

YÜKSEK RAKIMDA YAŞAYAN BEHÇET HASTALARINDA HEMATOKRİT YÜKSEKLİĞİNİN VASKÜLER TUTULUMA ETKİSİ

THE EFFECT OF HEMATOCRIT ELEVATION ON VASCULAR INVOLVEMENT IN BEHÇET PATIENTS LIVING AT HIGH ALTITUDE

Hamit KÜÇÜK ¹, Özlem KUDAŞ²

ÖZET

AMAÇ: Behçet hastalığı tanısıyla izlenen hastalarda deniz seviyesinden 1890 m de yaşamının vasküler tutulum ve trombüs ile ilişkisi incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM: Yüksek rakımda yaşamakta olan (ortalama 1890 metre) bir eğitim araştırma hastanesinde takip edilen Behçet hastalığı tanısı konulmuş olan hastalar ile 890 metrede yaşayan Behçet hastalarının vasküler patoloji ve trombüs açısından klinik ve demografik verileri retrospektif olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR: İki grubun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Vasküler tutulum ve tromboembolik olaylar açısından her iki grupta benzer tutulum gözlemlendi.

SONUÇ: 1890 metre yükseklikte yaşayanlarda, yüksek rakım nedeniyle oluşmuş olan hematokrit yüksekliği Behçet hastalarında vasküler tutulum ve vaskülitte bağlı trombüs için ilave bir risk oluşturmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, Yüksek rakım, Hematokrit, Trombüs, Vaskülit

ABSTRACT

PURPOSE: We investigated the relationship between vascular involvement / thrombotic events and living at high altitude (1890 m above sea level) in patients with Behçet's disease.

MATERIAL AND METHODS: The frequency of vascular involvement / thrombotic events in Behçet patients living at high (1890 m) and lower (890 m) altitudes was compared retrospectively.

RESULTS: There was no statistically significant difference between the two groups in terms of mean age and gender distribution. Similar frequency of vascular involvement and thromboembolic events was observed in both groups.

CONCLUSION: In patients with Behçet's disease, elevated hematocrit levels due to living at high altitude do not pose an additional risk for vascular involvement and thrombotic events.

Keywords: Behçet's disease, High altitude, Hematokrit, Thrombus, Vasculitis

¹Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye.

²Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Erzurum, Türkiye.

Geliş Tarihi / Submitted : Aralık 2019 / December 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Şubat 2020 / February 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Hamit KÜÇÜK

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim Araştırma Hastanesi, Romatoloji Polikliniği, Yeni Batı Mah. 2026. Caddesi, 2367. Sokak No: 4, 06370 Batıkent / Yenimahalle / Ankara

Tel: +90 312 587 20 00 / 2540 Gsm: +90 530 608 97 99

E-posta: drhamitkucuk@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Hamit KÜÇÜK (ORCID : 0000-0003-1206-4725),

Özlem KUDAŞ (ORCID : 0000-0001-9010-0176) Tel: +90 442 232 55 55 Gsm: +90 530 345 30 93

E-posta: ozlemkudas@gmail.com

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2018/11-98 sayılı onayı ile yürütülmüştür.

GİRİŞ

Behçet hastalığı oral aft, genital aft, üveit, eklem bulguları ve vasküler tutulum ile giden bir sendromdur (1). Behçet hastalığında vasküler tutulum, mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Behçet hastalarında %8-40 kadarında vasküler tutulum olmaktadır (2-4). Behçet hastalığında erkeklerde vasküler tutulum daha sık gözlenmekte ve daha kötü prognoz gözlenmektedir (5). Venöz tutulum arter tutulumuna göre daha sık gözlenir. Değişik ülkelerde vasküler tutulum oranları farklılık göstermektedir. Vasküler tutulum olanlarda relaps gelişme oranı da oldukça yüksektir. Herhangi bir vasküler olayın tekrar ortaya çıkması için kümülatif riskin 5 yılda %38 olduğu gösterilmiştir. Vasküler tutulumun birkaç türü birlikte de gözlenebilir (6,7).

Hemokonsantrasyon trombüs oluşumunu etkileyen nedenlerden birisidir. Polisitemia vera ve kronik myeloid lösemili hastalarda hemokonsantrasyona bağlı trombüs artmaktadır. Ayrıca yüksek rakımda yaşamın tromboembolik olaylara yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir (8-10). Çalışmamızda yüksek rakım dolayısıyla gerçekleşebilen hematokrit ve hemoglobinin yüksekliğinin Behçet hastalığının vasküler tutulumuna üzerine olabilecek etkisini inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Yüksek rakımda Erzurum şehrinde yaşamakta olan (ortalama 1890 metre) bir eğitim araştırma hastanesinde takip edilen, uluslararası Behçet hastalığı tanı kriterlerini karşılayan, Behçet hastalığı tanısı konulmuş olan 98 hasta ile deniz seviyesinden 890 metre yükseklikte Ankara şehrinde yaşayan 92 hastanın klinik ve demografik verileri dosyalarından not edildi (5). Eksik bilgiler telefonla ulaşılarak kaydedildi. Yüksek rakım nedeniyle gelişen hematokrit yüksekliğinin trombüs üzerine olumsuz etkisinin olup olmadığı retrospektif olarak araştırıldı. Malignitesi olan hastalar, 18 yaşından küçük olanlar, trombofilisi olanlar ve travma sonrası immobilizasyon gibi nedenlerle trombüs gelişen hastalar çalışmaya alınmadı. Vasküler olay geçiren behçet hastaları ayrıca değerlendirildi. Sinüs ven trombüsü, alt ve üst ekstremitelerde derin ven trombüsleri, kardiyak trombüs gibi tüm tromboembolik olaylar dosyalarından ve bilgisayar sisteminden araştırıldı. Arteriyel oklüzyonlarda vasküler tutulum olarak kaydedildi. Yüzeysel tromboflebitler ve eritema nodozum gibi yüzeysel vasküler patoloji olduğu düşünülen cilt bulguları vasküler olay olarak kabul edilmedi. Tanı anındaki hemoglobinin ve hematokrit değerleri karşılaştırıldı. Hastalardan en az 3 ay bu rakımda yaşamış olanlar çalışmaya alındı. Çalışma için Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak 2018/11-98 karar nolu onam alındı.

İstatistik

İstatistik için SPSS 17. Paket programı kullanıldı. Gruplar student T, Ki kare testi ve mann whitney u testi ile

karşılaştırıldı. Doğrusal dağılım gösteren bazı veriler ortalama \pm standart sapma [mean \pm standard deviation (SD)] olarak verildi. Doğrusal dağılım olmayan verilerde ortanca (min-max) olarak verildi. Tüm istatistikî karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Her iki grupta yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, beden kitle indeksi açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 1).

Tablo 1 Behçet hastaları yüksek ve düşük rakım grubu demografik verilerinin karşılaştırılması

	Yüksek rakım (n=98)	Düşük Rakım (n=92)	P
Yaş, ortalama \pm Standart Sapma (SS)	37,77 \pm 9,69	35,40 \pm 9,55	0,512
Cinsiyet, % kadın	43 (%43.88)	40 (%43.48)	0,588
Beden kitle indeksi \pm SS	28,3 \pm 6,11	29,5 \pm 7,31	0,721
Başlangıç yaşı (en düşük-en yüksek)	24(18-41)	22(18-43)	0,434

n: Hasta sayısı

Diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi öyküsü ve sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Behçet hastalığı tanısı aldığı andan bu yana geçen süre açısından her iki grup benzerdi. Behçet hastalığının tanı anında vasküler tutulumla prezente olma oranları benzerdi. Hemoglobin değeri yüksek rakımda yaşayan hastalarda 14,67g/dL \pm 1,67 olup, düşük rakımda yaşayan hastalarda 13,12 g/dL \pm 1,51'di ($p < 0,01$). Hematokrit değeri yüksek rakımda yaşayan hastalarda 43,64 \pm 4,86 olup düşük rakımda yaşayan hastalarda 39,31 \pm 4,53'dü ($p < 0,001$) (Tablo 2). Her iki hasta grubu arasında vasküler olay sıklığı açısından anlamlı bir fark yoktu ($P = 0,559$) (Tablo 3).

Tablo 2 Behçet hastaları yüksek ve düşük rakım grubu, laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Yüksek Rakım (n=98)	Düşük Rakım (n=92)	P
ESR, mm/saat, ortanca (en düşük-en yüksek)	32 (1-114)	26,5 (4-71)	0,121
CRP, mg/l ortanca (en düşük-en yüksek)	7,75 (1-74,6)	6,16 (1-40,9)	0,345
Hematokrit %, ortalama \pm SS	43,64 \pm 4,86	39,31 \pm 4,53	<0,001
Hemoglobin g/dL ortalama \pm SS	14,67 \pm 1,67	13,12 \pm 1,55	<0,001

n: Hasta sayısı

Tablo 3 Behçet hastaları yüksek ve düşük rakım grubu klinik verilerinin karşılaştırılması

	Yüksek rakım (n=98)	Düşük Rakım (n=92)	p
Hiperlipidemi n, (%)	16 (16,32)	12 (13,04)	0,333
Diabetes mellitus n, (%)	1 (1,02)	1 (1,08)	0,964
Hipertansiyon n, (%)	8 (8,16)	7 (7,60)	0,887
Kronik obstruktif akciğer hastalıkları n, (%)	2 (2,04)	2 (2,17)	0,949
Sigara n, (% kullanan)	43(43,88)	39(42,39)	0,836
Behçet takip süresi, ay (en düşük- en yüksek)	82 (6-122)	94 (10-164)	0,296
Vasküler tutulum n, (%)	22 (22,44)	24 (25,00)	0,559
Başlangıçta vasküler tutulum n, (%)	7 (7,14)	8 (8,69)	0,902

n: Hasta sayısı

TARTIşMA

Behçet hastalığında vasküler tutulum hastalık mortalitesi ve morbiditesi açısından oldukça önemlidir (5). Genç erkek hastalarda hastalığın erken dönemlerinde vasküler tutulumla bağlı komplikasyonların ve mortalitenin gelişme olasılığı daha yüksektir. Anevrizmaya bağlı kanamalar ya da trombüs nedeniyle, birçok ciddi klinik durum gelişebilmektedir (11). Enflamasyonun tetiklemiş olduğu trombüs oluşumunda geleneksel risk faktörlerine ek olarak platelet aktivasyonu da rol almaktadır. Behçet hastalığında trombüs oluşumunda temel suçlanan mekanizma inflamasyona bağlı gelişen damar oklüzyonudur. Diğer konvansiyonel risk faktörlerinin birlikte olması trombüs oluşumuna bir yakınlık oluşturabilir. Sigara, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi antifosfolipid sendrom, trombofili gibi diğer risk faktörleri de trombüs oluşumuna katkıda bulunabilir.

Uçakta ya da dağcılık yapanlarda yüksek irtifaya maruz kalmanın pıhtılaşmaya bir yakınlık oluşturduğu ve böylece tromboembolik olaylara neden olduğu görülmüştür (12). Bir dağcıda 8068 metre yükseklikte meydana gelen, tırmanma sırasında gelişen sinüs ven trombüsü bildirilmiştir. Haftalarca yüksek irtifalarda kalan dağıcılarda kırmızı kan hücresi sayısı ve hemoglobinin konsantrasyonları, hipobarik ortamda oksijen taşınmasını sağlamak için artar. Tırmanma sırasında büyük miktarda vücut su kaybına rağmen, su alımı zorluğu ile sıvı alımı sınırlandırılmıştır. Bu koşullar dolaşımdaki kanda hiperviskoziteyi indükler. Yüksek irtifada serebrovasküler olayların arttığını gösteren çalışmalar vardır (10,13). Daha önce yapılan birkaç çalışma, yüksek rakımlı koşulların protrombotik bir ortam oluşturmaya katkıda bulunduğunu öne sürmesine rağmen, yayınlanan raporlar çelişkilidir ve asıl mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır (14-16).

Yüksek rakım çalışmalarından elde edilen sonuçlar ayrıca, hipoksi, dehidratasyon, hemokonsantrasyon, düşük sıcaklık, dolaşımı olumsuz etkileyen dar giysilerin kullanımı ayrıca soğuk maruziyeti ve zorlu hava koşullarına maruz kalma gibi çevresel koşulların, trombotik bozuklukların oluşumunu destekleyeceğini göstermektedir. Virchow triad'ın üç ana faktörü, yani venöz staz, hiperkoagülabilité ve damar duvarı hasarının hepsi Yüksek rakımda yaşayanlarda da mevcut görünmektedir. Yapılan çalışmalar yüksek rakım kaynaklı tromboembolik bozuklukların tek bir nedeninin bulunabileceğini, bu olayın karmaşık veya çok yönlü olarak görülmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (16).

Behçet hastalığında genç erkek hastalarda ve tanı anından itibaren ilk 5 yıl içinde vasküler olay gelişme riski daha fazladır. Daha önce vasküler olay geçirmek bilinen bir risk faktörüdür (17). Bizim çalışmamızda 1890 metrede yaşayan Behçet hastalarında yaş ve erkek cinsiyet oranı açısından, 890 metrede yaşayan Behçet hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Ayrıca hastalık başlangıç süreleri de benzerdi. Başlangıçtaki vasküler tutulum oranları her iki merkezin kendi bölgelerinin en iyi merkezleri olması ve 3. Basamak sağlık hizmeti vermesi nedeniyle (Erzurum ve Ankara) mukokutanöz Behçet oranı düşük olup, vasküler Behçet oranı her ikisinde de yüksekti. Vasküler Behçet hastalığı oranı açısından bir fark yoktu.

Bizim çalışmamızda 1890 metre yükseklikte yaşayan Behçet hastalarında yüksek rakımın etkisiyle hemoglobin ve hematokrit değerlerinde artış olmasına rağmen, 890 metre yükseklikte yaşayan Behçet hastalarına göre vasküler tutulum ve tromboembolik olaylar açısından fark bulunamamasının sebebi trombüsün gözlendiği yukarıdaki çalışmaların büyük çoğunluğunun 3000 metre ile 8000 metre arasında olması bu nedenle soğuk ve dehidratasyonun getirdiği ilave riskleri taşımaması olabilir. Muhtemeldir ki rakım yüksekliği arttıkça hemokonsantrasyon ve hematokrit farkı artacağı için risk faktörleri artabilir. Deniz kenarında yaşayan hastalar ile 3000 metre yükseklikte yaşayan hastalar arasında fark olup olmadığına bakılabilir.

Sigara içenlerde ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ve astım hastalarında hipoksiye sekonder hemokonsantrasyon ve hiperviskozite olabilir. Bu nedenle iki grup arasında sigara içme oranlarının farklı olması durumunda hemokonsantrasyonun etkilenmiş olabileceği düşünülebilir. Fakat bizim hastalarımızın her iki grubunda da sigara içme oranları istatistiksel olarak birbirine benzerdi. Ayrıca astım ve KOAH hastaları açısından iki grup arasında istatistiksel bir fark izlenmedi. Bu nedenle hemokonsantrasyon farklılığı sigara ya da kronik akciğer hastalıklarına bağlı değil, yüksek rakıma bağlı olarak farklı olduğu düşünülebilir (18,19).

Çalışmamızın limitasyonlarından birisi Faktör V Leiden mutasyonu ve diğer trombofili paneli testleri ve antifosfolipid antikor testleri verileri çoğu hastada ol-

madığı için iki grup arasında trombofili ve antifosfolipid sendrom açısından tam bir fark olup olmadığı bilinmemektedir (20,21). İki büyük şehirdeki hastaların karşılaştırıldığı bu çalışmadaki limitasyonların birisi de hastaların bir kısmının tatil yörelerine seyahatinin olması, geçici sürelerde de olsa farklı rakımlarda yaşamış olabileme ihtimalidir.

SONUÇ

1890 metre yükseklikte yaşamak nedeniyle oluşmuş olan hematokrit yüksekliği, Behçet hastalarında vasküler tutulum ve tromboz için 890 metreye göre ilave bir risk oluşturmamaktadır. Tromboz oluşumunu etkileyen birçok faktör olduğu için diğer geleneksel risk faktörlerinin göz önünde bulundurulduğu randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1.)Hatemi G, Yazici Y, Yazici H. Behcet's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39:245-261
- 2.)Seyahi EK, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center *Medicine*, 2003;82:60-76
- 3.)Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C et al. Behcet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. *Int J Rheum Dis.* 2010 Oct;13(4):367-73
- 4.)Chen Y, Cai JF, Lin CH, Guan JL. Demography of vascular Behcet's disease with different gender and age: an investigation with 166 Chinese patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Apr 29;14:88
- 5.)Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, et al. Mortality in Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62:2806-12
- 6.)Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. Behçet's syndrome: a critical digest of the 2013-2014 literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Jul-Aug;32(4 Suppl 84):S112-22
- 7.)Yazıcı H, Seyahi E. Behçet syndrome: the vascular cluster. *Turk J Med Sci.* 2016 Nov 17;46(5):1277-1280

- 8.)Bahbahani H, Aljenaee K, Bella A. Polycythemia vera presenting as acute myocardial infarction: An unusual presentation. *J Saudi Heart Assoc.* 2015 Jan;27(1):57-60
- 9.)Lizarraga WA, Dalia S, Reinert SE, Schiffman FJ. Venous thrombosis in patients with chronic liver disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010 Jul;21(5):431-5
- 10.)Fujimaki T, Matsutani M, Asai A, Kohno T, Koike M. Cerebral venous thrombosis due to high-altitude polycythemia: case report. *J Neurosurg.* 1986; 64:148-150
- 11.)Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Yilmaz S, et al. Behçet disease with vascular involvement: effects of different therapeutic regimens on the incidence of new relapses. *Medicine (Baltimore).* 2015 Feb;94(6):494
- 12.)Saito S, Tanaka SK. A case of cerebral sinus thrombosis developed during a high-altitude expedition to Gasherbrum I. *Wilderness Environ Med.* 2003 Winter;14(4):226-30
- 13.)Jha SK, Anand AC, Sharma V, Kumar N, Adya CM. Stroke at high altitude: Indian experience. *High Alt Med Biol.* 2002; 3: 21-27
- 14.)Dickinson J, Heath D, Gosney J, Williams D. Altitude-related deaths in seven trekkers in the Himalayas. *Thorax.* 1983; 38: 646-656
- 15.)Hull CM, Rajendran D, Barnes AF. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in a Mountain Guide: Awareness, Diagnostic Challenges, and Management Considerations at Altitude *Wilderness Environ Med.* 2016 Mar;27(1):100-6
- 16.)Gupta N, Ashraf MZ. Exposure to high altitude: a risk factor for venous thromboembolism? *Semin Thromb Hemost.* 2012 Mar;38(2):156-63
- 17.)Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Management of vascular Behçet's disease. *Int J Rheum Dis.* 2019 Jan;22 Suppl 1:105-108
- 18.)Hirsjarvi E, Vihavainen M, Koikkalainen K. Polycythemia in Chronic Respiratory Anoxia. *Ann Acad Sci Fenn A.* 1964;106:1-13
- 19.)Dintenfass L. Elevation of blood viscosity, aggregation of red cells, haematocrit values and fibrinogen levels with cigarette smokers. *Med J Aust.* 1975 May 17;1(20):617-20
- 20.)Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 2018 May 24; 378(21): 2010-2021
- 21.)Dautaj A, Krasi G, Bushati V, et al. Hereditary thrombophilia. *Acta Biomed.* 2019 Sep 30;90(10-S):44-46

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(1) : 25-28

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2018/11-98 sayılı onayı ile yürütülmüştür.