



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

**BEHÇET HASTALARINDA ADAMTS-13 METALLOPROTEAZ VE VON
WILLEBRAND FAKTÖR DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ İLE
İLİŞKİSİ VAR MI?**

UZMANLIK TEZİ

DR. MERVE ERKEK TÜFEK

**DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ UĞUR KARASU**

DENİZLİ – 2020



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

**BEHÇET HASTALARINDA ADAMTS-13 METALLOPROTEAZ VE VON
WILLEBRAND FAKTÖR DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ İLE
İLİŞKİSİ VAR MI?**

UZMANLIK TEZİ

DR. MERVE ERKEK TÜFEK

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ UĞUR KARASU

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 20.04.2019 tarih ve 2019TIPF004 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2020

ONAY SAYFASI

Dr. Öğr. Üyesi Uğur KARASU danışmanlığında Dr. Merve ERKEK TÜFEK tarafından yapılan ‘Behçet Hastalarında ADAMTS-13 Metalloproteaz ve Von Willebrand Faktör Düzeylerinin Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi Var mı?’ başlıklı tez çalışması 27.02.2020 tarihinde yapılan tez sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucunda jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu doğrularım.

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum Dr. Öğr. Üyesi Uğur Karasu hocama, Prof. Dr. Veli Çobankara hocama ve tüm hocalarıma,

Beraber çalıştığımız dönemde her konuda destekte bulunan, deneyimleriyle beni aydınlatan, Dr. Öğr. Üyesi Aydın Demiray hocama, Uzm. Dr. Firdevs Ulutaş ve Uzm. Dr. Serdar Kaymaz'a

Tez çalışmamda yardımcı olan Tıbbi Biyoloji AD'den Prof. Dr. İbrahim Açıkbaş hocama,

İstatistik bilgilerinden yararlandığım ve hiçbir zaman güler yüzünü eksik etmeyen Yeşim Çimen'e ve Hande Şenol'a,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım, özellikle eş kıdemlerim Açelya Gökdeniz Yıldırım, Merve Batur ve Taliha Güçlü Kantar' a

Hayatım boyunca her konuda daima bana destek olan babam Sevgün Erkek, annem Ayşe Erkek ve kardeşim Çağrı Erkek'e,

Her şey için eşim Yunus Emre Tüfek ve güzel kızım Ece Tüfek'e

Sonsuz teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

SİMGELER ve KISALTMA DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Behçet Hastalığı	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Etiyopatogenez	3
2.3.1. Genetik Faktörler	3
2.3.2. Enfeksiyöz Etkenler	4
2.3.3. Isı Şok Proteinleri	4
2.3.4. Hücresel ve Humoral İmmünite.....	5
2.4. Tanı.....	5
2.5. Behçet Hastalığının Klinik Belirti ve Bulguları	7
2.5.1. Deri ve Mukoza Tutulumları	7
2.5.2. Göz Bulguları.....	9
2.5.3. Kas-İskelet Sistemi Bulguları	10
2.5.4. Gastrointestinal Sistem Bulguları	10
2.5.5. Genitoüriner Sistem Tutulumu	10
2.5.6. Nörolojik Tutulum	10
2.5.7. Vasküler Bulgular	11
2.6. Hemostaz	11
2.7. Pıhtılaşma Sistemi	12
2.7.1 İntrensek Pıhtılaşma Sistemi:.....	12
2.7.2 Ekstresek Pıhtılaşma Sistemi:	13
2.8. Von Willebrand Faktör (VWF), ADAMTS-13 ve Gen Polimorfizmi	14
2.9. Yaşam Kalitesi	17
3. MATERYAL VE METOD	20
3.1. VWF ve ADAM TS-13 Enzim Deneyi	20

3.2. ADAMS TS 13 Polimorfizm Çalışması	20
3.3. İstatistiksel Analiz	21
4. BULGULAR	22
4.1. Behçet Hastalarında Behçet Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği (BHYKÖ) ile Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi	24
4.2. Behçet Hastalarında Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BHAF) ile Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi	25
4.3. Behçet Hastalarında Behçet Sendromu Aktivite Skalası (BSAS) ile Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi	26
4.4. Behçet Hastalarında SF-36 ile Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi	27
4.5. ADAMTS-13 Değerlendirmesi	29
4.6. VWF Değerlendirmesi	31
4.7. Gen Polimorfizm Değerlendirmesi	33
5. TARTIŞMA	37
KAYNAKLAR	43

SİMGELER ve KISALTMA DİZİNİ

ADAMTS-13: A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13

BH: Behçet hastalığı

BHAF: Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu

BHYKÖ: Behçet Hastalarında Yaşam Kalitesi Ölçeğini

BSAS: Behçet Sendromu Aktivite Skalası

DVT: Derin ven trombozu

ISG: Uluslararası çalışma grubu

IŞP: Isı şok proteinleri

NBS: Nörobeçet sendromu

SF-36: Kısa form-36

SNP: Single nucleotide polymorphism

Th: T helper

TTP: Trombotik trombopenik purpura

VKİ: Vücut kitle indeksi

VWF: Von Willebrand Faktör

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) Behçet hastalığı tanı kriterleri (22).....	6
Tablo 2. Revize edilmiş Uluslararası Behçet hastalığı (ICBD) tanı kriterleri (26).	7
Tablo 3. Örneklem Grubumuzun Cinsiyet Ve Yaşa Göre Karşılaştırılması.	22
Tablo 4. Behçet hasta grubunun laboratuvar parametreleri.....	23
Tablo 5. Behçet Hasta Grubunun Organ Tutulumu Dağılımı	24
Tablo 6. Behçet Hasta Grubunda BHYKÖ Sonuçları.....	25
Tablo 7. Behçet Hasta Grubunda BHAF Sonuçları.....	26
Tablo 8. Behçet Hasta Grubunda BSAS Sonuçları	27
Tablo 9. Behçet Hasta Grubunda SF-36 FF Sonuçları	28
Tablo 10. Behçet Hasta Grubunda SF-36 Sonuçları	28
Tablo 11. Behçet Hasta Grubunda SF-36 Ağrı Sonuçları	28
Tablo 12. Behçet Hasta Grubunda SF-36 GSA Sonuçları	29
Tablo 13. Katılımcılarda ADAMTS-13 Değerleri	30
Tablo 14. Vasküler-Nonvasküler Behçet Hasta Grubunun ADAMTS-13.....	31
Tablo 15. Behçet Hasta Grubu Ve Kontrol Grubunun VWF Değerleri	31
Tablo 16. Behçet Hasta Grubunda Cinsiyete Göre VWF Değeri.....	32
Tablo 17. Vasküler-Nonvasküler Behçet Hasta Grubunun VWF Değeri	32
Tablo 18. Vasküler Behçet Hasta Grubunun Kadın-Erkek VWF Değeri	33
Tablo 19. Katılımcılarda Rs685523, Rs11575933 Polimorfizmleri.....	34
Tablo 20. Organ Tutulumuna Göre Rs685523, Rs11575933 Polimorfizmleri.	34
Tablo 21. ADAMTS -13 Sonuçlarına Göre Rs685523, Rs11575933 Polimorfizmleri	35
Tablo 22. Rs11575933 Polimorfizmi ile Behçet Hasta ve Kontrol Grubunun ADAMTS-13 Antijen, İnhibitör, Aktivite Sonuçları	35
Tablo 23. Rs685523 Polimorfizmi İle Behçet Hastalarında Vasküler Nonvasküler Gruplar Arasında ADAMTS-13 Antijen, İnhibitör, Aktivite Sonuçları	36
Tablo 24. Rs11575933 Polimorfizmi İle Vasküler Nonvasküler Gruplar Arasında ADAMTS-13 Antijen, İnhibitör, Aktivite	36

ÖZET

Amaç: Behçet hastalığı (BH) her çapta arter ve veni etkileyebilen sistemik vaskülitik bir hastalıktır. Vasküler tutulum daha sıklıkla venöz trombozlar olarak karşımıza çıkar. Tromboz mekanizmasında pek çok basamak yer almakta olup bunlardan biri VWF (Von Willebrand Faktör) ve ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13) arasındaki kombinasyonun bozulması sonucu trombus oluşabilmesidir. İşte bu ikili arasındaki dengenin bozulması hemostaz mekanizmasını etkilemektedir. Biz de bu çalışmamızda VWF ve ADAMTS-13 düzeylerinin BH'nin aktivitesi ve BH'de ortaya çıkan tromboz ile ilişkili olup olmadığını inceledik.

Materyal Metod: Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 02.08.2018 tarihli ve 60116787-020/51912 numaralı etik kurul onayı ile prospektif olarak yürütülmüştür. Klinik bulgular, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi laboratuvar tetkikleri, VWF, ADAMTS-13 antijen, inhibitör, aktivite, ADAMTS-13 gen polimorfizmi incelendi. VWF, ELİSA yöntemi (elabscience) ile incelendi. ADAMTS-13 antijeni, inhibitörü ve aktivitesi ELİSA yöntemiyle (technozym) incelendi. ADAMTS-13 gen polimorfizmi, DNA izolasyon kiti ile incelendi. Behçet hastalarına yaşam kalitesi ölçekleri uygulandı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen toplam 83 katılımcının 42'si BH tanılı hastalar, 41'i ise sağlıklı kontrol grubundan oluşmaktadır. Toplam yaş ortalaması 36,62 olan katılımcıların 48'i kadın (%57,8), 35'i erkek (%42,2) olarak belirlendi. Çalışmamızda Behçet tanılı olan 42 hastanın yaş ortalaması 37,73 olup bu hastaların 17'si (%40,5) kadın, 25'i (%59,5) erkek olarak belirlendi. Kontrol grubunda yer alan 41 hastanın yaş ortalaması 35,48 olarak belirlendi. Kontrol grubunda ise 31 kadın (%75,6), 10 erkek (%24,4) mevcut idi. Çalışmamızda yer alan BH'ların tamamında tanı anında oral aft mevcut iken beraberinde genital aft, göz tutulumu, cilt bulgusu veya paterji testi pozitifliği bulgularından en az iki tanesi oral afta eşlik etmekteydi. 17 hastada (%40,5) vasküler tutulum mevcuttu. Behçet hastalarına yaşam kalitesi ölçekleri

tarafımızca uygulanmış olup uygulanan bütün ölçekler cinsiyet, yaş, ESH, CRP ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

ADAMTS-13 antijeni, BH grubunda ortanca (ortanca 0.57 IU/mL), kontrol grubuna kıyasla daha düşük (ortanca 0.68 IU/mL) belirlenmiştir (p=0,004). ADAMTS-13 inhibitörü, BH grubunda ortanca 18,92 U/mL, kontrol grubunda ortanca 31,99 U/mL olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda daha yüksek inhibitör seviyesi mevcut olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,004). ADAMTS-13 aktivite (%) BH grubunda ortanca 116, kontrol grubunda 121 olarak belirlenmiştir. Behçet hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; hasta grubunda aktivite düşüklüğü mevcut olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,042). ADAMTS13 aktivite (%) için vasküler grupta ortanca 110, nonvasküler grupta ortanca 120 bulunmuştur. Behçet hastalarında vasküler olanlarda aktivite yüzdesi daha düşük çıkmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,012).

Behçet hasta grubunda VWF değerleri ortanca 18,71 (ng/ml), kontrol grubunda ise ortanca 10,96 (ng/ml) olarak belirlenmiştir. Behçet hastalarında VWF değeri önemli ölçüde yüksek çıkmıştır. Vasküler tutulumlu Behçet hastalarında VWF ortanca 18,46 (ng/ml), nonvasküler tutulumlu Behçet hastalarında 19,55 (ng/ml) olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=0,990).

ADAMTS13 rs685523 tek nükleotid gen polimorfizmi için yapılan çalışmada Behçet hastalarında 26 wild tip ve 16 het/mut, kontrol grubunda 20 wild tip ve 21 het/mut saptandı. İki grup arasında fark yoktu. ADAMTS13 rs11575933 tek nükleotid gen polimorfizmi üzerinde yapılan çalışmada Behçet hastalarında 26 wild tip ve 16 het/mut tipi, kontrol grubunda 40 wild tip 1 het/mut saptandı. Bu polimorfizmde mutasyonel form Behçet hastalarında anlamlı derecede yüksekti (0.000)

Tartışma: Çalışmamızda Behçet hastalarında sağlıklı gruba göre daha düşük ADAMTS-13 antijeni ve aktivitesi bulunmuşken, daha yüksek VWF düzeyleri bulunmuştur.

Bilindiği üzere VWF ADAMTS-13 tarafından parçalanır. Behçet hastalarında daha yüksek mutasyona uğramış ADAMTS-13 rs11575933 geni bulundu. Mutasyona uğramış ADAMTS-13 rs11575933 geni, ADAMTS-13'te aktivitenin düşük olmasına neden olabilir ve bu da VWF'nin parçalanmasını azaltabilir. VWF'nin daha küçük moleküllere parçalanmasının bozulması, Behçet hastalarında tromboza yol açan endotel hasarına neden olabilir.

Bu çalışma ile ADAMTS-13 Behçet hastalığında ilk kez bakılmıştır. Behçet hastalığı trombozun görüldüğü bir hastalık olup bizde bu çalışmamızda trombozun erken belirlenmesinde VWF ve ADAMTS-13'ün yol gösterici olabileceğini bazı noktalarda belirleyebildik. Bu nedenle ilerleyen dönemlerde çalışmamızın daha geniş örneklem grupları ile daha kapsamlı yapılacak olan araştırmalar ile bulgularımız karşılaştırılarak Behçet hastalığında trombozun tanısında ve tedavisine yeni yaklaşımlara yol gösterici olacağını kanaatindeyiz. Ayrıca kronik hastalık demek yaşam kalitesinin düşük olması demek olmadığını biz bu çalışmamızda göstermiş olduk. Behçet hastalığı kronik bir hastalık olmasına rağmen eğer hastaların takipleri düzenli yapılabilir hastalar remisyonda seyredebilirse veya en azından verilen tedavilerle hastaların şikayetlerinde azalmayı sağlayabilirsek hastaların yaşam kaliteleri bir o kadar daha iyi olacaktır.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı; ADAMTS-13; VWF; Tromboz.

ABSTRACT

Behcet's Disease is a systemic vasculitic disease that can affect arteries and veins of any diameter. Vascular involvement is more often encountered as venous thrombosis. There are many steps in the mechanism of thrombosis, one of which is the disruption of the combination between VWF (Von Willebrand Factor) and ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13). The disruption of the balance between these two affects the mechanism of hemostasis. In this study, we examined the levels of VWF and ADAMTS-13 and searched the relation of these molecules with Behcet's disease activity and the thrombosis in Behcet's Disease.

Material Methods: This study was carried out prospectively in Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine with the approval of the ethical committee dated 02.08.2018 and numbered 60116787-020 / 51912.

Clinical findings, laboratory tests such as erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-Reactive Protein (CRP), VWF, ADAMTS-13 antigen, inhibitor, activity and ADAMTS-13 gene polymorphism were examined.

VWF was examined with ELISA method (elabscience). ADAMTS-13 antigen, inhibitor, activity were examined with ELISA method (technozym). ADAMTS-13 gene polymorphism was examined with DNA isolation kit. Quality of life scales were applied to Behcet patients.

Results: The 83 participants included in our study consist of 42 patients with Behcet's Disease and 41 participants from the healthy control group. Of the participants with a mean age of 36.62, 48 were female (57.8%) and 35 were male (42.2%). In our study, the average age of 42 patients diagnosed with Behcet was 37.73, of which 17 (40.5%) were female and 25 (59.5%) were male. The mean age of 41 patients in the control group was determined to be 35.48. In the control group, there were 31 women (75.6%) and 10 men (24.4%). While all of the Behcet's Disease included in our study had oral aphthae at the time of diagnosis, one or more of the findings of genital aphthae, ocular involvement, skin finding or pathergy test were accompanied by oral amnesia. Seventeen patients (40.5 %) had vascular

involvement at the time of study. Quality of life scales in Behcet patients were not related to gender, age, ESR, CRP.

The ADAMTS-13 antigen was lower median 0.57 IU/mL in the Behcet's Disease group, compared to control group median 0.68 IU/mL ($p = 0.004$). ADAMTS-13 inhibitor level was determined as median 18.92 (U/ml) in the Behcet's Disease group and median 31.99 (U/ml) in the control group. In the control group, there was a higher inhibitory and a statistically significant difference was found between the groups ($p = 0.004$). The ADAMTS-13 activity (%) was determined as median 116 percent in the Behcet's Disease group, 121 percent in the control group. When Behcet patient and control groups are compared; There was a low activity in the patient group and a statistically significant difference was found between the groups ($p = 0.042$). The median of ADAMTS13 activity was 110 percent in the vascular group, and 120 percent in the nonvascular group. The percentage of ADAMTS13 activity in the vascular involved Behçet patients was lower. A statistically significant difference was found between the groups ($p = 0.012$).

In the Behcet patient group, the median VWF values were determined as 18.71 (ng/ml) and the median values in the control group were 10.96 (ng/ml). The VWF value was statistically significantly higher in Behcet patients ($p = 0,000$). The median of VWF was 18.46 (ng/ml) in Behcet patients with vascular involvement and 19.55 (ng/ml) in Behcet patients with nonvascular involvement There was no statistically significant difference between the two groups ($p = 0.990$).

Study for ADAMTS13 rs685523 single nucleotide gene polymorphism revealed 26 wild type and 16 het/mut in Behçet patients, 20 wild type and 21 het/mut in control group. There was not any difference between two groups. Study for ADAMTS13 rs11575933 single nucleotide gene polymorphism revealed 26 wild type and 16 het/mut type in Behçet patients, 40 wild 1 het/mut in control group. Mutated form was significantly higher in Behçet patients (0.000)

Discussion: In our study we found low ADAMTS-13 activity and gene level in Behçet disease patient especially with vascular involvement. In contrast to this the level of VWF was higher in patients with Behçets disease. As we know VWF is

degraded by ADAMTS-13. We found higher mutated ADAMTS-13 rs11575933 gene in behçet patients. Mutated ADAMTS-13 rs11575933 gene may cause low activity of ADAMTS-13 which may decrease degradation of VWF. Impairment of degradation of VWF may cause endothelial injury which lead to thrombosis in patients with Behçet disease. This is the first study which showed low ADAMTS-13 activity and gene level. We believe that our study will guide new approaches in the diagnosis and treatment of thrombosis in Behcet's Disease by comparing our findings with larger sample groups and our findings in the future. In addition, we showed in our study that chronic disease does not mean low quality of life. Although Behcet's Disease is a chronic disease, if patients can be followed up regularly, if patients can progress in remission or at least reduce the complaints of patients with the treatments given, the quality of life of patients will be better.

Key Words: Behcet's Disease; ADAMTS-13; VWF; Thrombosis.

1. GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH), etiyolojisi bilinmeyen, kronik, tekrarlayan, multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Tekrarlayan oral, genital ülserler ve göz tutulumunun yanı sıra kas-iskelet, vasküler, nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulumu ile seyredabilen geniş dağılımlı bir vaskülitir. BH her çapta arter ve veni etkileyebilen sistemik vaskülitik bir hastalıktır (1). BH da hastaların %8-39 kabaca dörtte birinde vasküler tutulum bildirilmiştir. Büyük damar tutulumu kötü prognostik belirteçtir. Venöz tutulum arteriyel tutulumdan daha sık karşımıza çıkar. Venöz tutulum daha çok alt ekstremitelerde süperfisiyal tromboflebit veya derin ven trombozu şeklinde görülür. Üst ekstremitelerde venlerinde tutulum nadirdir. Üst ve alt vena kava, hepatic ve kranial ven trombozları da görülebilir. Klinikte bu tür venöz tutulum vena kava superior sendromu, vena kava inferior sendromu, Budd Chiari sendromu ve dural ven trombozuna bağlı kafa içi basınç artışı sendromu olarak ortaya çıkabilir (2). Arteriyel tutulum anevrizma ve daha az sıklıkla oklüzyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır ve morbidite ve mortalitesi daha yüksektir. En sık aorta, daha sonra sırası ile pulmoner arterler, popliteal, subklavian ve karotis arterleri tutulur. Renovasküler hipertansiyon, inme, ekstremitelerde iskemi, femur başı aseptik nekrozu gibi klinik tablolar gelişebilir. Pulmoner arter anevrizması nadir görülmesine rağmen BH da en çok hayatı tehdit eden komplikasyonlardan biridir. BH da vasküler tutulumda erken tanı ve immünsupressif tedavi ile mortalitesi %20'lere gerilemiştir (3). Vasküler tutulum Behçet hastalarında hayati önem taşımaktadır. Vasküler tutulum daha sıklıkla venöz trombozlar olarak karşımıza çıkar. Tromboz mekanizmasında pek çok basamak yer almakta olup bunlardan biri Von Willebrand Faktör (VWF) ve ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13) arasındaki kombinasyonun bozulması sonucu trombüs oluşabilmesidir. VWF multimer yapıda olan bir proteindir. Endotel hücrelerinden ve megakaryositlerden sentezlenir. Sentez sonrası endotelde Weibel-Palade cisimciklerinde, trombositlerde alfa granüllerinde depolanır. Primer ve sekonder hemostaz görev alır. Eğer endotel hasarı olursa endotelden VWF salgılanır, salgılanan VWF trombositlerin subendotelyal dokuya bağlanmasında yardımcı olur. VWF büyük multimerler halinde plazmaya sekrete edilir. ADAMTS-13 bu sekrete olan VWF multimerlerini parçalar. Bu küçük multimerlerin bir kısmı faktör VIII'in

taşıyıcı proteini olarak sekonder hemostazda görev alır. İşte bu ikili arasındaki dengenin bozulması hemostaz mekanizmasını etkilemektedir. Biz de bu çalışmamızda VWF ve ADAMTS-13 düzeylerinin BH'nın aktivitesi ve BH'da ortaya çıkan tromboz ile ilişkili olup olmadığını inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

Behçet Hastalığı (BH) nedeni bilinmeyen, kronik, tekrarlayan, sistemik, inflammatuar bir hastalıktır (4). İlk kez 1937 de Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından üveit, oral ve genital ülser bulgular triadı olarak tanımlanmıştır. BH’de mukokutanöz tutulumun yanısıra eklemler, vasküler sistem, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi gibi diğer sistem tutulumları da görülebilmektedir (5). BH’ nın patognomonik bir laboratuvar bulgusu olmadığından tanısı klinik belirtilere göre konulmaktadır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın ortaya çıkışında birçok genetik, çevresel ve immunolojik faktörün rolü olduğu düşünülmektedir. BH bir vaskülit olup her çapta damarı tutar.

2.2. Epidemiyoloji

BH dünyanın her yerinde görülmekle birlikte sıklıkla Akdeniz bölgesinden Uzak Doğu ülkelerine kadar uzanan, tarihi “ipek yolu” güzergahı üzerindeki coğrafik bölgelerde görülmektedir (6). Prevelansı en yüksek olan ülke Türkiye’dir. En sık 20-40 yaş arasındaki kişileri etkilemekte ve cinsiyet farkı gözetmemektedir. Ülkemizde erkek cinsiyet ve hastalığın erken yaşta ortaya çıkması şiddetli hastalık seyri ile ilişkilendirilmiştir.

2.3. Etiyopatogenez

Etiyolojisi tam olarak bilinmemekte olup, genetik, çevresel, immünolojik, enfeksiyöz nedenler suçlanmakla beraber kompleks genetik bir zeminde enfeksiyöz bir ajan tarafından tetiklenen yoğun inflammatuar yanıtı bağlı olduğu görüşü kabul edilmektedir (7). Vasküler tutulumun patogenezinde ise başlıca hastalığın yarattığı vaskülit tablosuna bağlı oluşan endotelial hasarın neden olduğu gösterilmiştir.

2.3.1. Genetik Faktörler

BH genellikle sporadik olarak gözlenmektedir ancak bazı hastalarda ailesel yatkınlık gözlenmiştir. Genetik yatkınlıkta en sık karşımıza HLA-B5 ve onun alt

grubu olan HLA-B51 karşımıza çıkmaktadır (8). HLA-B51 sağlıklı insanlardada pozitif saptanabilmekte olup Behçet hastalığına spesifik değildir. Ancak Behçet hastalarında görülme sıklığı %80'lere kadar ulaşabilmektedir. BH'nin coğrafi dağılımı ile HLA-B51 antijen dağılımı birbiri ile uyum gösterebilmektedir. HLA-B51 genotipinin posterior üveit ya da nörolojik tutulumu olan hastalarda daha sık olmasından dolayı BH'nin şiddetini etkilediği ve HLA-B51 antijen pozitifliğinin daha ağır bir BH kliniğine neden olduğu kabul edilmektedir (9-10).

2.3.2. Enfeksiyöz Etkenler

Viral etioloji ilk olarak Hulusi Behçet tarafından ortaya konulmuştur. Yapılan çalışmalarda Herpes Simpleks Tip-1 (HSV-1) antikoru kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır. BH'li olguların genital ve intestinal ülser lezyonlarında HSV-DNA varlığı gösterilmiştir (11). Parvovirus B19 varlığı da mukokutanöz lezyonlarda tespit edilmiştir (12).BH'nin ilk ve en sık bulgusunun oral mukozadan başlaması, dental işlemlerden sonra oral aftların ve hastalık şiddetinin artması streptokoklar başta olmak üzere oral mikrofloradaki bakteriler ile ilişkisini düşündürmektedir. Borrelia burgdorferi, Streptokokus mitis, Streptokokus salivarius, püstüler cilt lezyonlarında bulunan Stafilokok aureus, Prevotella, Saccharomyces cerevisiae, Chlamydia pneumonia ve Helicobakter pylori de hastalığın patogenezinde araştırılan diğer bakterilerdir. Tüm bu enfeksiyöz sebeplerde ısı şok proteinlerinin çapraz reaksiyonunun patogenezden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (13).

2.3.3. Isı Şok Proteinleri

Isı şok proteinleri (IŞP), ökaryotik hücrelerde çeşitli stres durumlarında sentezlenen moleküllerdir. Mikroorganizmalardaki IŞP'ne karşı gelişen antikorum, Behçet hastalarında çapraz otoimmün reaksiyona neden olduğu gösterilmektedir. Mikrobiyal ve insan IŞP aminoasitlerinin dizilimleri arasında belirgin bir benzerlik vardır (14). BH etyolojisinde suçlanan streptokok suşlarında da 65 kilo dalton(KD) ağırlıklı IŞP gösterilmiştir (15). IŞP 60'ın da BH'de eritema nodozum benzeri lezyon ve mukokutanöz ülserler gibi aktif deri lezyonlarında epidermal bölgede yoğun bir şekilde eksprese olduğu bilinmektedir (14).

2.3.4. Hücresel ve Humoral İmmünite

BH'nın patogenezinin hem hücresel immünite hem de humoral immünite yer almaktadır. Artmış T helper (Th) 1 yanıtı hücresel immünitenin, spontan Ig sekresyonunda artma gibi B hücre aktivasyon bulguları humoral immünitenin rolünü göstermektedir. Paterji reaksiyonunun geç döneminin histopatolojik incelemelerinde, T hücrelerinden zengin infiltrasyonun izlenmesi, T helper (Th) 1 sitokinleri ekspresyonunun hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak artışı ve siklosporin A gibi T lenfosit fonksiyonlarını baskılayan ilaçların BH üveitinde etkili olması, BH patogenezinde T hücrelerine bağlı immün yanıtın önemli olduğunu göstermektedir. Yapılan birçok çalışmada, CD4+ T hücrelerinde azalma ve CD8+ T hücrelerinde artış tespit edilmiş ve buna bağlı olarak CD4+/CD8+ T hücre oranının düşük olduğu bildirilmiştir (16). Aktif BH'de, IL-2 ve IFN- γ gibi Th1 tip sitokinleri üreten CD4+ ve CD8+ T hücre artışının yanında, IL-4 ve IL-10 gibi Th2 ilişkili sitokin düzeylerinin de arttığı belirlenmiştir (17). IL-6; makrofajlardan, B ve T hücrelerinden salgılanmakta ve CD8+ hücrelere etki ederek CD8+ hücre proliferasyonuna, poliklonal B hücre aktivasyonuna ve nötrofil hiperfonksiyonuna yol açabilmektedir. Bu nedenle, IL-6'nın BH immünpatogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (18). Behçet hastalığında belirlenen diğer bir immünolojik bozukluk ise, nötrofil hiperaktivasyonudur. Nötrofil hiperaktivasyonunda, T hücrelerinin önemli rol oynadığı saptanmıştır. Nötrofil hiperaktivasyonundan, Th1 kaynaklı IL-17, IFN- γ , IL-8 ve TNF- α gibi sitokin ve kemokinlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Başlıca aktif CD4+ ve CD8+ T hücrelerinden üretilen IL-17'nin nötrofillerin kemotaksisinde rol oynadığı, antijen sunan hücrelerden salgılanan IL-18 ve IL-12'nin ise Th1 polarizasyonunu ve nötrofil fonksiyonlarını artırdığı saptanmıştır (19).

2.4. Tanı

Behçet hastalığı tanısı klinik olarak konulmaktadır. Hastalık tanısı için çeşitli kriterler kullanılmıştır. Bunlar arasında 1977'de Japonya kriterleri, 1990'da Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) kriterleri (Fransa, İran, Japonya, Tunus, Türkiye, İngiltere ve ABD'den katılımcılar ile), 1993'te İran tarafından Aile ağacı kriterleri,

2006 yılında yirmi yedi ülke katılımı ile Behçet hastalığı Uluslararası kriterleri (ICBD) belirlenmiş ve 2014'te tekrar gözden geçirilmiştir (20). Uluslararası çalışma grubu (ISG) kriterleri yedi ülkenin iş birliğiyle 1990'da oluşturulmuştur ve ABD'de Mayo Clinic'te Behçet Hastalığı Konulu İkinci Uluslararası Konferansta sunulmuştur. Bu kriterlerde hastalarda oral ülser olması zorunludur. Eğer hastada ek olarak genital ülser, deri bulguları (psödofolikülit, eritema nodozum), göz bulguları (üveit, retinal vaskülit) ve pozitif paterji testinden en az iki tanesi daha varsa Behçet hastalığı tanısı konulabilmektedir (Tablo1). Bu kriterlere göre oral ülser zorunlu bir bulgu olup diğer bulgularla seyreden hastalar için tanıda zorluk yaratmaktadır (21-22). ISG kriterlerin duyarlılık oranının düşük (%86,2), özgüllük oranının ise yüksek (%97,5) olduğu gösterilmiştir (23). Oral ülser, genital ülser ve eritema nodozum hasta ya da doktor tarafından rapor edilebilirken, EN dışındaki deri lezyonlarına doktor tarafından tanı konulmasına dikkat edilmelidir (24). 2014 yılında revize edilen Uluslararası Behçet hastalığı kriterlerine göre ise tanı için dört ve üzerinde puan alınması gerekmektedir. Bu kriterlerde oral aft iki puan, genital aft iki puan, göz bulgusu iki puan, deri bulguları bir puan, vasküler bulgular bir puan, nörolojik bulgular bir puan ve pozitif paterji testi bir puan olarak belirlenmiştir (Tablo 2). BH tanısı için alınması gereken puan 4'tür. Bu kriterlerde paterji testi birincil puanlama sistemine dahil değildir ancak gereklilik halinde paterji testi yapılabileceği belirtilmektedir (25). Bizim çalışmamızda klinik pratikte sıklıkla ISG kriterleri kullanıldığı için çalışmamıza ISG kriterlerine göre BH tanısı almış olan hastalar dahil edilmiştir.

Tablo 1. Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) Behçet hastalığı tanı kriterleri (21).

ISG kriterleri	Tanım
Rekürren oral aft	Major/minör aftöz veya herpetiform ülser (yılda en az üç kere)
Rekürren genital ülser	Aftöz ülser veya skar
Oküler tutulum	Anterior/posterior üveit veya vitrusta hücre veya retinal vaskülit
Deri lezyonları	EN, psödofolikülit, PPL, adölesan sonrası akneiform nodül
Pozitif paterji testi	24-48 saat içinde klinisyen tarafından okunur
Kısaltmalar: ISG, Uluslararası Çalışma Grubu; EN, eritema nodozum; PPL, papülopüstüler lezyon.	

Tablo 2. Revize edilmiş Uluslararası Behçet hastalığı (ICBD) tanı kriterleri (25).

Revize edilmiş ICBD kriterleri	Puan
Oral aft	2
Genital ülser	2
Oküler tutulum	2
Deri lezyonları	1
Vasküler tutulum	1
Santral sinir sinir sistemi tutlumu	1
Pozitif paterji testi*	1
ICBD: Uluslararası Behçet Hastalığı *Paterji testi isteğe bağlı olup primer skorlamaya dahil değildir. Ancak uygulanmış ve pozitif bulunmuşsa ek olarak 1 puan eklenir.	

2.5. Behçet Hastalığının Klinik Belirti ve Bulguları

BH'ı kronik seyirli olup aktivasyon ve remisyon dönemleri vardır. İlk bulgunun oral ülser olması ve mukokutanöz bulguların daha yoğun görülmesi hastalığın tanısında büyük önem taşımaktadır. Erkeklerde hastalık daha şiddetli seyretmektedir. BH da patogonomik laboratuvar veya radyolojik bulgusu olmayıp klinik kriterlere göre tanısı konulmaktadır.

2.5.1. Deri ve Mukoza Tutulumları

2.5.1.1. Tekrarlayan Oral Ülserler

En sık karşımıza çıkan başlangıç bulgusudur. 1 yılda en az 3 kez tekrarlayan oral ülserler tanıda olmazsa olmaz kriterdir. BH'ında klinik yıllarca diğer belirtiler olmadan sadece tekrarlayan oral ülserlerle seyredebilir. Yapılan bir çalışmada rekürren aftöz stomatitli (RAS) hastaların %3,8'inde sonrasında BH gelişmiştir bu sebeple RAS'lı hastalar BH gelişme riskinden dolayı takip altında tutulması gerekmektedir. Yaygın olarak etkilenen bölgeler gingiva, bukal mukoza, dil, dudaklar, yumuşak ve sert damak, farenks ve tonsillerdir. Değişik çaplarda olmaları önemli özelliklerindedir. Minör, majör ve herpetiform olarak 3 tipte görülmektedir. Minör ülserler <1cm olup skarsız iyileşirken majör ülserler >1cm olup skarlı iyileşebilmektedir. Herpetiform ülserler; sayıları 100'e ulaşan, 1-2 mm çaplı, yüzeysel

ve birbirleriyle birleşme eğilimi olan ülserlerdir. Daha nadir görülen herpetiform ülserler, genellikle sikatris bırakmadan iyileşir. Genellikle 1-3 hafta içinde iyileşirler bazen iyileşme süreci 1 ayı bulabilmektedir. Ağrılı olup günler ya da aylar içinde tekrarlayabilmektedir. Artmış sayıda oral ülser (aynı anda 6 ve daha fazlası) lezyon çaplarının birbirinden farklı olması (herpetiform ülserlerden major ülserlere kadar değişen spektrum), lezyon çevresinde belirgin eritemli halka ve yumuşak damak ve orofarenks tutulumunun Behçet hastalarının oral ülserinin RAS'dan ayırımında önemli kriterler olduğu ileri sürülmüştür (26). Oral ülserlerin ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Lupus, RAS, HIV enfeksiyonu, demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği, folik asit eksikliği, reiter sendromundan ayırımının yapılması gerekmektedir.

2.5.1.2. Genital Ülserler

Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış orijinal üç semptomdan birisi olan genital ülserler, BH'nın karakterize eden en önemli bulgulardandır ve hastaların %57-93'ünde gözlenir (27). Papül veya püstül şeklinde başlayıp, kısa sürede ağrılı bir ülsera dönüşmektedir. Genellikle morfolojik olarak oral ülserlere benzerler. Oral ülserlerden farklı olarak, daha uzun sürede iyileşirler, daha az nüksederler, daha geniş ve daha derin yerleşimli olurlar. Karakteristik olarak skar bırakarak iyileşirler. Erkeklerde en sık skrotumda, daha nadir olarak peniste görülmektedirler. Kadınlarda, sıklıkla majör ve minör labialarda yerleşirler, vajinal ve servikal lezyonlar nadirdir. Ayrıca inguinal, perianal ve perineal bölgelerde de ülserler görülebilir (28-29).

2.5.1.3. Deri Bulguları

BH'nın deri belirtileri hastalığın tanısında son derece önemlidir ve büyük bir çeşitlilik gösterir. Bunlar arasında eritema nodozum benzeri lezyonlar, yüzeysel tromboflebit, ekstragenital ülser, paterji reaksiyonu ve diğer vaskülitik deri belirtileri sayılabilir (30).

1. Akneiform lezyonlar genellikle eritemli olarak başlayıp 24-48 saat içinde püstüler hal alırlar. Oluşan bu püstüllerin steril olmaları önemlidir. Genellikle gövde ve ekstremitelerde yerleşimlidirler. Papülopüstüler lezyonlar histopatolojik olarak

genellikle perifoliküler ve perivasküler yerleşimli olup mononükleer veya nötrofilik infiltrasyonlar mevcuttur. BH multisistemik bir vaskülit olduğu için papülopüstüler lezyonların histopatolojisinde vaskülitik bir süreç görülebilir (31).

2. Eritema nodozum benzeri lezyonlar, olguların yaklaşık yarısında görülmekte ve kadınlarda daha sıktır. Özellikle, alt ekstremitelerde görülmektedirler. Yine üst ekstremiteler, boyun, yüz ve kalçalarda da görülebilirler (32). Ağrılı lezyonlardır. Ortalama 2-3 hafta içinde pigmentasyon bırakarak iyileşmektedirler.
3. Yüzeysel tromboflebit, erkeklerde daha sık karşımıza çıkmaktadır. Eritemli, hassas, çizgisel cilt altı nodüller şeklindedir. Önce tromboze olan ven, daha sonra skleroze olma eğilimindedir. Biyopside merkezi yerleşimli tromboze venin görülmesi ile tanı konulabilir (33).
4. Paterji fenomeni BH'na özgü olup minör travma sonrası derinin nonspesifik hiperaktivite reaksiyonudur (34). Klasik uygulama şekli; 20 gauge çapında steril bir iğne ucuyla ön kol fleksör yüzünde, 45 derecelik açı ile deriye en az 2 noktadan pikür yapılarak delik açılması şeklindedir. Reaksiyonun oluşabilmesi için iğnenin dermise kadar ilerlemesi gerekmektedir. 24-48 saat sonra eritemli halo ile çevrili papül veya püstül oluşumu, paterji testi pozitif olarak değerlendirilir. Endurasyon olmaksızın görülen eritem negatif olarak yorumlanır. Ancak hastalığın şiddeti ile arasında bir ilişki yoktur. Erkeklerde paterji pozitifliği, kadınlara göre daha güçlüdür (35).

2.5.2. Göz Bulguları

BH sürecinde en sık tutulan iç organ olup, en çok 2-4. dekatlarda görülmektedir (36). En sık üveit (hipopiyon oluşumu ile anterior üveit veya posterior üveit) daha sonra ise retinal vaskülit görülmektedir. Genellikle oküler bulgular oral aft veya genital ülser başlangıcından 2-3 yıl sonra ortaya çıkmaktadır ancak hastaların %10-20'sinde ilk bulgu da olabilir (37). Genellikle bilateral göz de tutulum görülmektedir. Erkeklerde daha sık görülüp, prognozu daha kötüdür. BH'nın karakteristik bulgusu hipopiyonlu ön üveit, göz tutulumu olan olguların %20'sinde görülmekte ve kötü prognozu göstermektedir. Diğer oküler bulgular iridosiklit, keratit, episklerit, sklerit, vitrit, vitreus kanaması, retinal vaskülit, retinal ven oklüzyonu, retinal neovaskülarizasyon ve optik nörit şeklinde görülebilir (38).

Oküler bulgular agresif şekilde tedavi edilmezse, körlük oranı 6-10 yıl arasında yaklaşık %74 oranında seyretmektedir (39).

2.5.3. Kas-İskelet Sistemi Bulguları

BH da artralji, artrit %40-70 arasında görülmektedir (40). Eklem tutulumu genellikle tekrarlayıcı, inflamatuvar, monoartiklüler bazen oligoartiküler şekilde karşımıza çıkmaktadır. Tutulan eklemler (diz, dirsek ve kalçalar) asimetrik, non-eroziv, deformite yapmayan şekilde etkilenirler. BH bir dönem spondiloartrit spektrumunda görülmekte iken sakroiliit sıklığının BH'da nadir olduğunun gösterilmesi ve HLAB27 ile ilişkisinin belirgin olmaması gerekçesi ile bu gruptan çıkarılmıştır (41).

2.5.4. Gastrointestinal Sistem Bulguları

Gastrointestinal Sistem (GİS) tutulumu sıklığı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Japonya ve Kore'de prevalansı %15-45 iken Türkiye'de %0-5 olarak rapor edilmiştir. BH da gis tutulumu "entero Behçet" veya "intestinal Behçet hastalığı" olarak bilinmektedir. Ağızdan anüse kadar tüm GİS'te tutulum olabilir (42). Karın ağrısı, perforasyon obstrüksiyon gibi komplikasyonlar gelişebilir (43). En yaygın komplikasyonu karın ağrısıdır. En sık tutulan bölge ileoçekal bölge ve kolondur. Karaciğer tutulumu ise en sık Budd-Chiari sendromu şeklindedir ve hastaların %3,2'sinde görülür (44).

2.5.5. Genitoüriner Sistem Tutulumu

Böbrek tutulumu amiloidoz, glomerulonefrit ve renovasküler tutulum şeklinde görülebilir. Nadir olarak üretrit, orşit, epididimit ve sistit görülebilmektedir.

2.5.6. Nörolojik Tutulum

Nörolojik bulgular BH'nin en agresif bulgularından olup ciddi prognozla seyretmektedir. BH da santral sinir sistemi tutulumu nörobeçet olarak adlandırılır. Vakaların %5' ini oluşturur (45). Nörobeçet sendromu (NBS) olan hastaların %75-80'inde "parankimal" olarak adlandırılan santral sinir sistemi tutulumu mevcuttur ve bu hastalarda telensefalikdiensefalik bileşke, beyin sapı ve omurilik etkilenir.

Hastalar subakut şiddetli baş ağrısı ile birlikte disartri, ataksi ve hemiparezi şikayeti ile başvurabilirler. İkinci sıklıkta görülen nörolojik tutulum şekli ise nonparankimal olan serebral venöz sinüs trombozudur. Bu durum vasküler NBS veya ekstra aksiyal NBS olarak adlandırılmaktadır (46). NBS beraberinde psikiyatrik bozukluklarda görülebilir.

2.5.7. Vasküler Bulgular

BH her çapta, boyutta damarı tutabilir. Vasküler tutulum erkeklerde ve genç yaşta başlayanlarda daha şiddetli seyretmektedir (46). Venöz sistem arteriyel sisteme göre daha sık tutulur. Vasküler tutulumda tromboz (özellikle derin ven trombozu) en sık görülendir. BH'da görülen venöz trombozun patogenezinde vaskülitin mi yoksa hiperkoagülabiliteye yatkınlığın mı rol oynadığı hala tartışmalıdır. Venöz tromboz sıklıkla alt ekstremitelerde görülse de inferior vena cava, superior vena cava, suprahepatik venler ve kardiyak kaviteler gibi birçok farklı kesimde tromboz görülebilir (47). Alt ekstremiteler derin ven trombozunun (DVT) en sık görüldüğü lokalizasyondur. Bacaklarda görülen DVT genellikle BH'nin ilk vasküler bulgusudur (48). Arteriyel tutulum BH'nin geç bulgusudur. Arteriyel anevrizmalarda venöz tromboza göre kanama daha sık görülen bir semptomdur. Anevrizmada damar duvarına yapışık yoğun tromboz oluşumu nedeniyle BH'de tromboemboli görülmesi beklenen bir bulgu değildir. Tromboz patogenezinde ise prokoagülan artışından daha ziyade esas olarak damar duvarındaki yoğun inflamasyon rol oynamaktadır (49). Arteriyel anevrizmalar gerçek ya da psödoanevrizma olabilir; BH'da mortalitenin en sık sebebidir (50). Sıklıkla abdominal aorta, femoral arter ya da pulmoner arterde lokalize olur. Hemoptizi en sık semptomudur (51). Pulmoner anevrizma görülmesi BH'da kötü prognoza işaretir.

2.6. Hemostaz

Hemostaz, vasküler sistem içerisinde kanın durmasını sağlayan olaydır. Primer ve sekonder olmak üzere 2 tip hemostaz vardır. Normal hemostaz, vasküler endotel yanıtı, trombosit tıkaçının oluşması ve koagülasyon olmak üzere 3 aşamada gelişir. İlk 2 aşama primer hemostaz olarak bilir. Genel olarak arteriollerde, venüllerde, kapillerlerde görülür. Zayıf trombosit tıkaçları oluşturur. Trombosit

tıkacının oluşum mekanizması şu şekildedir. Endotel hasarı ile açığa çıkan kollajenden zengin subendotelyal ekstrasellüler doku, trombositlerin yapışacağı bir zemin oluşturur. Endotelden serbestleşen VWF de trombositlerin hasarlı bölgeye adhezyonunu kolaylaştırır ve sağlamlaştırır. Subendotelyal dokuya yapışarak aktive olan trombositlerdeki α ve δ granüller ortama sekrete edilir ve normalde trombosit membran iç yüzeyinde bulunan fosfolipidlerle, agregasyon için gerekli olan GpIIb/IIIa reseptörleri açığa çıkar. Granüllerden salgılanan tromboksan A2 (TXA2), endotelin ile başlayan vazokonstriksiyonun devam etmesini sağlar. ADP trombosit agregasyonunu uyarır, kalsiyum ise faktör XII ile başlayan koagülasyon sistemini aktifleştirir. Trombosit granüllerinin salınması daha fazla trombositin ortama gelmesini uyararak aktive olmasını sağlar. Fibrinojen, aktive olan trombosit yüzeyindeki GpIIb/IIIa reseptörlerine bağlanarak trombositler arasında köprü kurar. Trombositler birbirine yapışarak agregate olur ve endotel hasarı üzerinde tıkaç oluşturur (52). Koagülasyonun işin içine girmesi ile daha dayanıklı fibrin lifleri oluşur, daha büyük damarlarda ortaya çıkan bu durum sekonder hemostaz olarak bilinir.

2.7. Pıhtılaşma Sistemi

Pıhtılaşma reaksiyonlarının son ürünü fibrindir. Kanda eriyik şeklinde bulunan fibrinojen, pıhtılaşma olayı sırasında oluşan trombin tarafından erimeyen fibrin polimerlerine dönüştürülür. Pıhtılaşma olayında üç evre gözlenir.

1. Protrombini trombine dönüştürecek ara ürünün (protrombinaz) oluşumu,
2. Trombin oluşumu,
3. Fibrin oluşumu.

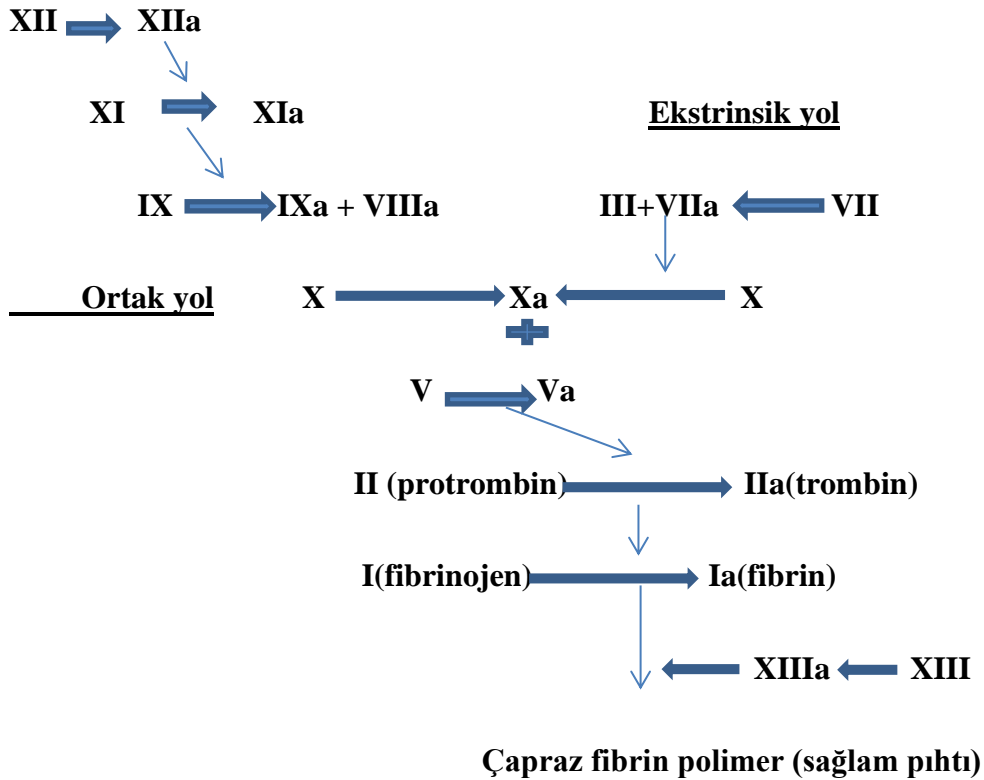
Protrombinaz için faktör X'un aktive edilmesi gerekmektedir. İn vitro olarak faktör X'un aktivasyonu, intrinsek ve ekstrinsek olmak üzere iki ayrı reaksiyon dizisi tarafından sağlanabilir (53).

2.7.1 İntrensek Pıhtılaşma Sistemi: Bu sistemde pıhtılaşma, dolaşan kanda mevcut olan yani intrinsek komponentler ile meydana gelir. Faktör XII'nin yabancı bir yüzey ile teması sonucu aktif hale geçmesi ile intrinsek pıhtılaşma başlar. Cam ve ellajik asit gibi güçlü negatif yüklü yüzeyler faktör XII'yi aktive etme

yeteneğindedirler. Faktör XII'nin başlattığı kaskat sonucunda faktör X'un faktör Va ile oluşturduğu kompleks protrombinaz adını alır. Protrombinazın protrombini enzimatik olarak parçalamasıyla trombin oluşur. Güçlü bir enzim olan trombin, fibrinojen molekülünden küçük peptidleri ayırarak fibrin monomerini oluşturur. Bu monomerler birleşerek fibrin polimerini yani fibrin pıhtısını meydana getirir. Trombin tarafından aktive edilen faktör XIII, kalsiyum iyonları aracılığı ile fibrin polimerini mekanik yönden sağlam bir şekle dönüştürür. Trombinin diğer etkileri ise; faktör V ve faktör VIII'i aktive etmek, trombosit agregasyonunu ve salınım reaksiyonunu uyarmak, plasminojen ve protein C'nin aktivasyonunu sağlamaktır (53).

2.7.2 Ekstrensek Pıhtılaşma Sistemi: Bu sistemde kanda da bulunduğu ancak son yıllarda anlaşılan ekstrensek doku faktörü denilen faktör III rol alır. Doku faktörü, faktör VII ve kalsiyum iyonu ile birlikte faktör X'u direkt olarak aktive eder. Faktör X'un aktivasyonundan sonra trombin ve fibrin oluşum evreleri intrinsek sistemdekine aynısıdır.

Intrinsek yol



Şekil 1. Koagülasyon Kaskadı

2.8. Von Willebrand Faktör (VWF), ADAMTS-13 ve Gen Polimorfizmi

BH sistemik, kronik vaskülitik bir hastalık olup bazı Behçet hastalarında tromboz görülebilmektedir. BH'nda spesifik bir koagülasyon defekti gösterilememiştir. Behçet hastalarında kanama, pıhtılaşma, protrombin zamanı normaldir. Sadece akut faz yanıtı gibi davranabilen faktör VIII ve fibrinojen düzeylerinde artış tespit edilmiştir (54). Tromboz etiopatogenezinde pek çok faktör yer almaktadır. VWF ve ADAMTS-13 arasındaki orandaki bozuklukluk tromboz sebeplerinden biri olabilir.

VWF hemostatik yanıtta birden çok görevi olan önemli bir proteindir. Von Willebrand hastalığı 1926'da 7 yaşındaki bir kız çocuğunda (Föglö, Finlandiya) şiddetli kanama olduğunu bildiren Profesör Erich von Willebrand tarafından yapılan ilk tanımından itibaren, Von Willebrand hastalığının özelliklerini ve VWF'nin önemini anlamada önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (55). VWF plazma ve trombositlerde bulunan megakaryositlerde ve endotel hücrelerinde düz bir polipeptit olarak sentez edildikten sonra hücre içinde bir seri kısaltılma ve glikozilasyon aşamaları geçirir. Son olarak birleşerek önce dimer, sonra molekül ağırlıkları 10.000 KD'a kadar çıkabilen farklı büyüklükteki multimerleri oluştururlar. Multimerik yapı hemostatik fonksiyon açısından önemlidir ve dolaşımdaki VWF multimerlerinin en büyükleri hemostazda en etkin olanlarıdır. Sentezlendikten sonra VWF ya düzenli olarak endotelden hücre dışına verilir veya megakaryositlerde sentezlenenler trombositlerin alfa granüllerinde ve endotelde sentezlenenler endotel hücresinin Weibel-Palade cisimciklerinde gereksinim halinde salınmak üzere depolanır (56-57). Molekülün primer yapısı birbirini birkaç kez tekrarlayan D, A, B ve C bölgelerinden oluşur. Her bölgenin farklı bağlanma fonksiyonları vardır: D bölgesi FVIII'i, kollajeni ve heparini, A1 bölgesi; platelet membranındaki GPIb reseptörünü, kollajeni ve heparini, A3 bölgesi; kollajeni, C1 bölgesi ise plateletin agregasyon reseptörü olan Gp IIb/IIIa'yı bağlar. Bu bağlanma yerleri trombosit ve endotel altı doku arasında köprü işlevi görür. Yara yerinde bulunan VWF trombositleri önce GPIb aracılığıyla endotele bağlar ve hemen aktive olan trombositlerin membranında açığa çıkan GPIIb/IIIa'ya da bağlanarak hem endotel altı doku ile daha güçlü bir bağlantı oluşturur hem de trombosit agregasyonuna neden olarak yara yerinde

trombosit tıkaçı oluşmasını sağlar (primer hemostaz). VWF aynı zamanda FVIII için taşıyıcı protein görevi yapmakta olup bu koagülasyon faktörünün aktivitesini stabilize eder ve inaktivasyondan korur. Bu görevi multimerik yapısından bağımsızdır. Primer hemostaz oluşurken VWF üzerindeki bağlanma yerine tutunan FVIII in yara yerinde hazır bulundurulması fibrin oluşumu için kolaylık sağlar (58-59). VWF, FVIII'i kendisine bağlayarak onu inaktivastondan korur. Bu şekilde FVIII plazmadaki yarı ömrü 12 saate kadar uzatılmış olur. VWF yoksa FVIII in yarı ömrü 2 saate iner (60). Gebelik, östrojen, progesteron, glukokortikoid tedavileri, adrenalin veya adrenalin salınımını arttıran stres, ağır egzersiz, hipertiroidi, inflamatuvar hastalıklar, vaskülitler, diabet, karaciğer ve böbrek hastalıkları VWF düzeyini arttırırken, hipotiroidi ve valproik asit tedavisi VWF düzeyini azaltır (61). VWF entodel hücre fonksiyonu ve bütünlüğünü anlamak için aterosklerozda, sistemik vaskülitlerde, henüz mikroanjyopati gelişmemiş tip 2 diyabetik hastalarda tanı ve prognoz göstergesi olarak kullanılabilir (62).

1925'te Dr. Eli Moschcowitz 16 yaşında, anemi, peteşi, mikroskopik hematürisi olan ve sonrasında hayatını kaybeden bir kız çocuğunda otopside yaygın mikrovasküler trombüsleri gösterdi (63). Singer ve ark 1947 yılında ateş ve nörolojik anormallikler eşlik etmesi halinde hastalığı TTP olarak adlandırdılar. 1982'de hastalığın anormal büyük VWF multimerlerine bağlı olduğu, 1990'larda ise büyük VWF multimerlerinin, bir proteazdaki eksik faaliyetten kaynaklandığı tespit edildi (64).

ADAMTS 13, bir disintegrin metalloproteinaz olup trombospondin tip 1 motifi taşıyan proteinlerin 13. üyesidir. ADAMTS çinko içeren ekstrasellüler matriks proteazları ailesini ifade eder. Bu ailenin üyeleri farklı sayıda thrombospondin 1 tekrarı içerir. Aile üyeleri hücre adezyonuna, migrasyonuna ayrıca anjiyogenez, inflamasyon ve koagülasyon olaylarına aracılık ederler. Bunların fonksiyonlarının normal olarak devam etmesi bağ doku işlevinin korunmasını için gereklidir. Ailenin toplam 19 üyesi vardır. Bunlardan sadece 9 tanesi insanlar için tanımlanmıştır (65). ADAMTS 2 bir prokollajen N-proteinazdır ve bunun genindeki mutasyon Ehlers - Danlos sendromu tip VII C'den sorumludur (66). ADAMTS 4 ve ADAMTS 5 (ADAMTS 11 ile aynı olduğu anlaşılmıştır). Osteoartrit gibi dejeneratif romatizmal

hastalıklarda kıkırdak dejenerasyonundan sorumlu tutulmaktadır (67). ADAMTS 13 TTP patogenezinde rol alır. Molekül 1427 aminoasit içermektedir. ADAMTS-13 karaciğerde stellat hücrelerde ve endotel hücrelerinde sentezlenmektedir. ADAMTS-13 hücrede depolanmaz, sentez sonrasında golgi cisimciğinden direk olarak hücre dışına sekrete edilir. Salınım sabit ve düzenlidir. ADAMTS-13 VWF'ün A2 parçasında Tyr1605Met1606 aminoasitlerinin arasından keserek molekülü küçük parçalara ayırır (68). Eğer ADAMTS-13 miktarında veya aktivitesinde azalma olursa, VWF'ün küçük parçalara ayrılması işlemi gerçekleşemez. Büyük VWF multimerleri endotele yapışıp zincirler oluşturur. Özellikle dolaşımın daha yavaş olduğu mikrodolaşımda, trombositlerin VWF multimerlerine bağlanmasıyla trombosit agregatları meydana gelir ve trombüs oluşur (69). ADAMTS 13 genindeki mutasyonlar kalıtsal TTP ile ilişkilidir. ADAMTS 13 konjenital eksikliği Upshaw–Shulman sendromunda tanımlanmıştır (70). Geni 9q34 lokusunda lokalizedir. ADAMTS 13'e karşı antikorlar sporadik TTP'den sorumludur (71). En çok beyin, böbrek, pankreas, kalp ve adrenal bez etkilenir. ADAMTS 13 ağırlıklı olarak trombositlere bağlanmış olan VWF üzerine etkilidir. Özellikle shear stresin yüksek olduğu koşullarda trombosit kümelerinin ya da agregatlarının boyutunu anlamlı düzeyde azaltır. ADAMTS 13 trombin ile inaktive olur ancak fizyolojik koşullarda normal plazmada bu inaktivasyon gözlenmez (72).

ADAMTS-13'ün antijen, aktivite, inhibitörleri mevcut olup bunlar ADAMTS-13 seviyesinde değişiklikler yaparak tromboz oluşumuna katkı sağlayabilmektedirler. Plazmadaki antijen seviyeleri, ya da rekombinant ADAMTS13 in vitro sistemlerde ekspresyonu, ELISA ve immünoablota teknikleri ile ölçülebilmektedir. Biz bu çalışmamızda ADAMTS-13 antijenini, inhibitörünü ve aktivitesini ELISA yöntemi ile ölçtük. ADAMTS-13 aktivitesinde ölçümlerde normal aralığımız %40-130 arasındadır. ADAMTS-13 inhibitörü için referans aralıklarımız <12 U/ ml, sınır örnekleri 12-15 U/ ml ve > 15 U/ ml'lik pozitif numuneler aralıkları kullanıldı. ADAMTS-13 seviyelerinin azalmasının, genel popülasyonda arteriyel tromboz gelişimi için bir risk faktörü olabileceği varsayılmaktadır. Nitekim, çeşitli çalışmalar ADAMTS-13 antijeninin ve aktivite seviyelerinin azalmasının, artan miyokard enfarktüsü ve iskemik inme riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (73).

ADAMTS-13 üzerinden tromboza yatkınlık sebeplerden biri de ADAMTS-13 'teki gen polimorfizmleri ve mutasyonlardır. ADAMTS-13 gen polimorfizmi ve pekçok mutasyon görülmektedir. Japonlarda yapılan bir çalışmada ADAMTS-13 ile ilgili 25 tane polimorfizm belirlenmiştir. Bugüne kadar TTP ile ilgili ADAMTS-13 için 33 mutasyon belirlenmiştir. Rs685523 ve rs11575933' te bu tek nükleotid polimorfizmlerinden ikisidir. Rs685523, ADAMTS-13 aktivitesinin azalması ile ilişkilendirilmiştir (74). Güncel çalışmalar ADAMTS-13 polimorfizmlerinin ADAMTS-13 aktivitesini ve arteriyel tromboz riskini etkilediğini göstermektedir. VWF moleküllerinin işlenmesi ADAMTS-13'ün en önemli işlevi olduğundan, ADAMTS-13 genindeki değişkenlik ile arteriyel tromboz riski arasındaki ilişki VWF üzerindeki etkisiyle açıklanabilir. Bu noktada, ADAMTS-13 genindeki single nucleotide polymorphism (SNP)'lerin VWF seviyelerini veya aktivitesini de etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

2.9. Yaşam Kalitesi

Dünya Sağlık Örgütü sağlığı; sadece bir hastalığın veya sakatlığın olmaması değil, aynı zamanda fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik halinde olunması olarak tanımlamaktadır. Uzun yıllar 'sağlıklılığın' geleneksel değerlendirilmesinde ya da sağlığın ölçümünde morbidite, mortalite ve beklenen yaşam süresi gibi niceliksel kavramlar esas alınmıştır. Bu terimler fizyolojik veya ruhsal bir hasarın ya da işlev bozukluğun yalnızca bireyin kendisinde nesnel olarak saptanan etkisini açıklamaya yöneliktir. Son yıllarda bu yaklaşımın sağlıklılığın değerlendirilmesi ve ölçümünde yeterli olmadığı düşüncesi ortaya çıkmış, kişinin fizyolojik ya da ruhsal bir patolojinin olumsuz etkileri hakkında öznel değerlendirmesi ve farkındalığı daha çok önem kazanmıştır. Bu düşünceyle, hastayı daha bütüncül olarak ele alma, fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan iyilik durumunu ölçme girişiminin bir sonucu olarak 'yaşam kalitesi' kavramı ortaya çıkmıştır. İzleyen dönemlerde iyilik hali ve yaşam kalitesini ölçülebilir kılma girişimleri artmış, sağlığın ekonomik, sosyal ve benzeri farklı boyutları da değerlendirme kapsamına alınmıştır (75). Yapılan yaşam kalitesi ölçekleri tedavi şeklini belirlememede de hekimlere yol gösterici olabilmektedir.

Kronik bir hastalık olan Behçet hastalığı da gerek multisistem organ tutulumu gerekse yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle kişinin hem bedensel ve ruhsal sağlığını hem de fiziksel özürllülüğe yol açarak yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (76). Behçet hastalarında yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktörler arasında; yorgunluk, disabilite ve ağrıya neden olan eklem tutulumu, beden imajı ve cinsel yaşamını etkileyen ağrılı genital ülserler, tekrarlayan ağız içi aftlar, deri lezyonları, göz tutulumu ve immunosupresif tedaviye ve hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan anksiyete ve depresyon yer almaktadır. BH'da yorgunluk, yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktördür. Yapılan çalışmalarda disabilite ve ağrıya neden olan eklem tutulumu ile yorgunluğun, sosyal ilişkilerde doyumsuzluğa ve emosyonel sorunlara da yol açarak yaşam kalitesini olumsuz etkilediği bulunmuştur. Behçet hastalarında en yaygın belirti olan ağrılı oral ülserlerin, bireyin kişisel ilişkilerini ve sosyal etkileşimini kötüleştirerek yaşam kalitesini olumsuz etkilediği görülmektedir (77). Biz bu çalışmamızda BH'na Kısa form-36(SF-36), Behçet Hastalarında Yaşam Kalitesi Ölçeğini(BHYKÖ), Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu(BHAF), Behçet Sendromu Aktivite Skalası (BSAS) ölçeklerini uyguladık.

SF-36; sağlığın fiziksel ve mental komponentlerini değerlendiren, hastalık ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmede çok boyutlu bir ölçektir. Ölçek son 4 hafta göz önüne alınarak değerlendirilmektedir. Ölçek 36 maddeden oluşmaktadır ve bunlar 8 boyutun ölçümünü sağlamaktadır; Fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel fonksiyonlara bağlı rol kısıtlılıkları, emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, mental sağlık, enerji/vitalite, ağrı ve sağlığın genel algılanmasıdır. Alt ölçekler sağlığı 0 ile 100 arasında değerlendirmektedir ve 0 kötü sağlık durumunu içerirken, 100 iyi sağlık durumuna işaret etmektedir (78). SF-36'nın Türkçe versiyonunun güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (79).

BHAF: Behçet hastalığına özgü spesifik bir laboratuvar tetkiki ya da hastalık aktivasyonu ile kesin korelasyon gösteren bir spesifik hastalık aktivite belirleyicisi mevcut değildir. Hastalık aktivitesini belirlemek amacı ile Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BHAF) geliştirilmiştir (80). Daha sonra Hamuryudan ve ark. tarafından Türkçe çevirisi yapılmış (81) olan bu form yalnızca klinik bulguların

değerlendirilmesini içerir. Paterji testi veya laboratuvar bulgularına yer vermeyen bu formda, Behçet Hastalığı'nın tuttuğu sisteme göre ortaya çıkan her bir semptom, son dört hafta içindeki süreleri esas alınarak puanlanır ve değerlendirme yapılır. Hastalar baş ağrısı, oral ülser, genital ülser, kızarıklık ve sivilce gibi cilt lezyonları, artrit ve artralji gibi eklem bulguları ve gastrointestinal sistem bulguları (mide bulantısı, kusma, karın ağrısı/ ishal, kanlı dışkılama) gibi semptomların son dört hafta içinde var olup olmamasına göre 0-1 arasında değerlendirilir. Yine büyük damar, sinir sistemi ve göz tutulumuna dair semptomlar sorgulanır. Son dört haftada yeni gelişen bir semptom varlığına göre 0-1 arasında değerlendirilir. Toplam puan 0-12 arasındadır.

BHYKÖ; Behçet hastalarında son bir ay içindeki yaşam kalitesini ölçmek amacıyla Gilworth ve ark.11 tarafından 2004 yılında geliştirilmiştir. BYKÖ'de “doğru” ve “yanlış” yanıt seçeneklerinden oluşan 30 ifade vardır. BYKÖ negatif değerlendirmeye sahiptir. Doğru seçeneği, BH'li hastanın yaşamının o yönünü olumsuz yönde etkilediği anlamındadır. Değerlendirmede doğru yanıtlarına 1, yanlış yanıtlarına 0 verilir; verilen yanıtların toplanması ile 0-30 arasında değişen BYKÖ toplam puanı bulunur. Sıfır en iyi, 30 en kötü yaşam kalitesini temsil eder, puan arttıkça yaşam kalitesi düşer (82-83).

BSAS; Toplam 10 sorudan (toplam skor 0-100 arasında) oluşan ölçek, son dört haftada hastalık aktivitesini değerlendirmektedir. Hasta tarafından oral ülser, genital ülser, akne ve akne benzeri deri lezyonlarının yarattığı sıkıntı ve tüm bulguları ile hastalık aktivitesinin 0-10 arasında skorlanması, oral ülser sayısı, genital ülser sayısı ve akne ve akne benzeri deri lezyonları sayısına göre skorlanması (0, 5 veya 10 puan), karın ağrısı (karın ağrısı yoksa sıfır puan, varsa 10 puan) ve gözlerde ağrı veya kızarıklık ve/veya görmede bulanıklık veya azalma (görmede bulanıklık veya azalma yoksa sıfır puan, varsa 10 puan), bacaklarda şişlik/rengi değişikliği veya pıhtı oluşumu (yok=0, var=10) bulunup bulunmamasına göre skorlama yapılmaktadır (84). İlk 6 soru mukokutanöz tutulumla ilgili olup diğer sorularda göz, gastrointestinal ve vasküler tutulum sorulmaktadır. Avantajı her bir lezyonun hastayı ne kadar rahatsız ettiğinin de sorulmasıdır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 02.08.2018 tarihli ve 60116787-020/51912 numaralı etik kurul onayı ile prospektif olarak yürütülmüştür. Çalışmamıza Uluslararası Çalışma Grubu Behçet Hastalığı tanı ölçütlerine göre tanı almış 18-65 yaş arası 42 Behçet hastası ile hiçbir hastalığı olmayan 41 sağlıklı gönüllü katılımcıdan oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. Bütün hastaların başvuru anındaki yakınmaları, demografik özellikleri yanında son 2 aylık kontrollerinde elde edilen ESH ve CRP gibi laboratuvar tetkikleri sonuçları değerlendirildi. Katılımcılar Helsinki kriterlerine uygun olarak bilgilendirildi. Sözlü ve yazılı onam alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

3.1. VWF ve ADAM TS-13 Enzim Deneyi

Çalışmamızda katılımcılardan ESH ve CRP tetkikleri yanında plazma VWF ve ADAMTS-13 düzeyleri için 12 saat açlık sonrası sabah 8-10 arasında 8-10 cc kan alınmıştır. Hastaların kanları 4000 rpm de 7 dakika santrifüj edilerek -80 derece de saklanmıştır. VWF için hazırlanan serum örnekleri 450 nm de santrifüj edilmiştir. ADAMTS-13 analizi ELİSA (enzyme linked immunosorbent assay) yöntemine uygun üretilmiş technozym marka test kitleri ve promega marka mikroelisa plaka okuyucu ile gerçekleştirilmiştir. VWF analizinde ELİSA yöntemine uygun üretilmiş elabscience marka test kitleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar için gerekli basamaklar ticari firmaların belirlediği protokole uygun olarak hazırlanmıştır. ADAMTS-13 aktivite için alınan normal referans aralığı; %40-130 arasındır. ADAMTS-13 antijen için normal referans aralığı; 0,41-1,41 IU/ml ADAMTS-13 inhibitör için referans aralıkları negatif örnekler <12U/ml, sınırda örnekler için 12-15U/ml, pozitif örnekler için >15U/ml'dir.

3.2. ADAMS TS 13 Polimorfizm Çalışması

ADAMTS 13 gen mutasyon profili ise EDTA'lı tüplerde 2 ml kan toplanarak abm DNA izolasyon kit kullanılarak gerçekleştirilecektir. Ardından tüm örnekler -20 derece saklanacaktır. Tüm hasta ve kontrol örnekleri toplandıktan sonra ADAMTS

13 gen polimorfizm için ilgili prob dizayn edilerek Applied biosystem 5000 real time cihazı ile analiz edilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 22.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum- maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Pearson Ki-kare, Fisher). Normal dağılım gösteren parametrik özellikteki veriler Student t-testi ve ANOVA ile, normal dağılıma uymayan nonparametrik veriler ise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile karşılaştırılmıştır. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Spearman ve Pearson korelasyon testleri kullanılmıştır. Sonuçlar $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen toplam 83 katılımcının 42'si BH tanıli hastalar, 41'i ise sağlıklı kontrol grubundan oluşmaktadır. Toplam yaş ortalaması $36,62 \pm 9,15$ yıl (ortanca 36 yaş, minimum 18, maksimum 58 yaş) olan katılımcıların 48'i kadın (%57,8), 35'i erkek (%42,2) olarak belirlendi. Çalışmamızda Behçet tanıli olan 42 hastanın yaş ortalaması $37,73 \pm 9,18$ yıl (ortanca 37 yaş, minimum 18, maksimum 58 yaş) olup bu hastaların 17'si (%40,5) kadın, 25'i (%59,5) erkek olarak belirlendi. Kontrol grubunda yer alan 41 hastanın yaş ortalaması $35,48 \pm 9,08$ yıl (ortanca yaş 35 minimum 18, maksimum 52 yaş) olarak saptandı. Kontrol grubunda ise 31 kadın (%75,6), 10 erkek (%24,4) mevcut idi. Çalışmaya katılan gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,264$). Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p=0,001$).

Tablo 3. Örneklem Grubumuzun Cinsiyet Ve Yaşa Göre Karşılaştırılması.

Durumu	Cinsiyet	N (%)	Yaş Ortalaması ± Std	Ortanca	Min - Maks	P Değeri
BH	Kadın	17 (%40,5)	$38,82 \pm 9,74$	39	18 - 58	0,397*
	Erkek	25 (%59,5)	$37,00 \pm 8,91$	35		
	Toplam	42 (%50,6)	$37,73 \pm 9,18$	37		
Kontrol	Kadın	31 (%75,6)	$35,77 \pm 8,61$	36	18 - 52	0,761*
	Erkek	10 (%24,4)	$34,60 \pm 10,86$	33,5		
	Toplam	41 (%49,4)	$35,48 \pm 9,08$	35		
Toplam	Kadın	48 (%57,8)	$36,85 \pm 9,04$	38	18 - 58	0,264*
	Erkek	35 (%42,2)	$36,31 \pm 9,41$	35		
	Toplam	83 (%100)	$36,62 \pm 9,15$	36		

BH: Behçet hastalığı, Std: Standart sapma
P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı. *Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Çalışmamızda BH olanların vücut kitle indeksi(VKİ) $25,46 \pm 4,21$ iken kontrol grubunun VKİ $23,39 \pm 4,50$ olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılan Behçet hastalarının ortalama tanı süresi $97,40 \pm 68,99$ ay (ortanca 84 ay, minimum 1 ay maksimum 264 ay) olarak belirlendi İstatistiki değerlendirmede yaş ile VKİ'i arasında

korelasyon düşük düzeyde bulunmuştur (p=0,012). Behçet hastaları arasında yaş ve tanı süreleri arasında istatistiki olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur (p=0,01).

Çalışmamızda yer alan BH tanıli hastaların ortalama ESH (24,95±19,13 mm/h), CRP (0,64±1,71 mg/dl), kan şekeri (103,1±61,54 mg/dl), insülin (15,21±10,50 mU/L), insülin direnci (3,83±4,19), total kolesterol (188,35±49,49 mg/dl), HDL (50,48±17,34 mg/dl), LDL (107,60 ±46,15 mg/dl) olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılan hasta grubunda yaş ve sedim CRP değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,341, p=0,373).

Tablo 4. Behçet hasta grubunun laboratuvar parametreleri

		ESH (mm/h)	CRP (mg/dl)	HOMA- IR	İNSÜLİN (mU/L)	Tot Kol (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	AKŞ (mg/dl)
BH	Ortalama	24,95	0,64	3,80	15,21	188,35	50,48	107,60	103,00
	Ortanca	20,00	0,10	2,40	10,50	175,50	50,00	97,00	95,00
	Standart Sapma	19,13	1,71	4,19	14,44	49,49	17,34	46,15	61,54
	Minimum	4,00	0,01	0,80	4,00	130,00	23,00	40,00	68,00
	Maksimum	84,00	11,00	17,70	58,00	364,00	88,00	284,00	480,00

CRP: C reaktif protein, HOMA-IR: İnsülin direnci, Tot kol: total kolesterol,
HDL: Yüksek yoğunluklu protein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, AKŞ: Açlık kan şekeri

Çalışmamızda yer alan BH'ların tamamımında tanı anında oral aft mevcut iken beraberinde genital aft, göz tutulumu, cilt bulgusu veya paterji testi pozitifliği bulgularından bir veya daha fazlası oral afta eşlik etmekteydi. Behçet hastalarında şu an ki mevcut organ tutulumları değerlendirildiğinde; 42 hastada oral aft, 25 hasta göz, 17 hastada vasküler, 14 hastada diğer tutulumlar vardı. Behçet hasta grubunda yer alan hastaların kadın, erkek ve organ tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,206).

Tablo 5. Behçet Hasta Grubunun Organ Tutulumu Dağılımı

Organ Tutulumu	Mk+Vasküler	Mk+Vasküler +Diğerleri	Mk+Göz	Mk+Göz +Diğerleri	Total
Kadın	2	2	10	3	17
Erkek	5	8	11	1	25
Total	7 (%16,7)	10 (%23,8)	21 (%50)	4 (%9,5)	42 (%100)
P Değeri	0,206*				

Mk: Mukokutanöz, Diğerleri: Nörolojik, eklem, gis. *Pearson Ki-Kare Testi uygulanmıştır.

Hastaların tanı aldıktan sonra Behçet hastalığı ile ilgili kullandığı tüm ilaçlar göz önüne alındığında 42 hastanın 15'i (%35,7) steroid+immünosuprasif tedavi, 5'i (%11,9) sadece immünosuprasif tedavi, 1'i (%2,4) kombine immünosuprasif tedavi, 2'si sadece anti TNF (%4,8) , 19'u (%45,2) anti-TNF-alfa+İmmünosuprasif tedavi görmüştür. Yirmi bir hasta sadece immünosuprasif tedavi, kullanırken kalan diğer 21 hasta da anti TNF tedavi kullanmıştır.

4.1. Behçet Hastalarında Behçet Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği (BHYKÖ) ile Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi

Behçet hastalarında BHYKÖ'ye göre değişkenlerin yaşam kalitesi üzerine etkisi değerlendirildiğinde hastalık süresinin ve cinsiyetin yaşam kalitesine herhangi bir etkisi olmadığı gözlemlendi. BHYKÖ'de kadın hastaların puanları 15,64±8,83, erkek hastaların puanları 13,32±9,52 olarak belirlenmiştir. Hastaların cinsiyeti ve BHYKÖ Student T-testi ile bakılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,428). BHYKÖ açısından 17 vasküler tutulumlu Behçet hastası (14,11±8,82), vasküler tutulumu olmayan 25 behçet hastası (14,36±9,64) ile karşılaştırıldı ve bu iki grup arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi (p=0,935). SF-36 'nın fiziksel fonksiyon, ruhsal sağlık, ağrı, genel sağlık algısı komponentleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ters korelasyon mevcuttu (p=0,00). Yaş, tanı süresi, CRP, ESH'ı ile BHYKÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=0,280, p=0,071, p= 0,903, p=0,110).

Tablo 6. Behçet Hasta Grubunda BHYKÖ Sonuçları

BHYKÖ	Kadın	Erkek	Vasküler	Nonvasküler
Ortalama	15,64	13,32	14,11	14,36
Ortanca	13	15	13	16
Standart Sapma	8,83	9,52	8,82	9,64
Minimum	0	0	0	0
Maksimum	30	30	30	30
P Değeri	0,428*		0,935*	
P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı. BHYKÖ: Behçet Hastalığı Yaşam Kalite Ölçeği *Bağımsız gruplarda t testi uygulanmıştır.				

4.2. Behçet Hastalarında Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BHAF) ile Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi

Behçet Hastalığının aktivitesini değerlendiren BHAF'ta bir eşik değer olmayıp alınan puan ile hastalık aktivitesi korelasyon göstermektedir. BHAF Behçet hastalarında cinsiyet, VKİ, tanı süresi ile korele edilmiş olup istatistiksel açıdan anlamlı çıkmamıştır ($p=0,281$ $p=0,493$ $p=0,794$). BHAF hasta grupta yer alan kadınlarda ($3,52\pm 1,84$), erkeklerde ($3,13\pm 2,73$) olarak belirlenmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,302$). Vasküler tutulumlularda ($3,33\pm 2,66$), vasküler dışı diğer organ tutulumu olanlarda ($3,28\pm 2,24$) olup BHAF her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı çıkmamıştır ($p=0,825$). BHAF; BHYKÖ ile arasında düşük korelasyon mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p=0,031$). BSAS ile arasında ise yüksek korelasyon mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p=0,000$). SF-36'nın ruhsal sağlık, ağrı, genel sağlık algısı komponentleri ile arasında ters korelasyon mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur. ($p=0,030$, $p=0,002$, $p=0,049$). Yaş, tanı süresi, CRP, sedimentasyon hızının BHAF ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,281$ $p=0,799$, $p=0,907$, $p=0,435$).

Tablo 7. Behçet Hasta Grubunda BHAF Sonuçları

BHAF	Kadın	Erkek	Vasküler	Nonvasküler
Ortalama	3,52	3,13	3,33	3,28
Ortanca	4	3	3	3
Standart Sapma	1,84	2,73	2,66	2,24
Minimum	0	0	0	0
Maksimum	7	11	11	8
P Değeri	0,302*		0,825*	
P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı. BHAF: Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu *Mann Whitney U Testi uygulanmıştır. **Bağımsız gruplarda t testi uygulanmıştır.				

4.3. Behçet Hastalarında Behçet Sendromu Aktivite Skalası (BSAS) ile Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi

Behçet Hastalığının aktivitesini değerlendiren BSAS'ta skorun yükselmesi, hasta tarafından algılanan hastalık aktivitesinin yüksek olduğunu gösterir. Çalışmamızdaki Behçet tanılı kadın hastalarda $24,70 \pm 12,3$, erkek hastalarda $29,96 \pm 24,21$ ortalama değerler çıkmıştır. 0-100 arası puanlama yapılan ankette kadınlarda minimum 0 maksimum 50 puan, erkeklerde minimum 0 maksimum 95 puan alan hastalar mevcuttur. BSAS'ta kadın erkek arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,364$). BSAS Behçet hastalarında cinsiyet, VKİ, tanı süresi ile korele edilmiş olup istatistiksel açıdan anlamlı çıkmamıştır ($p=0,864$ $p=0,738$, $p=0,586$). Vasküler tutulumlu ($30,76 \pm 24,03$) ve diğer organ tutulumlu ($25,86 \pm 17,42$) olanlar arasında BSAS değerlendirildiğinde bunlar arasındada anlamlı istatistiksel fark görülmemiştir ($p=0,447$).

SF-36'nın fiziksel fonksiyon komponenti hariç diğerleri (ruhsal sağlık, ağrı, genel sağlık algısı) ile aralarında ters korelasyon ve istatistiksel açıdan anlamlılık mevcuttur. ($p=0,020$, $p=0,001$, $p=0,021$). Yaş, tanı süresi, CRP, sedimentasyon hızının BSAS ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,864$, $p=0,586$, $p=0,885$, $p=0,850$).

Tablo 8. Behçet Hasta Grubunda BSAS Sonuçları

BSAS	Kadın	Erkek	Vasküler	Nonvasküler
Ortalama	24,70	29,96	30,76	25,86
Ortanca	27	25	29	25
Standart Sapma	12,30	24,21	24,03	17,42
Minimum	0	0	0	0
Maksimum	50	95	95	75
P Değeri	0,364*		0,447*	
P<0,05 istatikselsel olarak anlamlı. BSAS: Behçet Sendromu Aktivite Skalası *Bağımsız gruplarda t testi uygulanmıştır.				

4.4. Behçet Hastalarında SF-36 ile Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi

Ölçekteki sağlıkla ilişkili yaşam alanlarının ölçek puanları en düşük puandan en yüksek puana kadar 0 ile 100 arası değişen değerler alır. SF-36, her sağlık alanının puanı yükseldikçe sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi artacak şekilde puanlanmıştır (pozitif puanlama). Yapılan anket sonuçlarına göre SF-36'nın fiziksel fonksiyon, ruhsal sağlık, ağrı ve genel sağlık algısı komponentlerinde kadın erkek arası cinsiyet farkının bu komponentler üzerinde istatikselsel açıdan anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir. (Sırasıyla $p=0,106$, $p=0,698$, $p=0,091$, $p=0,472$) Kadın/Erkek sonuçları sırası ile şu şekilde çıkmıştır. Fiziksel fonksiyon ($64,70\pm30,02//80\pm20,31$), ruhsal sağlık ($57,29\pm23,84//54,32\pm24,39$), ağrı ($43,67\pm26,23//58,20\pm26,98$), genel sağlık algısı ($36,91\pm20,94//41,60\pm20,29$). Organ tutulumuna göre vasküler-nonvasküler hastalar değerlendirildiğinde fiziksel fonksiyon, ruhsal sağlık, ağrı ve genel sağlık algısında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,897$, $p=0,699$, $p=0,625$, $p=0,472$). Ortalamaları sırası ile fiziksel fonksiyon ($74,11\pm24,76//73,60\pm26,51$), ruhsal sağlık ($53,76\pm22,55//56,72\pm25,19$), ağrı ($54,57\pm23,04//51,1\pm30,30$), genel sağlık algısı ($36,91\pm18,31//41,6\pm21,92$).

Tablo 9. Behçet Hasta Grubunda SF-36 FF Sonuçları

SF-36 FF	Kadın	Erkek	Vasküler	Nonvasküler
Ortalama	64,70	80	74,11	73,60
Ortanca	65	85	85	70
Standart Sapma	30,02	20,31	24,76	26,51
Minimum	15	25	25	15
Maksimum	100	100	100	100
P Değeri	0,106*		0,897*	

P<0,05 istatiksels olarak anlamlı. FF: Fiziksel Fonksiyon
*Mann Whitney U Testi uygulanmıştır.

Tablo 10. Behçet Hasta Grubunda SF-36 Sonuçları

SF-36 RS	Kadın	Erkek	Vasküler	Nonvasküler
Ortalama	57,29	54,32	53,76	56,72
Ortanca	60	58	58	60
Standart Sapma	23,84	24,39	22,55	25,19
Minimum	24	0	0	20
Maksimum	92	100	88	100
P Değeri	0,698*		0,699*	

P<0,05 istatiksels olarak anlamlı. RS: Ruhsal Sağlık
**Bağımsız gruplarda t testi uygulanmıştır.

Tablo 11. Behçet Hasta Grubunda SF-36 Ağrı Sonuçları

SF-36 Ağrı	Kadın	Erkek	Vasküler	Nonvasküler
Ortalama	43,67	58,2	54,11	51,1
Ortanca	42,5	67,5	55	42,5
Standart Sapma	26,23	26,98	23,04	30,3
Minimum	10	10	10	10
Maksimum	100	100	90	100
P Değeri	0,091**		0,625*	

P<0,05 istatiksels olarak anlamlı.
*Mann Whitney U Testi uygulanmıştır. **Bağımsız gruplarda t testi uygulanmıştır.

Tablo 12. Behçet Hasta Grubunda SF-36 GSA Sonuçları

SF-36 GSA	Kadın	Erkek	Vasküler	Nonvasküler
Ortalama	36,91	41,67	36,91	41,6
Ortanca	35	45	35	45
Standart Sapma	20,94	20,29	18,31	21,92
Minimum	0	0	0	0
Maksimum	75	85	65	85
P Değeri	0,472*		0,472*	
P<0,05 istatikselsel olarak anlamlı. GSA: Genel Sağlık Algısı *Bağımsız gruplarda t testi uygulanmıştır.				

4.5. ADAMTS-13 Değerlendirmesi

Çalışmamızda BH ve kontrol grubunda ADAMTS-13 antijen, inhibitör ve aktivite ölçümleri yapılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının ortancalarının karşılaştırması yapıldığında sonuçlar şu şekilde belirlenmiştir.

ADAMTS-13 antijeni (IU/mL) BH grubunda ortanca 0,57 (IU/mL), minimum 0,34 (IU/mL), maksimum 0,93 (IU/mL) kontrol grubunda ortanca 0,68 (IU/mL), minimum 0,37 (IU/mL), maksimum 0,97 (IU/mL) olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında bağımsız gruplarda t testi uygulanmıştır. Behçet hasta ve kontrol grubunun ortancaları karşılaştırıldığında; hasta grubunda antijen düşüklüğü mevcut olup gruplar arasında istatikselsel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,004).

ADAMTS-13 inhibitörü (U/ml) BH grubunda ortanca 18,92 minimum 1,06 (U/mL), maksimum 65,76 (U/mL), kontrol grubunda ortanca 31,99 minimum 0,22 (U/mL), maksimum 80,32 (U/mL) olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Kontrol grubunda inhibitör yüksekliği mevcut olup gruplar arasında istatikselsel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,004). Behçet hasta grubunda ADAMTS-13 inhibitörü pozitif olan (>15 U/ml) 25 hasta, sınırda (12-15 U/ml) olan 5 hasta, düşük (<12 U/ml) seviyede olan 12 hasta mevcuttu.

ADAMTS-13 aktivite (%) BH grubunda %85-138 arasında olup ortanca %116 olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda %68-139 arasında olup ortanca %121 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Behçet

hasta ve kontrol grubunun ortancaları karşılaştırıldığında; hasta grubunda aktivite düşüklüğü mevcut olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,042).

Tablo 13. Katılımcılarda ADAMTS-13 Değerleri

Durumu		ADAMTS-13 ANTİJEN(IU/mL)	ADAMTS-13 İNHİBİTÖR (U/ml)	ADAMTS-13 AKTİVİTE(%)
Hasta	Ortanca	0,58	18,92	116
	Minimum	0,34	1,06	85
	Maksimum	0,93	65,76	138
Kontrol	Ortanca	0,69	31,99	122
	Minimum	0,37	0,22	68
	Maksimum	0,97	80,32	139
P Değeri		0,004**	0,004*	0,042*
P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı. *Mann Whitney U Testi uygulanmıştır. **Bağımsız gruplarda t testi uygulanmıştır.				

Behçet hasta grubu vasküler tutulumlu olanlar ve nonvasküler tutulumlu olanlar olarak iki gruba ayrıldı ve ADAMTS-13 antijen, inhibitör ve aktivite ölçümleri yapıldı. Vasküler nonvasküler gruplarda ADAMTS-13 antijen inhibitör ve aktivite için ortanca değerleri hesaplandı ve Mann Whitney U testi uygulanarak istatistiksel açıdan değerlendirildi.

ADAMTS13 antijen (IU/mL) için vasküler grupta ortalama ortanca 0,57 (IU/mL), minimum 0,34 (IU/mL), maksimum 0,75 (IU/mL), nonvasküler grupta ortanca 0,64 (IU/mL), minimum 0,34 (IU/mL), maksimum 0,93 (IU/mL) bulunmuştur. Vasküler ve nonvasküler gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,174).

ADAMTS13 inhibitör (U/ml) için vasküler grupta ortanca 18,96 (U/ml), minimum 1,06 (U/ml), maksimum 57,76 (U/ml), nonvasküler grupta ortanca 18,87 (U/ml) minimum 2,73 (U/ml), maksimum 65,76 (U/ml) bulunmuştur. Vasküler ve nonvasküler gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,729).

ADAMTS13 aktivite (%) için vasküler grupta ortanca %110, minimum %100, maksimum %200 nonvasküler grupta ortanca %120, minimum %100

maksimum %200 bulunmuştur. Behçet hastalarında ortancaların karşılaştırması yapılmış olup, vasküler olanlarda aktivite yüzdesi daha düşük çıkmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,012). ADAMTS-13 antijen ve ADAMTS-13 aktivite arasında yüksek korelasyonda anlamlılık saptanmıştır (p=0,000).

Tablo 14. Vasküler-Nonvasküler Behçet Hasta Grubunun ADAMTS-13 Antijen-İnhibitör-Aktivite Değerleri

Durumu		ADAMTS-13 ANTİJEN(IU/mL)	ADAMTS-13 İNİHİTÖR (U/ml)	ADAMTS-13 AKTİVİTE (%)
Vasküler	Ortanca	1,10	18,96	110
	Minimum	0,34	1,06	100
	Maksimum	0,75	57,76	200
Nonvasküler	Ortanca	0,64	18,87	120
	Minimum	0,34	2,73	100
	Maksimum	0,93	65,76	200
p Değeri		0,174*	0,729*	0,012*
P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı. *Mann Whitney U Testi uygulanmıştır. **Bağımsız gruplarda t testi uygulanmıştır.				

4.6. VWF Değerlendirmesi

Çalışmaya katılan Behçet hasta grubunda VWF (ng/ml) değerleri ortanca 18,71 (ng/ml), minimum 2,05 (ng/ml), maksimum 33,90 (ng/ml). Kontrol grubunda ise değerler ortanca 10,96 (ng/ml), minimum 1,37 (ng/ml), maksimum 29,67 (ng/ml) olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında ortancalar karşılaştırıldığında Behçet hastalarında VWF değeri yüksek çıkmıştır. Her iki grup arasında anlamlı olarak fark görülmüştür (p=0,000).

Tablo 15. Behçet Hasta Grubu Ve Kontrol Grubunun VWF Değerleri

Durumu		VWF(ng/ml)	p Değeri
BH	Ortanca	18,71	0,000
	Minimum	2,05	
	Maksimum	33,90	
Kontrol	Ortanca	10,96	
	Minimum	1,37	
	Maksimum	29,67	
P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı. *Mann Whitney U Testi uygulanmıştır.			

Behçet hasta grubundaki kadınlarda VWF (ng/ml) değeri ortanca 19,55 (ng/ml), minimum 2,05 (ng/ml), maksimum 33,90 (ng/ml). Erkeklerde VWF değeri ortanca 18,46 (ng/ml), minimum 4,87 (ng/ml), maksimum 31,50 (ng/ml) olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılan Behçet hastalarında cinsiyete göre VWF karşılaştırmasında cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,929).

Tablo 16. Behçet Hasta Grubunda Cinsiyete Göre VWF Değeri

Durumu		VWF(ng/ml)	p Değeri	
BH	Kadın	Ortanca	19,55	
		Minimum	2,05	
		Maksimum	33,90	
	Erkek	Ortanca	18,46	0,929
		Minimum	4,87	
		Maksimum	31,50	
P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı. *Mann Whitney U Testi uygulanmıştır.				

Vasküler tutulumlu Behçet hastalarında VWF ortanca 18,46 (ng/ml), minimum 13,00 (ng/ml), maksimum 28,68 (ng/ml) olarak bulunmuştur. Nonvasküler tutulumlu Behçet hastalarında VWF ortanca 19,55 (ng/ml), minimum 2,05 (ng/ml), maksimum 33,90 (ng/ml) olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=0,990).

Tablo 17. Vasküler-Nonvasküler Behçet Hasta Grubunun VWF Değeri

Durumu		VWF(ng/ml)	
BH	Vasküler	Ortanca	18,46
		Minimum	13,00
		Maksimum	28,68
	Nonvasküler	Ortanca	19,55
		Minimum	2,05
		Maksimum	33,90
	P Değeri		0,990
	P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı. *Mann Whitney U Testi uygulanmıştır.		

Vasküler tutulumlu kadın Behçet hastalarının VWF'si ortanca 21,38 (ng/ml), minimum 13,41 (ng/ml), maksimum 25,33 (ng/ml), erkek Behçet hastalarının VWF'si ortanca 18,46 (ng/ml), minimum 13,00 (ng/ml), maksimum 28,68 (ng/ml) olarak belirlenmiştir. Vasküler tutulumlu Behçet hastalarında kadın erkek VWF değerlerinin karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,624).

Tablo 18. Vasküler Behçet Hasta Grubunun Kadın-Erkek VWF Değeri

Durumu			VWF(ng/ml)	p Değeri
BH Vasküler	Kadın	Ortanca	19,55	0,624
		Minimum	13,41	
		Maksimum	25,33	
	Erkek	Ortanca	18,46	
		Minimum	13,00	
		Maksimum	28,68	
P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı. *Mann Whitney U Testi uygulanmıştır.				

ESH, CRP'nin VWF değerleri ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,256, p=0,080).

Çalışmaya katılan Behçet hasta grubunun ADAMTS-13 antijen, aktivite ve inhibitör düzeylerinin VWF ile korelasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=0,520, p=0,671, p=0,740).

Çalışmaya katılan Behçet hastalarında bakılan ADAMTS-13 ile ilişkili olan rs685523, rs11575933 genetik polimorfizmlerinin hastaların VWF değerleri ile arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.(p=0,358, p=0,623)

4.7. Gen Polimorfizm Değerlendirmesi

Gen polimorfizmi: rs685523 ve rs11575933 ADAMTS-13 ilişkili gen polimorfizmleri olup hasta ve kontrol grubunda bakılmıştır. Normal şartlarda karşımıza çıkmasını beklediğimiz tip wild tip olup heterozigot ve mutant sonuçlarını genel olarak hastalıklarda ortaya çıkmasını bekleriz. Bizim çalışmamızda Behçet hasta grubunda 26 wild tip, 16 het/mut tip belirlenmiştir. Kontrol grubunda 20 wild tip, 21 het/mut tip belirlenmiştir. Behçet hasta grubu ve kontrol grubu rs685523 açısından Pearson ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan

anlamli bir fark gözlenmemiştir (p=0,326). rs11575933 polimorfizmi karşılaştırıldığında; BH grubunda 26 wild tip 16 het/mut tip, kontrol grubunda 40 wild tip 1 tane het/mut tip gözlenmiştir.

Tablo 19. Katılımcılarda Rs685523, Rs11575933 Polimorfizmleri.

Durumu	rs685523		rs11575933	
	Wild	Het./Mut.	Wild	Het./Mut.
BH	26	16	26	16
Kontrol	20	21	40	1
p Değeri	0,326*		0,000*	
Het: Heterozigot, Mut: Mutant *Pearson Ki-Kare Testi uygulanmıştır.				

Organ tutulumuna rs685523 polimorfizmi vasküler grupta 10 wild tip, 7 het/mut tip, non vasküler grupta 16 wild tip, 9 het/mut tip görülmüştür. Organ tutulumuna göre rs685523, rs11575933 polimorfizmleri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. (p=0,988, p=0,201)

Tablo 20. Organ Tutulumuna Göre Rs685523, Rs11575933 Polimorfizmleri.

Organ Tutulumu	rs685523		rs11575933	
	Wild	Het./Mut.	Wild	Het./Mut.
Vasküler	10	7	13	4
Nonvasküler	16	9	13	12
P Değeri	0,988*		0,201*	
Het: Heterozigot, Mut: Mutant * Pearson Ki-Kare Testi uygulanmıştır.				

rs685523 polimorfizmi ile Behçet hasta ve kontrol grubunun ADAMTS-13 antijen, inhibitör, aktivite sonuçları Mann Whitney U testi uygulanarak karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Tablo 21’de sonuçlar belirtilmiştir.

Tablo 21. ADAMTS -13 Sonuçlarına Göre Rs685523, Rs11575933 Polimorfizimleri

ADAMTS-13		rs685523						P Değeri
		Wild			Het./Mut.			
		Ortanca	Minimum	Maksimum	Ortanca	Minimum	Maksimum	
Antijen (IU/mL)	BH	0,59	0,34	0,93	0,57	0,41	0,86	0,979*
	Kontrol	0,7	0,49	0,97	0,7	0,37	0,85	0,183*
İnhibitör (U/ml)	BH	18,03	1,06	65,76	20,1	2,73	54,50	0,613*
	Kontrol	34,03	0,27	80,32	30,03	0,22	72,97	0,990*
Aktivite (%)	BH	115	88	135	117	85	138	0,476*
	Kontrol	121	68	136	122	100	139	0,473*

Het: Heterozigot, Mut: Mutant *Mann Whitney U Testi uygulanmıştır.

rs11575933 polimorfizmi ile Behçet hasta ve kontrol grubunun ADAMTS-13 antijen, inhibitör, aktivite sonuçları Mann Whitney U testi uygulanarak karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Tablo 22’de sonuçlar belirtilmiştir.

Tablo 22. Rs11575933 Polimorfizmi ile Behçet Hasta ve Kontrol Grubunun ADAMTS-13 Antijen, İnhibitör, Aktivite Sonuçları

ADAMTS-13		rs11575933						P Değeri
		Wild			Het./Mut.			
		Ortanca	Min.	Maks.	Ortanca	Min.	Maks.	
Antijen (IU/mL)	BH	0,57	0,40	0,93	0,63	0,34	0,86	0,688*
	Kontrol	0,68	0,37	0,97	0,63	0,34	0,86	1,00*
İnhibitör (U/ml)	BH	19,33	2,73	65,76	18,03	1,06	54,50	0,669*
	Kontrol	34,03	0,22	80,32	30,03	0,22	72,97	0,390*
Aktivite (%)	BH	115	85	135	117	88	138	0,836*
	Kontrol	122	68	139	122	100	139	0,537*

Het: Heterozigot, Min: Minimum, Maks: Maksimum, Mut: Mutant, *Mann Whitney U Testi uygulanmıştır.

rs685523 polimorfizmi ile Behçet hastalarında vasküler nonvasküler gruplar arasında ADAMTS-13 antijen, inhibitör, aktivite sonuçları Mann Whitney U testi uygulanarak karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Tablo 23’de sonuçlar belirtilmiştir.

Tablo 23. Rs685523 Polimorfizmi İle Behçet Hastalarında Vasküler Nonvasküler Gruplar Arasında ADAMTS-13 Antijen, İnhibitör, Aktivite Sonuçları

ADAMTS-13		rs685523						P Değeri
		Wild			Het./Mut.			
		Ortanca	Min.	Maks.	Ortanca	Min.	Maks.	
Antijen (IU/mL)	Vasküler	0,57	0,34	0,75	0,53	0,41	0,71	0,536*
	Nonvasküler	0,62	0,34	0,93	0,67	0,50	0,86	0,598*
İnhibitör (U/ml)	Vasküler	16,38	1,06	57,76	19,71	4,50	38,41	0,475*
	Nonvasküler	18,36	3,85	65,76	22,59	2,73	54,50	1,00*
Aktivite (%)	Vasküler	109	91	129	115	85	131	0,475*
	Nonvasküler	122	88	135	119	111	138	0,803*

Het: Heterozigot, Min: Minimum, Maks: Maksimum, Mut: Mutant *Mann Whitney U Testi uygulanmıştır.

rs11575933 polimorfizmi ile Behçet hastalarında vasküler nonvasküler gruplar arasında ADAMTS-13 antijen, inhibitör, aktivite bir fark gözlenmedi. Tablo 24’de sonuçlar belirtilmiştir.

Tablo 24. Rs11575933 Polimorfizmi İle Vasküler Nonvasküler Gruplar Arasında ADAMTS-13 Antijen, İnhibitör, Aktivite

ADAMTS-13		rs11575933						P Değeri
		Wild			Het./Mut.			
		Ortanca	Min.	Maks.	Ortanca	Min.	Maks.	
Antijen (IU/mL)	Vasküler	0,57	0,40	0,75	0,57	0,34	0,69	0,956*
	Nonvasküler	0,60	0,51	0,93	0,64	0,34	0,86	0,538*
İnhibitör (U/ml)	Vasküler	19,71	2,92	57,76	15,66	1,06	21,90	0,350*
	Nonvasküler	18,87	2,73	65,70	19,64	3,85	54,50	0,979*
Aktivite (%)	Vasküler	110	85	131	114	98	129	0,477*
	Nonvasküler	122	111	135	117	88	138	0,347*

Het: Heterozigot, Mut: Mutant , Min: Minimum, Maks: Maksimum *Mann Whitney U Testi uygulanmıştır.

5. TARTIŞMA

Behçet Hastalığı (BH) nedeni bilinmeyen, kronik, tekrarlayan, sistemik, inflamatuvar, her çapta damarı tutabilen vaskülitik bir hastalıktır. Kronik bir hastalık olan Behçet hastalığı da gerek multisistem organ tutulumu gerekse yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle kişinin hem bedensel ve ruhsal sağlığını hem de fiziksel özürüllüğe yol açarak yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Son yıllarda, fizyolojik ya da ruhsal bir patolojinin olumsuz etkileri hakkında hastanın kendini değerlendirmesi ve farkındalığı önem kazanmıştır. Böylece, tıbbın bütün alanlarında hastaya bütünsel olarak yaklaşma, fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan iyilik durumunu ölçmek amacıyla yaşam kalitesi kavramı ortaya çıkmıştır (85). Behçet hastalarında yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktörler arasında; yorgunluk, disabilite ve ağrıya neden olan eklem tutulumu, beden imajı ve cinsel yaşamını etkileyen ağırlı genital ülserler, tekrarlayan ağız içi aftlar, deri lezyonları, göz tutulumu ve immunsupresif tedaviye ve hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan anksiyete ve depresyon yer almaktadır (77). Biz bu çalışmamızda BH'na Kısa form-36 (SF-36), Behçet Hastalarında Yaşam Kalitesi Ölçeğini(BHYKÖ), Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu(BHAF), Behçet Sendromu Aktivite Skalası (BSAS) ölçeklerini uyguladık.

Literatürde BH'de erkeklerde hastalığın daha şiddetli seyrettiği, sistemik tutulumun daha sık gözleendiği ve prognozun daha kötü gittiği bilinmektedir (86-87). Sarıca-Küçükoglu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da vasküler tutulumlu Behçet hastalarında nonvasküler gruba göre anlamlı derecede erkek cinsiyet baskınlığı görülmüştür. Fei ve arkadaşlarının yaptığı 102 tanesi vasküler tutulumlu olmak üzere toplam 796 Behçet hastasının yer aldığı çalışmada vasküler tutulumu olan ve olmayan Behçet hastalarının klinik özellikleri kıyaslanmıştır. Vasküler tutulumlu Behçet hastalarında nonvasküler Behçet hastalarına göre anlamlı derecede erkek cinsiyet baskınlığı görülmüştür. Alibaz-Öner ve arkadaşlarının 260 vasküler tutulumlu Behçet hastasının yer aldığı çok merkezli bir çalışmada hastaların 224'ü (%86,2) erkektir. Ancak bizim çalışmamızda vasküler tutulumlar ve hastalık aktivitesi açısından cinsiyetler arasında bir fark görülmemişti. Bunun sebebi alınan hasta grubundaki sayının verilen örneklerdeki kadar fazla olmamasından kaynaklanmış olduğunu düşünmekteyiz.

BH'nin genç yaşta aktif ve oküler, gastrointestinal, nörolojik ve vasküler tutulum gibi sistemleri tutarak kötü prognozla seyrettiği bilinmektedir (88). Önal ve ark. (89) tarafından yapılan göz tutulumu olan BH hastalarında yapılan çalışmada, çalışmamızla uyumlu olarak yaştan yaşama kalitesi üzerine etkisini saptamamıştır. Touma ve ark. (90) BH'de yaşlılarda yaşam kalitesini daha düşük bulmuşlardır. Görüldüğü gibi BH her yaşta yaşam kalitesini etkileyebilen sistemik bir hastalıktır. BH'da aktivite belirteci olarak akut faz proteinleri, immunglobulin, kompleman düzeyleri, otoantikolar, lenfositler, yüzey belirteçleri ve sitokinler kullanılmasına rağmen hastalığın aktivasyonu ile ilişkili özgül bir belirteç bulunmamaktadır (91). ESH, CRP hastalık aktivitesinde artabilen belirteçlerdendir. Ancak bu iki belirtecin değerleri başka sebeplere (enfeksiyon vb.) bağlı yüksek çıkabilmektedir. Çalışmamızda SF-36'nın fiziksel fonksiyon ve ruhsal sağlık komponentlerinin sedimentasyon hızı ile arasında ters korelasyon mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Ancak sedimentasyon hızı hastalık aktivitesinde artacağı gibi pek çok faktörden de etkilenebildiği için bu çıkan sonucun hastalık aktivitesi ile birebir ilişkilendirmek doğru olmaz. Çalışmamızda CRP'nin ise BHYKÖ, BSAS, BHAF, SF-36 komponentleri ile arasında bir ilişki görülmemiştir ancak bu da kullanılan ilaçlara bağlı bir baskılanmadan dolayı olabileceği için bu marker hastalık aktivasyonunun belirlemede yeterli değildir. Çalışmamızda BHYKÖ, BSAS VE BHAF ile SF-36'nın bakılan ruhsal sağlık, ağrı, genel sağlık algısı komponentleri ile arasında ters korelasyon görülmüştür. Yapılan anketlerden SF-36'nın fiziksel fonksiyon komponenti ile BHYKÖ arasında anlamlı düzeyde ters korelasyon mevcut olup diğer anketlerle arasında anlamlı bir ilişki çıkmamıştır. BHYKÖ ve SF-36'nın fiziksel fonksiyon komponenti arasındaki anlamlı sonucun çıkma sebebi olarak her iki skalada fiziksel eyleme yönelik benzer sorular içermesinden kaynaklı olduğu tarafımızca düşünülmektedir. Diğer anketlerde bu kadar çok fiziksel eyleme yönelik soru mevcut değildir.

Behçet Hastalığı (BH) her çapta damarı tutabilen vaskülitik bir hastalıktır. Vasküler tutulum Behçet hastalarında hayati önem taşımaktadır. BH'nda hastalık aktivitesini belirleyen özel bir belirteç bulunmamaktadır. Bu sebeple BH'nda koagülasyon eğilimini bilmek hastalık aktivitesini anlamak açısından da bizim için bir gösterge olabilir. Bu çalışmamızda VWF ve ADAMTS-13 düzeylerinin BH'nın

aktivitesi ile ilişkisini ve BH'da ortaya çıkan trombozun mekanizması ile ilişkili olup olmadığını inceledik. Trombosit agregasyonuna ve yaralı endotele yapışmaya aracılık eden bir endotelyal hücre ürünü olarak VWF, trombosit tıkaç oluşumuna yardımcı olur. VWF'nin diğer önemli işlevi, faktör VIII'i proteolitik inaktivasyonundan koruyarak stabilize ederek ve ayrıca pıhtılaşma sistemini geliştirmesidir. Literatürde BH'de, diğer birçok aterosklerotik hastalıkta olduğu gibi, yüksek VWF seviyelerinin olabileceği belirtilmiştir. Bu durum BH'de vasküler endotelinin hasarına bağlı olabilir (92-93). ADAMTS-13, multimerik VWF spesifik olarak ayıran bir metaloproteinazdır. ADAMTS-13 aktivitesindeki şiddetli eksiklik, ADAMTS-13 geni veya ADAMTS-13'e karşı inhibe edici antikorların mevcudiyetinden kaynaklanır (94). ADAMTS-13 eksikliği trombositlerin aktivasyonunu ve hiperkoagülopatiyi uyarabilir. Trombotik mikroanjyopatiler ve dissemine intravasküler koagülopati (95) ve karaciğer hastalığı olan hastalarda azalmış ADAMTS-13 seviyeleri bildirilmiştir (96).

Bizim çalışmamızda Behçet hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında kontrol grubunda beklenildiği gibi ADAMTS-13 antijeni, aktivitesi daha yüksek bulunmuş olup, bu değerler hasta grupta daha düşük bulunmuştur. Literatürde Behçet hastalığında ADAMTS-13'ün bakıldığına dair kaynak olmadığı için bizde tromboz yapabilen, trombotik trombopenik purpura (TTP) görülebilen sistemik bağ doku hastalıkları ile karşılaştırma yapmak durumunda kaldık. Literatürde de SLE hastalarında yapılan çalışmada azalmış ADAMTS-13 aktivitesi bildirilmiştir (97). Yine Japonya'da MİE üniversitesinde sistemik sklerozlu hastalarda yapılmış bir çalışmada ADAMTS-13 seviyelerinde düşüklük saptanmıştır. ADAMTS-13 inhibitör düzeyi de çalışmamızda kontrol grubunda Behçet hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Üstelik bu yüksek bulunan kontrol grubundaki hastaların ADAMTS-13 aktivite düzeyleri normal aralıkta idi. Normal şartlarda sağlıklı kontrollerde ADAMTS-13 inhibitör düzeyi düşük olması beklenmektedir. Çalışmamızda kontrol grubunda ADAMTS-13 aktivite ve antijen düzeyleri normal olmasına rağmen, ADAMTS-13 inhibitör pozitifliği dikkat çekmektedir. ADAMTS-13 aktivitesi normal olanlarda veya hafif düşük olanlarda hemoglobin yüksekliği inhibitör yüksekliği yapabileceği gibi başka bir immünolojik mekanizma ADAMTS-13 antikor pozitifliği yapabildiğine dair literatürde yayın

mevcuttur (98). Bizim çalışmamızda da kontrol grubunun yaş ortalaması genç yaş olup hemoglobin yüksekliği kontrol grubunda inhibitör yüksekliğine sebep olmuş olabilir. Ayrıca immünolojik sebeplerden dolayı antikor yüksekliği mevcut ise bu da bu kişilerde inhibitör pozitifliğine sebep olmuş olabilir. Çalışmamızda vasküler tutulumlu olan yani trombozlu hastalarla nonvasküler tutulumlu olan yani trombozu olmayan Behçet hastaları karşılaştırıldığında trombozu olan hastalarda düşündüğümüz gibi ADAMTS-13 aktivitesi düşük bulundu. Bu iki grup arasında ADAMTS-13 antijen ve inhibitör arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Bunun sebebi Behçet hastaları vasküler-nonvasküler her iki gruptaki hastalarında ilaç öykülerinde steroid tedavisi almış olduğu bilinmektedir. ADAMTS-13 inhibitör düzeyi kullanılan bu tedavilere bağlı olarak etkilenmiş olabileceğini düşündük. Vaskülitte yüksek VWF düzeylerinin belirlendiği ilk çalışma Kahaleh ve ark. (99) Raynaud fenomeni olan skleroderma hastalarında yüksek VWF düzeyleri bulunmuştur ve bunun yaralı endotel hücrelerinden salınmayla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Nusinow ve ark.'nın çalışmasında, vasküler hasara neden olan enflamatuvar hastalıklarda yüksek plazma VWF seviyelerinin vasküler hasar ve / veya vasküler anormalliklere sekonder olduğu ileri sürülmüştür (100). Yazıcı ve ark. Behçet hastalığında yüksek VWF düzeylerinin endotel hücre hasarına bağlı vasküler hasara ikincil olduğunu göstermişlerdir (101). Direskeneli ve ark. ve Lee ve ark. VWF Ag düzeyleri Behçet hastalarında kontrollerden daha yüksek bulunmuştur (104). Bizim çalışmamızda da literatürdeki örneklerde olduğu gibi VWF değerleri Behçet hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. Ancak çalışmamızda Behçet hasta grubunda vasküler tutulumlu ve nonvasküler tutulumlu hastaların VWF değerlerinin karşılaştırmasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. VWF' nin kan düzeyi, genetik ve çevre faktörlerine bağlı olarak değişir. Gebelik, östrojen, progesteron, glukokortikoid tedavileri, adrenalin veya adrenalin salınımını artıran stres ve ağır egzersiz, hipertiroidi, inflamatuvar hastalıklar, vaskülitler, diabet, karaciğer ve böbrek hastalıkları VWF düzeyini artırırken, hipotiroidi ve valproik asit tedavisi VWF düzeyini azaltır. Kan grubu O olan bireylerin VWF düzeyi diğer gruplardan yaklaşık %25 daha düşük düzeydedir (60). Bizim çalışmamızda vasküler-nonvasküler grupta bu tip bir sebep VWF düzeylerini etkilemiş olabilir. Bu sonuçlardan VWF'nin endotel hasarının göstergesi olabileceğinin ancak trombozun

kesin göstergesi olamayacağını çıkarabiliriz. Literatürde Behçet hastalığında trombozun erkeklerde daha sık olduğu belirtilmiştir, buna dayalı olarak VWF düzeylerinin vasküler tutulumlu erkek Behçet hastasında daha yüksek çıkması beklenmektedir ancak bizim çalışmamızda vasküler grupta cinsiyetler arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Hasta sayısının yetersizliği ya da yukarıda VWF düzeylerini etkileyen sebeplerden herhangi birisi bu sonucun çıkmasına sebep olmuş olabilir. Lee ve arkadaşlarının (103) yaptığı çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda CRP, ESH ile VWF arasında anlamlı bir fark görülmedi. Çalışmamızda hasta grupta VWF düzeyleri yüksek çıkmış olup aynı zamanda hasta grupta yine ADAMTS-13 antijen ve aktivitesi düşük çıkmıştır. Bunun sebebi mevcut olan VWF'nin hastadaki ADAMTS-13'ü kullanmasına bağlı olabileceğini düşündük ancak VWF'nin ve ADAMTS-13 antijen, inhibitör, aktivitesi ile birlikte değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Bunun sebebi kısıtlı hasta sayısı olabilir. ADAMTS-13 ile ilgili olan polimorfizmler olan rs685523 ve rs11575933 ile Behçet hasta grubunun VWF'si arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

ADAMTS-13 üzerinden tromboza yatkınlık sebeplerden biride ADAMTS-13 'teki gen polimorfizmleri ve görülen mutasyonlardır. ADAMTS-13 gen polimorfizmi ve pekçok mutasyon görülmektedir. Japonlarda yapılan bir çalışmada ADAMTS-13 ile ilgili 25 tane polimorfizm belirlenmiş. Bugüne kadar TTP ile ilgili ADAMTS-13 için 33 mutasyon belirlenmiştir. Rs685523 ve rs11575933'te bu tek nükleotid polimorfizmlerinden ikisidir. Rs685523, ADAMTS-13 aktivitesinin azalması ile ilişkilendirilmiştir (74). Kronik koroner kalp hastalığı olan Avrupa kökenlileri içeren prospektif bir çalışmada, bu polimorfizm, tüm nedenlere bağlı ölüm riskini ve kardiyak nedenlerden kaynaklanan ölümleri önemli ölçüde arttırmıştır. Behçet hasta grubu ve kontrol grubunun SNP rs685523 (Ala900Val) karşılaştırmasında anlamlı bir fark gözlenmemiş olup SNP rs11575933 (Pro475Ser) karşılaştırmasında Behçet hasta grubunda heterozigot/mutant görülmesi kontrol grubuna göre daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Mutasyona uğramış ADAMTS-13 rs11575933 geni, ADAMTS-13'te aktivitenin düşük olmasına neden olabilir ve bu da VWF'nin parçalanmasını azaltabilir. VWF'nin daha küçük moleküllere parçalanmasının bozulması Behçet hastalarında tromboza yol açan endotel hasarına

neden olabilir. Bu durumda rs11575933 polimorfizmi hastalıkla veya trombozla ilişkili olabilir. Vasküler, nonvasküler olarak ayrılan hasta grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Bunun sebebi bu hasta grubuyla ilişkili başka polimorfizmlerin de mevcut olabileceği ya da vasküler açıdan hasta sayısının yetersizliğinden kaynaklı olabilir. Çünkü çeşitli popülasyonlarda farklı farklı polimorfizimler görülebilmektedir. Bir dizi çalışma ADAMTS-13 gen varyantları, ADAMTS-13 seviyeleri ve arteriyel trombotik risk arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Ekson 12'de bulunan SNP rs11575933 bir Japon popülasyonunda düşük ADAMTS-13 aktivitesi ile ilişkilidir (104). Diğer popülasyonlarda, bu polimorfizm yoktur (Kafkasyalılar) veya nadirdir (Çin) ve bu nedenle arteriyel trombotik riske önemli bir katkısı olmayacaktır (105-106). Bizim çalışmamızda da bu iki polimorfizmin ADAMTS-13 antijeni, aktivitesi ve inhibitörü ile arasında bir ilişki görülmemiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda Behçet hastalarında sağlıklı gruba göre daha düşük ADAMTS-13 antijeni ve aktivitesi bulunmuşken, daha yüksek VWF düzeyleri bulunmuştur. Behçet hasta grubunun vasküler-nonvasküler gruplarının karşılaştırmasında ADAMTS-13 aktivitesi vasküler grupta da düşük bulunmuştur. Ancak VWF ve ADAMTS-13'ün diğer düzeylerinde anlamlı fark görülmemiştir. Behçet hastalarında ADAMTS-13 antijen ve aktivitesinin düşüklüğü, VWF değerlerinin yüksekliği endotel hasarına bağlı olarak ve VWF'ün ADAMTS-13'ü kullanmış olmasına bağlı olabilir. Tüm bunlar Behçet hastalarında trombozla yatkınlık yaratmış olabilir. Behçet hastalığı trombozun görüldüğü bir hastalık olup bizde bu çalışmamızda trombozun erken belirlenmesine VWF ve ADAMTS-13'ün yol gösterici olabileceğini bazı noktalarda belirleyebildik. Ancak elimizdeki veriler bu konuda yetersiz kalmıştır. Belki vasküler tutulumlu hasta sayısını sonraki çalışmalarda arttırsak ve koagülasyon kaskadındaki diğer parametreleride çalışmaya ekleyebilirsek Behçet hastalığında tromboz oluşumu ile ilgili daha net sonuçlar elde edebiliriz.

KAYNAKLAR

- 1 Dr. Neşe İriç Metin. Behçet hastalığına özgü yaşam kalite ölçeği geliştirilmesi. Yayınlanmış Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanlık Tezi. T.C S.B Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, 2009.
- 2 Seyahi E, Cakmak OS, Tutar B, et al. Clinical and Ultrasonographic Evaluation of Lower-extremity Vein Thrombosis in Behcet Syndrome: An Observational Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e1899.
- 3 Dr. Selma Bozcan. Behçet hastalığında yaşam kalitesini etkileyen parametreler. İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. T.C Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, 2014.
- 4 Orem A, Efe H, Deger O, et al. Relationship between lipid peroxidation and disease activity in patients with Behcet's disease. *J Dermatol Sci* 1997;16:11-16.
- 5 Ghate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;40(1):1-18; quiz 9-20
- 6 Yurdakul S, Yazici H. Behçet's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(5):793-809.
- 7 Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(11):996-1002.
- 8 Yazici H, Chamberlain MA, Schreuder GM: HLA B5 and Behcet's disease. *Ann Rheum Dis*. 1983;42:602-603.
- 9 Gul A, Uyar FA, Inanc M: Lack of association of HLA-B 51 with a severe disease course in Behcet's disease. *Rheumatology* 2001; 40: 668-672.
- 10 Muftuoglu AU, Yazici H, Yurdakul S: Behcet's disease: lack of correlation of clinical manifestations with HLA antigens. *Tissue Antigens*. 1981; 17: 226-230.
- 11 Lee S, Bang D, Cho YH, et al. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behcet's disease. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 179-183.

- 12 Baskan EB, Yilmaz E, Saricaoglu H, Alkan G, et al. Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behcet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 186-190.
- 13 Arca E, Gür R,A. Behçet Hastalığı. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2003;23:261-268.
- 14 Ergun T, İnce Ü, Ekşioğlu-Demiralp E, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(6):904-9.
- 15 Isogai E, Ohno S, Kotake S, Isogai H, et al. Chemiluminescence of neutrophils from patients with Behcet's disease and its correlation with an increased proportion of uncommon serotypes of *Streptococcus sanguis* in the oral flora. *Archives of oral biology*. 1990;35(1):43-8.
- 16 Yasuoka H, Yamaguchi Y, Mizuki N, Nishida T, Kawakami Y, Kuwana M. Preferential activation of circulating CD8+ and gammadelta T cells in patients with active Behcet's disease and HLA-B51. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 59-63.
- 17 Mantas C, Direskeneli H, Eksioğlu-Demiralp E, Akoglu T. Serum levels of Th2 cytokines IL-4 and IL-10 in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1999; 26: 510-512.
- 18 Yamakawa Y, Sugita Y, Nagatani T, et al. Interleukin-6 (IL-6) in patients with Behcet's disease. *J Dermatol Sci* 1996; 11: 189-195.
- 19 Leung BP, Culshaw S, Gracie JA, et al. A role for IL-18 in neutrophil activation. *J Immunol* 2001; 167: 2879-2886.)
- 20 Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(1):57–65.
- 21 International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*. 1990;335(8697):1078–80.)
- 22 France- Wechsler B I-D, F, Japan- Mizushima Y, Tunisia- Hamza M, Turkey- Dilsen N, Kansu E YH, UK- Barnes CG, Chamberlain MA, James DG, Lehner T UJ.

Evaluation of diagnostic ('classification') criteria in Behçet's disease--towards internationally agreed criteria. The International Study Group for Behçet's disease. *Br J Rheumatol.* 1992;31(5):299–308.

23 Davatchi F, Shahram F, Akbarian M, et al. Accuracy of existing diagnosis criteria for Behcet's disease. Wechsler B, Godeau P, editors. *Behcet's Disease*. Amsterdam, The Netherlands; 1993. p. 225–228.

24 Esatoglu SN, Kutlubay Z, Ucar D, et al. Behçet's syndrome: providing integrated care. *J Multidiscip Healthc.* 2017;10:309–19.

25 International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD) F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi- Abdollahi B, Schirmer M, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(3):338–47.

26 Main DM, Chamberlain MA. Clinical differentiation of oral ulceration in Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1992;31(11):767-770.

27 Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. *Ann Med Interne* 1999;150(6):488-498.

28 Marshall SE. Behcet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 291-311.

29 Lin P, Liang G. Behcet disease: recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions. *J Clin Rheumatol* 2006; 12: 282-286.

30 Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm* 2003;37:92-99.

31 Ergun T, Gürbüz O, Dogusoy G, et al. Histopathologic features of the spontaneous pustular lesions of Behçet's syndrome. *Int J Dermatol* 1998;37:194-196.

32 Behcet H. Uber rezidivierende, aphthose durch ein virus verursachte geschwure am mund, am auge und an der genitalen. *Dermatol Wochen* 1937;105:1152

- 33 Yazici H. The lumps and bumps of Behcet's syndrome. *Autoimmun Rev* 2004; 3: 53-54.
- 34 Chang HK, Cheon KS. The clinical significance of a pathergy reaction in patients with Behcet's disease. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 371-374
- 35 Yazici H, Tuzun Y, Tanman AB, et al. Male patients with Behcet's syndrome have stronger pathergy reactions. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 3: 137-141
- 36 Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. *Surv Ophthalmol* 2005;50:297-350.
- 37 Mendes D, Correia M, Barbedo M, et al. Behçet's disease--a contemporary review. *J Autoimmun.* 2009;32(3-4):178- 88.
- 38 Alpsyoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Yonsei Med J.* 2007;48(4):573-85.
- 39 Benezra D, Cohen E. Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol.* 1986;70(8):589-92.
- 40 Bicer A. Musculoskeletal Findings in Behcet's Disease. *Patholog Res Int.* 2012;2012:653806.
- 41 Yurdakul, S. et al. The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Ann. Rheum. Dis.* 1983;42:505-515.
- 42 Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease. *Digestive diseases and sciences.* 2009;54(2):201-7.
- 43 Akbaylar H. Multisistem Tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Entero-Behçet. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences.* 2007;3(9):29-32
- 44 Ben Ghorbel I, Ennaifer R, Lamoum M, Khanfir M, Miled M, Houman MH. Budd-Chiari syndrome associated with Behcet's disease. *Gastroenterologie clinique et biologique.* 2008;32(3):316-20.

- 45 Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei medical journal*. 1997;38(6):423-7.
- 46 Esatoglu SN, Kutlubay Z, Ucar D, et al. Behçet's syndrome: providing integrated care. *J Multidiscip Healthc*. 2017;10:309–19.
- 47 Fei Y et al. Major vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective study of 796 patients. *Clin Rheumatol*. 2013;32:845–852
- 48 Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, Caglar E, Yazici H. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(11):2018–22.
- 49 Seyahi E, Yurdakul S. Behçet's Syndrome and Thrombosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011026.
- 50 Sarica-Kucukoglu R, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *International journal of dermatology*. 2006;45:919–921.
- 51 Erkan F, Gul A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behçet's disease. *Thorax* 2001;56(7):572–578.
- 52 Morgan EG, Mikhail MS, Murray MJ. *Klinik Anesteziyoloji*. IV. Basım. Ankara: Öncü Basımevi; 2008;783-788.
- 53 Hampton KK, Chamberlain MA, Menon DK, Davies JA. Coagulation and fibrinolytic activity in Behcet's disease. *Thrombosis and haemostasis*. 1991;66(3):292-4.
- 54 Haznedaroglu IC, Ozdemir O, Ozcebe O, Dundar SV, Kirazli S. Circulating thrombomodulin as a clue of endothelial damage in Behcet's disease. *Thrombosis and haemostasis*. 1996;75(6):974-5
- 55 Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature* 2008;451(7181):914–918.

- 56 Ruggeri ZM. Structure of von Willebrand factor and its function in platelet adhesion and thrombus formation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14: 257-279.
- 57 Ruggeri ZM, Ware J. Von Willebrand factor. *FASEB J* 1993; 7: 308-316.)
- 58 Ginsburg D. The molecular biology of von Willebrand disease. *Haemophilia* 1999; 5: 19-27.
- 59 Gill JC, Endres-Brooks J, Buauer HJ, et al. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood* 1987; 69: 1691-1695.)
- 60 Mannucci, P, Ruggeri Z, Pareti F. et al. 1-Deamino-8-D-arginine vasopressin: A new pharmacological approach to the management of hemophilia and von Willebrand's disease. *Lancet* 1977;1:869.
- 61 Soylemezoglu O, Sultan N, Gursel T, et al. Circulating adhesion molecules ICAM-1, E-selectin, and von Willebrand factor in Henoch Schonlein Purpura. *Arch Dis Child* 1996;75:507
- 62 Gaede P, Vedel G. Elevated levels of plasma von Willebrand factor and the risk of macro and microvascular disease in type 2 diabetic patients with microalbuminuria *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2028-2033.
- 63 Moschcowitz E (1924). An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease. *Proc NY Pathol Soc* 24: 21-4. Reprinted in *Mt Sinai J Med* 2003;70:322-325.
- 64 Moake J. Von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Seminars in Hematology* 2002;41:4-14.
- 65 Tang B. ADAMTS: a novel family of extracellular matrix proteases. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 33-44.
- 66 Nusgens BV, Verellen C, Hermanns T, et al. Evidence for a relationship between Ehlers-Danlos type VII C in humans and bovine dermatosparaxis. *Nat Genet* 1992;1:214-217.

- 67 Jones G, Riley G. ADAMTS proteinases, a multi-domain, multi-functional family with roles in extracellular matrix turnover and arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7:160-9.
- 68 Turner NA, Nolasco L, Ruggeri ZM, Moake JL. Endothelial cell ADAMTS-13 and VWF: production, release, and vWF string cleavage. *Blood* 2009; 114:5102-5111
- 69 Reyhan Diz Küçükkaya ADAMTS-13 ve trombotik mikroanjiopatiler. İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul.
- 70 Fujimura Y, Matsumoto K, Yağı H, et. al. Von Willebrand factor-protease and Upshaw-Schulman sendrom cleaving Int. J. Hematol 75 (1): 25-34.
- 71 Scheiflinger F, Knobl P, Trattner B, et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003;102:3241–3243.
- 72 Hoyer L, Rizza C, Tuddenham E. von Willebrand factor multimer patterns in von Willebrand's disease. *Br J of Haematology* 1999;55: 493-507.
- 73 Bongers TN, de Bruijne EL, Dippel DW, de Jong AJ, Deckers JW, Poldermans D, de Maat MP, Leebeek FW. Lower levels of ADAMTS-13 are associated with cardiovascular disease in young patients. *Atherosclerosis* 2009; 207: 250–4.
- 74 Peyvandi F, Lavoretano S, Canciani M, Manucci P. Modulation of von Willebrand Factor Cleaving Protease (ADAMTS-13) activity by polymorphisms in the ADAMTS-13 gene. *Blood*; 102: 801A (2967)
- 75 Beşiroğlu L, Uğuz F, Sağlam M, Yılmaz E, Ağargün MY, Aşkın R. Obsesif kompulsif bozuklukta yaşam kalitesi ile ilişkili etkenler. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2007;8:5-13.
- 76 Mumcu G, İnanç N, Ergun T, et al (2006). Oral health related quality of life is affected by disease activity in Behçet's Disease. *Oral Diseases*, 12:145-151.

77 Bodur H, Borman P, Özdemir Y, Atan Ç, Kural G. (2006). Quality of life and life satisfaction in patients with Behcet's disease: Relationship with disease activity. *Clin Rheumatol*, 25:329-333.

78 McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE: The mos 36-item short-form health survey (SF-36): II. psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993;31:247-63.

79 Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G: Kısa form-36'nın türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999;12:102-6.

80 Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA ve ark. Behcet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:728-33.

81 Hamuryudan V, Fresko I, Direskeneli H, Tenant MJ ve ark. Evaluation of the Turkish translation of a disease activity form for Behcet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:734-6.

82 Touma Z, Ghandour L, Sibai A, et al: Cross-cultural adaptation and validation of Behçet's disease quality of life questionnaire. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:52.

83 Yi SW, Kim JH, Lim KY, Bang D, Lee S, Lee ES: The Behcet's disease quality of life: reliability and validity of the korean version. *Yonsei Med J* 2008;49:698-704

84 Yılmaz S, Simsek I, Cinar M, et al: Patient-driven assessment of disease activity in Behçet's syndrome: Cross-cultural adaptation, reliability and validity of the Turkish version of the Behçet's Syndrome Activity Score. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(Suppl 3):77-83.

85 Beşiroğlu L, Uğuz F, Sağlam M, Yılmaz E, Ağargün MY, Aşkın R: Obsessif kompulsif bozuklukta yaşam kalitesi ile ilişkili etkenler. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2007;8:5-13.

86 Tursen U, Gurler A, Boyvat A: Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003;42:346-51.

- 87 Alpsoy E, Donmez L, Onder M, et al: Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol* 2007;157:901-6.
- 88 Hiz O, Ediz L, Gülcü E, Tekeoglu I: Effects of Behçet's disease on sexual function and psychological status of male patients. *J Sex Med* 2011;8:1426-33.)
Ancak bizim çalışmamızda yaşın yaşam kalitesi üzerine herhangi bir etkisi
- 89 Onal S, Savar F, Akman M, Kazokoglu H: Vision and health related quality of life in patients with Behçet uveitis. *Arch Ophthalmol* 2010;128:1265-71.
- 90 Touma Z, Ghandour L, Sibai A, et al: Cross-cultural adaptation and validation of Behçet's disease quality of life questionnaire. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:52.)
- 91 Tursen U. Activation Markers in Behcet Disease. *Turkderm* 2009; 43 Ozel Say› 2: 74-86.
- 92 O'Donnell J, Mumford AD, Manning RA, Laffan M. Elevation of FVIII: C in venous thromboembolism is persistent and independent of the acute phase response. *Thromb Haemost.* 2000;83:10–13.
- 93 Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O. von Willebrand factor in plasma: A novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br Heart J.* 1991;66:351–5. doi: 10.1136/hrt.66.5.351
- 94 Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, Wada H, Fujimura Y. The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol.* 2004; 41(1):68-74.
- 95 Smith EL, Shmerling RH. The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. *Lupus.* 1999;8(8):586-595.
- 96 Uemura M, Fujimura Y, Ko S, Matsumoto M, Nakajima Y, Fukui H. Pivotal role of ADAMTS13 function in liver diseases. *Int J Hematol.* 2010;91(1):20-29.

- 97 Martin-Rodriguez S, Reverter JC, Ta`ssies D, et al. Reduced ADAMTS13 activity is associated with thrombotic risk in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(11):1143-1149.
- 98 Rieger M, Mannucci PM, Kremer Hovinga JA, et al. ADAMTS13 autoantibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. *Blood* 2005; 106:1262-1267.
- 99 Kahaleh MB, Osborn I, LeRoy EC. Increased factor VIII/vonWillebrand factor antigen and von Willebrand factor activity in scleroderma and in Raynaud's phenomenon. *Ann Intern Med* 1981; 94:482–484.
- 100 Nusinow SR, Federici AB, Zimmerman TS, Curd JG. Increased von Willebrand factor antigen in the plasma of patients with vasculitis. *Arthritis Rheum* 1984;27:1405–1410.
- 101 Yazici H, Hekim N, Ozbakir F, et al. Von Willebrand factor in Behcet's syndrome. *J Rheumatol* 1987;14:305–306.
- 102 Direskeneli H, Keser G, D'Cruz et al. Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 1995;14:55–61.
- 103 Lee YJ, Kang SW, Yang JI, et al. Coagulation parameters and plasma total homocysteine levels in Behcet's disease. *Thromb Res* 2002;106:19–24.
- 104 Kokame K, Matsumoto M, Soejima K, et al common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 11902–7.
- 105 Ruan C, Dai L, Su J, Wang Z, Ruan C. The frequency of P475S polymorphism in von Willebrand factor-cleaving protease in the Chinese population and its relevance to arterial thrombotic disorders. *Thromb Haemost* 2004; 91: 1257–8.
- 106 Bongers TN, De Maat MP, Dippel DW, Uitterlinden AG, Leebeek FW. Absence of Pro475Ser polymorphism in ADAMTS-13 in Caucasians. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 805.