



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

BEHÇET HASTALARINDA PROGRANULİNİN
OLASI ROLÜ

Dr. Melike Şener

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

BEHÇET HASTALARINDA PROGRANULİNİN
OLASI ROLÜ

Dr. Melike Şener

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Güneş Gür Aksoy

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince her aşamada ve her koşulda maddi manevi desteklerini her zaman hissettiğim, onların engin bilgi ve tecrübelerinden faydalanma şansına sahip olduğum değerli hocalarım Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği İdari sorumlusu Sayın Prof. Dr. Başak YALÇIN ARSLAN ve eğitim görevlileri Sayın Prof. Dr. Nuran ALLI, Sayın Prof. Dr. Refika Ferda ARTÜZ, Sayın Prof. Dr. Emine TAMER, Sayın Doç. Dr. Seray KÜLCÜ ÇAKMAK'a,

Tezimin planlanması ve sürdürülmesinde sonsuz desteği, yardımı ve sabrı ile yanımda olan birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği Eğitim Sorumlusu ve aynı zamanda tez danışmanım olan Sayın Prof. Dr. Güneş GÜR AKSOY'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve yardımlarını esirgemeyen başta Dr. Pınar İNCEL UYSAL olmak üzere kliniğimizin tüm uzmanlarına,

Göreve başladığım günden itibaren dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen, oldukça yoğun geçen bu süreçte saygı ve sevgi dolu bir iş ortamında çalışmamızı sağlayan tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve klinik personelimize,

Hayatım boyunca hiçbir konuda beni yalnız bırakmayan, desteklerini benden esirgemeyen, daima sabır ve anlayışla yanımda olan anneme, babama ve kardeşlerime,

Daima ufkumu aydınlatan, heyecanımı, sevgisini, desteğini ve varlığını her anlamda hissettiren ve sonsuza dek yüreğimde yaşayacak olan eşim NURİ ŞENER'e,

Saf sevgisi, tükenmeyen hayat enerjisi ve varlığı ile yaşam kaynağım haline gelen oğlum HAKAN SİNAN ŞENER'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Melike ŞENER

Ankara 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLOLAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. BEHÇET HASTALIĞI	2
2.1.1. Behçet Hastalığının Tanımı	2
2.1.2. Behçet Hastalığının Tarihçesi	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	2
2.1.4. Etyopatogenez.....	2
2.1.4.1. Genetik faktörler:	3
2.1.4.2. İnfeksiyöz ajanlar:	4
2.1.4.3. Isı şok proteinleri (İŞP):	4
2.1.4.4. Hücrel immünite:	4
2.1.4.5. Hümorale immünite:	4
2.1.4.6. Otoimmünite ve otoantikorlar:	5
2.1.4.7. Nötrofiller, monositler ve endotel hücreleri:	5
2.1.4.8. Nitrik oksit (NO) ve oksidatif hasar:	5
2.1.5. Klinik Bulgular	5
2.1.6. Laboratuvar Bulguları	8
2.1.7. Histopatoloji.....	9
2.1.8. Tanı	9
2.1.9. Prognoz	9
2.1.10. Tedavi	10
2.1.10.1. Topikal tedaviler	10
2.1.10.2. Sistemik tedaviler	10
2.2. PROGRANULİN	11

3. MATERYAL VE METOD.....	14
3.1. HASTA SEÇİMİ	14
3.2. YÖNTEM.....	14
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	16
4. BULGULAR.....	17
5. TARTIŞMA	24
6. SONUÇLAR	29
7. KAYNAKÇA	30
ÖZGEÇMİŞ.....	40



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Behçet Hastalığında Uluslar arası Çalışma Grubu Kriterleri.....	9
Tablo 3.1. Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu	15
Tablo 3.2. Korelasyon Katsayısına Göre İlişki Durumu.....	16
Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Tanımlayıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	17
Tablo 4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarında Progranulin Düzeylerinin ve Nötrofil Lenfosit Oranı Değerlerinin Karşılaştırılması	17
Tablo 4.3. Hasta Grubunda Tanımlayıcı Özelliklere Göre Progranulin Değerlerinin Karşılaştırılması.....	18
Tablo 4.4. Hasta Grubunda Tanımlayıcı Özelliklere Göre Nötrofil Lenfosit Oranı Değerlerinin Karşılaştırılması.....	19
Tablo 4.5. Hasta Grubunda İlaç Varlığına Göre Progranulin Düzeylerinin ve Nötrofil Lenfosit Oranı Değerlerinin Karşılaştırılması	20
Tablo 4.6. Hasta Grubunda İlaç Kullanma Durumuna Göre Skorların, Progranulin Düzeylerinin ve Nötrofil Lenfosit Oranı Değerlerinin Karşılaştırılması.....	21
Tablo 4.7. Hasta Grubunda Hastalık Süresine Göre Progranulin Düzeylerinin ve Nötrofil Lenfosit Oranı Değerlerinin Karşılaştırılması	21
Tablo 4.8. Hasta Grubunda Hastalık Süresinin Altı Aydan Uzun Olup Olmamasına Göre Progranulin Düzeylerinin ve Nötrofil Lenfosit Oranı Değerlerinin Karşılaştırılması.....	22
Tablo 4.9. Hasta Grubunda Hastalık Tutulum Bölgesine Göre Skor ve Ölçüm Değerlerinin Karşılaştırılması.....	23
Tablo 4.10. Çalışma Gruplarında Nötrofil Lenfosit Oranı Ortanca Değerin Altı ve Üstü Olanlar Arasında Progranulin Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	23

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Progranulin ve atsttrin yapısal motifi	12
---	----



KISALTMALAR DİZİNİ

ADAMTS	: A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs
ARK	: Arkadaşları
BDCAF	: Behçet's Disease Current Activity Form
BH	: Bençet Hastalığı
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C Reaktif Protein
EMRAI	: Electronic Medical Record-based Activity Index
eNOS	: Endothelial Nitric Oxide Synthase
GRN	:Granulin
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HSV	: Human Herpes Virus
ICAM	: Intercellular Adhesion Molecule
IFN	: Interferon
IL	: İnterlökin
İŞP	: Isı Şok Proteini
İBH	: İnflamatuar Barsak Hastalığı
MHC	: Major Histocompatibility Complex
N/R	: Nötrofil Lenfosit Oranı
NK	: Natural Killer
NLR	: Neutrophil lymphocyte ratio
NO	: Nitrik oksit
PAŞİ	: Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi
PAV	: Pulmoner Arter Anevrizması
PGRN	: Progranulin
PMNL	: Polimorfo Nüveli Lökosit
RAS	: Reküren Aftöz Stomatit
SD	: Standart Sapma
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SPSS	: The Statistical Package for the Social Sciences
Th	: T hepler

TNF : Tumor Necrosis Factor
TNFR : Tumor Necrosis Factor Reseptor
UBHÇG : Uluslar arası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu
UV : Ultraviyole



ÖZET

Amaç: Behçet hastalığı mukokutanöz lezyonlar ve sistemik tutulumlarla seyreden kronik enflamatuvar bir vaskülitir. Etyopatogenezde başlıca B lenfositler, T lenfositler, nötrofil, monosit, endotel hücreleri ile TNF- α başta olmak üzere enflamatuvar sitokinler rol almaktadır. Progranulin (PGRN) öncelikle TNF- α üzerinden etki ederek anti-enflamatuvar özellik gösterdiği düşünülmektedir. Çalışmamızda Behçet hastalarının serum progranulin düzeylerini hastalık aktivitesi ve kontrol grubuyla karşılaştırarak progranülinin olası rolüne ışık tutmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Behçet hastalığı tanılı 44 hasta ve 44 kontrol grubu olmak üzere toplam 88 hasta dahil edildi. Behçet hastalarının demografik verileri, hastalık süreleri, hastalık başlangıç yaşları, daha önce kullandıkları tedaviler, sigara, alkol kullanımları, EMRAI VE BDCAF skorları, NLR değerleri, aktif tutulumları, eritrosit sedimentasyon hızları ve CRP düzeyleri değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların her birinin serum PGRN seviyeleri elisa yöntemiyle ölçüldü.

Bulgular: Behçet hastası grubundaki ortalama progranulin düzeyi $9,50\pm 3,84$ ng/ml, kontrol grubunda ise $2,12\pm 0,77$ ng/ml bulunmuştur. Buna göre Behçet hastalarında serum progranulin düzeyi anlamlı şekilde daha yüksektir ($p<0,001$). Hasta grubunda cinsiyete göre progranulin değerlerinin karşılaştırılması yapılmış olup, erkeklerde ortalama progranulin düzeyi kadınlardan daha düşüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,002$). Nötrofil/lenfosit oranı; tüm grupta ortanca değer olan 2,11'e göre, hasta grubunda ise ortanca değer olan 2,57'ye göre iki gruba ayrılarak bu grupların progranulin değerleri karşılaştırılmıştır. Tüm çalışma grupları içinde N/L oranı yüksek olanların düşük olanlara göre anlamlı şekilde progranulin değerleri daha yüksekti ($p=0,001$). Serum PGRN düzeyleri ile EMRAI, BDCAF skorları, tedavi kullanım durumu, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, alkol ve sigara kullanımı gibi Behçet hastalığı kliniğini etkileyen faktörler arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamızda Behçet hastalarında normal bireylere oranla serum PGRN seviyelerini yüksek saptadık. Bu doğrultuda Behçet hastalığı patogenezinde PGRN'in rolünün daha kapsamlı araştırılması kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, progranülin, TNF- α , nötrofil lenfosit oranı

ABSTRACT

Objective: Behçet's disease is a chronic inflammatory vasculitis that is characterized by mucocutaneous lesions and systemic symptoms. B lymphocytes, T lymphocytes, neutrophils, monocytes, endothelial cells and inflammatory cytokines primarily TNF- α play role in pathogenesis. It is supposed that Progranulin (PGRN) shows its antiinflammatory effects by TNF- α . In our study, we aim to exhibit possible role of progranulin in Behçet's disease. For this purpose, we compared progranulin levels between patients and control group and also according to disease activity.

Materials and methods: A total of 88 subjects; 44 Behçet's disease patient and 44 healthy controls included in the study. Demographic data, disease duration, previous treatment, the age of onset, smoking, alcohol use, EMRAI and BDCAF scores, active symptoms, ESR, CRP levels and NLR are assessed in patients with Behçet disease. Serum PGRN levels of patients and healthy controls were measured by ELISA method.

Results: Mean progranulin levels were found as $9,50\pm 3,84$ ng/ml and $2,12\pm 0,77$ ng/ml in Behçet disease group and control group respectively. According to this results, serum progranulin levels was higher in Behçet's disease significantly ($p<0,001$). In Behçet disease group, comparison of progranulin levels was made according to gender, there was the statistically significant difference between male and female patients groups ($p=0,002$). In male patients mean progranulin level was lower than female patients group. All participants and patients group were divided into two groups based on median Neutrophil/lymphocyte ratio which was calculated 2,11 and 2,57 respectively. Comparing of progranulin levels between these groups was achieved. In all study groups, progranulin levels of subjects who had higher N/L ratio was significantly higher ($p=0,001$). There was no significant relationship between serum PGRN and factors affecting Behçet disease clinics such as EMRAI score, BDCAF score, treatment status, disease duration, the age of onset, alcohol use and smoking.

Conclusion: In our study, we found higher PGRN levels in Behçet's disease patient than the normal population. According to these results, we suggest that role of PGRN in Behçet disease pathogenesis may be further investigated.

Keywords: Behçet's disease, progranulin, TNF- α , neutrophil-lymphocyte ratio



1. GİRİŞ

Behçet hastalığı; etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış, alevlenme ve remisyonlarla seyreden, multisistemik, kronik, progresif bir vaskülitir (1). Patogenezi genetik faktörler, enfeksiyöz ajanlar, ısı şok proteinleri, hücrel ve humoral immünite elemanları, otoimmünite, otoantikolar, nötrofiller, monositler, endotel hücreleri, nitrik oksit ve oksidatif hasar gibi birçok faktör rol almaktadır. Bunların arasında yer alan Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α) ve onun tetiklediği proenflamatuvar yolak oldukça kritik bir öneme sahiptir (2).

Progranulin ise glikoprotein yapıda, kondrositler, lökositler, nöron hücreleri, glia hücreleri ve epitelyal hücrelerden salgılanan bir otokrin büyüme faktörüdür. TNF- α 'nın etkilerini antagonize ederek anti-enflamatuvar etki gösterir. Bunun dışında başlıca; nöronal sağkalım, yara iyileşmesi, tümörögenizde de etkin rol oynamaktadır (3). Son zamanlarda özellikle enflamatuvar hastalıklarda, PGRN anti-enflamatuvar etkisi nedeni ile ilgi odağı olmuştur. Literatürde psoriasis, enflamatuvar barsak hastalığı, sjögren hastalığı, multipl skleroz, romatoid artrit, dermatomyozit, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi hasta gruplarında PGRN ile ilgili çalışmalar mevcuttur.

Çalışmamızda Behçet hastalarındaki serum PGRN seviyelerini, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdık. Bununla amacımız; PGRN'in Behçet hastalığı patogeneziindeki rolünü ve serum PGRN seviyelerinin; Behçet hastalarının demografik verileri, hastalık şiddeti ile ilişkisini incelemek.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. BEHÇET HASTALIĞI

2.1.1. Behçet Hastalığının Tanımı

Behçet hastalığı (BH), etiyojisi tam olarak bilinmeyen, alevlenme ve remisyonlarla seyreden, multisistemik, kronik, progresif bir vaskülitir (1).

2.1.2. Behçet Hastalığının Tarihçesi

Behçet hastalığı ilk olarak Hipokrat tarafından milattan önce 5.yüzyılda tanımlanmıştır (4). Hulusi Behçet ise 21, 7 ve 3 yıl boyunca takip ettiği üç hastada ağız ve genital bölgede aftöz lezyonlar, gözde bazı tutulumlar gözlemlemiş ve bunun yeni bir hastalık olduğunu düşünmüştür. 1937 yılında bu bulgularını 'Dermatologische Wochenschrift' isimli dergide yayınlamıştır. 1947'de Zürih Tıp Fakültesinden Prof. Mischner'in Uluslararası Cenevre Tıp Kongresi'nde Morbus Behçet olarak adlandırılma önerisinde bulunmuş ve bu şekilde tıp literatürüne girmiştir. Diğer araştırmacılar Uluslararası Behçet hastalığı Çalışma Grubu (UBHÇG) oluşturup tanı kriterlerini oluşturmuşlardır (5).

2.1.3. Epidemiyoloji

Behçet hastalığı en sık tarihi İpek Yolu olarak bilinen, Akdeniz'den Uzakdoğu'ya kadar uzanan coğrafyada görülür. Türkiye diğer endemik bölgelerle kıyaslandığında en yüksek prevalansa sahiptir (837/10000) (6). Behçet hastalığı her yaş grubunda görülebilir ancak sıklıkla başlangıç yaşı 20-40 yaş arasındadır (ortalama 30 yaş). Hastalığın görülme sıklığı erkeklerde kadınlara göre 3/2 oranında daha fazladır (7). Erkeklerde oküler, vasküler, nörolojik ve pulmoner tutulum, püstüller lezyonlar daha sık görülüp, şiddetli seyrederken; kadınlarda eritema nodozum, genital ülser ve artralji daha sık görülmektedir (8,9).

2.1.4. Etyopatogenez

Behçet hastalığı'nın patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bugün üzerinde durulan hipoteze göre; bazı mikrobiyal veya çevresel etkenler sonucunda

genetik yatkınlığı olan kişilerde immün sistemde değişiklikler oluşmakta ve bu immünolojik değişiklikler hastalıkta gözlenen klinik semptomlara neden olmaktadır (2).

2.1.4.1. Genetik faktörler:

HLA-B51 sıklığı, Behçet hastalarında %54-76 oranında iken normal popülasyonda %20 olarak bulunmuştur (10). Hastalık şiddeti ile HLA-B51'in korelasyon gösterdiği ve pozitif olmasının kötü prognoz nedeni olduğu bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda HLA-B27 eklem tutulumu, HLA-B12 mukokutanöz tutulum, HLA-B5-DR7 oküler tutulum ile ilişkili bulunmuştur (11). HLA-B51, BH'ye yatkınlıkta rol alırken; HLA-DR1 ve DQw1 genleri hastalığa dirençlilik genleri olabileceği düşünülmüştür (12). IL-1, Faktör-V, ICAM-1, eNOS ve MEFV genlerinin MHC lokusu dışına yerleştiği ve hastalık patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (13).

Tümör nekrozis faktör (TNF) proenflamatuar bir sitokindir. Enflamatuar bir hastalık olan BH ile TNF geni promotor bölgesindeki alleler arasında bağlantı gösterilmiştir (14). TNF β 2 alleli Behçet hastalarında daha sık görülüp, göz tutulumunda kötü prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (14,15). Türk popülasyonunda TNF- α -1031 gen polimorfizminin BH ile ilişkili olduğu, aynı zamanda TNF- α üretimini arttırarak patogeneizde fonksiyonel bir görev üstlendiği Akman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada belirtilmiştir (16). ICAM-1 endotel yüzeyinden salınan lökosit fonksiyonları için önemli bir mediatördür ve BH'de yüksek olduğu bulunmuştur (17,18). NK ve gama/delta T hücrelerinde eksprese olan KIR geni; bu hücrelerde toksisiteyi azaltmada görev alır ve Behçet hastalarının NK hücrelerinde ekspresyonunun bozuk olduğu gösterilmiştir (12).

Nitrik oksit (NO) vazodilatatör bir mediatördür. Trombosit ve lökosit adezyonunu engelleyerek trombozu önler. Behçet hastalığının aktif döneminde artmış tromboza eğilimin NO düzeyinin azalmasına bağlı olduğu kanısına varılmıştır (19). Behçet hastalarında Faktör-V geni mutasyonlarının yüksek oranda görüldüğü ve bu durumun tromboz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (20,21).

2.1.4.2. İnfeksiyöz ajanlar:

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda Herpes Simpleks Virüsü tip 1 (HSV-1), hepatit A, B, C, E virüsleri, parvovirüs B19, *Streptococcus pyogenes* (*S.pyogenes*), *S.sanguis*, *S.faecalis*, *S.salivarius*, *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), *Borrelia burgdorferi* ve mikobakteriler BH gelişiminde tetikleyici enfeksiyöz ajanlar olarak kabul edilmektedir (22).

Sonuç olarak BH patogenezinde viral ve bakteriyel enfeksiyonların direkt rol almadığı ancak antijenlerin etkisi ile oluşan immün disregülasyonun hastalık oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir (23).

2.1.4.3. Isı şok proteinleri (İŞP):

Isı şok proteinleri; enfeksiyon, sıcak, soğuk, ultraviyole B (UVB), hipoksi ve travma gibi stres koşullarında sentezlenen ve ortaya çıkan atıkları temizlemede görev alan intraselüler proteinlerdir (24). Behçet hastalarında başlangıçta streptokokal İŞP'ye karşı ortaya çıkan immün yanıtın, zamanla kendi İŞP'sine yönelebileceği ve otoimmün mekanizmayı başlatmak suretiyle BH'deki patolojik değişiklikleri başlatabileceği düşünülmektedir (25).

2.1.4.4. Hücrel immünite:

İmmün sistemin BH başlangıcı ve seyrinde önemli bir rol aldığı düşünülmektedir. Hücrel immün cevapta yardımcı T hücreleri arasındaki dengenin Th1 yönüne kaydığı; Th1 sitokinlerin artmış enflamatuar yanıtın sorumlu olduğu varsayılmaktadır (26). Behçet hastalığında proenflamatuar sitokinler olan IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α ve IFN- γ arttığı gösterilmiştir (27).

2.1.4.5. Hümorale immünite:

Behçet hastalığında IL-6, IL-1, IL-10 gibi sitokinlerin salınımı ve supresör T hücrelerinin disfonksiyonu sonucu B hücrelerinde proliferasyon meydana gelmektedir. Behçet hastalarının %44-60'ında IgA, IgG ve IgM tipindeki immün kompleksler tespit edilmektedir. Bu immün kompleksler doku hasarına ve nötrofil hiperfonksiyonuna yol açmaktadır (2).

2.1.4.6. Otoimmünite ve otoantikörler:

Behçet hastalığının otoenflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir. Behçet hastalarının serumlarında oral mukozaya, miyeline ve intermediate filamentlere karşı otoantikörler bulunduğu ve immünkomplekslerin damar duvarında depolandığı bilinmektedir (28).

2.1.4.7. Nötrofiller, monositler ve endotel hücreleri:

Behçet hastalığında polimorfonükleer lökosit (PMNL) infiltrasyonu, lökositoz, monosit aktivasyonu, C3, C4, C5, IgA ve haptoglobulin immün sistem uyarılmasına bağlı olarak artmaktadır (25).

2.1.4.8. Nitrik oksit (NO) ve oksidatif hasar:

Behçet hastalığı patogeneğinde endotel hücrelerinden immünolojik ve enflamatuvar uyarılar ile salınan NO rol oynadığı düşünülmektedir. NO düzeyi BH'de dolaşımında, sinovial sıvıda, üveitlilerde aköz humörde normal popülasyondan yüksek bulunmuştur (29).

Behçet hastalığında trombozun temel nedeni endotel hücre disfonksiyonudur. Endotel aktivasyonuna bağlı olarak Von Willebrand faktör, trombomodulin ve E-selektin düzeyleri yüksek tespit edilmiştir (30). Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonları bazı venöz trombozu ve retinal vazooklüziv hastalığı olan hastalarda artmış olarak bulunmuştur (31).

2.1.5. Klinik Bulgular

Behçet hastalığı multisistemik bir hastalıktır. Patognomonik laboratuvar bulgusu yoktur ve tanısı klinik bulgularla konur.

Oral aft: BH'nin olmazsa olmazı olarak tanımlanmış olmasına rağmen hastalığa özgü bir bulgu değildir (32). Tabanı sarı-gri renkte, kenarları ödemli ve etrafında eritemli halo bulunan yuvarlak oval ülser şeklindedir. Lezyonlar sıklıkla; dudak, yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ventral yüzüne yerleşir (33). Oral aftlar minör, major ve herpetiform olmak üzere 3 grupta incelenir. Minör aft; 1cm'den küçüktür, iz bırakmadan 1-2 haftada geriler. Major aft; 1 cm.den büyüktür, 2-6 hafta içerisinde skarla iyileşir. Herpetiform aft; 1-2 mm çapında, yüzeysel ve birleşme eğilimindedir. Sayıları 100'ü bulabilir. Genellikle skarsız iyileşir (28). Oral ülser ayırıcı tanısında; rekürren aftöz stomatitten (RAS), eritema multiforme, fiks ilaç

erüpsiyonu, Reiter sendromu, Sweet sendromu, lineer IgA büllöz dermatozu, pemfigus vulgaris, eroziv liken planus, kompleks aftozis, herpetik stomatit, hematolojik hastalıklar, gastrointestinal hastalıklar, travma, enfeksiyonlar da düşünölmelidir (34).

Genital ülser: Oral afttan sonra en sık görölen belirtidir (35). Genital ülserler; kenarları keskin, normal deriden kabarık, ortası sarı renkli membran ile örtölü, ağrılı, ülsere lezyonlar şeklindedir ve skar bırakarak iyileşirler (33). Kadınlarda ülserler en sık labiumlarda, erkeklerde ise skrotumda görölr. Ayırıcı tanıda eritema multiforme, fiks ilaç erüpsiyonu, kompleks, herpes simpleks enfeksiyonu, aftozis ile; sfiliz, şankroid, lenfogradüloza venorum, insan immün yetmezlik virusu (HIV) gibi cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar akla getirilmelidir (33).

Eritema nodozum benzeri lezyonlar: Daha çok kadınlarda ve alt ekstremitelerde görölr. Lokal ısı artışı olan, ağrılı, kırmızı-mor renkli nodüllerle karakterizedir. Ortalama 2-3 hafta içinde ülserleşmeden pigmentasyon bırakarak iyileşir ve tekrarlayıcı karakterdedir (33).

Papülopüstöler lezyonlar: Behçet hastalarının yaklaşık %40-70'inde görölr. Papül şeklinde başlayıp 24-48 saatte püstöle dönöşen, eritemli zeminde follikölit- akne benzeri steril püstöller ile karakterizedir (36). Periferinde eritemli halo bulunduran, foliköler yerleşim göstermeyen, özellikle gövde ve ekstremiteye lokalize olan lezyonların hastalık için daha spesifik olduğu belirtilmiştir (37).

Yüzeyel tromboflebit: Hastaların %10-20'sinde gezici karakterde, ağrılı, subkütan nodöller veya sert lineer kızarıklıklarla kendini gösterir. Sıklıkla alt ekstremitte ve venlerde görölr (38).

Ekstragenital ülser: Behçet hastalığında nadiren rektum, aksilla, perianal bölge ve kadınlarda meme altları gibi alanlarda yerleşen ekstragenital ülserasyonlar da gözlenebilmektedir (33).

Paterji testi: Patogenezinde hücresele immün yanıtın yer aldığı düşünölen paterji reaksiyonu BH'nin tanı kriterleri arasında yer alır (39). Önkolda kılsız bir bölgeye dermise ulaşacak biçimde, 45 derecelik açıyla, 20 gauge steril enjeksiyon iğnesi batırılır. Bundan 24-48 saat sonra 1-2 mm çapında, palpasyonla hissedilebilen, genellikle çevresi eritematöz bir halo ile çevrili papül ya da püstölün ortaya çıkması şeklinde tanımlanır (40). Histopatolojisinde vaskölit her zaman tespit edilememekle

birlikte, lökositoklastik vaskülit ve nötrofilik vasküler reaksiyon sık gözlenir ve genellikle nötrofil ve lenfosit infiltrasyonu saptanır (41).

Piyoderma gangrenozum, subungual infarktlar, hemorajik büller, eritema multiforme benzeri lezyonlar, Sweet sendromu benzeri lezyonlar, palpabl purpurik lezyonlar, impetigo, fronkül ve abse görülebilir (38).

Göz tutulumu: Oküler tutulum sıklığı BH'de yaklaşık %50 civarındadır. Göz tutulumu morbiditenin başlıca nedenidir (28). Göz tutulumu olan 880 hasta incelenerek yapılan bir çalışmada en sık rastlanan üveit tipleri panüveit (%60.2), posterior üveit (%28.8) ve anterior üveit (%11.7) olarak bulunmuştur (42). Ön segment tutulumu 2-4 hafta içerisinde tedavi edilmezse kendiliğinden geriler. Tekrarlayan her atak görme keskinliğinde azalmaya sebep olur (39). Yapılan bir çalışmada görme kaybının en sık nedeninin arka segment enflamasyonu olduğu bildirilmiştir (43). Behçet hastaları floresein anjiyografi, renkli doppler görüntüleme ve fundoskopik muayenelerle araştırılmalıdırlar (28).

Eklem tutulumu: Tanı kriterleri içerisinde yer almasa da Behçet hastalarının %40-70 gibi büyük kısmında bulunur (44). Artrit; deformite ve erozyon oluşturmaz, tekrarlayıcı, asimetrik karakterdedir. Diz en sık tutulan eklem olmak üzere, ayak bileği, el bileği ve dirsek gibi periferik eklemler de tutulabilir. Tutulan eklemlerde eritem yoktur, ancak ağrı, sıvı artışı, hareket kısıtlılığı ve ısı artışı vardır (45). CRP yüksekliği ve eritrosit sedimentasyon hızında artış artrit atakları sırasında mevcuttur (39).

Nörolojik tutulum: Nöro-Behçet olarak da isimlendirilir ve hastaların %5-7'sinde görülür, ancak yüksek morbidite ve mortalite riski taşır. En sık görülen semptom baş ağrısıdır. Nöro-Behçetin başlangıç bulguları; bellek ve dikkatte azalma, kişilik değişiklikleri, davranış bozuklukları olabilir (46). Beyin omurilik sıvı (BOS) incelemesinde; lomber ponksiyon açılış basıncında artış, protein miktarında artış, pleositoz ve glikozda azalma gözlenir. BT'de lezyonlar hipodens, MR'da ise hiperdens şekilde görülür (46).

Kardiyovasküler tutulum: Vasküler tutulum sıklıkla vaskülopati şeklindedir (47). Vasküler tutulum kötü prognoz ile ilişkilidir ve %25 oranında görülmektedir (48). Venöz tutulum sıklıkla alt ekstremitelerde DVT ve yüzeysel tromboflebit olarak karşımıza çıkmaktadır (33). Arteriyal tutulum anevrizma, arteriyel stenoz ve oklüzyon şeklinde ortaya çıkar (49). Kardiyak tutulum BH'de oldukça nadirdir. Perikardit,

endokardit, koroner vaskülit, buna bağlı miyokard infarktüsü, dilate kardiyomiyopati, kapak anomalileri, ventriküler anevrizma görülebilir (39).

Gastrointestinal tutulum: Tüm gastrointestinal sistem ağızdan anüse kadar tutulabilir. Büyük damar tutulumuna bağlı iskemi/infarkt, küçük damarların tutulumuna bağlı mukozal ülserasyon şeklinde görülür. Klinikte; karın ağrısı, bulantı, kusma, retrosternal yanma, perianal fistül, diyare, melena gibi belirti ve bulgular verir (50).

Pulmoner tutulum: Behçet hastalığında akciğer tutulumu oranı yaklaşık %1-7.7'dir. Genellikle genç erkeklerde hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkar ve kötü prognoz göstergesidir. Pulmoner tutulum hastaların %5'ten azında pulmoner arter anevrizmaları (PAV), pulmoner infarkt, organize pnömoni, plörezi, bronşiolitis obliterans, arteriyel ve venöz tromboz ve fibrozis şeklinde görülebilir. Asıl bulgu hemoptizidir. Beraberinde ateş, öksürük, balgam, göğüs ağrısı, dispne, kilo kaybı, halsizlik de görülebilir (39).

Ürogenital sistem tutulumu: En sık rastlanan bulguları proteinüri ve hematüri olan renal tutulumunun görülme oranı %6-11'dir (51). Genital sistemde; epididimit, üretrit, orşit, ve sistit nadir de olsa görülebilir (28).

Juvenil Behçet hastalığı: Behçet hastalığı tanı kriterlerini 16 yaşından önce tamamlayanlara Juvenil Behçet hastası denir. Oral aft bu hastalarda da en sık başlangıç bulgusudur. Prognoz daha iyidir ve aile öyküsü daha belirgindir (52).

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

Behçet hastalığı için spesifik bir laboratuvar tetkiki yoktur. Akut faz reaktanları hastalığın aktif döneminde artmış olabilir, ancak hastalık aktivitesi ile direkt ilişkisi yoktur (39). Aktif hastalık dönemlerinde C reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, C3, C4, C9, faktör B, IgG, IgA, IgM ve α 2-globulin düzeylerinde artış olabilir. HLA-B51 pozitifliğine sık rastlanır. Venöz ve arteriyel doppler ultrasonografileri, endoskopik incelemeler, sinoviyal sıvı incelemesi, florasan anjiyografi, EKO ve anjiyografi, MR ve BOS incelemeleri BH tutulumu takibinde kullanılacak tetkiklerdendir (33).

2.1.7. Histopatoloji

Behçet hastalığındaki lezyonların histopatolojisi; her çapta arter ve venleri tutabilen vaskülit ve tromboz ile karakterizedir (11). Lezyonların immünfloresan incelemesinde granüler C3 ve IgM birikimi görülebilir (53).

2.1.8. Tanı

Behçet hastalığı tanısı klinik kriterler kullanılarak konmaktadır çünkü hastalığa özgü laboratuvar ve histopatolojik bulgular yoktur. Tanıda en çok yararlanılan kriterler; 1990 yılında Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tarafından belirlenmiş olan tanı kriterleridir. Bu kriterlerin duyarlılığı %91, özgüllüğü %96 olarak bulunmuştur. Tanı için tekrarlayan oral afta ek olarak tabloda belirtilen kriterlerden en az ikisinin varlığı gerekmektedir (Tablo 2.1) (54).

Tablo 2.1. Behçet Hastalığında Uluslar arası Çalışma Grubu Kriterleri*

Oral aft	Bir yıl içerisinde en az 3 defa tekrarlayan, hekim ya da hasta tarafından tespit edilen minör, majör ya da herpetiform aftöz lezyonlar
Genital ülserasyon	Hekim ya da hasta tarafından gözlenen aftöz ülser ya da sikatris
Göz lezyonları	Anterior üveit, posterior üveit veya biyomikroskopik muayenede vitreusda hücre veya hekimin saptadığı retinal vaskülit
Deri lezyonları	Hekim ya da hastanın tanımladığı eritema nodozum, hekimin saptadığı psödofolikülit veya püstüler lezyonlar veya steroid tedavisinde olmayan erişkin hastalarda akneiform nodüller
Pozitif paterji testi	24-48 saatte hekimin gözlediği

*Bulgular diğer klinik hastalıklarla açıklanmadığında uygulanır

2.1.9. Prognoz

Behçet hastalığı nükslerle seyreden bir hastalık olarak bilinse de birçok hastada zamanla tam remisyon görülür. Kötü prognostik faktörler; erkek cinsiyet, sistemik bir bulgu ile erken başlangıç ve HLA-B51 pozitifliği olarak sayılabilir (48,55). Göz tutulumu, tromboflebit, artrit ve nörolojik sekeller morbiditeden sıklıkla sorumlu olan durumlardır. En önemli mortalite sebebi pulmoner arter anevrizması iken diğer ölüm nedenleri; santral sinir sistemi tutulumu ve gastrointestinal tutulum olarak sıralanmaktadır. 20 yıllık mortalite oranı %9.8 olarak bulunmuştur (56).

2.1.10. Tedavi

Behçet hastalığı tedavisinde amaç; enflamasyonu baskılamak, atakların sayı ve şiddetini azaltmak, semptomları kontrol etmek ve organ hasarını engellemektir. Tedavi tutulan organa, hastanın yaşına, cinsiyetine göre değişmektedir (2,33).

2.1.10.1. Topikal tedaviler

Mukokütanöz lezyonlarda çoğu zaman sistemik tedaviye ek olarak; topikal kortikosteroidler, antienflamatuarlar, lokal anestezipler, antiseptikler, antimikrobiyal ajanlar kullanılır (11).

Kortikosteroidler; enflamasyonu baskılayarak ağrının şiddetini azaltır ve iyileşmeyi hızlandırır (57).

Klorheksidin, antiseptik olarak gargara şeklinde kullanılır. Oral hijyeni düzeltir, yara iyileşmesi ve ağrının azalmasında etkilidir.

Topikal sükralfat; Ülsere dokularda bir bariyer oluşturur. Yara iyileşmesini hızlandırır (58).

Ülserde ağrıyı azaltmak için lidokain, tetrakain, mepivakain gibi lokal anesteziplerden faydalanılabilir. Gümüş nitrat, pimekrolimus gibi tedaviler de ülserde ağrının giderilmesi ve yara iyileşmesine katkı sağlamak amacı ile kullanılabilir (58).

2.1.10.2. Sistemik tedaviler

Kortikosteroidler: Birçok semptomun tedavisinde güçlü antienflamatuar etkileri nedeni ile kullanılırlar. Özellikle mukokütanöz bulgular, akut üveit ve nörolojik tutulumda tercih edilmektedir. Yan etkileri nedeniyle sadece atak dönemlerinde kullanımları önerilmektedir.

Kolşisin: Nötrofil kemotaksisini inhibe ederek etki eder. Özellikle artrit tedavisinde etkilidir. Yan etkileri; bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, halsizlik, alopesi, oligospermi, azospermi, amenore, dismenore olarak sıralanmaktadır. Kolşisin yanında 3 haftada bir uygulanan 1.2 MÜ benzatin penisilinin tek başına kolşisin kullanımından daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Dapson: Nötrofil kemotaksisini engelleyerek kolşisine alternatif olarak kullanılmaktadır. En belirgin yan etkileri; hemolitik anemi, methemoglobulinemidir (57).

Talidomid: TNF-alfa inhibisyonu yapan antienflamatuar ve immunmodülatör bir ilaçtır. Kutanöz lezyonlarda tercih edilir. Kabızlık, baş ağrısı, nörolojik yan etkiler ve teratojenite önemli yan etkileridir (39).

Azatiopürin: Hücrel ve hümorale immüniteyi baskılayarak immünsupresif ve antienflamatuar etkinlik gösterir. Göz tutulumunda oldukça etkili bulunmuştur. Yan etkileri; kemik iliği supresyonu, fırsatçı enfeksiyonlar, hepatotoksisite, sterilitedir (57).

Siklosporin: Kalsinörin ve IL-2 inhibisyonu ile T lenfositleri baskılar. Göz tutulumu, büyük damar tutulumu, mukokütanöz belirtiler üzerine etkilidir. Yan etkileri; nefrotoksisite, nörotoksisite, hipertansiyon, gingival hiperplazi, hirsutizmdir (39).

Siklofosfamid: Hızlı etkili alkilleyici bir ajandır. Büyük damar, göz ve nörolojik tutulumda tercih edilir. Myelosupresyon, pulmoner fibrozis, nefrotoksisite, hemorajik sistit, infertilite, malignite gelişimi, alopesi gibi ciddi yan etkileri vardır.

İnterferon-alfa: İmmunmodülatör, antiproliferatif, antiviral, ve antitümöral etkinliği olan ilacın üveit ve mukokütanöz bulgularda iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Başlıca yan etkileri; bulantı, kusma, ishal, kilo kaybı, karaciğer fonksiyonlarında yükselme, depresyon ve psikozdur.

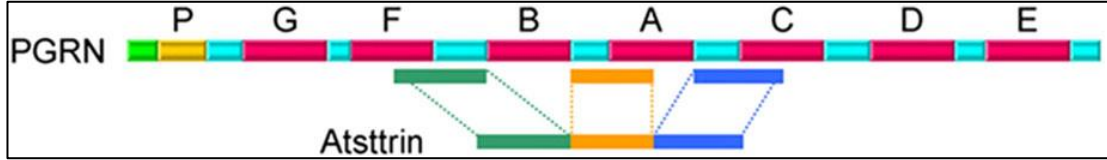
Metotreksat: Mukokütanöz belirtilerde ve nörolojik tutulumda kullanımı etkili bulunmuştur. Başlıca yan etkileri myelosupresyon, hepatotoksisite, gastrointestinal sistem bulguları, teratojenitedir (57)

TNF- α blokerleri: TNF- α antagonistleri olan infliksimab, etanersept, adalimumab hızlı ve etkili bulunmuştur. Bilateral posterior üveitte infliksimab, oral aft, genital ülser, papülopüstüler lezyonlar, eritema nodozum ve artrit varlığında etanersept etkilidir. Yan etkileri başlıca; otoimmün reaksiyon, hipersensitivite reaksiyonları, enfeksiyonlar, lenfoproliferatif hastalıklara yatkınlıktır (40,57).

2.2. PROGRANULİN

Progranulin (PGRN); granulin epitelin prekürsör, proepitelin, akrogranin, PC hücre büyüme faktörü, GP88 gibi farklı isimlendirmeleri bulunan bir büyüme faktörüdür. Sinyal peptidler vasıtasıyla hücrel kaynaklı salgılanırlar (59,60). PGRN 68-88 kDa ağırlığında ve 593 aminoasitten oluşan glikoprotein yapısı ile proteazlar tarafından her biri 6-kDA granulin (GRN) veya epitelinler olarak adlandırılan küçük

altünitelere parçalanırlar (3). Sisteinden zengin motifin (CX5–6CX5CCX8 CCX6CCXDX2HCCPX4CX5–6C) 7½ tekrarı ile oluşan eşsiz bir yapıya sahiptir. P–G–F–B–A–C–D–E şeklinde sıralanırken A-G tam tekrar p ise yarım motif oluşturmaktadır (61) (Şekil 1).



Şekil 2.1. Progranulin ve atsttrin yapısal motifi

Progranulin; çoğunlukla epitelial hücreler, nöronlar, kondrositler, makrofajlar, hematopoetik ve immun sistem hücreler tarafından eksprese edilirler (62). Multipl fizyolojik fonksiyonları bulunan PGRN ayrıca otoimmun hastalıklar, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar patogenezinde de rol oynamaktadır. Özellikle meme, over kanseri, kolanjiokarsinom patogenezinde PGRN rol oynadığı malignitelere örnektir (61,63). Ayrıca makrofaj kaynaklı PGRN yara iyileşmesi ve enflamasyon fazında ana rol oynamaktadır. Bunun dışında epitelizasyon, kıkırdak doku gelişimi, erken embriyogenezde de rol oynadığı rapor edilmiştir (64). Ek olarak PGRN genindeki mutasyonlar ile frontotemporal demans hastalıkları arasında ilişki son yıllarda dikkat çekmektedir. Frontotemporal demans hastalarında hem serumda hem de serebral sıvıda azalmış PGRN seviyeleri bildirilmiştir. Frontotemporal demans hastalığının yanısıra diğer nörodejeneratif hastalıklar, Crutzfeldt-Jakob hastalığı, motor nöron hastalıkları , Multipl Skleroz ve Alzheimer hastalıklarında PGRN ekspresyonu özellikle aktive mikroglia hücrelerinde eksprese edilmektedir (65,66).

Progranulinin enflamatuvar süreçteki etki mekanizmasını inceleyen çalışmalarda PRGN salınımının kronik enflamasyona yanıt olarak arttığı ve anti-enflamatuvar etkileri olduğu gösterilmiştir . PGRN matriks metalloproteinazlar, ADAMTS-7, elastaz, proteinaz-3 gibi çeşitli proteinler tarafından parçalanmaktadır ve bu parçalanma ürünleri olan GRN'lerin akut enflamasyonu şiddetlendirdiği ve PGRN anti-enflamatuvar aktivitesini nötralize ettiği gösterilmiştir (3,67). Sonuç olarak intakt progranulin enflamatuvar süreci engellemeye yönelik etki gösterirken parçalanma ürünleri olan GRN'ler proenflamatuvar etkileriyle karşıt etki gösterirler (68).

Progranulin, Tumor Nekrozis Faktör Reseptör (TNFR)'nin sistein aminoasidinden zengin CRD2 ve CRD3 altbirimine bağlanarak TNF- α ile TNFR arasında oluşan etkileşimi inhibe ettiği bildirilmiştir (67). TNF- α -TNFR etkileşiminin bozulması, TNF- α 'nın neden olduğu enflamatuvar etkileri azaltmaktadır (3). PRGN, TNFR1 ve TNFR2 olmak üzere 2 reseptöre de bağlanmaktadır ancak TNFR2'ye daha fazla affinite göstermektedir. TNF- α TNFR1 reseptörüne bağlandıktan sonra birkaç uyarlayıcı protein (TRADD, TRAF2, FADD) devreye girmekte enflamatuvar sinyal yolağı aktive olmaktadır. Bunun tersine TNFR2 etkileşimi ise antienflamatuvar ve koruyucu etkilere sebep olmaktadır (67). TNFR ile PRGN arasındaki ilişki granulin F, A, C alanları ile sağlanmaktadır. Bir PGRN derivesi olan Atsttrin adı verilen molekül Granulin F, A, C alanlarını içerir ve TNFR 1 ve 2 ye bağlanarak TNF ile indüklenen enflamasyonu inhibe eder (67,69). Ek olarak TNFR1/2 ye bağlanan PRGN regülatör T hücrelerini ve IL-10 üretimini aktive ederken, kemokin salınımını azaltmaktadır (70).

Bu veriler ışığında son zamanlarda PGRN, romatoid artrit, enflamatuvar barsak hastalığı, sistemik lupus eritematozus, psoriasis gibi immün aracılı enflamatuvar hastalıklarla ilişkisini ortaya koyan çalışmalar hız kazanmaktadır. Ayrıca diyabetes mellitus ve insulin direncini arttırdığına yönelik veriler çalışmalarda yer almıştır (71).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamızda BH tanılı hastalar Şubat 2017- Ocak 2018 tarihleri arasında prospektif olarak incelenmiştir.

Ankara Numune Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'ne başvuran 18-62 yaş arasında, klinik olarak BH tanısı almış 44 hasta ve yine aynı yaş aralığında BH olmayan 44 kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya kronik sistemik hastalığı olan, Behçet hastalığı dışında otoimmün/enflamatuar hastalığı olan, progranulin seviyesini etkileyecek nörodejeneratif ve/veya malign hastalığı olan ve 18 yaş altındaki hastalar dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni hal gibi demografik özellikleri, sigara-alkol kullanım alışkanlıkları, dermatolojik muayenesi, BH mukokütanöz ve sistemik tutulumları, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, daha önce kullanmış olduğu ve kullanmakta olduğu tedaviler, ek sistemik hastalıkları değerlendirildi. Ayrıca hastaların serum PGRN seviyeleri ölçüldü, nötrofil/lenfosit oranları, sedimantasyon, CRP (C reaktif protein) düzeyleri, not edildi, BH şiddet skorları (BDCAF, EMRAI) hesaplandı.

3.2. YÖNTEM

Ankara Numune Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu tarafından araştırmanın bilimsel ve etik açıdan uygulanabilir olduğuna oy birliğiyle karar verilmiştir. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan kişilerden bilgilendirilmiş onam formları alınmıştır.

Hastaların Behçet Hastalığının şiddetinin belirlenmesi amacıyla iki farklı yöntem kullanıldı. Bunlardan ilki Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BDCAF) ve diğeri Electronic Medical Record-based Activity Index (EMRAI) olup aşağıda form örnekleri ve skora sistemi gösterilmiştir.

BDCAF formunda yorgunluk, baş ağrısı, oral ülserler; genital ülserler; eritema nodosum veya yüzeysel tromboflebit; artralji; artrit; bulantı, kusma veya karın ağrısı; ve kanlı diyare varlığı olmak üzere 10 sık gözlenen belirti, 0-4 arası skorlarla önceki 4 hafta boyunca değerlendirilir. Diğer 3 organ sisteminden göz, büyük damarlar ve

santral sinir sistemi ise 2 farklı değişkenle sorgulanır. Ayrıca 7 farklı yüz ifadesi içeren görsel Likert çizelgesi işaretlenir.

Tablo 3.1. Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu

BEHÇET HASTALIĞI ANLIK AKTİVİTE FORMU-2006

Tarih: _____ İsim: _____ Cinsiyet: _____ E/K
 Merkez: _____ Telefon: _____ Doğum tarihi: _____
 Ülke: _____ Adres: _____
 Klinisyen: _____

HASTANIN AKTİVİTESİNİ DEĞERLENDİRMESİ
 Soru: Son 4 haftadır hangi yüz ifadeyle hastalığınızı tanımlayabilirsiniz (Bir yüzü seçiniz)

😊 😊 😐 😞 😡 😢 😭

BAŞ AĞRISI, ORAL ÜLSERLER, GENİTAL ÜLSERLER, DERİ LEZYONLARI, EKLEM TUTULUMU VE GASTROİNTESTİNAL BELİRTİLER
 Soru: Son 4 haftadır aşağıdaki belirtilerden birine sahipseniz ilişkili kutuyu doldurun.

Belirti	Yok	Son 4 hafta içinde var
Baş ağrısı		
Oral ülerasyon		
Genital ülerasyon		
Eritem		
Deri püstülleri		
Eklemlerde-artralji		
Eklemlerde-artrit		
Bulantı/kusma/karın ağrısı		
Diyare/rektumdan belirgin kanama		

GÖZ TUTULUMU
 (Aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 haftadır aşağıdaki belirtiler oldu mu?	Sağ Göz		Sol Göz	
Kırmızı göz	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Ağrılı göz	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Görmede bulanıklık ve azalma	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Yukardaki belirtilerden biri yeni mi?	Evet		Hayır	

SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU (Intrakranial Damar Hastalığını İçeren)
 (Daha önce hasta tarafından bildirilmemiş veya not edilmemiş sinir sistemi ve major intrakranial damarlarla ilişkili yeni bir belirti şeklinde aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin
Belirti			
Bayılma ve göz kararması			
Konuşma güçlüğü			
İşitme güçlüğü			
Bulanık veya çift görme			
Yüzde his kaybı ve güçsüzlük			
Kolda his kaybı ve güçsüzlük			
Bacakta his kaybı ve güçsüzlük			
Hafıza kaybı			
Denge kaybı			

Yeni bir aktif sinir sistemi tutulumu kanıtı var mı? Evet Hayır

BÜYÜK DAMAR TUTULUMU (Intrakranial Vasküler Hastalık Hariç)
 (Aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin
Belirti			
Göğüs ağrısı			
Nefessizlik			
Kanlı öksürük			

Yüzde ağrı/ışık/rengi değişikliği			
Kolda ağrı/ışık/rengi değişikliği			
Bacakta ağrı/ışık/rengi değişikliği			

Yeni bir aktif büyük damar iltihabı kanıtı var mı? Evet Hayır

KLINİSYENİN HASTALIK AKTİVİTESİ HAKKINDA GÖZLEMİ
 Soru: Son 4 haftadır hastanızın hastalığınızı tanımlayabileceğiniz bir yüzü seçiniz.

😊 😊 😐 😞 😡 😢 😭

BEHÇET HASTALIĞI AKTİVİTE İNDEKSİ
 Siyah boyalı alanlardaki tüm skorları toplayınız. İlk baştaki bir evet skoru 1 yaparken, diğer belirtilerdeki en son evet skoru 1 olarak hesaplanır ve toplam hastalık aktivite indeks skoru 12 üzerinden değerlendirilir.

Hastanın indeks skoru 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Dönüştürülmüş indeks skoru 0 3 5 7 8 9 10 11 12 13 15 17 20

EMRAI formunda ise oral ülser, genital ülser, göz bulguları, deri lezyonları, epididimit veya eklem bulgusu, gastrointestinal sistem bulgusu, vasküler sistem bulgusu, santral sinir sistemi bulgusu teker teker sorgulanır ve her bir bulgu varlığı 1 puan olarak hesaplanır. Sisteme ait semptomlar yeni gelişmiş ise ek olarak 1 puan daha eklenir. Eritrosit sedimentasyon hızı (>20 mm /h) ve c-reaktif protein (CRP) (8mg/dl) değerleri verilen sınırların üzerinde ise 1 puan daha eklenir.

Serum PGRN seviyeleri ise hasta ve kontrol grupları gönüllü katılımcılarından alınan serum örneklerinde Human PGRN Elisa Kiti (Boster Biotechnology) kullanılarak sandviç elisa (enzyme-linked immune-sorbent assay) yöntemiyle ölçülmüştür.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatiksel analiz SPSS 21.0 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), ortalama (ort.), standart sapma (SD), medyan (ortanca) olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Yates düzeltmeli ki-kare ve Fisher testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler, Kolmogorov-Smirnov ve Shaphiro-Wilk testleri ile yapılan normallik değerlendirmesine göre normal dağılıma uymadığı için nonparametrik testler (Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi) ile karşılaştırılmıştır. Üç ve daha fazla bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını saptamaya yönelik Bonferroni Düzeltmesi uygulanmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. Korelasyon katsayısına göre ilişki durumu tablo 1’de sunulmuştur. Yapılan tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Tablo 3.2. Korelasyon Katsayısına Göre İlişki Durumu (Aksakoğlu G. Sağlıkta Araştırma Teknikleri ve Analiz Yöntemleri. Dokuz Eylül Üniversitesi Yayın Komisyonu Yayını; İzmir, 2001)

Korelasyon Katsayısı	İlişki Durumu
0,00-0,24	Zayıf ilişki
0,25-0,49	Orta ilişki
0,50-0,74	Güçlü ilişki
0,75-1,00	Çok güçlü ilişki

4. BULGULAR

Çalışmaya 44 Behçet hastası, 44 sağlıklı kontrol olmak üzere 88 kişi alınmıştır. Her iki grupta da katılımcıların %54,5'i erkek, %45,5'i kadındır. Hasta grubunda ortalama yaş $36,9\pm 10,8$ iken kontrol grubunda $37,2\pm 11,0$ 'dır. Hasta ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet açısından benzer seçilmiş olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Tanımlayıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Çalışma Grubu		p
	Hasta (n=44)	Kontrol (n=44)	
Yaş Ortalama±SS Minimum-Maksimum	$36,9\pm 10,8$ 18-62	$37,2\pm 11,0$ 18-62	0,841*
Cinsiyet Erkek (n=48) Kadın (n=40)	Sıklık (%) 24 (54,5) 20 (45,5)	Sıklık (%) 24 (54,5) 20 (45,5)	1,000**

SS: standart sapma, p: anlamlılık düzeyi, *Mann Whitney U Testi, **Yates düzeltilmiş ki-kare

Tablo 4.2'de hasta ve kontrol grubunda progranulin düzeyleri ve nötrofil lenfosit oranı değerleri verilmiştir. Buna göre; hasta grubunda ortalama progranulin düzeyi $9,50\pm 3,84$ ng/ml ve nötrofil lenfosit oranı $3,05\pm 2,80$; kontrol grubuna $2,12\pm 0,77$ ng/ml ve $2,02\pm 0,66$ göre anlamlı şekilde daha yüksektir ($p<0,001$, $p=0,019$).

Tablo 4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarında Progranulin Düzeylerinin ve Nötrofil Lenfosit Oranı Değerlerinin Karşılaştırılması

	Çalışma Grubu		Toplam (n=88)	p
	Hasta (n=44)	Kontrol (n=44)		
Progranulin Ortalama±SS Minimum-Maksimum	$9,50\pm 3,84$ 3,15-19,31	$2,12\pm 0,77$ 1,05-3,75	$5,81\pm 4,62$ 1,05-19,31	<0,001*
Nötrofil/Lenfosit Ortalama±SS Minimum-Maksimum	$3,05\pm 2,80$ 0,34-18,40	$2,02\pm 0,66$ 0,85-3,71	$2,54\pm 2,09$ 0,34-18,40	0,019*

SS: standart sapma, n: vaka sayısı, *Mann Whitney U Testi

Hasta grubunda erkeklerde ortalama progranulin düzeyi $7,97\pm3,29$, kadınlarda $11,35\pm3,69$ 'dur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,002$). Yaş grupları incelendiğinde en yüksek değer $11,22\pm4,24$ ile 18-30 yaş grubunda olduğu görülmüştür. Yaş grupları arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,134$). Ek hastalığı olanlarda ortalama progranulin düzeyi $8,98\pm5,14$ olmayanlarda $9,62\pm3,56$ 'dır ($p=0,386$). Sigara, alkol ve ilaç kullanımına göre progranulin düzeyleri tablo 4.3'te sunulmuştur. Progranülin düzeyleri açısından hiçbir değişken arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 4.3. Hasta Grubunda Tanımlayıcı Özelliklere Göre Progranulin Değerlerinin Karşılaştırılması

	n	Ortalama \pm SS	Minimum-Maksimum	p
Cinsiyet				
Erkek	24	$7,97\pm3,29$	3,15-14,34	0,002*
Kadın	20	$11,35\pm3,69$	5,99-19,31	
Yaş Grupları				
18-30 Yaş	16	$11,22\pm4,24$	4,31-19,31	0,134**
31-44 Yaş	19	$8,45\pm3,54$	3,15-16,52	
45 Yaş ve Üzeri	9	$8,68\pm2,81$	4,24-13,76	
Ek Hastalık				
Var	8	$8,98\pm5,14$	3,57-19,31	0,386*
Yok	36	$9,62\pm3,56$	3,15-16,61	
Sigara				
Var	15	$8,36\pm3,35$	3,57-13,76	0,113*
Yok	29	$10,09\pm3,99$	3,15-19,31	
Alkol				
Var	3	$9,90\pm8,31$	3,57-19,31	0,658*
Yok	41	$9,47\pm3,51$	3,15-16,61	
İlaç Kullanımı				
Var	37	$9,30\pm3,90$	3,15-19,31	0,470*
Yok	7	$10,55\pm3,58$	6,53-15,62	
Toplam	44	$9,50\pm3,84$	3,15-19,31	

n: vaka sayısı, SS: standart sapma. *Mann Whitney U Testi, **Kruskal Wallis Testi

Hasta grubunda erkeklerde ortalama nötrofil lenfosit oranı değeri $3,55\pm3,58$, kadınlarda $2,45\pm1,27$ 'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,248$). Yaş grupları incelendiğinde en yüksek değer $3,30\pm2,15$ ile 18-30 yaş grubunda olduğu görülmüştür. Yaş grupları arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,525$). Ek hastalığı

olanlarda ortalama nötrofil lenfosit oranı $2,75\pm0,96$, olmayanlarda $3,12\pm3,07$ 'dir ($p=0,670$). Sigara, alkol ve ilaç kullanımına göre nötrofil lenfosit oranı değeri tablo 4.4'te sunulmuştur. Nötrofil lenfosit oranı açısından hiçbir değişken arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 4.4. Hasta Grubunda Tanımlayıcı Özelliklere Göre Nötrofil Lenfosit Oranı Değerlerinin Karşılaştırılması

	n	Ortalama \pm SS	Minimum-Maksimum	p
Cinsiyet				
Erkek	24	3,55 \pm 3,58	0,34-18,40	0,248*
Kadın	20	2,45 \pm 1,27	1,28-7,00	
Yaş Grupları				
18-30 Yaş	16	3,30 \pm 2,15	0,34-7,27	0,525**
31-44 Yaş	19	3,10 \pm 3,82	1,06-18,4	
45 Yaş ve Üzeri	9	2,51 \pm 0,54	1,52-3,20	
Ek Hastalık				
Var	8	2,75 \pm 0,96	1,28-4,38	0,670*
Yok	36	3,12 \pm 3,07	0,34-18,40	
Sigara				
Var	15	4,03 \pm 4,24	0,34-18,40	0,075*
Yok	29	2,55 \pm 1,53	1,06-7,00	
Alkol				
Var	3	3,70 \pm 3,16	1,28-7,27	0,981*
Yok	41	3,00 \pm 2,81	0,34-18,4	
İlaç Kullanımı				
Var	37	2,50 \pm 1,14	0,34-7,27	0,312*
Yok	7	5,96 \pm 6,07	1,06-18,40	
Toplam	44	3,05 \pm 2,80	0,34-18,40	

n: vaka sayısı, SS: standart sapma. *Mann Whitney U Testi, **Kruskal Wallis Testi

Tablo 4.5'te hasta grubunda ilaç varlığına göre progranulin düzeyleri karşılaştırılmıştır. İlaç kullananlarda ortalama progranulin düzeyi $9,31\pm3,90$ iken, ilaç kullanmayanlarda $10,55\pm3,58$ 'dir. İlaç kullanımı ile progranulin düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,470$).

Hasta grubunda ilaç varlığına göre nötrofil lenfosit oranı değerleri karşılaştırılmıştır. İlaç kullananlarda ortalama nötrofil lenfosit oranı $2,50\pm1,14$ iken, ilaç kullanmayanlarda $5,96\pm6,07$ 'dir. İlaç varlığı ile nötrofil lenfosit oranı değerleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,312$).

Tablo 4.5. Hasta Grubunda İlaç Varlığına Göre Progranulin Düzeylerinin ve Nötrofil Lenfosit Oranı Değerlerinin Karşılaştırılması

	İlaç Var (n=37)	İlaç Yok (n=7)	Toplam (n=44)	p
Progranulin Ortalama±SS Minimum- Maksimum	9,31±3,90 3,15-19,31	10,55±3,58 6,53-15,62	9,50±3,84 3,15-19,31	0,470*
Nötrofil/Lenfosit Ortalama±SS Minimum- Maksimum	2,50±1,14 0,34-7,27	5,96±6,07 1,06-18,40	3,05±2,80 0,34-18,40	0,312*

n: vaka sayısı, SS: standart sapma, *Mann Whitney U Testi

Tablo 4.6’da hasta grubunda ilaç kullanma durumuna göre hastalık aktivite skorları, progranulin düzeyleri ve nötrofil lenfosit oranı değerleri karşılaştırılmıştır.

BDCAF ortalama skoru sadece kolşisin kullanan grupta $1,10\pm 0,72$, kolşisin + diğer ilaç grubunda $0,76\pm 0,75$ ve ilaç kullanmayan grupta ise $2,00\pm 1,16$ ’dır ($p=0,015$). BDCAF için ikili karşılaştırmalar sonucu ilaç kullanmayan grubun kolşisin + diğer ilaçları kullanan gruptan anlamlı şekilde yüksek BDCAF skoruna sahip olduğu görülmüştür ($p=0,013$).

EMRAİ ortalama skoru sadece kolşisin kullanan grupta $1,55\pm 1,23$, kolşisin + diğer ilaçları kullananlar grubunda $1,18\pm 1,07$ ve ilaç kullanmayan grupta ise $5,00\pm 2,16$ ’dır ($p<0,001$). EMRAİ için ikili karşılaştırmalar sonucu ilaç kullanmayan grubun skorunun sadece kolşisin kullanan ($p=0,002$) ve kolşisin + diğer ilaç kullanan gruptan ($p<0,001$) anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü.

Progranulin ortalama düzeyi sadece kolşisin kullanan grupta $10,73\pm 3,62$, kolşisin + diğer ilaçları kullananlar grubunda $7,63\pm 3,62$ ve ilaç kullanmayan grupta ise $10,55\pm 3,58$ ’dir bulunmuştur ($p=0,025$). Progranulin için ikili karşılaştırmalar sonucu sadece kolşisin kullananların progranulin düzeyi kolşisin + diğer ilaç kullanan gruptan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,027$).

İlaç kullanma durumu ile N/L ($p=0,405$) arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Tablo 4.6. Hasta Grubunda İlaç Kullanma Durumuna Göre Skorların, Progranulin Düzeylerinin ve Nötrofil Lenfosit Oranı Değerlerinin Karşılaştırılması

İlaç Kullanma Durumu		BDAF (0-12)	EMRAİ (0-11)	Progranulin	N/L
Sadece kolşisin kullanan (n=20)	Ortalama±SS	1,10±0,72	1,55±1,23	10,73±3,62	2,23±0,79
	Min.-Maks.	0-2	0-4	5,99-19,31	0,34-3,26
Kolşisin ile birlikte başka ilaç da kullanan (n=17)	Ortalama± SS	0,76±0,75	1,18±1,07	7,63±3,62	2,82±1,41
	Min.- Maks.	0-3	0-3	3,15-13,37	1,28-7,27
İlaç kullanmayan (n=7)	Ortalama± SS	2,00±1,16	5,00±2,16	10,55±3,58	5,96±6,07
	Min.- Maks.	1-4	3-8	6,53-15,62	1,06-18,40
Toplam (n=44)	Ortalama± SS	1,11±0,90	1,95±1,89	9,50±3,84	3,05±2,80
	Min.- Maks.	0-4	0-8	3,15-19,31	0,34-18,40
p		0,015	<0,001	0,025	0,405

n: vaka sayısı, SS: Standart sapma, p: Kruskal Wallis Testi anlamlılık düzeyi

Tablo 4.7’de hasta grubunda hastalık süresine göre progranulin düzeyleri ve nötrofil lenfosit oranları verilmiştir. 0-5 yıl arası hastalığa sahip grupta ortalama progranulin 10,23±4,06, ortalama N/L 4,11±4,13’dür. 6-10 yıl arası hastalığa sahip grupta ortalama progranulin 9,62±4,02, ortalama N/L 2,28±0,61’dir. 10 yıl üzeri olan grupta ise ortalama progranulin 8,47±3,38, ortalama N/L 2,35±0,87’dir. Hastalık süresi grupları arasında progranulin (p=0,573) ve N/L (p=0,234) açısından anlamlı fark yoktur.

Tablo 4.7. Hasta Grubunda Hastalık Süresine Göre Progranulin Düzeylerinin ve Nötrofil Lenfosit Oranı Değerlerinin Karşılaştırılması

Hastalık Süresi		Progranulin	N/L
0-5 Yıl (n=18)	Ortalama±SS	10,23±4,06	4,11±4,13
	Minimum-Maksimum	4,23-19,31	0,34-18,40
6-10 Yıl (n=12)	Ortalama±SS	9,62±4,02	2,28±0,61
	Minimum-Maksimum	3,15-16,61	1,32-3,20
10 Yıl Üzeri (n=14)	Ortalama±SS	8,47±3,38	2,35±0,87
	Minimum-Maksimum	3,57-13,76	1,35-4,38
Toplam (n=44)	Ortalama±SS	9,50±3,84	3,05±2,80
	Minimum-Maksimum	3,15-19,31	0,34-18,40
p*		0,573	0,234

n: vaka sayısı, SS: Standart sapma, p: Kruskal Wallis Testi anlamlılık düzeyi

Tablo 4.8’de hasta grubunda hastalık süresinin altı aydan uzun olup olmamasına göre progranulin düzeyleri ve nötrofil lenfosit oranları verilmiştir. Yeni

tanı (6 aydan kısa süreli hastalık) konulan grupta ortalama progranulin $9,78 \pm 3,86$, ortalama N/L $7,75 \pm 6,42$ 'dir. 6 aydan uzun süreli hastalığı olan grupta ise ortalama progranulin $9,47 \pm 3,88$, ortalama N/L $2,45 \pm 1,13$ 'dür. Hastalığın akut (6 aydan az) – kronik (6 aydan uzun) grupları arasında progranulin düzeyleri açısından anlamlı fark yokken ($p=0,985$), N/L açısından anlamlı fark vardır. Yeni tanı hastaların N/L oranı, 6 aydan uzun süreli hastalığı olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir ($p=0,037$).

Tablo 4.8. Hasta Grubunda Hastalık Süresinin Altı Aydan Uzun Olup Olmamasına Göre Progranulin Düzeylerinin ve Nötrofil Lenfosit Oranı Değerlerinin Karşılaştırılması

Hastalık Süresi		Progranulin	N/L
Yeni Tanı (n=5)	Ortalama± SS	$9,78 \pm 3,86$	$7,75 \pm 6,42$
	Minimum-Maksimum	6,53-15,62	1,06-18,40
6 Aydan Uzun Süreli Hastalık (n=39)	Ortalama± SS	$9,47 \pm 3,88$	$2,45 \pm 1,13$
	Minimum-Maksimum	3,15-19,31	0,34-7,27
Toplam (n=44)	Ortalama± SS	$9,50 \pm 3,84$	$3,05 \pm 2,80$
	Minimum-Maksimum	3,15-19,31	0,34-18,40
p		0,985	0,037

n: vaka sayısı, SS: Standart sapma, p: Mann Whitney U Testi anlamlılık düzeyi

Tablo 4.9'da hasta grubunda hastalık tutulum bölgesine göre hastalık aktivite skorları, progranulin ve N/L değerlerinin karşılaştırılması verilmiştir. Mukokutanöz tutulum için ortalama BDCAF değerleri $1,32 \pm 0,57$, EMRAİ $2,45 \pm 1,71$, progranulin $9,32 \pm 3,51$ ve N/L $2,58 \pm 1,41$ 'dir. Mukokutanöz + sistemik tutulum için ise ortalama BDCAF değerleri $1,64 \pm 1,12$, EMRAİ $2,64 \pm 2,20$, progranulin $9,00 \pm 3,20$ ve N/L $4,65 \pm 4,96$ 'dir. Hastalık tutulum bölgeleri arasında BDCAF ($p=0,421$), EMRAİ ($p=0,922$), progranulin ($p=1,000$) ve N/L ($p=0,236$) açısından anlamlı fark yoktur.

Tablo 4.9. Hasta Grubunda Hastalık Tutulum Bölgesine Göre Skor ve Ölçüm Değerlerinin Karşılaştırılması

Tutulum		BDCAF (0-12)	EMRAİ (0-11)	PROG	N/L
Mukokutanöz (n=22)	Ortalama± SS	1,32±0,57	2,45±1,71	9,32±3,51	2,58±1,41
	Min.-Maks.	1-3	1-8	4,24- 16,52	1,06-7,00
Mukokutanöz + Sistemik tutulum (n=11)	Ortalama± SS	1,64±1,12	2,64±2,20	9,00±3,20	4,65±4,96
	Min.-Maks.	0-4	0-8	3,57- 14,59	1,28- 18,40
Toplam (n=33)	Ortalama± SS	1,42±,79	2,52±1,86	9,21±3,36	3,27±3,16
	Min.-Maks.	0-4	0-8	3,57- 16,52	1,06- 18,40
P		0,421	0,922	1,000	0,236

n: vaka sayısı, SS: Standart sapma, p: Mann Whitney U Testi anlamlılık düzeyi

Nötrofil/lenfosit oranı tüm grupta ortanca değer olan 2,11'e göre, hasta grubunda ise ortanca değer olan 2,57'ye göre iki gruba ayrılarak bu grupların progranulin değerleri karşılaştırılmıştır. Tüm çalışma grupları için bakıldığında düşük N/L olan grubun (2,11 altı) ortalama progranulin değeri 4,41±4,18, yüksek N/L olan grubunun (2,11 ve üzeri) ise 7,21±4,66'dır. Tüm çalışma grupları içinde N/L oranı yüksek olanların düşük olanlara göre anlamlı şekilde progranulin değerleri daha yüksektir (p=0,001).

Sadece hasta grubu incelendiğinde N/L 2,57'nin altında olanlarda ortalama progranulin düzeyi 9,35±4,09 iken 2,57 ve üzeri olanlarda 9,64±3,68 bulunmuştur. Hasta grubunda N/L grupları arasında progranulin düzeyi açısından anlamlı fark yoktur (p=0,963).

Tablo 4.10. Çalışma Gruplarında Nötrofil Lenfosit Oranı Ortanca Değerin Altı ve Üstü Olanlar Arasında Progranulin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Progranulin	Nötrofil Lenfosit Oranı			
	Tüm Grupta		Hasta Grubunda	
	2,11 altı	2,11 ve üzeri	2,57 altı	2,57 ve üzeri
n	44	44	21	23
Ortalama±SS	4,41±4,18	7,21±4,66	9,35±4,09	9,64±3,68
Minimum- Maksimum	1,05-19,31	1,58-16,61	3,15-19,31	4,23-16,61
p*	0,001		0,963	

n: vaka sayısı, SS: Standart sapma, p: Mann Whitney U Testi anlamlılık düzeyi

5. TARTIŞMA

Behçet hastalığının etyopatogenezi henüz netlik kazanmamıştır. Hastalığın genetik yatkınlığı bulunan bireylerde enfeksiyöz veya çevresel faktörlerin tetiklemesiyle ortaya çıkan immün/enflamatuvar bir yanıt olduğu düşünülmektedir. Ancak hastalığın patogenezi ile ilgili önemli ipuçları elde edilebilmesi ile birlikte BH ile otoimmün ve otoenflamatuvar hastalıklar arasında ortak immünolojik mekanizmalar olduğu saptanmıştır (23,72).

Progranulin 593 aminoasitten oluşan birden fazla fizyolojik ve patolojik görevleri bulunan otokrin büyüme faktörüdür. Özellikle erken embriyogenezis, yara iyileşmesi, tümörögenenezis, nöronal sağkalımı sürdürme, bağışıklık sistemi, enflamasyon durumlarında kritik rol oynamaktadır (73,74). Hücre proliferasyonunun hızlı olduğu epitel, endotel ve kanser hücreleri için PGRN çok kritik bir glikoproteindir (75). Son zamanlarda yapılan çalışmalarla PGRN'in TNF reseptörlerine bağlandığı ortaya koyulmuştur. PGRN, TNFR1/2 reseptörlerine yarışmalı bağlanarak TNF- α sinyal yolağını bloke etmektedir. Böylece anti-enflamatuvar etkisi ortaya çıkar (67). Ek olarak PGRN derive Atsttrin isimli molekülün terapötik ajan olarak kullanılabilirdiği güçlü anti-enflamatuvar etkilerinin olduğu açıklanmıştır. Bazı çalışmalarda ise anti-TNF tedavilerin kullanıldığı psoriasis ve enflamatuvar barsak hastalığı gibi hastalıkların tedavisinde etkili olabileceği öne sürülmüştür (70). Bu veriler ışığında son zamanlarda özellikle anti-enflamatuvar etkisinden dolayı otoimmün hastalıklarda PGRN'e olan ilgi artmaktadır (62). Progranülinin enflamasyondaki rolü netleştikçe otoenflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogeneizlerindeki önemi ortaya çıkmaktadır. Literatürde Behçet hastalığı ile progranulin ilişkisini inceleyen çalışma mevcut değildir. Bu konuda ilk ve tek çalışma olması nedeniyle çalışmamız önem arz etmektedir.

Çalışmamızda 44 tane Behçet hastası ve 44 tane sağlıklı kontrol serum progranulin seviyeleri açısından değerlendirilmiş hasta grupta belirgin oranda serum progranulin seviyesi yüksek bulunmuştur ($P<0,001$). Psoriasis ve progranulinin konu alındığı Huang K. ve ark. yaptığı çalışma da 34 psoriasis hastası ve 20 kontrol üzerinde serum PGRN seviyeleri ve doku PGRN ekspresyonları açısından değerlendirilmiştir. Psoriasis hasta grubunda kontrol hasta grubuna oranla serum PGRN seviyeleri anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (73). İki hastalıkta da

progranulin seviyelerinin yüksek çıkmış olması dikkat çekicidir. Buna ek olarak Huang K. ve ark. psoriasis şiddeti arttıkça yani psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) skoru arttıkça serum progranulin seviyelerinin arttığını saptamıştır (73). Çalışmamızda ise BH şiddeti BDCAF ve EMRAİ skorları kullanarak hesaplanmış ve şiddet skorları ile serum progranulin düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda hasta grubunda cinsiyete göre progranulin değerlerinin karşılaştırılması yapılmış olup erkeklerde ortalama progranulin düzeyi kadınlardan daha düşüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,002$). Behçet hastalığının erkeklerde daha şiddetli seyrettiği bilinmekte olup bu durum progranulinin başka yolaklarda da etkili olduğunu düşündürmüştür.

Behçet hastalığı gibi TNF- α 'nın patogenezinde aktif rol oynadığı kabul edilen romatoid artrit ile PGRN ilişkisinin incelendiği Cerezo L.A. ve ark. yaptığı çalışmada romatoid artrit tanılı hasta grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek serum PGRN seviyesi saptanmıştır. Ayrıca, doku PGRN düzeylerinin aksine dolaşımdaki PGRN düzeylerinin hastalık aktivitesi ile korele olduğunu ileri sürmüşlerdir (76). Yamamoto ve arkadaşları 46 romatoid artrit hastası dahil ederek çalışmış ve kontrol grubuna oranla serum PGRN seviyesini anlamlı ölçüde yüksek saptamıştır (77). Bizim çalışmamızda da tıpkı romatoid artritli hasta grubunda olduğu gibi BH grubunda serum PGRN seviyesi yüksek tespit edildi. Bu bulgular, her iki hastalık patogenezinde de ortak moleküler yolaklar mevcut olduğundan, PGRN'in Behçet hastalığı patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Sistemik Lupus Eritematozus da progranulin ile ilişkisinin çalışmalarda konu edinildiği bir başka immün aracılı enflamatuar hastalık grubudur. Tanaka A. ve ark ve Qiu F. ve ark. iki farklı çalışmada SLE tanılı hastalarda serum progranulin düzeylerini incelemiş ve kontrol grubuna oranla belirgin artış tespit etmişlerdir (78,79). Ayrıca serum PGRN seviyeleri ile SLE hastalık aktivitesini gösteren diğer belirteçlerin korelasyonuna bakılmış ve serum PGRN seviyesi ile SLE hastalık şiddeti arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (78). Behçet hastalarında da kontrol grubuna göre serum PGRN seviyeleri yüksek çıkmış, ancak farklı olarak BH aktivite skorları ile PGRN seviyeleri arasında ilişki bulunmamıştır. Qiu F. ve ark. sistemik steroid tedavisi sonrası SLE hastalarında tekrar PGRN seviyelerini ölçmüş ve tedavi sonrası belirgin gerileme olduğunu gözlemlemiştir (79). Bizim çalışmamızda ise hastalar aldıkları

tedavilerin ağırlığına göre sınıflandırılmıştır. Bu gruplar serum PGRN seviyeleri açısından karşılaştırıldığında kolşisin tedavisine ek olarak immünsüpresif tedavi kullanan grupta diğer iki gruba oranla belirgin oranda düşük saptanmıştır ($p<0.025$). Tedaviyle PRGN seviyelerinin düşmesi BH patogenezinde rol aldığı düşüncesini güçlendirmektedir.

Progranulin seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandığı hastalıklardan bir diğeri de dermatomyozit-polimyozit grubu hastalıklardır. Tanaka ve ark. dermatomyozit-polimyozit hasta grubunda serum PGRN seviyelerin kontrol gurubuna oranla yüksek saptamıştır. Ayrıca interstisyel akciğer tutulumu olan hastalarda, olmayan hastalara oranla serum PGRN seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptamışlardır (74). Çalışmamızda ise Behçet hastaları sistem tutulumlarına göre sınıflandırıldığında, bu alt gruplar arasında serum progranulin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=1.0$).

Bilindiği gibi TNF- α BH'de olduğu gibi enflamatuar barsak hastalıklarının (İBH) patogenezinde de önemli bir medyatördür ve her iki hastalıkta da TNF- α blokerleri tedavide başarıyla kullanılmaktadır. Çalışmalar TNF- α antagonisti olan PGRN ve İBH arasında yakın bir ilişki bulunduğunu ortaya koymaktadır. Wei F. ve arkadaşlarının yaptığı kapsamlı çalışmada hem İBH tanılı hasta grubunda hem de İBH modeli oluşturulmuş fare grubunda doku PGRN ekspresyon düzeyleri sağlıklı gruba göre artmış bulunmuştur. Ayrıca PGRN geni devredışı bırakılmış fare grubunda İBH daha şiddetli seyretmiş ve İBH'na bağlı mortalite oranları yine bu grupta artmış olarak gözlenmiştir. Bu çalışmada şiddetli kolit tablosu izlenen farelere tedavide rekombinan PGRN derivesi verilmiş ve klinik, laboratuvar ve histopatolojik olarak anlamlı iyileşme görülmüştür (70).

Behçet Hastalığı etyoloji ve patogenezi tam olarak bilinmeyen vaskulit ile seyreden hastalıklar arasında sınıflandırılmaktadır. Kronik enflamasyon ve endotelial disfonksiyon ile ilişkilidir. Laboratuvar testleri kullanışlı değildir ve tanı klinik kriterlere dayanarak konulmaktadır. Ancak nötrofil ve platelet gibi bazı kan parametrelerinin BH'de arttığı tespit edilmiştir (80). Özellikle nötrofil/lenfosit oranının artmış sistemik enflamasyonun bir belirteci olduğu saptanmıştır. Bazı çalışmalar nötrofil/lenfosit oranının enflamasyon varlığının yeni bir biomarker olduğunu öne sürmüşlerdir. Nötrofil/lenfosit oranı ile diabetes mellitus, koroner arter

hastalığı, ülseratif kolit, enflamatuvar artrit gibi kronik enflamatuvar hastalıklarla korelasyon gösterilmiştir (81).

Literatürde ki bu veriler ışığında; BH için tanı ve takipte yardımcı olabilmesi adına hastalarımızın hem nötrofil/lenfosit oranını kontrol grubuyla karşılaştırdık, hem de hastaların serum progranulin seviyesini, önemli bir enflamatuvar belirteç olabilecek nötrofil/lenfosit oranıyla karşılaştırdık. Kontrol grubunda ortalama 2,02 saptadığımız nötrofil/lenfosit oranını Behçet hastalarında 3,05 olarak bulduk ve bu değer istatistiksel olarak anlamlılık arz etmekteydi ($p=0,019$). Alan S. ve ark. tarafında daha fazla hasta sayısı üzerinde yaptığı benzer bir çalışmada Behçet hastalarında bu oran 3,37 iken kontrol grubunda 1,95 olarak bulunmuş (82). Literatürde ki benzer çalışmalarda bu değerleri Yüksel M. ve ark. 3,63/2,63, Balkarlı A. ve ark. 4,41/1,72 olarak saptamışlar (83,84). Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar literatür verileriyle paralellik göstermekteydi.

Ayrıca çalışmamızda Nötrofil/lenfosit oranı tüm grupta ortanca değer olan 2,11'e göre, hasta grubunda ise ortanca değer olan 2,57'ye göre iki gruba ayrılarak bu grupların progranulin değerleri karşılaştırdık. Tüm çalışma grupları içinde N/L oranı yüksek olanların düşük olanlara göre anlamlı şekilde progranulin değerleri daha yüksek bulundu ($p=0,001$). Sadece hasta grubu incelendiğinde ise N/L grupları arasında progranulin düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,963$). Bu da N/L ve progranulinin BH patogenezinde farklı yollarda etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ile literatür verilerini birlikte değerlendirdiğimizde nötrofil/lenfosit oranının BH tanı ve takibinde kullanılabilecek laboratuvar parametrelerinden biri olabileceği kanaatindeyiz. Ek olarak diğer çalışmalardan farklı olarak Behçet hastaları yeni tanılı (6 aydan daha kısa süredir tanılı) ve kronik hastalar (6 aydan daha uzun süredir tanılı) olmak üzere iki gruba ayrılmış ve nötrofil/lenfosit oranları açısından karşılaştırıldı. Yeni tanılı hastalarda bu oran kronik hastalar alt grubuna oranla belirgin yüksek saptandı ($p=0,037$). Nötrofil/lenfosit oranı daha çok kronik enflamasyon ile ilişkili bulunmasına ve kronik enflamatuvar hastalıklarda daha yüksek bulunmasına rağmen çalışmamızda bilinenin aksine daha yeni tanılı hastalarda yüksek saptandı (81). Bu bulgular nötrofil/lenfosit oranının aktif enflamasyonda da rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Behçet hastalığı ile nötrofil/lenfosit oranını konu alan çalışmalardan Alan S. ve ark. Behçet hastalarını hafif, orta ve şiddetli olarak altgruplara ayırmış ve nötrofil/lenfosit oranları açısından değerlendirmişlerdir. Şiddet arttıkça oran minimal artmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca sistemik organ tutulumları ve nötrofil/lenfosit oranı ilişkisine bakılmış; eklem,göz,santral sinir sistemi, arteryal/venöz ve tromboflebit tutulumları açısından istatistiksel bir fark saptanmamış (82). Balkarlı A. ve ark. ise aktif ve inaktif Behçet hastalarını iki ayrı altgrup halinde değerlendirmiş aktif BH altgurubunda nötrofil/lenfosit oranının diğer altgruba oranla belirgin artmış olduğunu göstermişlerdir. Aktif Behçet hastaları ise tromboz olan ve olmayanlar diye iki grupta değerlendirilmişler ve nötrofil/lenfosit oranı açısından anlamlı bir fark saptanmamış (84). Çalışmamızda ise Behçet hastaları kullandıkları tedavilere göre ve sistemik tutulum olup olmamasına göre altgruplara ayrıldı ve nötrofil/lenfosit oranları açısından değerlendirildi. Behçet hastalarımızda aldıkları tedavi durumuna, ya da tedavi alıp almamalarına göre nötrofil/lenfosit oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca sadece mukokütanöz tutulumu olan ve hem mukokütanöz hem sistemik tutulumu olan altgruplarda da nötrofil/lenfosit oranları açısından anlamlı fark gözlenmedi.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak serum PGRN seviyelerini Behçet hastalarında da yüksek saptadık. Ancak PGRN düzeyleri ile aktivite skorları arasında ilişki saptamadık. Hayvan modellerinde ve invitro çalışmalarda PGRN TNF- α 'nın etkilerini antagonize eder. Ancak hasta gruplarında yüksek saptanmasının sebebi; proenflamatuar rol oynayan PGRN nötralize edici antikorların varlığından veya PGRN'e oranla daha fazla artan TNF- α 'nın proenflamatuar etkilerini bloke edemeyecek düzeyde olması olabilir. PGRN'in BH etyopatogenezinde rolünü daha net ortaya koymak amacıyla ve PGRN ve PGRN otoantikorları hedef alınarak yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesi açısından ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu ve daha çok ilgi gösterilmeyi hakettiği kanaatindeyiz.

Behçet hastalığında nötrofil/lenfosit oranına bakıldığında hasta ve kontrol arasındaki farkın belirgin olduğu gözlemlendi. Ayrıca yeni tanı (6 aydan daha kısa süredir tanı) hastalarda bu oran kronik hastalar (6 aydan daha uzun süredir tanı) alt grubuna oranla belirgin yüksek saptandı ($p=0.037$). Çalışmamız verilerimizle literatür verilerini birlikte değerlendirdiğimizde nötrofil/lenfosit oranının BH takibinde kullanılabilir laboratuvar parametrelerinden biri olabileceği kanaatindeyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Yurdakul S, Günaydin I, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarli H, Ozyazgan Y, et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* [Internet]. 1988;15(5):820–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3172095>
2. Borlu M. Behçet Hastalığında Etyopatogenez. *Sağlık Bilim Derg.* 2007;16(1):63–72.
3. Kessenbrock K, Fröhlich L, Sixt M, Lämmermann T, Pfister H, Bateman A, et al. Proteinase 3 and neutrophil elastase enhance inflammation in mice by inactivating antiinflammatory progranulin. *J Clin Invest.* 2008;118(7):2438–47.
4. Sut N, Seyahi E, Yurdakul S, Senocak M, Yazici H. A cost analysis of Behçet's syndrome in Turkey. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2007;46(4):678–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17121761>
5. Dilsen N. History and development of Behçet's disease. *Rev Rhum Engl Ed.* 1996;63(512):9.
6. Pamuk Ön, Çakır N. Behçet Hastalığı Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005;1(25):3–9.
7. Onder M, Gürer M a. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2001;15(2):126–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11495519>
8. Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdogan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1984;43(6):783–9.
9. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, et al. Epidemiological Features of Adamantiades-Behçet's Disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J.* 1997;38(6):411–22.
10. Kapsimali VD, Kanakis MA, Vaiopoulos GA, Kaklamanis PG. Etiopathogenesis of Behçet's disease with emphasis on the role of immunological aberrations. *Clin Rheumatol.* 2010;29(11):1211–6.

11. Falco OB, Plewig G, Wolff HH BW. *Dermatology*. second edi. Berlin: Springer-Verlag; 2000. 1187-1189 p.
12. Türsen Ü, Gürler A. Behçet hastalığı ve genetik. *Turkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*. 2000;10(1):37–43.
13. Karasneh J, Gül A, Ollier WE, Silman AJ, Worthington J. Whole-genome screening for susceptibility genes in multicase families with Behçet’s disease. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1836–42.
14. Mizuki N, Inoko H, Sugimura K, Nishimura K, Nakamura S, Tanaka H, et al. RFLP analysis in the TNF-beta gene and the susceptibility to alloreactive NK cells in Behcet’s disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(11):3084–90.
15. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, et al. HLA and tumour necrosis factor (TNF) polymorphisms in ocular Behçet’s disease. *Tissue Antigens* [Internet]. 1999;54(3):264–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10519363>
16. Akman A, Sallakci N, Coskun M, Bacanli A, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O, et al. TNFalpha gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet’s disease. *Br J Dermatol*. 2006;155(2):350–6.
17. Verity DH, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, Fayyad F, et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet’s disease. *Eur J Immunogenet*. 2000;27(2):73–6.
18. Verity DH, Wallace GR, Seed PT, Kanawati CA, Ayesh I, Holland-Gladwish J, et al. Soluble adhesion molecules in Behcet’s disease. *Ocul Immunol Inflamm* [Internet]. 1998;6(2):81–92. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=9689638>
19. Salih Pay. Behçet Hastalığı: Etyoloji ve Patogenez. *Turkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*. 2005;1(10):8.
20. Silingardi M, Salvarani C, Boiardi L, Accardo P, Iorio A, Olivieri I, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in Italian patients with

Behçet's disease and deep vein thrombosis. *Arthritis Rheum* [Internet].2004;51(2):177–83. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15077257>

21. Gül A, Ozbek U, Oztürk C, Inanç M, Koniçe M, Özçelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behçet's disease. *Br J Rheumatol*. 1996;35(11).
22. Kaneko F, Togashi A, Saito S, Sakuma H, Oyama N, Nakamura K, et al. Behçet's disease (Adamantiades-Behçet's disease). Vol. 2011, *Clinical and Developmental Immunology*. 2011.
23. Alpsoy E, Akman A. Behçet Hastalığı: Etyopatogeneizde Yeni Kavramlar. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*. 2007;3(9):8–14.
24. Eker D, Gümüüşdiş G. *Klinik Romatoloji El Kitabı*. İzmir Güven Kitabevi; 2003. 473-99 p.
25. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. Vol. 50, *Survey of Ophthalmology*. 2005. p. 297–350.
26. Direskeneli H, Eksioğlu-Demiralp E, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoglu T. Oligoclonal T cell expansions in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol*. 1999;117(1):166–70.
27. Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 2004;50(7):2291–5.
28. Ercan Arca, Ali Rıza Gür. Behçet hastalığı. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*. 2003;23:261–8.
29. Yılmaz G, Sızmaz S, Yılmaz ED, Duman S, Aydın P. Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behçet disease. *Retina*. 2002;22:330–5.

30. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gül A, Onoé K, et al. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci C* [Internet]. 2003;60(9):1903–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14523551>
31. Okka M, Ozturk M, Kockar MC, Bavbek N, Rasier Y, Gunduz K. Plasma homocysteine level and uveitis in Behçet's disease. *Isr Med Assoc J* [Internet]. 2002;4(11 Suppl):931–4. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=12455183>
32. Alpsyoy E, Donmez L, Bacanli A, Apaydin C, Butun B. Review of the chronology of clinical manifestations in 60 patients with Behçet's disease. Vol. 207, *Dermatology*. 2003. p. 354–6.
33. Boyvat A. Behçet hastalığında deri ve mukoza belirtileri. Vol. 43, *Turkderm Deri Hastalıkları ve Frengi Arsivi*. 2009. p. 42–7.
34. Rogers RS 3rd. Pseudo-Behçet's disease. *Dermatol Clin*. 2003;21:49–61.
35. Erkan A. Behçet Hastalığı: Epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*. 2017;10(4):265–70.
36. Emine Ç, Kemal Ö, Murat B. Behçet Hastalığında Deri ve Mukoza Belirtileri. *Bozok Tıp Derg*. 2014;4(2):53–8.
37. Alpsyoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C YE. Distribution and frequency of papulopustular lesions in Behçet's disease. *International Journal of Dermatology*. 1998;37:839–43.
38. Alpsyoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. [Internet]. Vol. 48, *Yonsei medical journal*. 2007. p. 573–85. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2628050&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V. dermatoloji. *Nobel Tıp Kitabevi*; 2008. 913-928 p.

40. Yalçın T, İ F, MC M, Y Ö, V. H. Behçet Sendromu. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008. 913-28 p.
41. Aktan Ş, Turna İ. Behçet Hastalığı Mukokutan Bulguları. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi. 2007;3(9):15–20.
42. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: An analysis of 880 patients. Am J Ophthalmol. 2004;138(3):373–80.
43. Çıtırık M, Soykan E, Biçer T, Berker N. Behçet Hastalığında Oküler Bulgular. MN Oftalmol. 2007;14(1):37–40.
44. Gur A, Sarac AJ, Burkan YK, Nas K, Cevik R. Arthropathy, quality of life, depression, and anxiety in Behçet's disease: Relationship between arthritis and these factors. Clin Rheumatol. 2006;25(4):524–31.
45. Düzgün N, Ateş A. Erosive arthritis in a patient with Behçet's disease. Vol. 23, Rheumatology International. 2003. p. 265–7.
46. Siva A, Hirohata S. Behçet's syndrome and the nervous system. In: Behçet's Syndrome. 2010. p. 95–113.
47. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. Ann Med Interne (Paris) [Internet]. 1999;150(6):488–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10615535>
48. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: A 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine (Baltimore). 2003;82(1):60–76.
49. Sohn S, Lee ES, Bang D, Lee S. Behçet's disease-like symptoms induced by the Herpes simplex virus in ICR mice. Eur J Dermatology. 1998;8(1):21–3.
50. Skef W, Hamilton MJ, Arayssi T. Gastrointestinal behçet's disease: A review. Vol. 21, World Journal of Gastroenterology. 2015. p. 3801–12.

51. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, Dilek M, Odabas AR, Ozen S. Renal Behçet's disease: A cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31(5):317–37.
52. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Harel L, Molad Y, et al. Childhood Behçet's disease: clinical features and comparison with adult-onset disease. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38(5):457–62.
53. Srisuttiyakorn C, Aunhachoke K. Pathergy test: The comparison of clinical vs. histopathological evaluation. *J Med Assoc Thail.* 2016;99(4):412–7.
54. International Study Group for Behet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* [Internet]. 1990;335(8697):1078–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1970380>
55. Altenburg A, Papoutsis N, Orawa H, Martus P, Zouboulis CC. Adamantiades- Behçet's disease: Epidemiology, pathogenetic concepts and therapeutic possibilities. *Aktuelle Derm* [Internet]. 2006;32:360–4. Available from: <http://novacat.nova.edu:4550/resserv?sid=EMBASE&issn=03402541&id=doi:10.1055%2Fs-2006-944658&atitle=Adamantiades-Behçet%27s+dis>
56. Keogan MT. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with recurrent orogenital ulceration, including Behçet's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2009;156(1):1–11.
57. Alpsy E, Akman A. Treatment of Behçet's disease. Vol. 3, Therapy. 2006. p. 139–51.
58. Alpsy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol.* 1999;135(5):529–32.

59. Shoyab M, McDonald VL, Byles C, Todaro GJ, Plowman GD. Epithelins 1 and 2: isolation and characterization of two cysteine-rich growth-modulating proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1990;87(20):7912–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=54861&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
60. Plowman GD, Green JM, Neubauer MG, Buckley SD, McDonald VL, Todaro GJ, et al. The epithelin precursor encodes two proteins with opposing activities on epithelial cell growth. *J Biol Chem*. 1992;267(18):13073–8.
61. Diaz-Cueto L, Arechavaleta-Velasco F, Diaz-Arizaga A, Dominguez-Lopez P, Robles-Flores M. PKC Signaling is Involved in the Regulation of Progranulin (Acrogranin/PC-Cell-Derived Growth Factor/Granulin-Epithelin Precursor) Protein Expression in Human Ovarian Cancer Cell Lines. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2012;22(6):1–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665040>
62. Matsubara T, Mita A, Minami K, Hosooka T, Kitazawa S, Takahashi K, et al. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue. *Cell Metab*. 2012;15(1):38–50.
63. Serrero G, Ioffe OB. Expression of PC-Cell-Derived Growth Factor in Benign and Malignant Human Breast Epithelium. *Hum Pathol*. 2003;34(11):1148–54.
64. He Z, Ong CHP, Halper J, Bateman A. Progranulin is a mediator of the wound response. *Nat Med*. 2003;9(2):225–9.
65. Vercellino M, Grifoni S, Romagnolo A, Masera S, Mattioda A, Trebini C, et al. Progranulin expression in brain tissue and cerebrospinal fluid levels in multiple sclerosis. *Mult Scler* [Internet]. 2011;17(10):1194–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21613335>
66. Baker CA, Manuelidis L. Unique inflammatory RNA profiles of microglia in Creutzfeldt-Jakob disease. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2003;100(2):675–9. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0237313100>

67. Tang W, Lu Y, Tian Q-Y, Zhang Y, Guo F-J, Liu G-Y, et al. The Growth Factor Progranulin Binds to TNF Receptors and Is Therapeutic Against Inflammatory Arthritis in Mice. *Science* (80-) [Internet]. 2011;332(6028):478–84. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1199214>
68. Ahmed Z, Mackenzie IRA, Hutton ML, Dickson DW. Progranulin in frontotemporal lobar degeneration and neuroinflammation. Vol. 4, *Journal of Neuroinflammation*. 2007.
69. Doss C G P. TNF/TNFR: drug target for autoimmune diseases and immune-mediated inflammatory diseases. *Front Biosci* [Internet]. 2014;19(7):1028. Available from: <http://www.bioscience.org/2014/v19/af/4265/list.htm>
70. Wei F, Zhang Y, Zhao W, Yu X, Liu CJ. Progranulin facilitates conversion and function of regulatory T cells under inflammatory conditions. *PLoS One*. 2014;9(11).
71. Jian J, Li G, Hettinghouse A, Liu C. Progranulin: A key player in autoimmune diseases. Vol. 101, *Cytokine*. 2018. p. 48–55.
72. Posnett DN, Yarilin D, Kirino Y, Takeno M, Watanabe R, Murakami S, et al. Behçet' s disease : infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *RNA* [Internet]. 2001;87(2):839–51. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3992825&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
73. Huang K, Chen A, Zhang X, Song Z, Xu H, Cao J, et al. Progranulin is preferentially expressed in patients with psoriasis vulgaris and protects mice from psoriasis-like skin inflammation. *Immunology*. 2015;145(2):279–87.
74. Tanaka A, Tsukamoto H, Mitoma H, Kiyohara C, Ueda N, Ayano M, et al. Serum progranulin levels are elevated in dermatomyositis patients with acute interstitial lung disease, predicting prognosis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015;17(1):27. Available from: <http://arthritis-research.com/content/17/1/27>

75. Jian J, Konopka J, Liu C. Insights into the role of progranulin in immunity, infection, and inflammation. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2013;93(2):199–208. Available from:<http://www.jleukbio.org/cgi/doi/10.1189/jlb.0812429>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23089745>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3545674>
76. Andrés Cerezo L, Kuklová M, Hulejová H, Vernerová Z, Kaspříková N, Veigl D, et al. Progranulin is associated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2015;2015.
77. Yamamoto Y, Takemura M, Serrero G, Hayashi J, Yue B, Tsuboi A, et al. Increased Serum GP88 (Progranulin) Concentrations in Rheumatoid Arthritis. *Inflammation*. 2014;37(5):1806–13.
78. Tanaka A, Tsukamoto H, Mitoma H, Kiyohara C, Ueda N, Ayano M, et al. Serum progranulin levels are elevated in patients with systemic lupus erythematosus, reflecting disease activity. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2012;14(6):R244. Available from: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar4087>
79. Qiu F, Song L, Ding F, Liu H, Shu Q, Yang N, et al. Expression level of the growth factor progranulin is related with development of systemic lupus erythematosus. *Diagn Pathol*. 2013;8(1).
80. Macey M, Hagi-Pavli E, Stewart J, Wallace GR, Stanford M, Shirlaw P, et al. Age, gender and disease-related platelet and neutrophil activation ex vivo in whole blood samples from patients with Behçet's disease. *Rheumatology*. 2011;50(10).
81. Sonmez O, Ertas G, Bacaksiz A, Tasal A, Erdogan E, Asoglu E, et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with the presence and complexity of coronary artery disease: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013;13(7):662–7.

82. Alan S, Tuna S, Türkoğlu EB. The relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume with the presence and severity of Behçet's syndrome. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015;31(12):626–31.
83. Yuksel M, Yildiz A, Oylumlu M, Turkcu FM, Bilik MZ, Ekinçi A, et al. Novel markers of endothelial dysfunction and inflammation in Behçet's disease patients with ocular involvement: epicardial fat thickness, carotid intima media thickness, serum ADMA level, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Clin Rheumatol.* 2016;35(3):701–8.
84. Balkarli A, Kucuk A, Babur H, Erbasan F. Neutrophil/lymphocyte ratio and mean platelet volume in Behçet's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(14):3045–50.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Melike Şener
Doğum Tarihi ve Yeri : 1985, Kadirli
Medeni Durumu : Evli
Adres : Çiğiltepe Askeri Lojmanları Öztüzün Apt. 4/6
Mamak/Ankara
Telefon : 05457165736
E-posta : drmlksnr@gmail.com
Eğitim : Fatih Mehmet İlkokulu
Yüzüncü Yıl İlkokulu
Kadirli Anadolu Lisesi
Kahramanmaraş Fen Lisesi
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yabancı Diller : İngilizce