6 (6,6-11,4)	8,85 (6,5-13,1)
	p=0.820	

Behçet hastalığına bağlı artrit öyküsü olan ve olmayan hastalar OTH açısından karşılaştırıldı. Artrit öyküsü olan hastalarda ortalama OTH: 9,55 (min:7,9-maks:10,8) ve artrit öyküsü olmayan hastalarda ortalama OTH: 8,80 (6,5-13,1) saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.019).

Tablo 4.7. Artrit öyküsü-OTH ilişkisi

OTH	Artrit öyküsü (+) (n=22)	Artrit öyküsü (-) (n=177)
Ortalama ± ss	9,35±0,88	8,88±1,00
Ortalama (min-maks)	9,55 (7,9-10,8)	8,80 (6,5-13,1)
	p=0.019	

Lojistik regresyon analizi yapıldığında; eritema nodosum, papülopüstüler lezyon, ESR, CRP, OTH ve oral aftın hastalık aktivitesini belirlemede bağımsız faktörler olduğu görüldü.

Tablo 4.8. Lojistik regresyon analizi sonuçları

	p değeri	Odds oranı	%95 Güven aralığı (CI)
Eritema nodosum	0.000	32,690	5,793-184,461
PPE	0.000	29,887	7,706-115,911
Sedimentasyon	0.000	1,129	1,059-1,204
CRP	0.038	1,154	1,008-1,321
OTH	0.000	10,228	4,107-25,473
Oral aft	0.057	3,111	0,966-10,021

5. TARTIŞMA

Behçet hastalığı ilk kez 1937 yılında, dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan oral ve genital aftöz ülserler ve hipopiyonlu üveit semptomları ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Bu semptomların yanısıra artrit, cilt lezyonları, vaskülopati, enteropati ve SSS tutulumu hastalığın sistemik inflamatuvar özelliğini ortaya koymaktadır. Akdenizden Uzakdoğuya kadar uzanan tarihi İpek Yolu boyunca olan ülkelerde sık görülmektedir. Hastalığın nedeni halen bilinmemektedir. Hastalık patogenezinin anlaşılmasında geçmiş yıllara göre anlamlı ilerlemeler kaydedilmişse de tam olarak çözülmüş değildir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde enfeksiyöz ajanların, çevresel faktörlerin, anormal immünolojik yanıtın hastalık gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. BH tanısı klinik bulgulara dayanmaktadır.

Hastalık nüks ve iyileşmelerle, zamanla yoğunluğu genellikle azalarak seyretmekte ve genç hastalarda daha aktif seyir ile ağır tutulumlara yol açabilmektedir. Yaptığımız bu araştırmada aktif hastaların daha genç yaşta olması bu bilgiyi doğrular nitelikte idi ($p<0.008$).

Behçet hastalığının özgül bir laboratuvar inceleme bulgusu bulunmamaktadır. Bu yüzden dikkatli bir öykü alınması ve ayrıntılı yapılmış sistemik muayene bulguları oldukça önemlidir. Behçet hastalığında, hastalık aktivasyonu ile ilişkili de özgün bir laboratuvar belirteci yoktur. Yine de hastaların tümünde olmasa da, aktivasyon ile ilişkili bazı laboratuvar anormallikleri saptanabilmektedir.

Aktif hastalık; klinik inflamatuvar belirti-bulgular ve laboratuvar verileri ile tanımlanabilir. Sistemik muayene bulgularından; üveit, eritema nodosum, tromboflebit, genital ülser, aktif artrit, intestinal ülserler, progressif nörolojik tutulum, progressif vasküler tutulum, epidididimit, laboratuvar verilerinden; CRP artışı, anormal BOS bulguları, anormal endoskopik bulgular hastalık aktivitesini tanımlamada kullanılabilir.

Yaptığımız çalışmada ESR ve CRP ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, aktif hastalık varlığında ESR ve CRP'nin daha yüksek olduğu saptandı (sırası ile $p<0.001$ ve $p<0.001$). Genel olarak inflamasyon yanıtının tetiklendiği durumlarda arttığı bilinen akut faz proteinlerinden ESR ve CRP'nin

linik hastalık aktivitesi varlığında yüksek saptanması beklenebilir bir bulguydu. Hastalık aktivitesi varlığında lökosit sayısının daha yüksek olduğu gözlenirken; ortanca trombosit sayıları normal aralıkta olmakla birlikte, aktif hastalık varlığında trombosit sayısının daha düşük olduğu gözlendi ($p=0.001$ ve $p=0.001$).

Hastalarda ESR, CRP, lökosit sayısı ve trombosit sayısı ile OTH arasında korelasyon ilişkisi değerlendirildiğinde; ESR ve lökosit sayısı ile OTH arasında korelasyon ilişkisi saptanmadı. Bununla birlikte; OTH ile CRP değeri arasında pozitif korelasyon saptanırken, OTH ile trombosit sayısı arasında negatif korelasyon saptandı (sırası ile $p<0.001$, $r = 0.251$ ve $p<0.001$, $r= -0.369$). OTH ile trombosit sayısı arasındaki negatif korelasyon ilişkisi, daha önceki çalışmalarda gösterilmiş bir ilişkidir (105). Bu ilişki, inflamatuvar hastalıklarda sıklıkla gözlenmektedir. İnflamatuvar hastalıklarda artmış trombosit üretimi ile dolaşan trombosit sayısı arttırılmakta; oldukça reaktif ve iri trombositlerin hızla tüketildikleri inflamasyon bölgesine yönlendiği düşünülmektedir.

RA, AS, inflamatuvar barsak hastalıkları, AAA gibi inflamatuvar hastalıklarda, hastalık aktivitesi ile OTH'nin ilişkilendirilmiş olması; kolay elde edilebilir olan bu laboratuvar bulgusunun BH'de, hastalık aktivitesinde öngörü değeri olup olmadığı sorusunu gündeme getirmiştir. Bu araştırmada BH klinik aktivitesi ile OTH arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Daha önce iki araştırmada, BH'de OTH ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (140, 141).

Karabudak ve arkadaşlarının 2008'de yaptığı çalışmada, 58 Behçet hastası ve 30 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu karşılaştırılmış; Behçet hastalarında OTH daha yüksek gözlenmekle birlikte, istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. Hastalık aktivitesi ile OTH arasında ilişki saptanmamıştır (140).

Açıkgöz ve arkadaşlarının 2010'da yaptığı araştırmada ise; 60 Behçet hastası ve 40 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu karşılaştırılmış, Behçet hastalarındaki OTH yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Aynı çalışmada, Behçet hastaları trombozu olan ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldığında, trombozu olan hastalarda OTH daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Ancak aktif hastalar ile inaktif hastalar karşılaştırıldığında OTH açısından anlamlı farklılık

saptanmamıştır (p=0,601) (155). Bu araştırmada, Behçet hastalarda daha yüksek OTH saptanmasının; trombosit agregasyon eğiliminde artışa işaret ettiği ve bunu destekler nitelikte tromboz öyküsü olan hastalarda olmayanlara göre OTH'nin yüksek olduğu öne sürölmüştür (141). Bu çalışmadaki örnekleme sayısının az olması kısıtlılıklarından biridir.

Behçet hastalarında yaptığımız bu araştırmada; OTH'nin inflamatuvar bir belirteç olarak, hastalık aktivitesini öngörmede rolü olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlandı. Araştırmanın sonucuna göre; hastalık aktivitesi ile OTH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (p<0.001). ROC analizine göre ayırıcı özellik taşıdığı için; OTH için sınır değer (cut-off) $\geq 8,45$ fLolarak belirlendi (sensitivite %92, spesifite %55). OTH'nin klinik hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak yüksek saptanması, vaskülitik karakteri nedeniyle endotel hasarının eşlik ettiği BH'de, trombosit aktivasyonunu yansıtırabilir.

İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda yapılan bir çalışmada; aktif ülseratif kolitte ve aktif Crohn hastalığında OTH'nin inaktif hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada trombopozezi düzenleyen temel faktör olan TPO düzeylerine bakılmış ve OTH ile korelasyon gösterilememiştir. Daha önce yapılan bir çalışmada da TPO'nun OTH'den etkilenmediği bildirilmiştir (102). OTH'deki düşüklüğün; inflamasyona bağlı olarak trombopozezin düzenlenmesinde bir defekten kaynaklandığı ve trombosit hacmini belirlemede sadece trombopoetin rolü olmadığđı öne sürölmüştür.

Crohn hastalarında 2006 yılında yapılan bir araştırmada düşük OTH'nin klinik aktivitenin bağımsız bir laboratuvar göstergesi olduğu öne sürölmüş, ancak trombosit sayısı, CRP ve Crohn hastalığı aktivite indeksi; aktivite göstergesi olarak daha üstün bulunmuştur (128).

Yüksel ve arkadaşlarının 2009'da yaptığđı bir araştırmada ülseratif kolitli hastalarda kontrol grubuna göre ve aktif ülseratif kolitli hastalarda inaktif hastalara göre anlamlı olarak daha düşük OTH saptanmıştır, OTH'nin hastalık aktivitesini sedimantasyon, CRP ve lökosit sayısına göre daha iyi yansıttığđı öne sürölmüştür (130). Bu araştırmada ayrıca hastalığın barsak dışı tutulumları olan üveit ve artrit varlığında, OTH'nin düşük olduğu gözlenmiştir. Yaptığımız bu çalışmada; bu

veriden yola çıkarak göz ve eklem tutulumu varlığına göre OTH değışikliği mevcut olup olmadığı değerlendirildi. Göz tutulumu öyküsü olan ve olmayan hastalar OTH açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.82$). Behçet hastalığına bağlı artrit öyküsü olan ve olmayan hastalar OTH açısından karşılaştırıldığında ise artrit öyküsü olan hastalarda OTH değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0.019$). Ancak bu bulgu; Yüksel ve arkadaşlarının çalışmalarındaki gibi, bizim değerlendirmemizde de, hastalık aktivitesinin etkisi göz ardı edilerek elde edildiğinden, genellenebilir bir bulgu gibi görünmemektedir.

Kayahan ve arkadaşları tarafından 2007'de yapılan bir araştırmada; ülseratif kolitli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre düşük retiküle trombosit düzeyleri saptanmıştır (142). Yüksek RNA içeriğine sahip olduğu bilinen retiküle trombositler; kemik iliğinden yeni sentezlenen trombositlerdir. Aynı araştırmada hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük OTH düzeyleri saptanmış ve sistemik inflamatuvar yanıtın trombopoezi etkileyerek düşük OTH ve düşük retiküle trombosit düzeylerine neden olduğu öne sürölmüştür (142).

RA ve AS hastalarında yapılan araştırmalarda OTH değeri birbirleri ile çelişkili görünmektedir. Kısacık ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı araştırmada; tedavi başlanmadan önce RA ve AS hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük OTH değeri gözlenmiştir ($p<0.001$ ve $p<0.001$). Tedavi sonrası ikinci ayda hastalar tekrar değerlendirildiğinde RA ve AS hastalarının OTH değeri, ilk değerlendirmeye göre anlamlı artış gözlenmiştir ($p<0.001$ ve $p<0.001$). Hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak ise sadece AS hastalarında tedaviden sonraki ikinci ayda OTH ile Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) skoru arasında negatif korelasyon ilişkisi gösterilebilmiştir. Romatoid artrit hastalarında OTH ile Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis (DAS28) skoru arasında ilişki gösterilememiştir (134). Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı; dışlama kriteri alınmamış olmasıdır. Dolayısıyla hastaların eğer mevcut ise kardiyovasküler risk faktörlerinin OTH değeri karışıklık yaratmış olması muhtemeldir. Diğer önemli bir kısıtlılık ise hastaların tedavi sonrası sekizinci haftada değerlendirilmiş olmalarıdır. Bu süre megakaryosit regölasyonundaki değerliklerin periferik kanda gözlenebilmesi için yeterli bir süre olmayabilir.

Yazıcı ve arkadaşlarının 2009 yılında AS hastalarında yaptığı bir araştırmada, tedaviden önce AS hastaları ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu karşılaştırıldığında; hastaların OTH değerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Altı aylık tedavi sonrasında ise (konvansiyonel tedavi ve anti-TNF tedavisi); OTH değerinde anlamlı düşme gözlenmiştir. Ayrıca OTH'nin BASDAI skoru ile değerlendirilen hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (135).

Yine Yazıcı ve arkadaşlarının RA hastalarında yaptığı başka bir araştırmada; tedaviden önce RA hastaları ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu karşılaştırıldığında; hastaların OTH değerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Altı aylık tedavi sonrasında ise (konvansiyonel tedavi ve anti-TNF tedavisi); OTH değerinde anlamlı düşme gözlenmiştir. Ayrıca OTH'nin DAS28 skoru ile değerlendirilen hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Böylece OTH'nin hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde uygun bir laboratuvar bulgusu olduğu öne sürülmüştür. Bu çalışmada en önemli kısıtlılık ise; hasta dışlama kriterlerinde sadece dislipidemi, böbrek ve karaciğer yetmezliğinin kabul edilmiş olmasıdır (134).

Nitekim Gasparyan ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada; OTH değeri, RA hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış ($p<0.001$), hasta grubunda hipertansif olan hastalarda OTH değeri daha yüksek saptanmıştır ($p=0.003$). Bu yüksekliğin de artmış kardiyovasküler risk göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (132). Dolayısıyla Yazıcı ve arkadaşlarının RA hastalarında yaptığı bu çalışmada, hasta grubunda eşlik eden kardiyovasküler risk faktörlerinin OTH değerinde artışa neden olmuş olması ve sonuçlarda karışıklık yarattığı düşünülebilir.

Otoinflamatuvar bir hastalık olan AAA hastalarında da OTH değerlendirilmiştir. BH, bazı yazarlarca otoinflamatuvar bir hastalık olarak anıldığından, yine otoinflamatuvar bir hastalık olan AAA'daki bulgulara benzer OTH sonuçları elde edilip edilemeyeceği ve genellenebilir bir bulguya ulaşıp ulaşılamayacağı da amaçlarımız arasındaydı.

Çoban ve arkadaşlarının 2008'de yaptığı bir araştırmada, OTH artışının kardiyovasküler hastalık riski ile birliktelik gösterdiğine dair yapılan çalışmalardan

yola çıkmıştır. AAA hastalarında artmış ateroskleroz riski öne sürülerek, bu hastalarda OTH değerlendirilmiştir. Ataksız dönemde olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış; hastalarda OTH daha yüksek saptanmıştır ($p=0.001$). OTH değerinin, kolşisin tedavisi ile negatif ($p=0.017$), tedavide gecikme süresi ile pozitif ($p=0.001$) ilişki gösterdiği gözlenmiştir. Bu araştırmada OTH artışının sebebi ile ilgili yorum yapılmamış, ateroskleroz riskini gösterdiği öne sürülmüştür (143).

Abanönü ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı bir araştırmada; AAA hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda OTH ile beta-Tg düzeylerine bakılmıştır. Beta-Tg; aktif trombositlerden salınmakta ve in vivo olarak trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu araştırmanın sonucunda; hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında OTH değerleri açısından fark gözlenmemiş, beta-Tg düzeyleri ise kontrol grubunda daha yüksek saptanmıştır ($p=0.03$). Buna gerekçe olarak ise kolşisin kullanımının trombosit fonksiyonları üzerinde etkisinin olabileceği öne sürülmüştür (144). Çoban ve arkadaşlarının yaptığı araştırma bu öngörüğü desteklese de; kolşisin kullanımının OTH üzerinde etkisinin değerlendirildiği diğer bazı çalışmalarda; aralarında ilişki gösterilememiştir (139, 145).

Makay ve arkadaşları ayrıca AAA atağı sırasında, ataksız döneme kıyasla daha düşük OTH gözlendiğini bildirmişlerdir ($p=0.00$) (139). Aksine, Arıca ve arkadaşlarının 2011'de yaptıkları araştırmada AAA hastalarında atak sırasında ve ataksız dönemde OTH karşılaştırılmış, atak sırasında daha yüksek OTH gözlenmiş, ancak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.34$). Bu araştırmada atak sırasında ve ataksız dönemde olan tüm hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında ise; hasta grubunda OTH kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$)(145). Her iki çalışmada da hasta dışlama kriterlerinin olmaması, sonuçların etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

İnflamasyonda görev alan bir sitokin olan IL-6 ile daha önce yapılan araştırmalarda, TPO üzerinden etki ederek, sekonder trombositozda rol aldığı ve malignitesi olan hastalarda yapılan bir çalışmada da; trombosit sayısında artış ile birlikte, OTH'de düşmeye yol açtığı gözlenmiştir (146, 147). Çeşitli çalışmalarda AAA atağı sırasında IL-6'nın yüksek olduğu saptanmıştır. Arıca ve arkadaşları; atak

sırasındaki IL-6 artışının OTH'yi etkilediğini öne sürmüşlerdir. Ancak ataksız dönemdeki hastalarda da OTH'nin kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış olması, IL-6 dışında başka faktörlerin de OTH'yi etkiliyor olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak bu otoinflamatuvar hastalıkta henüz bilinmeyen mekanizmalarla OTH düzenlenmesini etkileyen faktörler olabileceğinin yanısıra; AAA hastalarında OTH değeri aktiviteden ziyade, ateroskleroz risk artışını gösteriyor olabilir.

Canpolat ve arkadaşlarının 2009'da yaptığı bir araştırmada, eklem tutulumu olan 48, eklem tutulumu olmayan 58 psöriazis hastası ve 95 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu değerlendirilmiştir. Tüm psöriazis hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda OTH'nin daha yüksek olduğu (sırası ile $8,7 \pm 0,9$ fL ile $7,3 \pm 0,9$ fL ve $p < 0.001$); ayrıca artriti olan hastalarda olmayan hastalara göre OTH'nin daha yüksek olduğu (sırası ile $9,5 \pm 0,8$ fL ile $8,0 \pm 0,7$ fL ve $p < 0.001$) saptanmıştır. Hastalık ciddiyetini belirlemede kullanılan bir skorlama yöntemi olan 'psoriasis area and severity index score (PASI) ile OTH arasında pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir ($p < 0.001$, $r = 0.735$). Psöriazis hastalarında inflamasyonun OTH ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (137).

Bahsedilen bu hastalıklarda; OTH'nin hastalık aktivitesi ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar, çeşitli kısıtlılıklarına rağmen bu alanda yapılacak çalışmalara ışık tutacaktır. OTH'nin inflamasyon ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi için, diğer inflamatuvar hastalıklarda yapılacak prospektif çalışmalar ve OTH'yi düzenleyen diğer muhtemel mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Aterotromboz ile VTE'de ortak patofizyolojik mekanizmalar olduğu son dönemde bildirilmektedir (148, 149, 150). Endotel hasarını takiben, subendotelyal doku, dolaşımdaki kan hücreleri ile doğrudan temas etmektedir. Dolaşımdaki trombositler aktive olmakta, subendotelyal doku ile temaslarını takiben agregasyon göstermekte ve içeriğindeki vazoaktif maddelerin salınımı gerçekleşmektedir. Böylece fibrin oluşumu ile agregasyon artmaktadır ve trombotik oklüzyon gelişimi ile sonuçlanmaktadır. Yavaş akım ve stazın olduğu alanlardaki venöz trombusun ise eritrosit ve fibrinden daha zengin olduğu gözlenmektedir (151). Nitekim;

trombositlerin DVT patogenezinde önemli rol oynadığını destekler şekilde, asetilsalisilik asit kullanımının venöz tromboz oluşumunu azaltmada etkin olduğu gözlenmiştir, yakın zamanda yapılan çift kör bir araştırma ile de bu gözlem desteklenmiştir (152, 153).

Bu verilerden yola çıkarak DVT’de trombosit aktivite göstergesi olarak addedilen OTH açısından fark olup olmadığı çeşitli araştırmalarda değerlendirilmiştir. Çay ve arkadaşlarının 2012’de yaptığı bir araştırmada, akut, subakut ve kronik DVT saptanan hasta grubunda kontrol grubuna göre OTH’nin daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırası ile $8,6\pm 1,3$ ile $7,9\pm 0,5$ ve $p<0,001$). Ancak bu çalışmada hastaların kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin OTH üzerine etkisi değerlendirilmemiştir (123).

Gülcan ve arkadaşlarının 2012’de yaptığı bir araştırmada ise hasta dışlama kriterleri, OTH’yi etkilediği bilinen faktörleri içerir şekilde alınmıştır. Akut DVT saptanan olgularda kontrol grubuna göre anlamlı OTH artışı gözlenmiştir (sırası ile $8,6\pm 0,8$ ile $7,7\pm 0,9$ ve $p<0,001$) (185). 2010’da Norveç’te yürütülen bir araştırmada; tetikleyici herhangi bir faktör olmaksızın, yüksek OTH’nin VTE için risk göstergesi olduğu belirtilmiştir (122).

Yaptığımız çalışmada, BH’de vasküler tutulumun bir şekli olan venöz tromboz ile OTH arasında bir ilişki olup olmadığının değerlendirilmesi amacı ile, hastalar aktif ve inaktif olmak üzere iki gruba ayrıldıktan sonra, venöz tromboz öyküsü olan ve olmayan hastalar subgruplara ayrıldı. Aktif hastalar içerisinde tromboz öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında OTH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken, inaktif hastalar içerisinde tromboz öyküsü olanlar ve olmayanlar arasında, trombotik hastalar lehine anlamlı OTH artışı saptandı ($p=0,024$).

Gülcan ve arkadaşlarının yaptığı araştırma sadece akut DVT hastalarını, Çay ve arkadaşlarının yaptığı araştırma ise akut, subakut ve kronik DVT hastalarını içermekteydi. Bizim araştırmamızda da Çay ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde tüm DVT hastaları alındığından; OTH’nin bu hastalarda tromboz eğilimini akut dönemden bağımsız yansıttığı söylenebilir. Dolayısıyla bu veri yüksek riskli hastaların tanınmasında yardımcı olabilir. Geniş hasta grubu ile prospektif

araştırmaların yapılması, DVT öncesinde OTH'nin böylesi bir öngöründe bulunup bulunamayacağını anlamakta yardımcı olacaktır. Çalışmamızda aktif hasta grubunda OTH'nin tromboz öyküsü olan hastalar ile olmayanlar arasında farklı olmaması; klinik hastalık aktivitesi varlığında OTH'nin zaten yüksek saptanması ile ilişkili olabilir. Nitekim hastalık aktivitesi de dışlanarak inaktif hastalar içerisinde yapılan değerlendirmede OTH farklılığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0.024).

BH'yi diğer vaskülitlerden ayıran önemli bir yönü trombozların sık gözlenmesidir. Daha önceki yapılan çalışmalardan elde edilen verilerle OTH'nin trombotik risk belirleyicisi olduğu öne sürülmektedir (154, 155). Behçet hastalarında da bu alanda yapılacak prospektif araştırmalar sayesinde; hayatı tehdit edici olabilen venöz trombozların sıklığının azaltılması amacı ile, hastaların risk durumuna göre profilaktik olarak antiagregan önerilmesi önümüzdeki yıllarda gündeme gelebilir.

BH'de, hastalık boyunca akut inflamasyon atakları nedeniyle heterojen bir şekilde değişik organlarda tekrarlayıcı vaskülitik tutulumlar oluşabilmektedir. Bu hastalarda hastalık aktivitesini tanımlamak güçtür. Çünkü hastalık ataklar ve remisyonlarla seyretmekte, tüm hastalık bulgularını yansıtan bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Ayrıca hastalık belirtilerinin şiddetini açıklayan standart bir form eksikliği vardır. Üstelik yeni tanı kriterleri geliştirilmeye çalışılmakta ve bu durumda tanı güçlükleri yaşanabilmektedir.

Sonuç olarak, araştırmamızın amacı Behçet hastalığında OTH'nin inflamatuvar bir belirteç olarak, hastalık aktivitesinde belirleyici rolü olup olmadığını değerlendirmektir. Elde edilen bulgularla aktif hastalık varlığında; akut inflamasyona eşlik edebilen ESR, CRP, lökosit sayısında artış saptanmasının yanısıra OTH'de de anlamlı artış olduğu saptandı. Ayrıca normal aralıkta olmakla birlikte, aktif hastalık varlığında trombosit sayısının aktif hastalarda daha düşük olduğu gözlemlendi ve OTH ile trombosit sayısı arasında negatif korelasyon ilişkisi saptandı. Bu sonuç daha önceki çalışmalar ile uyumludur. İnflamatuvar hastalıklarda artmış trombosit üretimi ile dolaşan trombosit sayısının arttırıldığı, ancak oldukça reaktif ve iri olan bu trombositlerin hızla tüketildikleri inflamasyon bölgesine yönlendiği düşünülmektedir (105).

Günümüzde üzerinde oldukça durulan bir parametre olan OTH'nin kardiyovasküler risk faktörlerine eşlik ettiği, akut koroner sendromlarda prognostik değer taşıdığı ve iskemik serebrovasküler olaylarda hastalık ciddiyetine paralel olarak artış gösterdiği bildirilmiştir (125, 126).

Sonuç olarak; çeşitli hastalıklarda rolü araştırılan OTH değeri, vasküler komplikasyonlarla seyreden Behçet hastalığında yaptığımız bu çalışmada; hem hastalık aktivitesi, hem de inaktif dönemde tromboz riski ile ilişkili olarak yüksek saptanmıştır. Daha fazla sayıda hasta içeren örneklem ile prospektif araştırmalar yapılması ve OTH düzenlenmesinde rol oynayan faktörler üzerinde durulması, hastalık aktivitesinin erken saptanması, gerekli önlemlerin alınması ve tedavinin yönlendirilmesine yardımcı olacaktır.

ÖZET

BEHÇET HASTALIĞINDA İNFLAMATUAR BİR MARKER OLARAK ORTALAMA TROMBOSİT VOLÜMÜNÜN (OTH) ROLÜ

Günümüzde üzerinde oldukça durulan bir laboratuvar parametresi olan ortalama trombosit hacmi (OTH)'nin kardiyovasküler risk faktörlerine eşlik ettiği, akut koroner sendromlarda prognostik değer taşıdığı ve iskemik serebrovasküler olaylarda hastalık ciddiyetine paralel olarak artış gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca Romatoid artrit, ankilozan spondilit, inflamatuvar barsak hastalıkları, Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) gibi inflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivitesi ile OTH'nin ilişkilendirilmiş olması; kolay elde edilebilir olan bu laboratuvar bulgusunun Behçet hastalığında, hastalık aktivitesinde öngörü değeri olup olmadığı sorusunu gündeme getirmiştir. Daha önce iki çalışmada, Behçet hastalığında OTH ile hastalık aktivitesi ilişkisi değerlendirilmiş ve hastalık aktivitesi ile OTH arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak bu çalışmalarda hasta sayısının azlığı, kısıtlılıklarından biridir.

Bu çalışmada daha fazla sayıda hasta ile; Behçet hastalığı klinik aktivitesi ile OTH arasındaki ilişki değerlendirildi. Çalışmaya 200 hasta dahil edildi. Hastalar değerlendirildikleri sıradaki klinik ve fizik muayene bulguları ile aktif ve inaktif hastalık olarak 2 gruba ayrıldı. Hastalardan alınan tam kan örneğindeki OTH parametresi değerlendirildi.

Araştırmanın sonucunda OTH değeri, aktif hasta grubunda, inaktif hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Ayrıca inaktif hasta grubunda tromboz öyküsü olan hastalarda, olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Sonuç olarak; çeşitli hastalıklarda rolü araştırılan OTH değeri, vasküler komplikasyonlarla seyreden Behçet hastalığında yaptığımız bu çalışmada; hem hastalık aktivitesi, hem de inaktif dönemde tromboz riski ile ilişkili olarak yüksek saptanmıştır. Daha fazla sayıda hasta içeren örneklem ile prospektif araştırmalar yapılması ve OTH düzenlenmesinde rol oynayan faktörler üzerinde durulması, hastalık aktivitesinin erken saptanması, gerekli önlemlerin alınması ve tedavinin yönlendirilmesine yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, ortalama trombosit hacmi, hastalık aktivitesi

SUMMARY
THE ROLE OF MEAN PLATELET VOLUME (MPV) AS AN
INFLAMMATORY MARKER IN BEHCET'S DISEASE

MPV is emphasized on nowadays, which is a laboratory parameter derived from platelet indices is associated with cardiovascular risk factors, has prognostic value in acute coronary syndromes and have been reported to have increased in parallel with the severity of the disease in ischemic cerebrovascular events. In addition, since disease activity in inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, inflammatory bowel disease and familial Mediterranean fever (FMF) have been associated with MPV, which can be obtained easily, this laboratory finding in Behçet's disease, has raised the question of whether it has predictive value in disease activity. In two previous researches, the relationship between disease activity in Behçet's disease with MPV has been evaluated and no correlation has been found. However, the small number of patients in these studies was one of the limitations.

In this study, the relationship between Behçet's disease and MPV were assessed for clinical activity with a greater number of patients. 200 patients were included in the study. Patients were divided into 2 groups of active and inactive disease, according to clinical and physical examination findings. Patients' MPV parameters were evaluated in the whole blood sample.

As a result of the study, the median MPV in the active patient group was significantly higher than in inactive patient group. In addition, in the inactive patient group, median MPV was significantly higher in patients with a history of thrombosis compared to those who do not have a thrombosis history.

In conclusion, the role of MPV values have been investigated in various diseases; we investigated the role of MPV in Behçet's disease which has vascular complications, we found that MPV was significantly associated with disease activity, as well as greater risk of thrombosis in the inactive disease period.

Prospective studies with a greater number of patients and to focus on the factors that play a role in the regulation of MPV is needed for the early detection of disease activity and to take the necessary precautions and to direct treatment.

Key words: Behcet's disease, mean platelet volume, disease activity

KAYNAKLAR

1. Tsuyoshi S, Mitsuhiro T, Noboru S et al: Behcet disease. N Engl J Med, 1999; 341(17):1284-1291.
2. Yazıcı H: Behcet's Disease. Klippel J H. Eds Rheumatology, 2 Ed. London: Mosby. 1998;26: 1-6.
3. Dilşen N: Behçet Hastalığı tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2: 62-65.
4. International Study Group for Behcet's Disease: Criteria for diagnosis of Behcet's disease. Lancet 1990;335:1078-80.
5. Behcet Disease. Lancet 1989; 1: 761-762.
6. Akman A, Alpsoy E: Behçet Hastalığı: Etyopatogeneizde güncel bilgiler. Türkderm 2009;43 Özel Sayı 2:32-8.
7. Doğanavşargil E, Keser G: Behçet Hastalığı. Klinik Romatoloji (Derleyenler) Gümüşiş G, Doğanavşargil E, Ege Üniveristesi Yayınları, Deniz matbaası, 1999;423-439.
8. Tüzün Y, Yurdakul S, Mat C et al: Epidemiology of Behcet's syndrome in Turkey. Int J Dermatol 1996;35:618-20.
9. James DG: Silk route disease. Postgrad Med J 1986;62:151-3.
10. Verity DH, Marr JE, Ohno S et al: Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: Historical and geographical perspectives. Tissue Antigens 1999;54:213-220.
11. Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P: Silivri Fener köyü yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içerisinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi 1981;12:509-14.
12. Yurdakul S, Günaydın İ, Tüzün Y: The prevalance of Behcet's syndrome in rural area in Northern Turkey. J Rheumatol 1988;15:820-2.
13. İdil A, Gürler A, Boyvat A et al: The prevalance of Behcet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. Ophtalmic Epidemiol 2002;9:325-31.
14. Kaneko F, Nakamura K, Sato M: Epidemiology and Behcet's disease in Asian countries and Japan. Adv Med Biol 2003;528:25-9.
15. Al-Rawi ZS, Neda AH: Prevalance of Behcet's disease among Iraqis. Adv Exp Biol 2003;528:37-41.

16. Altenburg A, Papoutsis N, Orawa H et al: Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades-Behcet disease in Germany –current pathogenetic concepts and therapeutic possibilities. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4:49-64.
17. Saylan T, Mat C, Fresko İ, Melikoğlu M: Behcet's Disease In The Middle East Clinic in Dermatology 1999;17: 209-222.
18. Yazıcı H, Chamberlain MA, Tüzün Y et al: A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behcet's disease. *J Rheum Dis* 1984;43:74-75.
19. Meltem Ö: Behçet Hastalığı: Epidemiyoloji. *Türkderm* 2009;43 Özel Sayı 2:28-31
20. Gül A, İnanç M, Öcal L, Aral O et al: Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000;59:622-625.
21. Mizuki N, Inoko H, Ando H et al: Behcet's disease associated with one of the HLA-B51 subantigens, HLA-B*5101. *Am J Ophtalmol.* 1993; 116:406-9.
22. İmirzalıoğlu N, Dursun A, Taştan B et al: MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behcet's disease. *Scand J Rheumatol* 2005;34:56-8.
23. Atagündüz P, Ergun T, Direskeneli H: MEFV mutations are increased in Behcet's disease and are associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:35-7.
24. Ergun T, İnce U, Ekşioğlu-Demiralp E et al: HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:904-909.
25. Mizushima Y, Dumonde DC, van der Zee R et al: Heat shock protein peptides reactive in patients with Behcet's disease are uveitogenic in Lewis rats. *Clin Exp Immunol* 1994;97:226-31.
26. Lehner T, Mitchell E, Bergmeier L et al: The role of gamma delta T cells in generating antiviral factors and beta-chemokines in protection against mucosal simian immunodeficiency virus infection. *Eur J Immunol* 2000;30: 2245-56.
27. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F et al: Cytokine profile in Behcet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2002;31:205-10.

28. Alpsyoy E, Kodelja V, Goerd S et al: Serum of patients with Behcet's disease induces classical (pro-inflammatory) activation of human macrophages in vitro. *Dermatology* 2003;206:225-32
29. Sakane T: New perspective in Behcet's disease. *Int Rev Immunol* 1997;14:89-96.
30. Rizzi R, Bruno S, Dammacco R: Behcet's disease: An immune-mediated vasculitis involving vessels of all sizes. *Int J Clin Lab Res* 1997;27:225-32.
31. Kiraz S, Ertenli I, Öztürk MA et al: Pathological haemostasis and "prothrombotic state" in Behcet's disease. *Thromb Res* 2002;105:125-33.
32. Bacanlı A, Sallakci N, Yavuzer U et al: Toll-like receptor2 Arg753Gln gene polymorphism in Turkish patients with Behcet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:699-701.
33. Gül A: Behcet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2005; 4(1): 81-3.
34. Direskeneli H: Autoimmunity vs autoinflammation in Behcet's disease: do we oversimplify a complex disorder? *Rheumatology (Oxford)*, 2006; 45: 1461-5.
35. McGonagle D, McDermott M: A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 3(8): 1242-8.
36. Dinc A, Bayir A, Simsek I et al: The proportional Venn diagram of Behcet's disease-related manifestations among young adult men in Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:S86.
37. Lee S. Diagnostic criteria of Behcet's disease; Problems and suggestions. *Yonsei Med J* 1997; 38 (6): 365-369.
38. O'Duffy JD: Suggested criteria for diagnosis of Behcet's disease (abstract). *J Rheumatol* 1974; 1(Suppl 1):18.
39. Ekmekci P, Boyvat A, Özdemir E et al: Is long term observation of patients with recurrent aphthous stomatitis necessary? Clinical follow-up of 1238 cases. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:127-30.
40. Alpsyoy E, Dönmez L, Önder M et al: Clinical features and natural course of Behcet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol*. 2007;157:901-6.

41. Boyvat A: Behçet Hastalığında Deri ve Mukoza Belirtileri. *Türkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 42-7.
42. Gürler A, Boyvat A, Tursen U: Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997;38:423-7.
43. Alpsoy E, Donmez L, Onder M et al: Clinical features and natural course of Behcet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol.* 2007;157:901-6.
44. Chun SI, Su WP, Lee S, Rogers RS 3rd: Erythema nodosum-like lesions in Behcet's syndrome: a histopathologic study of 30 cases. *J Cutan Pathol* 1989;16:259-65.
45. Demirkesen C, Tüzüner N, Mat C et al: Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behcet syndrome. *Am J Clin Pathol.* 2001; 116:341-6.
46. Tunç R, Keyman E, Melikoğlu M et al: Target organ associations in Turkish patients with Behcet's disease: a cross sectional study by exploratory factor analysis. *J Rheumatol* 2002;29:2393-6.
47. Cho KH, Shin KS, Sohn SJ et al: Behcet's disease with Sweet's syndrome-like presentation- a report of six cases. *Clin Exp Dermatol* 1989;14:20-4.
48. Karadoğan SK, Başkan EB, Alkan G et al: Generalized Sweet syndrome lesions associated with Behcet disease: a true association or simply co-morbidity? *Am J Clin Dermatol* 2009;10:331-5.
49. Lee MS, Barnetson RS: Sweet's syndrome associated with Behcet's disease. *Australas J Dermatol* 1996;37:99-101.
50. Singh G, Sethi A, Okade R et al: Bullous pyoderma gangrenosum: a presentation of childhood Behcet's disease. *Int J Dermatol* 2005; 44:257-8.
51. Cantini F, Salvarani C, Nicoli L et al: Behcet's disease with unusual cutaneous lesions. *J Rheumatol* 1998;25:2469-72.
52. Chang HK, Cheon KS: The clinical significance of a pathergy reaction in patients with Behcet's disease. *J Korean Med Sci* 2002;17:371-4.
53. Özarmağan G, Saylan T, Azizlerli G et al: Re-evaluation of the pathergy test in Behcet's disease. *Acta Derm Venereol* 1991;71:75-6.

54. Dilşen N, Konice M, Aral O et al: Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behcet's disease: confirmed specificity but decreased sensitivity with sharp needles. *Ann Rheum Dis* 1993;52:823-5.
55. Lee ES, Bang D, Lee S: Dermatologic Manifestation of Behcet's Disease. *Yonsei Med J* 1997;38:380-9.
56. Hatemi I, Hatemi G, Celik AF et al: Frequency of pathergy phenomenon and other features of Behcet's syndrome among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:91-5.
57. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R et al: Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophtalmol* 2004;138(3): 373-80
58. Özyazgan Y: Behçet Hastalığında Göz Tutulumu. *Türkderm* 2009;43 Özel Sayı 2:48-53.
59. Siva A, Kantarci O, Saip S et al: Behcet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol* 2001;248:95-103.
60. Serdaroglu P, Yazici H, Ozdemir C et al: Neurologic involvement in Behcet's Syndrome. A prospective study. *Arch Neurol* 1989;46:265-9.
61. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N et al: The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2203;82:60-76.
62. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B: Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999;122:2171-81.
63. Yeşilot N, Bahar S, Yılmaz S: Cerebral venous thrombosis in Behcet's disease compared to those associated with other etiologies. *J Neurol* 2009;256:1134-42.
64. Aykutlu E, Baykan B, Akman-Demir G et al: Headache in Behcet's disease. *Cephalalgia* 2006;26:180-6.
65. Saip S, Siva A, Altıntaş A et al: Headache 2005;45:911-9.
66. Yurdakul S, Yazıcı H, Tüzün Y et al: The arthritis of Behcet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1983;42:505-15.
67. Kim HA, Choi K W, Song YW: Artropathy in Behcet's disease. *Scand J Rheum* 1997;26:125-9.

68. Benamour S, Zerouol B, Alaoui FZ: Joints manifestations in Behcet's disease: a review of 340 cases. *Rev Rheum* 1998;65:299-307.
69. Dilşen N, Koniçe M, Aral O: Why Behcet's disease should be accepted as a seronegative arthritis. In: Lehner T, Barnes CD, editors. *Recent advances in Behçet's disease*. London: Royal Society of Medicine Services 1986:281-4.
70. Calamia K, Schimer M, Melikoğlu M: Major vessel involvement in Behcet disease. *Current Opinion in Rheuma* 2005;17:1-8.
71. Uğurlu S, Melikoğlu M, Taşçılar K ve ark: Behçet hastalığında büyük damar tutulumu: retrospektif çalışma. 9. Ulusal Romatoloji Kongresi, pp; 2008.
72. Yazıcı H, Fresko I, Yurdakul S: Behcet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat Clin Prac* 2007;3:148-55.
73. Can M, Direskeneli H: Behçet Hastalığında Kas, İskelet Sistemi ve Damar Tutulumu. *Türkderm* 2009;43 Özel Sayı 2:54-60.
74. Hamuryudan V, Er H, Tanverdi M: Prognosis of pulmoner arterial aneurysms in Behcet's disease . *Am J Med* 2004.
75. Hughes JP, Stovin PGI: Segmental pulmonary artery aneurysms with peripheral venous thrombosis. *Br J Chest* 1959;53:19-27.
76. Chae EJ, Do KH, Seo JB et al: Radiologic and clinical findings of Behcet's disease: Comprehensive review of multisystemic involvement. *Radiographics* 2008;28:e31.
77. Yurdakul S, Tüzüner N, Yurdakul I et al: Gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:208-10.
78. Catherine M Dowling: Colonic perforation in Behcet syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14(42): 6578-80.
79. Örmeci N: Behçet Hastalığında Gastrointestinal Sistem. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2011, 64(Ek 3): 59-62.
80. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I et al: Renal Behcet's disease: a cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31:317.
81. Uzun O, Erkan L, Akpolat et al: Pulmonary involvement in Behcet's disease. *Respiration* 2008; 75:310.
82. Uzun O, Akpolat T, Erkan L: Pulmonary vasculitis in Behcet disease: a cumulative analysis. *Chest* 2005; 127:2243.

83. Tada Y, Koarada S, Haruta Y et al: The association of Behcet's disease with myelodysplastic syndrome in Japan: a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24:S115.
84. Arimura K, Arima N, Matsushita K et al: High incidence of morphological myelodysplasia and apoptotic bone marrow cells in Behcet's disease. *J Clin Immunol* 2007; 27:145.
85. Katsantonis J, Adler Y, Orfanos C E et al: Adamantiades-Behcet's disease: serum IL-8 is a more reliable marker for disease activity than C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *Dermatology*, 2000; 201: 37-39.
86. Türsen Ü: Behçet Hastalığında Aktivite Belirteçleri. *Türkderm* 2009;43 Özel Sayı 2: 74-86.
87. Önder M, Gürer MA: The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereal* 2001;15: 126-136.
88. Davatchi F: Epidemiology of Behcet's disease in middle East and Asia. 8th International conference on Behcet's disease. Reggio Emilia: Prex srl, 1998; 42.
89. Orem A, Değer O, Memiş O et al: Lp (a) lipoprotein levels as a predictor of risk for thrombotic events in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 1995; 54(9): 726-729.
90. Köse O: Behçet Hastalığında Tanı ve Ayırıcı Tanı. *Türkderm* 2009;43 Özel Sayı 2:87-91.
91. Briggs C, Harrison P, Machin SJ: Continuing developments with the automated platelet count. *Int J Lab Haematol* 2007;29:1-15.
92. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:157-61.
93. Mangalpally KK, Siqueiros-Garcia A, Vaduganathan M et al: Platelet activation patterns in platelet size sub-populations: differential responses to aspirin invitro. *J Thromb Thrombolysis* 2010;30:251-62
94. Debili N, Masse JM, Katz A et al: Effects of the recombinant hematopoietic growth factors interleukin-3, interleukin-6, stem cell factor, and leukemia inhibitory factor on the megakaryocytic differentiation of CD34⁺ cells. *Blood* 1993;82:84-95.

95. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG et al: Platelet size as a determinant of platelet function. *J Lab Clin Med* 1983;101:205-13.
96. Jakubowski JA, Adler B, Thompson CB et al: Influence of platelet volume on the ability of prostacyclin to inhibit platelet aggregation and the release reaction. *J Lab Clin Med* 1985;105:271-6.
97. Briggs C, Harrison P, Machin SJ: Continuing developments with the automated platelet count. *Int J Lab Hematol* 2007;29:77-91.
98. Bath PM: The routine measurement of platelet size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost* 1993;70:687-90.
99. Zandecki M, Genevieve F, Gerard J et al: Spurious counts and spurious results on haematology analysers: a review. Part I:platelets. *Int J Lab Hematol*. 2007;29:4-20.
100. Kaito K, Otsubo H, Usui N et al: Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2005;128:698-2.
101. Kaushansky K: The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest* 2005; 115: 3339-47.
102. Butkiewicz AM, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V et al: Platelet count, mean platelet volume and thrombocytopoietic indices in healthy women and men. *Thromb Res* 2006; 118: 199-204.
103. Miyazaki H, Kato T: Thrombopoietin: biology and clinical potentials. *Int J Hematol* 1999; 70: 216-25.
104. Thompson CB: From precursor to product: how do megakaryocytes produce platelets? *Prog Clin Biol Res* 1986; 215: 361-71.
105. Thompson CB, Jakubowski JA: The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. *Blood* 1988; 72: 1-8.
106. Schwertz H, Köster S, Kahr WH et al: Anucleate platelets generate progeny. *Blood* 2010; 115: 3801-9.
107. Yilmaz MB, Saricam E, Biyikoglu SF et al: Mean platelet volume and exercise stress test. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 17: 115-20.

108. Bakovic D, Pivac N, Eterovic D et al: Changes in platelet size and spleen volume in response to selective and non-selective betaadrenoceptor blockade in hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009; 36: 441-6.
109. Inanc T, Kaya MG, Yarlioglues M et al: The mean platelet volume in patients with non-dipper hypertension compared to dippers and normotensives. *Blood Press* 2010; 19: 81-5.
110. Kaya MG, Yarlioglues M, Gunebakmaz O et al: Platelet activation and inflammatory response in patients with non-dipper hypertension. *Atherosclerosis* 2010; 209: 278-82.
111. Boos CJ, Beevers GD, Lip GY: Assessment of platelet activation indices using the ADVIATM 120 amongst 'high-risk' patients with hypertension. *Ann Med* 2007; 39: 72-8.
112. Scuteri A, Cacciafesta M, de Propris AM et al: Platelet size and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients over 50 years of age. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 874-6.
113. Nadar SK, Blann AD, Kamath S et al: Platelet indexes in relation to target organ damage in high-risk hypertensive patients: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 415-22.
114. Coban E, Adanir H, Bilgin D: The association of mean platelet volume levels with hypertensive retinopathy. *Platelets* 2008; 19:115-8.
115. Yazici M, Kaya A, Kaya Y et al: Lifestyle modification decreases the mean platelet volume in prehypertensive patients. *Platelets* 2009; 20: 58-63.
116. Nadar S, Blann AD, Lip GY: Platelet morphology and plasma indices of platelet activation in essential hypertension: effects of amlodipine-based antihypertensive therapy. *Ann Med* 2004; 36:552-7.
117. Celik T, Yuksel UC, Iyisoy A et al: Effects of nebivolol on platelet activation in hypertensive patients: a comparative study with metoprolol. *Int J Cardiol* 2007; 116: 206-11.
118. Schäfer A, Bauersachs J: Endothelial dysfunction, impaired endogenous platelet inhibition and platelet activation in diabetes and atherosclerosis. *Curr Vasc Pharmacol* 2008; 6: 52-60.

119. Inui Y, Suehiro T, Kumon Y et al: Platelet volume and urinary prostanoid metabolites in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 1994; 1: 108-12.
120. Coban E, Bostan F, Ozdogan M: The mean platelet volume in subjects with impaired fasting glucose. *Platelets* 2006; 17: 67-9.
121. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G et al: The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 981-2.
122. Gülcan M, Varol E, Etili M et al: Mean platelet volume is increased in patients with deep vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:427-30.
123. Çay N, İpek A, Gümüş M et al: Platelet Activity Indices in patients With Deep Vein Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:206-10.
124. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njolstad I et al: Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the TromsØ study. *J Thromb Haemost* 2010;8:157-62.
125. Chu SG, Becker RC, Berger PB et al: Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:148-56.
126. Bath P, Algert C, Chapman N et al: PROGRESS Collaborative Group. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004; 35: 622-6.
127. Järemo P, Sandberg-Gertzen H: Platelet density and size in inflammatory bowel disease. *Thromb Haemost* 1996; 75: 560-1.
128. Doua T, Bures J, Rejchrt S et al: Mean platelet volume (MPV) in Crohn's disease patients. *Cas Lek Cesk* 2006; 145: 870-3.
129. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A et al: Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 776-81.
130. Yüksel O, Helvacı K, Başar O et al: An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets* 2009; 20: 277-81.
131. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U et al: Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 291-4.

132. Gasparyan AY, Sandoo A, Stavropoulos-Kalinoglou A et al: Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1125-9.
133. Yazici S, Yazici M, Erer B et al: The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets* 2010; 21: 122-5.
134. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U et al: Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 291-4.
135. Yazici S, Yazici M, Erer B et al: The platelet functions in patients with ankylosing spondylitis: anti-TNF-alpha therapy decreases the mean platelet volume and platelet mass. *Platelets* 2010; 21: 126-31.
136. Karabudak O, Ulusoy RE, Eripci AA et al: Inflammation and hypercoagulable state in adult psoriatic men. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 337-40.
137. Canpolat F, Akpınar H, Eskiöğlü F: Mean platelet volume in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 325-8.
138. Yüksel S, Ayvazyan L, Gasparyan AY: Familial Mediterranean Fever as an emerging clinical model of atherogenesis associated with low-grade inflammation. *Open Cardiovasc Med J* 2010; 4: 51-6.
139. Makay B, Türkyılmaz Z, Unsal E: Mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2009; 28:975-8.
140. Karabudak O, Nalbant S, Sahan B et al: Mean platelet volume in Behcet's disease. *Akt Rheumatol* 2008; 33: 217-220.
141. Açıkgöz N, Karıncaoğlu Y, Ermis N et al: Increased mean platelet volume in Behcet's disease with thrombotic tendency. *Tohoku J Exp Med* 2010; 221: 119-23.
142. Kayahan H, Akarsu M, Özcan MA et al: Reticulated platelet levels in patients with ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1429-35.
143. Çoban E, Adanır H: Platelet activation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Platelets* 2008;19(6):405-408.

144. Abanönü GB, Daskin A, Akdogan MF et al: Mean platelet volume and β -thromboglobulin levels in familial mediterranean fever: Effect of colchicine use? *Eur J Intern Med* 2012.
145. Arica S, Ozer C, Arica V et al: Evaluation of the mean platelet volume in children with Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int*. Published online 16 November 2011.
146. Kaser A, Brandacher G, Steurer W et al: Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood* 1998;2720-25.
147. Van Gameren MM, Willemsse PH, Mulder NH et al: Effects of recombinant human interleukin-6 in cancer patients: a phase I-II study. *Blood* 1984;1434-41.
148. Ageno W, Becattini C, Brighton T et al: Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008;117(1):93-102.
149. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A et al: An association between atherosclerosis venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;348(15):1435-1441.
150. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P et al: A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2005;26(1):77-83.
151. Chiang TM, Woo-Raspberry V, Cole F: Role of platelet endothelial form of nitric oxide synthase in collagen-platelet interaction: regulation by phosphorylation. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1592(2): 169-74.
152. Clagett GP, Schneider P, Rosoff CB et al: The influence of aspirin on postoperative kinetics and venous thrombosis. *Surgery* 1975;77(1):61-74.
153. Becattini C, Agnelli G, Schenone A et al: Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012; 366-1959-1967.
154. Colkesen Y, Muderrisoglu H: The role of mean platelet volume in predicting thrombotic events. *Clin Chem Lab Med* 2012;50(4):631-34.
155. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP et al: Mean platelet volume: A link between thrombosis and inflammation? *Current Pharmaceutical Design* 2011;17:47-58.