



T.C.

SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**İNTERFERON REGÜLATÖR FAKTÖR DÜZEYLERİNİN
BEHÇET HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Murat ÇİBİK

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2024



T.C.

SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

İNTERFERON REGÜLATÖR FAKTÖR DÜZEYLERİNİN
BEHÇET HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Murat ÇİBİK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:

DOÇ. DR. AHMET KARADAĞ

SİVAS

2024

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye : Doç. Dr. Ahmet KARADAĞ

Üye : Prof. Dr. Özlem ŞAHİN

Üye : Prof. Dr. Hasan ELDEN

Bu tez, tarih ve sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

.../.../2024

Prof. Dr. Ünal ÖZÜM

Tıp Fakültesi Dekanı



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

TEŞEKKÜR

Özellikle tez sürecimde olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren ve tez danışmanım olan sayın Doç. Dr. Ahmet KARADAĞ'a,

Uzmanlık eğitim sürecim boyunca bilgi ve tecrübelerini bize aktaran Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Özlem ŞAHİN'e, Romatoloji Bilimdalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Sami HİZMETLİ'ye; her zaman desteğiyle yanımda olan, bilgi ve deneyimleriyle bize yol gösteren ve bizi çalışmaya teşvik eden hocalarım Sn. Prof. Dr. Hasan ELDEN'e, Sn. Doç. Dr. Sevil CEYHAN DOĞAN'a ve Sn. Doç. Dr. Musa POLAT'a,

Beni yalnız hissettirmeyen ailem gibi olan değerli asistan arkadaşlarıma; özellikle daima yanımda olan Dr. Aslıhan Tuğba ÖZCAN'a, Dr. Serkan POLAT'a, Dr. Pınar OBA'ya, Dr. Fatma BAL TÜRE'ye; tez süresince veri toplama konusundaki yardımlarından ötürü Dr. Fatih KARAHAN'a, Dr. Batuhan Aslan ŞAHAN'a, Buse ÇAL SAHAN'a, Dr. Dilek ULUSOY ÖZKAN'a, Dr. Fatih EKİNCİ'ye, Dr. Aslıhan ŞİMŞEK'e, Dr. Erdem YILMAZ'a,

Vermiş olduğu destek için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, çalıştığım süre boyunca bana destek olan ve her zaman benimle birlikte olan kıymetli hemşire, fizyoterapist ve fizyoterapi tekniker arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında benimle olan, bana her zaman destek olan, sevgisini her zaman bana hissettiren canım annem ve babama, en iyi arkadaşlarım olan kardeşim ve ablama, Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunuyorum.

ÖZET

İNTERFERON REGÜLATÖR FAKTÖR DÜZEYLERİNİN BEHÇET HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Dr. Murat ÇİBİK

2024

Bu tez çalışmasının amacı Behçet hastalığında İnterferon Regülatör Faktör (IRF) düzeylerini değerlendirmektir.

Randomize kontrollü çalışmamıza, 60 Behçet hastası ile 60 kişilik sağlıklı gönüllü dahil edildi. Behçet hastaları ve sağlıklı gönüllülerin IRF değerleri karşılaştırıldı. Bununla birlikte Behçet hastalığının klinik bulguları ile IRF değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, IRF3 değeri Behçet hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken, IRF4 ve IRF7 değerleri ise Behçet hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p < 0,05$) IRF1, IRF2, IRF5, IRF6, IRF8 değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Yüksek IRF4 ve IRF 7 değerleri'nin papülopüstüler lezyon, genital ülser, pozitif paterji testi ve artrit ile, ek olarak IRF7'nin GİS tutulumu ile ilişkisi gösterilmiştir.

Anahtar kelime: İnterferon Regülatör Faktör, Behçet Hastalığı

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN INTERFERON REGULATORY FACTOR LEVELS AND BEHÇET'S DISEASE

Sivas Cumhuriyet University

Physical Medicine and Rehabilitation Department

Dr. Murat ÇİBİK

2024

The aim of this thesis is to evaluate the levels of Interferon Regulatory Factors (IRFs) in Behçet's disease. Our randomized controlled study included 60 patients with Behçet's disease and 60 healthy volunteers. IRF levels were compared between patients with Behçet's disease and healthy controls. Additionally, we assessed the relationship between clinical manifestations of Behçet's disease and IRF levels.

Our study findings indicate that IRF3 levels were statistically significantly lower in patients with Behçet's disease, whereas IRF4 and IRF7 levels were statistically significantly higher ($p < 0.05$). No statistically significant differences were found for IRF1, IRF2, IRF5, IRF6, or IRF8 levels. Elevated IRF4 and IRF7 levels were associated with papulopustular lesions, genital ulcers, a positive pathergy test, and arthritis, while IRF7 was additionally associated with gastrointestinal involvement.

Keywords: Interferon Regulatory Factor, Behçet's Disease

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
RESİMLER LİSTESİ	xii
GRAFİKLER LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Epidemiyoloji:.....	3
2.3. Tanı:.....	3
2.4. Patogenez	4
2.4.1. Enfeksiyöz nedenler	4
2.4.2. Genetik:.....	4
2.4.3. Isı şok proteinleri:	5
2.4.4. İmmünite	6
2.5. Histopatoloji.....	7
2.6. Klinik Bulgular:	8
2.6.1. Oral tutulum:	8
2.6.2. Genital ülser:	8
2.6.3. Göz tutulumu:.....	9
2.6.4. Paterji testi:	9
2.6.5. Vasküler tutulum:	10
2.6.6. Kutanöz bulgular:	10
2.6.7. Nörolojik tutulum:	10

2.6.8. Gastrointestinal tutulum:.....	11
2.6.9. Eklem tutulumu:	11
2.7. Tedavi:	11
2.8. İnterferonlar:	12
2.8.1. Antitümör etkileri:	15
2.8.2. Antiviral etkileri:	15
2.8.3. İmmünmodülatör etkileri:	15
2.8.4. Antianjiogenetik etkileri:	15
2.9. İnterferon Regülatör Faktörler:	16
2.9.1. IRF1:	16
2.9.2. IRF2:	16
2.9.3. IRF3:	16
2.9.4. IRF4:	16
2.9.5. IRF5:	16
2.9.6. IRF6:	17
2.9.7. IRF7:	17
2.9.8. IRF8:	17
2.9.9. İnterferon regülatör faktör ile ilişkili hastalıklar:	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Hasta seçimi:	21
3.2. Laboratuvar Ölçümleri ve Çalışma Protokolü:	22
3.3. Kısa Form-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF-36):.....	23
3.4. Behçet Sendromu Aktivite Skoru (BSAS):.....	23
4. İSTATİSTİK	25
5. BULGULAR.....	26
5.1. Demografik Değerlendirme:	26
5.2. Behçet Hastalığında IRF, IL-6, ESR ve CRP değerleri ile Kontrol Grubu'ndaki IRF ve IL-6 Değerleri	26

5.3. BH’da Bulgular ve Komplikasyonların IRF Değerleri, ESR, CRP ve HLA-B51 İle İlişkisi.....	29
5.3.1. Papülopüstüler Lezyon	29
5.3.2. Üveit	30
5.3.3. Vasküler Tutulum	30
5.3.4. Genital Ülser	31
5.3.5. Paterji Testi	32
5.3.6. Artrit.....	33
5.3.7. Nörolojik Tutulum	33
5.3.8. Gastrointestinal Sistem (GİS) Tutulumu.....	34
5.4. IRF3, IRF4 ve IRF7 Değerlerinin SF-36 ve BSAS Skorları İle İlişkisi.....	35
5.5. IRF3, IRF4 ve IRF7 Değerlerinin HLA-B51 İle İlişkisi	36
5.5.1. IRF3, IRF4 ve IRF7 Değerlerinin HLA-B51 ile İlişkisi:.....	36
5.6. IRF3, IRF4 ve IRF 7 değerleri ile BSAS, ESR ve CRP arasındaki korelasyon analiz sonuçları	37
6. TARTIŞMA.....	39
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
KAYNAKÇA.....	48
EKLER.....	63
Ek-1. Behçet Hastaları Bilgilendirilmiş Olur Formu	63
Ek-2. Sağlıklı Gönüllü Bilgilendirilmiş Olur Formu	63
Ek-3. Hasta Takip Formu Ve Ölçekler	69
Ek-4. Etik Kurul Raporu	72
ÖZGEÇMİŞ	75

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1 Behçet hastalığı tedavisi.....	12
Tablo 5. 1. Demografik veriler.....	26
Tablo 5. 2. Behçet Hastalığında IRF, IL-6, ESR ve CRP değerleri ile Kontrol Grubu'ndaki IRF ve IL-6 Değerleri.....	27
Tablo 5. 3. Papülopüstüler lezyon	29
Tablo 5. 4. Üveit.....	30
Tablo 5. 5. Vasküler tutulum.....	31
Tablo 5. 6. Genital ülser	32
Tablo 5. 7. Paterji testi.....	32
Tablo 5. 8. Artrit.....	33
Tablo 5. 9. Nörolojik Tutulum	34
Tablo 5. 10. GİS tutulumu	35
Tablo 5. 11. IRF3, IRF4 ve IRF7 değerlerinin SF36 ve BSAS skoru ile ilişkisi	36
Tablo 5. 12. IRF3, IRF4 ve IRF7 değerlerinin HLA-B51 ile ilişkisi	36
Tablo 5. 13. IRF3, IRF4 ve IRF 7 değerleri ile BSAS, ESR ve CRP arasındaki korelasyon analiz sonuçları	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. İnterferon sinyal yolakları şekilde gösterilmiştir [96]. Tip I ve tip II IFN sisteminin antiproliferatif, antiviral, immünregülasyon ve migrasyon etkileri gösterilmiştir	13
Şekil 2. 2. Tip I, tip II ve tip III interferon reseptörleri tarafından sinyal iletimi gösterilmiştir	14
Şekil 2. 3. IRF4 ve IRF8 tarafından ,pro-B hücrelerinden plazma hücresine farklılaşması şekil3'te gösterilmiştir. IRF8 germinal merkez (GC)'i pozitif olarak düzenlemektedir. IRF4, hafıza B hücrelerinin plazma hücresi farklılaşmasına yardımcı olmaktadır [104].....	17
Şekil 2. 4. IRF, miyeloid ve lenfoid alt kümelerinin farklılaşmasında rol oynamaktadır. IRF-2, NK ve miyeloid DC gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. IRF-4'ün plazma hücre farklılaşması ve antikör üretimindeki rolü, B lenfosit kaynaklı olgunlaşma protein (BLIMP)-1 t	18
Şekil 2. 5. IRF'lerin sitozolik PRR'ler tarafından aktivasyonu gösterilmiştir	18

RESİMLER LİSTESİ

Resim 3. 1. Behçet hastası ve sağlıklı gönüllülerin IRF seviyeleri.....	23
--	----

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Gruplara ait IRF3 değerlerinin dağılımı.....	28
Grafik 2: Gruplara ait IRF4 değerlerinin dağılımı.....	28
Grafik 3: Gruplara ait IRF7 değerlerinin dağılımı.....	28
Grafik 4. ESR ve IRF7 arasındaki korelasyon	38
Grafik 5. CRP ve IRF7 arasındaki korelasyon... ..	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

BASFI:	Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
BH:	Behçet Hastalığı
BLIMP :	B lenfosit kaynaklı olgunlaşma proteini
BSAS:	Behçet Sendromu Aktivite Skoru
CARD:	Kaspaz aktivasyon ve bağlama bölgesi
CCR:	CC motifli kemokin reseptörleri
CEBPB:	CCAAT/Enhancer-Binding protein beta
CRP:	C-reaktif protein
DAI:	DNA bağımlı IRF aktivatörü
DC:	Dentritik hücreler
DMARD:	Hastalığı modifiye eden anti-romatizmal ilaçlar
DsDNA :	Çift sarmallı DNA
DVT:	Derin ven trombozu
ERAP1:	Endoplazmik retikulum aminopeptidaz-1
ESR:	Sedimentasyon hızı
FADD :	Fas-bağılı ölüm domain
FOXP3:	Forkhead-winged helix transcription factor
GAF:	IFN- γ -aktive faktör
GAS:	γ ile aktive edilen dizi
GC:	Germinal merkez

GİS:	Gastrointestinal Sistem
HLA:	İnsan lökosit antijenin
HRP:	Avidin-At Sırrı Peroksidaz
HSP:	Isı şoku proteinleri
HSV:	Herpes simpleks virüs
ICBD:	Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri
IFN:	İnterferon
IFNAR:	IFN α/β reseptör
IFNGR1:	İnterferon- γ reseptörü-1
Ig:	<u>İmmüoglobülin</u>
IKK:	I κ B kinaz
IL:	İnterlökin
IPS:	IFN- β -promotör uyarıcı
IRF:	İnterferon Regülatör Faktör
ISG:	Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu
ISGF:	IFN ile uyarılan gen faktörü
ISRE :	IFN ile uyarılan düzenleyici elemanlar
JAK:	Janus ile aktive olan kinazlar
JNK :	C-Jun amino-terminal kinaz
LACC1:	Lakkaz Domain 1
MAPK:	Mitojenle aktive edilen protein kinaz

MDA:	Melanom farklılaşmasıyla ilişkili gen
MEFV:	Mediterranean FeVer
MHC:	Majör doku uyumluluk kompleksi
MICA:	MHC sınıf I polipeptitle ilişkili sekans-A
NEMO:	NF-κB esansiyel modülatörü
NK:	Doğal katil hücreleri
NSAİİ :	Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar
OD:	Optik yoğunluk
PBMC:	Periferik kan mononükleer hücreleri
PP:	Papülopüstüler lezyonlar
PRR:	Kalıp tanıma reseptörü
PTPN:	Protein Tirozin Fosfataz reseptör olmayan tip
RA:	Romatoid Artrit
RAS:	Tekrarlayan aftöz stomatit
RIG :	Retinoik asitle indüklenebilir gen
RIP-1:	Reseptörle etkileşen protein-1
RIPK2:	Reseptörle etkileşen serin/treonin protein kinaz 2
SF-36:	Kısa Form-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği
SLE:	Sistemik lupus eritematozus
SNP:	Tek nükleotid değişimi (Single Nucleotide Polymorphism)
SP:	Transkripsiyon faktörü

SSc:	Sistemik Skleroz
STAT:	Sinyal dönüştürücüleri ve transkripsiyon aktivatörleri
TBK:	TANK bağlayıcı kinaz
TCR:	T hücresi antijen reseptörü
TGF-β:	Transforme edici büyüme faktör-beta
TLR-4:	Toll-benzeri reseptör-4
TNF:	Tümör nekroz faktörü
TRAF:	TNF-a ile ilişkili faktör
TYK:	Reseptörle ilişkili tirozin kinaz
VEGF:	Vasküler endotel büyüme faktörü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH), tekrarlayan akut inflamasyon atakları ile karakterize sistemik bir hastalıktır [1-3]. İlk kez 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından aftöz stomatit, genital ülser ve tekrarlayıcı hipopiyonlu üveitten oluşan üçlü bir semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır [4]. Genellikle 20-40 yaşları arasında ortaya çıkar [5]. Ailesel olgularda daha erken yaşta görülebilmektedir [6]. Genç hasta yaşı, erkek cinsiyet ve erken hastalık başlangıcı kötü prognostik faktörler arasında gösterilmektedir [7]. Deri, mukoza, göz, kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem (GİS), eklemler, akciğerler, böbrekler dahil olmak üzere birden fazla organı tutulumu görülebilmektedir. BH’de bu önemli organların tutulduğunda mortalite oranı yüksek olabilmektedir [8, 9].

Behçet hastalığının etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte etyopatogeneizde; genetik, çevresel ve inflamatuvar süreçlerin rol oynadığı daha önce yapılan klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Behçet hastalarında yapılan bazı çalışmalarda, Th1 hücreleri, interlökin (IL)-2, IL-12, IL-18 ve İnterferon (IFN)- γ gibi Th1 sitokinlerin hastalığının patogenezinde rol oynayabileceği gösterilmiştir [10-12]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada da, BH’de Th1 ve tip I IFN seviyesi yüksek olduğu gösterilmiştir [13].

IFN’ler güçlü antiviral aktiviteye sahip olan glikoproteinlerdir, doğal bağışıklıkta görev alırlar. İnterferonlar hücre yüzey reseptörlerinin yapısına göre tip I, II ve III olmak üzere üç gruba ayrılırlar [14]. IFN’ler, ilk başlarda viral enfeksiyona karşı gelişen hücresel savunmayı aktiveleştiren heterojen bir çok fonksiyonu olan sitokinler olarak tanımlanmışlardır. Daha sonra, hücre büyümesi, farklılaşması ve immünomodülasyondaki rolleri ile ilgili birçok kanıt bulunmuştur [15, 16].

İnterferon regülatör faktör (IRF) ailesi, interferon yanıtlarının düzenlenmesini sağlayan genlerin düzenlenmesine yardımıyla bilinir. IRF ailesi memelilerde dokuz üyeden oluşmaktadır. Bunlar IRF-1, IRF-2, IRF-3, IRF-4 (PIP veya ICSAT olarak da bilinmektedir), IRF-5, IRF-6, IRF-7, IRF-8 (ICSBP olarak da bilinmektedir) ve IRF-9 (ISGF3 γ olarak da bilinmektedir)’dur. Konakçı savunmasında yer alan çeşitli genleri modüle eder. [17, 18] Yapılan bir çalışmada, IRF1’in AGGG ve CAAG haplotip’i

BH’de tromboz için risk faktörü olarak bulunmuştur [19]. Başka bir çalışmada da, IRF8 promotör bölgesindeki CpG adacıklarının DNA dizilerinde IRF8 hipermetilasyonu BH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [20].

Bu çalışmada, Behçet hastalarında, IRF1, IRF2, IRF3, IRF4, IRF5, IRF6, IRF7, IRF8 düzeylerini sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırmayı amaçladık. Hasta grubunda incelenen parametrelerin yüksek bulunması, Behçet hastalığının patogeneğinde bu faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürebilir ve böylece yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Bizim çalışmamız ve benzeri çalışmalar, hastalığın mekanizmalarının daha net anlaşılmasına ve klinik uygulamalara yönelik yeni stratejilerin oluşturulmasına yardımcı olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım:

BH, tekrarlayan mukokutanöz ülserlerle karakterize, vücuttaki bütün organları, sistemleri ve damarları tutabilen, relaps ve remisyonla seyreden bir vaskülitir [21].

2.2. Epidemiyoloji:

Behçet Hastalığı genellikle İpek Yolu boyunca görülmüştür. En yüksek prevalansa sahip ülkeler, Türkiye’de 100.000 kişiye 20 ila 420, İran’da 80, Suudi Arabistan’da 20, Irak 17, İtalya 15.9, İsrail 15.2, Çin 14, Japonya 13. 4, Mısır 7.6, İspanya 7.5, Fransa 7.1, ABD 5.2, Almanya’da 1.1, İsveç 4.9, Portekiz 1.5 ve İngiltere 0.64 oranında görülmektedir [22].

2.3. Tanı:

BH’nin spesifik bir laboratuvar testi veya histopatolojik bulgusu bulunmadığından dolayı tanı klinik olarak konulmaktadır. Bugüne kadar bir çok tanı kriterleri bulunmuştur. En sık kullanılanlardan biri 1990 yılında yayımlanan Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (ISG) kriterleridir. ISG tanı kriterleri, tekrarlayan oral aft ile beraber; genital ülser, deri lezyonları, göz tutulumu ve pozitif paterji testinden ikisinin pozitif olmasıyla tanı konulur [23]. Daha sonraki zamanlarda Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (ICBD), ISG kriterlerin tanısallık ikilemini ve eksik yönlerini ele almak için geliştirilmiştir. ICBD kriterlerinde; oral ülser, genital ülser ve oküler belirtilerin her biri 2 puan; deri lezyonları, nörolojik belirtiler, vasküler belirtiler ve paterji pozitifliği ise 1 puan olarak kabul edilmektedir. BH tanısı için hastaların en az 4 puan alması gerekmektedir. ISG kriterlerinin ICBD kriterleri ile birçok kohortta karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalar, ICBD kriterlerinin daha yüksek duyarlılığa sahip olduğuna ve bu nedenle bu kriterlerin kullanımıyla tanının daha kolay konulacağını düşündürmektedir. Bununla birlikte, ICBD kriterleri ISG kriterlerine göre daha az spesifik görülmüştür [24, 25].

2.4. Patogenez

BH'nin patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen, genetik yatkınlık, tetikleyici faktörler ve immünolojik anormalliklerin BH gelişiminde rol olduğu düşünülmüştür [26]. En sık düşünülen hipotez, herpes simpleks virüsü (HSV)-1 veya Streptococcus sanguinis gibi Streptococcus türleri gibi enfeksiyöz ajanlar veya genetik olarak yatkın bireylerde ısı şoku proteinleri (HSP) gibi bir otoantijen tarafından tetiklenen inflamatuvar bir reaksiyon olduğunu düşünen hipotezdir [27].

2.4.1. Enfeksiyöz nedenler:

1980'lere kadar, BH aseptik inflamatuvar bir hastalık olarak düşünülmüştür. Oral aftöz ülserler, eritema nodozum ve paterji reaksiyonu gibi hastalıktan etkilenen bölgelerden alınan biyopsilerde şiddetli nötrofil infiltrasyonu olmasına rağmen, histolojik incelemede genellikle bakteri üretilmemiştir. Bu nedenle, etiyoloji olarak non-enfeksiyöz nötrofil aktivasyonundan şüphelenilmiştir. Bu hipoteze uygun olarak, nötrofil aktivasyon inhibitörü olan kolşisin BH'nin tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur[28]. Ancak daha sonraki zamanlarda, oral ülser sıklığının fazla görülmesi, dental müdahalelerden sonra oral ülser oranının artması ve penisilin veya minosiklin gibi antibiyotik kullanımı sonucu bazı semptomların azalmasından dolayı, BH patogenezi oral floranın da etkisi olduğu düşünülmüş, en çok araştırılan mikroorganizmalar ise Streptokoklar, özellikle de Streptococcus sanguis olmuştur. De Chambrun ve ark. yatığı çalışmada, S.sanguis'in BH'nin ağız florasındaki oranı sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuştur [26]. Viral etken olarak ise en sık HSV-1 tespit edilmiştir. BH'nin aktif fazı sırasında serumlarda IgG anti-HSV-1 antikorlarında bir artış bildirilmiştir [29].

2.4.2. Genetik:

BH'nin genetik zemininde bir den fazla gen sorumludur. Ohno ve ark., insan lökosit antijenin (HLA) hastalıklarla ilk kez tanımlanan birkaç ilişkisinden biri olarak, 1973 yılında 21 hasta ve 78 Japon kökenli kontrol grubunu inceleyerek HLA-5 antijeninin BH ile ilişkisini ortaya koymuşlardır [30]. HLA-5 antijeni daha sonra HLA-B5 olarak yeniden adlandırılmış ve BH'nin HLA-B5 ve daha sonra bölünmüş antijenlerinden biri olan HLA-B51 ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur

[31]. Yapılan bir çalışmada, HLA-B51 papülopüstüler lezyon, oküler ve nörolojik tutulum için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmüştür [32]. Behçet sendromlu 3000'den fazla Japon hastayla yapılan epidemiyolojik çalışmada, HLA-B51'in oküler tutulum riskini artırırken, gastrointestinal sistemde koruyucu olduğunu göstermiştir [33].

HLA-B51 dışında başka HLA'lar da BH ile ilişkileri gösterilmiştir. HLA-B15, HLA-B27, HLA-A26 ve HLA-B57'nin BH riskini artırdığı, HLA-A03 ve HLA-B49'un ise koruyucu olduğu düşünülmüştür [34].

BH'nin diğer genetik yatkınlık faktörleri arasında endoplazmik retikulum aminopeptidaz-1 (ERAP1), majör doku uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf I polipeptitle ilişkili sekans-A (MICA), ailesel Akdeniz ateşi geni (MEFV), toll-benzeri reseptör-4 (TLR-4), CC motifli kemokin reseptörleri (CCR1-CCR3), IL-1 β , IL-10, interferon- γ reseptörü-1 (IFNGR1), IL-23R ve IL-12RB yer almaktadır [35-40].

BH ile önemli ilişkiler sergileyen MHC bölgesinin dışında çeşitli lokuslar bulunmaktadır; bunlar; IL10, CCR1-CCR3, IL12A-IL27, IL23R-IL12RB2, ERAP1 [41]. Ayrıca Takeuchi ve ark. BH ile ilişkili olan altı yeni lokus, IL1A-IL1B, IRF8, CEBPB, Protein Tirozin Fosfatase olmayan tip (PTPN) 1, reseptörle etkileşen serin/treonin protein kinaz 2 (RIPK2) ve Lakkaz Domain 1 (LACC1)'i tanımlanmıştır [35].

Yapılan bir çalışmada, 16 kromozomal bölgenin BH ile ilişkisi tespit etmiştir: 1p36, 4p15, 5q12, 5q23, 6p22-24, 6q16, 6q25-26, 7p21, 10q24, 12p12-13, 12q13, 16q12, 16q21-23, 17p13, 20q12-13 ve Xq26-28 BH ile ilişkili bulunmuştur [42]. Tek nükleotid değişim (SNP) genotiplendirilmesi yoluyla da genetik çalışmaları yapılmıştır. Bunlar; IRF1, tümör nekroz faktörü (TNF) ve PTPN 22'nin BH ile ilişkisi bulunmuştur [19, 43, 44].

2.4.3. Isı şok proteinleri:

Enfeksiyonlar, travma, ısı, UV-B, hipoksi, soğuk ve prostaglandinler tarafından indüklenebilen HSP, stresle ilişkili bir streptokok antijeni olarak bilinmektedir [45]. BH'de oral mukoza hücreleri ve oral streptokoklar ile çapraz reaktif anti-HSP 65

antikorları bildirilmiştir. T hücresi antijen reseptörü (TCR) $\gamma\delta$ -T lenfositleri, T hücrelerinin çok çeşitli antijenleri tanımasını sağlayan birinci basamak savunmada ve Th1-Th2 yanıtlarının düzenlenmesinde önemli rol oynar. HSP, uyarım için MHC I veya II'ye ihtiyaç duymayan CD4 ve $\gamma\delta$ -T lenfositlerini aktive etmektedir. Benzer şekilde, mikrobiyal HSP-65 türevi peptitlerin ve memelide bulunan HSP-60'ın %60'lık dizi benzerliğinin otoimmüniteye neden olduğu ve yakın zamanda BH hastalarında lenfoproliferatif yanıtı uyardığı gösterilmiştir [45, 46].

2.4.4. İmmünite:

BH'nin immünopatogenezi ayrıntılı bir şekilde araştırılmış olup, çeşitli immün hücrelerin ve sitokinlerin BH'nin patogenezinde etken olduğu düşünülmüştür [47, 48]. Özellikle Th1 immün yanıtının, BH patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Th1 hücrelerinin ve ilgili sitokinlerin ekspresyon seviyeleri BH aktivitesi ile ilişkisi gösterilmiştir. Çalışmalarda, aktif Behçet hastalarında inaktif Behçet hastalarına göre Th1 hücreleri ve Th1 hücreleri'nin sitokinleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aktif BH hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC) IL-2, IL-12, IL-18 ve IFN- γ gibi Th1 sitokinlerinin sayısı yüksek bulunmuştur [10-12].

IL-12 ve IFN- γ Th1'i aktive eden sitokinlerdir. IFN- γ üreten Th1 hücreleri, hücre içi patojenlere karşı hücrel bağışıklıktan sorumludur. Th1 hücreleri BH da dahil olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıkla ilişkili olan makrofajları aktive etmektedir [49, 50].

IL-18, Th1 hücrelerinin immün yanıtında önemli rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir. IL-18, Doğal katil (NK) hücrelerini aktive ederek IFN- γ üretimini ve NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesini artırır. Aynı zamanda T hücrelerini aktifleştirerek IL-12 ve IFN- γ üretimini sağlamaktır [48, 51].

Öztaş ve arkadaşları, Behçet hastaların serumunda IL-18 ve TNF- α düzeylerinin arttığını bildirmişlerdir ki bu da dolaylı olarak bu proinflamatuvar sitokinlerin BH patogeneziyle ilişkili olduğu düşündürmektedir [51].

Th17 hücreleri de otoimmün hastalıklarda rol oynamaktadır. IL-6, transforme edici büyüme faktör-beta (TGF- β), IL-21 ve IL-23 gibi sitokinler, sinyal dönüştürücü

ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) 3'ü ve çeşitli transkripsiyon faktörlerini aktive ederek Th0 hücrelerinin Th17 hücrelerine farklılaşmasını sağlar. Th17 hücreleri daha sonra inflamasyonu ve otoimmüniteyi düzenlemek için IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 ve IL-23 gibi sitokinler üretir [52].

Th17 hücrelerinin ve ilgili sitokinlerin ekspresyon seviyeleri Behçet hastalarının aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Aktif Behçet hastalarında dolaşımdaki Th17 hücrelerinin sıklığının remisyonundaki hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur [53].

IL-37 ise ilk olarak otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda bir anti-inflamatuvar sitokin olarak tanımlanmıştır. PBMC'ler, epitel hücreleri, dentritik hücreler (DC) ve monositler IL-37 üretimini indükleyebilirler[54]. Yapılan çalışmalarda, otoimmün hastalıklarda IL-37 ekspresyonunun anormal olduğu bulunmuştur. IL-37'nin BH karşı koruyucu olduğu düşünülmüştür [12, 55]. Aynı zamanda anti-inflamatuvar bir sitokin olan IL-10 fonksiyonu da BH'de azalmıştır [56].

2.5. Histopatoloji:

BH histopatolojik özellikleri, temel olarak vaskülit ve tromboz ile karakterizedir. Daha büyük damarların tutulumu genellikle tromboz veya anevrizma ile seyrederek, mukokutanöz lezyonlarda ise sıklıkla lökositoklastik vaskülit veya nötrofilik vasküler reaksiyon görülmektedir. BH'de küçük damar nekrotizan vaskülitlerinde olduğu gibi nötrofilik vasküler reaksiyondan lenfositik perivasküler reaksiyona kadar görülebilir. Mukokutanöz lezyonlara, oral ülser, genital ülser, eritroma nodozum benzeri lezyonlar, yüzeysel tromboflebit, papülopüstüler lezyon ve paterji testi örnek olarak verilebilir. Ve bu lezyonlar genellikle vaskülit olarak ortaya çıkmaz. Erken kutanöz lezyonların histopatolojik değerlendirmesi genellikle lökositoklastik vaskülit özelliklerine sahiptir. Geç dönem lezyonların histopatolojik değerlendirmesi ise genellikle lenfositik perivaskülit olarak görülmektedir. BH'de nötrofil aktivitesi artmıştır ve etkilenen organlar belirgin bir nötrofil ve lenfosit infiltrasyonu gösterir. Bu nedenle, tüm hastalarda vaskülit olmak zorunluluğu yoktur ve birçok hastada vaskülit olmaksızın nötrofilik vasküler reaksiyon görülebilmektedir [57-59].

2.6. Klinik Bulgular:

2.6.1. Oral tutulum:

BH'da en sık görülen bulgu oral ülserasyonlardır. BH'da görülen oral ülserasyon, tekrarlayan aftöz stomatite (RAS) benzer ve RAS tipi ülserasyon sıklığı %97 ile %100 arasında görülmektedir [60]. RAS tipi ülserasyonun bilinen üç formu vardır:

- Küçük aftlar, tipik olarak yuvarlak ve çapı 10 mm'den daha küçüktür. Genellikle labial ve bukkal mukozada, dilin sınırları ve ağız tabanı dahil olmak üzere keratinize olmayan mukozada ortaya çıkan, aftlar, etrafı eritemle çevrili soluk renkte görülmektedir. Küçük aftlar tek başına ortaya çıkmakla birlikte çoklu tutulum da sık görülmektedir. İyileşme kendiliğinden olmakla birlikte genellikle 7 ila 10 gün sürmektedir [61].
- Majör aftlar da minör aftlarla benzer şekilde görülür, minör aftlardan farkı daha büyüktür, genellikle çapı 10 mm'den büyüktür ve daha derinde görülür. Sonuç olarak, iyileşme daha uzun sürebilir (20 ila 30 gün) ve iz bırakarak iyileşebilirler [62].
- Herpetiform ülserlerin çapı 1 mm'den küçük olmakla birlikte genellikle 1'den 100'e kadar katlar halinde görülmektedir. Komşu ülserler birleşme eğilimi göstermektedir [62].

Behçet hastalığında minör aft tipi lezyonlar en sık görülen tip iken, majör ve herpetiform tipleri daha nadir görülmektedir [62].

2.6.2. Genital ülser:

Genital ülserler, BH'nin ikinci en yaygın bulgusudur ve hastaların %57 ila %96'sında görülmektedir [63]. Genital ülserler tipik olarak hassas bir nodül olarak başlar. Daha sonra derinleşip, ağrılı olmakla birlikte genellikle yara yerinde izi bırakarak iyileşmektedir [64]. Kadınlarda tipik olarak labium major, labium minor, vulva, perine veya perianal ciltte görülürken, erkeklerde ise genellikle skrotumda, daha az sıklıkla penis shaftında ve bazen de penis ucunda görülebilmektedir [65].

2.6.3. Göz tutulumu:

BH'de göz tutulumu sıklıkla bilateral olmakla beraber, anterior üveit, posterior üveit, panüveit, retinit ve retinal vaskülit şeklinde görülebilmektedir [66]. BH'de üveit erkekleri daha sık ve şiddetli etkiler ve genellikle 15-25 yaş aralığında görülmektedir [67]. Tedavi edilmediği zaman üveit kötü prognoza sahiptir ve yüksek oranda körlük gelişebilmektedir [68]. Oküler bulgular arasında iridosiklit, keratit, episklerit, sklerit, vitrit, vitreus kanaması, retinal vaskülit, retinal ven tıkanıklığı, retinal neovaskülarizasyon ve optik nörit de bulunmaktadır [69].

2.6.4. Paterji testi:

Paterji testinin uygulanması konusunda kesin bir standart protokol bulunmamaktadır. Testte, keskin ya da köreltilmiş iğneler kullanılmakta olup sonuçlar 24 ila 48 saat sonra değerlendirilmektedir. Testin uygulanması şu şekilde gerçekleşir: Her iki ön kolun tüysüz bölgesi antiseptik ile temizlenir, ardından 20G iğneler dik veya eğik bir açıyla deriye batırılır. İğneler dermise yerleştirildikten sonra travmayı artırmak amacıyla birkaç kez döndürülebilir ve toplamda 4-6 iğne batırılır. Sonuçlar genellikle 24 veya 48 saat sonra değerlendirilmekle birlikte 48. saatte yapılan değerlendirmelerin özgüllüğünün daha yüksek olduğu bildirilmiştir. 2 mm ve üzeri çapında eritematöz bir papül ya da püstül pozitif reaksiyon olarak kabul edilmektedir [70].

Paterji testinin BH ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar çeşitli sonuçlar ortaya koymuştur. Yazıcı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, paterji pozitifliği ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [71]. Bunun aksine, Gilhar ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada ise, paterji pozitifliği ile hastalık aktivitesi arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur [72]. Paterji pozitifliği erkek hastalarda daha yüksek görülmektedir [73]. Son 35 yılda, paterji testinin duyarlılığında azalma gözlemlenmiş, ancak klinik kullanımda testin pozitif bulunma oranı azalsa bile, testin özgüllüğü hala %98,4 olarak bildirilmiştir.

Paterji testi nadiren inflamatuvar barsak hastalığı, eozinofilik püstüllerle seyreden folikülit ve piyoderma gangrenozum gibi diğer bazı hastalıklarda da pozitif olabilmektedir [74].

2.6.5. Vasküler tutulum:

Değişken damar vaskülitleri olarak sınıflandırılan BH'de, çeşitli büyüklükteki arter ve venlerin tutulumu görülebilir. Gözlerde retinal vaskülit, gastrointestinal sistemde mezenterik arter vaskülit, beyinde perivasküler inflamasyon olarak görülebilirken, mukokutanöz lezyon biyopsilerinin yaklaşık % 50'sinde gözlenen nötrofilik veya lenfositik bir vaskülit olarak ta ortaya çıkabilmektedir [56, 75].

BH'nin vasküler tutulumu genellikle yüzeysel tromboflebit ve alt ekstremitelerde tekrarlayan derin ven trombozu (DVT) olarak görülmektedir. Bunun yanında daha az sıklıkla vena kava inferior ve superior trombozu, hepatik ven trombozu ve serebral sinüs trombozuna yol açarak Budd-Chiari sendromuna neden olabilmektedir [76]. Nadiren de daha mortal olan pulmoner arter anevrizmaları ve/veya trombozları, aort ve periferik arter anevrizmaları görülebilir. Nadiren intrakardiyak tromboz ve koroner arter tutulumu da görülebilmektedir [76, 77].

2.6.6. Kutanöz bulgular:

Kutanöz lezyonlar BH'de %75 oranında görülmektedir. BH'nin kutanöz bulguları arasında, akneiform lezyonlar, papülo-vezikülo-püstüller erüpsiyonlar, psödofolikülit, nodüller, eritema nodozum, yüzeysel tromboflebit, piyoderma gangrenozum, eritema multiforme ve palpabl purpura sayılabilmektedir. Eritema nodozum lezyonlarının biyopsisinde orta damar vaskülitleri ile septal pannikülit görülebilmektedir [78]. Akneiform lezyonları olan kişilerde artrit daha yüksek oranda görülebilmektedir [79]. Püstüller cilt lezyonları genellikle steril değildir ve kültürde Staphylococcus aureus ve Propionibacterium spp üreyebilmektedir [80].

2.6.7. Nörolojik tutulum:

Nörolojik tutulum parankim tutulumuna göre, parankimal veya non-parankimal olarak sınıflandırılır. Parankimal tutulum beyin sapı hastalığı, multifokal hastalık (beyin sapı, serebral veya omurilik tutulumu), miyelopati, serebral hastalık (ensefalopati, hemiparezi, hemisensoriyal kayıp, nöbetler, disfaji, psikoz ve bilişsel işlev bozukluğu gibi zihinsel değişiklikler vb.) ve optik nöropati olarak görülebilmektedir. Parankim dışında, serebral venöz tromboz, intrakraniyal

hipertansiyon sendromu (psödotümör serebri), akut meningeal sendrom ve arteriyel tromboz, diseksiyon veya anevrizmaya bağlı oluşan inme görülebilir [81].

Baş ağrısı ise en sık görülen nörolojik semptomdur ve hastaların %70'inde görülebilmektedir [82].

2.6.8. Gastrointestinal tutulum:

BH'de GİS tutulumunun sıklığı coğrafyalar arasında farklılıklar olmakla birlikte, Uzak Doğu'da Orta Doğu ve Avrupa'ya göre daha sık görülmektedir [83]. Japonya'da yapılan bir çalışmada %50 oranında GİS tutulumu görülürken, Türkiye'de yapılan bir çalışmada %1 oranında görülmüştür [84, 85].

Karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve gastrointestinal sistem kanaması en sık görülen bulgulardır [86]. BH GİS'te her yeri tutabilir, en sık ileokolonik bölge tutulur [87]. Tipik olarak 5 cm'den küçük oval şeklinde derin ülserler görülmektedir [88].

2.6.9. Eklem tutulumu:

BH'de artralji ve/veya artrit görülme oranı %45 civarındadır. Bunlar genellikle diğer belirtilerden daha önce ortaya çıkan bulgulardır. En çok diz ve ayak bileği eklemleri tutulmakla beraber, daha küçük eklem tutulumu da görülebilmektedir. Direkt grafide genellikle patolojik bulgu saptanmaz. Bazı vakalarda kalça ve diz osteonekrozu da gözlemlenmiş olup hastaların çoğu kortikosteroid tedavisine yanıt vermiştir [89]. Artrit genellikle eklemde deformasyon bırakmaz.

2.7. Tedavi:

Behçet hastalığının tedavisi tutulum yerine göre değişmektedir. Mukokutanöz ve eklem tutulumu için kolşisin, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve glukokortikoidler (topikal/düşük doz oral) ile tedavi edilirken, oküler, vasküler, nörolojik ve gastrointestinal bulgular gibi majör organ tutulumu olduğu zaman immünsüpressif ajanlar başlanmaktadır [90]. Tablo 2.1'de tutulum yerine göre hangi tedavi başlanabileceği gösterilmiştir.

Tablo 2. 1.Behçet hastalığı tedavisi [90]

Tutulum yeri:	1. Basamak	2. Basamak	Deneyisel Tedaviler
Mukokütanöz	Kolşisin, Glukokortikoider (Düşük doz oral veya topikal)	Azatioprin, Apremilast, TNFa inhibitörleri, İnterferon-a	Anti IL-1, Ustekinumab, Secunimumab
Eklem	Kolşisin, Salazoprin, Metotreksat	TNFa inhibitörleri, İnterferon a	Secunimumab
Oküler	Azatioprin, Siklosporin A	TNFa inhibitörleri, İnterferon a	Tocilizumab
Vasküler	Azatioprin, Siklosporin A, Siklofosamid	TNFa inhibitörleri, İnterferon a	Tocilizumab
Nörolojik	Azatioprin, Mikofenolat mofetil	TNFa inhibitörleri, İnterferon a, Siklofosamid	Tocilizumab
Gastrointestinal	Salazoprin, Azatioprin	TNFa inhibitörleri	Anti IL-1, Tocilizumab

2.8. İnterferonlar:

1950'lerde Alick Isaacs ve Jean Lindenmann tarafından, influenza A ve diğer virüslerin yapısı ve özelliklerini araştırırken, virüsle enfekte olmuş hücreler tarafından üretilen ve viral enfeksiyonu inhibe edebilen bir çözünür faktör keşfedilmiştir [91]. Bu moleküle IFN adı verilmiştir. İlk başlarda, IFN'ler viral enfeksiyonlara karşı hücrel savunma mekanizmalarını aktive eden, heterojen yapıya sahip sitokinler olarak tanımlanmıştır. Daha sonraki araştırmalarda, IFN'lerin sadece antiviral savunmada değil, aynı zamanda hücre büyümesi, farklılaşması ve immünomodülasyon gibi süreçlerde de önemli rollerinin olduğu ortaya çıkartılmıştır [15, 16].

İnterferonlar, moleküler yapıları, reseptörlerin veya sinyal komplekslerinin, uyarınının ve kaynak hücrelerinin tipine göre üç ana IFN sınıfa (tip I, tip II ve tip III) ayrılmıştır [92].

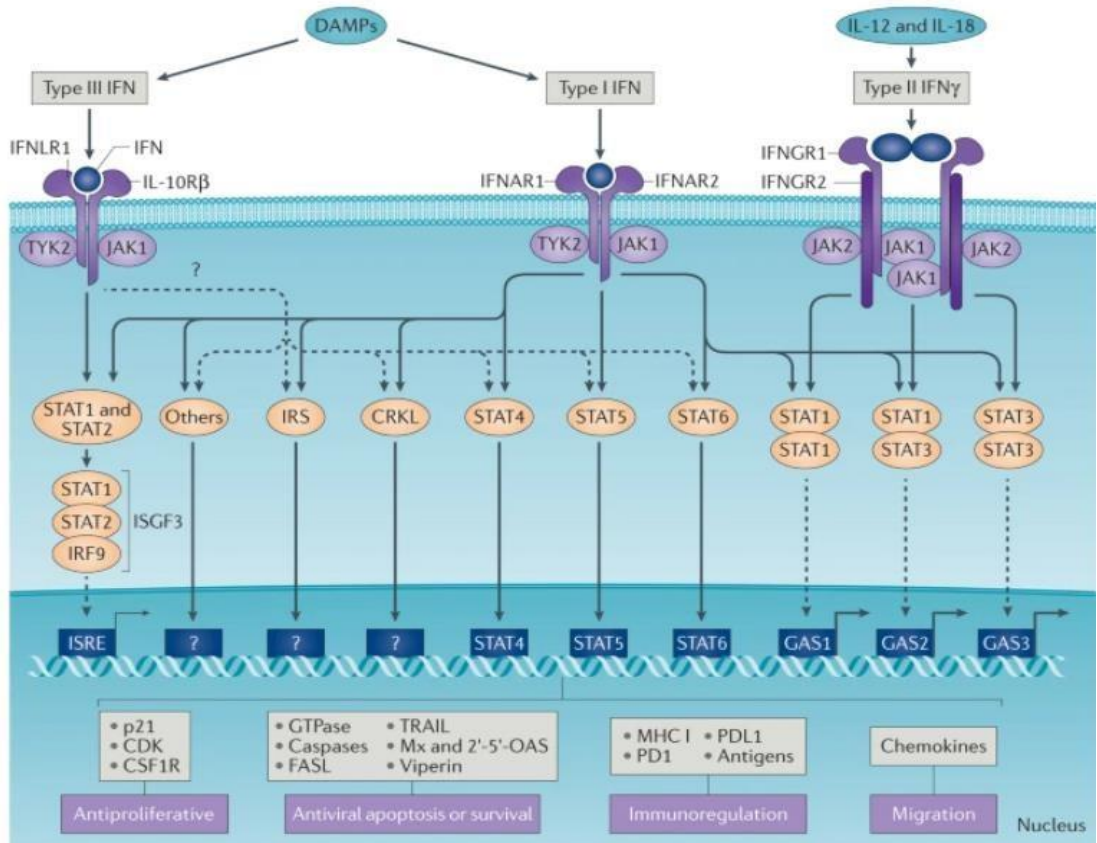
İnsan tip I IFN genleri, 9p kromozomu üzerinde kümelenmiş ve 17 farklı proteini kodlayan bir aileden oluşmaktadır. Bu proteinler 13 alt tipten oluşan IFN α ,

ayrıca IFN β , IFN ϵ , IFN κ ve IFN ω içerir. Tip I IFN'ler, IFN α/β reseptör 1 (IFNAR1) ve IFNAR2 alt birimlerinden oluşan spesifik reseptörlere bağlanır [93].

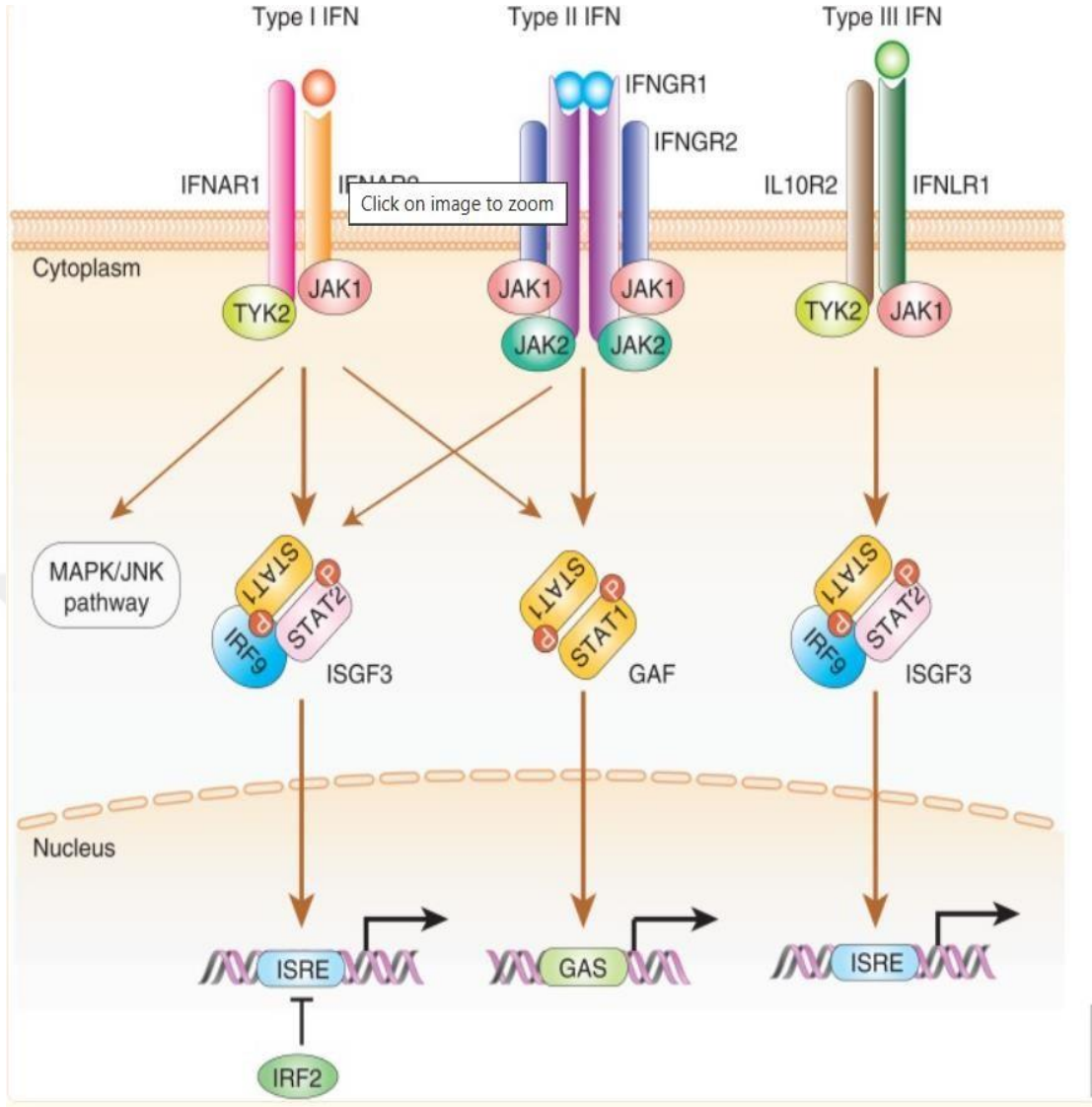
Tip II IFN'lerin temel üyesi IFN γ olup, IFNGR1 ve IFNGR2 alt birimlerinden oluşan reseptörler aracılığıyla etkisini göstermektedir [93].

Tip III IFN'ler ise IFN λ 1 (IL-29), IFN λ 2 (IL-28A), IFN λ 3 (IL-28B) ve IFN λ 4'ten oluşur ve IFN λ reseptörü 1 (IFNLR1) ile IL-10 reseptörlerine bağlanarak işlev görmektedirler [93].

Tip I ve tip III IFN'lerin ekspresyonu kalıp tanıma reseptörü (PRR) yolları ile aktive olurken, tip II IFN ise esas olarak mitojenler veya IL-12 ve IL-18 gibi sitokinler tarafından aktiflenir ve bunlar hücrel immün sistemi, özellikle de T hücresi ve NK hücreleri tarafından aktive edilmektedir [94, 95].



Şekil 2. 1. İnterferon sinyal yolları şekilde gösterilmiştir [96]. Tip I ve tip II IFN sisteminin antiproliferatif, antiviral, immünregülasyon ve migrasyon etkileri gösterilmiştir.



Şekil 2. 2. Tip I, tip II ve tip III interferon reseptörleri tarafından sinyal iletimi gösterilmiştir [97].

Tip I IFN: Hücre yüzeyindeki IFNAR2 reseptörüne bağlanır, ardından IFNAR1 de bu komplekse katılır. Bu kompleks, reseptörle ilişkili tirozin kinaz (TYK) 2 ve Janus ile aktive olan kinazların (JAK)1 adlı proteinleri aktive eder. Bunu STAT1 ve STAT 2'nin tirozin fosforilasyonu takip eder, daha sonra IRF9'un da bu yolağa dahil olmasıyla, IFN ile uyarılan gen faktörü (ISGF) 3 transkripsiyon faktörü kompleksi oluşturulur. Aynı zamanda, IFN- γ -aktive faktör (GAF) olarak adlandırılan bir STAT 1 homodimeri de oluşur. Bu transkripsiyonel-aktivatör kompleksler çekirdeğe taşınır ve sırasıyla ISGF 3 veya GAF için IFN ile uyarılan düzenleyici elemanları (ISRE'ler) veya γ ile aktive edilen dizi (GAS) promotör elemanlarını aktive eder. IRF2 ise nükleusta ISGF 3 aracılı transkripsiyonel aktivasyonuna inhibitör etki gösterir. Tip I

IFN sinyali, mitojenle aktiveleştirilen protein kinaz (MAPK)/c-Jun amino-terminal kinaz (JNK) yollarının sinyali de aktiveleştirir.

Tip II Interferon (IFN- γ): Hücredeki IFNGR1 reseptörüne bağlanır ve daha sonra IFNGR 2 ile birleşir. Bu birleşim, JAK 1 ve JAK 2 proteinlerini aktive eder ve STAT 1 fosforile olur, ardından GAF kompleksi oluşturulur.

Tip III Interferon: JAK 1 ve TYK 2 proteinlerini aktive eder ve STAT 1 ile STAT 2'nin birleşmesiyle ISGF 3 transkripsiyon faktörünü oluşturur, bu da genlerin aktive olmasını sağlar [97].

Her üç tip interferon, pro-inflamatuar genleri aktive eder, ancak sinyal yolları ve aktivasyon mekanizmaları birbirinden farklıdır.

2.8.1. Antitümör etkileri:

İnterferonlar primer tümör hücrelerinde sitotoksik bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda bazı malign hücrelerde apoptozu indükleyerek malign hücrelerinin ölümüne yol açabilir [98].

2.8.2. Antiviral etkileri:

Viral enfeksiyona karşı gelişen hücresel savunmayı aktiveleştirirler.

2.8.3. İmmünmodölatör etkileri:

İnterferonlar, NK, makrofaj ve DC'lerin farklılaşmasını ve aktivasyonunu sağlamaktadır [96].

2.8.4. Antianjiogenetik etkileri:

IFN- α , vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) promotörünün transkripsiyon başlangıcını baskılayan transkripsiyon faktörleri'ni (SP1 ve SP3) aktiveleştirerek VEGF'nin salınımını azaltabilmektedir. Nöroendokrin tümörlerde bu durum direk olarak anti-anjiyojenik etkilere yol açar [99].

2.9. İnterferon Regülatör Faktörler:

İnterferon regülatör faktörler ailesi memelilerde dokuz üyeden oluşur. Bunlar IRF-1, IRF-2, IRF-3, IRF-4 (PIP veya ICSAT olarak da bilinir), IRF-5, IRF-6, IRF-7, IRF-8 (ICSBP olarak da bilinir) ve IRF-9'dur (ISGF3 γ olarak da bilinir). Konakçı savunmasında yer alan çeşitli genleri modüle etmektedirler [17, 18]. Ayrıca, IRF10 insanlarda ve farelerde bulunmamasına rağmen tavuklarda tanımlanmıştır [100].

2.9.1. IRF1:

IRF-1'in başlangıçta IFN- β gen ailesinin bir düzenleyicisi olduğu tanımlanmıştır. Ama daha sonralarda IRF-1 tip I (IFN- α/β) ve tip II IFN (IFN- γ) fonksiyonlarına aracılık eden transkripsiyon faktörü olarak görülmüştür [101].

2.9.2. IRF2:

IFN- β promotör aktivitesini yapısal olarak baskılayıcı olarak görev yapmaktadır [97].

2.9.3. IRF3:

IRF-3, virüsle enfekte olmuş hücrelerde aktive olarak IRF7 ile birlikte çekirdeğe transloke olup, interferonlar ile ilgili genleri aktive eder. Şekil 5'te ayrıntılı bir şekilde iletim yolağı anlatılmıştır. Tip I IFN'lerin (IFN- α ve IFN- β) ve kemokinlerin (CXCL10) üretimine yardımcı olmaktadır [102, 103].

2.9.4. IRF4:

IRF-4 ve IRF-8 yüksek derecede yapısal benzerlik gösterir. Diğer IRF'lerin aksine, IRF-4 inflamatuvar sitokin üretimine daha az katkı sağlar [104]. IRF4 plazma hücresi ve antikor oluşumunda rol oynamaktadır. Şekil 3 ve 4'te anlatılmıştır.

2.9.5. IRF5:

IRF5, IRF3'ün yakın bir homoloğu olduğundan, IRF3 ve IRF5 için benzer aktivasyon yolları olduğu düşünülmüştür. IRF aktivasyonunun mevcut modeli, her biri IRF5 aşağıdaki aşamaları içerir:

- (1) fosforilasyon, ubikitinasyon ve muhtemelen diğer post-translasyonel modifikasyonlar
- (2) dimerizasyon
- (3) nükleer taşıma
- (4) gen promotörlerine bağlanarak gen transkripsiyonunun düzenlenmesi.

2.9.6. IRF6:

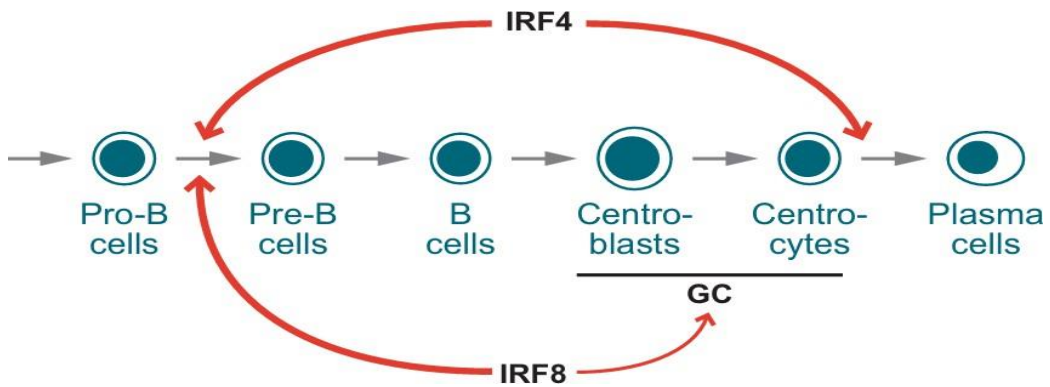
IRF6 fare embriyolarında keratinosit farklılaşması için gerekli bulunmuştur. IRF6 eksikliği olan farelerde deri, ekstremiteler ve kafatasında anomaliler bulunmuştur [105].

2.9.7. IRF7:

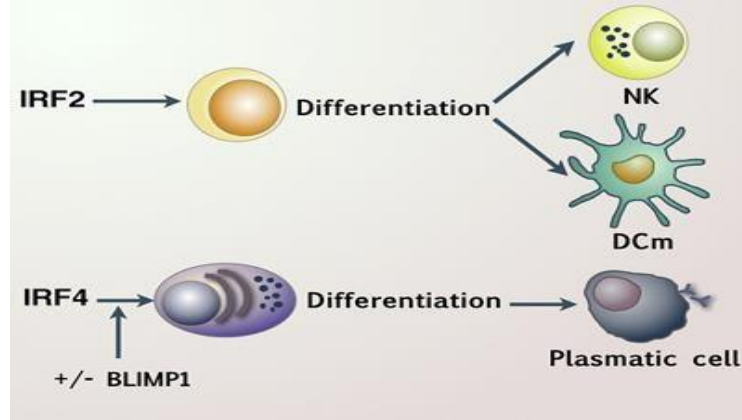
IRF-7'nin IFN- α üretimi için ana düzenleyici olarak işlev gördüğü düşünülmektedir. Şekil 5'te anlatılmıştır.

2.9.8. IRF8:

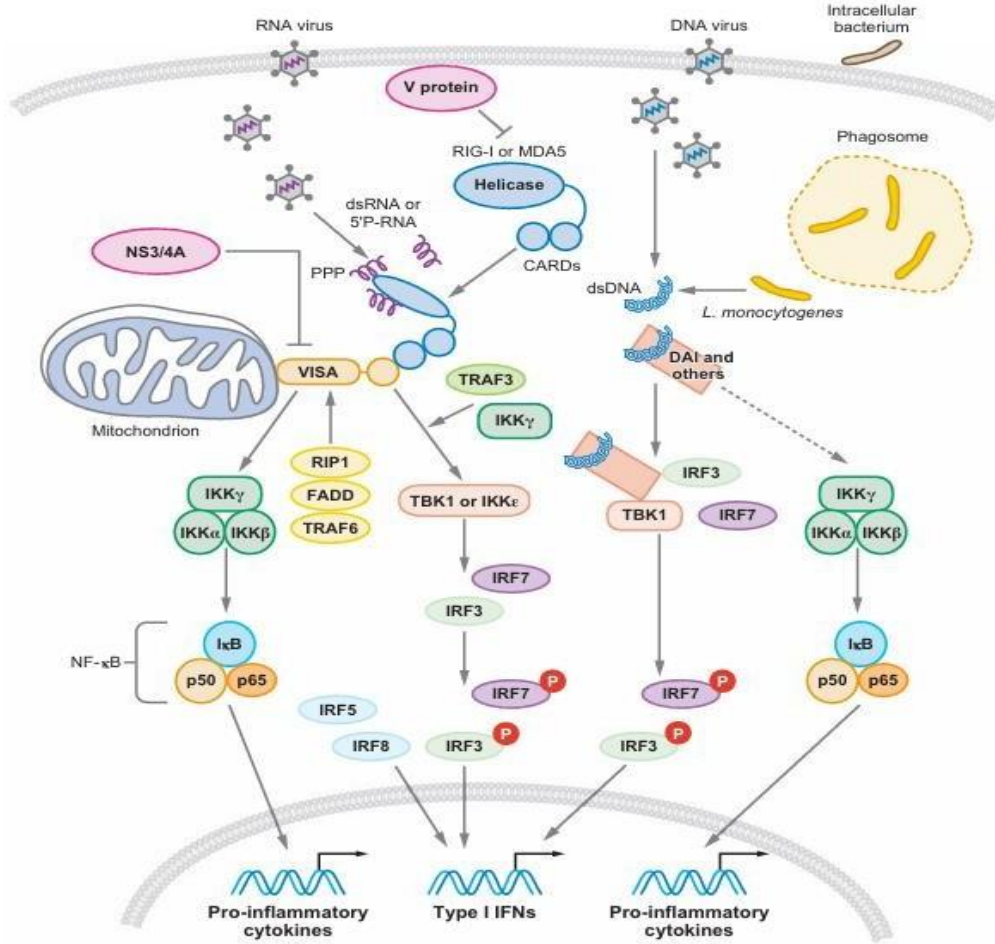
IRF8 immün yanıtı düzenlemek, hücre büyümesi, farklılaşma ve onkogenizasyon gibi birçok önemli patofizyolojik süreçte rol oynamaktadır [104]. IRF8, çeşitli bağışıklık hücrelerinin gelişimini ve düzenlenmesini sağlamaktadır [106, 107]. Aynı zamanda DC'lerin aktivasyonunda önemli bir rol oynamaktadır [108, 109].



Şekil 2. 3. IRF4 ve IRF8 tarafından ,pro-B hücresinden plazma hücresine farklılaşması şekil3'te gösterilmiştir. IRF8 germinal merkez (GC)'i pozitif olarak düzenlemektedir. IRF4, hafıza B hücrelerinin plazma hücresi farklılaşmasına yardımcı olmaktadır [104].



Şekil 2. 4. IRF, miyeloid ve lenfoid alt kümelerinin farklılaşmasında rol oynamaktadır. IRF-2, NK ve miyeloid DC gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. IRF-4'ün plazma hücre farklılaşması ve antikor üretimindeki rolü, B lenfosit kaynaklı olgunlaşma protein (BLIMP)-1 t



Şekil 2. 5. IRF'lerin sitozolik PRR'ler tarafından aktivasyonu gösterilmiştir [104].

Sitoplazmadaki RNA veya çift sarmallı DNA (dsDNA), hücre içinde belirli bir tanıma sistemi aracılığıyla bağışıklık sistemini tetiklemektedir. Daha sonra, retinoik asitle indüklenebilir gen (RIG)-I ve melanom farklılaşmasıyla ilişkili gen (MDA)5 , RNA'yı tanır ve üzerlerindeki kaspaz aktivasyon ve bağlama bölgesi (CARD)'ni kullanarak IFN- β promotör uyarıcı (IPS)-1 ile etkileşir. IPS-1, mitokondri zarında bulunur ve bu etkileşim, TANK bağlayıcı kinaz (TBK) 1 ve I κ B kinaz (IKK) ϵ adlı proteinleri aktive eder. Aktive olan TBK 1, IRF3 ve IRF7 adlı proteinlerin belirli serin kalıntılarını fosforile eder. Fosforile olan IRF3 ve IRF7, hücre çekirdeğine transfer olur ve tip I interferon genlerini aktive eder. Bazı durumlarda IRF5 ve IRF8 de bu yolda görev alabilmektedir. Aynı zamanda, TBK 1 aracılığıyla IRF'lerin aktivasyonu TNF- α ile ilişkili faktör (TRAF) 3, IKK γ / NF- κ B esansiyel modülatörü (NEMO) ve TRAF ailesi üyesi ilişkili nükleer faktör kappa B (NF-Kb) aktivatörü (TANK) proteinleri tarafından desteklenir.

Fas-bağlı ölüm domain (FADD), reseptörle etkileşen protein (RIP)-1 ve TRAF-6, IPS-1 ile etkileşime girer ve NF- κ B aktivasyon yoluna katılırlar. Bu etkileşim, inflamasyonu tetikleyen sitokin genlerinin üretimini sağlar. Çift sarmallı DNA (B-DNA gibi) DNA bağımlı IRF aktivatörü(DAI) tarafından tanınır ve bu tanıma, hem tip I interferon genlerinin hem de pro-inflamatuar sitokinlerinin üretimini başlatır [104].

2.9.9. İnterferon regülatör faktör ile ilişkili hastalıklar:

IRF proteinlerinin tip 1 ve tip 2 interferonların üretimini ve sinyalizasyonunu düzenlemedeki rolü göz önüne alındığında, otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sistemik lupus eritematosus (SLE), IFN'lerle ilişkisi kuvvetli olarak gösterilmiştir. Örneğin SLE'de, hastaların yarısından fazlasında IFN- α seviyesi yüksek olmakla beraber, hastalık şiddeti, alevlenmesi ve doku tutulumu (özellikle cilt, böbrek ve merkezi sinir sistemi) ile ilişkilidir. Son yıllarda SLE hastalarının periferik kanında, artmış hastalık aktivitesi ile tip 1 IFN gen ilişkisi tanımlanmıştır. Daha sonraki yıllarda, Romatoid Artrit (RA) hastalarının oto antikor üretimi ile tip 1 IFN ilişkisi bulunmuştur, bu da tip 1 IFN'lerin RA'nın alt kümesini yönlendirmede önemli bir rol oynadığını göstermektedir [111-117].

İnterferonlar onkolojik hastalıklarla ilişkileri araştırılmıştır. Onkolojik hastalıklara etkisi üzerinden 3 gruba ayrılmıştır[118]:

1. Antionkojenik IRF'ler: IRF1, IRF5 VE IRF8
2. Proonkojenik IRF'ler: IRF2 VR IRF4
3. Viral-onkojenik IRF'ler: IRF3 ve IRF7

Akut miyeloid lösemi tanısı alan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada IRF1,2,4,5,7,8,9 seviyeleri yüksek çıkarken IRF3 ve IRF6 seviyeleri düşük çıkmış olup, IRF1,7,9 yüksekliği mortalite ile ilişkili bulunmuştur [13].

Kristjansdottir ve ark. yaptığı çalışmada IRF5'in SNP rs4728142 ve CGGGG polimorfizmleri ile multipl skleroz arasında güçlü bir şekilde ilişki bulunmuştur [119].

Dideberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IRF5 ile inflamatuvar bağırsak hastalığı arasında ilişki gösterilmiştir [120].

Qiuning Yao ve ark. yaptığı çalışmada, IRF7 değerlerini otoimmün 592 Graves hastası, 297 Hashimoto tiroiditi ve 770 kişilik sağlıklı kontrol grubunda IRF7 değerleri çalışılmıştır. IRF7 değerleri Graves hastalığı olan grupta anlamlı yüksek bulunmuştur. IRF7'nin otoimmün tiroid hastalıkları için, özellikle de Graves hastalığı ve Graves oftalmopatisi için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur [121].

Son zamanlarda, miyokard enfarktüsünü takiben gelişen olumsuz sonuçlarda IRF3'ün rol oynayabileceği düşünülmektedir [122].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi:

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında 09/02/2024-09/07/2024 tarihleri arasında ICBT kriterlerine[24] göre Behçet Hastalığı tanısı konmuş hastalar Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi 2024-01/06 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmişlerdir. Çalışma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalların 'da multidisipliner olarak yürütülmüştür.

Bu çalışmaya 60 Behçet hastası ile 60 sağlıklı gönüllü dâhil edildi. Çalışmaya 9 Şubat 2024 ve 9 Temmuz 2024 tarihleri arasında Sivas CÜTF Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalına başvuran ve çalışmayı kabul eden hastalar dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri:

- Behçet Hastalığı

Dışlama kriterleri:

- Behçet hastalığı dışında eşlik eden sistemik inflamatuvar romatizmal hastalığı bulunanlar
- Malignitesi ya da geçirilmiş malignite öyküsü olan hastalar
- Multiple skleroz, graves hastalığı, otoimmün pankreatit gibi otoimmün hastalığı olanlar
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı
- Aktif enfeksiyonu olanlar
- Gebeler
- Araştırmaya katılmayı kabul etmeyenler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya katılan tüm gönüllülerden onam formu alındı. Çalışmaya katılan tüm katılımcıların sosyodemografik özellikleri (yaş, BMI, cinsiyet ve sigara kullanımı), ek olarak hastaların kullandığı ilaçlar, klinik semptomlar, Kısa Form-36

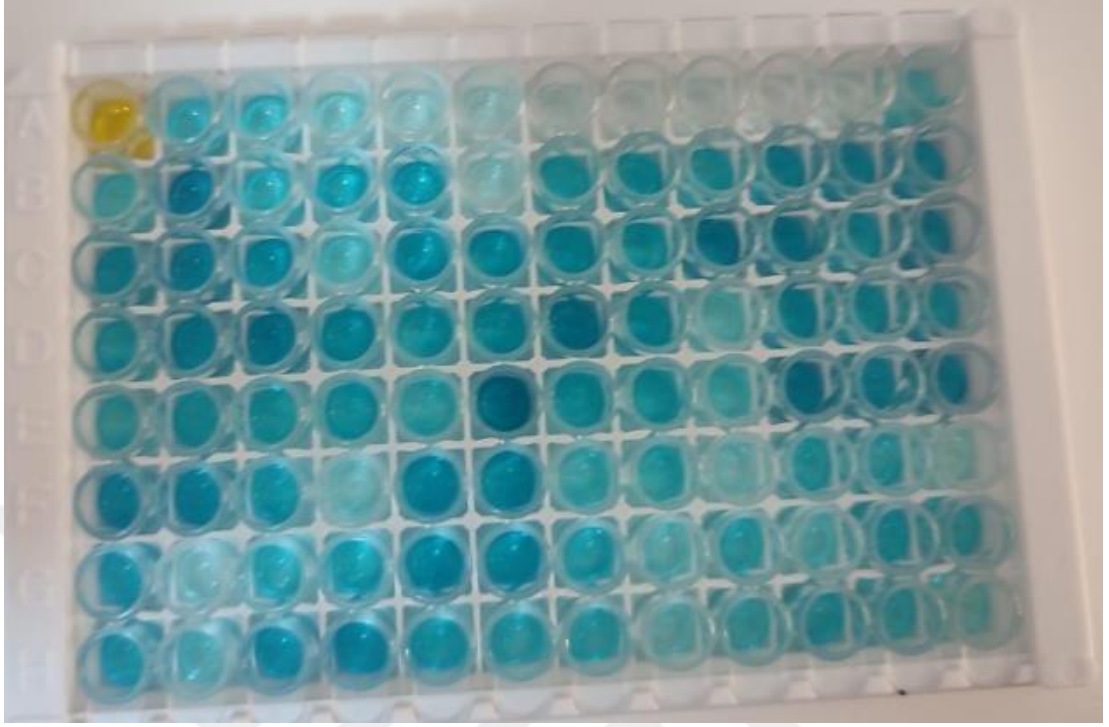
Yaşam Ölçeği (SF-36). Behçet Sendrom Aktivite Skoru (BSAS) ve varsa HLA-B51 pozitifliği kaydedildi.

Tüm katılımcıların IRF düzeylerini değerlendirmek için venöz kan alındı. Behçet hastalarında eş zamanlı eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (crp) değerleri ölçüldü.

3.2. Laboratuvar Ölçümleri ve Çalışma Protokolü:

IRF değerleri ELISA testi kullanılarak değerlendirildi. Bu ELISA kitinde, Sandwich-ELISA prensibini kullanıldı. Kite sağlanan mikro ELISA plakası, İnsan IRF'ye özgü bir antikor ile önceden kaplanmıştır. Örnekler, mikro ELISA plakası kuyucuklarına eklendi ve spesifik antikor ile etkileşime girdi. Ardından, İnsan IRF'si için biotinile edilmiş tespit antikoru ve Avidin-At Sırrı Peroksidaz (HRP) konjugatı her bir mikro plaka kuyucuğuna sırasıyla eklendi ve inkübasyona bırakıldı. Serbest bileşenler yıkama ile uzaklaştırıldı. Her bir kuyucuğa substrat çözeltisi eklendi. Sadece insan IRF, HRP konjugatı mavi renk almaktadır. Enzim-substrat reaksiyonu durdurma çözeltisi eklenerek sonlandırıldı ve renk sarıya döndü. Optik yoğunluk (OD), 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. OD değeri, İnsan IRF konsantrasyonu ile orantılıdır. Örneklerin OD değeri, standart eğri ile karşılaştırılarak İnsan IRF konsantrasyonu hesaplanıldı. IRF düzeyi için temin edilen Reed Biotech Co marka (Çin menşei) ELİSA kitleri kullanıldı.

Resim 3. 1. Behçet hastası ve sağlıklı gönüllülerin IRF seviyeleri



Resim 3.1’de IRF7’nin ölçümü gösterilmiştir. Koyu mavi renk daha yüksek IRF seviyesini işaret etmektedir. Behçet hastalarının serumu genellikle reaksiyon verip koyu mavi olurken, sağlıklı kontrol grubun serumu daha az reaksiyon verdiği için açık mavi kalmıştır.

3.3. Kısa Form-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF-36):

SF-36 literatürde yaygın olarak kullanılan yaşam kalitesi anketlerinden biridir. Rand Corporation tarafından 1992 yılında oluşturulan SF-36 ölçeği, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, sosyal fonksiyon, mental sağlık, vitalite, ağrı, emosyonel rol güçlüğü ve genel sağlık başlıkları altında 8 kategoriden ve toplam 36 sorudan oluşmaktadır. Toplam puan minimum 0 ile maximum 100 puan arasında olmaktadır. Ölçek son 4 haftayı ele almaktadır. Puan ne kadar yüksekse yaşam kalitesi o kadar iyidir. Koçyiğit ve ark. tarafından bu ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır [123].

3.4. Behçet Sendromu Aktivite Skoru (BSAS):

Forbes ve ark. tarafından 2008 yılında geliştirilen BSAS, Türkiye için geçerlik ve güvenilirliği Yılmaz ve ark. 2013 yılında yapmıştır. BSAS son 4 haftadaki hastalık

aktivitesini değerlendirir. Toplam 10 sorudan oluşur. Skor minimum 0, maximum 100 puan arasındadır. Oral aft, genital ülser, papülopüstüler lezyonlar, GIS semptomları, göz bulguları ve vasküler tutulum değerlendirilmektedir. Alınan puan ne kadar yüksekse hastalık o kadar aktif olarak değerlendirilmektedir [124].



4. İSTATİSTİK

Bu çalışmada $\alpha=0.05$, $\beta=0.10$, $1-\beta = 0.90$ alındığında her bir gruba 60 birey alınmasına karar verildi ve testin gücü $p=0.90900$ bulundu. Çalışmamızda elde edilen veriler SPSS 22.0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirmediğinden (Kolmogorov Smirrov) bağımsız 2 grupta elde edilen ölçümler karşılaştırılırken Man Witney U testi aynı bireylerde elde edilen 2 ölçüm sonucu karşılaştırılırken parametrik test varsayımları yerine getirdiğinden eşler arası farkın önemlilik testi, sayım ile elde edilmiş niteliksel verilerin değerlendirilmesinde Khi-Kare testi kullanılmıştır. Parametrik testler varsayımları yerine getirmediğinden korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Verilerimiz tabloda aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maksimum değer, birey sayısı ve yüzdesi belirterek yanılma düzeyi 0,05 olarak alınacaktır.

Araştırmaya katılmayı kabul eden hastaların yaş, cinsiyet, kullandığı ilaçları içeren sosyodemografik verileri kaydedilecektir. Belirlenmiş sayıda hasta ve kontrol grubu katılımcısına ulaşıldığında çalışma sonlandırıldı.

5. BULGULAR

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğinde yapılacak olan bu araştırmaya Behçet hastalığı olan 60 hasta ve 60 sağlıklı birey dahil edildi.

5.1. Demografik Değerlendirme:

BH ve sağlıklı gönüller yaş, BMI, cinsiyet ve sigara yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$) Yaş ve BMI indeksi kıyaslanırken iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, cinsiyet ve sigara da ise Khi-Kare testi kullanılmıştır. BH gruptaki bireylerin %31,7'si medikal olarak sadece konvansiyonel DMARD (KD), %65'i konvansiyonel+biyolojik DMARD ve %3,3'ü sadece biyolojik DMARD (BD) tedavisi almaktaydı. Tablo 5.1'de gösterilmiştir.

Tablo 5. 1. Demografik veriler

	Behçet	Sağlıklı	p-değeri		
Yaş (yıl)	40.87 ± 11,69	42.48 ± 12,60	T = 0.72	p= 0.458	
BMI (kg/m ²)	26.89 ± 4,65	26.92 ± 3,97	T = 0.72	p= 0.458	
Cinsiyet S(%)	Erkek 25 (41,7) Kadın 35 (58,3)	Erkek 26 (43,3) Kadın 34 (56,7)	X ² =0,03	p=0,853	p>0,05
Sigara S(%)	Kullanan 24 (40) Kullanmayan 36 (60)	Kullanan 18 (30) Kullanmayan 42 (70)	X ² =1,31	p=0,251	p>0,05
Medikal tedavi S(%)	KD 19 (31,7) BD 2 (3,3) KD+ BD 39 (65)	-	-	-	-

5.2.Behçet Hastalığında IRF, IL-6, ESR ve CRP değerleri ile Kontrol

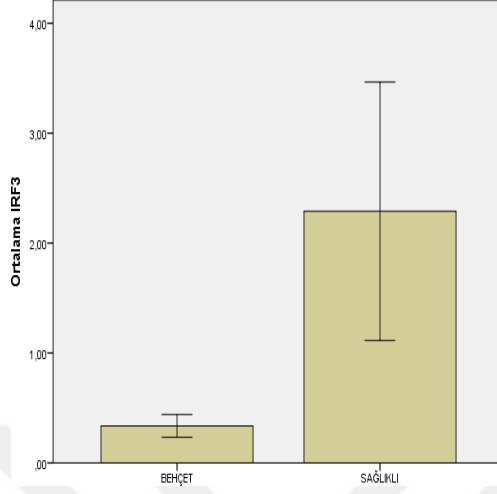
Grubu'ndaki IRF ve IL-6 Değerleri:

Her iki gruptaki bireylerin IRF değerleri ve Behçet hastalarının ESR ve CRP değerlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. IRF3 Behçet

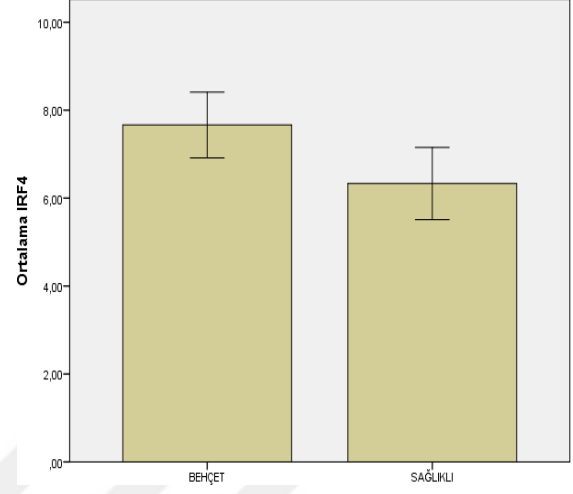
hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken, IRF4 ve IRF7 değerleri ise Behçet hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu beklenen sonuçta, IRF1, IRF2, IRF5, IRF6 ve IRF8 seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tablo 5.2’de gösterilmiştir.

Tablo 5. 2. Behçet Hastalığında IRF, IL-6, ESR ve CRP değerleri ile Kontrol Grubu’ndaki IRF ve IL-6 Değerleri

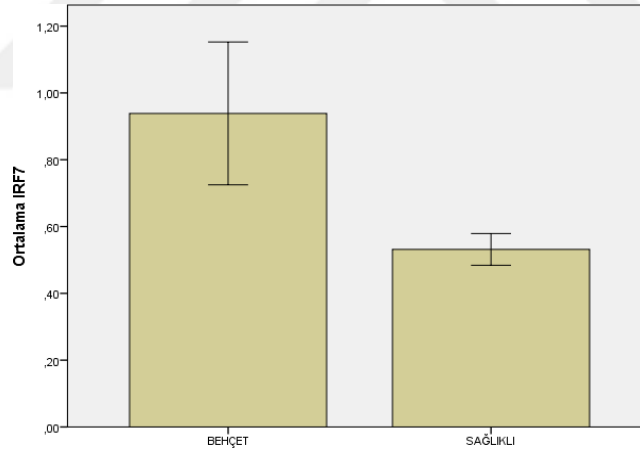
	Tanı	N	Ortalama	Std Sapma	Ortanca	Minimum	Maximum	p
IRF1	Behçet	60	0.27	0.26	0.21	0.12	2.19	0.48
	Kontrol	60	0.26	0.22	0.23	0.0	1.51	
IRF2	Behçet	60	7.37	3.04	7.33	1.03	12.62	0.287
	Kontrol	60	6.83	3.43	5.93	1.03	13.2	
IRF3	Behçet	60	0.33	0.40	0.25	0.07	2.85	0.001
	Kontrol	60	2.29	4.55	1.1	0.32	33.18	
IRF4	Behçet	60	7.66	2.90	7.81	0.8	11.72	0.018
	Kontrol	60	6.33	3.18	6.29	0.16	11.55	
IRF5	Behçet	60	8.74	3.22	8.89	0.9	14.44	0.28
	Behçet	60	7.91	3.54	7.99	0.64	13.19	
IRF6	Behçet	60	0.88	0.75	0.64	0.36	4.35	0.551
	Kontrol	60	0.66	0.26	0.6	0.32	1.88	
IRF7	Behçet	60	0.93	0.83	0.71	0.32	5.39	0.001
	Kontrol	60	0.53	0.18	0.49	0.27	1.3	
IRF8	Behçet	60	1.53	1.03	1.31	0.22	5.41	0.462
	Kontrol	60	1.26	0.51	1.13	0.14	2.73	
IL-6	Behçet	27	5.13	6.47	0.0	1.62	32.3	0.55
	Kontrol	28	3.04	1.39	0.0	1.64	6.95	
ESR	Behçet	60	12.67	12.85	9.5	2.0	74.0	
CRP	Behçet	60	5.07	8.96	1.82	0.1	45.0	



Grafik 1: Gruplara ait IRF3 değerlerinin dağılımı



Grafik 2: Gruplara ait IRF4 değerlerinin dağılımı



Grafik 3: Gruplara ait IRF7 değerlerinin dağılımı

5.3. BH’da Bulgular ve Komplikasyonların IRF Değerleri, ESR, CRP ve HLA-B51 İle İlişkisi

IRF değerleri yüksek ve düşük gruplara ayrılırken ortalamanın üstü olan IRF’ler yüksek gruba dahil edilirken ortalamanın altında olanlar ise düşük gruba dahil edilmiştir.

5.3.1. Papülopüstüler Lezyon

Khi-Kare testi kullanılarak yapılan analizde, IRF3, IRF4, IRF7, ESR, CRP VE HLAB-51’in papülopüstüler (PP) arasındaki ilişki Tablo 5.3’te gösterilmiştir. IRF4, IRF7 yüksekliği ve HLA-B51 pozitifliği papülopüstüler lezyonu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. ($p<0,05$)

Tablo 5. 3. Papülopüstüler lezyon

Değişken	PP Var n(%)	PP Yok n(%)	p Değeri
Yüksek IRF3	11 (50,0)	11 (50,0)	$X^2=0,35$ $p=0,554$ $p>0,05$
Düşük IRF3	22 (57,9)	16 (42,1)	
Yüksek IRF4	27 (84,4)	5 (15,6)	$X^2=23,90$ $p=0,001$ $p<0,05$
Düşük IRF4	6 (21,4)	22 (78,6)	
Yüksek IRF7	19 (90,5)	2 (9,5)	$X^2=16,42$ $p=0,001$ $p<0,05$
Düşük IRF7	14 (35,9)	25 (64,1)	
HLA-B51 Pozitif	20 (69,0)	9 (31,0)	$X^2=4,81$ $p=0,028$ $p<0,05$
HLA-B51 Negatif	7 (36,8)	12 (63,2)	

5.3.2. Üveit

Khi-Kare testi kullanılarak yapılan analizde, IRF3, IRF4, IRF7, ESR, CRP ve HLAB-51'in üveit arasındaki ilişki Tablo 5.4'te incelenmiş olup üveit açısından ilişki bulunmamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 5. 4. Üveit

Değişken	Üveit Var n(%)	Üveit Yok n(%)	p Değeri
Yüksek IRF3	12 (54,5)	10 (45,5)	$X^2=2,37$ $p=0,124$ $p>0,05$
Düşük IRF3	13 (34,2)	25 (65,8)	
Yüksek IRF4	16 (50,0)	16 (50,0)	$X^2=1,95$ $p=0,162$ $p>0,05$
Düşük IRF4	9 (32,1)	19 (67,9)	
Yüksek IRF7	6 (28,6)	15 (71,4)	$X^2=2,27$ $p=0,131$ $p>0,05$
Düşük IRF7	19 (48,7)	20 (51,3)	
HLA-B51 Pozitif	9 (31,0)	20 (69,0)	$X^2=1,30$ $p=0,253$ $p>0,05$
HLA-B51 Negatif	9 (47,4)	10 (52,6)	

5.3.3. Vasküler Tutulum

Khi-Kare testi kullanılarak yapılan analizde, IRF3, IRF4, IRF7, ESR, CRP ve HLAB-51'in vasküler tutulum arasındaki ilişki Tablo 5.5'de incelenmiş olup vasküler tutulum açısından ilişki bulunmadı. ($p>0,05$)

Tablo 5. 5. Vasküler tutulum

Değişken	Vasküler Tutulum Var n(%)	Vasküler Tutulum Yok n(%)	p Değeri
Yüksek IRF3	7 (31,8)	15 (68,2)	X ² =0,05 p=0,815 p>0,05
Düşük IRF3	11 (28,9)	27 (71,1)	
Yüksek IRF4	10 (31,3)	22 (68,8)	X ² =0,06 p=0,815 p>0,05
Düşük IRF4	8 (28,6)	20 (71,4)	
Yüksek IRF7	5 (23,8)	16 (76,2)	X ² =0,59 p=0,443 p>0,05
Düşük IRF7	13 (33,3)	26 (66,7)	
HLA-B51 Pozitif	10 (34,5)	19 (65,5)	X ² =1,00 p=0,317 p>0,05
HLA-B51 Negatif	4 (21,1)	15 (78,9)	

5.3.4. Genital Ülser

Khi-Kare testi kullanılarak yapılan analizde, IRF3, IRF4, IRF7 ve HLAB-51'in genital ülser (GÜ) arasındaki ilişki Tablo 5.6'da incelenmiş olup IRF4 ve IRF7 yüksekliği genital ülseri olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. (**p<0,05**)

Tablo 5. 6. Genital ülser

Değişken	GÜ Var n(%)	GÜ Yok n(%)	p Değeri
Yüksek IRF3	11 (50,0)	11 (50,0)	p>0,05
Düşük IRF3	19 (50,0)	19 (50,0)	
Yüksek IRF4	20 (62,5)	12 (37,5)	X ² = 4,28 p=0,038 p<0,05
Düşük IRF4	10 (35,7)	18 (64,3)	
Yüksek IRF7	16 (76,2)	5 (23,8)	X ² =8,86 p=0,003 p<0,05
Düşük IRF7	14 (35,9)	25 (64,1)	
HLA-B51 Pozitif	17 (58,6)	12 (41,4)	X ² =0,58 p=0,444 p>0,05
HLA-B51 Negatif	9 (47,4)	10 (52,5)	

5.3.5. Paterji Testi

Khi-Kare testi kullanılarak yapılan analizde, IRF3, IRF4, IRF7 ve HLAB-51'in paterji arasındaki ilişki Tablo 5.7'de incelenmiş olup IRF4, IRF7 yüksekliği, ve HLAB-51 pozitifliği ile paterji testi pozitifliği olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. (**p<0,05**)

Tablo 5. 7. Paterji testi

Değişken	Paterji Pozitif n(%)	Paterji Negatif n(%)	p Değeri
Yüksek IRF3	7 (36,8)	12 (63,2)	X ² = 0,86 p=0,881 p>0,05
Düşük IRF3	18 (50,0)	18 (50,0)	
Yüksek IRF4	19 (63,3)	11 (36,7)	X ² =8,50 p=0,004 p<0,05
Düşük IRF4	6 (24,0)	19 (76,0)	
Yüksek IRF7	13 (61,9)	8 (38,1)	X ² =3,89 p=0,048 p<0,05
Düşük IRF7	12 (35,3)	22 (64,7)	
HLA-B51 Pozitif	19 (67,9)	9 (32,1)	X ² =12,25 p=0,001 p<0,05
HLA-B51 Negatif	3 (15,8)	16 (84,2)	

5.3.6. Artrit

Khi-Kare testi kullanılarak yapılan analizde, IRF3, IRF4, IRF7 ve HLAB-51'in artrit ile arasındaki ilişki Tablo 5.8'de incelenmiş olup IRF4, IRF7 yüksekliği ve HLAB-51 pozitifliği artrit ve artrit öyküsü olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. ($p<0,05$)

Tablo 5. 8. Artrit

Değişken	Artrit Var n(%)	Artrit Yok n(%)	p Değeri
Yüksek IRF3	7 (31,8)	15 (68,2)	$p>0,05$
Düşük IRF3	12 (31,6)	26 (68,4)	
Yüksek IRF4	16 (50,0)	16 (50,0)	$X^2=10,65$ $p=0,001$ $p<0,05$
Düşük IRF4	3 (10,7)	25 (89,3)	
Yüksek IRF7	13 (61,9)	8 (38,1)	$X^2=13,65$ $p=0,001$ $p<0,05$
Düşük IRF7	6 (15,4)	33 (84,6)	
HLA-B51 Pozitif	13 (44,8)	16 (55,2)	$X^2=4,35$ $p=0,037$ $p<0,05$
HLA-B51 Negatif	3 (15,8)	16 (84,2)	

5.3.7. Nörolojik Tutulum

Khi-Kare testi kullanılarak yapılan analizde, IRF3, IRF4, IRF7 ve HLAB-51'in nörolojik tutulum arasındaki ilişki Tablo 5.9'da incelenmiş olup nörolojik tutulum açısından ilişki bulunmadı. ($p>0,05$)

Tablo 5. 9. Nörolojik Tutulum

Değişken	Nörolojik Tutulum Var n(%)	Nörolojik Tutulum Yok n(%)	p Değeri
Yüksek IRF3	5 (22,7)	17 (77,3)	$X^2=0,44$ $p=0,503$ $p>0,05$
Düşük IRF3	6 (15,8)	32 (84,2)	
Yüksek IRF4	7 (21,9)	25 (78,1)	$X^2=0,57$ $p=0,448$ $p>0,05$
Düşük IRF4	6 (15,8)	32 (84,2)	
Yüksek IRF7	5 (23,8)	16 (76,2)	$X^2=0,64$ $p=0,421$ $p>0,05$
Düşük IRF7	6 (15,4)	33 (84,6)	
HLA-B51 Pozitif	5 (17,2)	24 (82,8)	$X^2=0,02$ $p=0,895$ $p>0,05$
HLA-B51 Negatif	3 (15,8)	16 (24,2)	

5.3.8. Gastrointestinal Sistem (GİS) Tutulumu

Khi-Kare testi kullanılarak yapılan analizde, IRF3, IRF4, IRF7 ve HLAB-51'in GİS tutulumu arasındaki ilişki Tablo 5.10'da incelenmiş olup IRF7 yüksekliği GİS tutulumu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. ($p<0,05$) Diğer faktörler arasında ilişki bulunmamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 5. 10. GİS tutulumu

Değişken	GİS Tutulumu Var n(%)	GİS Tutulumu Yok n(%)	p Değeri
Yüksek IRF3	1 (4,5)	21 (95,5)	$X^2=0,15$ $p=0,691$ $p>0,05$
Düşük IRF3	1 (2,6)	37 (97,4)	
Yüksek IRF4	0 (0,0)	32 (100,0)	$X^2=2,36$ $p=0,124$ $p>0,05$
Düşük IRF4	2 (7,1)	26 (92,9)	
Yüksek IRF7	2 (9,5)	19 (90,5)	$X^2=3,845$ $p=0,046$ $p<0,05$
Düşük IRF7	0 (0,0)	39 (100,0)	
HLA-B51 Pozitif	0 (0,0)	29 (100,0)	$X^2=1,55$ $p=0,212$ $p>0,05$
HLA-B51 Negatif	1 (5,3)	18 (94,7)	

5.4. IRF3, IRF4 ve IRF7 Değerlerinin SF-36 ve BSAS Skorları İle İlişkisi

Hastaların yaşam kalitesi değerlendirmesi için SF-36 testi, hastalık aktivasyonunun değerlendirilmesi içinde BSAS skorları kullanılmıştır. IRF3, IRF4 ve IRF7 değerlerinin BSAS ve SF-36 değerleri ile ilişkisi Mann Whitney-U testi kullanarak Tablo 5.11’de incelenmiştir. IRF4 yüksekliği olan hastaların fiziksel komponent skoru yüksek çıkmıştır. ($p<0,05$) Diğer skorlar ile IRF’ler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. ($P>0,05$)

Tablo 5. 11. IRF3, IRF4 ve IRF7 değerlerinin SF36 ve BSAS skoru ile ilişkisi

Değişken		Fiziksel Fonksiyon Ortalama ± SD	Mental Sağlık Ortalama ± SD	BSAS Ortalama ± SD	P ^a	P ^b	P ^c
IRF3	Yüksek	39,60 ± 22,93	44,37 ± 25,78	23,31 ± 9,99	0,736	0,945	0,817
	Düşük	37,88 ± 19,73	43,74 ± 18,99	24,55 ± 7,53			
IRF4	Yüksek	43,77 ± 22,86	46,76 ± 24,30	24,56 ± 8,83	0,043	0,224	0,743
	Düşük	32,50 ± 16,54	40,78 ± 17,70	23,57 ± 8,11			
IRF7	Yüksek	38,39 ± 22,40	43,15 ± 21,47	26,76 ± 8,71	0,957	0,901	0,067
	Düşük	38,57 ± 20,17	44,41 ± 21,80	22,66 ± 8,05			

Değerler ortalama±standart sapma (SD) olarak sunulmuştur
P^a: Fiziksel fonksiyon skoru karşılaştırılmasının anlamlılık düzeyi
P^b: Mental Sağlık skoru karşılaştırılmasının anlamlılık düzeyi
P^c: BSAS skoru karşılaştırılmasının anlamlılık düzeyi

5.5. IRF3, IRF4 ve IRF7 Değerlerinin HLA-B51 İle İlişkisi

5.5.1. IRF3, IRF4 ve IRF7 Değerlerinin HLA-B51 ile İlişkisi:

IRF3, IRF4 ve IRF7 değerlerinin HLA-B51 ilişkisi Tablo 5.12’de Khi-Kare testi ile incelenmiş olup IRF3, IRF4 ve IRF7 ile HLA-B51 ile arasında ilişki saptanmamıştır. (P>0,05)

Tablo 5. 12. IRF3, IRF4 ve IRF7 değerlerinin HLA-B51 ile ilişkisi

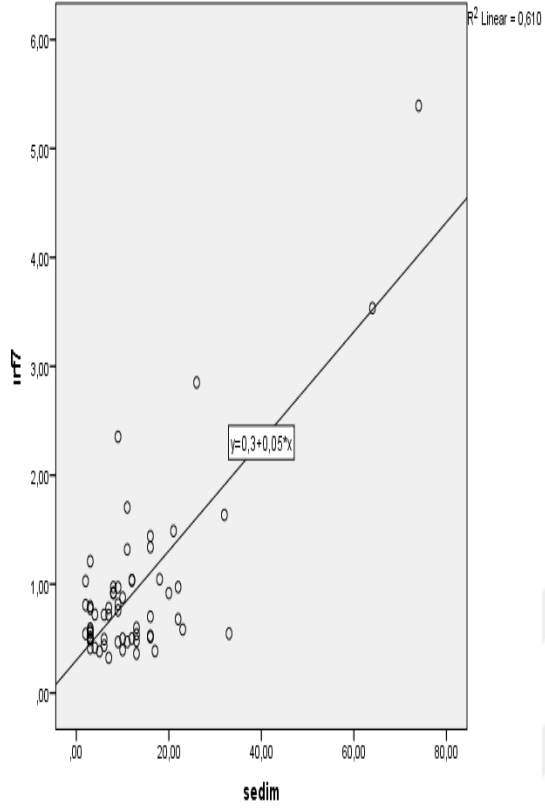
Değişken	HLA-B51 Pozitif n (%)	HLA-B51 Negatif n (%)	p Değeri
Yüksek IRF3	7 (50)	7 (50)	X ² =0,89 p=0,344 p>0,05
Düşük IRF3	22 (64,7)	17 (35,3)	
Yüksek IRF4	20 (71,4)	8 (28,6)	X ² =3,40 p=0,065 p>0,05
Düşük IRF4	9 (45)	11 (55)	
Yüksek IRF7	11 (61,1)	7 (38,9)	p>0,05
Düşük IRF7	18 (60)	12 (40)	

5.6. IRF3, IRF4 ve IRF 7 değerleri ile BSAS, ESR ve CRP arasındaki korelasyon analiz sonuçları

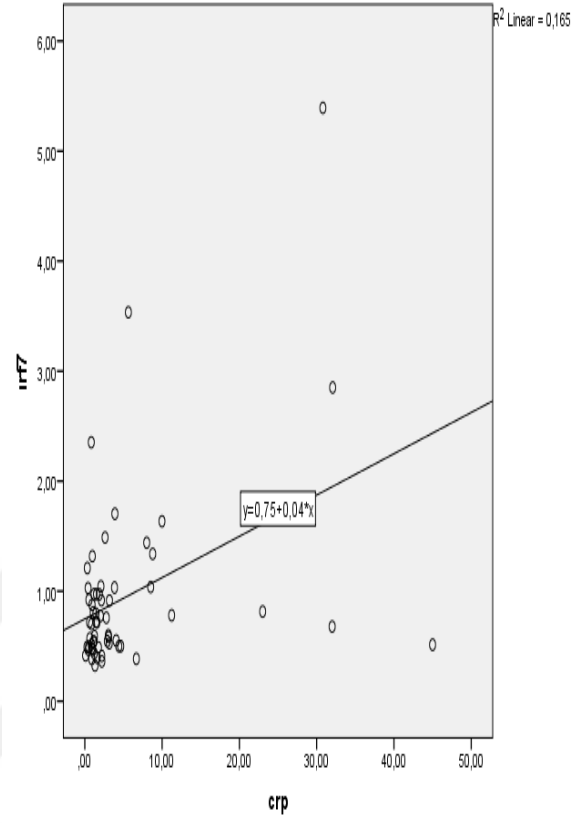
IRF3, IRF4 ve IRF 7 değerleri ile BSAS , ESR, SF-36 ve CRP arasındaki Spearman korelasyon analiz sonuçları Tabloda 5.13'te gösterilmiştir. IRF7 ile BSAS ve ESR arasında düşük-orta, CRP ile düşük düzeyde ancak anlamlı bir pozitif korelasyon bulundu. IRF3 ile mental sağlık arasında yüksek düzeyde çok anlamlı bir pozitif korelasyon bulunurken, IRF4 ile fiziksel fonksiyon arasında düşük-orta düzeyde ancak anlamlı bir pozitif korelasyon bulundu. IRF8 ile CRP arasında ise düşük düzeyde ancak anlamlı bir pozitif korelasyon bulundu.

Tablo 5. 13. IRF3, IRF4 ve IRF 7 değerleri ile BSAS, ESR ve CRP arasındaki korelasyon analiz sonuçları

		r	p
IRF3	BSAS	-,21	,872
	ESR	-,130	,322
	CRP	-,186	,154
	Fiziksel Fonksiyon	,049	,709
	Mental Sağlık	,911	,00
IRF4	BSAS	,120	,362
	ESR	-,043	,745
	CRP	-,098	,454
	Fiziksel Fonksiyon	,266	,04
	Mental Sağlık	,116	,378
IRF7	BSAS	,306	,017
	ESR	,308	,017
	CRP	,273	,035
	Fiziksel Fonksiyon	,089	,498
	Mental Sağlık	,070	,594
IRF8	BSAS	,183	,162
	ESR	,212	,105
	CRP	,273	,035
	Fiziksel Fonksiyon	-,0,10	,396
	Mental Sağlık	-,0,008	,951



Grafik 4. ESR ve IRF7 arasındaki korelasyon



Grafik 5. CRP ve IRF7 arasındaki korelasyon

6. TARTIŞMA

Bu çalışmada BH hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki IRF1, IRF2, IRF3, IRF4, IRF5, IRF6, IRF7 ve IRF8 düzeylerini karşılaştırdık. Ek olarak Behçet hastalarında IRF düzeylerinin olası hastalık aktivitesi ve klinik bulgular ile ilişkisini değerlendirmeye çalıştık. Çalışmamızda IRF3 düzeylerini BH'de sağlıklı popülasyona göre düşük bulurken, IRF4 ve IRF7 düzeylerini ise BH'de yüksek bulduk. IRF1, IRF2, IRF5, IRF6 ve IRF8 değerlerini sağlıklı popülasyondan farklı bulmadık. Bununla birlikte, IRF4 ve IRF7 yüksekliğinin artrit, paterji pozitifliği, papülopüstüler lezyon ve genital ülser ile ilişkisini tespit ettik. IRF7 ile BSAS arasında düşük-orta düzeyde ancak anlamlı bir pozitif korelasyon bulduk.

BH, tekrarlayan oral aftöz ülserler, genital ülserler, deri lezyonları ve üveit ile karakterize multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Kutanöz, eklem, nörolojik, bağırsak ve pulmoner sistemler dahil olmak üzere birçok organı etkileyebilmektedir [125].

Behçet hastalığının patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalarda yeni genetik belirteçler, T ve B hücre fonksiyonları ve enfeksiyöz ajanlar üzerinde durulmaktadır.

BH'nin otoimmün bir hastalık olduğu varsayılmaktadır ve bu nedenle anormal T hücre yanıtı patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. BH patogenetizinde, Th1 immün yanıtının önemi büyüktür. Aktif Behçet hastalarında, T hücreleri IFN- γ üretimini arttırmaktadır [126]. Th1 hücrelerinin ve ilgili sitokinlerin ekspresyon seviyeleri, BH aktivitesi ile doğrudan ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda, aktif Behçet hastalarında Th1 hücrelerinin, Th1 hücreleri ile ilgili sitokinlerin ve transkripsiyon faktörü T-bet'in değerleri, remisyonda olan Behçet hastalarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aktif Behçet hastalarında PBMC'lerinde, IL-2, IL-12, IL-18 ve IFN- γ gibi Th1 sitokinlerinin seviyeleri artmış olarak bulunmuştur [10-12]. IRF'ler arasında, IRF1, IRF3, IRF5 ve IRF7'nin daha önce tip I IFN'lerin İnterferona yanıt veren genler (IRG)'in transkripsiyonunun düzenleyicileri olarak hareket ettiği gösterilmiştir [127].

Otoimmün bir hastalık olduğu düşünülen BH’da Th17 hücrelerinin rol oynadığı düşünülmüştür. Aktif Behçet hastalarında dolaşımdaki Th17 hücreleri, remisyonadaki hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur [53]. IRF8, tip I IFN ile uyarılmış genlerin ekspresyonunu düzenleyen ve çeşitli bağışıklık hücrelerinin gelişimini ve işlevini düzenlemede hayati bir rol oynayan IRF ailesinin bir transkripsiyon faktörüdür. IRF8 aynı zamanda, Th17 ana transkripsiyon faktörü, ROR- γ t ile etkileşime girerek Th17 hücre farklılaşmasını inhibe edebilmektedir [128]. IRF’lerin tip I IFN genlerini düzenlediğinden ve Th 17 üzerindeki etki mekanizmasında dolayı BH’de patogeneizde rol oynayabileceğini düşündük.

Karasneh ve ark. yaptığı çalışmada, kromozom 5q23’ün Behçet hastalığı ile bağlantılı olduğunu gösterilmiştir. IRF1’i kodlayan kromozomal bölge 5q23-31’dedir [42, 129]. Bundan dolayı IRF1 BH patogenezinde rol oynayabilmektedir.

Daha önce literatürde BH’de IRF1, IRF5 ve IRF8 ile çalışmalar yapılmasına rağmen, IRF2, IRF3, IRF4, IRF6 ve IRF7 ile ilgili çalışmalar literatür taramamızda bulunamamıştır.

IRF1, tip I ve tip II IFN’nin fonksiyonlarına aracılık eden kritik bir transkripsiyon faktörüdür [101]. Leung ve ark. yaptığı çalışmada, 2015 yılında yaklaşık 2000 SLE hastasında IRF1 ile SLE arasındaki ilişki araştırılmış. IRF1 histon asetilasyonunu artırarak SLE ile ilişkili olduğu düşünülmüştür [130].

Lee ve ark. yaptığı Kore’de çalışmada, 105 Behçet hastası ile 105 kişilik sağlıklı kontrol grubunun IRF1 değerlerini ölçülmüştür. IRF1’in AGGG haplotip’i %78.7 ve CAAG haplotip’i %73.4 tromboz için risk faktörü olarak bulunmuştur. Aynı zamanda kadın cinsiyeti de tromboz için risk faktörü olarak bulunmuştur [19]. Bizim çalışmamızda ise literatürün aksine IRF1 ile BH arasında ilişki saptanmadı. Bunun nedeni olarak, biz çalışmamızda IRF1 değerlerini genotiplendirme yapmadan hasta serumundan direk ölçtük. Lee ve ark. yaptığı çalışmada ise IRF1’i 10 ayrı genotipe ayırmış olup , AGGG ve CAAG haplotipi ile BH arasında ilişki saptanırken diğer 8 haplotip ile BH arasında ilişki bulunmamıştır.

IRF8 immün yanıtı düzenlemek, hücre büyümesi, farklılaşma ve onkogenezi gibi birçok önemli patofizyolojik süreçte rol oynar [104]. Literatürde IRF8'in SNP'lerinin Behçet hastalığı dahil olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [131-133].

Ankilozan spondilit hastalarında bakılan çalışmada IRF8 gen metilasyonu ile hastalık süresi, BASFI ve ESR değerleri arasında pozitif korelasyonlar gözlemlenmiştir [134].

Yiguo Qiu ve ark. 20 aktif, 15 remisyonda olan Behçet hastası ve 30 kişilik sağlıklı kontrol grubunda IRF8 değerlerini değerlendirmiştir. Aktif oküler Behçet hastalarında, normal sağlıklı kontrollere ve remisyondaki Behçet hastalarına oranla DC'de IRF8'in mRNA ekspresyonu azalmış ve IRF8 promotörünün hipermetilasyonu gözlemlenmiştir [20]. Bizim  alışmamızda ise literatürün aksine IRF8 değeri BH ile sağlıklı kontrol grubunda benzer oranda görüldü. Bunun nedeni olarak Yiguo Qiu ve ark. yaptığı çalışmada IRF8 promotör bölgesindeki CpG adacıklarının DNA dizilerinde metilasyon seviyesine bakmış olup IRF8 hipermetilasyonu BH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Biz ise IRF8 değerini hasta serumundan direk ölçerek baktık.

Literatürde IRF2, IRF3, IRF4, IRF6 ve IRF7 ile BH arasındaki ilişki daha önce araştırılmamıştır, ama özellikle SLE ve RA başta olmak üzere çeşitli romatolojik hastalıklar ile ilişkisi ortaya konmuştur.

IRF4, transkripsiyon faktörleri ailesine ait olup, çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkili hücrelerin gelişiminde ve fonksiyonunda kritik bir rol oynamaktadır. IRF4, Th17 farklılaşmasının ve IL17 ve 21'in üretiminin kritik bir düzenleyicisidir [135]. Th17, IL17 ve IL21 otoimmün hastalıklar üzerine etkisi göz önüne alında IRF4' n romatolojik hastalıklarla ilişkisini ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır.

Javier Rodr guez-Carrio ve ark. yaptığı  alışmada_75 SLE hastası, 98 RA hastası ve 28 kişilik sağlıklı kontrol grubunda IRF4 değerleri değerlendirilmiştir. RA grubunun IRF4 seviyesi SLE ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur [136]. Yakın zamanda Shijun ve ark yaptığı çalışmada IRF4 ekspresyonu Lupus Nefrit'i için risk faktörü olarak görülmüştür [137]. Bizim  alışmamızda da BH'de IRF4 değerleri

kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk. Yüksek IRF4 değerini aynı zamanda papülopüstüler lezyon, genital ülser, paterji pozitifliği ve artrit için risk olabileceğini gördük. Literatürde BH'nin IRF4 ile ilişkisini ortaya koyan ilk çalışmadır.

IRF5'in tip I IFN üretimini ve çeşitli pro-inflamatuar sitokinlerin (IL-6, IL-12, TNF- α gibi) indüksiyonunu düzenlediği bilinmektedir. IRF5, inflammatuar genlerin hızlı ekspresyonunu kontrol eden IFN gen indüksiyonunun hem aktivatörü hem de baskılayıcısı olarak hareket ettiği öne sürülmüştür. Bu nedenle, IRF5 genetik varyantının, BH gibi çeşitli inflammatuar hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceğini düşündük [138].

Aya Kawasaki ve ark. yaptığı çalışmada, Asya popülasyonlarında 277 SLE hastası ve 201 kişilik sağlıklı kontrolde IRF5 ile SLE arasındaki ilişki araştırılmış. IRF5 rs2004640'nın SLE ile ilişkili olduğu bulunmuştur [139]. Rebeca Dieguez-Gonzalez ve ark. yaptığı çalışmada 4.620 RA hastası ve 3.741 kişilik kontrolün önceki çalışmalardan elde edilen verileri ile birlikte IRF5 değerleri kıyaslanmıştır, bir bütün olarak IRF5'in rs2004640 SNP'sinin RA ile ilişkili olduğu saptanmış olup anti-sitrüline protein antikor düzeyi negatif olan RA hastalarında IRF5 düzeyi daha yüksek bulunmuştur [140]. Rivka C. Ve ark. yaptığı çalışmada, 14 SLE hastası ve 11 kişilik sağlıklı kontrolden alınan periferik kan mononükleer hücrelerinden IRF5 nükleer lokalizasyonu değerlendirilmiştir. SLE serumu veya otoantijenlerinin IRF5 nükleer birikimi uyardığını ve uyarılan monositlerde IFN- α , TNF- α ve IL-6 seviyelerinde artış olduğu bulunmuştur [141].

Literatürde SLE ve RA patogenezinde IRF5'in rolü gösterilmiştir. Haijun Li ve ark. yaptığı çalışmada, 152 Behçet hastası ile 149 kişilik kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. IRF5'in rs2280714 ve rs752637 SNP'lerinin değerleri çalışılmış olup IRF5'in iki SNP'sinin de BH ile ilişkisi saptanmamıştır [142]. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde IRF5 ile BH arasında ilişki saptamadık.

IRF7 tip I IFN bağımlı immün yanıtın ana düzenleyici elemanıdır [143]. Bundan dolayı literatürde çeşitli otoimmün hastalıkların IRF7 ile ilişkisi araştırılmıştır.

Qiong Fu ve ark. yaptığı çalışmada IRF7 yüksekliği SLE için bir risk faktörü olduğu görülmüştür[144]. Lin ve ark. Tayland'da yaptığı çalışmada da IRF7 SNP'sinin SLE ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [145].

Ramazan Rezaei ve ark. 30 Sistemik Skleroz (SSc) hastası ve 30 kişilik sağlıklı kontrol grubunda baktığı çalışmada da IRF7'nin mRNA ekspresyonu, kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. IRF7 promotörünün hipometilasyonunun, muhtemelen SSc hastaların PBMC'lerinde IRF7 ekspresyonunu uyarak SSc patogenezinde bir rol oynayabileceği düşünülmüştür [146].

Bizim çalışmamızda da IRF7 değerleri BH'da kontrol gruba göre anlamlı yüksek bulduk. Aynı zamanda yüksek IRF7 değerleri papülopüstüler lezyon, genital ülser, pozitif paterji testi, artrit ve GIS tutulumu için risk faktörü olarak değerlendirdik. Literatürde IRF7'nin BH ile ilişkisini ortaya koyan ilk çalışmadır.

IRF3, IRF7 ve NF- κ B ile birlikte aktive edilen bir transkripsiyon faktörü olduğunu ve aktive olduğunda IFN- β üretimine yol açtığını şekil 5'te daha önce anlattık.

IRF3'ün olgun T hücrelerinin antijenlere karşı verdiği yanıtlarda rol oynayabileceğini düşündüren yayınlar bulunmaktadır [147]. Zacharey Guinn ve ark. fareler üzerinde IRF3 değerlerini değerlendirmişler. IRF3 eksikliği olan farelerde, sitolitik T hücreleri ve hafıza T hücrelerinin oluşumunda eksiklikler bulunmuştur. Aynı zamanda, bu farelerde T hücrelerinin IFN- γ , IL-17 ve Foxp3 üretiminin de bozukluklar olduğu saptanmıştır [148].

Laure Ysebrant de Lendonck ve ark. yaptığı çalışmada da, IRF3'ün IL-17 ekspresyonunda ve dolayısıyla Th17 hücrelerinin gelişiminde transkripsiyonel bir rolü olduğu ortaya koymuştur. IRF3'ün CD8 T hücrelerinin IL-17 üretme kapasitesini kısıtladığını öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada, IRF3'ün Th17 hücrelerinin transkripsiyon faktörü olan ROR- γ T ile bağlandığını ve bu etkileşimin Th17 polarizasyonunun optimum gelişimi için kritik bir rol oynadığını ortaya koymuştur [149].

IRF3 apoptozis indükleyici ve tümör baskılayıcı gen olarak bilinmektedir [150]. Delphine Goubau ve ark. yaptığı çalışmada, glioblastoma multiforme tanılı hastaların, biyopsi örneğinde IRF3 ekspresyonunun çok düşük olduğu görülmüştür [151].

IRF3 genellikle tipI IFN aktivasyonunda rol oynadığı ve pro-inflamatuar etkilerinin olduğu bilinmektedir. Buna örnek olarak, Meksikada yapılan çalışmada SLE hastalarında IRF3 seviyeleri yüksek bulunmuştur ve aynı zamanda yüksek IFN- α seviyeleri ilişkilendirilmiştir [152]. Ama IRF3'ün anti-inflamatuar etkilerini ortaya koyan bazı çalışmalarda bulunmaktadır [153]. Akahoshi ve ark. yaptığı çalışmada, 137 SLE hastası ve 152 kişilik sağlıklı kontrol grubunun IRF3 değerleri çalışılmıştır. SLE hastalarında IRF3'ün SNP'si anlamlı düşük bulunmuştur. IRF3'ün promotör SNP'lerinin SLE'ye karşı koruyucu olduğunu ortaya koymuştur [154].

IRF3'ün anti-inflamatuar etkilerinin yanı sıra, IL17 ve Th17 gelişimindeki rolünü bilinmektedir. Bunları göz önünde bulundurarak, IRF3 seviyelerini BH'de değerlendirdik. Behçet hastalarında IRF3 değerlerini sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulduk. Literatürde BH ile IRF3 ilişkisini ortaya koyan ilk çalışmadır.

IRF2, IFN- β promotör aktivitesini yapısal olarak baskılayıcı olarak görev yapmaktadır [97]. Çeşitli malignitelere IRF2 seviyesi değerlendirilmiştir. Wang ve ark. yaptığı çalışmada özofagus skuamöz hücreli karsinomu ile normal özofagus dokusu kıyaslanmış olup skuamöz hücreli karsinomda IRF2 seviyesi yüksek saptanmıştır [155]. BH'nin patogenezinde tipI IFN sisteminin rolü olduğunu düşündüğümüzden IRF2 seviyesini BH'de değerlendirdik. Literatürde IRF2 ile BH arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. Ama IRF2 seviyesi ile BH arasında herhangi bir ilişki saptamadık.

IRF6 asıl olarak keratinosit proliferasyonunu ve farklılaşmasında rol oynar [156]. Daha çok onkogeneizde oynadığı roller araştırılmıştır. Yunpeng Liu ve ark. yaptığı çalışmada, akciğer adenokarsinomu ve skuamöz hücreli karsinom dokularında normal tümör olmayan dokulara kıyasla IRF6 önemli derecede yüksek bulunmuştur [157]. Hücre büyümesi ve proliferasyondaki rolünü göz önüne alarak IRF6 seviyesini

Behçet hastalarında değerlendirdik. Ancak IRF6 ile BH arasında ilişki saptamadık. Literatürde IRF6 ile BH ilişkisini araştıran ilk çalışmadır.

Behçet hastalığının patogenezinde bilinen genetik faktörler arasında en önemlisi HLA-B51'dir [158]. Ama HLA-B51'in BH kesin rolü, hastalığa doğrudan dahil olup olmadığı veya sadece bir belirteç olup olmadığı konusunda net bir bilgi bulunmamaktadır. Hatta BH tanısında HLA-B51'in yeri bulunmaktadır. Literatürde HLA-B51 BH'de çeşitli bulgular ve komplikasyonlar arası ilişkiler değerlendirilmiştir. Pamukcu ve ark. yaptığı çalışmada, HLA-B51'in papülopüstüler lezyon, oküler ve nörolojik tutulum için bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür [32]. Bizim çalışmamızda HLA-B51 pozitifliği ile IRF'ler arası ilişki incelenmiş olup IRF'ler ile HLA-B51 arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır. Ama IRF4'ün yüksek olduğu grupta HLA-B51 pozitif olma oranı %71,4 iken IRF4 değerinin düşük olduğu grupta ise %45 olarak bulunmuştur. IRF3 değerinin düşük olduğu grupta HLAB-51 pozitif olma oranı %64,7 iken IRF3 değeri yüksek olan grupta %50 olarak görüldü. Literatürde HLA-B51 IRF arasında ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

Akut faz reaktan ajanı olarak CRP, inflamasyon bölgesindeki spesifik antijenlere bağlanır ve bağışıklık sistemi aktivitesini hızlandırır. Fizyolojik olarak CRP, fagositozu teşvik ederek, kemotaksisi hızlandırarak ve trombositleri aktive ederek hücrel bağışıklığı artırır [159].

ESR, otoimmün hastalık, enfeksiyonlar veya tümörler gibi hastalıklarda inflamatuvar aktivitedeki artışı gösterebilen, bir hematoloji testidir. ESR herhangi bir tek hastalık için spesifik değildir, ancak artmış inflamatuvar aktivitenin varlığını belirlemek için diğer testlerle birlikte kullanılır [160].

CRP ve ESR rutin olarak kullanılan ve ucuz olan bu iki test, vücuttaki inflamasyonu gösterdiğinden dolayı literatürde BH dahil çeşitli romatolojik hastalıklarda CRP ve ESR değerleri bakılmış.

Amirhossein Parsaei ve ark. yaptığı çalışmada 514 Behçet hastasında ESR ve CRP değerleri çalışılmış olup her iki parametre de aktif Behçet hastalarında anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş, aynı zamanda ESR ve CRP değerlerindeki

yükseklikle vasküler tutulumun ilişkili olduğu saptanmıştır [161]. Mehmet Balbaba ve ark. yaptığı çalışmada 24 oküler aktif Behçet hastası, 24 oküler inaktif Behçet hastası ve 24 kişilik kontrol grubunda ESR ve CRP değerleri çalışılmış olup oküler aktif Behçet hastalarında oküler inaktif Behçet hastalarına ve sağlıklı kontrol grubuna göre ESR ve CRP değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır [162]. Bizim çalışmamızda ise ESR ve CRP'nin IRF3, IRF4 ve IRF7 ile ilişkisi incelenmiştir. IRF7 ile ESR arasında düşük-orta, IRF7 ve IRF 8 ile CRP arasında ise düşük düzeyde ancak anlamlı bir pozitif korelasyon bulundu. IRF4 ve IRF3 ile ESR ve CRP arasında ilişki saptanmadı.

Paterji testi pozitifliği coğrafik dağılıma göre büyük ölçüde değişiklik gösterir ve erkeklerde daha sık görülmektedir [163]. Paterji testi pozitifliği Türkiye ve Japonya'daki hastaların %60 ila %70'inde görülürken, Kuzey Avrupa veya Amerika Birleşik Devletleri'ndeki BH olan hastalarda pozitif paterji reaksiyonu nadiren gözlenmektedir [164]. Bizim çalışmamızda ise paterji pozitifliğini %45 olarak bulduk. Aynı zamanda yüksek IRF4 ve IRF7 değerlerini, paterji pozitifliği ile ilişkili bulduk. Literatürde IRF'ler ile paterji ilişkisini ortaya koyan ilk çalışmadır.

IL-6, inflamasyonun ana düzenleyici elemanlarından biridir ve akut faz reaktanı olarak görev almaktadır [165]. Masaru Takeuchi ve ark. yaptığı çalışmada İnfliksımab infüzyonu öncesi Behçet hastalığında IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-31, IFN- γ ve TNF α düzeyleri sağlıklı bireylere göre yüksek bulunmuş olup, infliximab tedavisi sonrası bu sitokinlerin seviyesi azalmıştır [166]. Sugita ve ark.37 da aynı şekilde, aktif üveiti olan Behçet hastalarının göz sıvılarında IFN- γ , IL-2, TNF- α , IL-6 ve IL-17 gibi inflamatuvar sitokinlerin görüldüğünü ancak infliximab tedavisi alan hastalarda bu sitokinlerin tespit edilemediğini göstermiştir [167]. Çalışmamızda IL-6 seviyesi ile BH ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bunun nedenini Behçet hastalarının çoğunun anti-TNF ajan kullanmasına bağladık. Hastalar anti-TNF ajan olarak en fazla infliximab kullanmaktaydı. Literatürde de anti-TNF ajan kullanan Behçet hastalarında sitokin seviyeleri düşük bulunmuştur.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde IRF3 değeri BH’de kontrol grubuna düşük bulunurken, IRF4 ve IRF7 değerleri BH’de yüksek bulundu. IRF4 ve IRF7 yüksekliği papülopüstüler lezyon, genital ülser, pozitif paterji testi ve artrit ile ilişkili bulduk. IRF7 aynı zamanda GİS tutulumu ile de ilişkiliydi. IRF1, IRF2, IRF3, IRF5, IRF6 ve IRF 8 ile BH ile sağlıklı kontrol grubunda benzerdi. Daha önce IRF1, IRF5 ve IRF8’in BH arasındaki ilişkiler literatürde araştırılmış olup IRF2, IRF3, IRF4, IRF6 ve IRF8’in BH ile ilişkisini literatürde araştıran ilk çalışmadır. Literatürde IRF3, IRF4 ve IRF7’nin BH ile ilişkisini ortaya koyan ilk çalışmadır.

HLA-B51 pozitifliği ise artrit, papülopüstüler lezyon ve pozitif paterji için risk faktörü olarak bulundu.

BH ile IRF’lerin ilişkisini daha doğru ve net değerlendirebilmek için daha yüksek örneklem sayısı ile, IRF ile IF’leri birlikte değerlendiren çok merkezli randomize daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Sakanet, T.K., N. Suzuki, and G. Inaba, Behçet's disease. N Engl J Med, 1999. 341: p. 1284-91.
2. 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.
3. Yazici, H., et al., Behçet syndrome: a contemporary view. Nature Reviews Rheumatology, 2018. 14(2): p. 107-119.
4. Feigenbaum, A., Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. Br J Ophthalmol, 1956. 40(6): p. 355-7.
5. Farah, S., et al., Behçet's syndrome: a report of 41 patients with emphasis on neurological manifestations. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1998. 64(3): p. 382-384.
6. Koné-Paut, I., et al., Familial aggregation in Behçet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. The Journal of pediatrics, 1999. 135(1): p. 89-93.
7. Adil, A., A. Goyal, and J.M. Quint, Behcet Disease. 2023: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
8. Hatemi, G., et al., Behçet's syndrome: one year in review 2022. Clin Exp Rheumatol, 2022. 40(8): p. 1461-1471.
9. Nguyen, A., et al., Behcet's disease: an in-depth review about pathogenesis, gastrointestinal manifestations, and management. Inflammatory Intestinal Diseases, 2021. 6(4): p. 175-185.
10. Takeuchi, M., et al., Immune responses to interphotoreceptor retinoid-binding protein and S-antigen in Behcet's patients with uveitis. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2010. 51(6): p. 3067-3075.
11. Zhao, C., et al., S-antigen specific T helper type 1 response is present in Behcet's disease. Molecular Vision, 2008. 14: p. 1456.
12. Tong, B., et al., Immunopathogenesis of Behcet's disease. Frontiers in immunology, 2019. 10: p. 665.

13. Zeng, J., et al., Expression of interferon regulatory factor family and its prognostic value in acute myeloid leukemia. *Future Oncology*, 2023. 19(37): p. 2465-2479.
14. Song, Q., et al., Research advances on interferon (IFN) response during BVDV infection. *Research in Veterinary Science*, 2022. 149: p. 151-158.
15. DeMaeyer, E.M. and D. Maeyer-Guignard, Interferons and other regulatory cytokines. 1988.
16. Vilcek, J., Interferons and other cytokines. *Fields virology*, 1996.
17. Mamane, Y., et al., Interferon regulatory factors: the next generation. *Gene*, 1999. 237(1): p. 1-14.
18. Taniguchi, T., et al., IRF family of transcription factors as regulators of host defense. *Annual review of immunology*, 2001. 19(1): p. 623-655.
19. Lee, Y.J., et al., Associations between interferon regulatory factor-1 polymorphisms and Behçet's disease. *Human immunology*, 2007. 68(9): p. 770-778.
20. Qiu, Y., et al., Ocular Behçet's disease is associated with aberrant methylation of interferon regulatory factor 8 (IRF8) in monocyte-derived dendritic cells. *Oncotarget*, 2017. 8(31): p. 51277.
21. Pak, D. and H.J. Park, Behçet disease: an undifferentiating and complex vasculitis. *Postgraduate Medicine*, 2023. 135(sup1): p. 33-43.
22. Davatchi, F., et al., Behçet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2017. 13(1): p. 57-65.
23. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet*, 1990. 335(8697): p. 1078-80.
24. 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.

25. Alpsöy, 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.
26. de Chambrun, M.P., et al., New insights into the pathogenesis of Behcet's disease. *Autoimmunity reviews*, 2012. 11(10): p. 687-698.
27. Akman, A., et al., Relationship between periodontal findings and Behcet's disease: a controlled study. *Journal of clinical periodontology*, 2007. 34(6): p. 485-491.
28. Suzuki, N., Behcet's disease. *Clinical and Experimental Medicine*, 2004. 4(1): p. 10-20.
29. Hamzaoui, K., et al., Natural killer cell activity, interferon-gamma and antibodies to herpes viruses in patients with Behçet's disease. *Clinical & Experimental Immunology*, 1990. 79(1): p. 28-34.
30. Ohno, S., et al., HL-A5 and Behcet's disease. *The Lancet*, 1973. 302(7842): p. 1383-1384.
31. Ohno, S., et al., Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Archives of ophthalmology*, 1982. 100(9): p. 1455-1458.
32. Pamukcu, M., T.I. Duran, and M.D. Demirag, HLA-B51 Impact on Clinical Symptoms in Behcet's Disease. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2022. 32: p. 904-908.
33. Mizuki, Y., et al., The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behcet's disease: a nationwide survey. *Modern Rheumatology*, 2020. 30(4): p. 708-714.
34. 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.
35. Takeuchi, M., et al., Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behcet's disease susceptibility. *Nature genetics*, 2017. 49(3): p. 438-443.

36. Kirino, Y., et al., Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behcet's disease and epistasis between HLA-B* 51 and ERAP1. *Nature genetics*, 2013. 45(2): p. 202-207.
37. Kirino, Y., et al., Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behçet disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2013. 110(20): p. 8134-8139.
38. Hughes, T., et al., Identification of multiple independent susceptibility loci in the HLA region in Behcet's disease. *Nature genetics*, 2013. 45(3): p. 319-324.
39. Mizuki, N., et al., Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nature genetics*, 2010. 42(8): p. 703-706.
40. Remmers, E.F., et al., Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behcet's disease. *Nature genetics*, 2010. 42(8): p. 698-702.
41. Mahmoudi, M., et al., A comprehensive overview on the genetics of Behcet's disease. *International Reviews of Immunology*, 2022. 41(2): p. 84-106.
42. Karasneh, J., et al., Whole-genome screening for susceptibility genes in multicase families with Behçet's disease. *Arthritis & Rheumatism*, 2005. 52(6): p. 1836-1842.
43. Akman, A., et al., TNF- α gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *British journal of dermatology*, 2006. 155(2): p. 350-356.
44. Baranathan, V., et al., The association of the PTPN22 620W polymorphism with Behcet's disease. *Annals of the rheumatic diseases*, 2007. 66(11): p. 1531-1533.
45. Maytin, E.V., Heat shock proteins and molecular chaperones: implication for adaptive responses in the skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 1995. 104(4): p. 448-455.
46. Lehner, T., The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behget's disease. *International reviews of immunology*, 1997. 14(1): p. 21-32.

47. Park, U.C., T.W. Kim, and H.G. Yu, Immunopathogenesis of ocular Behçet's disease. *Journal of immunology research*, 2014. 2014.
48. Zhou, Z., et al., Cytokines and Behcet's disease. *Autoimmunity reviews*, 2012. 11(10): p. 699-704.
49. Horai, R. and R.R. Caspi, Cytokines in autoimmune uveitis. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2011. 31(10): p. 733-744.
50. El-Asrar, A.M.A., et al., Cytokine profiles in aqueous humor of patients with different clinical entities of endogenous uveitis. *Clinical Immunology*, 2011. 139(2): p. 177-184.
51. Oztas, M., et al., Serum interleukin 18 and tumour necrosis factor- α levels are increased in Behcet's disease. *Clinical and experimental dermatology*, 2005. 30(1): p. 61-63.
52. Singh, R.P., et al., Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmunity reviews*, 2014. 13(12): p. 1174-1181.
53. Hamzaoui, K., et al., Expression of Th-17 and ROR γ t mRNA in Behçet's disease. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 2011. 17(4): p. CR227.
54. Nold, M.F., et al., IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. *Nature immunology*, 2010. 11(11): p. 1014-1022.
55. Xu, W.-D., Y. Zhao, and Y. Liu, Insights into IL-37, the role in autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*, 2015. 14(12): p. 1170-1175.
56. Yazici, Y., et al., Behçet syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 2021. 7(1): p. 67.
57. Alpsoy, E., et al., Histological and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular lesions in patients with Behçet's disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2003. 17(5): p. 521-524.
58. Alpsoy, E., et al., Serum of patients with Behcet's disease induces classical (pro-inflammatory) activation of human macrophages in vitro. *Dermatology*, 2003. 206(3): p. 225-232.

59. Jorizzo, J.L., et al., Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: An analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1995. 32(6): p. 968-976.
60. Yurdakul, S. and H. Yazici, Behçet's syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2008. 22(5): p. 793-809.
61. Thornhill, M.H., et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pentoxifylline for the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Archives of dermatology*, 2007. 143(4): p. 463-470.
62. Taylor, J., et al., Interventions for the management of oral ulcers in Behçet's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 2014(9): p. Cd011018.
63. Keogan, M.T., Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with recurrent orogenital ulceration, including Behçet's syndrome. *Clinical and Experimental Immunology*, 2008. 156(1): p. 1-11.
64. Alpsoy, E., C.C. Zouboulis, and G.E. Ehrlich, Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Yonsei medical journal*, 2007. 48(4): p. 573.
65. Davatchi, F., et al., Behcet's disease: from East to West. *Clinical rheumatology*, 2010. 29: p. 823-833.
66. Yalçındağ, F.N., et al., Demographic and clinical characteristics of uveitis in Turkey: the first national registry report. *Ocular immunology and inflammation*, 2018. 26(1): p. 17-26.
67. Group, S.o.U.N.W., Classification criteria for Behçet disease uveitis. *American journal of ophthalmology*, 2021. 228: p. 80-88.
68. Mamo, J.G., The rate of visual loss in Behçet's disease. *Archives of Ophthalmology*, 1970. 84(4): p. 451-452.
69. Zeidan, M.J., et al., Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. *Autoimmunity Highlights*, 2016. 7(1): p. 4.
70. Ergun, T., Pathergy phenomenon. *Frontiers in medicine*, 2021. 8: p. 639404.
71. Yazici, H., et al., Male patients with Behçet's syndrome have stronger pathergy reactions. *Clinical and experimental rheumatology*, 1985. 3(2): p. 137-141.

72. Gilhar, A., et al., Skin hyperreactivity. response (pathergy) in Behçet's disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1989. 21(3): p. 547-552.
73. Assar, S., et al., The association of pathergy reaction and active clinical presentations of Behçet's disease. *Reumatologia*, 2017. 55(2): p. 79-83.
74. Sequeira, F.F. and D. Daryani, The oral and skin pathergy test. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 2011. 77: p. 526.
75. Hayasaki, N., et al., Neutrophilic phlebitis is characteristic of intestinal Behçet's disease and simple ulcer syndrome. *Histopathology*, 2004. 45(4): p. 377-383.
76. Tascilar, K., et al., Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology*, 2014. 53(11): p. 2018-2022.
77. Seyahi, E., et al., Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients. *Medicine*, 2012. 91(1): p. 35-48.
78. Demirkesen, C., et al., Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behçet syndrome. *Am J Clin Pathol*, 2001. 116(3): p. 341-6.
79. Diri, E., et al., Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. *Ann Rheum Dis*, 2001. 60(11): p. 1074-6.
80. Hatemi, G., et al., The pustular skin lesions in Behcet's syndrome are not sterile. *Ann Rheum Dis*, 2004. 63(11): p. 1450-2.
81. Kalra, S., et al., Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. *J Neurol*, 2014. 261(9): p. 1662-76.
82. Arai, Y., et al., Autopsy case of neuro-Behçet's disease with multifocal neutrophilic perivascular inflammation. *Neuropathology*, 2006. 26(6): p. 579-585.
83. Yurdakul, S., Epidemiology of Behçet syndrome and regional differences in disease expression. *Behçet Syndrome*, 2020: p. 21-35.
84. Oshima, Y., et al., Clinical studies on Behcet's syndrome, with special reference to 100 personal cases. *Naika. Internal Medicine*, 1962. 9: p. 701-714.

85. Yurdakul, S., et al., Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: a controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1996. 55(3): p. 208-210.
86. Grigg, E.L., S. Kane, and S. Katz, Mimicry and deception in inflammatory bowel disease and intestinal Behçet disease. *Gastroenterology & Hepatology*, 2012. 8(2): p. 103.
87. Lee, C.R., et al., Colonoscopic findings in intestinal Behçet's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 2001. 7(3): p. 243-249.
88. Skef, W., M.J. Hamilton, and T. Arayssi, Gastrointestinal Behçet's disease: a review. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2015. 21(13): p. 3801.
89. Saadoun, D. and B. Wechsler, Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis*, 2012. 7: p. 20.
90. Alibaz-Oner, F. and H. Direskeneli, Advances in the Treatment of Behcet's Disease. *Curr Rheumatol Rep*, 2021. 23(6): p. 47.
91. Isaacs, A. and J. Lindenmann, Virus interference. I. The interferon. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B-Biological Sciences*, 1957. 147(927): p. 258-267.
92. Fuertes, M.B., et al., Type I interferon response and innate immune sensing of cancer. *Trends in immunology*, 2013. 34(2): p. 67-73.
93. Kotenko, S.V., et al., IFN- λ s mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nature immunology*, 2003. 4(1): p. 69-77.
94. Fehniger, T.A., et al., Differential cytokine and chemokine gene expression by human NK cells following activation with IL-18 or IL-15 in combination with IL-12: implications for the innate immune response. *The Journal of Immunology*, 1999. 162(8): p. 4511-4520.
95. Seder, R.A., et al., Interleukin 12 acts directly on CD4⁺ T cells to enhance priming for interferon gamma production and diminishes interleukin 4 inhibition of such priming. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1993. 90(21): p. 10188-10192.

96. Parker, B.S., J. Rautela, and P.J. Hertzog, Antitumour actions of interferons: implications for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 2016. 16(3): p. 131-144.
97. Negishi, H., T. Taniguchi, and H. Yanai, The interferon (IFN) class of cytokines and the IFN regulatory factor (IRF) transcription factor family. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2018. 10(11): p. a028423.
98. Thyrell, L., et al., Mechanisms of Interferon-alpha induced apoptosis in malignant cells. *Oncogene*, 2002. 21(8): p. 1251-1262.
99. Rosewicz, S., et al., Interferon- α : regulatory effects on cell cycle and angiogenesis. *Neuroendocrinology*, 2004. 80(Suppl. 1): p. 85-93.
100. Nehyba, J., et al., A novel interferon regulatory factor (IRF), IRF-10, has a unique role in immune defense and is induced by the v-Rel oncoprotein. *Molecular and cellular biology*, 2002. 22(11): p. 3942-3957.
101. Sato, M., T. Taniguchi, and N. Tanaka, The interferon system and interferon regulatory factor transcription factors—studies from gene knockout mice. *Cytokine & growth factor reviews*, 2001. 12(2-3): p. 133-142.
102. Sato, M., et al., Distinct and essential roles of transcription factors IRF-3 and IRF-7 in response to viruses for IFN- α/β gene induction. *Immunity*, 2000. 13(4): p. 539-548.
103. McWhirter, S.M., et al., IFN-regulatory factor 3-dependent gene expression is defective in Tbk1-deficient mouse embryonic fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2004. 101(1): p. 233-238.
104. Tamura, T., et al., The IRF family transcription factors in immunity and oncogenesis. *Annu. Rev. Immunol.*, 2008. 26: p. 535-584.
105. Ingraham, C.R., et al., Abnormal skin, limb and craniofacial morphogenesis in mice deficient for interferon regulatory factor 6 (Irf6). *Nature genetics*, 2006. 38(11): p. 1335-1340.

106. Tamura, T., et al., IFN regulatory factor-4 and-8 govern dendritic cell subset development and their functional diversity. *The Journal of Immunology*, 2005. 174(5): p. 2573-2581.
107. Tamura, T. and K. Ozato, ICSBP/IRF-8: its regulatory roles in the development of myeloid cells. *Journal of interferon & cytokine research*, 2002. 22(1): p. 145-152.
108. Watowich, S.S. and Y.J. Liu, Mechanisms regulating dendritic cell specification and development. *Immunological reviews*, 2010. 238(1): p. 76-92.
109. Murphy, K.M., Transcriptional control of dendritic cell development. *Advances in immunology*, 2013. 120: p. 239-267.
110. Santana-de Anda, K., et al., Interferon regulatory factors: beyond the antiviral response and their link to the development of autoimmune pathology. *Autoimmunity reviews*, 2011. 11(2): p. 98-103.
111. Matta, B., et al., Interferon regulatory factor signaling in autoimmune disease. *Cytokine*, 2017. 98: p. 15-26.
112. Crow, M., Type I interferon in systemic lupus erythematosus. *Interferon: The 50th Anniversary*, 2007: p. 359-386.
113. Ronnblom, L., The importance of the type I interferon system in autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol*, 2016. 34(4 Suppl 98): p. 21-4.
114. Kennedy, W.P., et al., Association of the interferon signature metric with serological disease manifestations but not global activity scores in multiple cohorts of patients with SLE. *Lupus science & medicine*, 2015. 2(1): p. e000080.
115. Petri, M., et al., Longitudinal expression of type I interferon responsive genes in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2009. 18(11): p. 980-989.
116. Bauer, J.W., et al., Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: a validation study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2009. 60(10): p. 3098-3107.

117. Castañeda-Delgado, J.E., et al., Type I interferon gene response is increased in early and established rheumatoid arthritis and correlates with autoantibody production. *Frontiers in immunology*, 2017. 8: p. 285.
118. Takaoka, A., T. Tamura, and T. Taniguchi, Interferon regulatory factor family of transcription factors and regulation of oncogenesis. *Cancer science*, 2008. 99(3): p. 467-478.
119. Kristjansdottir, G., et al., Interferon regulatory factor 5 (*IRF5*) gene variants are associated with multiple sclerosis in three distinct populations. *Journal of Medical Genetics*, 2008. 45(6): p. 362-369.
120. Dideberg, V., et al., An insertion–deletion polymorphism in the Interferon Regulatory Factor 5 (*IRF5*) gene confers risk of inflammatory bowel diseases. *Human Molecular Genetics*, 2007. 16(24): p. 3008-3016.
121. Yao, Q., et al., *Irf7* gene variations confer susceptibility to autoimmune thyroid diseases and graves' Ophthalmopathy. *International journal of endocrinology*, 2019. 2019(1): p. 7429187.
122. King, K.R., et al., *IRF3* and type I interferons fuel a fatal response to myocardial infarction. *Nature medicine*, 2017. 23(12): p. 1481-1487.
123. Kocyigit, H., Kisa Form-36 (KF-36)'nm Turkce versiyonunun guvenilirliği ve gecerliliği. *İlaç ve tedavi dergisi*, 1999. 12: p. 102-106.
124. 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.
125. Horiguchi, N., et al., A 10-year follow-up of infliximab monotherapy for refractory uveitis in Behçet's syndrome. *Scientific Reports*, 2020. 10(1): p. 22227.
126. Marshall, S.E., Behçet's disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2004. 18(3): p. 291-311.

127. Honda, K., A. Takaoka, and T. Taniguchi, Type I inteferon gene induction by the interferon regulatory factor family of transcription factors. *Immunity*, 2006. 25(3): p. 349-360.
128. Deng, Y., W. Zhu, and X. Zhou, Immune regulatory genes are major genetic factors to Behcet disease: systematic review. *The open rheumatology journal*, 2018. 12: p. 70.
129. Itoh, S., et al., Assignment of the human interferon regulatory factor-1 (IRF1) gene to chromosome 5q23–q31. *Genomics*, 1991. 10(4): p. 1097-1099.
130. Leung, Y.T., et al., Interferon regulatory factor 1 and histone H4 acetylation in systemic lupus erythematosus. *Epigenetics*, 2015. 10(3): p. 191-199.
131. Jiang, Y., et al., Two Genetic Variations in the IRF8 region are associated with Behçet's disease in Han Chinese. *Scientific reports*, 2016. 6(1): p. 19651.
132. Cunninghame Graham, D.S., et al., Association of NCF2, IKZF1, IRF8, IFIH1, and TYK2 with systemic lupus erythematosus. *PLoS genetics*, 2011. 7(10): p. e1002341.
133. De Jager, P.L., et al., Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nature genetics*, 2009. 41(7): p. 776-782.
134. Chen, M., et al., Ankylosing spondylitis is associated with aberrant DNA methylation of IFN regulatory factor 8 gene promoter region. *Clin Rheumatol*, 2019. 38(8): p. 2161-2169.
135. Xu, W.D., et al., Targeting IRF4 in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*, 2012. 11(12): p. 918-24.
136. Rodríguez-Carrio, J., et al., IRF4 and IRGs Delineate Clinically Relevant Gene Expression Signatures in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*, 2018. 9: p. 3085.
137. He, S., et al., Repression of interferon regulatory factor-4 (IRF4) hyperactivation restricts murine lupus. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023. 8(1): p. 188.

138. Demirci, F., et al., Association of a common interferon regulatory factor 5 (IRF5) variant with increased risk of systemic lupus erythematosus (SLE). *Annals of human genetics*, 2007. 71(3): p. 308-311.
139. Kawasaki, A., et al., Association of IRF5 polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population: support for a crucial role of intron 1 polymorphisms. *Arthritis Rheum*, 2008. 58(3): p. 826-34.
140. Dieguez-Gonzalez, R., et al., Association of interferon regulatory factor 5 haplotypes, similar to that found in systemic lupus erythematosus, in a large subgroup of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2008. 58(5): p. 1264-74.
141. Stone, R.C., et al., IRF5 activation in monocytes of SLE patients is triggered by circulating autoantigens independent of type I IFN. *Arthritis and Rheumatism*, 2012. 64(3): p. 788.
142. Li, H., et al., Lack of association of two polymorphisms of IRF5 with Behcet's disease. *Mol Vis*, 2009. 15: p. 2018-21.
143. Honda, K., et al., IRF-7 is the master regulator of type-I interferon-dependent immune responses. *Nature*, 2005. 434(7034): p. 772-777.
144. Fu, Q., et al., Association of a functional IRF7 variant with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 2011. 63(3): p. 749-754.
145. Lin, L.H., P. Ling, and M.F. Liu, The potential role of interferon-regulatory factor 7 among Taiwanese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2011. 38(9): p. 1914-9.
146. Rezaei, R., et al., IRF 7 gene expression profile and methylation of its promoter region in patients with systemic sclerosis. *International journal of rheumatic diseases*, 2017. 20(10): p. 1551-1561.
147. Petro, T.M., IFN Regulatory Factor 3 in Health and Disease. *The Journal of Immunology*, 2020. 205(8): p. 1981-1989.
148. Guinn, Z., et al., Significant role for IRF3 in both T cell and APC effector functions during T cell responses. *Cellular immunology*, 2016. 310: p. 141-149.

149. Ysebrant de Lendonck, L., et al., Interferon regulatory factor 3 controls interleukin-17 expression in CD8 T lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2013. 110(34): p. E3189-E3197.
150. Goubau, D., et al., Transcriptional re-programming of primary macrophages reveals distinct apoptotic and anti-tumoral functions of IRF-3 and IRF-7. *European journal of immunology*, 2009. 39(2): p. 527-540.
151. Tarassishin, L. and S.C. Lee, Interferon regulatory factor 3 alters glioma inflammatory and invasive properties. *Journal of Neuro-oncology*, 2013. 113: p. 185-194.
152. Santana-de Anda, K., et al., Interferon regulatory factor 3 as key element of the interferon signature in plasmacytoid dendritic cells from systemic lupus erythematosus patients: novel genetic associations in the Mexican mestizo population. *Clin Exp Immunol*, 2014. 178(3): p. 428-37.
153. Tarassishin, L., et al., Anti-viral and anti-inflammatory mechanisms of the innate immune transcription factor interferon regulatory factor 3: relevance to human CNS diseases. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2013. 8(1): p. 132-44.
154. Akahoshi, M., et al., Promoter polymorphisms in the IRF3 gene confer protection against systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2008. 17(6): p. 568-574.
155. Wang, Y., et al., Involvement of IFN regulatory factor (IRF)-1 and IRF-2 in the formation and progression of human esophageal cancers. *Cancer research*, 2007. 67(6): p. 2535-2543.
156. Biggs, L.C., et al., Interferon regulatory factor 6 regulates keratinocyte migration. *J Cell Sci*, 2014. 127(Pt 13): p. 2840-8.
157. Liu, Y., et al., Interferon regulatory factor 6 correlates with the progression of non-small cell lung cancer and can be regulated by miR-320. *J Pharm Pharmacol*, 2021. 73(5): p. 682-691.
158. Erdem Sultanoğlu, T., R. Eröz, and S. Ataoğlu, Evaluation of HLA-B51 frequency and its relationship with clinical findings in patients with Behçet's

- disease: 4-year analysis in a single center. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*, 2023. 50(1): p. 15.
159. Zimmerman, M.A., et al., Diagnostic implications of C-reactive protein. *Archives of surgery*, 2003. 138(2): p. 220-224.
 160. Tishkowski, K. and V. Gupta, Erythrocyte sedimentation rate. 2020.
 161. Parsaei, A., et al., Predictive value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in Behcet's disease activity and manifestations: a cross-sectional study. *BMC rheumatology*, 2022. 6(1): p. 9.
 162. Balbaba, M., et al., Serum cortistatin levels in patients with ocular active and ocular inactive Behçet disease. *Ocular Immunology and Inflammation*, 2020. 28(4): p. 601-605.
 163. Çakan, Z.K., B. Yağız, and Y. Pehlivan, Clinical features of Behçet's disease and prediction of the use of biologics in 488 cases: a single tertiary center study. *Rheumatology International*, 2023. 43(11): p. 2089-2097.
 164. Yazici, H., et al., A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behçet's disease. *Annals of the rheumatic diseases*, 1984. 43(1): p. 74-75.
 165. Scheller, J., et al., The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 2011. 1813(5): p. 878-888.
 166. Takeuchi, M., et al., Analysis of Th cell-related cytokine production in Behçet disease patients with uveitis before and after infliximab treatment. *Ocular immunology and inflammation*, 2017. 25(1): p. 52-61.
 167. Sugita, S., et al., Inhibition of Th17 differentiation by anti-TNF-alpha therapy In uveitis patients with Behçet's disease. *Arthritis Res Ther*, 2012. 14(3): p. R99.

EKLER

Ek-1. Behçet Hastaları Bilgilendirilmiş Olur Formu



SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Sayın ...

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı: İnterferon Regülatör Faktör Düzeylerinin Behçet Hastalığı İle İlişkisi'dir.

Bu araştırmanın amacı Behçet Hastalarında İnterferon Regülatör Düzeylerinin Araştırılmasıdır. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmada sizin için kanda bir anormallik saptanırsa bunun hakkında size bilgi verilip gerekli görülürse tedavi planlanacaktır. Sizden alınan bu verilerle çalışmamızda anlamlı veriler elde edilirse gelecekte Behçet hastaları için tanı ve tedaviye ışık tutacağı düşünülmektedir. Bu araştırmada yer almanız için bir defa gelmeniz yeterli olup, araştırmada yer alacak sizin gibi gönüllülerin sayısı 60'dır. Çalışma 5 ay sürecektir. Çalışmaya katılan hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri kaydedilecektir.

Bu araştırma ile ilgili olarak sizden beklenen istenen tahlilleri yaptırmak, araştırmacının sorularına uygun ve doğru cevap vermek ve sonuçlarını zamanında araştırmacıya ulaştırmaktır.

Mevcut çalışmalar değerlendirildiğinde konu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma olup elde edilecek verilerin literatüre katkısı olacaktır. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Doç. Dr. Ahmet Karadağ ve onun görevlendireceği Dr. Murat Çibik tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 5-10 ml (1 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda interferon regülatör faktörler düzeylerini ölçülecektir. Hastalığınızın aktif olup olmadığını değerlendirmek için 10 sorudan oluşan ve oldukça hızlı doldurulabilen Behçet Sendromu Aktivite Skoru testi yapılacaktır. Yaşam kalitenizi

Kısa Form-36 ile değerlendireceğiz, toplam 36 maddeden oluşmaktadır. Bu iki anket toplam 10 dakikanızı almaktadır.

Bu araştırma sırasında kolunuzdan kan alırken alınırken bazı komplikasyonlar oluşabilir. Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05438973635 numaralı telefonda araştırmacı doktorunuz Murat Çibik'e başvurabilirsiniz.

Ayrıca bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununuzun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahale sizden ücret talep edilmeden ve sosyal güvenceniz kullanılmadan sağlanacaktır.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır, çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler kullanılmayacaktır.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki

veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Ek-2. Sağlıklı Gönüllü Bilgilendirilmiş Olur Formu



SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Sayın ...

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı: İnterferon Regülatör Faktör Düzeylerinin Behçet Hastalığı İle İlişkisi'dir.

Bu araştırmanın amacı Behçet Hastalarında İnterferon Regülatör Düzeylerinin Araştırılmasıdır. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmada yer almanız için bir defa gelmeniz yeterli olup, araştırmada yer alacak sizin gibi gönüllülerin sayısı 60'dır. Çalışma 5 ay süreacaktır. Çalışmaya katılan hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri kaydedilecektir.

Bu araştırma ile ilgili olarak sizden beklenen istenen tahlilleri yaptırmak ve araştırmacının sorularına uygun ve doğru cevap vermektir.

Mevcut çalışmalar değerlendirildiğinde konu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma olup elde edilecek verilerin literatüre katkısı olacaktır. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Doç. Dr. Ahmet Karadağ ve onun görevlendireceği Dr. Murat Çibik tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Bu çalışmada Behçet hastaları ile sağlıklı gönüllülerden (sizden) kan alınacaktır, alınan kanda interferon regülatör faktörler ve interlöktin-6 düzeyleri ölçülecek olup düzeyleri kıyaslanacaktır. Sizden alınan bu verilerle çalışmamızda anlamlı veriler elde edilirse gelecekte Behçet hastaları için tanı ve tedaviye ışık tutacağı düşünülmektedir. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 5-10 ml (1 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir.

Bu araştırma sırasında kolunuzdan kan alırken alınırken bazı komplikasyonlar oluşabilir. Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0XXXXXX numaralı telefonda araştırmacı doktorunuz Murat Çibik'e başvurabilirsiniz.

Ayrıca bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununuzun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahale sizden ücret talep edilmeden ve sosyal güvenceniz kullanılmadan sağlanacaktır.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır, çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler kullanılmayacaktır.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Ek-3. Hasta Takip Formu Ve Ölçekler

Tablo 13. BEHÇET SENDROMU AKTİVİTE SKALASI

İsim-Soy İsim:	Doğum Tarihi:	Bugünün Tarihi:	Cinsiyet	K	E
----------------	---------------	-----------------	----------	---	---

- Geçtiğimiz 4 hafta boyunca ağzınızdaki aftlar (yaralar) size ne kadar rahatsız etti? Lütfen aşağıda gösteriniz.

YARA	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	YARALAR BÜYÜK
YOKTU	0 0.5 1 1.5 2 2.5 3 3.5 4 4.5 5 5.5 6 6.5 7 7.5 8 8.5 9 9.5 10	SORUN OLDU
- Geçtiğimiz 4 hafta boyunca ağzınızda kaç tane aft yani yara (yeni veya eski) vardı?

0	☐
1-3	☐
3'ten fazla	☐
- Geçtiğimiz 4 hafta boyunca genital (etek)bölgenizdeki yaralar size ne kadar rahatsız etti? Lütfen aşağıda gösteriniz.

YARA	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	YARALAR BÜYÜK
YOKTU	0 0.5 1 1.5 2 2.5 3 3.5 4 4.5 5 5.5 6 6.5 7 7.5 8 8.5 9 9.5 10	SORUN OLDU
- Geçtiğimiz 4 hafta boyunca genital (etek)bölgenizde kaç tane yara (yeni veya eski) vardı?

0	☐
1-3	☐
3'ten fazla	☐
- Geçtiğimiz 4 hafta boyunca sivilce (akne) ya da sivilce benzeri cilt lezyonları (yaraları) size ne kadar rahatsız etti? Lütfen aşağıda gösteriniz.

CİLT	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	YARALAR BÜYÜK
LEZYONU	0 0.5 1 1.5 2 2.5 3 3.5 4 4.5 5 5.5 6 6.5 7 7.5 8 8.5 9 9.5 10	SORUN OLDU
YOKTU		
- Geçtiğimiz 4 hafta boyunca kaç tane sivilce (akne) ya da sivilce benzeri cilt lezyonunuz ya da yaranız (yeni veya eski) oldu?

0	☐
1-5	☐
5'ten fazla	☐
- Geçtiğimiz 4 hafta boyunca günün çoğunluğunda ve haftanın çoğu gününde devam eden karın ağrısı ya da haliniz oldu mu?

Hayır ☐	Evet ☐
--------------------------------	-------------------------------
- Geçtiğimiz 4 hafta boyunca gözlerinizde ağrı ve kızarıklık ve/veya bulanık görme ya da görmeye azalma yakınmanız oldu mu?

Hayır ☐	Evet ☐
--------------------------------	-------------------------------
- Geçtiğimiz 4 hafta boyunca bacaklarınızda şişlik, renk değişikliği veya damar tıkanıklığınız oldu mu?

Hayır ☐	Evet ☐
--------------------------------	-------------------------------
- Behçet hastalığınızın aktivitesi yani alevlenmesi dikkate alındığında (ağız yaraları, genital yaralar, cilt sorunları, eklem ağrıları, göz sorunları, nörolojik sorunlar) sizce son 4 hafta boyunca durumunuz ne kadar alevliydi?

HIÇ	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	FAZLASIYLA
ALEVLI	0 0.5 1 1.5 2 2.5 3 3.5 4 4.5 5 5.5 6 6.5 7 7.5 8 8.5 9 9.5 10	ALEVLI
DEĞİL		

SF-36 (Kısa Form 36)

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Size en uygun yanıtı verin.

B1

1) Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

Mükemmel ☐₁ Çok iyi ☐₂ İyi ☐₃ Orta ☐₄ Kötü ☐₅

B2

2) Bir yıl öncesi ile karşılaştığınızda şu anki genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl öncesinden ☐₁ Çok daha iyi ☐₂ Biraz iyi ☐₃ Hemen hemen aynı ☐₄ Biraz daha kötü ☐₅ Çok daha kötü ☐₆

Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

B3

	Evet, Çok Kısıtlı	Evet, Biraz Kısıtlı	Hayır, Hiç Kısıtlı Değil
3) Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
4) Bir masayı çekmek, elektrik süpürmesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
5) Market poşetlerini kaldırmak veya taşımak	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
6) Birkaç kat merdiven çıkmak	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
7) Bir kat merdiven çıkmak	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
8) Eğilmek, diz çökmek, çömelmek, diz çökmek	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
9) Bir kilometreden fazla yürümek	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
10) Birkaç yüz metre yürümek	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
11) Yüz metre yürümek	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
12) Kendi başına banyo yapmak ve giyinmek	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃

Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

B4

	Evet	Hayır
13) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	☐ ₁	☐ ₂
14) Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz?	☐ ₁	☐ ₂
15) Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	☐ ₁	☐ ₂
16) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmada güçlük çektiniz mi? (Aşırı efor - çaba sarf ettiniz mi?)	☐ ₁	☐ ₂

Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

B5

	Evet	Hayır
17) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	☐ ₁	☐ ₂
18) Arzu ettiğinizden daha az işi mi tamamlayabildiniz?	☐ ₁	☐ ₂
19) İşinizle veya diğer aktivitelerinizle ilgili işleri her zamanki kadar dikkat vererek yapamadınız mı?	☐ ₁	☐ ₂

SF-36 (Kısa Form 36) Sayfa-2

B6

20) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi ☐₁ Çok Az ☐₂ Orta Derecede ☐₃ Epeyce ☐₄ Çok Fazla ☐₅

B7

21) Son 4 hafta içinde vücudunuzda ne kadar ağrı oldu?

Hiç Olmadı ☐₁ Çok Az ☐₂ Hafif ☐₃ Orta ☐₄ Çok ☐₅ Pek Çok ☐₆

B8

22) Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi ☐₁ Biraz etkiledi ☐₂ Orta Derecede ☐₃ Epey Etkiledi ☐₄ Çok Etkiledi ☐₅

Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için, sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.

B9

	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
23) Kendinizi yaşam dolu olarak hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
24) Çok sinirli biri oldunuz mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
25) Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
26) Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
27) Çok enerjik oldunuz mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
28) Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
29) Kendinizi yıpranmış, bitkin hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
30) Mutlu, sevinçli bir insan oldunuz mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
31) Yorgunluk hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆

B10

32) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

Sürekli ☐₁ Çoğu zaman ☐₂ Bazen ☐₃ Ara sıra ☐₄ Hiç bir zaman ☐₅

Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır? Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.

B11

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Emin değilim	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
33) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
34) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
35) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
36) Sağlığım mükemmeldir.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅

Ware JE Jr, Sherbourne CD (1992) Med Care. 1992 Jun;30(6):473-83







