



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALARINDA SERUM TWEAK PROTEİN
DÜZEYİ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Şerife YILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALARINDA SERUM TWEAK PROTEİN
DÜZEYİ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Şerife YILDIZ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Yüksel Maraş

Eş Danışman

Uzm. Dr. Mustafa Çomoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Romatoloji kliniği hocalarımdan tez çalışmamın yürütülmesi sürecinde desteğini, ilgisini, güler yüzünü esirgemeyen ve bilgisinden faydalandığım tez danışmanım Doç.Dr. Yüksel Maraş'a,

Asistanlığımın başından sonuna desteklerini esirgemeyen, bana rol model olan ve eğitimimde büyük emeği olan, bilgi ve engin tecrübelerinden faydalandığım değerli klinik hocalarım Dr.Öğrt. Üyesi Selma Karaahmetoğlu'na, Doç.Dr.Sevil Uygun İlikhan'a,

Her sorunumuzla yakından ilgilenen, bizlerden desteğini esirgemeyen bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan önce uzmanımız, sonra klinik şefimiz ve şuan da Başhekimimiz olan; Doç.Dr. Osman İnan'a,

Tez sürecimin her adımında ilgisini ve desteğini, güler yüzünü esirgemeyen ve istatistik çalışmamın gerçekleştirilmesinde büyük emekleri olan; Doç.Dr Kevser Orhan'a, yine tezimin hazırlık ve düzenlenmesi aşamasında beni bilgilendiren, desteğini ilgisini esirgemeyen Uzm. Dr. Mustafa Çomoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim sırasında beraber çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, her daim dostluklarını, sevgilerini ve desteklerini hissettiğim, güzel dostlarım Dr.Fethiye Mermer Taday'a ve Dr.Deniz Gökçe Fidan'a,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, her zaman desteklerini hissettiğim kıymetli aileme; annem Zahide Yıldız, babam Hasan Yıldız ve kardeşim Dr Ahmet Gökay Yıldız'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 No'lu Etik Kurul Değerlendirme Komisyonu'nun E1/3725/2023 sayılı kararı ile 12/07/2023 tarihinde tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

Dr. Şerife Yıldız

ANKARA, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BEHÇET HASTALIĞI TANIM	3
2.2. TARİHÇE VE EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.3. ETYOPATOGENEZ.....	4
2.3.1. Genetik-Epigenetik Teori	4
2.3.2. İnfeksiyöz Teori.....	6
2.3.3. İmmünolojik Teori	7
2.3.4. Koagülasyon İlişkili Teori.....	7
2.4. KLİNİK BULGULAR	8
2.4.1. Mukokutanöz Bulgular.....	8
2.4.2. Organ ve Sistem Bulguları	11
2.5. LABORATUAR BULGULARI	13
2.6. TANI	14
2.7. HASTALIK AKTİVİTE BELİRTEÇLERİ	15
2.8. TEDAVİ	16
2.8.1. Topikal Ajanlar	16
2.8.2. Sistemik Tedavi	16
2.9. TWEAK.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. PARAMETRELER VE TANI TESTLERİ.....	21
3.2. KAN ÖRNEKLERİNİN LABORATUVAR DEĞERLENDİRİLMESİ.....	22
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	22
4. BULGULAR	24

5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKÇA	41
8. ÖZGEÇMİŞ.....	54
9. EKLER.....	55
EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU.....	55
EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU.....	59
EK 3. HASTA TAKİP FORMU	62
EK 4. BDCAF FORMU.....	64
EK 5. BSAS FORMU	65



SİMGE VE KISALTMALAR

ASKH	: Aterosklerotik Kalp Hastalığı
BDCAF	: Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu
BH	: Behçet Hastalığı
BSAS	: Behçet Sendromu Aktivite Skalası
CD	: Yüzey Farklılaşma Antijenleri
CTLA 4	: Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen 4
DVT	: Derin Ven Trombozu
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FMF	: Familial Mediterranean Fever
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
ICBD	: The International Criteria For Behçet's Disease
IFN	: İnterferon
IgA	: İmmüoglobulin A
IL	: İnterlökin
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
MICA	: Mhc Sınıf I Polipeptide Bağlı Sekans A
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MPV	: Mean Platelet Volume
MS	: Multiple Skleroz
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
NO	: Nitrik Oksit
PAH	: Perifeirk Arter Hastalığı

PMNL	: Polimorfnükleer
RA	: Romatoid Artrit
RNA	: Ribonükleik Asid
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozis
SSC	: Sistemik Sklerozis
TH	: Yardımcı T Hücresi
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TWEAK	: Tumour necrosis faktör like weak inducer of apoptosis
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri.....	14
Tablo 2.	Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (2014)	15
Tablo 3.	Behçet Hastası ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri	25
Tablo 4.	Diğer Demografik Özellikler	26
Tablo 5.	Gruplar arasında laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	28
Tablo 6.	Hasta grubunun klinik özellikleri.....	29
Tablo 7.	Behçet Hastalarının Tutulum Tiplerinin Dağılımı	30
Tablo 8.	Üveit ve vasküler tutulum varlığına göre Tweak protein düzeyi değerlendirilmesi.....	30
Tablo 9.	Bazı demografik veriler ve behçet hastalığı tutulum tipleriyleTweak proteini arasındaki korelasyon analizi sonuçları	31
Tablo 10.	Diğer laboratuvar parametrelerinin Tweak proteini ile arasındaki korelasyon analizi sonuçları	32

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Serum sTWEAK düzeyini arttıran ve azaltan durumlar 19
- Şekil 2.** Serum TWEAK protein düzeyinin hasta ve kontrol gruplarındaki Box Plot dağılımı 27
- Şekil 3.** Serum TWEAK protein düzeyinin hasta ve kontrol gruplarının ayırımındaki tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi 33



ÖZET

Şerife Yıldız, Behçet Hastalarında Serum Tweak Protein Düzeyi Değerlendirilmesi, T.C.Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara,2024

Amaç: Behçet hastalığı sistemik tutulumla seyredabilen etyopatogeneizde otoimmünitinin ve inflamasyonun etkili olduğu düşünülen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. TNF ailesinin bir üyesi olan TWEAK proteini proinflamatuvar bir sitokindir. TWEAK yolağının multiple skleroz (MS), romatoid artrit (RA), sistemik skleroz (SSc) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi çeşitli otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde düzenleyici bir rol aldığı bilinmektedir. Literatürde Behçet hastalarında serum TWEAK protein düzeylerini değerlendiren bir çalışmaya rastlayamadık. Serum TWEAK proteinin behçet hastalığındaki rolünü araştırdık.

Yöntem: Bu prospektif vaka-kontrol çalışmasına Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Romatoloji ve İç Hastalıkları polikliniklerine Ağustos 2023- Ocak 2024 tarihleri arasında başvuran 64 Behçet hastası ve 55 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Behçet grubu ve kontrol grubunun demografik bilgileri, hastalık tutulum tipleri, hastaların kullandığı ilaçlar, laboratuvar değerleri ile klinik skorlamalar olan BDCAF ve BSAS skorları hesaplanarak kaydedildi. Her iki grupta serum TWEAK protein düzeyleri karşılaştırıldı ayrıca hastalık şiddeti ile TWEAK protein düzeyi arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Behçet grubumedian yaş değeri kontrol grubu ile benzerdi(41(34-49) kıyasla 33 (29-48), $p=0,146$).Gruplar arasında serum medyan(IQR) Tweak Protein düzeyibehçet grubunda daha yüksekti(120,95(63,66-230,26)pg/mLkıyasla 77,59(55,49-144,25)pg/mL. Hasta ve kontrol gruplarının serum Tweak proteini düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p= 0,011$). Korelasyon analizinde serum TWEAK seviyesi ile Yaş ve ESH arasında pozitif korelasyon saptanırken; CRP, nötrofil/lenfosit oranı gibi hastalık aktivasyonunu göstermede kullanılabilecek parametrelerle ve BDCAF aktivite skoruyla anlamlı korelasyon göstermiyordu

(sırasıyla;p=0,00;p=0,021;p=0,726;p=0,694;p=0,056). BSAS skoruyla Tweak arasında negatif korelasyon saptandı(p=0,006).Receiver Operating Curve (ROC)analizinde, TWEAK protein düzeyinin eğri altındaki alan (EAA) değeri0,635 olup behçet hastalarını kontrol grubundan ayırmada belirli bir başarı gösterdiğini ortaya koydu.

Sonuç: Behçet hastalarında serum TWEAK proteini sağlıklı kontrol grubuna göreanlamli olarak yüksek düzeyde bulunmuş olup, Behçet hastalarında TWEAK proteini potansiyel bir biyobelirteç olabilir.

Anahtar Kelime: Behçet, TWEAK, sitokin

ABSTRACT

Şerife Yıldız, Evaluation of Serum Tweak Protein Level in Behçet's Patients, T.C. Health Sciences University Ankara Bilkent City Hospital, Internal Medicine Clinic, Specialization Thesis, Ankara, 2024

Aim: Behçet's disease is a chronic inflammatory disease that can progress with systemic involvement and is thought to involve autoimmunity and inflammation in its etiopathogenesis. TWEAK protein, a member of the TNF family, is a pro-inflammatory cytokine. It is known that the TWEAK pathway plays a regulatory role in the pathogenesis of various autoimmune and chronic inflammatory diseases such as multiple sclerosis (MS), rheumatoid arthritis (RA), systemic sclerosis (SSc) and systemic lupus erythematosus (SLE). We could not find any study in the literature evaluating serum TWEAK protein levels in Behçet's patients. For this purpose, we investigated the role of serum TWEAK protein in Behçet's disease.

Method: In this prospective case-control study, 64 Behçet's patients and 55 healthy volunteers who applied to Ankara Bilkent City Hospital Rheumatology and Internal Medicine outpatient clinics between August 2023 and January 2024 were included. Demographic information of the Behçet's patient group and the control group, types of disease involvement, used by the patients. Drugs, laboratory values and clinical scores, BDCAF and BSAS scores, were calculated and recorded. Serum TWEAK protein levels were compared in both groups, and the relationship between disease severity and TWEAK protein level was examined.

Results: The median age value of the Behçet group was similar to the control group. (41(34-49 to 33 (29-48), $p=0,146$). Serum median (IQR) Tweak Protein level between groups was higher in the Behçet group(120,95(63,66-230,26)pg/mL compared to 77,59(55,49-144,25) A significant difference was detected between serum Tweak protein levels of the patient and control groups ($p = 0,011$). While a positive correlation was detected between serum TWEAK level and age and ESR in the correlation analysis, it did not show a significant correlation with parameters that can be used to show disease activation such as CRP, neutrophil/lymphocyte ratio and

BDCAF activity score(respectively; $p=0,00$; $p=0,021$; $p=0,726$; $p=0,694$; $p=0,056$). A negative correlation was detected between BSAS score and Tweak($p=0,006$).In the Receiver Operating Curve (ROC) analysis, the area under the curve (AUC) value of the TWEAK protein level was 0.635, revealing that it showed a certain success in distinguishing Behçet's patients from the control group.

Conclusion: Serum TWEAK protein was found to be significantly higher in Behçet's patients than in the healthy control group, and TWEAK protein may be a potential biomarker in Behçet's patients.

Key Words: Behçet's, TWEAK, cytokines

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı tekrarlayıcı karakterde ağızda ve genital bölgede aftöz ülserlerle birlikte çoklu sistem tutulumu yapabilen ilk olarak Hulusi BEHÇET tarafından açıklanmış inflamasyonla seyreden bir hastalıktır. Eski İpek yolu olarak tanımlanan yerlerde fazlaca görülmekte; en fazla Türkiye’ de görülürken bunu çoğunlukla Kore, Japonya, Çin, İran, Suudi Arabistan gibi ülkeler takip etmekte ve bölgeler arasında oransal anlamda farklılık göstermektedir[1]. Behçet hastalığına zemin hazırlayan etkenler aydınlatılamamakla birlikte enfeksiyon etkenlerinin, epigenetik-genetik yatkınlığın, nötrofil aşırı aktivasyonu, endotelyal hücrelerdeki fonksiyon bozuklukları ve immünolojik anormalliklerin yol açtığı pek çok görüş dile getirilmiştir[2].

BH aktivasyonunun göstergesi olarak akut faz belirteçleri, kompleman seviyeleri, antikolar, lenfositler ve sitokinler bakılabiliyor olsa da hastalığa özgü bir belirteç gösterilememiştir[3]. Hastalık aktivitesinin saptanmasında diğer otoinflamatuvar hastalıklarda bakılan Eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) , C-reaktif protein(CRP) , Nötrofil/Lenfosit oranı, RDW gibi farklı parametreler değerlendirilmiş fakat bunlar behçet hastalığı aktivitesini göstermede yeterli etkinliğe sahip görülmemiştir [4, 5].

İlk kez 1997 yılında tanımlanan TWEAK, TNF ailesinin üyesi olup ailenin benzer özelliklerini sergileyen inflamasyona öncülük eden bir sitokindir [6, 7]. TWEAK proteini serumda ve diğer vücut sıvılarında (sinoviyal sıvı, BOS, idrar) bulunabilmektedir [8-10].TWEAK RA, sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik skleroz (SSc) ve multiple skleroz (MS) gibi çeşitli birçok inflamatuvar hastalığın patogeneğinde etkin rol almaktadır, bu hastalıklar üzerindeki etkinliği ve biyobelirteç olarak kullanılabilirliği araştırılmaktadır[11-13].

Literatürde Behçet hastalarında serum TWEAK protein düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlayamadık. Yapılan çalışmalarda serum TWEAK proteini, RA ve SSc’da sağlıklı kişilere göre anlamlı düzeyde artmış olarak saptanmıştır. SLE hastalarında serum TWEAK protein düzeyi sağlıklı kişilere göre artmış olarak saptanmış, TWEAK protein düzeyinin hastalık aktivasyonu ve nefrit ile

alakalı olduğu gösterilmiştir. Romatoid artrit'te TWEAK proteini fibroblastlardan sitokin salınımını arttırarak serumda, sinoviyumda ve sinoviyal sıvıda normale göre yükselmiş olarak saptanmış ve hastalığın aktivasyonunun değerlendirildiği DAS28 skoru ile anlamlı orantısı gösterilmiştir [14-18]. Çalışmamızda serum TWEAK proteinin behçet hastalığındaki rolünü ve biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırdık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. BEHÇET HASTALIĞI TANIM

Behçet hastalığı (BH) nedeni net biçimde belirlenemeyen alevlenme ve remisyonlarla seyir gösteren her boyutta damarlarda tutulum yapabilen bir vaskülit kliniğidir [19]. Rekürrent oral aftöz lezyonlar , genital ülser,eritema nodozum vb. lezyonlar,papüler-püstüler lezyonların yanı sıra göz,santral sinir sistemi tutulumu,genital ve üriner sistem tutulumu,vasküler tutulum, eklem tutulumu ile seyir gösterebilmektedir[20].

Behçet hastalığının net olarak tanısının konulabilmesi açısından faydalı olabilecek spesifik bir belirteç olmaması sebebiyle tanıda hastanın detaylı anamnezi ve hastanın klinik bulguları fayda gösterir. Tedavi şeklinin belirlenmesi ise belirtilere yönelik yapılmaktadır[21].

2.2. TARİHÇE VE EPİDEMİYOLOJİ

Behçet hastalığına ait ilk tanımlama milattan önce beşinci yüzyılda ağızda ve genital bölgede aftöz lezyonlar ve gözde bulguların saptandığı Hipokrat'ın tarifine dayanmaktadır [22]. Sonraki süreçlerde yıllar içerisinde Janin, Neumann, Blüthe,Gilbert,Planner ve Remenowsky, gibi pek çok araştırmacı benzer bulgulara yönelik açıklamalarda bulunmuşlardır.Hastalık zemininde tüberküloz, sifiliz, streptokok gibi enfeksiyon etkenleri suçlansa da tam bir sebep bulunamamıştır [22, 23]. Hastalık zemininde tüberküloz, sifiliz, streptokok gibi enfeksiyon etkenleri suçlansa da tam bir sebep bulunamamıştır [24]. İleri süreçlerde araştırmalarla BH'nin farklı birçok sistemi tutabilen bir hastalık olduğu belirtilmiştir [25].İpek Yolu bölgesinde yer alan Akdeniz ülkeleri, Uzakdoğu ve Orta Asya'da yaygın sıklıkta saptanmıştır[26].

Behçet hastalığı prevalansı en fazla Türkiye'de görülürken, İran, Irak ve Birleşik Krallık'ta prevalansı gittikçe azalarak görülmektedir [27]. İnsidans prevalansa göre daha az değerlendirilmiş olmasına rağmen en yüksek insidans Kore'nindir. Almanya'da insidansın yüksek olma sebebi çoğunlukla Türk kökenli olmasıyla alakalı olarak görülmüştür[28].

Hastalık başlangıç yaşı bölgesel farklılık göstermekle birlikte büyük oranda hayatın 20-30'lu yaşlarda başlangıç göstermektedir [29]. Jüvenil başlangıçlı olan hastalıkta ilk belirtiler 4.87-12.3 yaşlarında ortaya çıkmakta olup kadın-erkek eşit oranda dağılmaktadır[30]. Erişkinlerde kadın ve erkek eşit oranda dağılmakla birlikte erkek hastalarda daha ağır klinikte seyir göstermektedir [31].İleri yaşlarda ve çocuklarda daha nadir olmakla birlikte semptomların başlama yaşı ile tanı alma yaşı arasında fazla zaman olabilir. Özellikle prevalansın düşük olduğu bölgelerde tanı gecikmektedir. Yapılan bir çalışmada erkeklerde göz, vasküler sistem tutulumu papülopüstüler lezyonlar ve paterji test aktivitesi fazla görülürken; kadınlarda eritema nodozum,ve genital ülser daha çok görülmüştür[32]. Göz tutulumu,vasküler sistem tutulumunun varlığı ve erkek cinsiyet kötü seyir gösteren hastalık kriterleridir [33].

2.3. ETYOPATOGENEZ

Etyopatogenezde kalıtsal,çevresel faktörler,immün mekanizmalar ,enfeksiyöz etkenler suçlansa da tam anlamıyla ortaya çıkış sebebi bilinmemektedir[34]. Behçet hastalığında inflamatuvar ve proinflamatuvar dengenin bozulması nedeniyle otoimmün ,spondiloartropatik ve otoinflamatuvar hastalıklarla benzer yönleri sahiptir.Hastalığa özgü bir otantikör olmadığı için tam olarak bir gruba girmemektedir[35]. En çok patogenezde ;HLA-B51 (İnsan Lökosit Antijeni) geni mevcut olan kişilerde bağışıklık cevabının farklılaşması sonucu inflamatuvar sitokinlerin artışı suçlanmaktadır [36].

2.3.1. Genetik-Epigenetik Teori

Genetik etkenler BH' nın ortaya çıkışında hazırlayıcı olarak görev almaktadır. Hastalığın özellikle Eski İpek Yolu ülkelerinde fazla görülmesi, ırksal farklılıklar göstermesi, HLA ve HLA ilişkili olmayan genetik yapılar, juvenil başlangıçlı olgular, etyopatogenezdeki kalıtsal teori ile açıklanabilir [37, 38].

HLA ve HLA İlişkili Genler

HLA geni ilk ilişkilendirilen genetik teoridir [39].HLA (insan lökosit antijeni) genlerinin otoimmün hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir [40]. HLA-B27, HLAB15, HLA-B26, HLA-A57 genleri hastalık gelişiminde risk artışı ile ilişkilendirilirken; HLA-B49, HLA-A03'ün hastalık riskini azaltabileceği yönünde bulgulara

rastlanmıştır [37]. Türkiye'nin de yer aldığı Akdeniz ve Asya ülkelerinin olduğu bölgelerde %20-25 HLA-B51 pozitifliği görülmekteyken, Behçet'te bu pozitiflik % 54-76 şeklindedir [41]. Çalışmalarda HLA-B51 varlığının kalıtsal zemine %12-19 oranında etki ettiği saptanmış olup diğer kalıtsal etkenlerin de ciddi anlamda etkili olduğunu göstermiştir [42]. HLA-B51 taşıyıcılığı bölgesel olarak farklı oranlarda hastalık artışı ile ilişkili görülmüş olup tüm dünyada yaklaşık 5.78 kat risk artışına yol açtığı saptanmıştır [43]. HLA-B51 geni ile HLA-A26, HLA-B15, HLA-B57, HLAB27 birlikte bulunması hastalık riskini artırırken , HLA-A03 VE HLA-B49 ile birlikte olması ise hastalığı önleyici olarak görev yapmaktadır HLA-B51 pozitifliğinin bazı cilt bulguları ,oküler tutulum ve paterji testinin pozitif olması ile yüksek düzeyde,gastrointestinal tutulum ile düşük düzeyde ilişkisinin olduğu yapılan bir çalışmada gösterilmiştir [44]. HLAB51'in nötrofil aktivasyonu üzerindeki etkisi nedeniyle göz ve kutanöz tutulumu yol açmaktadır[44]. HLA-A26'nın arka üveitle ,HLAB51'in ise erken başlangıçlı üveitle daha fazla birlikte görüldüğü yapılan çalışmalarla saptanmıştır[45].

HLA-B51;T lenfositlere ve doğal öldürücü hücrelere peptidleri sunma görevi yapar [46]Endojen proteinlerin parçalanmasıyla oluşan peptitler endoplazmik retikuluma taşınır [46]. ERAP-1 enzimi tek nükleotid polimorfizmleri(SNP)içermekte olup hastalıkla ilişkili olduğugösterilmiştir [47]ERAP1 genindeki SNP'ler;HLA-B51 pozitifliği olan kişilerde bu gene bağlanan peptitleri değiştirmekte ve hastalık gelişme riskini artırmaktadır [47].

Hastalığa yatkınlığa yol açan ve bir diğer gen ise HLA-B bölgesi ve TNF arasına yerleşim gösteren MHC sınıf I zincirle ilişkili gen A(MIC-A)dır [48]. MICA geni stresle uyarılan HSP ile artmakta olup HLA-B'ye yakın lokalizasyonda bulunması ve bağışıklık hücreleri ile etkileşim içinde olması sebebiyle BH ile ilişkilendirilmiştir [49].

İnterlökin İlişkili Genler

İnterlökin(IL)-10 bağışıklık baskılayıcı etkenlerden biri olarak etyopatogenezde görev almaktadır .IL-10 Monositler ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarır ve bu hücrelerin antijen sunma işlevini engeller [50]. IL-10 geninin promotör bölgesindeki SNP'lerden bazılarının patolojik

seviyede IL-10 salınımına yol açarak dengenin antiinflamatuvar taraftan proinflamatuvar tarafa doğru kaymasına neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu mekanizmanın hastalığa zemin oluşturduğu düşünülmüştür [51]. Hastalık gelişme riskini artıran bir diğer gen IL-12'dir [52]. IL12 düzeyindeki yükseliş idiopatik ve BH üveiti ile ilişkili bulunmuş ve aktif üveit seyrinde yararlanılabileceği saptanmıştır [53]. Patogenezde rol alan diğer bir sitokin IL-23 tür. IL-23 ve IL-17 seviyesinin aktif üveitte arttığı yapılam bir çalışma ile ortaya koyulmuştur [54].

İnflamasyon ve Otoimmünite İle İlişkili Genler

Sıklıkla Ortadoğu ve Akdeniz ülkelerinde görülen Behçet hastalığı ve Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF)'inde ortak etkenlerin rol oynadığı özellikle FMF'den sorumlu gen olan MEFV geninin BH ortaya çıkışında görev alabileceği saptanmıştır [55]. Yapılan çalışmalar ile BH patogenezinde suçlanan diğer genler ve gen polimorfizmleri arasında pıhtılaşma faktörü V, hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) vb birçok farklı gen ilişkili bulunmuştur [56, 57].

2.3.2. İnfeksiyöz Teori

Enfeksiyöz etkenlerin Behçet hastalığındaki tetikleyici rolüne dair uzun zamandır araştırmalar yapılmakta olup farklı enfeksiyöz ajanların hastalığa yol açabildiği saptanmıştır [56]. Ancak lezyonlardan alınan örneklerde herhangi bir etkene rastlanamamıştır. Yapılan bir çalışmada eritema nodozum ve bazı papülopüstüller lezyonlarda Parvovirüs B19 DNA'sının artışı gözlenmiştir [58].

Behçet hastalığında özellikle enfeksiyon etkeni olarak Streptokoklar suçlanmıştır. Ortodontik tedaviler sonrası ve boğaz-bademcik enfeksiyonları sonrası oral aftlarda artış gözlenmesi ve penisilinden fayda görülmesi nedeniyle streptokok enfeksiyonlarının hastalığa zemin oluşturduğuna dair kanıt olarak görülmüştür [59]. Yapılan bir çalışmada sağlıklı kişilere oranla Behçet hastalarının oral florasındaki Streptococcus sanguinis'in daha fazla arttığı gözlenmiştir [60]. Enfeksiyöz ajanların ortak moleküler mekanizmaları kullanarak anormal immün yanıt oluşturarak

BH'nayol açtığı düşünölmekte ve infeksiyöz etken saptanmasa dabu benzerlik immünyanıtı değiştirerek anormal yanıt oluşumuna yol açmakta[61, 62].

2.3.3. İmmünolojik Teori

Hastalık etyopatogeneğinde infeksiyöz ajanlar tarafından üretilen HSP adlı proteinlerin etkisinin olduğu belirtilmektedir[25]. Isı çok proteinleri hücrenel membranda mikrobik uyarın veya fizyolojik stres varlığında ekspresyonu artıran proteinlerdir[59]. Streptokoklarda ve mikobakterilerde bulunan ısı çok proteinleri ile insanlarda bulunan ısı çok proteinleri arasında benzerlik mevcuttur[63]. Bu benzerlik nedeniyleBH'deki otoimmün cevabın meydana geldiğigörüşü ortaya çıkmıştır[64].

Behçet hastalığında nötrofil temelli doğal bağışıklık yanıt oluşumunda T hücreleri kontrol sağlamaktadır[65]. Hastalığın zemininde nötrofil işlevlerindeki bozukluklargörev almaktadır. Th1 aktifleşmesi sonrasındaitokin ve interlökin üretiminde artış meydana gelerek nötrofillerde aşırı aktivasyon durumu ortaya çıkar bununla beraber oksidatif stres artışı tetiklenir[66].

Behçet hastalığının hem otoinflamatuvar hem de otoimmün hastalıklarla ortak yönleribulunmakta olup her iki hastalık başlığı altınada tam anlamıyla girmemektedir.BH'nın otoimmün karakterde olduğunu gösteren etkenler olsa da özellikle nötrofil ve proinflamatuvar sitokinlerin aşırı aktivasyonuila tetiklenen alevlenmeler ve remisyonlarla ilerleyen bir hastalık olması ve hastalığa özgü otoantikorların bulunmaması nedeniyle daha çok otoinflamatuvar karakterde olduğu kabul edilmiştir[67, 68].

2.3.4. Koagölasyon İlişkili Teori

Behçet hastalığında özellikle ven tutulumu ile seyir gösteren trombozlar gözlenmektedir.Kronik inflamasyona sekonder özellikle nötrofil aktivasyonu ile artıran proinflamatuvar sitokinlerin salınımı, reaktif oksijen türevlerinin artışı ile endotel zedelenmesine yol açmaktadır. Endotel zedelenmesi sonucu antikoagölün ve prokoagölün sistem arasındaki denge bozulmaktadır ve tromboz oluşumuna yatkınlık meydana gelmektedir.Literatürde çelişkili sonuçlar saptanmasına rağmen BH'deendotel hasarı sonucu ortaya çıkan vwF,TxA2,PAI-1,TF,E-selektin,P-selektin

gibi prokoagulan faktörler aktive olurken; PGI2,NO,t-PATFPI gibi antikoagulan moleküllerin aktivitesi azalıp tromboza eğilim ortaya çıkmaktadır.Ayrıca Faktör V Leiden, protrombin gen mutasyonlarının da tromboz eğilimini artırıp aynı zamanda artan Faktör 8, 9 , lipoprotein(a), homosistein seviyeleri de prokoagulan aktivitede artışı tetiklemektedir[69, 70]. Behçet hastalarında arteriyel esneklikte azalma ve intima-media kalınlığında artış da söz konusudur[71].

2.4. KLİNİK BULGULAR

Hastalık yalnızca oral, genital, papülopüstüler cilt lezyonlarıyla sınırlı kalabileceği gibi mortal organ tutulumuna da yol açan geniş bir klinik yelpaze ile de seyir gösterebilmektedir. Hastalığın ilk yıllarında semptomlar daha şiddetli ve nöksler daha sık olmaktadırken zaman geçtikçe hastalık şiddetinde azalma ve nöksler arasındaki zamanda uzama görülmektedir[72]. BH klinik tutulumlarında bölgelere ve etnik kökene göre farklılıklar görülmektedir[73].

2.4.1. Mukokutanöz Bulgular

BH'nın en fazla ve çoğunlukla ilk aşamada gözlenen bulgularıdır. Sıklıkla tekrarlayıcı karakterdeki oral aftlar, skar bırakma eğilimindeki genital ülserler, sivilce benzeri papül ve püstüller,eritema nodozum benzeri lezyonlar, Sweet Sendromu benzeri lezyonlar bu bulguları oluşturmaktadır.

Tekrarlayan Oral Aftöz Lezyonlar

Oral aftöz lezyonlar tanı kriterleri içinde bulunan yaklaşık %92-100 oranında görülen tekrarlayıcı ve ağrılı özellikte ki lezyonlardır.Yılda en az üç kez görülmektedir.Tek tek veya 3-10 adet lezyonlar şeklinde görülebilir.Ağız içine uygulananışlemlerdenveya lokal hasarlardan sonrameydana gelen sıklıkla ağrı eşlik eden üzeri sarı bir membranla kaplı çevresi kırmızı bir halo ile sarılılezyonlardır[74]. Sıklıkla minör formda görülmekle birlikte daha az olarak major ve herpetiform özellikte ülserler de görülebilir.

Minör Aft:Lezyon boyutu<10 mm olup tüm aftların yaklaşık %80 kadarı bu şekildedir. Bir-iki haftada skar kalmadan iyileşir[75].

Major ülser(>10 mm),Daha ağrılı olup yaklaşık 10 ile 40 gün veya daha uzun sürede skar bırakarak iyileşme gösterirler.

Herpetiform ülserler (1-3 mm)Sayıca birden çok birleşme eğilimi gösteren bu ülserler skar bırakarak iyileşirler[75, 76].

Oral aftöz lezyonlar çoğunlukla yanak mukozasında, dilde, diş etinde daha az sıklıkla damakta, tonsillerde ve farinkste yerleşmektedir[76].

Behçet hastalığı dışında herpes simpleks ve el-ayak ağız hastalığı, liken planus, eritema multiforme, pemfigus ,Sistemik lupus eritematozus,Sweet sendromunda ,demir ve vitamin eksiklikleri (B12, folik asit) , MAGIC sendromu, Reiter sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında çoğunlukla Crohn hastalığı,fiks ilaç erüpsiyonu oral aftöz ülser ayırıcı tanısında akla gelmelidir. Behçet hastalığındaki lezyonlar ile RAS'takiler arasında ayırım yapmak zor olduğu için oral aft ile başvuran hastalarda ek semptom ve bulgu varlığında BH açısından değerlendirilmelidir[74].

Genital Lezyonlar

Hastaların %57-93'ünde görülen genital ülserler BH açısından karakteristik lezyonlardır [29].Erkeklerde en çok skrotumda daha az sıklıkta da glans peniste görülür[77]. Kadınlarda ise çoğunlukla labiumda görülmekle birlikte ,vajinal tutulum,mesane ve üretrada fistül oluşumu görülebilmektedir[78, 79].Yaklaşık 2-4 haftada iyileşirler. Aktif olarak genital ülser mevcut olmasa da muayenede skar varlığı da BH tanısı için anlam teşkil etmektedir[29]. Genital ülserlerin herpes simpleks virüs, sifiliz şankrı, şankroid, eritema multiforme ve fiks ilaç erüpsiyonundan ayırım yapılması gereklidir.

Papülopüstüler Lezyonlar

Behçet hastalarında yüz, kollar,bacaklar ve gövdede görülebilir.Başlangıçta papül formdayken steril püstüllere dönüşür.%50-96' oranında görülmektedir[80].Akne vulgaris ile benzer yerlerde görülebileceği için özellikle adölesanlarda karışabilmektedir.Bazı çalışmalara göre bu lezyonların androjen düzeyiyle alakalı olarak erkek cinsiyet ile daha sık ilişkilendirilmiştir [81].

Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar

Yaklaşık %15-78 oranında görülen ağrılı, yuvarlak veya oval, ülser olmayan kızamık sert şişliklerdir. Sıklıkla kadınlarda ve özellikle bacaklarda görülürken, daha az sıklıkta kollar, kalça, yüz ve boyunda görülebilir[80]. Tekrarlama eğiliminde olan lezyonlar, ülserformu oluşturmadan, bir-iki haftada koyu renkli iz bırakarak iyileşmektedir[74].

Eritema nodosuma(EN) klinik benzerlikler barındırdığı için histopatolojik değerlendirme ile ayırıcı tanıya gidilebilmektedir. Klasik EN'da lenfosit yoğunluğu olan septal pannikülit görülürken, eritemanodosum benzeri lezyonda nötrofil yoğunluğu hakim olan lobüler pannikülit görülür [82].

Yüzeysel Tromboflebit ve Derin ven trombozu

Özellikle erkek hastalarda görülen yüzeysel tromboflebit vasküler tutulumla birliktelik gösterebilen sıklıkla alt ekstremitelerde ven trasesi boyunca uzanan, kırmızı renkte nodüler lezyonlar olup hastaların yaklaşık %10-20'sinde görülmektedir [80]. En sık vena saphena magna'yı etkilemektedir[76]. Lezyon ilerleyici özelliği açısından yakın takip edilmeli, tutulan venede tüm segmentlerin etkilenip etkilenmediği takip edilmelidir venöz obliterasyon açısından dikkatli olunmalıdır. Yeni gelişen yüzeysel tromboflebit varlığı yapılan bir çalışmada ESR ve CRP yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur[83].

Sıklıkla bacaklarda görülen Derin ven trombozu (DVT) özellikle femoral, iliak ve popliteal venlerde gözlenmektedir [84]. Yapılan bir çalışma ile DVT çoğunlukla erkeklerde ve paterji pozitifliği ile birlikte görülmüştür [85].

Paterji testi

Paterji testi, lokal cilt hasarlanmasına, eritematöz papüller ya da püstüller cevabı gösterir. 20 gauge iğneyle cilt delindikten sonra 48 saat içinde oluşan papül veya püstül benzeri lezyon olarak tanımlanır [75]. Testin pozitifliği bölgelere göre değişiklik (%6-71) göstermekte olup Behçet hastalığı bulunan endemik bölgelerdeki hastalarda (%60-70), Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'daki hastalardan daha yüksektir[86]. Ayırt edilemeyen durumlarda histopatolojik değerlendirme büyük önem

taşımaktadır.Yapılan bir çalışmada paterjinin pozitif ve negatif olduğu hastalardan alınan doku örneklerinde ikisinde de vaskülit pozitifliği görülmüş ,vaskülit pozitifliğinde üveit sıklığının yükseldiği gözlenmiştir. Paterji pozitif alanlarda lenfosit infiltrasyonu negatif alanlara kıyasla artmış olarak görülmüş, vaskülit pozitif alanlarda da eozinofil hakimiyeti görülmüştür Bu da paterjisi negatif olsa da klinik olarak Behçet şüphesi olan kişilerde paterji histopatolojisinin önemini göstermektedir [87].

2.4.2. Organ ve Sistem Bulguları

Göz bulguları

Oküler tutulum hastaların %30-70 oranında görülmekle birlikte ciddi morbidite sebebidir.Hastaların yaklaşık %25 inde tedavi almasına rağmen körlüğe yol açabilmektedir.Oküler tutulum erkek cinsiyette daha fazla görülmekle birlikte ağır bir klinikle prezente olmaktadır[88-90]. Semptomlar genellikle ilk tanıdan yaklaşık iki-üç yıl sonra ortaya çıkmakta ve tekrarlayıcı ataklar ile seyretmektedir. Sıklıkla çift taraflı, granümatöz olmayan ön, arka ya da bilateral segment(panüveit) tutulumunun olduğu kronik üveit şeklinde görülmektedir. Çift taraflı tutulum ve tekrar etme ihtimali kadın ve erkeklerde benzer olmakla beraber,sıklıkla erkeklerde görülen panüveit kliniği kötü prognozla ilişkilendirilmektedir[88, 91].Üç hastadan birinde görülebilen Hipopiyonlu anterior üveit Behçet hastalığı açısından patognomonik oküler bir bulgu olup retinal vaskülit gelişiminin bir belirtisi olduğu düşünülmektedir [62].

Eklem bulguları

Eklem tutulumu BH'nın yaklaşık %45-60 oranında görülmekle birlikte %16,5'u bu bulgularla tanı almakta .Çoğunlukla el bilekleri ve ayak bileklerinde ,dirsekte ,dizlerde eklem deformasyonuna ve erozyonuna yol açmayan oligoartrit artralji ,sinovit şeklinde tutulum göstermektedir[92].

Nörolojik sistem bulguları

BH'nın yaklaşık %5-10'unda Santral sinir sistem(SSS) tutulumu görülmektedir.Ciddi ve ağır bir klinikle seyir göstermektedir.Tanı anından itibaren

yaklaşık beş yıl içerisinde sıklıkla da erkek hastalarda nörolojik tutulum ortaya çıkabilmektedir. Çevresel sinir sistemine oranla santral sistem tutulumu daha sık görülmektedir[93, 94].Nörobeçet hastalarının büyük kısmında(%80)parankim tutulumu gözlenirken; daha az sıklıkta arteriyel vaskülit ,aseptik menenjit ve dural sinüs trombozu ile prezentasyon gözlenmektedir[93]. Parankimal tutulumda sıklıkla meningoensefalit kliniği ile prezente olmaktadır ve davranışlarda değişiklikler, hafıza kaybı, deliryum, demans, apati, mani, uykusuzluk gibi birçok farklı nörolojik bulgu ortaya çıkabilmektedir.Parankim dışı tutulum en sık sinüs ven trombozu olarak karşımıza çıkmaktadır ve baş ağrısı, kranial sinir paralizisi ve bilinç bulanıklığı gibi semptomlara yol açabilmektedir[93-95].

Kardiyak sistem bulguları

Behçet hastalığında kalpen az tutulum gösteren organdır.Literatürde kardiyak tutulum açısından perikardit ,miyokardit, kapak patolojileri, intrakardiyak tromboz tablosunda prezente olmuştur[96, 97].

Vasküler sistem bulguları

Behçet hastalığı hem arteriyel hem de venöz sistemde, küçük,orta,büyük çaptaki bütün kan damarlarını tutabilmektedir[98].Venöz sistem arteriyel sisteme göre daha fazla tutulmaktadır[62].Hastalıkta venöz sistem tutulumu en sık tanı anından itibaren iki-üç yıl sonra görülen alt ekstremitenin derin ven trombozu iken ikinci sıklıkta görülen bacakların önyüzündeki yüzeysel tromboflebittir[99].Arter tutulumu çoğunlukla pulmoner arter ve karotis arterde anevrizma şeklinde meydana gelmektedir[100].

Pulmoner sistem bulguları

Pulmoner sistem tutulumu %0.7-7oranında az sıklıkta görülmekte ve erkek hastalarda daha fazladır[75, 101]. Hastalık pulmoner sistemde fibroze, plörite,enfeksiyona, vaskülite, emboliye neden olsa da bulgular temelde pulmoner arter,venlerin ve kılcal damarların vaskülitine sekonder gelişmektedir. Pulmoner tutulumla birlikte kanama, plevral efüzyon, fibrozis, anevrizma, tromboz görülebilmekle birlikte anevrizma oluşumu trombozdan daha sık

görülmektedir[102].Pulmonerarter anevrizması hemoptizi ile prezente olabilen ciddi bir mortalite sebebidir.

Gastrointestinal sistem bulguları

Gastrointestinal tutulum prevalansı Japonya ve Kore'de %15-45 iken ülkemizde % 0–5 oranında gözlenmiştir[103, 104]. Gastrointestinal sistem bulguları özofagustan anüse tüm traktla ilişkili belirtiler olabilir.Anatomik bölge olarak ve eşlik eden semptomların benzer olması sebebiyle ayırıcı tanıda iltihaplı bağırsak hastalıkları akla gelmelidir.İki hastalıkta da mukozada ülserler mevcut olup BH'de oval biçimde, Crohn'da ise longitudinal ülserler mevcuttur[102, 105]. Crohn'daki granülomların varlığı özellikle behçet hastalığından ayırt etmede önemli bir faktördür.Sıklıkla ileoçekal bölgede görülen çoklu mukozal ülserler perforasyon, kanama, fistül gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir[106].

Genitoüriner sistem bulguları

Orşit ve epididimit atağiaz sıklıkta da olsa BH'nda görülebilmektedir[102].Bilateral testisleri tutan orşit atağında şiddetli ağrı gözlenirken; haftalar sürebilen epididimit atağı ağrılı veya ağrısız olarak görülebilir. Böbrek tutulumu oldukça az görülmekte olup olarak hematüri, proteinüri ve piyüribelirti olarak saptanabilir[102, 107].

2.5. LABORATUAR BULGULARI

Behçet hastalığına ve hastalık aktivasyonuna özgü laboratuvar bulgusu yoktur. Bu yüzden detaylı bir anamnez almak ve ayrıntılı bir fizik muayene yapılması oldukça önemlidir. Önceden yapılmışfarklı çalışmalar hastalık aktivasyonunu göstermek adına çeşitli klinik bulgularla birlikte ESH ve CRP artışını baz alırken son çalışmalar aktivasyon indekslerini ve total aktivasyon skorlarını kullanmaktadır[108-110].

Hastaların hepsinde bulunmamakla birlikte bazı laboratuvar anormallikleri saptanabilmektedir. Bir kısım hastada kronik hastalık anemisi ve nötrofil hakimiyetinde lökositoz görülmüştür[111]. CRP ve ESH spesifik olmamakla birlikte normal ya da yüksek olabilir bu sebeple bunların hastalık aktivasyonu ile arasındaki ilişkiyi saptamak zordur.

Yapılan bir çalışmada nötrofil/lenfosit oranı ve RDW'deki artış hastalık aktivitesi ile olumlu yönde ilişkili bulunmuş, platelet/lenfosit oranı Behçet'in nörolojik tutulumunda, monosit/platelet oranı üveit varlığında artmış olarak saptanmıştır[112]. TNF- α , IFN- γ ve bazı interlökinlerin aktif hastalıkta arttığı belirtilmiştir[3]. Bu testlerin hepsi klinisyene yardımcı olmakla beraber hastalığa tanı koydurucu ya da aktivasyonunu gösterir nitelikte değildir. Klinik şüphe durumunda ileri tetkik amaçlı yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip ucuz ulaşılabilir belirteçlere ihtiyaç vardır.

2.6. TANI

Behçet hastalığı tanısı anamnez ve detaylı klinik muayene bulgularına dayanarak konulabilmektedir. Buna yönelik çeşitli kriterler oluşturulmuştur. Birçok farklı araştırmacı tarafından kriterler ortaya sunulmuş ancak hiçbirinde fikir bütünlüğü sağlanamamıştır[77]. Uluslararası Behçet Çalışma grubu(International Study Group,ISG) 1990 senesinde yeni kriterler geliştirdi. Bu grubun yayınladığı tanı kriterlerinden iki tanesiyle beraber tekrarlayan oral ülser gözlenmesi Behçet hastalığı için tanı koydurucu olup Tablo 1'de bu kriterlere yer verilmiştir.

Tablo 1. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri

Kriterler	Gerekli Özellikler
Oral aft	Doktor veya hasta tarafından gözlenmiş yılda en az 3 kez minör , majör aft veya herpetiform ülserlerin varlığı
Oral afta ek olarak aşağıdakilerden ikisi	
Rekürren genital ülser	Doktor veya hasta tarafından gözlenmiş
Göz lezyonları	Yarı lambayla görülmüş anterior veya posterior üveit hücreleri veya göz doktoru tarafından saptanmış retinal vaskülit
Deri lezyonları	Hasta veya doktor tarafından gözlenen, psödofolikülitis, eritema nodosum, papülopüstüler lezyonlar, post adolosan dönemde ve steroid kullanmayan hastalarda akneiform nodüller
Paterji testi	24-48 saatte doktor tarafınca değerlendirilen

Sensitivitesi (%86.2) düşük, Spesifitesi(97.5) yüksek olan bu kriterler yerine yeni kriterler oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu kriterler 2014 senesinde güncellenerek

(Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri, ICBD) vasküler ve nörolojik sistem tutulumu dahil edilmiş ve tablo 2 deki gibi tutulum tipine göre puanlamalar yapılmıştır[113].Yeni kriterlerin sensitivitesi %93,9 ve spesifitesi %92,1 dir[114]. Tablo 2’de 2014 güncellenmiş BH kriterleri yer almaktadır.

Tablo 2. Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (2014)

Belirti/Semptom	Puan
Oral Aft	2
Genital Ülser	2
Oküler Bulgular	2
Cilt Bulguları	1
Vasküler Bulgular	1
Nörolojik Bulgular	1
Paterji Pozitifliği ^a	<u>1</u> ^a
Tanı = 4 veya daha fazla puan	

a Paterji testi isteğe bağlı olup tanıda şart değildir, testin yapıldığı lokalizasyonda pozitif sonuç, ek 1 puan olarak kaydedilir

2.7. HASTALIK AKTİVİTE BELİRTEÇLERİ

Otoinflamatuvar hastalıkların bir çoğunda artış gösterdiği bilinen markerlar Behçet hastalığında da değişiklik göstermesine rağmen bu hastalığın aktivitesini tam olarak belirleyen bir skor veya laboratuvar belirteci henüz mevcut değildir[115]. İlk kez Yazıcı ve arkadaşları 1984 yılında Türk Behçet hastalığı aktivite indeksini, sonrasında Davatchi ve arkadaşları 1991 senesinde İran Behçet hastalığı dinamik aktivite indeksini geliştirmiş olup 1993 yılında da Avrupa Behçet Hastalığı Aktivasyon indeksi geliştirilmiştir[115]. Bu indeksler Behçet Hastalığı Mevcut Aktivite Formu (BDCAF) olarak 1999 yılında bir araya getirildi. BDCAF formu son 1 ay içerisindeki cilt lezyonları,oküler bulgular, sinir sistemi tutulumu, gastrointestinal semptomlar vasküler sistem tutulumu açısından hastaların klinisyen tarafınca değerlendirildiği bir skorlama sistemidir. Pratikte klinik aktivasyonunu gösteren tam bir laboratuvar verisi olmaması nedeniyle klinik bulguların detaylı şekilde değerlendirilebildiği BDCAF tercih edilmiştir[116].

Kore'deki bir çalışmada BDCAF'nin yoğun çalışma ortamındayken değerlendirilmesinin zorluğu, ancak BSAS'ın hastaların kendi kendilerini değerlendirdikleri bir skorlama metodu olması nedeniyle pratik uygulamada daha kolaylık sağlayabileceği saptanmıştır[117]. Behçet Hastalığı Aktivite Skoru'nu ise hastalar kendileri doldurmakta olup son 4 haftadaki bulgulara dayalı totalde 10 soru içeren bir skorlama sistemidir. Oral lezyon sayısı ve rahatsızlık derecesi , genital lezyon sayısı ve rahatsızlık derecesi,gözlerde kızarıklık ve görme rahatsızlığı, karın ağrısı şiddeti, vasküler tutulum şiddetini içeren bu formda 0' dan 10' a kadar belirtinin hastaya verdiği rahatsızlık derecesi puanlanarak toplam skor 0 ile 100 arasında puanlanır [118].

2.8. TEDAVİ

Çoklu sistem tutulumu ile giden tekrarlayıcı ataklar ve remisyonlarla seyreden BH tedavisinde amaç semptomları azaltmak,atak sıklığını süresini azaltmak, organ hasarlarının gelişmesini önlemektir. Behçet hastalığının tedavi modaliteleri buna yönelik olarak çeşitlilik göstermektedir.

2.8.1. Topikal Ajanlar

Oral ve genital ülserlerde ağrıyı hafifletmek ve iyileşmeyi hızlandırmak için topikal kortikosteroidler kullanılmaktadır[119]. Topikal kortikosteroidlerin, oral ülserler ve Behçet hastalığında görülen papülo-püstüler lezyonlar için kullanımı önerilmiştir. Ağızdaki aft sebebiyle ortaya çıkan ağrının giderilmesi ve ağız içi lezyonları daha hızlı iyileştirmek amacıyla antimikrobiyal ajanlar (tekrasiklin, klorheksidin, listerin), antiinflamatuvar ve anestezi etkili ilaçlardan faydalanılabilmektedir [89].Ayıca antibiyotik olarak tetrasiklin ve minosiklin oral ülserlerin tedavisinde kullanılacak diğer ajanlardır.

2.8.2. Sistemik Tedavi

Kolşisin

Kolşisin, oral ve genital ülserlerin önlenmesinde ,eklem tutulumunda ilk seçenek olarak tercih edilecek ajandır[120]. Kolşisin günlük 1.0-2.0 mg dozunda

kullanımı önerilmiştir[121].Calguneri et al. Kolşisinin cilt-mukoza lezyonlarında ve eklem bulguları varlığında tedavi yanıtı yetersiz olarak görüldüğünde benzatin penisilinle (1.2 MU/3 hafta) birlikte kullanımında lezyon sıklığını ve süresini azalttığını bulmuştur[122]. Bulantı, kusma, ishal ve hematolojik yan etkileri mevcuttur.

Sistemik kortikosteroid

Behçet hastalığında göz, nörolojik ve vasküler ataklar esnasında çoğunlukla ana tedaviye ek olarak antienflamatuar ajan olan sistemik steroid tedavisine başvurulmaktadır[111]. Art arda üç gün süreyle ,günde bir sefer 1 gr iv metilprednizolon ve sonrasında 1 mg/kg/gün prednizolon ağızdan alınması önerilmekte prednizolon aşamalı olarak doz azaltılması önerilmektedir. Her üç haftada bir defa 40 mg kortikosteroid uygulanması (düşük doz glukokortikoid) yapılan bir çalışmada mukokutanöz lezyonlar içinden yalnızca eritema nodözuma benzer lezyonların regresyonuna neden olduğunu diğer bulgularda değişiklik yapmadığını göstermiştir[119].Kortikosteroidlerin uzun dönemde çok ciddi yan etkileri olması nükslerde başarı gösterememesi akut inflamasyonda etkili görülmesi nedeniyle BH' nda diğer ajanlarla kombine edilerek ve yüksek doz başlanıp aşamalı olarak doz azaltarak kullanımı önerilir [123].

Azatioprin

Azatioprin çoğunlukla oküler tutulumun kontrolünde en etkili tedavi ajanıdır.Göz tutulumu ve eklem tutulumunun yanı sıra cilt-mukoza bulguları üzerinde de etkili olduğu gösterilen bu ajan; 2.5mg/kg/gün dozunda kullanımı önerilmiş olup randomize kontrollü bir çalışmada bu dozda azatioprin kullanımının göz atağında ve etkilenmemiş gözde tutulumda azalma sağladığı gösterilmiştir[124].

Siklofosfamid

Siklofosfamid, BH'ye bağlı şiddetli nörolojik tutulumda, arteriyel anevrizmalar ve venöz trombozlarda tercih edilmektedir, oküler tutulumda tercih edilmemektedir.Yan etki profili açısından sistemik steroidlerle kombine kullanımı önerilmiştir. Siklofosfamidi pulse şeklinde uygulamak, günlük kullanıma göre daha etkili bulunmuştur[125].

Siklosporin A

Siklosporin düşük dozda (2 ila 5 mg/kg/gün) posterior üveiti olan hastalarda faydalıdır ve tedavide infliksimab'a bir seçenek olarak azatiyoprin ve glukokortikoidler ile birlikte kullanılabilir [126]. Siklosporin'e bağlı yan etkiler yaygındır. Nörotoksisite sıklıkla görüldüğü için hastalıkla ilişkili nörolojik tutulumdan ayırt etmek zor olabileceğinden nörolojik tutulumu olan kişilerde siklosporin daha az tercih edilir [127].

İnterferon-alfa

IFN-alfa, oral aftlarda süreyi ve ağrıyı azaltmakla birlikte genital ülser ve cilt bulgularının sıklığını da ciddi ölçüde azaltmaktadır[128]. İmmünsüpresif bir ajan ile birlikte kullanıldığında şiddetli üveit tedavisinde etkilidir[129].

İnfliksimab, adalimumab ve etanercept gibi anti-TNF ajanlar standart immünsüpresif tedavilere yanıt vermeyen , ağır seyreden hastalıkta , standart immünsüpresif tedavi verilmesine bir kontrendikasyonu mevcut olan veya tolere edemeyen hastaların tedavisinde kullanılabilen olup tedavide önemli bir rol aldığı düşünülmektedir [130].

2.9. TWEAK

Doğal ve kazanılmış bağışıklığı ve inflamatuvar tepkimeleri regüle eden sitokinler antijenlere karşı cevap olarak salınmaktadır. Tümör nekroz faktörü (TNF) doğal immünitede görev alan akut inflamasyonun ana düzenleyici sitokindir.

İlk olarak 1997 yılında tanımlanan TWEAK proteini; TNF ailesinin bir üyesi olup bu aileye özgü nitelikleri taşımakta olan proinflamatuvar bir sitokindir [6, 7, 131]. 17. kromozom üzerinde yer almaktadır. Transmembran ve çözünebilir olmak üzere iki şekli mevcut olan proteinin transmembran formu yüzey bağlantılı bir tip 2 transmembran glikoproteindir. sTWEAK serumda ve diğer vücut sıvılarında (sinoviyal sıvı, BOS, idrar) bulunabilmektedir[8-10].

Birçok farklı işlevi olan TWEAK proteini; etkilediği etkilediği hücre şekli ve konumu ile ilişkili olarak hücre büyümesinin uyarılmasından, hücre ölümünden , doku yapım-yıkımının düzenlenmesinden, proinflamatuvar mediatörlerin salınımından,

kemik ve kıkırdakta yıkım ,anjiogenez gibi mekanizmalardan sorumlu olarak görülmüştür [7, 12, 132]. TWEAK hücre ölümünü ya indirekt olarak TNF aracılı hücre ölümü olarak sağlamakta ya da doğrudan katepsin B aracılı nekroz ve kaspaz aracılı apoptozu uyararak iki şekilde yapmaktadır.TWEAK inflamasyon haricinde aterosekleroz patogenezinde de görev almaktadır. Yapılan çalışmalar ile subklinik aterosklerozun göstergesi olan KİMK artışı ile serum TWEAK düzeyinde azalma görülmesi arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. SerumTWEAK düzeyinin ASKH gibi kardiyovasküler hastalıklarda,KBY'de, PAH'nda ve DM'de azaldığı, MI ve SVO da arttığı gösterilmiştir [133-138].Bunun sebebi olarak çözünebilir TWEAK'in damar hasarı ile serumda yükselen Fn14 reseptörü veya çöpçü reseptör olan CD163 ile bağlanarak azaldığı düşünülmektedir. Şekil1 de sTWEAK düzeyini arttıran ve azaltan durumlar gösterilmiştir.

↑	Miyokard İnfarktüsü SVO
↓	Koroner Arter Hastalığı Karotis Stenozu Kalp Yetmezliği Abdominal Aort Anevrizması Hipertansiyon Diyabetes Mellitus Kronik Böbrek Yetmezliği Periferik Arter Hastalığı

Şekil 1. Serum sTWEAK düzeyini arttıran ve azaltan durumlar

TWEAK yolağının patogenezinde düzenleyici rol oynadığı bilinen inflamatuvar ve otoimmün hastalıklardan bazıları;Sistemik lupus eritematozus (SLE),Sistemik skleroz (SSc),Romatoid Artrit(RA) ve Multiple skleroz (MS)dur. Bu hastalıkların tanı ve takibinde, hastalık aktivitesinde kullanılabilirliği, hatta tedaviye yönelik olarak araştırıldığı çalışmalar yapılmaktadır[11-13].Yapılan çalışmalarda RA ve SSc'da serum TWEAK düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur.

TWEAK romatoid artritte fibroblastlardan proinflamatuvar sitokin salınımını artırmakta;serumda, sinoviyumda ve sinoviyal sıvıda normalden daha yüksek seviyede görülmektedir.Serum TWEAK seviyesinin hastalık aktivitesiyle ilişkisini gösteren DAS28 skoru ile orantılı olduğu saptanmıştır [15-18, 139].SLE'de de benzer şekilde serum TWEAK seviyesi sağlıklı kişilere kıyasla daha yüksek olarak görülmüş ve TWEAK seviyesinin hastalık aktivasyonu ve nefrit varlığı ile ilişkisi gösterilmiştir.[140]Sıçan ve insan böbrek hücresiyle yapılan çalışmalarda, bu hücrelerin Fn14 salınımı göstererek ve TWEAK ile uyarılmaya lupus nefritinde önemli görev alan sitokin ve kemokinlerin düzeyinde artışla yanıt oluşturdıkları saptanmıştır[141].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından, E1-23-3725 numaralı karar ile 12/07/2023 tarihinde onaylanmıştır(Ek 1). Çalışmamıza Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Romatoloji polikliniğine Ağustos 2023-Ocak 2024 aralığında başvurmuş olan Uluslararası Çalışma Grubu Kriterlerine(ISG) uygun olarak Behçet hastalığı tanısı almış 18 -65 yaş aralığındaki 64 hasta prospektif olarak dahil edildi.

Kontrol grubuna ise Ağustos 2023-Ocak 2024 tarihleri arasında dahiliye polikliniğe başvuran 18-65 yaş aralığındaki 55 sağlıklı gönüllü dahil edildi. 18 yaş altındaki ve 65 yaş üzerindeki kişiler, bilinen kontrolsüz sistemik hastalık eşlik edenler, gebelik, laktasyon, bilinen otoimmün hastalığı olanlar,malignitesi olanlar, KT/RT alan hastalar inflamatuvar parametrelerde değişikliğe yol açabilecekleri nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi.Hastane bilgi sisteminde hastaların kayıtlarına ulaşamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar ve gönüllülere, çalışma hakkında bilgilendirme yapılmış ve çalışmaya katılmadan önce onam formu imzalatılmıştır. Çalışma, Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde yürütülmüştür.

3.1. PARAMETRELER VE TANI TESTLERİ

Hasta ve kontrol gruplarına bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı (Bkz. Ek 2).Tüm katılımcıların demografik bilgileri, sigara-alkol kullanımı, boy-kilo, ek hastalıkları ve Behçet hastalarının hastalık tanı yılı, HLA-B51, paterji testleri, kullandığı ilaçlar kaydedildi. Behçet hastaları oral ve genital aftöz ülserler, eritema nodozum benzeri lezyon, papülopüstüler lezyonlar, eklem tutulumu, oküler tutulum, vasküler tutulum, santral sinir sistemi tutulumu ve gastrointestinal tutulum yönünden değerlendirildi.(Bkz. Ek 3). Behçet hastalarının başvuru esnasındaki hastalık aktivitesi BDCAF'ye göre belirlendi (Bkz. Ek 4). Buna göre son 4 hafta sürecindeki baş ağrısı, oral ve genital lezyon varlığı, eritema nodozum benzeri lezyon , papülopüstüler lezyon,artrit, artralji,bulantı/kusma/karın ağrısı, diyare/ rektal kanama ,santral sinir sistemi, göz tutulumu ve büyük damar tutulumundan her biri için hastaya 1'er puan verilerek total indeks skoru 0-12 arasında hesaplanarak kaydedildi. Diğer bir klinik

aktivite değerlendirme skoru olan Behçet Hastalığı Aktivite Skoru ise tamamıyla hastalar tarafından doldurulan 4 haftalık aktiviteyi değerlendiren bir formdan oluşmaktadır. Toplam 10 sorudan oluşan, oral aft ve genital ülser sayısı ve şiddetini içeren, karın ağrısı şiddeti, vasküler tutulum şiddetini içeren bu formda 0' dan 10' a kadar semptomun hastaya verdiği rahatsızlık puanlandı ve toplam skor 0 ile 100 arasında hesaplandı(Bkz.Ek 5).

3.2. KAN ÖRNEKLERİNİN LABORATUVAR DEĞERLENDİRİLMESİ

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerden alınan kan örnekleri Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Biyokimyasal parametreler Ankara Bilkent Şehir Hastanesi laboratuvarında üre,kreatinin,alt,ast,hemoglobin, nötrofil/lenfosit,nötrofil/platelet oranları, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı ve rutin kontrol amaçlı alınan örnekler değerlendirildi ve veriler kaydedildi.TWEAK protein düzeyi ise araştırmacı tarafınca sağlanan kit ile çalışılmıştır. Gönüllü olarak katılan behçet hastaları ve kontrol grubundaki kişilerin onamları alındıktan sonra venöz kan örnekleri rutin biyokimya tüplerine alındı. Alınan kan örnekleri santrifüj cihazında 4 0C, 1 000 g hızda ve on dakika süreyle santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. Serum örnekleri kitler çalışılincaya kadar buzdolabında -80 0C'de saklandı. Analiz öncesi oda sıcaklığında çözdürülen serum örneklerivortekslenerek homojenize edildi. .Serum TWEAK protein düzeyi Cloud-Clone -USCN markalı kit ile üretici talimatlarına uygun olarak Enzyme Linked Immuno Sorbent 24 Assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. Kitin çalışma içi %CV değerleri < % 10 olarak belirlendi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences (SPSS 22.0; IBM, Armonk, New York)programı ile yapıldı. Değişkenlerin dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Normal dağılıma sahip değişkenler için ortalama \pm standart sapma (SS), normal dağılım olmayan değişkenler için median [çeyrekler açıklığı (interquartile range, IQR)] ifadesi kullanıldı. Devamlı değişkenlerin gruplar arasındaki farkları, dağılım özelliğine göre Student t testi ya da Mann-Whitney U testi kullanımıyla değerlendirildi. Kategorik değişkenler ki-kare testleri ile karşılaştırıldı. Biyobelirteç düzeyleri ile klinik ve laboratuvar parametreleri

arasındaki korelasyon analizleri, ilgili biyobelirteç tüm gruplarda normal dağılıma sahip ise Pearson, en az bir grupta normal olmayan dağılım göstermekteyse Spearman rho korelasyon katsayıları kullanılarak gerçekleştirildi. Biyobelirteç düzeyi cut-off değeri ROC (receiver operating characteristic) analizi yardımı ile belirlendi. Biyobelirtecini Behçet hastalarını öngörmeye tanısız karar verdirici özelliği alıcı işletim karakteristiği (receiver operating characteristic, ROC) eğrileri ile hesaplanan eğri altında kalan alan (EAA) yardımıyla belirlendi. $P \leq 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 64 Behçet hastası ve 55 sağlıklı olmak üzere toplam 119 gönüllü dahil edildi.

Behçet hastalarında median(IQR) yaş 41 (34-49), sağlıklı kontrollerde 33 (29-48) idi. İki grubun karşılaştırılmasında yaş median değeri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,146$). Hasta grubunda kadın cinsiyet %51,6 ($n=33$), erkek cinsiyet %48,4($n=31$) iken kontrol grubunda kadın cinsiyet %54,5 ($n=30$), erkek cinsiyet %45,5($n=25$) idi. Gruplar karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımı arasında anlamlı farklılık bulunmuyordu ($p=0,745$).

Hasta grubunun boy ortalama değeri $166,95\pm 9,12$, kontrol grubunda da $168,18\pm 9,81$ cm idi. Hasta grubunda vücut ağırlığının ortalama değeri $73,74\pm 13,62$ kg, kontrol grubunda $75,00\pm 14,65$ şeklindeydi. Hasta grubunda VKİ ortalamadeğeri $26,39\pm 4,29$ kg/ m², kontrol grubunda $26,38\pm 4,75$ kg/ m² olarak saptandı. İstatistiksel olarak boy,kilo,VKİ açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,458,p=0,592,p=0,987$).

Hasta grubumuzun %31,3'ü($n=20$) ilkokul,%7,8'i ($n=5$)ortaokul,%37,5($n=24$) lise,%23,4'ü($n=15$)üniversite mezunuydu. Kontrol grubunun %9,1($n=5$)ilkokul,%14,5($n=8$) ortaokul,%32,7($n=18$) lise,%43,6($n=24$) üniversite mezunuydu. Her iki grupta da okuma-yazma bilmeyen yoktu($n=0$). Hastaların demografik verileri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Behçet Hastası ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

	Hasta (n=64)	Kontrol (n=55)	P
VKİ (kg/m²) (Ort±SS)	26,39±4,29	26,38±4,75	0,987*
Boy (cm) (Ort±SS)	166,95±9,12	168,18±9,81	0,458*
Kilo (kg) (Ort±SS)	73,74±13,62	75,00±14,65	0,592*
Yaş (median (IQR))	41(34-49)	33(29-48)	0,146**
Cinsiyet(%)			0,745***
Kadın, n,(%)	33(51,6)	30(54,5)	
Erkek, n, (%)	31(48,4)	25(45,5)	
Eğitim durumu(%)			0,06***
Okuma yazma bilmiyor (%)	0(0)	0(0)	
İlkokul (%)	20(31,3)	5(9,1)	
Ortaokul (%)	5(7,8)	8(14,5)	
Lise (%)	24(37,5)	18(32,7)	
Üniversite (%)	15(23,4)	24(43,6)	

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, *Student t-testi, **Mann Whitney U ***Ki-Kare

Hasta grubunda sigara kullanma oranı %54,7 (n=35) , kontrol grubunda sigara kullanma oranı %45,5 (n=25) idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(p=0,315). Hasta grubunda alkol kullanımı oranı %14,1 (n=9) ve kontrol grubunda%16,4 (n=9) olarak mevcuttu.Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p=0,727).

Hasta grubunda %32,8(n=21)oranında ek hastalık ,kontrol grubunda ise %21,8(n=12)oranında ek hastalık eşlik ediyordu.İstatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(p=0,182).

Hasta grubunda %17,2(n=11) oranında konstitüsyonel semtom eşlik ederken, kontrol grubunda %7,3(n=4)oranında konstitüsyonel semptom eşlik ediyordu.İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(p=0,178).Diğer demografik özellikler Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Diğer Demografik Özellikler

	Hasta (n=64)	Kontrol (n=55)	P
Sigara			0,315*
Yok (%)	29(45,3)	30(54,5)	
Var (%)	35(54,7)	25(45,5)	
Alkol			0,727*
Yok (%)	55(85,9)	46(83,6)	
Var (%)	9(14,1)	9(16,4)	
Ek hastalık			0,182*
Yok (%)	43(67,2)	43(78,2)	
Var (%)	21(32,8)	12(21,8)	
Konstitusyonel semptom			0,178*
Yok(%)	53(82,8)	51(92,7)	
Var(%)	11(17,2)	4(7,3)	

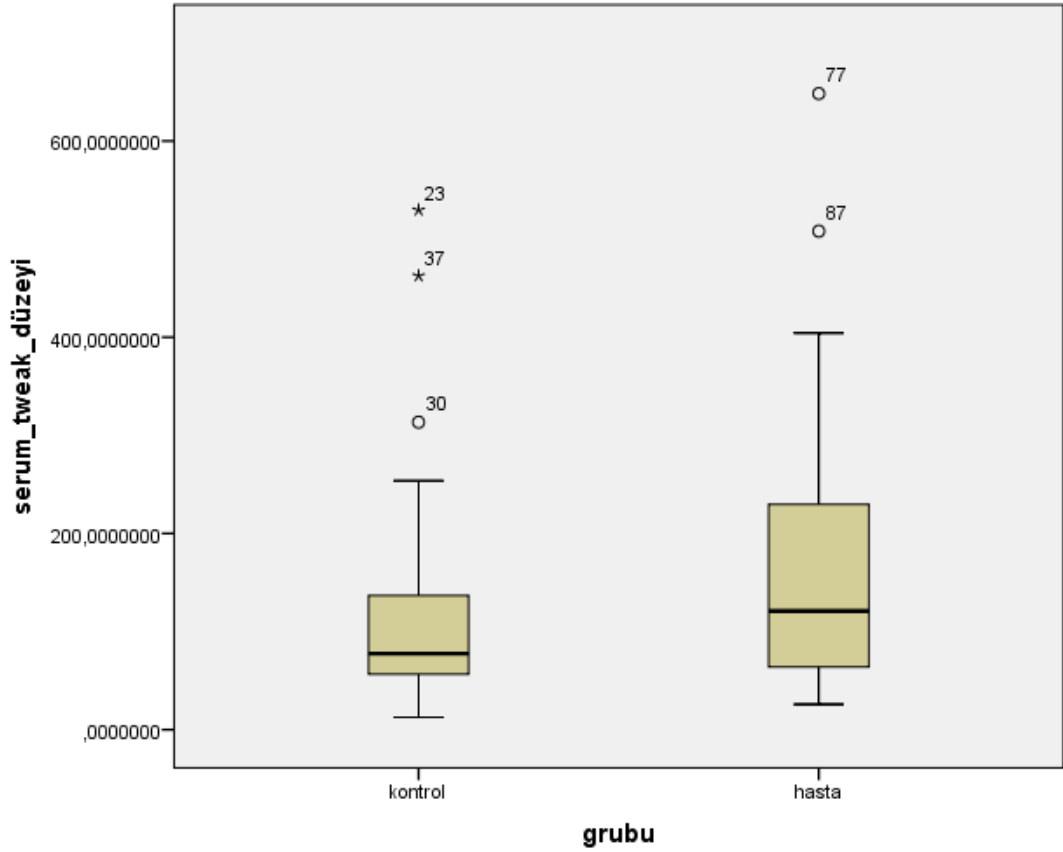
*Ki-Kare Testi

Hasta ve kontrol grubunun hemoglobin düzeyi incelendiğinde hasta grubunun hemoglobin ortalama değeri $14,05 \pm 1,50$ olup kontrol grubunun hemoglobin ortalama değeri $14,09 \pm 1,51$ idi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,872$).

Hasta grubunun kreatinin ortalama değeri $0,82 \pm 0,15$ olup kontrol grubunun kreatinin ortalama değeri $0,79 \pm 0,15$ olarak sonuçlandı. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,242$). Her iki grubun böbrek fonksiyon değerleri normal aralıklarda idi.

Hasta grubunun CRP median(IQR) değeri $3,2(1,3-8,07)$ ve kontrol grubunun median(IQR) CRP değeri $1,7(0,5-4,9)$ olarak saptandı. Hasta grubunda ölçülen CRP değeri kontrol grubundan daha yüksek saptandı ($p=0,009$).

Gruplar arasında serum Tweak Protein düzeyleri değerlendirildiğinde hasta grubunda median(IQR) Tweak proteini düzeyi $120,95(63,66-230,26)$ olup kontrol grubunda median(IQR) Tweak Protein düzeyi $77,59(55,49-144,25)$ olarak saptandı. Hasta grubunun serum Tweak protein düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,011$). Serum TWEAK protein düzeyinin hasta ve kontrol gruplarındaki Box Plot dağılımı şekil 2 de gösterilmiştir.



Şekil 2. Serum TWEAK protein düzeyinin hasta ve kontrol gruplarındaki Box Plot dağılımı

Behçet hastalarının Nötrofil/lenfosit oranı median(IQR) değeri 2,11(1,68-2,68) olup kontrol grubunun Nötrofil/lenfosit oranı median(IQR) değeri 1,75(1,42-2,19) olup hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı($p=0,004$).

Behçet hastalarının Nötrofil/platelet oranı median(IQR) değeri 0,017(0,014-0,023),kontrol grubunun Nötrofil/platelet oranı median(IQR) değeri 0,014(0,01-0,017) olup hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı($p=0,001$).Diğer parametrelerden AST,ALT,Hemoglobin,Platelet,Kreatinin ve ESH arasında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı(sırasıyla; $p=0,493$, $p=0,512$, $p=0,872$, $p=0,746$, $p=0,242$, $p=0,723$).Behçet hastası ve kontrol grubunun laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo 5 de gösterilmiştir.

Tablo 5. Gruplar arasında laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=64)	Kontrol (n=55)	P
Hemoglobin g/dL (Ort±SS)	14,05±1,50	14,09±1,51	0,872*
Kreatininmg/dL (Ort±SS)	0,82±0,15	0,79±0,15	0,242*
Pltx10⁹/L(Ort±SS)	255,78±46,09	252,58±61,06	0,746*
Wbcx10⁹/L(median (IQR))	7,34 (6,27-9,43)	6,27 (5,06-7,14)	<0,001**
Neu/Leu% (median (IQR))	2,11 (1,68-2,68)	1,75 (1,42-2,19)	0,004**
Neu/Plt % (median (IQR))	0,017 (0,014-0,023)	0,014 (0,01-0,017)	0,001**
ALT U/L (median (IQR))	24 (17-35)	21 (15-33)	0,512**
AST U/L (median (IQR))	17 (14-24)	19 (14-26)	0,493**
CRPmg/L (median (IQR))	3,2 (1,3-8,07)	1,7 (0,5-4,9)	0,009**
ESH (median (IQR))	7 (5-17,75)	7 (6-15)	0,723**
TWEAK Protein pg/mL(median(IQR))	120,95(63,66-230,26)	77,59(55,49-144,25)	0,011**

SS: Standart sapma, IQR: Aralık ve çeyrekler arası aralık, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP: C reaktif protein, *Student t-testi,**Mann Whitney U

Çalışmaya katılan hastaların %7,8(n=5) Hla-b51 pozitif,%12,5 (n=8) negatif, %79,7(n=51) hastada sonuç bilinmiyordu. Hastaların %51,6 (n=33)Paterji testi pozitif olup,%35,9 (n=23) hastada paterji testi negatifti ve %12,5(n=8) hastada paterji sonucu bilinmiyordu.

BDCAF(Behçet Hastalığı Güncel Aktivite Formu) skoru median(IQR) değeri 4(2-5) olup, BSAS (Behçet Sendromu Aktivite Skalası) skoru median(IQR)değeri 23,5(12-43,25) olarak değerlendirildi.

Çalışmaya katılan hasta grubunun %76,6 sı (n=49) kolşisin kullanıyordu. Hastaların %37,5(n=24) Azatiyoprin kullanıyordu. Biyolojik ajan kullanan hasta sayısı %15,6 (n=10)idi. Hasta grubunun klinik özellikleri Tablo 6 da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hasta grubunun klinik özellikleri

Hasta(n=64)	
Hla-B51	
Bilinmiyor(%)	51(79,7)
Negatif(%)	8(12,5)
Pozitif(%)	5(7,8)
Paterji Testi	
Bilinmiyor(%)	8(12,5)
Negatif(%)	23(35,9)
Pozitif(%)	33(51,6)
Kolşisin(%)	49(76,6)
Azatiyoprin(%)	24(37,5)
Biyolojik Ajan(%)	10(15,6)
BDCAF(median (IQR))	4(2-5)
BSAS(median (IQR))	23,5(12-43,25)

BDCAF: Behçet Hastalığı Güncel Aktivite Formu, BSAS: Behçet Sendromu aktivite Skalası, IQR: Aralık ve çeyrekler arası aralık

Çalışmamızda bütün hastalarda oral aft mevcuttu. Hiçbir hastada Gastrointestinal sistem tutulumu yoktu. Hastaların %32,8(n=21) üveit,%46,9(n=30) vasküler tutulum mevcuttu.Tüm hasta grubunda %79,7(n=51)hastada papülopüstüler lezyon, %81,3 (n=52) hastada genital ülser,%64,1(n=41) hastada eritema nodozum,%12,5(n=8) hastada artrit,%25(n=16) hastada Dvt,%7,8(n=5) hastada tromboflebit,%7,8(n=5) hastada PTE, %4,7(n=3) oranında arteriyel anevrizma, %14,1(n=7) santral sinir sistemi tutulumu mevcuttu. Behçet hastaları tutulum tiplerinin dağılımıTablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Behçet Hastalarının Tutulum Tiplerinin Dağılımı

	Hasta (n=64)
Mukokutanöz Tutulum, n(%)	64 (%100)
Vasküler Tutulum, n(%)	30 (46,9)
Üveit, n(%)	21 (32,8)
Oral aft, n(%)	64 (100)
Genital Ülser, n(%)	52 (81,3)
Papülopüstüler Lezyon, n(%)	51 (79,7)
Artrit, n(%)	8 (12,5)
Eritema nodozum, n(%)	41 (64,1)
Derin ven Trombozu, n(%)	16 (25)
Tromboflebit, n(%)	5 (7,8)
Pulmoner Tromboemboli, n(%)	5 (7,8)
Arteriyel anevrizma, n(%)	3 (4,7)
Sss tutulumu, n(%)	7 (14,1)

SSS: Santral Sinir Sistemi

Üveiti olan hastalarda Tweak median(IQR) değeri 120,34(33,08-297,44) olup, üveiti olmayan hastalarda bakılan Tweak median(IQR) değeri 121,57(25,76-648,29) olup anlamlı farklılık saptanmamıştır(p=0,858).Vasküler tutulumu olan hastalarda bakılan Tweak düzeyi median(IQR) değeri 121,37(38,11-508,14),vasküler tutulum olmayan hastalarda bakılan Tweak düzeyi median(IQR) değeri 108,90(25,76-648,29) olup anlamlı farklılık saptanmadı(P=0,682).Üveit ve vasküler tutulumu göre Tweak protein düzeyi değerlendirilmesi Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Üveit ve vasküler tutulum varlığına göre Tweak protein düzeyi değerlendirilmesi

	Tweak düzeyi	P
Üveit		0,858*
Var (Median(IQR))	120,34 (33,08-297,44)	
Yok (Median(IQR))	121,57 (25,76-648,29)	
Vasküler Tutulum		0,682*
Var (Median(IQR))	121,37 (38,11-508,14)	
Yok (Median(IQR))	108,90 (25,76-648,29)	

*Man-whitney u, IQR: Aralık ve çeyrekler arası aralık

Çalışmada serum Tweak protein düzeyleri ile diğer bazı demografik veriler ve hastalık tutulum tipleri arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere Spearman korelasyon analizi yapıldı. Korelasyon analizinde serum Tweak seviyesi ile yaş arasında pozitif korelasyon görüldü.($r=0,570$, $p=0,00$).

Serum Tweak proteini ile cinsiyet arasında korelasyon saptanmadı($r=0,095$, $p=0,305$).Alkol kullanımı ile Tweak arasında negatif korelasyon saptandı($r=0,187$, $p=0,042$).Sigara kullanımı ile üveit arasında pozitif korelasyon saptanmıştır($r=0,294$, $p=0,018$).

Hastalık tutulum tipleri ile Tweak arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde eritema nodosum,artrit,vasküler tutulum, üveit, santral sinir sistemi tutulumuyla serum TWEAK proteini arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.(sırayla $r=0,027$, $p=0,830$; $r=0,093$, $p=0,463$; $r=0,160$, $p=0,082$; $r=0,135$, $p=0,142$; $r=0,079$, $p=0,535$). Bazı demografik veriler ve behçet hastalığı tutulum tipleriyleTweak proteini arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Bazı demografik veriler ve behçet hastalığı tutulum tipleriyleTweak proteini arasındaki korelasyon analizi sonuçları

r(p)	Cinsiyet	Yaş	Sigara	Alkol	Vki	Eritema Nodosum	Artrit	Sss tutulumu	Vasküler	Üveit	TWEAK
Cinsiyet	1,0 (.)	-0,039 (0,678)	0,408** (0,000)	0,213* (0,020)	-0,084 (0,362)	0,009 (0,943)	0,012 (0,926)	-0,032 (0,80)	0,155 (0,222)	0,122 (0,338)	-0,095 (0,305)
Yaş	-	1,0 (.)	0,303** (0,001)	-0,203* (0,027)	0,311** (0,001)	0,052 (0,687)	0,054 (0,675)	-0,042 (0,744)	0,023 (0,859)	-0,013 (0,920)	0,570** (0,000)
Sigara			1,0 (.)	0,102 (0,271)	0,043 (0,644)	0,143 (0,261)	-0,024 (0,849)	0,033 (0,794)	0,190 (0,133)	0,294* (0,018)	0,129 (0,161)
Alkol				1,0 (.)	-0,147 (0,111)	-0,165 (0,192)	-0,017 (0,894)	-0,034 (0,788)	-0,020 (0,877)	0,10 (0,431)	-0,187* (0,042)
Vki					1,0 (.)	0,294* (0,018)	0,179 (0,157)	-0,071 (0,579)	-0,051 (0,690)	-0,114 (0,368)	0,124 (0,181)
Eritema Nodosum						1,0 (.)	0,086 (0,489)	-0,072 (0,573)	0,116 (0,360)	0,177 (0,163)	0,027 (0,830)
Artrit							1,0 (.)	-0,153 (0,228)	0,213 (0,091)	-0,063 (0,622)	0,093 (0,463)
Sss tutulumu								1,0 (.)	0,341** (0,006)	0,10 (0,431)	-0,079 (0,535)
Vasküler									1,0 (.)	0,239** (0,009)	0,160 (0,082)
Üveit										1,0 (.)	0,135 (0,142)

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, r:Spearman Korelasyon Katsayısı, SSS: Santral sinir sistemi, VKİ: Vücut kitle indeksi

Diğer laboratuvar parametreleriyle yapılan korelasyon analizinde ESR ile SerumTWEAK düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. ($r=0,212, p=0,021$).

BDCAF skoru ve BSAS skoru arasında pozitif korelasyon mevcut olup ($r=0,652, p=0,00$), BDCAF ile Tweak arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($r=0,240, p=0,056$). BSAS ile Tweak proteini arasında negatif korelasyon saptanmıştır. ($r=0,338 p=0,006$). Diğer parametrelerden ALT, AST, Nötrofil/Platelet, Nötrofil/Lenfosit, Wbc ile TWEAK protein düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (sırasıyla; $r=0,059, p=0,526; r=0,031, p=0,736; r=0,089, p=0,336; r=0,036, p=0,694; r=0,016, p=0,863$). Diğer laboratuvar parametrelerinin Tweak proteini ile arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo 10'da gösterilmiştir.

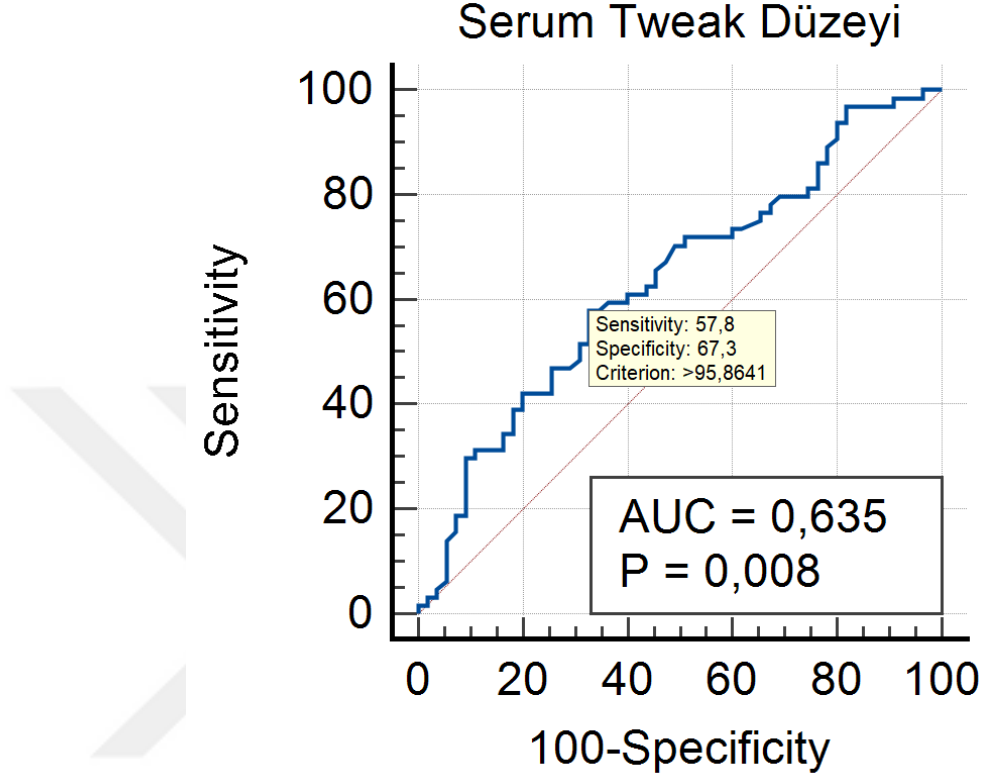
Tablo 10. Diğer laboratuvar parametrelerinin Tweak proteini ile arasındaki korelasyon analizi sonuçları

<i>r(p)</i>	Ast	Alt	Wbc	Neu/lym	Neu/plt	CRP	ESH	BDCAF	BSAS	TWEAK
AST	1.0 (.)	0,703** (0,000)	-0,113 (0,220)	-0,380** (0,000)	-0,181* (0,048)	-0,095 (0,303)	-0,064 (0,490)	-0,026 (0,838)	-0,085 (0,505)	-0,031 (0,736)
ALT		1.0 (.)	0,007 (0,937)	-0,232* (0,011)	-0,151 (0,102)	-0,015 (0,871)	-0,107 (0,245)	-0,002 (0,988)	-0,105 (0,409)	-0,059 (0,526)
WBC			1.0 (.)	0,489** (0,000)	0,728** (0,000)	0,312** (0,001)	-0,048 (0,602)	0,038 (0,763)	0,144 (0,256)	-0,016 (0,863)
Neu/Lym				1.0 (.)	0,656** (0,000)	0,211* (0,021)	-0,031 (0,741)	-0,087 (0,496)	-0,116 (0,360)	0,036 (0,694)
Neu/Plt					1.0 (.)	-0,234* (0,011)	-0,110 (0,232)	-0,054 (0,671)	0,031 (0,808)	0,089 (0,336)
CRP						1.0 (.)	0,471** (0,000)	0,185 (0,144)	0,211 (0,094)	0,032 (0,726)
ESH							1.0 (.)	0,172 (0,175)	0,210 (0,095)	0,212* (0,021)
BDCAF								1.0 (.)	0,652** (0,000)	-0,240 (0,056)
BSAS									1.0 (.)	-0,338** (0,006)

* $p<0,05$ ** $p<0,001$, r: Spearman Korelasyon Katsayısı, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C reaktif protein

TWEAK proteini düzeyinin hasta ve kontrol gruplarını ayırma gücünü ölçmek için Receiver Operating Curve Analizi yapıldı. TWEAK protein düzeyinin ayırma başarısının istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. ($p=0,008$). Eğrinin altındaki alan EAA=0,635(%95 CI,0,542-0,721) kesim değeri 95,86 dir. Bu modele göre Behçet

hastalarında TWEAK protein düzeyinin sensitivitesi %57,8,spesifitesi %67,3 olarak bulunmuştur.Serum TWEAK protein düzeyinin hasta ve kontrol grubundaki ayırımındaki tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi Şekil 2 de verilmiştir.



Şekil 3. Serum TWEAK protein düzeyinin hasta ve kontrol gruplarının ayırımındaki tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Behçet hastalığı multisistemik tutulum yapabilen etyolojisinde genetik, otoimmün, immünolojik, enfeksiyöz anormallikler gibi birçok faktörün etkisi olduğu bilinmekle beraber etyolojisi ve patogenezi hala tam olarak aydınlatılmamış ataklar ve remisyonlarla seyreden bir hastalıktır.

TWEAK, TNF grubunun bir üyesi olup ve bu aileye özgü nitelikleri taşıyan proinflamatuvar çok işlevli bir sitokin olup RA, SLE, sistemik skleroz (SSc) ve multiple skleroz (MS) gibi birçok otoinflamatuvar hastalığın oluşum mekanizmasının regülasyonunda görev aldığı saptanmış bir proteindir[11-13]. Yapılan çalışmalarda, serum TWEAK düzeyi RA, SLE ve SSc'da sağlıklılara göre yüksek bulunmuştur [139-141].BH da otoinflamatuvar karakterde bir hastalık olup daha önce literatürde serum TWEAK düzeyleri ile hastalık ilişkisinin incelendiği bir çalışmaya rastlayamadık. Çalışmamızda, Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun serum TWEAK düzeylerini karşılaştırdık. Behçet hastalarında serum TWEAK düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık(p=0,011).

Behçet hastalığının özellikle 3 ve 4.dekatlarda sık görüldüğü bilinmektedir[142].Bizim çalışmamızda Behçet grubunda medyan yaş 41,5(18-64)idi. Yaş aralığı literatür verilerine benzer aralıktaydı.

Tursen ve arkadaşları tarafından Türkiye'deki yapılan bir çalışma ile 1,03(E/K) ile Behçet hastalığının kadınları ve erkekleri eşit olarak etkilediği görülmüştür[101]. Davatchi ve ark. tarafından yapılan çalışmada 1.26 (E/K) ile erkek hastaların kadın hastalardan hafif daha fazla olduğu saptanmıştır[143].Yaptığımız çalışmada hasta grubunda kadın cinsiyet oranı %51,6, erkek cinsiyet oranı %48,4 idi. Erkek/Kadın cinsiyet oranı 0,93 şeklindeydi. Çalışmamızda az miktarda da olsa kadın baskınlığı mevcuttu.Bu durum dahil edilen hasta sayısının az olması ve kesitsel bir çalışma olmasıyla ilişkili olabileceği şeklinde değerlendirildi.

Behçet hastalığında görülen tekrarlayan oral ülserleri sigaranın azaltıcı etkisi birçok olgu sunumu ve bir çalışma ile bildirilmiştir[62].Daha önce Türkiye'de yapılan bir çalışmada sigara içenlerde sigara içmeyenler göre daha az tekrarlayan oral ülser olduğu görüldü (P=0,017).Sigara içiminin BH' nda oluşan TOÜ' leri azaltan etkisi

mevcuttur. Bu etkinin mekanizması ve sebebi bilinmemektedir. Yaptığımız çalışmada hasta grubunda sigara kullanma oranı %54,7, kontrol grubunda ise %45,5 idi. Sigara kullanımıyla eritema nodozum, vasküler tutulum, SSS tutulumu ve artrit arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi ancak sigara kullanımıyla üveit arasında pozitif korelasyon saptandı(p=0,018).Türkiye'de 2017 yılında yapılan bir çalışmada sigara içen kişilerde üveit görülme miktarı içmeyen kişilere oranla anlamlı düzeyde yüksek saptanmış olup bizim çalışmamızı da destekler nitelikteydi(p=0,004) [144].

Rekürren oral ülserler ;hastaların neredeyse tümünde görülmektedir ve hastalığın en çok görülen başlangıç belirtisidir. Çoğu behçet hastasında bulunmasına rağmen, hiç oral aftı olmadan hastalığın diğer belirtilerinin görüldüğü olgular da mevcuttur[145]. Bang ve arkadaşları tekrarlayan aftöz stomatitli 67 hastayı gözlemiş ve bu hastaların %52.2'sinde (n=35) yaklaşık 7.7 yıl sonra BH bulguları görüldüğünü saptamışlardır.Bizim çalışmamızda hastaların hepsinde oral aft mevcuttu[146].

Hastaların yaklaşık %74-97'sinde genital ülser görülmektedir[147].Oral ülserlere göre daha seyrek tekrarlar ancak daha ağrılı ve skar bırakarak iyileşme eğilimindedir. Türsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada genital ülser görülme oranı %88,1; kadınlarda %91 erkeklerde %85,6 olarak bulunmuştur [101]. Bizim çalışmamızda hastaların %81,3 oranında genital ülser mevcuttu.

Sıklıkla tanı anından sonraki ilk beş yıl içerisinde gelişen oküler tutulum ciddi morbidite ve mortalite nedeni olup körlüğe kadar gidebilmektedir. Behçet hastalarının %40-70 oranında görülmekte[148] olup bizim çalışmamızda % 32,8 hastada üveit mevcuttu. Literatüre göre bizim çalışmamızda daha az oranda üveit olması hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Sarıca ve arkadaşları 2319 hastada yaptığı çalışmada %14,3 oranında vasküler tutulum olduğunu (332 hasta) ve bunların %65'inin yüzeysel ven trombozu , % 42,4'ünün derin ven trombozu, % 22'sinin arter tutulumu olduğunu ve erkek hastalarda daha çok vasküler tutulum görüldüğünü bildirmişlerdir[149].Bizim çalışmamızda % 46,9'unda vasküler tutulum; vasküler tutulum içerisinde %25 oranında DVT,%7,8 oranında tromboflebit,%7,8 oranında PTE,%4,7 oranında arteriyel anevrizma mevcuttu. Koç ve ark. nin çalışması venöz sistem tutulumunun

%88 ana tutulum alanı olduğuna işaret etmekte[150].Bizim çalışmamızda vasküler tutulumun %73 'ü venöz tutulum,%27 si arteriyel tutulum olarak saptandı.

Nörolojik tutulum prevalansı düşük olup mortalite ve morbiditeyi artırması açısından çok önemlidir. Hastalarının %5-10'unda tanıdan sonraki 5 yıl içerisinde santral sinir sistemi tutulumu gelişebildiği gösterilmiştir[20].Sıklıkla parankimal tutulumla prezente olmaktadır. Genellikle genç erkekler etkilenir. Bizim çalışmamızda %14,7 oranında SSS tutulumu mevcuttu.

Gastrointestinal tutulum prevalansı Japonya ve Kore'de %15-45 iken ülkemizde % 0–5 oranında gözlenmiştir[103, 104]. Çalışmamızda gastrointestinal tutulum hiç yoktu.Bunun nedeni olarak toplumumuzda gastrointestinal tutulumun az sıklıkta görülmesi olduğu düşünüldü. Hastalık tutulum tipleri ile TWEAK düzeyi arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde eritema nodosum, vasküler tutulum, üveit, santral sinir sistemi tutulumuyla serum Tweak proteiniarasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. (r=0,027,p=0,830;r=0,093,p=0,463;r=0,160,p=0,082;r=0,135,p=0,142;r=0,079,p=0,535)

Hastalığa eğilimi artıran genetik faktörlerden en önemlilerinden birisi HLA-B51 olup Salmaninejad ve ark.yaptığı çalışma ile BH'de %50-80 sıklığında saptanmıştır [43].Soylu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HLA-B51 varlığı %45,7 oranında bulunmuştur[151].Bizim çalışmamızda ise HLA-B51 sıklığı %7,8 olarak literatüre göre daha düşük oranda gözlenmesinin nedeni olarak genetik sonucu olan hasta sayısının az olmasıyla ilişkili düşünüldü.

Blobner tarafından ilk kez tanımlanan paterji testi Behçet hastalığı olan bazı hastalarda intradermal prick ile indüklenen eritem, papül veya püstül ilişkili cilt aşırı reaksiyonudur ve hastalığın tanısında kullanılan minör kriterlerden biridir [152]. Irksal farklılıklar gösteren testin pozitiflik oranı literatürde Türk behçet hastaları için %50-80 olarak bildirilmiştir[153].Bizim çalışmamızda hastaların %51,6 'sında (n=33) Paterji testi pozitif olup çalışmamızdaki hastalardaki paterji test pozitiflik oranı literatürdeki verilerle uyumlu orandaydı.

İnflamasyon ve ateroskleroz gelişiminde rol oynayan multifonksiyonel bir sitokin olan TWEAK birçok hastalığın patogenezinde görev almaktadır.Ancak normal

popülasyonda serum düzeyi referans aralığı henüz net olarak belirlenemediği için hastalık aktivasyonu ve organ tutulumu göre değişiklikler gösterdiği için henüz tanı testi olarak kullanımının uygun olmadığı görüşü mevcuttur. TWEAK yolağının RA, sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz ve multiple skleroz gibi çeşitli otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıklardaki rolü yapılan çalışmalarla ortaya konmuş ve hastalık aktivitesi ile serumda artışı gösterilmiştir [11, 140, 154]. SLE hastalarında yapılan çalışmalardan; Schwartz ve ark. 2009'da yayınladıkları çalışmada idrar TWEAK düzeylerinin aktif LN'yi ayırmada başarılı olduğunu göstermiş [140]. 2011'de El-Shehaby ve ark. idrar TWEAK düzeyi için benzer sonuçlara ulaşmıştır [155]. 2016'da Choe ve ark. da yaptığı çalışmada TWEAK'in serum seviyelerinin LN'ni ayırmada önem arz ettiği görülmüştür. Serum ve idrar TWEAK düzeylerinin aktif SLE hastalarını inaktiflerden ve aktif LN alt grubunun inaktif LN alt grubundan ayırt edilmesinde tanısal değerinin yüksek olduğu gösterilmiştir [140, 155]. Dharmapatni ve ark. RA hastalarında yaptığı çalışmada hem TWEAK hem de Fn14 düzeyinin sinoviyal doku hücre kültüründe kontrol gruplarına göre oldukça yüksek olduğu ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi olduğunu saptamıştır [9, 156]. Park ve arkadaşları, RA hastalarında serum örneklerinde de TWEAK düzeylerinin kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğunu saptamış ve bunun hastalık aktivitesi ile doğru orantılı olduğunu ortaya koymuşlardır. Aynı çalışmada TNF alfa blokeri (etanercept) tedavisinin 12. haftasında serum TWEAK düzeyinin belirgin düşüş gösterdiği saptanmıştır [14]. Skleroderma hastalarında yapılan bir çalışmada da serum TWEAK düzeylerinin pulmoner fibroz gelişen grupta düştüğü gösterilmiştir [16].

Çalışmamızda yaptığımız korelasyon analizinde TWEAK ile yaş arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,00$). Bir çalışmada TWEAK-Fn14'ün iskelet kası üzerindeki yaşla ilişkili yol açtığı patolojik değişiklikler araştırılmış olup TWEAK-Fn14 sinyal yolağının inflamatuvar ve proteolitik sistem aktivasyonu yoluyla yaşla ilişkili kas atrofisine ve fibroze katkı sağladığı saptanmıştır [157]. Çalışmamızdaki kısıtlılıklar değerlendirildiğinde, çalışmamızda saptanan yaş ile TWEAK düzeyi arasında saptadığımız pozitif korelasyona dair düşüncemiz, bu korelasyonun yaş ilerlemesine sekonder olabileceği ve yalnızca Behçet hastalığı ilişkili olmayabileceği yönündeydi.

BH'da aktivite belirteci olarak akut faz proteinleri, immunglobulin, kompleman düzeyleri, otoantikolar, lenfositler, yüzey belirteçleri ve sitokinler kullanılmasına rağmen hastalığın aktivasyonu ile ilişkili özgül bir belirteç bulunmamaktadır[115].Uzkeser ve arkadaşları, Behçet hastalarında ESR değerlerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğunu ($p = 0,032$), CRP seviyelerinde ise anlamlı bir fark olmadığını saptamıştır [158]. Ayrıca Aksoy ve ark. CRP, ESH ve RDW'nin Behçet hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ($p < 0.05$) ek olarak aktif Behçet hastalarını inaktif Behçet hastalarından ayırt etmede kullanışlı bir belirteç olabileceklerini belirtmiştir[5].ESR ve CRP seviyelerinin hastalık aktivitesiyle ilişkisini inceleyen birden fazla çalışmada, ESR ve CRP artışının eritema nodosum, tromboflebit ve artrit ile ilişkili olduğu, öte yandan mukokütanöz bulgularla belirgin korelasyon göstermediği bildirilmiştir[83, 159].Çalışmamızda yaptığımız korelasyon analizinde TWEAK düzeyi ve ESR arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($p=0,021$).CRP, Nötrofil/Lenfosit oranı, Nötrofil/platelet oranı sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı($p=0,009$; $p=0,004$; $p=0,001$). Ancak TWEAK düzeyi ile CRP, Nötrofil/Lenfosit oranı, Nötrofil/platelet oranı arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi.

BDCAF BH'nda hastalık aktivitesini belirlemek amacı ile geliştirilmiş olan ilk ölçektir[160].Hamuryudan ve ark. tarafından Türkçe'ye çevrilmiştir[161].Sadece klinik bulguların değerlendirilmesinden oluşur. Doktorun ve hastanın algısını içeren kompozit bir ölçektir. BSAS ölçeğinde son dört hafta içerisindeki oral ve genital ülserleri, cilt lezyonlarını ve sayısını ve hastalık aktivasyonu ile ilgili olabilecek çeşitli semptomları içerir.Skorun yükselmesi, hasta tarafından algılanan hastalık aktivitesinin yüksek olduğunu gösterir.BSAS skorunun BDCAF ile anlamlı korelasyonu gösterilmiştir[162].Çalışmamızda BDCAF skoru ve TWEAK düzeyi arasında korelasyon saptanmadı. BSAS skoru ve TWEAK arasında negatif korelasyon saptanmış olup çalışmadaki hasta sayısının kısıtlı olması ile alakalı olabileceği düşünülmüştür.

TWEAK proteini düzeyinin hasta ve kontrol gruplarını ayırma gücünü ölçmek için Receiver Operating Curve Analizi yapıldı. TWEAK protein düzeyinin ayırma başarısının istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. ($p=0,008$).Eğrinin altındaki alan

EAA=0,635(%95 CI,0,542-0,721) kesim değeri 95,86 dir. Bu modele göre Behçet hastalarında TWEAK protein düzeyinin sensitivitesi %57,8,spesifitesi %67,3 olarak bulunmuştur.



6. SONUÇ

1. Çalışmamızda Behçet hastalarında serum TWEAK protein düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı.
2. TWEAK düzeyi ile yaş ve ESH arasında pozitif korelasyon saptandı.
3. BDCAF ve TWEAK düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmaması hastalık aktivitesiyle ilişkisine dair olumlu sonuçlar göstermemiştir.
4. BSAS aktivite skoru ile TWEAK düzeyi arasında negatif korelasyon görülmüş olup hastalık aktivitesiyle ilişki göstermediğini düşündürebilir.
5. Sigara içimi ile üveit arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. Buna yönelik ileride daha kapsamlı çalışmalar yapılabilir.
6. Behçet hastalığı tutulum tipleri ile TWEAK düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır.
7. TWEAK düzeyinin behçet hastalarını sağlıklı kontrol grubundan ayırmada istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanması serum TWEAK proteinin Behçet hastalığında bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesine dair görüşümüzü destekler niteliktedir. Dolayısıyla yaptığımız bu çalışmanın ileride yapılabilecek daha kapsamlı çalışmalarla desteklenerek ve geliştirilerek literatüre olumlu katkılar sağlayabileceğini öngörmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Yurdakul, S., V. Hamuryudan, and H. Yazici, Behçet syndrome. *Current opinion in rheumatology*, 2004. 16(1): p. 38-42.
2. Zhou, Z., et al., Cytokines and Behcet's disease. *Autoimmunity reviews*, 2012. 11(10): p. 699-704.
3. Türsen, Ü., *Activation markers in Behcet disease*. 2009.
4. Walsh, S., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer*. *Journal of surgical oncology*, 2005. 91(3): p. 181-184.
5. Aksoy, Ş.N., et al., *Association between red blood cell distribution width and disease activity in patients with Behçet's disease*. *Journal of International Medical Research*, 2015. 43(6): p. 765-773.
6. Chicheportiche, Y., et al., *TWEAK, a new secreted ligand in the tumor necrosis factor family that weakly induces apoptosis*. *Journal of Biological Chemistry*, 1997. 272(51): p. 32401-32410.
7. Winkles, J.A., *The TWEAK–Fn14 cytokine–receptor axis: discovery, biology and therapeutic targeting*. *Nature reviews Drug discovery*, 2008. 7(5): p. 411-425.
8. Desplat-Jégo, S., et al., *TWEAK is expressed at the cell surface of monocytes during multiple sclerosis*. *Journal of Leucocyte Biology*, 2009. 85(1): p. 132-135.
9. Dharmapatni, A.A., et al., *TWEAK and Fn14 expression in the pathogenesis of joint inflammation and bone erosion in rheumatoid arthritis*. *Arthritis research & therapy*, 2011. 13: p. 1-10.
10. Schwartz, N., et al., *Urinary TWEAK and the activity of lupus nephritis*. *Journal of autoimmunity*, 2006. 27(4): p. 242-250.
11. Bertin, D., D. Stephan, and S. Desplat-Jégo, *Is TWEAK a biomarker for autoimmune/chronic inflammatory diseases?* *Frontiers in Immunology*, 2013. 4: p. 73600.
12. Burkly, L.C., et al., *TWEAKing tissue remodeling by a multifunctional cytokine: role of TWEAK/Fn14 pathway in health and disease*. *Cytokine*, 2007. 40(1): p. 1-16.

13. Wisniacki, N., et al., *Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of anti-TWEAK monoclonal antibody in patients with rheumatoid arthritis*. *Clinical therapeutics*, 2013. **35**(8): p. 1137-1149.
14. Park, M., *Relationship of serum tweak level to cytokine level, disease-activity, and response to anti-TNF treatment in patients with rheumatoid-arthritis (vol 37, pg 173, 2008)*. *SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY*, 2008. **37**(6): p. 492-492.
15. Perper, S.J., et al., *TWEAK is a novel arthritogenic mediator*. *The Journal of Immunology*, 2006. **177**(4): p. 2610-2620.
16. Yanaba, K., et al., *Elevated circulating TWEAK levels in systemic sclerosis: association with lower frequency of pulmonary fibrosis*. *The Journal of Rheumatology*, 2009. **36**(8): p. 1657-1662.
17. Lee, S.-H., et al., *Osteoimmunology: cytokines and the skeletal system*. *BMB reports*, 2008. **41**(7): p. 495.
18. Lorenzo, J., M. Horowitz, and Y. Choi, *Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system*. *Endocrine reviews*, 2008. **29**(4): p. 403-440.
19. Alpsoy, E., B.C. Bozca, and A. Bilgic, *Behçet disease: an update for dermatologists*. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2021. **22**(4): p. 477-502.
20. Mat, M.C., et al., *Behçet's disease as a systemic disease*. *Clinics in dermatology*, 2014. **32**(3): p. 435-442.
21. Dursun, R., et al., *Management of patients with Behcet's disease during the COVID-19 pandemic*. *Dermatologic therapy*, 2020. **33**(6): p. e14063.
22. Evereklioglu, C., *Behçet's disease or Adamantiades-Behçet disease? An evidence-based historical survey*. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2010. **16**(6): p. RA136-42.
23. Saylan, T., et al., *Behçet's disease in the Middle East*. *Clinics in Dermatology*, 1999. **17**(2): p. 209-223.
24. Nieto, I.G. and J.L.C. Alabau, *Immunopathogenesis of behçet disease*. *Current rheumatology reviews*, 2020. **16**(1): p. 12-20.
25. Önder, M. and M. Gürer, *The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors*. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2001. **15**(2): p. 126-136.

26. Alpsy, E., *Behcet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions*. The Journal of dermatology, 2016. **43**(6): p. 620-632.
27. Davatchi, F., et al., *Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis*. Expert review of clinical immunology, 2017. **13**(1): p. 57-65.
28. Akkoç, N., *Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Behçet's disease*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2018. **32**(2): p. 261-270.
29. Zouboulis, C.C. *Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease*. in *Annales de Medecine Interne*. 1999. SPPIF-MASSON SERVICE.
30. Pain, C.E., *Juvenile-onset Behçet's syndrome and mimics*. Clinical Immunology, 2020. **214**: p. 108381.
31. Esatoglu, S., et al., *Behçet's syndrome: providing integrated care*. J Multidiscip Healthc 10: 309–319. 2017.
32. Bonitsis, N.G., et al., *Gender-specific differences in Adamantiades–Behçet's disease manifestations: an analysis of the German registry and meta-analysis of data from the literature*. Rheumatology, 2015. **54**(1): p. 121-133.
33. Daoud, F., et al., *Epidemiological, clinical, and therapeutic characteristics of Behçet's disease: a monocentric study in Tunisia*. Pan African Medical Journal, 2021. **40**(1).
34. Mattioli, I., et al., *Pathogenesis of Behçet's syndrome: genetic, environmental and immunological factors*. Frontiers in medicine, 2021. **8**: p. 713052.
35. Leccese, P. and E. Alpsy, *Behçet's disease: an overview of etiopathogenesis*. Frontiers in immunology, 2019. **10**: p. 426961.
36. Hومان, M., *Pathophysiology of Behcet's disease*. La Revue de medecine interne, 2013. **35**(2): p. 90-96.
37. Takeuchi, M., D.L. Kastner, and E.F. Remmers, *The immunogenetics of Behçet's disease: A comprehensive review*. Journal of autoimmunity, 2015. **64**: p. 137-148.
38. Kaya, T.I., *Genetics of Behçet's disease*. Pathology research international, 2012. **2012**.
39. Ohno, S., et al., *Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease*. Archives of ophthalmology, 1982. **100**(9): p. 1455-1458.

40. Zhou, X. and Y. Deng, *Genetics of Behçet's Disease*, in *Different Aspects of Behçet's Disease*. 2019, IntechOpen.
41. Salmaninejad, A., et al., *Genetics and immunodysfunction underlying Behçet's disease and immunomodulant treatment approaches*. *Journal of immunotoxicology*, 2017. **14**(1): p. 137-151.
42. Gül, A., et al., *Evidence for linkage of the HLA-B locus in Behçet's disease, obtained using the transmission disequilibrium test*. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2001. **44**(1): p. 239-241.
43. de Menthon, M., et al., *HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: A systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies*. *Arthritis Care & Research*, 2009. **61**(10): p. 1287-1296.
44. Maldini, C., et al., *Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behçet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies*. *Rheumatology*, 2012. **51**(5): p. 887-900.
45. Kang, E.H., et al., *Genetic and non-genetic factors affecting the visual outcome of ocular Behçet's disease*. *Human Immunology*, 2013. **74**(10): p. 1363-1367.
46. Guasp, P., et al., *The Behçet's disease-associated variant of the aminopeptidase ERAP1 shapes a low-affinity HLA-B* 51 peptidome by differential subpeptidome processing*. *Journal of Biological Chemistry*, 2017. **292**(23): p. 9680-9689.
47. Giza, M., et al., *Is Behçet's disease a 'class I-opathy'? The role of HLA-B* 51 in the pathogenesis of Behçet's disease*. *Clinical & Experimental Immunology*, 2018. **191**(1): p. 11-18.
48. Mok, J., et al., *Strong Association of MIC-A* 009 of Extracellular Domains and MIC-A* A6 of Transmembrane Domain in Korean Patients with Behçet's Disease*. *Adamantiades-Behçet's Disease*, 2003: p. 221-224.
49. Zhang, J., et al., *Association between functional MICA-TM and Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis*. *Scientific Reports*, 2016. **6**(1): p. 21033.
50. Sabat, R., et al., *Biology of interleukin-10*. *Cytokine & growth factor reviews*, 2010. **21**(5): p. 331-344.

51. Li, X.-F., et al., *Association between Interleukin-10 Gene Polymorphisms and Behçet's Disease Susceptibility: Evidence from a Meta-Analysis*. Journal of Immunology Research, 2020. **2020**.
52. Aridogan, B.C., et al., *Serum levels of IL-4, IL-10, IL-12, IL-13 and IFN-gamma in Behçet's disease*. The Journal of dermatology, 2003. **30**(8): p. 602-607.
53. Belguendouz, H., et al., *Effect of corticotherapy on interleukin-8 and-12 and nitric oxide production during Behçet and idiopathic uveitis*. Journal Français d'Ophtalmologie, 2008. **31**(4): p. 387-395.
54. Chi, W., et al., *Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet patients with active uveitis*. Investigative ophthalmology & visual science, 2008. **49**(7): p. 3058-3064.
55. Imirzalioglu, N., et al., *MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behçet's disease*. Scandinavian journal of rheumatology, 2005. **34**(1): p. 56-58.
56. Bulur, I. and M. Onder, *Behçet disease: new aspects*. Clinics in dermatology, 2017. **35**(5): p. 421-434.
57. Deng, Y., W. Zhu, and X. Zhou, *Immune regulatory genes are major genetic factors to Behçet disease: systematic review*. The open rheumatology journal, 2018. **12**: p. 70.
58. Baskan, E., et al., *Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease*. Clinical and experimental dermatology, 2007. **32**(2): p. 186-190.
59. Mendoza-Pinto, C., et al., *Etiopathogenesis of Behçet's disease*. Autoimmunity reviews, 2010. **9**(4): p. 241-245.
60. Yokota, K., et al., *Characterization of Streptococcus sanguis isolated from patients with Behçet's disease*. Microbiology and immunology, 1995. **39**(9): p. 729-732.
61. Kapsimali, V.D., et al., *Etiopathogenesis of Behçet's disease with emphasison the role of immunological aberrations*. Clinical rheumatology, 2010. **29**: p. 1211-1216.
62. Marshall, S.E., *Behçet's disease*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2004. **18**(3): p. 291-311.
63. Lehner, T., *The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease*. International reviews of immunology, 1997. **14**(1): p. 21-32.

64. Lule, S., et al., *Behcet Disease serum is immunoreactive to neurofilament medium which share common epitopes to bacterial HSP-65, a putative trigger*. Journal of autoimmunity, 2017. **84**: p. 87-96.
65. Neves, F.S. and F. Spiller, *Possible mechanisms of neutrophil activation in Behçet's disease*. International immunopharmacology, 2013. **17**(4): p. 1206-1210.
66. de Chambrun, M.P., et al., *New insights into the pathogenesis of Behcet's disease*. Autoimmunity reviews, 2012. **11**(10): p. 687-698.
67. Hedayatfar, A., *Behçet's disease: autoimmune or autoinflammatory?* Journal of ophthalmic & vision research, 2013. **8**(3): p. 291.
68. Direskeneli, H., *Autoimmunity vs autoinflammation in Behcet's disease: do we oversimplify a complex disorder?* Rheumatology, 2006. **45**(12): p. 1461-1465.
69. La Regina, M., et al., *Behçet's disease as a model of venous thrombosis*. The open cardiovascular medicine journal, 2010. **4**: p. 71.
70. Butta, N.V., et al. *Endothelial dysfunction and altered coagulation as mediators of thromboembolism in Behçet disease*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2015. Thieme Medical Publishers.
71. Alan, S., et al., *Intima-media thickness and arterial distensibility in Behcet's disease*. Angiology, 2004. **55**(4): p. 413-419.
72. Yazici, H., et al., *Behçet syndrome: a contemporary view*. Nature Reviews Rheumatology, 2018. **14**(2): p. 107-119.
73. Ideguchi, H., et al., *Behçet disease: evolution of clinical manifestations*. Medicine, 2011. **90**(2): p. 125-132.
74. Kokturk, A., *Clinical and pathological manifestations with differential diagnosis in Behçet's disease*. Pathology research international, 2012. **2012**.
75. Alpsoy, E., C.C. Zouboulis, and G.E. Ehrlich, *Mucocutaneous lesions of Behcet's disease*. Yonsei medical journal, 2007. **48**(4): p. 573.
76. Nakamura, K., et al., *Mucocutaneous manifestations of Behçet's disease*. Frontiers in Medicine, 2021. **7**: p. 613432.
77. Scherrer, M.A.R., V.B. Rocha, and L.C. Garcia, *Behcet's disease: review with emphasis on dermatological aspects*. Anais brasileiros de dermatologia, 2017. **92**: p. 452-464.

78. Stratigos, A.J., G. Laskaris, and J.D. Stratigos. *Behçet's disease*. in *Seminars in Neurology*. 1992. © 1992 by Thieme Medical Publishers, Inc.
79. Arbesfeld, S.J. and A.K. Kurban, *Behçet's disease: new perspectives on an enigmatic syndrome*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1988. **19**(5): p. 767-779.
80. Boyvat, A., *Mucocutaneous manifestations of Behçet's disease*. 2009.
81. Durusoy, C., et al., *Androgen receptor levels in the sebaceous glands of papulopustular lesions from patients with Behçet's disease and acne vulgaris: a controlled study*. *Advances in Clinical Pathology: the Official Journal of Adriatic Society of Pathology*, 2002. **6**(2): p. 87-93.
82. Demirkesen, C., et al., *Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behçet syndrome*. *American journal of clinical pathology*, 2001. **116**(3): p. 341-346.
83. Melikoglu, M. and Z. Topkarci, *Is there a relation between clinical disease activity and acute phase response in Behçet's disease?* *International journal of dermatology*, 2014. **53**(2): p. 250-254.
84. Seyahi, E. and S. Yurdakul, *Behçet's Syndrome and Thrombosis*. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2011. **3**(1): p. e2011026.
85. Houman, M.H., et al., *Deep vein thrombosis in Behçet's disease*. *Clinical and experimental rheumatology*, 2001. **19**(5; SUPP/24): p. S-48.
86. Assar, S., et al., *The association of pathergy reaction and active clinical presentations of Behçet's disease*. *Reumatologia/Rheumatology*, 2017. **55**(2): p. 79-83.
87. Temiz, S.A., et al., *Histopathological comparison of pathergy positive and negative areas of newly diagnosed Behçet patients*. *International Journal of Clinical Practice*, 2021. **75**(12): p. e14994.
88. Kitaichi, N., et al., *Ocular features of Behçet's disease: an international collaborative study*. *British Journal of Ophthalmology*, 2007. **91**(12): p. 1579-1582.
89. Evreklioglu, C., *Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease*. *Survey of ophthalmology*, 2005. **50**(4): p. 297-350.
90. Tugal-Tutkun, I., et al., *Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients*. *American journal of ophthalmology*, 2004. **138**(3): p. 373-380.
91. Verity, D., et al., *Behçet's disease: from Hippocrates to the third millennium*. *British journal of ophthalmology*, 2003. **87**(9): p. 1175-1183.

92. Badi, M.A., et al., *Les manifestations articulaires de la maladie de Behçet. À propos de 79 cas.* La Revue de médecine interne, 2008. **29**(4): p. 277-282.
93. Akman-Demir, G., et al., *Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients.* Brain, 1999. **122**(11): p. 2171-2182.
94. Pearce, J., *Neurological symptoms of Adamantiades–Behçet's syndrome.* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2006. **77**(8): p. 956-957.
95. Benamour, S., et al., *Neurological involvement in Behçet's disease. 154 cases from a cohort of 925 patients and review of the literature.* Revue neurologique, 2006. **162**(11): p. 1084-1090.
96. Gürğün, C., et al., *Cardiovascular involvement in Behçet's disease.* Japanese heart journal, 2002. **43**(4): p. 389-398.
97. Atzeni, F., et al., *Behçet's disease and cardiovascular involvement.* Lupus, 2005. **14**(9): p. 723-726.
98. Sakane, T., et al., *Behçet's disease.* New England Journal of Medicine, 1999. **341**(17): p. 1284-1291.
99. Ghorbel, I.B., et al., *Budd–Chiari syndrome associated with Behçet's disease.* Gastroenterologie clinique et biologique, 2008. **32**(3): p. 316-320.
100. Hamuryudan, V., et al., *Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome: a report of 24 cases.* Rheumatology, 1994. **33**(1): p. 48-51.
101. Tursen, U., A. Gurler, and A. Boyvat, *Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease.* International journal of dermatology, 2003. **42**(5): p. 346-351.
102. Davatchi, F., et al., *Behçet's disease: from East to West.* Clinical rheumatology, 2010. **29**: p. 823-833.
103. Yurdakul, S., et al., *Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: a controlled study.* Annals of the Rheumatic Diseases, 1996. **55**(3): p. 208-210.
104. Wang, L.-Y., et al., *Clinical characteristics of Behçet's disease in China.* Rheumatology international, 2010. **30**: p. 1191-1196.
105. Ward, E.M., et al., *Gastrointestinal disease in Behçet's disease.* Adamantiades-Behçet's Disease, 2003: p. 459-464.

106. Sands, B.E., *From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation*. Gastroenterology, 2004. **126**(6): p. 1518-1532.
107. Keogan, M., *Clinical Immunology Review Series: an approach to the patient with recurrent orogenital ulceration, including Behçet's syndrome*. Clinical & Experimental Immunology, 2009. **156**(1): p. 1-11.
108. Kartal Durmazlar, S.P., et al., *Significance of serum interleukin-8 levels in patients with Behçet's disease: High levels may indicate vascular involvement*. International journal of dermatology, 2009. **48**(3): p. 259-264.
109. Pay, S., et al., *Serum MMP-2 and MMP-9 in patients with Behçet's disease: do their higher levels correlate to vasculo-Behçet's disease associated with aneurysm formation?* Clinical and Experimental Rheumatology, 2007. **25**(4): p. S70.
110. Kwon, S.R., et al., *Decreased protein S activity is related to the disease activity of Behçet's disease*. Rheumatology international, 2006. **27**: p. 39-43.
111. Tunes, R. and M. Santiago, *Behçet's syndrome: literature review*. Current Rheumatology Reviews, 2009. **5**(1): p. 64-82.
112. Tezcan, D., et al., *Evaluation of diagnostic performance of haematological parameters in Behçet's disease*. International journal of clinical practice, 2021. **75**(10): p. e14638.
113. Davatchi, F., et al., *International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014. **28**(3): p. 338-347.
114. Disease, I.T.f.t.R.o.t.I.C.f.B.s., et al., *The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2014. **28**(3): p. 338-347.
115. Türsen, Ü., *Behçet Hastalığında Aktivite Belirteçleri*. Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm, 2009. **43**.
116. Neves, F., et al., *Cross-cultural adaptation of the Behçet's disease current activity form (BDCAF) to Brazilian Portuguese language*. Clinical rheumatology, 2007. **26**: p. 1263-1267.
117. Choi, H.J., et al., *Validation and reliability of a Behçet's Syndrome Activity Scale in Korea*. The Korean Journal of Internal Medicine, 2016. **31**(1): p. 170.

118. Yilmaz, S., et al., *Patient-driven assessment of disease activity in Behçet's syndrome: cross-cultural adaptation, reliability and validity of the Turkish version of the Behçet's Syndrome Activity Score*. Clin Exp Rheumatol, 2013. **31**(3 Suppl 77): p. 77-83.
119. Alpsoy, E. and A. Akman, *Behçet's disease: an algorithmic approach to its treatment*. Archives of dermatological research, 2009. **301**: p. 693-702.
120. Ben-Chetrit, E. and M. Levy. *Colchicine: 1998 update*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1998. Elsevier.
121. MIYACHI, Y., et al., *Colchicine in the treatment of the cutaneous manifestations of Behçet's disease*. British Journal of Dermatology, 1981. **104**(1): p. 67-70.
122. Calgüneri, M., et al., *Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease*. Dermatology, 1996. **192**(2): p. 125-128.
123. Alpsoy, E., *Behçet's disease: treatment of mucocutaneous lesions*. Clinical and experimental rheumatology, 2005. **23**(4): p. 532.
124. Yazici, H., et al., *A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome*. New England Journal of Medicine, 1990. **322**(5): p. 281-285.
125. Mat, M.C., *Behçet Hastalığında Tedavi*. Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm, 2009. **43**.
126. Sajjadi, H., et al., *Low dose cyclosporin-A therapy in Behçet's disease*. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 1994. **10**(3): p. 553-560.
127. Sakane, T. and M. Takeno, *Novel approaches to Behçet's disease*. Expert opinion on investigational drugs, 2000. **9**(9): p. 1993-2005.
128. Alpsoy, E., et al., *Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study*. Archives of dermatology, 2002. **138**(4): p. 467-471.
129. Kötter, I., et al., *Erosive arthritis and posterior uveitis in Behçet's disease: treatment with interferon alpha and interferon gamma*. Clinical and experimental rheumatology, 1996. **14**(3): p. 313-315.
130. Stuebiger, N., D. Hazirovan, and U. Pleyer, Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfikakis PP (2010) *Anti-TNF Agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients*.

Semin Arthritis Rheum [PMID: 21168186]. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2011. **249**: p. 1273-1275.

131. Llaurodo, G., et al., *Serum levels of TWEAK and scavenger receptor CD163 in type 1 diabetes mellitus: relationship with cardiovascular risk factors. a case-control study.* 2012.
132. Wiley, S.R. and J.A. Winkles, *TWEAK, a member of the TNF superfamily, is a multifunctional cytokine that binds the TweakR/Fn14 receptor.* Cytokine & growth factor reviews, 2003. **14**(3-4): p. 241-249.
133. Chorianopoulos, E., et al., *Soluble TWEAK is markedly upregulated in patients with ST-elevation myocardial infarction and related to an adverse short-term outcome.* Atherosclerosis, 2010. **211**(1): p. 322-326.
134. Inta, I., et al., *Induction of the cytokine TWEAK and its receptor Fn14 in ischemic stroke.* Journal of the neurological sciences, 2008. **275**(1-2): p. 117-120.
135. Chorianopoulos, E., et al., *Decreased soluble TWEAK levels predict an adverse prognosis in patients with chronic stable heart failure.* European journal of heart failure, 2009. **11**(11): p. 1050-1056.
136. Moreno, J.A., et al., *Peripheral artery disease is associated with a high CD163/TWEAK plasma ratio.* Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2010. **30**(6): p. 1253-1262.
137. Martín-Ventura, J., et al., *Soluble TWEAK plasma levels predict expansion of human abdominal aortic aneurysms.* Atherosclerosis, 2011. **214**(2): p. 486-489.
138. Yilmaz, M.I., et al., *Soluble TWEAK plasma levels as a novel biomarker of endothelial function in patients with chronic kidney disease.* Clinical journal of the American Society of Nephrology, 2009. **4**(11): p. 1716-1723.
139. Park, J.-S., et al., *TWEAK promotes osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis.* The American journal of pathology, 2013. **183**(3): p. 857-867.
140. Schwartz, N., et al., *Urinary TWEAK as a biomarker of lupus nephritis: a multicenter cohort study.* Arthritis research & therapy, 2009. **11**: p. 1-10.
141. Gao, H.-X., et al., *TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) induces inflammatory and proliferative effects in human kidney cells.* Cytokine, 2009. **46**(1): p. 24-35.

142. Yazici, H., et al., *Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome*. Annals of the rheumatic diseases, 1984. **43**(6): p. 783-789.
143. Davatchi, F., et al., *Behcet's disease in Iran: analysis of 6500 cases*. International journal of rheumatic diseases, 2010. **13**(4): p. 367-373.
144. Gültekin Sari, G., *Behçet hastalarının klinik dağılımı ve semptomlarının karşılaştırılması*.
145. Ceylan Kalin, Z., *Ailevi Behçet olgularının klinik ve demografik özellikleri*.
146. Bang, D., et al., *Epidemiological and clinical features of Behcet's disease in Korea*. 1997.
147. Yazici, H., et al., *Behçet's syndrome: pathogenesis, clinical manifestations and treatment*. 2002: Oxford University Press, Oxford.
148. Atmaca, L.S. and P.A. Sönmez, *Behçet hastalığında göz tutulumu*. Ret-Vit, 2004. **12**: p. 77-86.
149. Espinosa, G., et al., *Vascular involvement in Behçet's disease*. IMAJ-RAMAT GAN-, 2002. **4**(8): p. 614-616.
150. Alkaabi, J.K. and A. Pathare, *Pattern and outcome of vascular involvement of Omani patients with Behcet's disease*. Rheumatology international, 2011. **31**: p. 731-735.
151. Soylu, M., et al., *Behçet's Disease: The Clinical and Demographic Characteristics of 406 Patients*. Archives of Rheumatology, 2012. **27**(2): p. 115-120.
152. Blobner, F., *Zur rezidivierenden hypopyoniritis*. Ophthalmologica, 1937. **91**(3-4): p. 129-139.
153. Saylan, T., *Life story of Dr. Hulusi Behçet*. Yonsei Medical Journal, 1997. **38**(6): p. 327-332.
154. Choe, J.-Y. and S.-K. Kim, *Serum TWEAK as a biomarker for disease activity of systemic lupus erythematosus*. Inflammation Research, 2016. **65**: p. 479-488.
155. El-Shehaby, A., et al., *Correlations of urinary biomarkers, TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK), osteoprotegerin (OPG), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and IL-8 with lupus nephritis*. Journal of clinical immunology, 2011. **31**: p. 848-856.
156. van Kuijk, A.W., et al., *TWEAK and its receptor Fn14 in the synovium of patients with rheumatoid arthritis compared to psoriatic arthritis and its response to tumour necrosis factor blockade*. Annals of the rheumatic diseases, 2010. **69**(01): p. 301-304.

157. Tajrishi, M.M., et al., *The TWEAK–Fn14 dyad is involved in age-associated pathological changes in skeletal muscle*. Biochemical and biophysical research communications, 2014. **446**(4): p. 1219-1224.
158. Uzkeser, H., et al., *Antistreptolysin O levels in patients with Behcet's disease*. The Eurasian Journal of Medicine, 2011. **43**(3): p. 169.
159. Müftüoğlu, A., et al., *Behçet's Disease: Relation of Serum C-reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rates to Disease Activity*. International journal of dermatology, 1986. **25**(4): p. 235-239.
160. Hamuryudan, V., et al., *Evaluation of the Turkish translation of a disease activity form for Behçet's syndrome*. Rheumatology, 1999. **38**(8): p. 734-736.
161. Bernabe, E., et al., *Impact of Behçet's syndrome on health-related quality of life: influence of the type and number of symptoms*. Rheumatology, 2010. **49**(11): p. 2165-2171.
162. Bhakta, B., et al., *Behcet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity*. Rheumatology, 1999. **38**(8): p. 728-733.

8. ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı :Şerife Yıldız
Doğum Tarihi ve Yeri :
e-posta :
Yabancı Dil :İngilizce,Almanca

Eğitim Bilgileri

Şükufe Nihal İlköğretim Okulu
Ankara Atatürk Lisesi
Rize Tıp Fakültesi

Çalıştığı Kurumlar:

Polatlı Duatepe Hastanesi
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

9. EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul -E1-23-3725

3725-no'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Romatoloji Kliniği'nde yapılması planlanan "Behçet Hastalarında Serum Tweak Protein Düzeyi Değerlendirilmesi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Behçet Hastalarında Serum Tweak Protein Düzeyi Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURULUN ADI	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara
TELEFON	0312 552 66 00
FAKS	0312 552 99 82
E-POSTA	ankarash.etikkurul@sağlık.gov.tr

BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Yüksel Maraş			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Romatoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma (Dr.Şerife Yıldız'ın tezi olan)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Behçet Hastalarında Serum Tweak Protein Düzeyi Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E1/3725/2023	Tarih: 12.07.2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmannın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Behçet Hastalarında Serum Tweak Protein Düzeyi Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Hürrem BODUR					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki	K	
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>
Prof. Dr.Fahriye Tuğba KÖŞ	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>
Prof.Dr.Defne KALAYCI	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>
Prof.Dr.Birol KORUKLUOĞLU	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>
Prof.Dr.Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr.Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr.Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr.Hayrettin Levent MAVIOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr.Alp ŞENER	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr.Nuran SÜNGÜ	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Avukat İsmail BAŞDAŞ	Hukuk	Ankara Barosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Çiğdem KOCAMAN	Mühendis	işletmeci	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>

*:Toplantıda Bulunma

EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

"Behçet Hastalarında Serum Tweak Protein Düzeyi Değerlendirilmesi " isimli çalışmamız bir araştırmadır. Bu çalışmada amacımız Tweak protein isimli birçok hastalıkta düzenleyici rol oynadığı ortaya koyulan bir tür proteinin Behçet hastalarında kandaki düzeyini tespit etmek; Behçet hastalığında ve hastalık tutulum tiplerinde klinik süreçler açısından ilişkisini değerlendirmektir.

Çalışmamıza en az 50 gönüllü Behçet hastası ve en az 50 sağlıklı gönüllü birey dahil edilecektir.

Araştırmaya katılmak gönüllülük esasına dayanmaktadır ve istediği herhangi bir zamanda kişi araştırmadan geri çekilebilir. Araştırmanın süresi 1 yıl olarak planlanmış olup, **Temmuz 2023 – Temmuz 2024** arasında sürdürülecektir.

Eğer araştırmayı kabul ederseniz, izniniz doğrultusunda araştırmaya katılanların siz hastaların romatoloji sorgulama ve muayenesi yapılacak ve rutin romatolojik laboratuvar kan tetkikleri istenecektir. Araştırma sırasında sizden hastanedeki tetkikleriniz sırasında rutin olarak alınan kan tetkiklerinize ek olarak yaklaşık 1-2 mililitre kan alınacaktır. Rutin olarak kan alınması işlemleri sırasında ön kolunuzda hissedeceğiniz iğne batmasından kaynaklanan acı hissi dışında araştırmamız dahilinde ek bir acı hissetmeyeceksiniz. Araştırmamızın size zarar verecek bir özelliği yoktur.

Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 100'dür.

Araştırmamızın şu an olmasa da gelecekte size veya diğer hastalara yararlı olması beklenmektedir.

Sizin kimliğinizi ortaya çıkaracak tüm kayıtlarımız kesinlikle gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayımlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Çalışmaya katılmakla herhangi bir parasal yük altına girmeyeceksiniz ve gönüllülere bir ödeme yapılmayacaktır.

1. *"Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum."*

İlgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum. Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte,

arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Görüşme tanığı:

Adı, soyadı:

Adı,soyadı:

Adres:

Adres:

Tel:

Tel:

İmza:

İmza:

Tarih:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

2. “Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.”
3. Kan örneğimin “İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum”
4. Gönüllünün adı / soyadı / imzası / tarih yer almalı

5. Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının adı / soyadı / imzası / tarih yer almalı

6. Bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

Dr. Yüksel Maraş

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Ankara Şehir Hastanesi’nde çalışmakta olan Dr. Yüksel Maraş tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırmadan elde edilen benimle

EK 3. HASTA TAKİP FORMU

HASTA TAKİP FORMU

HASTA ADI-SOYADI
CİNSİYET-YAŞ:
ARŞİV NO:
TC KİMLİK NO:
MESLEK:
EĞİTİM DURUMU:

Çalışmaya Alınma Tarihi

TIBBİ ÖZGEÇMİŞ:
GEÇİRDİĞİ OPERASYON:

DKİ:
SİGARA--PAKET/YIL:
1.KULLANMAMIŞ 2.KULLANIP BIRAKMIŞ 3-HİÇ KULLANMAMIŞ

ALKOL:
HLA-B51:
BOY: KİLO: VKİ:
PATERJİ TESTİ:

SİSTEMİK SORGU:
ATEŞ:
GECE TERLEMESİ:
KİLO KAYBI:

BEHÇET HASTALIĞI TUTULUM YERİ	VAR	YOK
MUKOKUTANÖZ TUTULUM		
ORAL AFT		
GENİTAL ÜLSER		
ERİTEMA NODOSUM		
PAPÜLOPÜSTÜLER LEZYON		
DİĞER CİLT TUTULUMU?(VARSA BELİRTİNİZ)		
EKLEM TUTULUMU • ARTRİT • ARTRALJİ		
*** VASKÜLER TUTULUM***		
DVT ÖYKÜSÜ		
YÜZEYEL TROMBOFLEBİT		

PTE ÖYKÜSÜ		
MI/KORONER İSKEMİ ÖYKÜSÜ		
ARTERİYAL TUTULUM(ANEVRİZMA,VS BELİRTİNİZ)		
SSS TUTULUMU(VARSA BELİRTİNİZ)		
GÖZ TUTULUMU(SKLERİT,ÜVEİT VARSAA BELİRTİNİZ)		
GI TUTULUM <ul style="list-style-type: none"> • PORTAL VEN TROMBOZU • MEZENTER İSKEMİ • GI ÜLSER 		
BDCAF SKORU		
BSAS SKORU		

BEHÇET HASTALIĞI İÇİN GÜNCELDE ALDIĞI TEDAVİLER:

DAHA ÖNCE ALDIĞI TEDAVİLER:

ÜRE/KRE	
AST/ALT	
ALP/GGT	
WBC/NEU/LEU	
HB	
PLT	
MPV	
NEU/PLT	
MPV/PLT	
CRP	
ESR	
FİBRİNOJEN	
HLA-B51	
TWEAK	

EK 4. BDCAF FORMU

Tablo 12. Behçet Hastalığı Güncel aktivite formu-2006¹⁷²

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

HASTANIN HASTALIK AKTİVİTESİNİ DEĞERLENDİRMESİ

Soru: Son 4 haftadır hangi yüz ifadesiyle hastalığınızı tanımlayabilirsiniz (Bir yüzü seçiniz)



BAŞ AĞRISI, ORAL ÜLSERLER, GENİTAL ÜLSERLER, DERİ LEZYONLAR, 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 ülserasyon		
Genital ülserasyon		
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 (İntrakraniyal damar hastalığını içeren) (Daha önce hasta tarafından bildirilmemiş veya not edilmemiş sinir sistemi ve majör intrakraniyal damarlarla ilişkili yeni bir belirti şeklinde aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?	Evet			Hayır			Yeni ise işaretleyin		
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 (Intrakraniyal Vasküler Hastalık Harici) (Aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?	Evet			Hayır			Yeni ise işaretleyin		
Göğüs ağrısı									
Nefessizlik									
Kanlı öksürük									
Yüzde ağrı/şişlik/rengi değişikliği									
Kolda ağrı/şişlik/rengi değişikliği									
Bacakta ağrı/şişlik/rengi değişikliği									
Yeni bir aktif büyük damar iltihabı kanıtı var mı?	Evet					Hayır			

KLİNİSYENİN HASTALIK AKTİVİTESİ HAKKINDA GÖZLEMİ

Son 4 haftadır hastanızın hastalığını tanımlayabileceğiniz bir yüzü seçiniz.



BEHÇET HASTALIĞI AKTİVİTE İNDEKSİ

Koyu renkli alanlardaki tüm skorları toplayınız. İlk baştaki bir evet skoru 1 yaparken, diğer belirtilerdeki en son evet skoru 1 olarak hesaplanır ve toplam hastalık aktivite indeksi 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

