

## Behçet Hastalığında Artmış Nötrofil / Lenfosit Oranı

### The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is Increased in Patients with Behçet's Disease

Zeynep Meltem AKKURT<sup>1</sup>, Fatih Mehmet TÜRKÜ<sup>2</sup>, Derya UÇMAK<sup>1</sup>, Adnan YILDIRIM<sup>2</sup>,  
Harun YÜKSEL<sup>2</sup>, Hatice YÜKSEL<sup>3</sup>, Zeynep GÜRSEL ÖZKURT<sup>2</sup>, Mustafa ARICA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

<sup>2</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

<sup>3</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

#### ÖZET

Behçet hastalığı, tekrarlayan oral aftlar, genital aftlar, üveit ve çeşitli organ sistemlerinin tutulumuyla seyreden kronik ve inflamatuvar bir hastalıktır. Çalışmamızın amacı, üveit atağı ile birlikte olan Behçet Hastalarında nötrofil/lenfosit oranının tanılma değerini araştırmaktır.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniği'nde üveit tanısı konan 62 Behçet hastasının (29 kadın, 33 erkek) kayıtları retrospektif olarak incelendi. Atak sırasında ve üç ay sonrasındaki nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca, hastaların atak sırasındaki ve sonrasındaki nötrofil, lenfosit ve nötrofil/lenfosit değerleri, yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilmiş 89 (41 kadın 48 erkek) sağlıklı bireylerin değerleriyle karşılaştırıldı.

Çalışmamızda hastalarda atak sırasındaki nötrofil ve nötrofil/lenfosit değerleri, atak sonrasına göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p=0,012$ ). Hasta grubunda kontrol grubuna göre nötrofil, lenfosit sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p=0,031$ ,  $p<0,001$ ). Nötrofil/lenfosit oranı 1,85 olduğunda hastalığı ayırt etmekteki duyarlılığı %62,9 ve özgüllüğü %61,6 idi.

Nötrofil/lenfosit oranı, üveiti olan Behçet hastalarında hastalık aktivitesini saptamada ve takip etmede pratik ve faydalı bir belirteç olarak kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Behçet hastalığı, nötrofil/lenfosit oranı

#### ABSTRACT

Behçet's disease is a chronic and inflammatory disorder characterized by recurrent oral aphthous ulcers, genital ulcers, uveitis and involvement of various organ systems. The aim of this study was to analyze the diagnostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with Behçet disease and uveitis.

The records of 62 Behçet's disease patients (29 females and 33 males) who had received a diagnosis of uveitis at Dicle University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology were retrospectively analyzed. Neutrophil, lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratio values during the attack of uveitis and three months after the attack were noted and compared. In addition, the same values were compared with the values of age and sex-matched 89 healthy controls (41 females and 48 males).

Neutrophil and neutrophil-to-lymphocyte values were significantly higher during the attack, compared to after resolution of the attack. Neutrophil, lymphocyte counts and neutrophil-to-lymphocyte ratio was significantly higher in the patient group compared to the healthy controls. The sensitivity and specificity of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in distinguishing disease from healthy status was 62,9% and 61,6%, respectively, at a cut-off value of 1.85.

The neutrophil-to-lymphocyte ratio may be a practical and useful parameter in determining and following disease activity.

**Keywords:** Behçet hastalığı, nötrofil/lenfosit oranı

## GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH) tekrarlayan oral aftlar, genital aftlar, üveit ve birçok sistemin tutulumuyla seyreden kronik ve inflamatuvar bir hastalıktır. Dünyada en yüksek BH prevalansı 100.000 sağlıklı bireyde 100'ün üzerinde olmak üzere ülkemizde görülmektedir. Ülkemizde ve diğer Akdeniz ve Orta Doğu ülkelerinde erkekler daha sık etkilenmektedir (1). BH patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. Pek çok otoimmün veya otoinflamatuvar hastalıkta olduğu gibi bazı infeksiyöz ve/veya çevresel etkenlerin belli genetik varyantlara sahip kişilerde semptomları tetiklediği üzerinde durulmaktadır. Lezyonlarda T hücrelerin ve polimorfonükleer lökositlerin varlığı bu hücrelerin patogenezi rol oynadığını düşündürmektedir (2).

Kanda bakılan nötrofil/lenfosit oranı (NLO). Son yıllarda çeşitli hastalıkların tanısında ve prognozlarının belirlenmesinde değerli bilgiler sağlayan, ölçümü kolay ve pratik bir yöntem olarak gündeme gelmiştir. Kardiyak ve non-kardiyak pek çok hastalıkta inflamasyon bulgusu göstergesi olarak NLO kullanılmıştır (3). Bir metaanalizde, sebepten bağımsız olarak anjiyografi yapılan kişilerde mortalite ve kardiyovasküler hadiselerin prediktörü olduğu saptanmıştır (4).

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında da NLO atak geçirilen dönemlerde ataksız döneme göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (5). BH'da da kronik inflamasyonun rol oynadığı düşünüldüğünde, NLO'nun atak ve/veya prognoz öngörmede kullanışlı olabileceği akla gelmektedir. BH ile NLO ilişkisini araştıran iki yayına rastladık. Bu çalışmalarda, hastaların aktif dönemlerinde ölçülen NLO'nun inaktif dönemlerdeki hastalara ve sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (6,7).

Çalışmamızın amacı, üveit atağı ile prezante olan BH'da NLO'nun tanısal değerini araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 2011- Ekim 2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniği'nde üveit tanısı konan 62 Behçet hastasının (29 kadın, 33 erkek). kayıtları retrospektif olarak incelendi. Üveit tanı koyma kriterleri ön ve/veya arka kamarada hücre varlığı, vaskülit, retinit bulgularından en az birinin varlığı idi. Hastaların tanısı Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterlerine göre konmuştu. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, kullandığı ilaçlar, atak sırasında ve üç ay sonrasındaki nötrofil, lenfosit, NLO değerleri not edildi ve karşılaştırıldı. Ayrıca, hastaların atak sırasındaki ve sonrasındaki nötrofil, lenfosit ve NLO değerleri, yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilmiş 89 (41 kadın 48 erkek) sağlıklı kontrolün değerleriyle karşılaştırıldı. Tam kan sayımı Cell-Dyn 3700 (Abbott Diagnostics, Chicago, USA) cihazı ile çalışıldı.

İstatistiksel analizler SPSS 15,0 programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Veriler normal dağılımı takip etmedikleri için hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması Mann-Whitney U testiyle, tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması Wilcoxon testiyle, korelasyon analizleri Spearman analiziyle ve ilaca göre yapılan gruplandırmaların karşılaştırılması Kruskal Wallis testiyle yapıldı. Receiver operating curve (ROC) analiziyle NLO'nun hastalık halini öngörmedeki duyarlılık ve özgüllüğü hesaplandı ve  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Ortalama hastalık süresi  $15,65 \pm 35,76$  (1-180) idi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre nötrofil, lenfosit sayısı ve NLO anlamlı olarak daha yüksekti. Hastalarda atak sırasındaki nötrofil ve NLO değerleri, atak sonrasına göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların ve sağlıklı kontrollerin verilerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu		Kontrol grubu (III)	p
Cinsiyet dağılımı	29 kadın 33 erkek		41 kadın 48 erkek	0,932
Yaş ortalaması ± SS	32,63 ± 9,56		34,03 ± 13,24	0,974
	Atak sırasında (I)	Atak sonrasında (II)		
Nötrofil sayısı ortalaması ± SS (K/uL)	7139 ± 3872	4895 ± 2058	3938 ± 1215	I-III: <0,001 II-III: 0,006
Lenfosit sayısı ortalaması ± SS (K/uL)	2692 ± 1028	2483 ± 853	2343 ± 564	I-III: 0,031 II-III: 0,255
NLO	3,07 ± 2,39	2,20 ± 1,14	1,75 ± 0,61	I-III: <0,001 II-III: 0,077

SS: standart sapma, NLO: nötrofil/lenfosit oranı

Hastalarda ölçülen parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değerleri Tablo 2'de sunulmuştur. Hastaların

kullandıkları ilaçlar kolşisin, azatiyoprin, siklosporin, interferon ve anti-TNF ajanlardı.

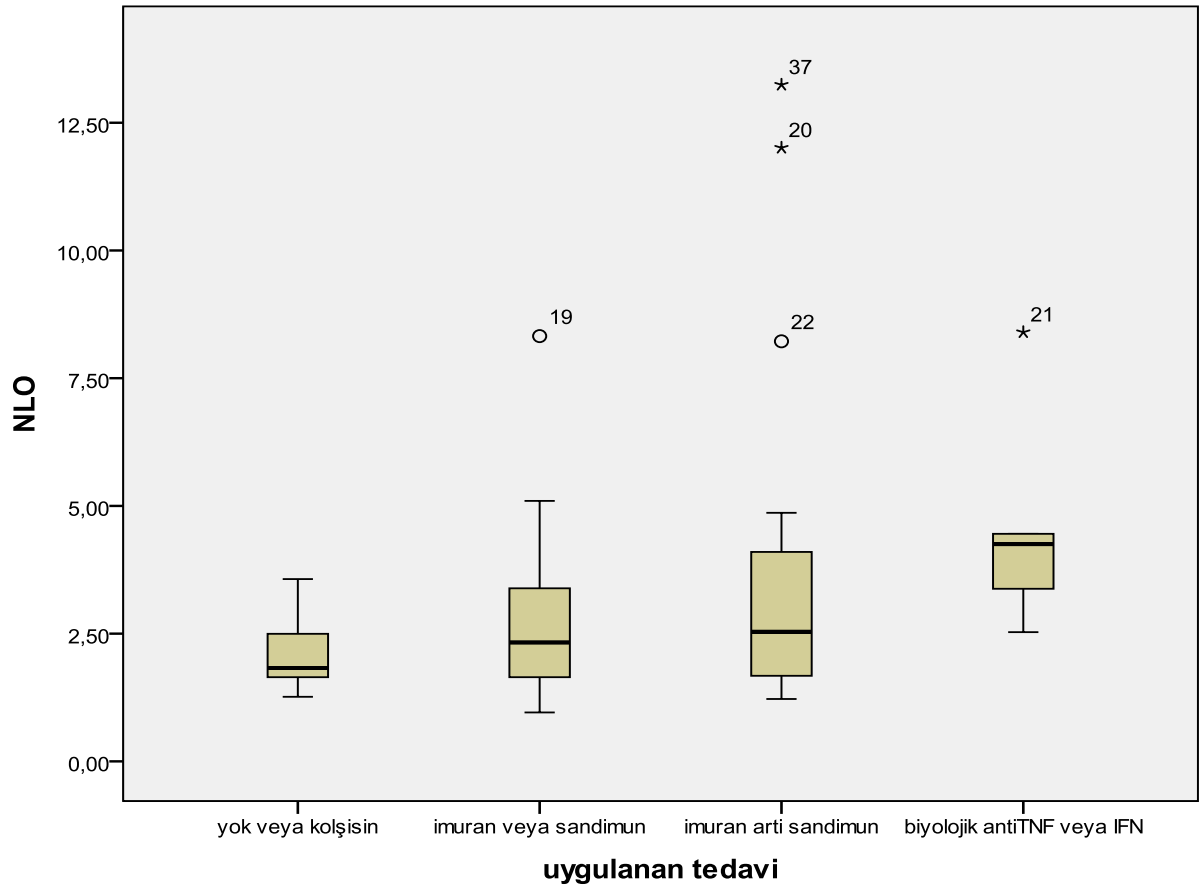
Tablo 2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

	Atak Sırasında (I)	Atak Sonrasında (II)	P (I-II)
Nötrofil sayısı ortalaması ± SS (K/uL)	7139 ± 3872	4895 ± 2058	<0,001
Lenfosit sayısı ortalaması ± SS (K/uL)	2692 ± 1028	2483 ± 853	0,111
NLO	3,07 ± 2,39	2,20 ± 1,14	0,012

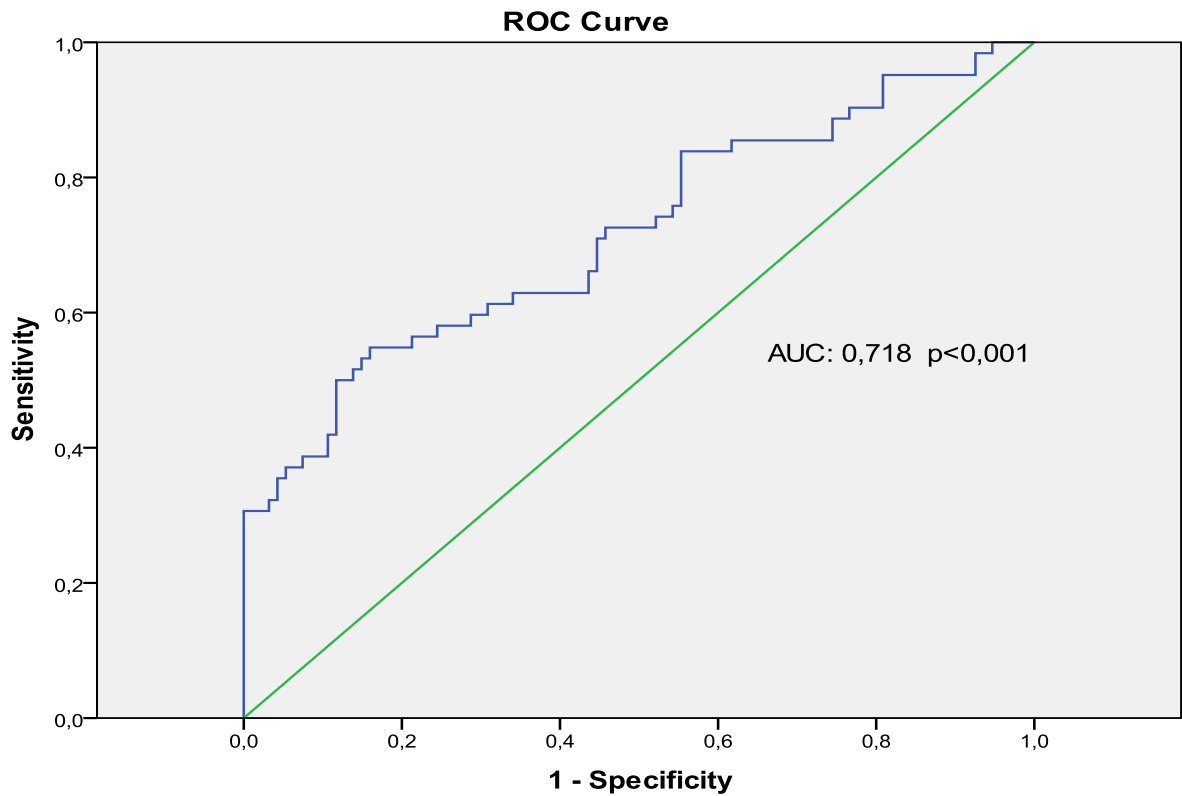
SS: standart sapma, NLO: nötrofil/lenfosit oranı

Hastalar, kullandıkları tedavinin yoğunluğuna göre gruplandırıldığında (en hafif grupta tedavi almayanlar veya kolşisin kullananlar, ikinci grupta tek başına azatiyoprin veya siklosporin kullananlar, üçüncü grupta azatiyoprin ve siklosporin kombinasyonu, dördüncü grupta da interferon ve anti-TNF tedaviler). NLO'nun ilk grupta en düşük, son grupta en yüksek olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu

saptandı ( $p=0,025$ ) (Grafik 1). Hastalık süresiyle ölçülen parametreler arasında bir korelasyon saptanmadı. Her iki cinsiyet arasında ölçülen parametreler istatistiksel olarak farklı değildi. ROC analiziyle elde edilen verilere göre eğri altındaki alan 0,718 ( $p<0,001$ ) idi. NLO 1,85 olduğunda hastalığı ayırt etmekteki duyarlılığı %62,9 ve özgüllüğü %61,6 idi (Grafik 2).



Grafik 1. Hastalara uygulanan tedavi yöntemlerine göre NLO değerlerinin dağılımı



Grafik 2. NLO parametresinin ROC analizi

## TARTIŞMA

Ülkemizde üveit en sık idiopatik olarak görülürken, BH etyolojisi saptanabilen olgular arasında ilk sıradadır (8). BH'da hastalığın başlamasından 2-3 yıl sonra göz tutulumu ortaya çıkmaktadır ve önemli bir morbidite nedenidir. Dünyada göz tutulum oranları %23-96 arasındadır. Ülkemizde ise %37-47 arasındadır (9-11). Tipik oküler form tekrarlayan ve ataklarla seyreden üveitlerdir. BH'nda üveit şiddetli inflamasyon ataklarıyla seyreden kronik ve tekrarlayıcı bir hastalık olduğu için göziçi yapılarında kümülatif ve ciddi hasara yol açabilir (12). Göz tutulumu, daha nadir olarak konjonktivit, konjonktival ülser, episklerit veya ekstraoküler kaslarda felç şeklinde de görülebilir (11). Erkeklerde, genç erişkinlerde ve santral sinir sistemi tutulumu olanlarda göz tutulumu daha sık ve seyri daha ağırken, kadınlarda ve yaşlılarda daha seyrek ve daha hafiftir (11). BH göz tutulumu, bant keratopati, glokom, vitreoretinal kanama veya ayrışma, maküler dejenerasyon, epiretinal membran, ven oklüzyonu ve fizis bulbi gibi komplikasyonlara yol açabilir (13).

BH'nın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik yatkınlığın rolü vardır. HLAB51 başta olmak üzere IL23R/IL12RB2 ve IL10 genlerinin hastalığa yatkınlıkta rolü olduğu bulunmuştur. Bununla beraber hastalığın patogenezi açıklamakta yalnızca genetik yatkınlıklar yeterli olmamaktadır. Bakteriyel ve viral çevresel tetikleyicilerin ve anormal antijen prezantasyonunun immün sistem disfonksiyonlarını tetiklediği ve bu süreçte T lenfositlerin başrol oynadığı düşünülmektedir (14).

Diğer bir hücre tipi ise nötrofildir. Nötrofiller BH'nın özgül lezyonlarında direk olarak yer alırlar ve BH'nda bu hücrelere ait anormalliklere dair çok sayıda bildiri vardır. BH'da aktive, hiperfonksiyonel nötrofiller vardır. Bu nötrofillerin kemotaktik özellikleri ve fagositik aktiviteleri de yüksek derecededir. Bu hücrelerin salgıladığı klorine oksidanların yol açtığı oksidatif stres hastalık patogenezi katkıda bulunabilir

(15). T hücrelerinin nötrofil aktivasyonundaki rolü gösterilmiştir ve yüksek IL-8, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  düzeyleri nötrofillerin daha kolay ve hızlı aktive olmasını sağlamaktadır (14)

Buna rağmen, yalnızca nötrofillerin hiperreaktif olması değil, plazmada bulunan çeşitli faktörlerin de bu hücre grubunu tetiklemesinin önemli olduğu vurgulanmıştır. Nötrofiller, damar, deri, eklem tutulum alanlarında lezyonlarda saptanmaktadır (16).

BH'nda nötrofil aktivasyon mekanizmasından sorumlu çeşitli moleküller söz konusudur. CXCL-8, nötrofiller için kemotaktik bir moleküldür ve BH'da CD4+ T hücreleri tarafından üretimi artmıştır. Yanısıra, bu hücreler artmış oranda GM-CSF (granülosit monosit koloni stimulan faktör) de üretmektedirler (17). Gram pozitif bakteriyel lipidleri tanıyan bir reseptör türü olan Toll-like reseptör-2 (TLR-2)nin monositlerde ekspresyonu artmıştır. Bu yolla uyarılan monositlerin çeşitli sitokinler salgılayarak nötrofilleri aktive edebileceği düşünülmektedir. Çeşitli adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonu da nötrofillerin endotele daha fazla tutunmasını sağlamaktadır. Öte yandan, Th1 baskınlığı olduğu düşünülen BH'de Th17 hücrelerin de arttığı gösterilmiştir (2). Hem bu hücrelerin, hem de BH'da aktive olan diğer T hücre alttıplerinin ürettiği interlökin-17'nin, G-CSF (granülosit koloni stimulan faktör) üzerinden nötrofil toplanmasını arttırıcı etkisi bulunmaktadır. Bu yüzden BH'da lenfosit – nötrofil bağlantısını sağlayan IL-17 aksı olabilir (16).

BH'nda polimorfonükleer lökositlerin fagositik sisteminin aktif unsurları olan akut faz proteinleri, ESR, romatoid faktör, CRP, neoptrein, ASO,  $\alpha$ 1-antitripsin ve  $\alpha$ 2-makroglobulin düzeyleri hastalık aktivitesiyle beraber artarlar. Ek olarak aktive nötrofiller tarafından salınan  $\beta$ 2-mikroglobulin, myeloperoksidazın da arttığı saptanabilir. Dolaşan immün komplekslerle beraber başta IgA olmak üzere serum immunglobulinlerin de arttığı gözlenir. (13,18).

Aktif BH olan kişilerde oksidatif stres göstergeleri de artmıştır (19).

NLO son zamanlarda kardiovasküler hastalıklar, maligniteler, diyabet gibi çeşitli hastalıklarda inflamasyon şiddetini ölçmek için kullanılmaya başlamıştır. NLO, sistemik inflamasyonun ucuz ve kolay bir göstergesidir (6).

Literatürde saptadığımız bir çalışmada BH'nda ve sağlıklı kontrollerde NLO araştırılmıştır (6). Hastalarda ortalama NLO  $2.61 \pm 1.10$ , kontrollerde ise  $1.93 \pm 0.89$  bulunmuştur. Aktif hastalar ayrı olarak ele alındığında ise ortalama NLO  $3.15 \pm 1.03$  olarak tespit edilmiş ve inaktif hastalardan anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışmanın sonuçları ile uyumludur. Aynı çalışmada karotid intima media kalınlığı da ölçülmüş ve NLO ile korele olarak arttığı saptanmıştır. Karotid intima mediya kalınlığı, kronik inflamasyon bulgusu olarak yorumlanmakta ve endotelial disfonksiyon göstergesi olduğu düşünülmektedir.

Diğer bir çalışmada ise ortalama NLO değeri aktif BH'nda  $6.40 \pm 1.45$ , inaktif hastalarda  $3.96 \pm 1.50$  ve sağlıklı kontrollerde  $2.07 \pm 0.67$  olarak tespit edilmiştir ve gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (7).

BH'nda saptanan nötrofil anormalliklerinin yanısıra, klinik olarak vasküler tutulum saptanmasa da endotelial disfonksiyon mevcuttur (8). Endotelial disfonksiyona yol açan etkenler tam olarak anlaşılmamıştır fakat çözünür trombomodulin (endotelial hasar göstergesi), E-selektin (aktive endotel hücreleri tarafından salgılanan bir ürün), endokan (anjiyogenez göstergesi), VEGF (anjiyogenetik bir faktör) düzeylerinin yüksek saptanması ve karotid intima mediya kalınlığının artması endotelial disfonksiyonun göstergeleri olarak yorumlanmaktadır (6, 20-23).

Tam kan sayımı parametrelerinden ortalama trombosit hacmi (MPV) de BH'de bir belirteç olarak araştırılmıştır. MPV, trombosit boyutu ve aktivitesi

hakkında bilgi verir ve trombosit disfonksiyonunun bir ölçütü olarak kullanılır. Daha büyük trombositlerin daha aktif ve aggrege olmaya meyilli olduğu, böylece endotelial disfonksiyona yol açabileceği düşünülmektedir. BH'de MPV'yi ele alan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Bazıları MPV'nin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu, bazıları ise daha düşük olduğunu tespit etmiştir (24-27). Bundan dolayı MPV'nin BH'nda bir aktivite belirteci olarak kullanılması pek mümkün gözükmemektedir.

NLO'nun aktif üveiti olan hastalarda anlamlı derecede yüksek tespit edilmesi, bu parametrenin BH'nda hastalık aktivitesini saptamada ve takip etmede pratik ve faydalı bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. NLO'nun BH'nda gözlenen diğer bulgular ile olan ilişkisinin ve çeşitli organ tutulumlarıyla korelasyonunun ileri çalışmalarla araştırılması gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Cho SB, Cho S, Bang D. New insights in the clinical understanding of Behçet's disease. *Yonsei Med J.* 2012; 53(1): 35-42.
2. Geri G, Terrier B, Rosenzweig M, Wechsler B, Touzot M, Seilhean D, Tran TA, Bodaghi B, Musset L, Soumelis V, Klatzmann D, Cacoub P, Saadoun D. Critical role of IL-21 in modulating TH17 and regulatory T cells in Behçet disease. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(3): 655-64.
3. Demirkol S, Balta S, Kucuk U, Kucuk HO. The neutrophil lymphocyte ratio may be useful inflammatory indicator before applying other expensive and invasive procedures. *Indian J Nephrol.* 2014; 24(1): 65-6.
4. Wang X, Zhang G, Jiang X, Zhu H, Lu Z, Xu L. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac

- revascularization: A meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis*. 2014; 234(1): 206-13.
5. Celikbilek M, Dogan S, Akyol L, Borekci E, Zararsiz G, Kozan M, Gunaydin I. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients With Familial Mediterranean Fever. *J Clin Lab Anal*. 2014 Mar 28. Doi: 10.1002/jcla.21732. [Epub ahead of print]
  6. Ozturk C, Balta S, Balta I, Demirkol S, Celik T, Turker T, Iyisoy A, Eksioglu M. Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Carotid-Intima Media Thickness in Patients With Behcet Disease Without Cardiovascular Involvement. *Angiology*. 2014 Mar 25. [Epub ahead of print]
  7. Özüğuz P, Dogruk Kacar S, Akci Ö, Balta İ, Karaca S, Kocak M. Can we determine the activity of Behcet's Disease with a more practical and easy method? *Gülhane Med J*. Kabul tarihi: 11 Şubat 2014.
  8. Türkcü FM, Yüksel H, Cingü AK, Çınar Y, Şahin M, Özkurt Z, Murat M, Şahin A, Çaça İ. Güneydoğu Anadolu bölgesindeki yetişkin üveit hastalarının demografik ve etiyolojik özellikleri. *Dicle Med J*. 2013; 40(4): 605-10.
  9. Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007; 3(3): 148-55.
  10. Mishima S, Masuda K, Izawa Y, Mochizuki M, Namba K. The eighth Frederick H. Verhoeff Lecture. presented by saiichi mishima, MD Behçet's disease in Japan: ophthalmologic aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1979; 77: 225-79.
  11. Türkcü FM, Yüksel H, Uçmak D, Akkurt ZM, Şahin A, Çınar Y, Cingü AK, Çaça İ. Güneydoğu Anadolu bölgesindeki Behçet hastalarında oküler tutulum ve demografik özellikler. *J Clin Exp Invest*. 2013; 4(3): 339-42.
  12. Khairallah M, Accorinti M, Muccioli C, Kahloun R, Kempen JH. Epidemiology of Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012; 20(5): 324-35.
  13. Evereklioglu C. Ocular Behçet disease: current therapeutic approaches. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011; 22(6): 508-16.
  14. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmun Rev*. 2012; 11(10): 687-98.
  15. Yazici C, Köse K, Çalış M, Demir M, Kirnap M, Ateş F. Increased advanced oxidation protein products in Behçet's disease: a new activity marker? *Br J Dermatol*. 2004; 151(1): 105-11.
  16. Neves FS, Spiller F. Possible mechanisms of neutrophil activation in Behçet's disease. *Int Immunopharmacol*. 2013; 17(4): 1206-10.
  17. Kawakami T, Ohashi S, Kawa Y, Takahama H, Ito M, Soma Y, Mizoguchi M. Elevated serum granulocyte colony-stimulating factor levels in patients with active phase of sweet syndrome and patients with active behcet disease: implication in neutrophil apoptosis dysfunction. *Arch Dermatol*. 2004; 140(5): 570-74.
  18. Coskun B, Saral Y, Gödekmerdan A, Erden I, Coskun N. Activation markers in Behçet's disease. *Skinmed*. 2005;4(5): 282-86.
  19. Ozyazgan S, Andican G, Erman H, Tuzcu A, Uzun H, Onal B, Ozyazgan Y. Relation of protein oxidation parameters and disease activity in patients with Behçet's disease. *Clin Lab*. 2013; 59(7-8): 819-25.
  20. Kiraz S, Ertenli I, Oztürk MA, Haznedaroğlu IC, Celik I, Calgüneri M. Pathological haemostasis and "prothrombotic state" in Behçet's disease. *Thromb Res*. 2002; 105(2): 125-33.

21. Kosar A, Haznedaroglu S, Karaaslan Y, Büyükasik Y, Haznedaroglu IC, Ozath D, Sayinalp N, Ozcebe O, Kirazlı S, Dünder S. Effects of interferon-alpha2a treatment on serum levels of tumor necrosis factor-alpha, tumor necrosis factor-alpha2 receptor, interleukin-2, interleukin-2 receptor, and E-selectin in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 1999;19(1-2):11-4.
22. Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, Cakar M, Kucuk U, Eksioglu M, Kurt YG. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(2):291-6.
23. Oztürk MA, Unverdi S, Oktar SO, Bukan N, Gülbahar O, Ureten K, Göker B, Haznedaroglu S, Sungur G, Ciftçi TU, Onat AM. Vascular endothelial growth factor and carotid intima-media thickness in patients with Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2008;27(8):961-6.
24. Ekiz O, Balta I, Sen BB, Rifaioglu EN, Ergin C, Balta S, Demirkol S. Mean platelet volume in recurrent aphthous stomatitis and Behçet disease. *Angiology* 2014;65(2):161-5.
25. Acikgoz N, Karıncaoglu Y, Ermis N, Yagmur J, Atas H, Kurtoglu E, Cansel M, Barutcu I, Pekdemir H, Ozdemir R. Increased mean platelet volume in Behçet's disease with thrombotic tendency. *Tohoku J Exp Med.* 2010; 221(2): 119-23.
26. Türkcü FM, Cingü AK, Yüksel H, Cınar Y, Akkurt M, Sahin M, Ozkurt Z, Sahin A, Caça I. Mean platelet volume in ocular Behçet's disease. *ScientificWorldJournal.* 2013 Oct 22;2013:215912. doi: 10.1155/2013/215912. eCollection 2013.
27. Lee WS, Kim TY. Is mean platelet volume increased in behcet's disease with thrombosis? *Tohoku J Exp Med.* 2010; 222(3): 225-26.