

Behçet hastalığının aktivitesini daha pratik ve kolay yöntemlerle belirleyebilir miyiz?

Pınar ÖZÜĞÜZ (*), Seval Dogruk KACAR (*), Önder AKÇİ (**), İlknur BALTA (***), Semsettin KARACA (****), Mukadder KOCAK (*****)

ÖZET

Behçet Hastalığı (BH), aktivitesini gösteren tek bir laboratuvar bulgusu olmayıp, farklı parametreler bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Çalışmamızın amacı, inflamasyon belirteci olarak kullanılan, Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit /lenfosit oranı (TLO) ve koagulyasyona eğilimi gösteren MPV, MPV/trombosit oranlarını değerlendirmek, güncel, kolay, ucuz ve hızlı olabilecek aktivite belirtecini belirlemektir. Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterlerine göre BH tanılı 85 hasta ve yaş-cinsiyetle uyumlu sağlıklı 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar aktivite kriterlerine göre değerlendirilerek aktif ve remisyon dönemi şeklinde 2 ye ayrıldı. Hastaların tam kan sayımı, Eritrosit Sedimantasyon hızı (ESR), C-Reaktif Protein (CRP) değerleri retrospektif olarak tarandı. 85 BH'nın 40'ı aktif dönemdeyken, 45 tanesi remisyondaydı. Hastaların hastalık süresi, %16,5'i 1 yıldan az, %50,6'sı 1-5 yıl, %32,9'u 5 yıldan uzundu. Hasta ile kontrol grubu arasında MPV değerleri ve NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanırken ($p < 0.05$), MPV/trombosit oranı ve PLO değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Hasta grubu kendi içinde aktif ve remisyon olarak değerlendirildiğinde ise ESR, CRP, NLO aktif dönemde belirgin olarak yüksekti ($p < 0.05$). Hastalarımızdan derin ven trombozu hikayesi olan sadece 6 hasta vardı. Bu hastaların MPV ve MPV/trombosit oranları belirgin olarak daha yüksek olmakla birlikte, hasta sayısı az olduğu için yeterli istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Sonuç olarak BH multisistemik vaskülitik bir süreci içerdiği için infamasyon belirteci olarak NLO belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Hastalarda aktivite belirteci olarak ESR, CRP dışında NLO kullanılabilir. Hastalarda tromboza eğilimi gösteren MPV daha yüksek saptanmaktadır. MPV değerinin yüksek olduğu hastalarda antitrombotik tedaviye ihtiyaç duyulabilir.

Anahtar Kelimeler: Behçet Hastalığı, Aktivite, nötrofil/lenfosit, lenfosit/ trombosit, MPV/ trombosit

SUMMARY

Can we determine the activity of Behçet's Disease with a more practical and easy method?

There is not any single laboratory finding as an indicator of activity of Behçet's Disease (BD) and various parameters are investigated in many different studies. The aim of our study is to evaluate the inflammation markers, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), thrombocyte/lymphocyte ratio (TLR) and coagulation markers MPV, MPV/thrombocyte ratio; and determine a timely, easy, inexpensive and fast activity marker for the disease. Eighty five patients with diagnosis of BD according to the Criteria International Behçet Disease Study Group and 40 age-sex matched controls are recruited to the study. Patients are divided into two groups as active patients and those under remission depending on the activity criteria. The complete blood count, ESR and CRP values are retrospectively scanned. Of the 85 patients 40 were active and 45 were under remission. The duration of disease were less than 1 year in 16.5%, 1-5 years in 50.6%, longer than 5 year in 32.9%. There was a statistically significant difference in MPV and NLR values between patient and control groups whereas Difference was not significant in MPV/thrombocyte and TLR values. When the active patients were compared with patients in remission ESR, CRP and NLR values were significantly higher in active patients. There were 6 patients with a history of deep venous thrombosis. Although there were significantly higher values a statistical evaluation was not done due to the low patient number. BD constitutes a multisystemic vasculitic process that as an inflammation marker, NLR is found to be high. Besides ESR and CRP, NLR can be used as an activity marker. MPV that indicates a vulnerability to thrombosis is higher in patients. Antithrombotic therapy may be required in patients with high MPV values.

Key words: Behçet's Disease, Activity, neutrophil / lymphocyte lymphocyte / platelet, MPV / platelet

(*) Afyon Kocatepe Üniversitesi, Dermatoloji A.D.

(**) Afyon Devlet Hastanesi, Kardiyoloji A.D.

(***) Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi, Dermatoloji A.D.

(****) İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Dermatoloji A.D.

(*****) Kırıkkale Üniversitesi, Dermatoloji A.D.

Ayrı basım isteği: Doc.Dr Pınar Özuguz

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji A.D Afyon

E-mail: pozoguz@yahoo.com.tr

Mobile: +905055210335

Makalenin Geliş Tarihi: 10.10.2013 • Kabul Tarihi: 11.02.2014 • Çevrim İçi Basım Tarihi: 27.12.2014

Giriş

Behçet Hastalığı (BH), her boyda arter ve/veya veni etkileyen sistemik bir vaskülitir. BH vaskülitinin özgün histopatolojik bir bulgusu yoktur. Nekrotizan vaskülitlen lenfositik vaskülit kadar değişen yelpazede çeşitlilik görülebilir (1).

Daha önce yapılan çalışmalarda BH'nın aktivitesini belirlemek için klinik bulguların yanı sıra farklı laboratuvar parametreleri kullanılmıştır. ESR, CRP dışında son çalışmalarda hastalık aktivasyon indeksleri ve total aktivasyon skorları kullanılmaya başlanmıştır. BH aktivasyonu ile ilişkili spesifik bir laboratuvar belirteci yoktur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Eozinofil katyonik protein (EKP), Toll-like reseptörleri, IL-22, IL-33, çözülebilir ST2 reseptörü gibi parametreler aktivite belirteci olarak çalışmalarda değerlendirilmiştir (2-5).

BH'de tüm sistemler tutulabildiğinden, kardiyolojik açıdan tutulum mortalite açısından büyük önem arz etmektedir. BH'da arteriyel tutulum venöz tutulumla göre daha seyrek görülmesine karşın, neden olduğu mortalite ve morbidite daha ön plandadır. BH'de arteriyel tutulum; venöz tromboz varlığı ile ilişkili olup, arterlerde tıkanıklık ve anevrizma oluşumuna yol açabilir (6). BH'de tromboza eğilim olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla venöz tutulum olduğunda, daha çok alt ekstremitede süperfisiyal tromboflebit veya derin ven trombozu (DVT) şeklinde görülür (1). Geniş serilerde yüzeysel tromboflebitin hastaların yaklaşık yarısında görüldüğü ve DVT'nin habercisi olabileceği belirtilmektedir. Yüzeysel tromboflebit gelişen hastalar, diğer büyük damar tıkanıklarına eğilim ve buna bağlı anevrizma gelişimi açısından risk grubundaki hastalardır (7,8).

Bilgilerimize göre BH'de NLO ve TLO oranları değerlendirilmemiştir. Çalışmamızın amacı, inflamasyon belirteci olarak kullanılan, Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (TLO) ve koagulyasyona eğilimi gösteren MPV, MPV/trombosit oranlarını değerlendirmek, güncel, kolay, ucuz ve hızlı olabilecek BH aktivite belirtecini belirlemektir.

Materyal Metod

Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterlerine göre BH tanılı 85 hasta ve yaş-cinsiyetle uyumlu sağlıklı 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar aktivite kriterlerine göre değerlendirilerek aktif ve remisyon dönemi şeklinde 2 ye ayrıldı. Hastaların tam kan sayımı, ESR, CRP değerleri retrospektif olarak tarandı. Aktif ve remisyon dönemi ayırımında Bayazit ve ark. nın tanımladığı klinik kriterler dikkate alınarak belirlenmiştir (9). Çalışmaya alınmama kriterleri tabloda belirtilmiştir (Tablo I).

Tam Kan Sayımı, rutinde laboratuvarımızda otomatik kan

Tablo 1. Çalışmaya alınmama kriterleri

Çalışmaya Alınmama Kriterleri

1-Sigara, alkol kullanımı
2-Hipertansiyon tanısı
3-Diabetes Mellitus tanısı
4- Kalp yetmezliği tanısı
5. Koroner arter hastalık öyküsü
6-Karaciğer yetmezliği tanısı
7-Akut ve kronik böbrek yetmezliği tanısı
8-Vitamin B12, folik asit eksikliği
9-Son 15 günde travma öyküsü varlığı
10-Akut ve kronik inflamatuvar hastalık varlığı, (Beyaz Küre sayısının 4000-1200 h/ µl arasında olması)
11-Antihipertansif, antihiperlipidemik ilaçlar, aspirin, oral kontraseptifler, vitaminler ve hormon kullanımı

hücreleri sayıcısı kullanılarak lazer bazlı empedans ile ölçümü yapılmaktadır (Mindray BC-6800, Nanshan, Shenzhen, P.R. Çin, 2012).

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi gibi tanımlayıcı parametrelerin dağılımları açısından fark olup olmadığı ki-kare testi ile, hasta ve kontrol grubu olgularına ait ESR, CRP, hemogram parametreleri, NLO, TLO, MPV, MPV/trombosit oranı ölçümlerine ait değerler arasında fark olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grupları ile hasta subgrupları arasında ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında Anova testi kullanıldı. İstatistiksel analizler 'Statistical Packages for the Social Sciences' (SPSS) versiyon 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya retrospektif olarak, Uluslararası BH Tanı Kriterlerine göre 85 Behçet Hastası ve sistemik hastalığı olmayan, başka bir nedenle alınan, yaş ve cinsiyetle uyumlu 40 kontrol grubu dahil edildi. 85 hastanın 40'ı aktif dönemdeyken, 45'i remisyondaydı. BH'nin hastalık süresi, %16,5'i 1 yıldan

az, %50,6'sı 1-5yıl, %32,9'u 5 yıldan uzundu. Hastaların yaş ortalaması 38.24 ± 11.00 iken, kontrol grubunun 35.12 ± 11.60 idi. Aktif dönemdeki hastaların yaş ortalaması 37.27 ± 11.52 iken remisyondaki hastaların yaş ortalaması 39.11 ± 10.57 (Tablo II). Nötrofil, lenfosit, platelet, CRP, MPV/ plt, TLO'da farklılık saptanmazken, MPV, NLO, ESR ve oranında istatistiksel olarak hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla, $p=0.03$, $p=0.02$, $p=0.000$) (Tablo III). Hasta grubu kendi içinde aktif ve remisyon olarak değerlendirildiğinde ise ESR, CRP, NLO aktif dönemde belirgin olarak yüksekti ($p=0.000$, $p<0.05$, $p=0.000$) (Tablo III). Hastalarımızdan DVT hikayesi olan sadece 6 hasta vardı. Bu hastaların MPV ve MPV/trombosit oranları belirgin olarak daha yüksek olmakla birlikte, hasta sayısı az olduğu için yeterli istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Tartışma

BH'da aktivite belirteci olarak akut faz proteinleri, immunoglobulin, kompleman düzeyleri, otoantikörler, lenfositler, yüzey belirteçleri ve sitokinler kullanılmasına rağmen hastalığın aktivasyonu ile ilişkili özgül bir belirteç bulunmamaktadır (10). Özellikle son zamanlarda hastalık aktivasyon skorları ve BH anlık aktivite ölçen anketler kullanılmaya başlanmıştır (11-17).

Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Bilgileri

	Tüm Hastalar	Kontrol	P değeri	Aktif Dönem BH	Remisyonda BH	P değeri
Yaş	38.24 ± 11.00	35.12 ± 11.60	>0.05	37.27 ± 11.52	39.11 ± 10.57	>0.05
Cinsiyet (K/E)	40/45	22/18	>0.05	17/23	23/22	>0.05
Hastalık süresi						
1-1 Yıl	n:14(%16,5)			n:10	n: 4	
1-5 yıl	n:43(%50,6)			n:20	n:23	
5 yıldan uzun	n:28(%32,9)	-	-	n:10	n:18	-
Vücut Kitle İndeksi	28.15 ± 5.23	26.80 ± 3.70	>0.05	27.50 ± 4.58	26.70 ± 3.93	>0.05

Tablo 3. Çalışma grupları arasında inflamasyon belirteci olan laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

	Tüm Hastalar	Kontrol	P değeri	Aktif Dönem BH	Remisyonda BH	P değeri
Nötrofil	5.11±1.91	4.47±1.09	>0.05	5.23±1.20	4.56±1.50	>0.05
Lenfosit	2.22±0.87	2.26±0.64	>0.05	2.12±0.55	2.30±1.08	>0.05
T	267.32±73.13	270.27±60.91	>0.05	267.87±66.82	266.84±79.06	>0.05
MPV	8.87±0.89	8.51±1.61	0.03	8.62±0.94	8.44±2.08	>0.05
NLO	2.47±1.02	2.07±0.67	0.02	6.40±1.45	3.96±1.50	0.000
MPV/T	0.03	0.03	>0.05	0.34±0.00	0.34±0.01	>0.05
TLO	131.70±48.35	128.23±44.31	>0.05	133.24±46.03	130.34±50.81	>0.05

NLO: Nötrofil-Lenfosit Oranı T: Trombosit TLO: Trombosit-Lenfosit Oranı

Laboratuvar testlerinde BH'de bazen orta derecede anemi, eozinofili, kriyoglobulinemi ve oral aft ve göz bulgusu olan BH'de lökositoz ile trombosit artışı görülebilmektedir (18).

Kliniğine göre bazı akut faz reaktanlarının artışı farklılıklar göstermektedir. Örneğin, artrit olgularında ESR artışı genellikle hafif CRP yüksekliği ve ateşle birlikte olup, hastalık aktivitesiyle ilişkisiz olduğu gösterilmiştir. Bunun gibi eritema nodozumu olan, vasküler tutulumu olan ve HLA B51 + olan BH'de ESR yüksekliği daha sık gözlenmektedir (19).

BH'de aktivite endeksi çalışmaları ilk önce Yazıcı ve ark. tarafından Türk BH aktivite indeksi tanımlanmış, daha sonra ise İran Behçet Hastalığı Dinamik Aktivite indeksi Ölçümü (IBDDAM) ve Avrupa hastalık aktivite indeksi çalışmaları yapılmıştır (13,14). Son olarak ise 1994'de İngiltere Leeds'te yapılan BH toplantısında bu iki çalışma kombine edilip, Bhakta tarafından yeniden tanımlanmış ve değerlendirilmiştir (20). Sonrasında ise yapılan bazı değişikliklerin klinik çalışmalarla da bu ölçeğin yeterliliği test edilmiştir. (21-25). Bizim çalışmamızda kullandığımız aktivite kriteri ise Bayazıt ve ark. nın tanımladığı klinik kriterlerdir. Başvuru sırasında aşağıda sıralanan klinik bulgulardan en az birinin saptanması halinde o hasta aktif dönem kabul edilmektedir.

- Son bir hafta içinde ortaya çıkmış olan, bir veya birden fazla oral aft;
- Son 1 hafta içinde gelişmiş olan genital ülser;
- Son 2 hafta içinde ortaya çıkmış eritema nodozum benzeri deri lezyonları,
- Son bir hafta içinde saptanan BH'ye özgün göz ve diğer sistem tutulumlarına ait bulgular (9)

5. Uluslararası Behçet Hastalığı Bilimsel Komite Üyeleri ise, ESR ve CRP'nin hastalık aktivitesini yansıtmada anlamlı olmadığını, ancak inaktif hastada bu parametreler yükseldiğinde, ileri araştırma yapmak için yol gösterici olabileceğini bildirmiştir (20).

Ayrıca neopterin8, anti-streptolizin-O, romatoid faktor, amiloid-A, alfa1-antitripsin, beta 2-mikroglobulin, myeloperoksidaz ile malondialdehit gibi diğer oksidasyon proteini ürünleri gibi akut faz proteinleri ve beta 2-makroglobulin düzeylerinde artış gözlenirken, superoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan özellikli enzim seviyeleri

inde ise azalma saptanabilmektedir (18,19,26-28).

Ayrıca BH'da immunglobulin, kompleman düzeyleri, oto-antikolar, lenfositler, yüzey belirteçleri, sitokinler, adezyon molekülleri, idrar tetkikleri, DNA analizleri, polimorfizmler, mutasyonlar, paterji testi, hatta yaş, cinsiyet, gebelik, menstruasyon, ailesel olgular, etnik kökenle ilgili aktivite bulguları belirlenmeye çalışılmıştır (10).

BH'da tromboz aktivasyonunda ise homosistein düzeyinde artma gösterilmiştir (28). Ayrıca endotelin ve nitrik oksit ile ilişkili olduğu da öne sürülmüştür (29). Başka bir çalışmada trombus ve artrit ataklarında ise plazminojen aktivator inhibitörü-1 düzeylerinde artış gözlenmiştir (30,31). Vasküler tutulumlarda plazma trombomodulin, fibrinojen, doku faktor yolak inhibitörü (TFPI) ve lipoprotein-A ve faktor-8, tromboksan, vWF'de artış olurken, prostosiklin, nitrik oksit ve doku plazminojen aktivatoru düzeyi, anti-trombin (AT)-3 ve fibrinolitik aktivitede azalma saptanmıştır (32-38).

Kanda ESR, CRP düzeyi, nötrofil aktivasyonu, sistemik inflamasyonla ilişkili olup, literatürde kardiyovasküler hastalıklar için riske sahiptir. Daha da ötesi NLO oranı renal, akciğer, over, kolorektal, gastrik kanser gibi çok sayıda tümörde olan sistemik inflamasyonla ilişkili olan kötü prognozu göstermektedir (41-43). Tam kan sayımı değerleriyle kolayca hesaplanır ve oldukça ucuz bir göstergedir.

MPV düzeyi ise tromboembolik hastalıklarda yükselmektedir. MPV'nin artması trombositin ortalama volumunun ve trombositlerin relatif olarak büyük çapta olduğunu gösterir. Miyokart enfarktüsü ve akut pulmoner tromboembolizmde erken ölüme önemli bir tanımlayıcı faktördür. Yapılan çalışmalarda DVT geçiren hastalarda MPV değeri yüksek saptanırken, başka bir çalışmada hospitalize olan MPV değerinin DVT hastalarında bağımsız bir gösterge olduğu gösterilmiştir (44,45).

Venöz tromboemboli durumunda, kemik iliğinden büyük trombositlerin salınır ve bu durumda IL-1, TNF-alfa ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler yoluyla trombopoez uyarılır. Büyük trombositlerden, tromboxan A2, platelet faktör 4, tromboglobulin ve adenosin trifosfat ve daha birçok madde salınır (42-46).

MPV değeri ve trombosit sayımı genellikle yakından ilişkilidir. Bu yüzden MPV/plt oranının artması, artmış MPV ve azalmış trombosit gösterir. Sonuç olarak MPV/plt oranı DVT için risk belirteci olarak faydalı bir belirteçtir (43-48).

BH'deki vasküler tutulumun ve tromboza eğilimin patogenezini tam olarak bilinmemekle birlikte, ED'nin patogenezinde temel mekanizma olduğu ileri sürülmektedir (49-50). BH'de vaskülitik bir sürecin olmasından dolayı da, sistemik inflamatuvar durumun bir işareti olarak kullanılan NLO, TLO, MPV ve MPV/T aktivite belirtecinde yardımcı olabilir.

Çalışmanın kısıtlayıcı yönleri; retrospektif olması, eşlik eden sistemik tutulumların kategorize edilip, bu parametrelerin bu gruplarda değerlendirilmemesidir.

Sonuç:

BH'de aktivitesini belirleyici özgül bir parametrenin olmaması bu konudaki fikir birliği oluşmamasına neden olmaktadır. Maliyeti yüksek olan çeşitli parametrelerin çalışılması problemlere neden olabilmektedir. NLO, BH da basit ve ucuz bir şekilde aktivite belirteci olarak kullanılabilir. Ayrıca MPV ve MPV/t oranı yüksek olan BH'de tromboemboli açısından profilaksi tedavisi önerilmelidir.

References

1. Koc Y, Gullu I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, Batman F, Kansu T, Balkanci F, Akkaya S, et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992;19:402-410.
2. Kim DJ, Baek SY, Park MK, Park KS, Lee JH, Park SH, Kim HY, Kwok SK. Serum Level of Interleukin-33 and Soluble ST2 and Their Association with Disease Activity in Patients with Behcet's Disease. *J Korean Med Sci* 2013;28(8):1145-53.
3. Liu X, Wang C, Ye Z, Kijlstra A, Yang P. Higher Expression of Toll-like Receptors 2, 3, 4, and 8 in Ocular Behcet's Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(9):6012-7.
4. Cai T, Wang Q, Zhou Q, Wang C, Hou S, Qi J, Kijlstra A, Yang P. Increased expression of IL-22 is associated with disease activity in Behcet's disease. *PLoS One* 2013;8(3):e59009.
5. Tas DA, Ozer HT, Erken E. Serum eosinophil cationic protein levels in Behcet's disease and its relation to clinical activity. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013;31(1):67-72.
6. Park JH, Han MC, Bettmann MA. Arterial manifestations of Behcet's disease. *AJR Am J Roentgenol* 1984;143:821-825.
7. Kabaj N, Benjelloun G, Gueddari FZ, Dafiri R, Imani F. Vascular involvements in Behcet's disease. Based on 40 patient records. *J Radiol* 1993;74:649-656.
8. Akar H, Konuralp C, Akpolat T. Cardiovascular involvement in Behcet's Disease. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2003;3:261-265.
9. Bayazit N, Yılmaz M, Oral B, Tokgöz N, Yücel A, Sarıcaoğlu H, et al. Behcet hastalığında immünolojik aktivasyon belirteçleri. *Türk Dermatoloji Dergisi*, 2008;2:34-38.
10. Tursen U. Activation Markers in Behcet Disease. *Turkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 74-86.
11. Kurokawa MS, Suzuki N. Behcet's disease. *Clin Exp Med* 2004;3:10-20.
12. Chang HK, Cheon KS. The clinical significance of a pathergy reaction in patients with Behcet's disease. *J Korean Med Sci* 2002;17:371-4.
13. Davatchi F, Akbaran M, Shahram F, Jamshidi A, Gharibdoost F, Chams C. Iran Behcet's Disease Dynamic Activity Measure. Abstracts of the XIIth European Congress of Rheumatology. *Hung Rheumatol Suppl* 1991;32:10-100.
14. Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdo.an H, Serdarolu S, Ersanli M, Ulku BY, Muftuo.lu AU. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43:783-9.
15. Yosipovitch G, Shohat B, Bshara J, Wysenbeek A, Weinberger A. Elevated serum interleukin 1 receptors and interleukin 1B in patients with Behcet's disease: correlations with disease activity and severity. *Isr J Med Sci* 1995;31:345-8.
16. Krause I, Rosen Y, Kaplan I, Milo G, Guedj D, Molad Y, Weinberger A. Recurrent aphthous stomatitis in Behcet's disease: clinical features and correlation with systemic disease expression and severity. *J Oral Pathol Med* 1999;28:193-6.
17. <http://www.behcet.ws/>
18. Evereklioglu C. Current Concepts in the Etiology and Treatment of Behcet Disease. *Surv Ophthalmol* 2005; 50:297-350.
19. Bang D, Kim HS, Lee ES, Lee S. The significance of laboratory tests in evaluating the clinical activity of Behcet's disease. In: Behcet's disease. Eds. Bang D, Lee ES, Lee S. International conference on Behcet's disease. 9th: Seoul, Korea, 2000: 125-7.
20. Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA, Noble BA, Silman AJ. Behcet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatol* 1999;38:728-33.
21. Hamuryudan V, Fresko I, Direskeneli H, Tenant MJ, Yurdakul S, Akoglu T, Yazici H. Evaluation of the Turkish translation of a disease activity form for Behcet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:734-6.
22. Baltaci M. A review on disease activity scores in Behcet's disease. *Arthritis Res Ther* 2005;5:7.
23. Bodur H, Borman P, Ozdemir Y, Atan C, Kural G. Quality of life and life satisfaction in patients with Behcet's disease: relationship with disease activity. *Clin Rheumatol* 2006;25:329-33.
24. Lawton G, Bhakta BB, Chamberlain MA, Tennant A. The Behcet's disease activity index. *Rheumatology* 2004;43:73-8.
25. Monastero R, Camarda C, Pipia C, Lopez G, Camarda LK, Baiamonte V, Ferrante A, Triolo G, Camarda R. Cognitive impairment in Behcet's disease patients without overt neurological involvement. *J Neurol Sci* 2004;220:99-104.
26. Aygunduz M, Bavbek N, Ozturk M, Kaftan O, Koflar A, Kirazli S. Serum beta 2-microglobulin reflects disease activity in Behcet's disease. *Rheumatol Int* 2002;22:5-8.
27. Taysi S, Demircan B, Akdeniz N, Atasoy M, Sari RA. Oxi-

- dant/antioxidant status in men with Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 2007;26:418-22.
28. Erkilic K, Evereklioglu C, Cekmen M, Ozkiris A, Duygulu F, Dogan H. Adenosine deaminase enzyme activity is increased and negatively correlates with catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in patients with Behcet's disease: original contributions/clinical and laboratory investigations. *Mediators Inflamm* 2003;12:107-16.
 29. Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, et al. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol*, 2001;248:95-103.
 30. Akman-Demir G, Baykan-Kurt B, Serdaroglu P, Gürvit H, Yurdakul S, Yazici H, et al. Seven year follow-up neurological involvement in Behcet syndrome. *Arch Neurol*, 1996;53:691-694.
 31. Müftüoğlu AU, Yazici H, Yurdakul S, Tüzün Y, Pazarli H, Güngen G, et al. Behçet's disease. Relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to disease activity. *Int J Dermatol*, 1986;25:235-239.
 32. Ozoran K, Duzgun N, Gurler A, Tutkak H, Tokgoz G. Plasma von Willebrand factor, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, and antithrombin III levels in Behcet's disease. *Scand J Rheumatol* 1995;24:376-82.
 33. Duzgun N, Ayafflio lu E, Tutkak H, Sahin M, Aydintu. O, Olmez U. Plasma thrombomodulin levels in patients with Behcet's disease. *Rheumatol Int* 2003;23:130-3.
 34. Haznedaroglu IC, Ozcebe OI, Ozdemir O, Celik I, Dundar SV, Kirazli S. Impaired haemostatic kinetics and endothelial function in Behcet's disease. *J Intern Med* 1996;240:181-7.
 35. Yapifllar H, Aydogan S, Borlu M, Ascioğlu O. Decreased nitric oxide and increased platelet aggregation levels in patients with Behcet's disease. *Thromb Res* 2007;119:461-5.
 36. Yurdakul S, Hekim N, Soysal T, Fresko I, Bavunoglu I, Ozbakir F, Tabak F, Melikoglu M, Hamuryudan V, Yazici H. Fibrinolytic activity and d-dimer levels in Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:53-8.
 37. Mineshita S, Wang LM, Miura A, Umezū S, Honda Y, Satoh T. The influence of plasma fibrinogen and serum ferrum on blood viscosity in Adamantiades-Behcet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:405-12.
 38. Probst K, Fijnheer R, Rothova A. Endothelial cell activation and hypercoagulability in ocular Behcet's disease. *Am J Ophthalmol* 2004;137:850-7.
 39. R. Z. Sharaiha, K. J. Halazun, F. Mirza et al., "Elevated preoperative neutrophil: lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrence in esophageal cancer," *Annals of Surgical Oncology*, vol. 18, no. 12, pp. 3362–3369, 2011.
 40. W. He, C. Yin, G. Guo, C. Jiang, F. Wang, H. Qiu et al., "Initial neutrophil lymphocyte ratio is superior to platelet lymphocyte ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer," *Medical Oncology*, vol. 30, no. 1, article 439, 2013.
 41. F. Rashid, N. Waraich, I. Bhatti et al., "A pre-operative elevated neutrophil: lymphocyte ratio does not predict survival from oesophageal cancer resection," *World Journal of Surgical Oncology*, vol. 8, article 1, 2010.
 42. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, Mohler ER, Reilly MP, Berger JS. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:148–156.
 43. Kostrubiec M, _Labyk A, Pedowska-W_ I oszek J, Hrynki- ewicz- Szymanska A, Pacho S, Jankowski K, Lichod- ziejewska B, Pruszczyk P. Mean platelet volume predicts early death in acute pulmonary embolism. *Heart* 2010;96:460–465.
 44. Gulcan M, Varol E, Etili M, Aksoy F, Kayan M. Mean platelet volume is increased in patients with deep vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:427–430.