

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BEHÇET HASTALIĞINDA POTANSİYEL
YENİ BİR BELİRTEÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Ebrar Zişan ERDEM

Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gönül GÜROL ÇİFTÇİ

KASIM-2024

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BEHÇET HASTALIĞINDA POTANSİYEL
YENİ BİR BELİRTEÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Ebrar Zişan ERDEM

Fizyoloji Anabilim Dalı

“Bu tez/..../2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

JÜRİ ÜYESİ	KANAATİ	İMZA

BEYAN

Bu alışma, 12 Nisan 2023 tarihinde T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu'ndan onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin, tamamen kendi özgün çalışmam olduğunu ve hiçbir aşamada etik kurallara aykırı bir davranış sergilemediğimi belirtmek isterim. Tezde yer alan tüm bilgilerin akademik ve etik standartlar çerçevesinde elde edildiğini, bu çalışmada elde edilmeyen her türlü bilgi ve yorum için uygun kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakça kısmına eklediğimi beyan ederim. Ayrıca, tez çalışmamın yazımı sürecinde patent ve telif haklarına ilişkin herhangi bir ihlal yapmadığımı ifade ederim.

Tarih: 07/10/2024

Ebrar Zişan ERDEM

TEŞEKKÜR

Eğitim sürecimde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarım Prof. Dr. Cahit BAĞCI ve Doç. Dr. Gönül GÜROL ÇİFTÇİ'ye, her daim varlıklarını hissettiğim ailem ve arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ve Romatoloji Bilim Dalı öğretim elamanları ve asistanlarına teşekkürlerimi arz ederim.

Bu tez çalışması Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından “2023-19-43-85” numaralı proje olarak desteklenmiştir.



İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
EKLER DİZİNİ	ix
ÖZET	1
1.GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. BEHÇET HASTALIĞI	4
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	4
2.1.2. Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Etyopatogenez.....	5
2.1.4. Patofizyoloji	6
2.1.5. Klinik Özellikler	9
2.1.6. Tanı Kriterleri	10
2.1.6. Laboratuvar Bulguları	12
2.2. METRNL	13
2.2.1. Metrnl'in Keşfi ve Adlandırılması	13
2.2.2. Metrnl'in Biyokimyasal Yapısı ve Lokalizasyonu	14
2.2.3. Metrnl'in Etki Mekanizması	15
2.2.4. Metrnl'in Hastalıklarla İlişkisi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
3.1. HASTA SEÇİMİ	19
3.2. HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	20
3.3. LABORATUVAR İNCELEMELERİ.....	21
3.3.1. Protein Miktar Tayini.....	21
3.3.2. SDS-PAGE	22
3.3.3. Proteinlerin Jelden Membrana Aktarımı:	23
3.3.4. Bloklama ve Antikorların Uygulanması	24
3.3.5. Housekeeping protein uygulaması ve protein normalizasyonu.....	26
3.3.6. Western Blot Görüntülerinin Analizi	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. SPEKTROFOTOMETRE İLE TOTAL PROTEİN ANALİZİ VE STANDART GRAFİĞİNİN BELİRLENMESİ	27
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	30
KAYNAKLAR	35
EKLER	47
ÖZGEÇMİŞ.....	50

KISALTMALAR VE SİMGELER

AMP	: Adenozin monofosfat
AMPK	: AMP ile aktifleşen protein kinaz
BH	: Behçet Hastalığı
BSA	: Sığır serum albümini
CCR1	: Kemokin reseptörü 1
CRP	: C-reaktif protein
ERAP1	: Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
GAPDH	: Gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz
HSV1	: Herpes simpleks virüsü 1
ICBD	: Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
IL	: İnterlökin
INF-α	: İnterferon alfa
INF-γ	: İnterferon gama
$\gamma\delta$ T hücreleri	: Alfa gama T hücreleri
Metrn	: Meteorin
Metrn1	: Meteorin benzeri
MHC	: Majör doku uyumluluk kompleksi

MLR	: Monosit-lenfosit oranı
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
MS	: Multiple skleroz
NAR	: Nötrofil- albümin oranı
NETs	: Nötrofil hücre dışı tuzakları
NF-κB	: Nükleer faktör kappa B
NK	: Natural Killer
NLR	: Nötrofil-lenfosit oranı
OA	: Osteoartrit
PCOS	: Polikistik over
PLR	: Trombosit-lenfosit oranı
PPAR	: Peroksizom proliferatörüyle aktiveleştirilen reseptörler
PVDF	: Poliviniliden diflorid
RA	: Romatoid Artrit
RDW	: Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SDS-PAGE	: Sodyum dodesil sülfat-poliakrilamid jel elektroforezi
T2DM	: Tip 2 diyabet
Th1	: T yardımcı hücre 1
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
TRC	: T hücresi reseptörleri

WBC : Alyuvar hücreleri

VKİ : Vücut Kitle İndeksi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Behçet Hastalığının Patofizyolojisi.....	6
Şekil 2. Behçet Hastalığının klinik görüntüleri.....	8
Şekil 3. Metrnl'in insan kromozomundaki gen lokasyonu.....	12
Şekil 4. İnsan Metrnl geninin şematik gösterimi.....	12
Şekil 5. Metrnl'in farklı hücre tiplerinde izlediği sinyal yolları.....	14
Şekil 6. Metrnl'in beyaz yağ dokusu ve nöronlardaki bilinen fonksiyonları.....	15
Şekil 7. Protein miktar tayini aşamaları.....	20
Şekil 8. SDS-PAGE aşamaları.....	21
Şekil 9. Proteinlerin membrana aktarım aşamaları.....	22
Şekil 10. Bloklama ve antikorların uygulanması aşamaları.....	23
Şekil 11. Sığır serum albümin optik yoğunluk grafiği (O.D.).....	26
Şekil 12. Aktif ve pasif Behçet Hastaları ile kontrol gruplarının serum örneklerinde Metrnl proteininin western blot analizi.....	27

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. BH'nin etyopatogenezinde başlıca yer alan bazı faktörler.....	4
Tablo 2. Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri.....	9
Tablo 3. Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri.....	10
Tablo 4. Katılımcıların araştırmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri.....	18
Tablo 5. Sığır serum albümini ile oluşturulan standart değerler ve ortalamaları..	25



EKLER DİZİNİ

EK-1. Etik Kurul Kararı.....	49
EK-2. BAP Koordinatörlüğü Kararı.....	50
EK-3. Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu.....	51



ÖZET

Yaşamı tehdit eden komplikasyonların yanı sıra nörolojik, vasküler tutulum gibi çeşitli sistemik belirtilere yol açabilen hatta belirgin semptomlar ile karakterize edilen otoimmün bir hastalık olan Behçet Hastalığı (BH)'nin patogenezi hala tam olarak anlaşılamadığından, klinik bulguların yanı sıra hastalık aktivitesinin tanımlanması ve takibinde yeni biyobelirteçlere ihtiyaç bulunmaktadır. Yeni keşfedilen bir adipokin olan Meteorin-like (Metrnl)'nin otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar ile ilişkisinin olabileceği ifade edilmektedir. Çalışmanın amacı, Behçet hastalarında Metrnl'in serum düzeylerinin saptanması ve Metrnl'in BH'nin aktivitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesidir. Bu araştırma, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ve Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran 40 Behçet hastası ile yaş ve cinsiyet açısından benzer 30 sağlıklı katılımcı üzerinde gerçekleştirildi. BH tanısı, 2014 ICBBD kriterlerine göre yapıldı. Serum Metrnl düzeyleri Western Blot analizi ile ölçüldü ve Image Lab (Version 6.0.1 build 34) programı kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 20 programı ile yapıldı, gruplar arasındaki farklar varyans analizi (ANOVA ve post-Hoc testleri) ile belirlendi ($p < 0,05$ anlamlı kabul edildi). Araştırma sonucunda, kontrol ve aktif BH gruplarında Metrnl protein ifadeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak, pasif BH grubunda Metrnl ifadesinin kontrol ve aktif BH gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p < 0,05$). Elde edilen veriler Metrnl protein düzeylerinin BH'nin hastalık aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanılabileceğini sunan literatürdeki ilk araştırmadır. Aktif ve pasif BH grupları arasında Metrnl seviyelerindeki farklılıklar, BH'nin hastalık aktivitesine dair önemli bilgiler sunmaktadır. Bu sonuçlar, Metrnl'in BH'nin klinik seyrini izlemek için potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini ve bu belirtecin de daha ileri araştırmalar ile değerlendirilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, Metrnl, Subfatin, IL-41, Otoimmün hastalıklar

SUMMARY

A POTENTIAL NEW MARKER IN BEHCET'S DISEASE

Behçet's Disease (BD) is an autoimmune disorder characterized by various systemic symptoms, including neurological and vascular involvement, as well as life-threatening complications. Its pathogenesis is still not fully understood, necessitating new biomarkers for defining and monitoring disease activity alongside clinical findings. Meteorin-like (Metrnl), a newly discovered adipokine, may be associated with autoimmune and inflammatory diseases. This study aims to determine serum levels of Metrnl in patients with Behçet's disease and to evaluate the relationship between Metrnl and disease activity in BD. The study was conducted with 40 Behçet patients who presented to the outpatient clinics of the Department of Physical Therapy and Rehabilitation and the Department of Rheumatology at Sakarya University Medical Faculty, along with 30 healthy individuals matched for age and gender. The diagnosis of BD was made according to the 2014 ICBD criteria. Serum Metrnl levels were measured using Western Blot analysis and analyzed using Image Lab (Version 6.0.1 build 34) software. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 20, with differences between groups determined using analysis of variance (ANOVA and post-Hoc tests) ($p < 0.05$ was considered statistically significant). The study found no statistically significant difference in Metrnl protein expression between the control and active BD groups. However, it was determined that Metrnl expression in the passive BD group was significantly lower compared to the control and active BD groups ($p < 0.05$). As a result of the data obtained, this study presents for the first time in the literature that Metrnl protein levels can be used to indicate disease activity in BD. Differences in Metrnl levels between active and passive BD groups provide important insights into the disease's activity. These results suggest that Metrnl could be evaluated as a potential biomarker for monitoring the clinical course of BD, highlighting the need for further research on this marker.

Keywords: Behçet's disease, Metrnl, Subfatin, IL-41, Autoimmune diseases

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Otoinflamatuvar hastalıklardan biri olan ve multisistemik etkiler gösteren Behçet Hastalığının (BH) oluşumda ilk basamağı başlatanın ne olduğu hala tam olarak bilinmemekte ancak genetik faktörlerin, immünitinin önemli risk faktörleri arasında yer aldığı bilinmektedir. BH ile komorbid olan hastalıklar sıklıkla obezite, diyabet, hipertansiyon, metabolik sendromdur. Adipositokinler ve/veya adipokinler olarak tanımlanan yağ dokusundan salınan maddelerden çok yeni tanımlanan Subfatin ve IL-41 olarak da bilinen Metrnl'in inflamatuvar ve metabolik süreçlerde etkin rollerinin olduğu bildirilmektedir. Bu çalışma ile BH'nin hastalık aktivitesinde Metrnl'in etkilerinin saptanması hedeflenmiştir. Çalışmamızda inflamatuvar hastalıklarda olası potansiyel bir biyobelirteç olarak Metrnl'in BH patogenezindeki etkinliği araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BEHÇET HASTALIĞI

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

BH, etiyojisi hala bilinmeyen otoimmün ve otoinflatuar hastalıkların kesişme noktasında yer alan, tekrar eden ağız ve genital ülserasyonlar, üveit ve inflamatuvar deri lezyonları ile karakterize olan; artrit, gastrointestinal, nörolojik, vasküler tutulum gibi çeşitli sistemik belirtilerin yanı sıra yaşamı tehdit eden ciddi komplikasyonlara da yol açabilen bir hastalıktır (Kim Nakamura Kaneko Alpsoy and Bang 2022, Joubert et al 2023, Almheirat et al 2023). Tarihsel olarak Hipokrat'ın "Üçüncü Endemik Hastalıklar Kitabı"nda anlatılmakta olan BH, ilk kez 1937 yılında Orta Doğu kökenli üç yerli hastada görülmüş ve Profesör Hulusi Behçet tarafından oral ülser, genital ülser ve üveitten oluşan “üçlü semptom kompleksi” olarak tanımlanmış ve literatüre Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet’in adıyla “Behçet Hastalığı” olarak kazandırılmıştır (Behcet, 1937; Alibaz-Oner and Direskeneli 2022, Pasero and Marson, 2004; Aboul Naga et al 2022). Bununla birlikte 2012’de revize edilerek Chapel Hill Konsensus Konferansı'nda, hem arteriyel hem de venöz damarların farklı boyutlardaki tutulumu nedeniyle değişken damar vaskülitisi olarak BH tanımlanmıştır (Kim et al 2022).

2.1.2. Epidemiyolojisi

BH’nin epidemiyolojisi, coğrafi bölgelere göre önemli farklılıklar göstermektedir. Türkiye’de prevalans oranları 100.000 kişi başına 20-420 arasında iken, Güney Avrupa’da 1,5-15,9 ve Kuzey Avrupa’da 0,3-4,9 olarak rapor edilmektedir (Joubert et al 2023). BH genellikle 20 ile 40 yaşları arasında bireylerde görülmeye başlamakta

ve bu hastalığa 25 yaşın altındaki bireylerde daha sık rastlanmaktadır (van der Houwen et al 2022, Joubert et al 2023). Ayrıca genç erkek bireylerin prognozu kadınlara göre daha kötü olarak bilinmektedir (Alibaz-Oner and Direskeneli 2022, van der Houwen et al 2022).

2.1.3. Etyopatogenezi

BH etyopatogenezi çevresel, genetik, immünolojik faktörler ile sınıflandırılıp açıklanmaya çalışılsa da tam olarak hala bilinmemektedir. Bu karmaşık etyopatogenezin başlıca nedenleri (Tablo 1) arasında HLA51, HLA-B51, ERAP1 gibi genetik, *Streptococcus sanguinis* ve herpes simpleks virüsü 1 (HSV1) gibi enfeksiyöz, natural killer (NK) hücreler, T yardımcı (Th) 1, Th17, gama delta ($\gamma\delta$) T hücreleri ve bazı inflamatuvar sitokinler gibi immünolojik bazı faktörlerin yer aldığı bir sınıflandırma mevcuttur (Nieto and Alabau 2020, Mattioli et al 2021, de Vargas et al 2021, Rodríguez-Carrio Nucera Masala and Atzeni 2021, Kim et al 2022, van der Houwen et al 2022, Okubo et al 2022, Hu and Guan 2023, Zhong Su and Yang 2023, Cheng et al 2023, Sahin et al 2024).

Tablo 1. BH'nin etyopatogenezinde başlıca yer alan bazı faktörler

Genetik Faktörler	Enfeksiyöz Ajanlar	İmmünoloji Değişiklikler
HLAB	Streptococcus sanguinis	NK hücreleri
HLA-B5		Th1 hücreleri
HLA-B51	Streptococcus pyogenes HSV-1	Th17 hücreleri
ERAP1	Streptococcus aureus	CD8+ T hücreleri
IL-10		CD4 + T hücreleri
IL23R/IL12RB2	Parvovirüs B19	$\gamma\delta$ T hücreleri
CCR1	Helicobacter pylori Sitomegalovirüs	ROS aktivasyonu
	Epstein-Barr virüsü,	NETs salınımı
	Herpes zoster virüsü	TLR reseptörleri
		TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-17, IL-18, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-21, IL-22

2.1.4. Patofizyoloji

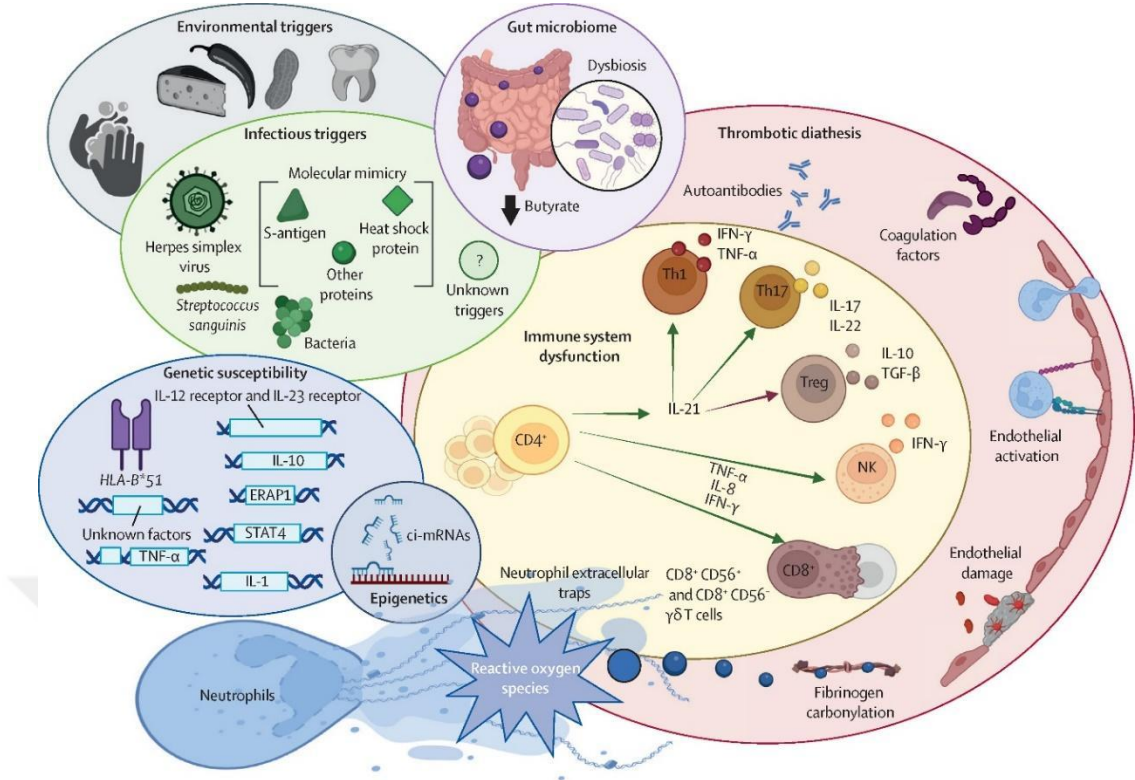
BH'nin genetik alt yapısında yer alan genetik predispozan faktörler hücre yüzeyinde antijen sunumundan sorumlu olan majör doku uyumluluk kompleksi (MHC)-1 proteinleridir ki bunlar HLA-A, HLA-B ve HLA-C olarak da adlandırılmaktadır (Tedeschi et al 2020). MHC-1 molekülleri hücre yüzeyinde, özellikle virüs veya diğer patojenlerin neden olduğu hücresel hasarın sonucu immünopeptidom adı verilen bazı peptitler sunmaktadır (Kuiper et al 2023). Bu peptitlerin MHC-1 moleküllerine uygun boyutta olmaları Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) enzimleri tarafından sağlanmaktadır (Kim et al 2022). Potansiyel tehditlere karşı CD8+T hücreleri, T hücresi reseptörleri (TCR) aracılığıyla peptid-MHC-1

komplekslerine bağlanmakta ve immünopeptidomu tanıyarak bu tehditlere karşı bağışıklık tepkisi oluşturmaktadır (Mattioli et al 2021).

MHC-1 proteininin içinde bulunan HLA-B5 faktörü, bu genin alt tiplerinden biri olan HLA-B51 alelinin varlığı ve ERAP1 polimorfizmlerinin BH gelişimine katkı sağladığı günümüze kadar yapılan çalışmalar ile gösterilmektedir (Kim et al 2022, van der Houwen et al 2022). Bunlara ek olarak interlökin (IL)-10, IL-23R-IL-12RB2, IL-1A-IL-1B, ve kemokin reseptörü 1 (CCR1)'in BH patogenezinde ek duyarlılık genleri olduğu birçok araştırmada öne sürülmektedir (Choi S Ba and Kim 2021, Kim et al 2022, van der Houwen et al 2022).

Hastalığın patofizyolojisindeki genetik yatkınlık IL-23/IL-17 eksenini ile ilişkilendirilmektedir. Th hücrelerin ve CD8⁺ T hücreleri tarafından üretimine sebep olan sitotoksik 17 (Thc17) T hücre aktivasyonu, nötrofillerin aktivasyonuna ve birikimine neden olan IL-17 üretimini desteklemektedir (Vural et al 2021).

HücreSEL immünite, humoral immünite ve doğal immünitenin etkili olduğu bu patofizyolojik süreçte, NK hücreleri (Şekil 1) önemli rol oynamaktadır (Bettioli et al 2023). NK hücrelerinin sitotoksik etkisine ek olarak bu hücrelerin aktivasyonu, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), IFN- γ gibi çeşitli sitokinlerin salgılanmasını uyarır ve bu sitokinlerin inflamasyon bölgesine göçünü indükleyerek doku hasarına katkıda bulunur (Kucuksezer ve ark 2021, de Vargas et al 2021). NK hücreleri gibi $\gamma\delta$ T hücreleri de TNF- α ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini indükleyerek inflamasyon oluşumuna etki etmektedir (Hu and Guan 2023).



Şekil 1. Behçet Hastalığının Patofizyolojisi (Emmi, Bettiol, Hatemi and Prisco, 2024)

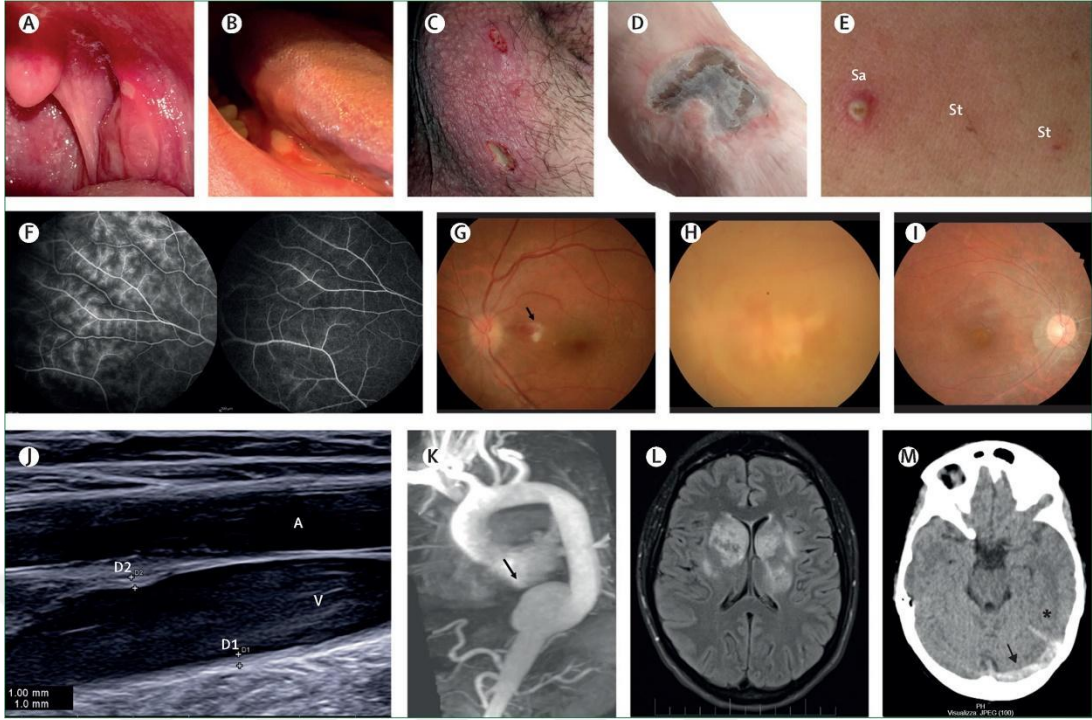
BH'nin patofizyolojisinde rol alan enfeksiyöz ajanlar, anormal immün yanıtı tetikleyebilmekte ve T hücreleri ile nötrofillerin hiperreaktivitesine neden olabilmektedir (Nieto and Alabau 2020, de Vargas et al 2021). Th1 ve Th17 yanıt paternlerine sahip CD4⁺ aracılı T hücreleri, TNF- α , IL-2, IL-6, IL-17, IL-18, IL-8, IL-12, IL-21 gibi proinflatuar sitokinlerin üretimini indüklemektedir (Rodríguez-Carrio Nucera Masala and Atzeni 2021, de Vargas et al 2021, Okubo et al 2022). Ayrıca, sitotoksik Th1 ve Th17 hücrelerinin mukozal lezyonlarda nötrofil infiltrasyonunu uyarmasıyla BH'de doku hasarı meydana geldiği çalışmalarda gösterilmektedir (Mattioli et al 2021, Joncour Cacoub Boulaftali and Saadoun 2023).

BH'de ekspresyonu artan ve değişime uğrayan toll-like reseptörlerin (TLR'ler) aktivasyonunun, proinflatuar sitokinlerin üretimine neden olan Nükleer faktör kapp B (NF- κ B) yolunu aktifleştirerek BH'nin patofizyolojide önemli rol aldığı

bilinmektedir (Perazzio Andrade and De Souza 2020). İnflamasyon bölgesinde üretilen reaktif oksijen türleri (ROS) ise, endotel disfonksiyonu ve doku hasarına sebep olarak nötrofil hücre dışı tuzaklarının (NETs) salınımını tetikler (Joncour et al 2023). BH'de NET'ler makrofajlarca salınan TNF- α ve IL-8 salgılanmasını indüklemekte; IFN- γ ve CD4+ T hücrelerinin farklılaşmasını da kolaylaştırmaktadır (Li et al 2021).

2.1.5. Klinik Özellikler

BH multisistem inflamasyonu ile karakterize olan ve başlıca tekrarlayan oral, genital, oküler, vasküler, kutanöz lezyonların yanı sıra nörolojik, kardiyovasküler ve gastrointestinal, genitoüriner tutulumlar gösteren (Şekil 2) otoimmün bir hastalıktır (Alpsoy Bozca ve Bilgic 2021, Tonutalp ve ark 2022, Alibaz-Oner and Direskeneli 2022, Wang et al 2023, Ogunkolade et al 2023). Deri, mukoza ve eklem tutulumları yaşam kalitesini bozsa da kalıcı hasara yol açmazken, tedavi edilemeyen damarlar, gastrointestinal sistemde, gözde ve sinir sistemindeki tutulumları kalıcı hasara ya da mortaliteye yol açabilmektedir (Karadag ve Bolek 2020).



Şekil 2. Behçet Hastalığının klinik görüntüleri

(A) Bademcik ve (B) dil kökü ülserleri. (C) Skrotumun genital ülserleri. (D) Paterji piyoderma-gangrenosum benzeri lezyon. (E) Kendi tükürüğü (Sa) ile ve kendi tükürüğü olmadan (St) deri delme testi sonrası paterji testi reaksiyonu. (F) TNF- α inhibitörü ile tedaviden sonra (sağdaki görüntü) tedavi öncesine (soldaki görüntü) kıyasla koriokapillaritte (boya sızıntısı) belirgin azalma gösteren retinal vaskülit gösteren floresan anjiyografisi. (G) Kanamalı retiniti gösteren retinografi görüntüsü (siyah ok). (H) Şiddetli vitreus iltihabı olan retiniti gösteren retinografi görüntüsü (beyaz hale). (I) Retinitin son evre sonucunu gösteren retinografi görüntüsü. (J) Yüzeysel femoral veni (V) ve yüzeysel femoral arteri (A) gösteren ultrason görüntüsü; D1 ve D2'de ölçüldüğü gibi, venöz damarın anormal artmış kalınlığı gözlemlenebilir. (K) İnen aort anevrizmasını gösteren MR (siyah ok). (L) Sağda kaudat çekirdek başı ve internal kapsülün ön kolu hiperintens lezyonunu ve (solda) internal ve external kapsülün ön kolu ve genusunun hiperintens lezyonunu gösteren serebral. (M) Kontrastsız serebral BT taraması, trombozla uyumlu sol transvers sinüsün (siyah ok) ve kortikal venin (siyah yıldız işareti) hiperintens lezyonunu. (Emmi et al, 2024)

2.1.6. Tanı Kriterleri

BH'nin tanısı, temel olarak diğer olası nedenler dışlandıktan sonra ortaya çıkan klinik bulgulara göre konulmaktadır. BH'ye özgü spesifik bir laboratuvar, histopatolojik veya genetik belirti bulunmamaktadır (Alibaz-Oner and Direskeneli 2022). Bu amaçla oluşturulan tanı kriterlerinden en çok kabul gören 1990 yılında yayınlanan Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (ISG) kriterleridir (Tablo 2). Bu tabloya göre, tekrarlayan ağız ülserlerine eşlik eden iki ek kriterin varlığıyla BH

tanısı konulmaktadır ve bu kriterlerin duyarlılığı %85.0, özgüllüğü %96.0 olarak belirlenmiştir (Hassan Jeries and Naffaa 2023).

Tablo 2. Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri (1990).

Tekrarlayan oral ülserasyon	Bir doktor tarafından gözlemlenmiş veya hasta tarafından rapor edilmiş, 1 senelik bir dönemde en az üç kez tekrarlayan ülserasyonlar
Yukarıdaki kriterlere ek olarak aşağıdaki kriterlerden herhangi ikisi	
Tekrarlayan genital ülserasyon	Bir doktor tarafından gözlemlenen veya hasta tarafından rapor edilen tekrarlayan genital aftöz ülserasyon veya skar
Göz lezyonları	Biyomikroskopik muayenede vitrede hücre varlığı veya retinal vaskülit, oftalmolog tarafından saptanmış anterior üveit, posterior üveit
Deri lezyonları	Hekim tarafından gözlemlenen veya hasta tarafından rapor edilen eritema nodozum benzeri lezyonlar; papülopüstüler lezyonlar veya psödofolikülit veya glukokortikoid almayan post-adölesan hastalarda bir doktor tarafından belirlenmiş akneiform nodüller
Paterji testi pozitifliği	Uygulanmasından 24-48 saat sonra doktor tarafından saptanan paterji testi pozitifliği

2014 yılında gözden geçirilen ve ilk kez 2006'da yayımlanan Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (ICBD), tanı süreçlerinde karşılaşılan belirsizlikleri ve önceki kriterlerin yetersizliklerini gidermek için 27 ülkeden uzmanların iş birliğiyle geliştirilmiştir. Bu güncelleme, vasküler ve nörolojik tutulum gibi önemli morbiditeye yol açan bulguların eklenmesiyle gerçekleştirilmiştir (Kiafar et al 2021). Bu kriterlerde her bulgunun puanlaması yapılarak değerlendirilmekte ve toplamda 4

puanın elde edildiği durumlarda BH tanısı konulmaktadır (Tablo 3). ICBD'nin ise duyarlılığı %93,9-94,8 ve özgüllüğü %90,5-92,1 olarak rapor edilmektedir (Hassan et al 2023).

Tablo 3. Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri

Belirti/Bulgu	Puan
Oküler lezyonlar	2
Genital aftozis	2
Genital aftozis	2
Deri lezyonları	1
Nörolojik bulgular	1
Vasküler bulgular	1
Paterji testi pozitifliği	1 (opsiyonel)

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

BH tanısını desteklemek ve diğer olası nedenleri dışlamak için kan testleri, idrar testleri, cilt biyopsisi, paterji testi, radyografiler, bilgisayarlı tomografi taraması ve manyetik rezonans görüntüleme gibi testler kullanılmakla birlikte bugün hala BH için spesifik bir laboratuvar testi önerilmemektedir (Soares et al 2023).

BH aktivitesinin artmasıyla C-reaktif protein (CRP), Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) gibi inflamasyonun laboratuvar belirteçleri ön plana çıkmaktadır (Alibaz-Oner and Direskeneli 2022). Son çalışmalarda BH aktivitesinin değerlendirilmesinde rutin hemogram verilerinden elde edilen nötrofil-lenfosit oranı (NLR), nötrofiller, trombositler, ortalama trombosit hacmi (MPV), monosit-lenfosit oranı (MLR), kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW), alyuvar hücreleri (WBC), trombosit-lenfosit oranı (PLR) araştırılacak parametreler olarak sunulmaktadır (Smith and Yazici 2020, Masoumi et al 2020, Shadmanfar et al 2021, Kamal et al 2022). Bazı

çalışmalarda BH'li hastalarda sağlıklı bireylere göre daha düşük hemogloblin değerleri mevcut iken, CRP, ESR, WBC değerleri daha yüksek olarak gösterilmektedir. (Tezcan ve ark 2021, Nurbaeva et al 2022, Johannes 2023). NLR ve PLR değerleri, sağlıklı kotrollere göre BH'de daha yüksekken (Lee and Song 2024), aktif ve pasif BH grupları arasında bu parametrelerde anlamlı bir fark olmadığı ortaya konmuştur (Masoumi et al 2020, nal ve ark 2022). Bunlara ek olarak bazı çalışmalarda MPV değeri ile oral ülserler, genital ülserler, oküler tutulum ve artrit gibi BH belirtileri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu bulunurken, BH'de MPV değerinin azaldığını gösteren çalışmalarda bildirilmektedir (Dilek ve ark 2021, Tezcan ve ark 2021, Zahraa et al 2023).

BH'de gastrointestinal sistem tutulumu görülen hastalarda ESR ve CRP değerlerinin BH'nin diğer tutulumlarını gösteren hastalardakine göre daha yüksek olduğu, albümin, eritrosit sayısı ve hemogloblin seviyelerinin ise daha düşük olduğu gösterilmektedir (Ye Hou Bao, and Guan 2021). Bununla birlikte hücrel immünitede etkin olan IL-2, IL-21, IFN- γ , TNF- α , IL-18, IL-17, IL-16, IL-8, IL-12 gibi sitokinlerin BH'nin aktif döneminde arttığı birçok çalışmada ortaya konulmaktadır (Costagliola Cappelli and Consolini 2020, Rodrıguez-Carrio et al 2021, de Vargas et al 2021, Okubo et al 2022).

2.2. METRNL

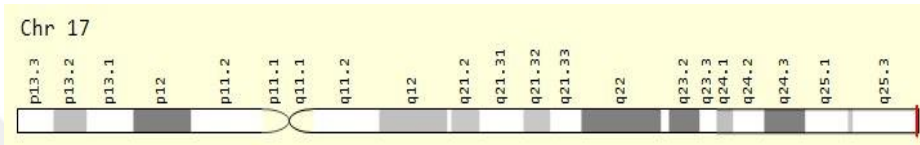
2.2.1. Metrnl'in Keşfi ve Adlandırılması

Yeni işlevsel proteinlerin keşfi için devam eden çalışmaların neticesinde 2004 yılında Nishino et al. tarafından Meteorin'e (metrn) homolog bir protein olarak ilk kez tanımlanmıştır. Metrnl'in nörotropik bir protein faktörü olabileceği de bildirilmektedir (Jrgensen 2012; Alizadeh 2021, Shankar 2023).

Metrn ve Metrnl, nöron gelişimi ve metabolik düzenlemede rol oynayan homolog olarak salgılanan proteinlerdir (Shankar 2023). İnsan Metrnl ve Metrnl'in %40 sekans

homolojisi paylaştığı göz önüne alınarak, Meteorin benzeri anlamına gelen Metrnl ismi bu protein için kullanılmaya başlanmıştır (Wang Jia Dang and Zou 2022). Metrnl'i ifade etmek için Subfatin, Cometin, Meteorin- β ve IL-41 gibi isimlendirmeler de yapılmıştır (Miao Hu Li and Miao C 2020, Yılmaz Çağrı Göktekin ve İlhan 2022, Wang et al 2022).

2.2.2. Metrnl'in Biyokimyasal Yapısı ve Lokalizasyonu



Şekil 3. Metrnl'in insan kromozomundaki gen lokasyonu (<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=METRNL>. Erişim Tarihi: 11 Eylül 2024)

Metrnl geni insan kromozomu 17q25.3 bölgesinde (Şekil 3) bulunmaktadır (Jørgensen et al 2012). Metrnl proteini 311 (~ 30kDa) amino asit içeren N-terminal sinyal peptidi 45 amino asitten oluşan (Şekil 4) ve herhangi bir transmembran bölgesi bulunmayan bir adipokindir (Huang et al 2021, Gong et al 2022).



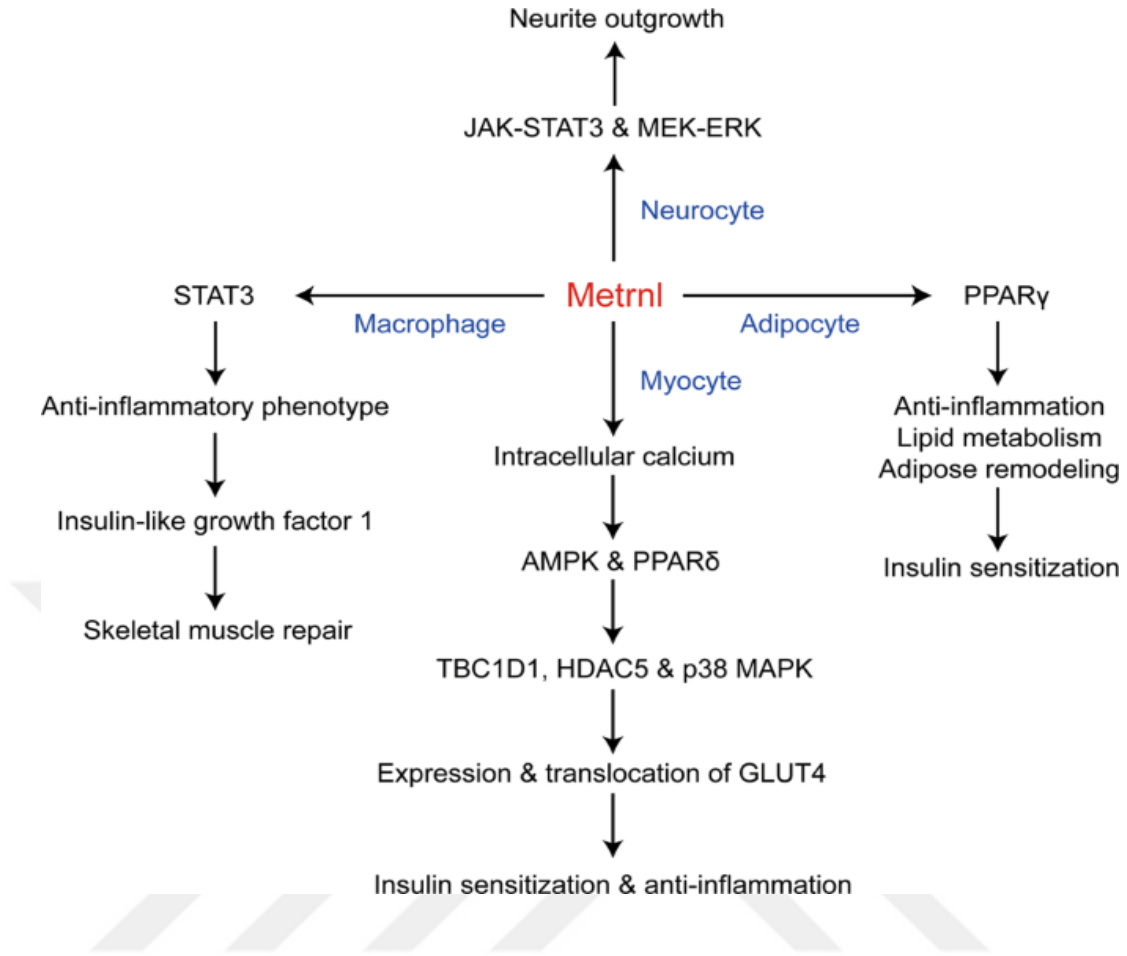
Şekil 4. İnsan Metrnl geninin şematik gösterimi (Huang et al 2021)

Metrnl, beyaz yağ dokusu başta olmak üzere, karaciğer, dalak, iskelet kası, kalp, deri altı yağ dokusu, timus, omental yağ dokusu, sinir sistemi, cilt, bağırsak ve solunum epitelyumu gibi dokularda tespit edilmiştir (Ding et al 2022, Yılmaz ve ark 2022, Akbulut ve ark 2022, Gong et al 2022). Metrnl'nin merkezi sinir sistemindeki (MSS)

yoğun ekspresyonunun aksine, Metnrl yağ, deri ve mukozal bariyer dokularında daha fazla bulunurken MSS'de daha az bulunmaktadır (Li et al 2023). Metnrl'in beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesindeki önemli rolü nedeniyle subfatin adının kullanılması da önerilmiştir (Huang et al 2021).

2.2.3. Metnrl'in Etki Mekanizması

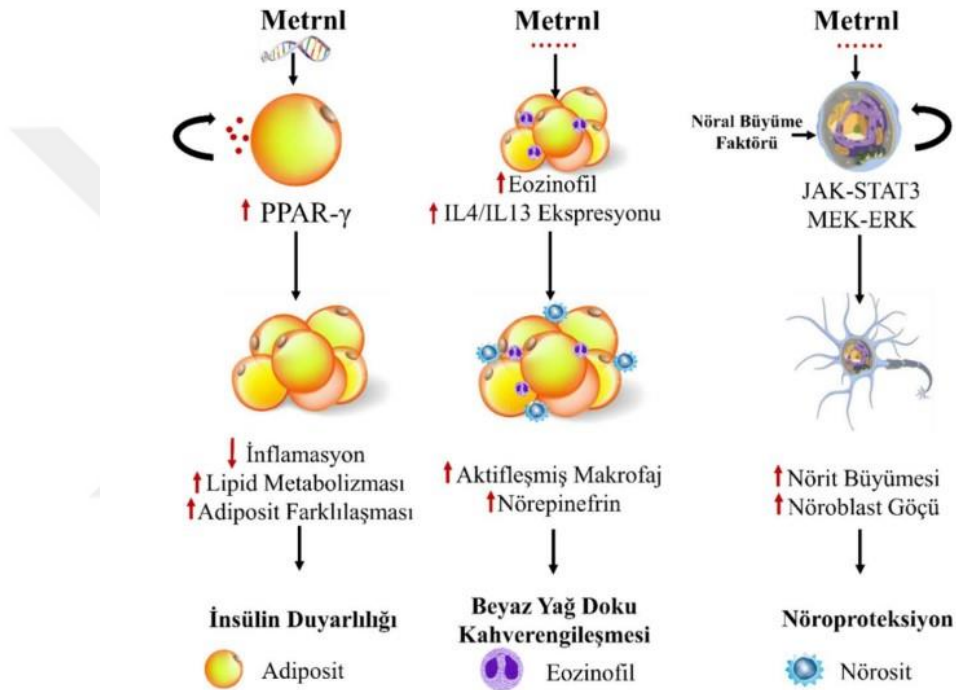
Metnrl monositler, nöron, adipositler ve miyositleri içeren çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilir (Miao et al 2020, Jung et al 2021, Hong et al 2023). Metnrl'in işlevlerine aracılık eden hücre içi sinyal yollarını araştıran birçok araştırmanın sonuçları, Metnrl'in eksprese edildiği hücre tipine bağlı olarak sinyal yollarının da değişebileceğini bildirmektedir (Miao et al 2020). Metnrl'in (Şekil 5) adipositlerde Peroksizom proliferatörüyle aktiveleştirilen reseptörler- δ (PPAR- δ), miyositlerde denozin monofosfat ile aktiveleşen protein kinaz (AMPK) & PPAR- δ , makrofajlarda STAT3, nörositlerde JAK-STAT3 & MEK-ERK yolağı üzerinden etki ettiği düşünülmektedir (Miao et al 2020). PPAR- δ , metabolik dengeyi sağlamak adına, lipid, glukoz ve enerji metabolizması ile birlikte adipogenez ve inflamasyonda görev alan birçok genin ekspresyonunu etkileyerek Tip 2 diyabet (T2DM), kardiyovasküler hastalıklar, multipl skleroz (MS) benzeri hastalıkların patogenezinde önemli rol oynayan birçok metabolik yolu düzenler (Huang et al 2021). PPAR- δ , PPAR- β ve PPAR- γ , PPAR alt grubunun üyeleridir (Hu et al 2021). AMPK da, hücre içi enerji dengesinin korunması başta olmak üzere sistemik enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli etkileri bulunmaktadır (Huang et al 2021).



Şekil 5. Metrnl’in farklı hücre tiplerinde izlediği sinyal yolları (Miao et al 2020)

Miyositlerde Metrnl proteini, hücre içi kalsiyumu arttırarak PPAR- δ 'yı yukarı regüle edip AMPK'nın fosforilasyonuna neden olmakta sonrasında ise AMPK aracılı TBC1D1, HDAC5 ve p38 MAPK'nın fosforilasyonunun desteklenmesiyle GLUT4'ün ekspresyonu ve traslokasyonu teşvik edilerek insülin duyarlılığı (Şekil 6) gelişmektedir aynı zamanda da inflamasyon azalmaktadır (Zheng Li Song Liu and Miao 2016, Miao et al 2020, Huang et al 2021). Farelerde Metrnl'in etkilerini araştıran bir çalışmada rekombinant Metrnl tedavisinin, AMPK/PPAR- δ 'nin aracılık ettiği sinyal yoluyla lipid kaynaklı inflamasyonu azalttığı ve iskelet kası insülin direncini hafiflettiği ortaya konulmuştur (Jung et al 2021). Ayrıca Metrnl'in sistemik tedavisinin, adiposit fonksiyonları iyileştirebildiği ve farelerde PPAR γ yoluna etki ederek makrofaj infiltrasyonunu ve inflamasyonu azaltabildiği gösterilmiştir (Gholamrezayi et al 2020)

Makrofajlarda STAT3'ün fosforilasyonunun artırılması ile makrofajın antiinflamatuvar bir fenotipe farklılaşması desteklenmekte ve insülin benzeri büyüme faktörü 1'i (IGF-1) serbest bırakılmaktadır. Tüm bu olayların ardından da iskelet kası onarımında artış olmaktadır (Miao et al 2020). Ayrıca Metrn1, makrofajlar tarafından infiltre edilen yağ dokusunda, STAT6 aracılı bir yol ile tüm vücutta enerji tüketimini destekler ve glukoz toleransını artırır (Jung et al 2018, Schmid et al 2021).



Şekil 6. Metrn1'in beyaz yağ dokusu ve nöronlardaki bilinen fonksiyonları (Zheng et al 2016).

Metrn1'in aşırı ekspresyonu, makrofajları/adipositlerin aktivasyonu için elzem olan yağ dokusunda bulunan eozinofilleri ve eozinofil bağımlı IL-4/IL-14 salgılanmasını arttırmaktadır. Böylece adipoz dokudaki inflamasyon hafifletilebilmektedir. Genç farelerdeki eozinofillerin yaşlı bir konakçıya aktarılmasıyla, adipoz dokudaki yaşa bağlı inflamasyonun inhibe edildiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Li et al

2023). Nörositlerde, JAK-STAT3 ve MEK-ERK sinyal yolları aracılığıyla nörit büyümesini ve nöroblast göçünü destekleyerek nöroprotektif bir rol oynayabileceği ifade edilmektedir (Miao et al 2020).

2.2.4. Metrnl'in Hastalıklarla İlişkisi

Fiziksel aktivite sonrası iskelet kasında ve soğuğa maruziyetle beyaz yağ dokusunda indüklenen Metrnl, inflamasyonu ve iskelet kasında insülin direncini hafiflettiği çeşitli çalışmalarda ortaya konulmaktadır (Jung et al 2021). Metrnl'in adipozun yeniden şekillenmesini, adiposit farklılaşmasını, lipid metabolizmasını desteklediği ve farelerde PPAR γ yolu aracılı insülin duyarlılığını düzenleyebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Miao et al 2020). Yeni teşhisli T2DM'li bireylerin ve uzun süredir T2DM'li bireylerin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında insülin seviyeleri ile HOMO-IR değerleri Metrnl değerleri negatif korelasyon göstermektedir (Cheng and Yu 2022). Gestasyonel diyabette Metrnl düşük bulunmuştur (Gong et al 2022).

Metrnl'in inflamasyon üzerindeki etkilerinin in vitro modelde göstermek için yapılan bir çalışmada, Metrnl ekspresyonunun indüklenmesinin, IL-6, IL-4, IL-1 β , TNF- α , düzeylerini azalttığı ve in vitro sepsis modelinde IL-10 düzeylerini arttırdığı gösterilmektedir (Hu et al 2021). Obez farelerde yağ dokusunda Metrnl ekspresyonunun ve kan Metrnl seviyelerinin arttığının gösterilmesi üzerine obez çocuklarda yapılan çalışmalarda da obezite ile paralel olarak arttığı bildirilmektedir (Miao et al 2020). Beyin omurilik sıvısındaki Metrnl konsantrasyonları serumdakilere benzer ve kan beyin bariyerinin bozulmasıyla birlikte artarken MSS'de Metrnl, nöroprotektif ve nörotrofik bir faktör olarak görev yapmaktadır (Schmid et al 2021). Osteoartritli (OA) ve romatoid artritli bireylerde yapılan çalışmalarda serum Metrnl seviyeleri, RA'lı bireylerde OA'lı bireylere ve sağlıklı kontrollere oranla daha yüksek olarak saptanmıştır (Zhang et al 2022). Polikistik overli (PCOS) hastalarda yapılan bir çalışmada ise Metrnl seviyeleri sağlıklı kontrollere göre düşük olarak gösterilmiştir (Chen et al 2022).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmaya Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ve Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine, 13 Nisan 2023 ile 01 Ekim 2023 tarihleri arasında başvuran, Behçet tanısı alan 40 Behçet hastası (18-60 yaş arası) dahil edildi. Behçet tanısı 2014 ICBD kriterlerine göre yapıldı (Tablo 3). Yaş ve cinsiyet açısından birbirine benzeyen 30 sağlıklı bireyden (kadın ve erkek) oluşan sağlıklı katılımcılar (kontrol grubu), bilinen bir hastalığı olmayan bireylerden seçildi (Tablo 4). Mukokutanöz, oküler, artiküler, vasküler ve nörolojik tutulum açısından kapsamlı ve sistematik muayene yapıldı. Cinsiyet, yaş, hastalığın ilk başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastaların klinik bulguları, hematolojik ve biyokimya dahil laboratuvar parametreleri ve tedavi yaklaşımları gibi tüm veriler hastaların klinik dosyalarından incelendi.

Değerlendirme öncesinde tüm katılımcılara çalışma hakkında bilgilendirme yapıldı ve peşi sıra bilgilendirilmiş olur formları dolduruldu. Çalışmanın “E-16214662-050-01-04-244850-43” numaralı etik kurul izni, Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulundan 12.04.2023 tarihinde alındı. Çalışma BAP tarafından 2023-19-43-85 numarası ile desteklendi.

Tablo 4. Katılımcıların araştırmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri	Dışlanma Kriterleri
18 yaşından büyük olmak	Diyabet, hipertansiyon, hipo-hipertiroidi, koroner arter hastalığı gibi kronik hastalığı olanlar
60 yaşından küçük olmak	
ICBD'ye göre BH tanısı almış hastalar	Alkol kullanımı olan hastalar
	HBV, HCV gibi viral hepatiti olan hastalar
	Malignitesi olan hastalar
	Aktif tüberkülozu olan hastalar
	Akut enfeksiyonu olan hastalar
	Anti-TNF α tedavisi almış hastalar

3.2. HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalık aktivitesi değerlendirilirken, basitleştirilmiş BH Anlık Aktivite Formu (BDCAF) kullanıldı (EK-3). BDCAF ile son dört hafta içinde hastanın yaşadığı çeşitli klinik belirtiler sorgulandı ve bu belirtilere dayanarak hastalığın aktivite düzeyi saptandı. Bu test ile oral ülser, eritem, genital ülser, inflamatuvar artralji, deri püstülleri, artrit, karın ağrısı, diyare, bulantı, kusma, baş ağrısı, belirgin rektal kanama, yeni gelişen oküler tutulum, büyük damar tutulumu ve santral sinir sistemi tutulumu sorgulandı. Sorgulanan klinik belirtilerin her birinin var olması durumu 1 puan olarak değerlendirildi ve böylece hastalarda 12 puan üzerinden indeks skoru hesaplandı. 2 puan ve üstünde alan hastalar aktif dönemde, daha düşük puan alan hastalar ise inaktif (pasif-remisyon) dönemde olarak kabul edildi.

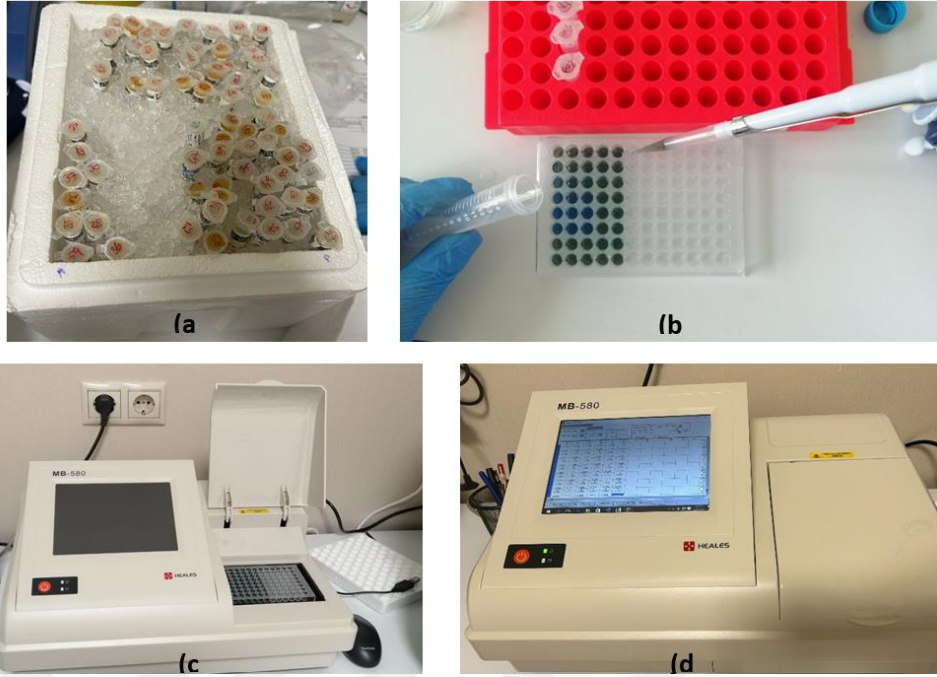
3.3. LABORATUVAR İNCELEMELERİ

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan, 12 saat açlığı takiben, aseptik koşullarda, periferik venöz kan örnekleri jelli vakumlu biyokimya tüplerine alındı. Alınan kan örnekleri soğutmalı santrifüj cihazında [4 santigrat derece (°C)], 1000 xg hızda ve yirmi dakika süreyle santrifüj edildi ve sonrasında süpernatantlar toplanarak serum örnekleri ayrıldı. Tüm serumlar western blot analizleri yapılana kadar -80°C’de dondurucuda saklandı.

Hasta ve kontrol kan örneklerinden hazırlanan ve -80°C buzdolabında saklanan serum örnekleri, hastalar arasındaki bireysel farklılıkları ortadan kaldırmak amacıyla, aktif BH’ler, pasif-remisyon BH’ler ve kontrol grubu şeklinde üç gruba ayrılarak havuzlandı. Örnekler bu şekilde gruplandırıldıktan sonra, aşağıda detayları verilen şekilde, protein miktar tayini, sodyum dodeasil sülfat-poliakrilamid jel elektroforezi (SDS-PAGE) jel ile proteinlerin moleküler ağırlıklarına göre ayrılması, proteinlerin membrana aktarımı, bloklanması, birincil ve ikincil antikorların uygulanması ve görüntüleme aşamaları gerçekleştirildi.

3.3.1. Protein Miktar Tayini

Havuzlanan örneklerdeki protein miktarları, Bradford protein miktar tayini yöntemi ile spektrofotometrik olarak belirlendi. Deneyde standart ve örnekler 3 tekrarlı olarak titizlikle çalışıldı. Standart eğri, 200 µg/ml, 400 µg/ml, 600 µg/ml, 800 µg/ml, 1000 µg/ml konsantrasyonlarında sığır serum albümini (BSA) standardı kullanılarak elde edildi. Bradford testi için, serum örnekleri 1:500 sulandırılarak kullanıldı. Standart ve örnekler (5 µl örnek) 96-kuyucuklu plakaya yüklendikten sonra, Bradford boyası (245 µl/kuyucuk) eklendi ve daha sonra oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edilip, 595 nm dalga boyunda ölçüm yapıldı (Şekil 7).



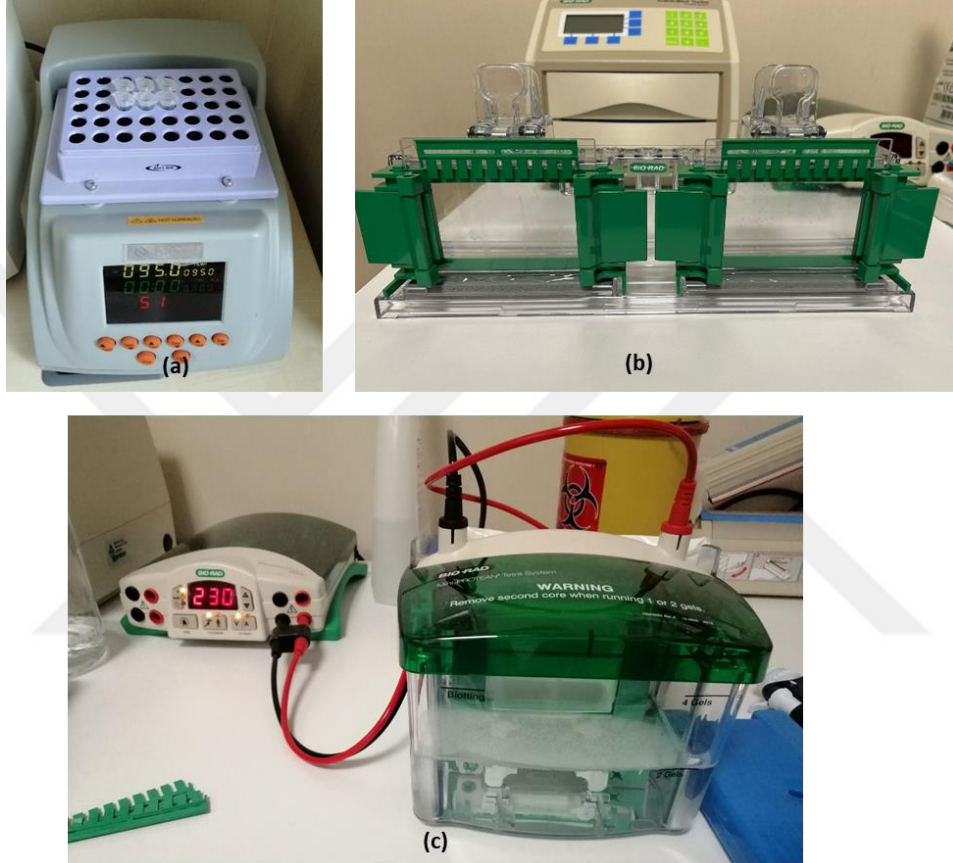
Şekil 7. Protein miktar tayini aşamaları; (a) Tüm çalışma boyunca örnekler buz içinde tutulmuştur. (b) Standart, örnek ve Bradford boyasının 96- kuyucuklu plakaya yüklenmesi, (c) 96-kuyucuklu plakanın spektrofotometreye yerleştirilmesi, (d) uygun dalga boyunda (595 nm) ölçümün yapılması

3.3.2. SDS-PAGE

Bradford yöntemi ile örneklerdeki protein miktarları hesaplandıktan sonra, örnekler aynı miktarda protein içerecek şekilde SDS poliakrilamit jele yüklendi. Her bir örnek, kuyu başına toplam 30 µg protein içerecek şekilde, yükleme boyası eklenerek hazırlandı ve 95°C'ye ayarlanmış ısı bloğunda 5 dakika tutularak denatüre edildi (Şekil 8a).

Western Blot uygulamasında membrana aktarılmak üzere kullanılacak olan SDS jel, TGX Stain-Free™ FastCast™ Acrylamide Solutions (Biorad, USA) kullanılarak üst kısmında %4'lük toplama jeli ve alt kısmında %12'lik ayırma jeli olacak şekilde hazırlandı. SDS jelin ilk kuyusuna protein ağırlık belirteci olarak New England Biolabs Prestained Protein Ladder (P77110S) kullanıldı (Şekil 8b). Örnekler ise

yukarıda da bahsedildiği gibi her örnek için 20 µl hacimde 30µg protein içerecek şekilde diğer kuyucuklara sırayla yüklendi ve hazırlanan jel Mini Protean Tetra Cell cihazı ile 230 V'da 40 dakika (Şekil 8c) yürütüldü (Bio-Rad, ABD).

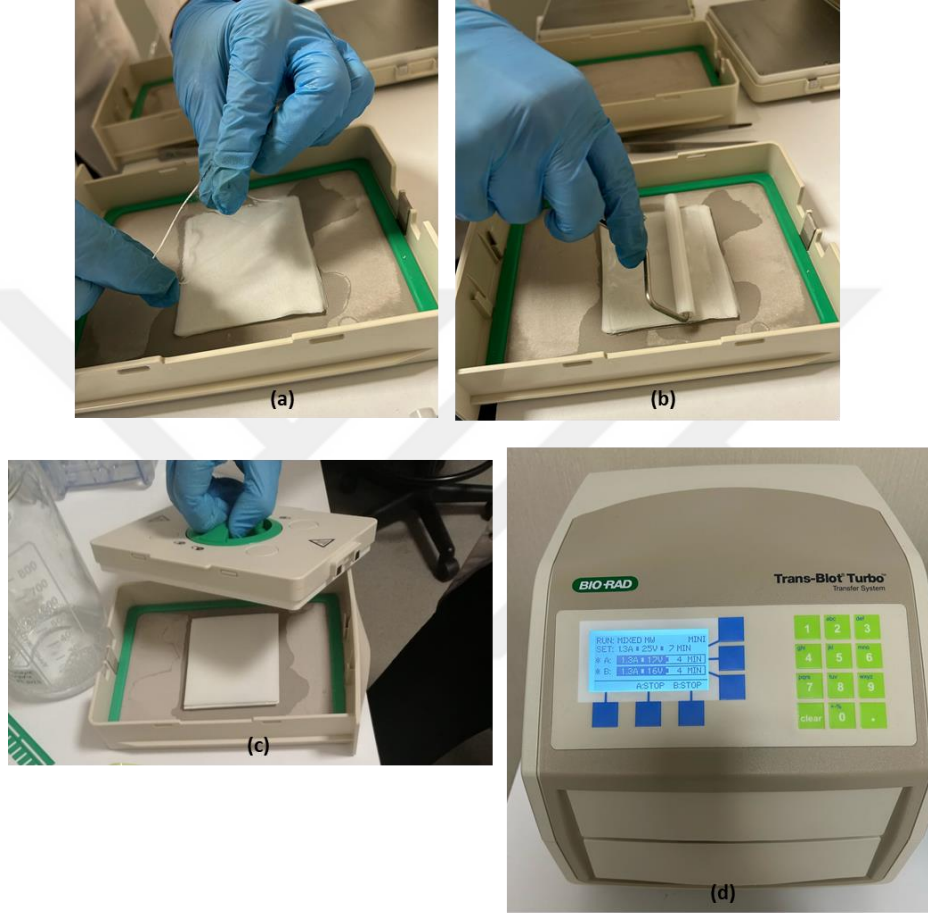


Şekil 8. SDS-PAGE aşamaları; Örneklerin hazırlanması (a), SDS-PAGE için jellerin hazırlanması (b) ve jele yüklenen örneklerin dikelektroforez sisteminde yürütülmesi (c).

3.3.3. Proteinlerin Jelden Membrana Aktarımı:

Jel boyutuna uygun olarak kesilmiş poliviniliden florür (PVDF) membranlar, 10 dakika %100 metanolle çalkalayıcıda muamele edilerek blotlamaya hazır hale getirildi Daha sonra membran ve yürümesi tamamlanan jel, çalkalayıcı üstünde 15

dakika 1X Towbin transfer tamponunda tutuldu. Membran ve jel sandviç yöntemi ile western blot transfer sistemine yerleştirildi. Transfer işlemi, Bio-Rad Trans-Blot Turbo cihazında, 25 V'da 7 dakikada tamamlanmıştır (Şekil 9).

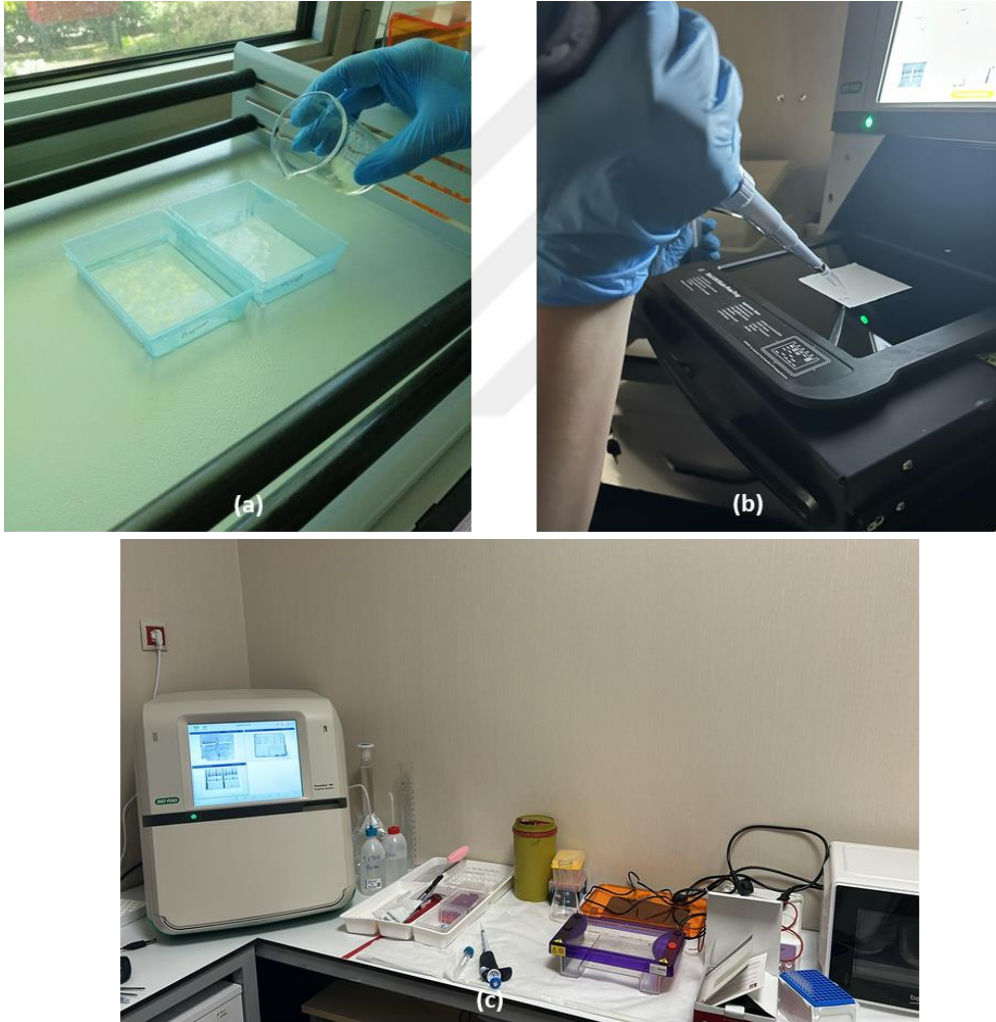


Şekil 9. Proteinlerin membrana aktarım aşamaları; Yürümesi tamamlanan jel ve membranın sandviç yöntemiyle transfer aparatına yerleştirilmesi (a), transferin sorunsuz gerçekleşmesi için hava kabarcıklarının uzaklaştırılması (b), transfer kasetinin kapatılması (c) ve transfer işleminin gerçekleştirilmesi (d).

3.3.4. Bloklama ve Antikorların Uygulanması

Proteinlerin membrana aktarımı sonrasında membranlar, bloklama aşaması için bloklama tamponu (%5 BSA içeren TBST) içinde 90 dakika oda ısısında çalkalayıcıda tutuldu. Bloklama sonrasında TBST tamponu ile yıkanan membranlar,

uygun oranda seyreltilmiş (1:3000) Metrn1 primer antikorunu ile (Biorbyt –orb243008) +4°C’de 16 saat inkübe edildi. Primer antikor inkübasyonu sonunda membranlar TBST ile yıkandıktan sonra bloklama tamponu içinde 1:5000 oranında seyreltilmiş olan sekonder antikor ile (sc-2357, SantaCruz Biotechnology, USA) oda ısısında 120 dakika inkübasyon yapıldı. Sekonder antikor inkübasyonu sonrasında membranlar TBST ile yıkandı. Kemilüminesans boyama için Thermo Scientific SuperSignal West Femto kiti kullanıldı. Kit içeriği 1:1 oranda karıştırılarak hazırlandı, görüntülenecek membran üzerine uygulandıktan sonra 2 dakika inkübe edildi ve membranlar ChemiDoc MP (BioRad, ABD) cihazı ile görüntülendi (Şekil 10).



Şekil 10. Bloklama ve antikorların uygulanması aşamaları; Sekonder antikor inkübasyonu (a), kemilüminisans görüntüleme için ECL solüsyonu uygulanması (b), membran görüntülerinin elde edilmesi (c).

3.3.5. Housekeeping protein uygulaması ve protein normalizasyonu

Western blot Metrn protein normalizasyonu amacıyla housekeeping protein olarak gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz (GAPDH) kullanıldı. Görüntülemesi yapılan membranlar, stripping tamponu (2% SDS, 100 mM beta-mercaptoethanol, 50 mM Tris, pH 6.8.) ile 55° su banyosunda 20-25 dk inkübe edildi. Ardından 4-5 defa PBST ile yıkanarak GAPDH primer antikoru (1:5000 seyreltme) - Biorbyt orb323276 ile 4° de 16 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında membran TBST ile yıkandıktan sonra bloklama tamponu içinde 1:5000 oranında seyreltilmiş olan sekonder antikor ile (sc-2357, SantaCruz Biotechnology, USA) oda ısısında 120 dakika inkübasyon yapıldı. Sekonder antikor inkübasyonu sonrasında membranlar TBST ile yıkandı. Kemilüminesans boyama için Thermo Scientific SuperSignal West Femto kiti kullanıldı. Kit içeriği 1:1 oranda karıştırılarak hazırlandı, görüntülenecek membran üzerine uygulandıktan sonra 2 dakika inkübe edildi ve membranlar ChemiDoc MP (BioRad, ABD) cihazı ile görüntülendi.

3.3.6. Western Blot Görüntülerinin Analizi

Membran görüntülerinin analizinde Image Lab (Version 6.0.1 build 34) Standard Edition (Bio-Rad Laboratories, Inc.) programı kullanıldı. Image Lab programı ile bant yoğunlukları, arka plan yoğunluğu çıkarılarak (background subtraction) hesaplandı ve housekeeping protein normalizasyonu yapıldıktan sonra istatistiksel analizlerde kullanıldı. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 20 programı ile yapıldı, gruplar arasındaki farklılık, varyans analizi (ANOVA ve post-hoc testleri) ile belirlendi ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

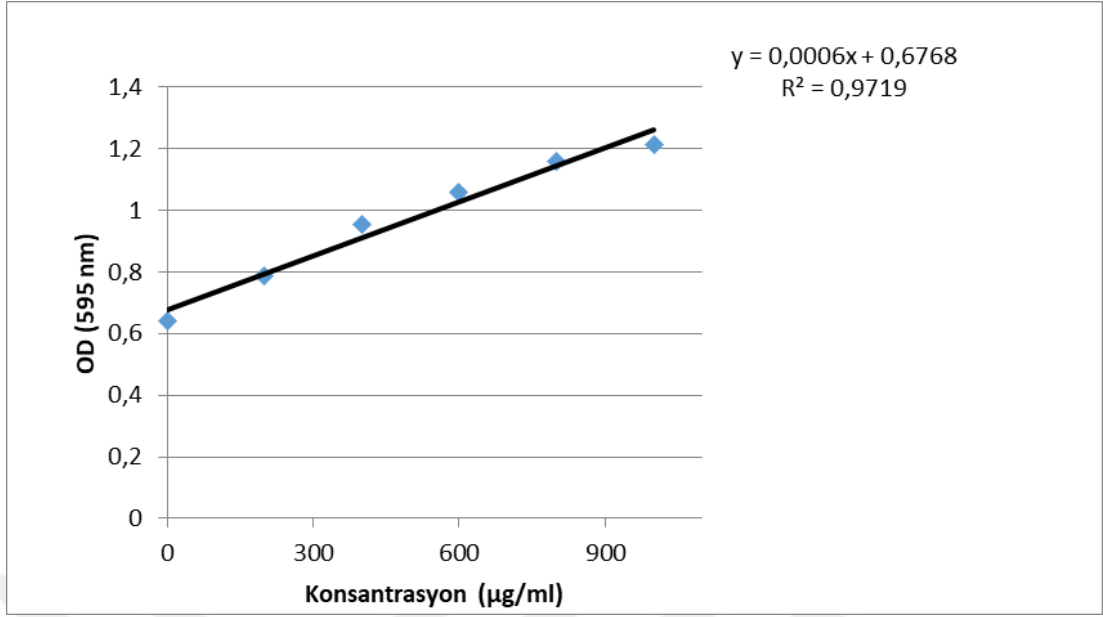
4. BULGULAR

4.1. Spektrofotometre ile Total Protein Analizi ve Standart Grafiğinin Belirlenmesi

Tablo 5. Sığır serum albümini ile oluşturulan standart değerler ve ortalamaları

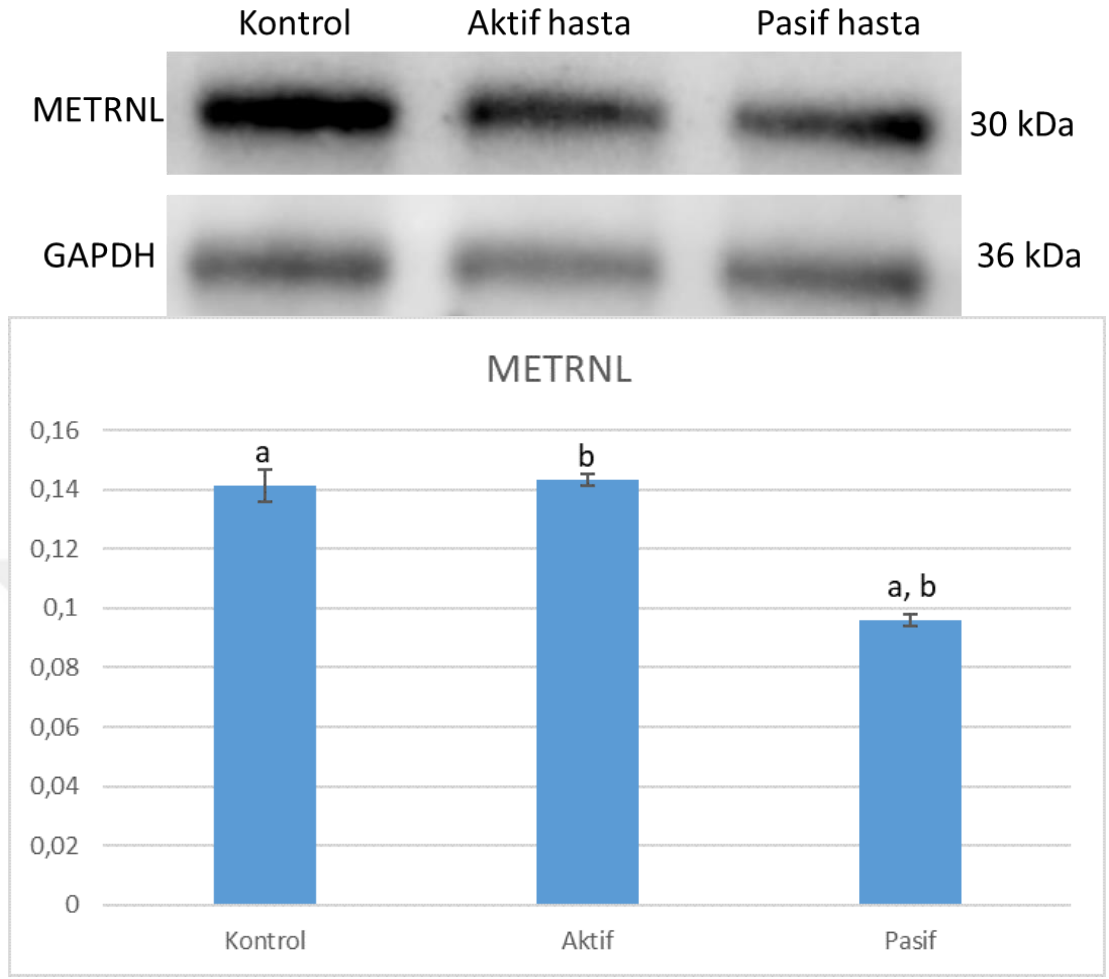
Bradford Standartları (ug/ml)	ODD 1. Tekrar	ODD 2. Tekrar	ODD 3. Tekrar	Ortalama	CV Değerleri
0	0,6272	0,6347	0,6582	0,64	2,53
200	0,7736	0,7863	0,8008	0,79	1,73
400	0,9349	0,955	0,9685	0,95	1,77
600	1,0687	1,0484	1,0612	1,06	0,97
800	1,123	1,174	1,1813	1,16	2,74
1000	1,1782	1,2166	1,2403	1,21	2,59

ODD: Optik yoğunluk değeri



Şekil 11. Sığır serum albüminine ait, 595 nm dalga boyunda ölçülmüş optik yoğunluk grafiği (O.D.).

Araştırmaya katılan tüm katılımcıların serum dokularındaki Metrn1 protein seviyeleri (Şekil 12) verilmiştir. Çalışma sonucunda, kontrol ve aktif BH'lerdeki Metrn1 ifadeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı. Pasif BH grubunda, Metrn1 ifadesi kontrol ve aktif BH gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda bir azalma gösterdi ($p < 0,05$).



Şekil 12. Aktif ve pasif Behçet Hastaları ile kontrol gruplarının serum örneklerinde Metrn proteininin western blot analizi.

Yükleme kontrolü (housekeeping protein) olarak GAPDH kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmektedir.

^a Kontrole göre, ^b Aktif BH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark, $p < 0,05$.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada Metrnl proteinlerindeki ifade farklılıkları analiz edildi. Serum Metrnl düzeyleri hastalık aktivitesi ile ilişkili bulundu. Metrnl'in ifade düzeyinin BH'de değiştiği saptandı. Bu değişimin BH'nin hastalık aktivitesine göre ayrımının yapıldığı aktif BH ve pasif BH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğunun bulunmasının yanı sıra, BH ile sağlıklı katılımcılar arasında da istatistiksel olarak bir anlamlılık saptandı. Remisyonunda olan hastalar, aktif hastalığı olan BH'ler ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük Metrnl seviyeleri gösterdi. Bulgularımıza dayanarak, Metrnl seviyelerinin BH hastalarında BH hastalık aktivitesinin seyri ile ilgili olarak bir gösterge olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Ancak bu alanda ayrıntılı çalışmaların planlanması önem arz etmektedir.

Çeşitli adipokinlerin BH hastalığı ile olan etkileşimlerine dair literatürde birçok çalışma bulunmaktadır ancak tamamlanan bu tez çalışması ile Metrnl'in BH hastalığındaki etkileri literatüre **ilk kez** kazandırılmaktadır. Çalışmamızın sonuçlarına göre aktif BH grubunda remisyondaki gruba kıyasla Metrnl'in serum seviyeleri daha yüksek bulundu. Bununla birlikte ilginç olarak serum Metrnl düzeyleri aktif hasta grubunda kontrol grubu ile diğer çalışmalardan farklı olarak benzerlik gösterdi (Şekil 12). Literatürde adipokin çeşitlerinden biri olan ghrelinin serum düzeyleri tıpkı bizim çalışmamızdaki gibi BH ve sağlıklı katılımcılarda benzer bulunmuştur (Koca et al 2017). Bizim bulgularımızdaki farklılığın; katılımcı sayısının sınırlı olması, vücut kitle indeksi (VKİ), diyet uygulamaları, glukoz, insülin düzeylerine göre subgruplamanın yapılamamış olması gibi olan kısıtlılıklardan kaynaklı olduğuna inanmaktayız.

Metabolizmanın entegrasyonunda yağ dokusunun önemli rollerinin olabileceğinin ortaya konulması ile gündeme gelen adipokinlerin sadece metabolizma ile etkinliğinin olmadığı ayrıca adipokinlerin bulunduğu yere göre dokunun işlevselliğini değiştirebilecekleri son çalışmalarda öne sürülmektedir (Kim et al

2022, Wang Zhang and Li 2023, Tutor et al 2022). İnsan vücudunda farklı dağılımlar gösteren yağ depolarının yerleşiminin sistemik ve lokal etkilerinin özellikle insülin duyarlılığı ve sitokin dengesi üzerinden etki edebileceği bildirilmektedir (Koenen et al 2021, Al-Mansoori et al 2022). Sağlık açısından önemli risk faktörü olarak kabul gören obezitenin aşırı yağ birikimi neticesinde olduğu ve vücutta birçok sistemi etkileyebildiği, diyabet, kalp hastalıkları gibi çeşitli hastalıklar ile birçok yönden ilişkili olduğu bilinmektedir (Zorena et al 2020, Lu et al 2023). VKİ, vücut yağının bir göstergesi olup tanısal bir ölçüt olmamakla birlikte sıklıkla rutinde kullanılan basit bir hesaplama tekniğidir (Nimptsch, Konigorski and Pischon 2019). Ancak bilinmelidir ki VKİ değeri yaşa, ırka ve etnik kökene göre değişkenlik gösterebilmektedir (Caan et al 2018, Callahan 2023, Weir and Jan 2023). Bu da VKİ'yi vücut yağının direk bir ölçüsü olmadığını ortaya koymaktadır (Lee et al 2024).

Yağ dokusunda sentezlenip otoimmün hastalıklarda önemli roller üstlenen adipokinlerin, BH'nin patogeneğinde etkin rollerinin olduğu bilinmektedir. Adipokinler immün sistemin yanı sıra metabolik durumlar ile de etkileşime girmektedir (Francisco et al 2019, Zorena et al 2020). Bizim çalışmamızdaki dışlama kriterlerinde yer alan obezite, kronik olarak artmış olan yağ dokusu kitlesi ile inflamasyona bağlı gelişim gösteren BH'nin tetiklenme sürecini dışlamak için seçilmişti. Önceki çalışmalarda VKİ'si yüksek hastalar ile BH hastalık aktivitesinin yüksek bulunduğu bildirilmektedir (Agirgol et al 2019). Bununla birlikte bulgularımızda yer alan kontrol grubu ile aktif BH grubu arasında benzer bulunan metrnl düzeylerinin, VKİ değerlerine göre normal ve düşük hastalar veya normal ve düşük sağlıklı katılımcılar (kontrol) diye sınıflandırılmamış olması kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu da çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Keza bu varsayımımızı Cantarini et al 2016 çalışmasında hastalık aktivitesi ile VKİ'nin subgruplara ayrılarak incelenmesi ile saptanan azalmış değerleri ile desteklemekteyiz. Metrnl'in yağ dokusundan üretilen bir adipokin olduğu düşünülecek olur ise BH'nin hastalık aktivitesinden bağımsız olarak kontrol grubu ile aynı çıkmasının lipit metabolizması ile de ilişkili olabileceği akla gelmektedir. Çünkü Metrnl, lipit aracılı inflamatuvar yanıtlarda etkin rol oynamaktadır (Jung et al

2018, Li et al 2015, Ding et al 2022). BH gruplarının kendi içerisindeki farklılığın ise inflamatuvar yüke göre değiştiğini verilerimiz belgelemektedir.

BH patogeneğinde inflamasyon kadar çevresel faktörlerin de BH'nin tetiklenmesinde veya oluşumunda rolünün olduğu bilinmektedir (Emmi et al 2024). Egzersizden sonra dolaşımdaki Metnl seviyesinin arttığına dair bulgular literatürde bulunmakta ve bu artışın da termojenez ile olan bağlantısı üzerinde durulmaktadır. Metnl seviyesindeki artışın enerji harcanmasını uyardığı dolayısıyla glukoz toleransı geliştirdiği ve peşi sıra antiinflamatuvar sitokinlerle ilgili gen ifadelerini arttırdığı bildirilmektedir (Rao et al 2014, Alizadeh 2021, Yılmaz ve ark 2022). Aktif BH grubunda tıpkı egzersizde olduğu gibi enerji harcamasında patlayıcı artışların yaşandığı otoimmün hastalıklardaki immün hiperaktivasyonun olduğu dönemlerdeki metabolik türbülanslarda (Alizadeh 2022) seviyesinin artarak immünomodulator etki gösterdiğine ve bu etki ile homeostatik dengeyi sağlamak adına artan Metnl seviyesinin anti inflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonunu arttırarak hastaların remisyon sürecine geçmelerini indüklediğini düşünmekteyiz. Ek olarak remisyon grubundaki Metnl'in seviyelerinin aktif BH grubuna göre daha düşük olmasının tedaviden sonraki düzeyi göstermesi ile ilişkili olabilir. Bu ilişkiyi de destekleyen en önemli kanıt da Metnl'in antiinflamatuvar özelliğinin varlığıdır (Li et al 2023, Liu et al 2024). Çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından bir tanesi de katılımcıların tümünde egzersiz ve/veya fiziksel aktivitenin sorgulanmamış olmasıdır. Kaldı ki bu da bize kontrol grubundaki bireyler ile aktif BH grubundaki benzerliğin egzersiz ve/veya fiziksel aktivite kaynaklı olup olmadığını saptayamamamıza neden olmaktadır.

BH ile komorbid olan hastalıklar arasında diyabet, obezite ve insülin direnci gibi hastalıklar yer almaktadır (Cebeci Kahraman ve ark 2022, Chen et al 2023). Bununla birlikte insülin direnci obezite ile ilgili olsa da, fizyolojik olarak insülin düzeylerine düzgün yanıt veremeyen karaciğer, kas ve yağ depoları gibi dokulardaki sorunlardan kaynaklı olan bir durumdur. Fakat ilginç olarak literatürdeki araştırmalar yağ dokusunda düşük dereceli kronik bir iltihaplanma durumu mevcut ise bu dokunun

sessiz kalmayarak çeşitli adipokinlerin salgılanmasını değiştirerek yanıt verebileceğini göstermektedir. Bu durum da bize remisyondaki BH hastalarına göre aktif BH hastalarında yüksek düzeyde bulunan ve benzer şekilde sağlıklı katılımcılarda da yüksek olan Metrnl'in anormal lipit ve/veya glukoz metabolizması kaynaklı bir bozukluğun yansıması olarak ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (Kahn et al 2006; Żbikowski et al 2021, Chai et al 2024). Son çalışmalar göstermektedir ki yağ metabolizmasının değerlendirilmesinde kullanılan profillerin aslında tam olarak yağ salgı ürünlerinin yanıtlarını yansıtmamaktadır (Pegtel ve Gould 2019). Bu veriler bize salgı veziküllerinin yerleşimine ve tipine göre de bu farklılıkların olabileceğinden yola çıkılarak yeni çalışmaların bu yönde tasarlanmasının gerekliliğini sunmaktadır. Kaldı ki günümüz teknolojileri ile bu hücre dışı salgı veziküllerinin kanser, karaciğer bozuklukları, nörodejeneratif hastalıklar gibi alanlardaki terapötik kullanımına dair yapılan araştırmalarda umut vaat edici sonuçlar sunmaktadır (Van Niel et al 2018, Wang et al 2021, Cheng and Hill 2022). BH'de nötrofil türevi eksozomların üretiminin azaldığına dair yeni veriler de bulunmaktadır (Yu et al 2022, Chai et al 2024). Tüm bunlara ek olarak, BH patogenezinde yer alan çevresel faktörlerden beslenme döngüsü de hastalık aktivitesinde önemlidir. Gıda alımı ile hücrelere besinlerin dağılımı normal koşullar altında yapılabilmesi fizyolojik yanıtlara göre düzenlenmektedir (Argyropoulou et al 2020). Bariatrik cerrahi sonrası düşük kalorili diyet ile beslenen hastalarda 3 ay sonrasında Metrnl düzeyinin arttığına dair veriler vardır (Schmid et al 2021). Benzer şekilde yüksek kilo kaybının olduğu kişilerde Metrnl'in up regüle olduğu gösterilmektedir. Tam tersine de obez bireylerde Metrnl'in azaldığı bilinmektedir (Ding et al 2022, Khajebishak et al 2023). Dolayısıyla bizim sonuçlarımızda Metrnl'in BH'de sağlıklı bireylere göre düşük çıkmasının aslında BH'ye karşı Metrnl'in koruyucu bir özelliğinden kaynaklanıyor olabilir. Literatürde de bizim hipotezimizle benzerlik gösteren kontrole göre azalan Metrnl düzeyleri, koroner arter hastalığı, PCOS, Graves hastalığı ve metabolik işlev bozukluğuyla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı gibi hastalıklarda bulunmuştur (Fouani et al 2020, Deniz ve ark 2021, Gong et al 2022, Liu et al 2024). Bununla birlikte remisyon grubundaki Metrnl'in düzeyindeki azalmanın yansımaları subklinik inflamasyonun hastalık şiddeti ile ilgili olarak bu grupta hâlihazırda olmasının Metrnl ile desteklendiği

varsayımımızı da bulgularımız desteklemektedir. Benzer bir hipotez Liu et al 2019 tarafından da destelenmektedir.

Özetle sonuçlarımız;

Metnrl'in

1. BH patogeneğinde etkin olduğunu,
2. BH patogeneğindeki etkisini özellikle obeziteden bağımsız gösterdiğini
3. BH hastalığında koruyucu özellikte bir adipokin olduğunu
4. BH'nin hastalık şiddeti ile güçlü bir ilişkisinin olduğunu
5. BH'de tedavi sonrasındaki süreçlerin değerlendirilmesinde potansiyel katkısının olabileceğini sunan literatürdeki ilk çalışmadır.

Bu çalışma Metnrl'in obez olmayan BH'li hastalardaki düzeyinin saptandığı ve Metnrl'in BH hastalık aktivitesi ile olan ilişkisinin ortaya konulduğu ilk çalışmadır. Ancak bulgularımızın diğer olası metabolik ve inflamatuvar faktörler ile olan ilişkisinin daha ayrıntılı araştırılmasının yapıldığı daha fazla sayıda hasta kohortlarını içeren çalışmalar ile desteklenmesine ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Aboul Naga, S. H., Hassan, L. M., El Zanaty, R. T., Refaat, M., Amin, R. H., Ragab, G., & Soliman, M. M. (2022). Behçet uveitis: Current practice and future perspectives. *Frontiers in medicine*, 9, 968345.
- Agirgol S, Cakir E, Gumus A, Ozturk HN, Akbulut TO, Turkoglu O, Tasyurek I, Turkoglu Z. Evaluation of the relationship between Behcet's disease and cardiovascular disorders through metabolic function and copeptin. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019 Oct;36(5):609-615. doi: 10.5114/ada.2019.89509. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31839779; PMCID: PMC6906967.
- Akbulut, T., Cinar, V., Ugur, K., Yardim, M., Karagoz, Z. K., & Aydin, S. (2022). Effect of regular exercise on the levels of subfatin and asprosin: a trial with different types of exercise. *European review for medical and pharmacological sciences*, 26(8), 2683–2691.
- Alharthy, F., Almaqati, A. S., Alsulami, S., & Ahmad, A. (2023). Behçet's Disease in Saudi Arabia: Clinical and Demographic Characteristics. *Cureus*, 15(2), e34867.
- Alibaz-Oner, F., & Direskeneli, H. (2022). Update on the Diagnosis of Behçet's Disease. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(1), 41.
- Alizadeh H. (2021). Myokine-mediated exercise effects: the role of myokine meteorin-like hormone (Metrnl). *Growth factors (Chur, Switzerland)*, 39(1-6), 71–78.
- Alizadeh H. (2022). Meteorin-like protein (Metrnl): A metabolic syndrome biomarker and an exercise mediator. *Cytokine*, 157, 155952.
- genitaAl-Mansoori, L., Al-Jaber, H., Prince, M. S., & Elrayess, M. A. (2022). Role of Inflammatory Cytokines, Growth Factors and Adipokines in Adipogenesis and Insulin Resistance. *Inflammation*, 45(1), 31–44.
- Almheirat, Y., Kaddar, K., Elyamani, L., Dikhay, S., & Zizi, N. (2023). Severe Acute Genital Ulcer: An Unusual Presentation of Behçet's Disease: A Case Report. *Journal of Skin and Stem Cell*, 10(2).
- Alpsoy, E., Bozca, B. C., & Bilgic, A. (2021). Behçet disease: an update for dermatologists. *American Journal of Clinical Dermatology*, 22(4), 477-502.

- ArgyraKopoulou, G., Simati, S., Dimitriadis, G., & Kokkinos, A. (2020). How important is eating rate in the physiological response to food intake, control of body weight, and glycemia?. *Nutrients*, 12(6), 1734.
- Behcet, H. J. D. W. (1937). Über rezidivierende aphthose durch ein virus verursachte Geschwure am Mund, am Auge und an den Genitalien.
- Bettiol, A., Alibaz-Oner, F., Direskeneli, H., Hatemi, G., Saadoun, D., Seyahi, E., ... & Emmi, G. (2023). Vascular Behçet syndrome: from pathogenesis to treatment. *Nature Reviews Rheumatology*, 19(2), 111-126.
- caaCaan, B. J., Cespedes Feliciano, E. M., & Kroenke, C. H. (2018). The importance of body composition in explaining the overweight paradox in cancer—counterpoint. *Cancer research*, 78(8), 1906-1912.
- Callahan, E. A. (2023). Translating Knowledge of Foundational Drivers of Obesity Into Practice: Proceedings of a Workshop Series.
- Cantarini, L., Pucino, V., Vitale, A., Talarico, R., M. Lucherini, O., Magnotti, F., ... & Matarese, G. (2016). Immünometabolic biomarkers of inflammation in Behcet's disease: relationship with epidemiological profile, disease activity and therapeutic regimens. *Clinical & Experimental Immünology*, 184(2), 197-207.
- Cebeci Kahraman F, Kayataş K, Savaş Erdoğan S, Onsun N. Do nonobese patients with Behçet's disease have insulin resistance? J Cosmet Dermatol. 2022 Apr;21(4):1688-1694. doi: 10.1111/jocd.14276. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34087034.
- Chen T, Shao X, Li H, Chen Y, Liu L, Zhong J, Chen J. Association of Behçet's disease with the risk of metabolic syndrome and its components: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Med. 2023 Oct;23(6):2855-2866. doi: 10.1007/s10238-023-01044-x. Epub 2023 Mar 20. PMID: 36939969; PMCID: PMC10543763.
- Chen, P., Jia, R., Liu, Y., Cao, M., Zhou, L., & Zhao, Z. (2022). Progress of Adipokines in the Female Reproductive System: A Focus on Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in endocrinology*, 13, 881684.

- Chen, Y. H., Lightman, S., Eskandarpour, M., & Calder, V. L. (2022). Adhesion molecule targeted therapy for non-infectious uveitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), 503.
- Cheng, J. X., & Yu, K. (2022). New Discovered Adipokines Associated with the Pathogenesis of Obesity and Type 2 Diabetes. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 15, 2381–2389.
- Cheng, L., & Hill, A. F. (2022). Therapeutically harnessing extracellular vesicles. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21(5), 379-399.
- Cheng, L., Zhan, H., Liu, Y., Chen, H., Zhang, F., Zheng, W., & Li, Y. (2023). Infectious agents and pathogenesis of Behçet's disease: An extensive review. *Clinical Immunology*, 109631.
- Choi, S. H., Ba, & Kim, D. Y. (2021). Epidemiologic and Etiological Features of Korean Patients With Behçet's Disease. *Journal of rheumatic diseases*, 28(4), 183–191.
- Costagliola, G., Cappelli, S., & Consolini, R. (2020). Behçet's disease in children: diagnostic and management challenges. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 495-507.
- Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet*. 1990;335(8697):1078-80.
- Deniz, R., Yavuzkir, S., Ugur, K., Ustebay, D. U., Baykus, Y., Ustebay, S., & Aydin, S. (2021). Subfatin and asprosin, two new metabolic players of polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 41(2), 279-284.
- Ding, X., Chang, X., Wang, J., Bian, N., An, Y., Wang, G., & Liu, J. (2022). Serum Metrnl levels are decreased in subjects with overweight or obesity and are independently associated with adverse lipid profile. *Frontiers in endocrinology*, 13, 938341.
- Emmi, G., Bettiol, A., Hatemi, G., & Prisco A. (2024). Behçet's syndrome. *The Lancet* 403(10431), 1093-1108.
- Fouani, F. Z., Fadaei, R., Moradi, N., Zandieh, Z., Ansaripour, S., Yekaninejad, M. S., ... & Mahmoudi, M. (2020). Circulating levels of Meteorin-like protein in polycystic ovary syndrome: A case-control study. *PloS one*, 15(4), e0231943.

- Francisco, V., Ruiz-Fernández, C., Pino, J., Mera, A., Gonzalez-Gay, M. A., Gómez, R., ... & Gualillo, O. (2019). Adipokines: linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. *Biochemical pharmacology*, 165, 196-206.
- ghoGholamrezayi, A., Mohamadinarab, M., Rahbarinejad, P., Fallah, S., Barez, S. R., Setayesh, L., Moradi, N., Fadaei, R., Chamani, E., & Tavakoli, T. (2020). Characterization of the serum levels of Meteorin-like in patients with inflammatory bowel disease and its association with inflammatory cytokines. *Lipids in health and disease*, 19(1), 230.
- Gong, L., Huang, G., Weng, L., Xu, J., Li, Y., Cui, W., & Li, M. (2022). Decreased serum interleukin-41/Metrnl levels in patients with Graves' disease. *Journal of clinical laboratory analysis*, 36(10), e24676.
- Hassan, F., Jeries, H., & Naffaa, M. E. (2023). Challenges in the Timely Diagnosis of Behcet's Disease. *Life (Basel, Switzerland)*, 13(5), 1157.
- Hong, C., Wang, Z., Zheng, S. L., Hu, W. J., Wang, S. N., Zhao, Y., & Miao, C. Y. (2023). Metrnl regulates cognitive dysfunction and hippocampal BDNF levels in D-galactose-induced aging mice. *Acta pharmacologica Sinica*, 44(4), 741–751.
- Hu, D., & Guan, J. L. (2023). The roles of immune cells in Behçet's disease. *Advances in Rheumatology*, 63, 49.
- Hu, J., He, A., Yue, X., Zhou, M., & Zhou, Y. (2021). METRNL reduced inflammation in sepsis-induced renal injury via PPAR δ -dependent pathways. *Food Science and Technology*, 42, e61821.
- Huang, S., Cao, L., Cheng, H., Li, D., Li, Y., & Wu, Z. (2021). The blooming intersection of subfatin and metabolic syndrome. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 22(3), 799-805.
- International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR- ICBD), Davatchi, F., Assaad- Khalil, S., Calamia, K. T., Crook, J. E., Sadeghi- Abdollahi, B., ... & Ziaei, N. (2014). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *Journal of the european Academy of Dermatology and Venereology*, 28(3), 338-347.

- Joncour, A. L., Cacoub, P., Boulaftali, Y., & Saadoun, D. (2023). Neutrophil, NETs and Behçet's disease: A review. *Clinical Immunology*, 109318.
- Jørgensen JR, Fransson A, Fjord-Larsen L, Thompson LH, Houchins JP, Andrade N, Torp M, Kalkkinen N, Andersson E, Lindvall O, Ulfendahl M, Brunak S, Johansen TE, Wahlberg LU. Cometin is a novel neurotrophic factor that promotes neurite outgrowth and neuroblast migration in vitro and supports survival of spiral ganglion neurons in vivo. *Exp Neurol*. 2012, 233(1): 172-81.
- Joubert, M., André, M., Barnich, N., & Billard, E. (2023). Microbiome and Behçet's disease: a systematic review. *Clinical and experimental rheumatology*.
- Joubert, M., Desbois, A. C., Domont, F., Ghembaza, A., Le Joncour, A., Mirouse, A., Maalouf, G., Leclercq, M., Touhami, S., Cacoub, P., Bodaghi, B., & Saadoun, D. (2023). Behçet's Disease Uveitis. *Journal of clinical medicine*, 12(11), 3648.
- Jung, T. W., Lee, S. H., Kim, H. C., Bang, J. S., Abd El-Aty, A. M., Hacımuftuoğlu, A., ... & Jeong, J. H. (2018). METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPAR δ -dependent pathways in skeletal muscle of mice. *Experimental & molecular medicine*, 50(9), 1-11.
- Jung, T. W., Pyun, D. H., Kim, T. J., Lee, H. J., Park, E. S., Abd El-Aty, A. M., Hwang, E. J., Shin, Y. K., & Jeong, J. H. (2021). Meteorin-like protein (METRNL)/IL-41 improves LPS-induced inflammatory responses via AMPK or PPAR δ -mediated signaling pathways. *Advances in medical sciences*, 66(1), 155–161.
- Kahn, S. E., Hull, R. L., & Utzschneider, K. M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444(7121), 840-846.
- Kamal, D. E., Zaghlol, R. S., Hussien, M. H. S., & Makarm, W. K. (2023). Utility of neutrophil/albumin ratio and C-reactive protein/albumin ratio as novel inflammatory markers in Behcet's disease. *Reumatologia clinica*, 19(4), 188–196.
- Karadag, O., & Bolek, E. C. (2020). Management of Behcet's syndrome. *Rheumatology*, 59(Supplement_3), iii108-iii117.

- Khajebishak, Y., Madani, S., Faghfour, A. H., Soleimani, A., Ilaei, S., Peyrovi, S., & Payahoo, L. (2023). Relationship between meteorin-like peptide (Metrnl) serum levels and inflammatory cytokines, oxidative stress biomarkers and body composition parameters in type 2 diabetes patients. *Nutrition & Food Science*, 53(5), 861-872.
- Kiafar, M., Faezi, S. T., Kasaeian, A., Baghdadi, A., Kakaei, S., Mousavi, S. A., ... & Davatchi, F. (2021). Diagnosis of Behçet's disease: clinical characteristics, diagnostic criteria, and differential diagnoses. *BMC rheumatology*, 5, 1-7.
- Kim, D., Nakamura, K., Kaneko, F., Alpsoy, E., & Bang, D. (2022). Mucocutaneous manifestations of Behçet's disease: Pathogenesis and management from perspectives of vasculitis. *Frontiers in medicine*, 9, 987393.
- Kim, J. E., Kim, J. S., Jo, M. J., Cho, E., Ahn, S. Y., Kwon, Y. J., & Ko, G. J. (2022). The Roles and Associated Mechanisms of Adipokines in Development of Metabolic Syndrome. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(2), 334.
- Koca SS, Kara M, Özgen M, Dayanan R, Demir CF, Aksoy K, İlhan N, Dönder E, Işık A. Low prevalence of obesity in Behçet's disease is associated with high obestatin level. *Eur J Rheumatol*. 2017 Jun;4(2):113-117. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160095. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28638683; PMCID: PMC5473445.
- Koenen, M., Hill, M. A., Cohen, P., & Sowers, J. R. (2021). Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circulation research*, 128(7), 951–968.
- Kucuksezer, U. C., Aktas Cetin, E., Esen, F., Tahrali, I., Akdeniz, N., Gelmez, M. Y., & Deniz, G. (2021). The role of natural killer cells in autoimmune diseases. *Frontiers in immunology*, 12, 622306.
- Kuiper, J. J., Prinz, J. C., Stratikos, E., Kuśnierczyk, P., Arakawa, A., Springer, S., Mintoff, D., Padjen, I., Shumnalieva, R., Vural, S., Kötter, I., van de Sande, M. G., Boyvat, A., de Boer, J. H., Bertias, G., de Vries, N., Krieckaert, C. L., Leal, I., Vidovič Valentinčič, N., Tugal-Tutkun, I., ... EULAR studygroup MHC-I-opathies (2023). EULAR study group on 'MHC-I-opathy': identifying disease-overarching mechanisms across disciplines and borders. *Annals of the rheumatic diseases*, 82(7), 887–896.

- L Cantarini, V Pucino, A Vitale, R Talarico, O M. Lucherini, F Magnotti, V De Rosa, M Galgani, C Alviggi, G Marone, M Galeazzi, G Matarese, Immünometabolic biomarkers of inflammation in Behçet's disease: relationship with epidemiological profile, disease activity and therapeutic regimens, *Clinical and Experimental Immünology*, Volume 184, Issue 2, May 2016, Pages 197–207.
- Lee S, Kim JH, Song W, Sung HH, Jeon HG, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Park SH, Lee JH, Yu J, Kang M. Prognostic Role of Pre-Treatment Body Composition Parameters in Patients Undergoing First-Line Immünotherapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2024 Aug 28;16:1091-1101. doi: 10.2147/CMAR.S476150. PMID: 39220816; PMCID: PMC11366243.
- Lee, Y. H., & Song, G. G. (2024). Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as potential biomarkers in Behçet's disease: a meta-analysis. Die Rolle des Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnisses und des Thrombozyten-Lymphozyten-Verhältnisses als potenzielle Biomarker bei Morbus Behçet: eine Metaanalyse. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 83(Suppl 1), 206–213.
- Li, L., Yu, X., Liu, J., Wang, Z., Li, C., Shi, J., ... & Zheng, W. (2021). Neutrophil extracellular traps promote aberrant macrophages activation in Behçet's disease. *Frontiers in Immünology*, 11, 590622.
- Li, Z. Y., Song, J., Zheng, S. L., Fan, M. B., Guan, Y. F., Qu, Y., ... & Miao, C. Y. (2015). Adipocyte Metrnl antagonizes insulin resistance through PPAR γ signaling. *Diabetes*, 64(12), 4011-4022.
- Li, Z., Gao, Z., Sun, T., Zhang, S., Yang, S., Zheng, M., & Shen, H. (2023). Meteorin-like/Metrnl, a novel secreted protein implicated in inflammation, immünology, and metabolism: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Frontiers in Immünology*, 14, 1098570.
- Liu, M., Gao, X., Tian, Y., Li, H., Yin, Z., Han, L., & Zhang, L. (2024). Serum Metrnl is Decreased in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: A Case-Control Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 533-543.

- Liu, N., Dong, J., Li, L., Zhou, D., & Liu, F. (2024). The Function and Mechanism of Anti-Inflammatory Factor Metrnl Prevents the Progression of Inflammatory-Mediated Pathological Bone Osteolytic Diseases. *Journal of Inflammation Research*, 1607-1619.
- Liu, Z. X., Ji, H. H., Yao, M. P., Wang, L., Wang, Y., Zhou, P., ... & Lu, X. (2019). Serum Metrnl is associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Journal of cellular and molecular medicine*, 23(1), 271-280.
- Lu, X., Kong, X., Wu, H., Hao, J., Li, S., Gu, Z., Zeng, X., Shen, Y., Wang, S., Chen, J., Fei, X., Sun, Y., Li, X., Jiang, L., Yang, F., Wang, J., & Cai, Z. (2023). UBE2M-mediated neddylation of TRIM21 regulates obesity-induced inflammation and metabolic disorders. *Cell metabolism*, 35(8), 1390–1405.e8.
- Masoumi, M., Shadmanfar, S., Davatchi, F., Shahram, F., Akhlagi, M., Faezi, T., ... & Balasi, J. (2020). Correlation of clinical signs and symptoms of Behçet's disease with mean platelet volume (MPV) and red cell distribution width (RDW). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1), 1-8.
- Mattioli, I., Bettiol, A., Saruhan-Direskeneli, G., Direskeneli, H., & Emmi, G. (2021). Pathogenesis of Behçet's Syndrome: Genetic, Environmental and Immünological Factors. *Frontiers in medicine*, 8, 713052.
- Meteorin Like, Glial Cell Differentiation Regulator. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=METRNL>. Son Erişim Tarihi: 11 Eylül 2024
- Miao, Z. W., Hu, W. J., Li, Z. Y., & Miao, C. Y. (2020). Involvement of the secreted protein Metrnl in human diseases. *Acta pharmacologica Sinica*, 41(12), 1525–1530.
- Nakamura, K., Tsunemi, Y., Kaneko, F., & Alpsoy, E. (2021). Mucocutaneous manifestations of Behçet's disease. *Frontiers in Medicine*, 7, 613432.
- Nieto, I. G., & Alabau, J. L. C. (2020). İmmünopathogenesis of behçet disease. *Current rheumatology reviews*, 16(1), 12-20.
- Nimptsch, K., Konigorski, S., & Pischon, T. (2019). Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. *Metabolism: clinical and experimental*, 92, 61–70.

- Nishino, J., Yamashita, K., Hashiguchi, H., Fujii, H., Shimazaki, T., & Hamada, H. (2004). Meteorin: a secreted protein that regulates glial cell differentiation and promotes axonal extension. *The EMBO journal*, 23(9), 1998–2008.
- Ogunkolade, W., Senusi, A. A., Desai, P., Sacoar, S., Bibi, A., Gokani, B., Sandionigi, A., & Fortune, F. (2023). Profiling the microbiome of oral and genital mucosal surfaces in Behçet's disease. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 253, 109654.
- Okubo, M., Sumitomo, S., Tsuchida, Y., Nagafuchi, Y., Takeshima, Y., Yanaoka, H., ... & Fujio, K. (2022). Transcriptome analysis of immune cells from Behçet's syndrome patients: the importance of IL-17-producing cells and antigen-presenting cells in the pathogenesis of Behçet's syndrome. *Arthritis Research & Therapy*, 24(1), 1-12.
- Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J., & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature reviews immunology*, 11(2), 85-97.
- Pasero, G., & Marson, P. (2004). Hippocrates and rheumatology. *Clin Exp Rheumatol*, 22(6), 687-689.
- Pegtel, D. M., & Gould, S. J. (2019). Exosomes. *Annual review of biochemistry*, 88, 487-514.
- Perazzio, S. F., Andrade, L. E., & De Souza, A. W. (2020). Understanding Behçet's disease in the context of innate immunity activation. *Frontiers in Immunology*, 11, 586558.
- Rao, R. R., Long, J. Z., White, J. P., Svensson, K. J., Lou, J., Lokurkar, I., ... & Spiegelman, B. M. (2014). Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell*, 157(6), 1279-1291.
- Rodríguez-Carrio, J., Nucera, V., Masala, I. F., & Atzeni, F. (2021). Behçet disease: from pathogenesis to novel therapeutic options. *Pharmacological Research*, 167, 105593.
- Schmid, A., Karrasch, T., & Schäffler, A. (2021). Meteorin-like protein (Metrnl) in obesity, during weight loss and in adipocyte differentiation. *Journal of Clinical Medicine*, 10(19), 4338.

- Shadmanfar, S., Masoumi, M., Davatchi, F., Shahram, F., Akhlaghi, M., Faezi, S. T., ... & Moqaddam, Z. R. (2021). Correlation of clinical signs and symptoms of Behçet's disease with platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR). *İmmünologic Research*, 69(4), 363-371.
- Shankar, S. S., Banarjee, R., Jathar, S. M., Rajesh, S., Ramasamy, S., & Kulkarni, M. J. (2023). De novo structure prediction of meteorin and meteorin-like protein for identification of domains, functional receptor binding regions, and their high-risk missense variants. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-15.
- Smith, E. L., & Yazici, Y. (2020). Clinical manifestations and diagnosis of Behçet's syndrome. *UpToDate [updated on 23.11]*.
- Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. (2021). Classification criteria for Behçet disease uveitis. *American journal of ophthalmology*, 228, 80-88.
- Tedeschi, V., Paldino, G., Paladini, F., Mattorre, B., Tuosto, L., Sorrentino, R., & Fiorillo, M. T. (2020). The Impact of the 'Mis-Peptidome' on HLA Class I-Mediated Diseases: Contribution of ERAP1 and ERAP2 and Effects on the Immune Response. *International journal of molecular sciences*, 21(24), 9608.
- Tezcan, D., Körez, M. K., Gülcemal, S., Hakbilen, S., Akdağ, T., & Yılmaz, S. (2021). Evaluation of diagnostic performance of haematological parameters in Behçet's disease. *International Journal of Clinical Practice*, 75(10), e14638.
- Tutor AW, Lavie CJ, Kachur S, Milani RV, Ventura HO. Updates on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023 May-Jun; 78:2-10. doi: 10.1016/j.pcad.2022.11.013. Epub 2022 Dec 5. PMID: 36481212.
- van der Houwen, T. B., van Hagen, P. M., & van Laar, J. A. M. (2022). Immünopathogenesis of Behçet's disease and treatment modalities. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 52, 151956.
- Van Niel, G., d'Angelo, G., & Raposo, G. (2018). Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nature reviews Molecular cell biology*, 19(4), 213-228.

- Vural, S., Kerl, K., Ertop Doğan, P., Vollmer, S., Puchta, U., He, M., ... & Arakawa, A. (2021). Lesional activation of Tc17 cells in Behçet disease and psoriasis supports HLA class I- mediated autoimmune responses. *British Journal of Dermatology*, 185(6), 1209-1220.
- Wang, C., Ma, C., Gong, L., Guo, Y., Fu, K., Zhang, Y., ... & Li, Y. (2021). Macrophage polarization and its role in liver disease. *Frontiers in Immunology*, 12, 803037.
- Wang, J., Jia, Z., Dang, H., & Zou, J. (2022). Meteorin-like/Meteorin- β upregulates proinflammatory cytokines via NF- κ B pathway in grass carp *Ctenopharyngodon idella*. *Developmental & Comparative Immunology*, 127, 104289.
- Wang, X., Zhang, S., & Li, Z. (2023). Adipokines in glucose and lipid metabolism. *Adipocyte*, 12(1), 2202976.
- Wang, Y., Li, S., Tang, S., Cai, X., Bai, J., Sun, Q., ... & Fang, H. (2023). Risk factors of cardiovascular involvement in patients with Behcet's disease. *Journal of Translational Autoimmunity*, 6, 100195.
- Weir, C. B., & Jan, A. (2023). BMI Classification Percentile And Cut Off Points. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Ye, J. F., Hou, C. C., Bao, H. F., & Guan, J. L. (2021). New insight into the features of Behçet's disease with gastrointestinal ulcer: a cross-sectional observational study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 1-9.
- Yilmaz, M., Cagri Goktekin, M., & Ilhan, N. (2022). Subfatin concentration decreases in acute coronary syndrome. *Biochemia medica*, 32(2), 020704.
- Yu, X., Li, C., Liu, J., Chen, H., & Zheng, W. (2022). Pos0218 Decreased Mir-122-5p In Neutrophil-Derived Exosomes Attenuated Immunoregulatory Function On Macrophages By Targeting Irf5 Expression In Behcet's Disease. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022; 81:345.
- Żbikowski, A., Błachnio-Zabielska, A., Galli, M., & Zabielski, P. (2021). Adipose-derived exosomes as possible players in the development of insulin resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7427.

- Zhang, S., Lei, Y., Sun, T., Gao, Z., Li, Z., & Shen, H. (2022). Elevated levels of Metrnl in rheumatoid arthritis: Association with disease activity. *Cytokine*, 159, 156026.
- Zheng SL, Li ZY, Zhang Z, Wang DS, Xu J, Miao CY. 2(018) Evaluation of Two Commercial Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kits for the Detection of Human Circulating Metrnl. *Chem Pharm Bull*, 66(4): 391-8.
- Zheng, S. L., Li, Z. Y., Song, J., Liu, J. M., & Miao, C. Y. (2016). Metrnl: a secreted protein with new emerging functions. *Acta pharmacologica Sinica*, 37(5), 571–579.
- Zhong, Z., Su, G., & Yang, P. (2023). Risk factors, clinical features and treatment of Behçet's disease uveitis. *Progress in Retinal and Eye Research*, 101216.
- Zorena, K., Jachimowicz-Duda, O., Ślęzak, D., Robakowska, M., & Mrugacz, M. (2020). Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *International journal of molecular sciences*, 21(10), 3570.

EKLER

EK-1: Etik Kurul Kararı

12.04.2023 tarihli ve E-16214662-050-01-04-244850-43 karar numarası ile Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ve Romatoloji Bilim Dalında Doç. Dr. Gönül Gürol Çiftci sorumluluğunda Yüksek Lisans öğrencisi Ebrar Zışan Erdem’e ait ‘‘Behçet Hastalığında Potansiyel Yeni Bir Belirteç’’ konulu araştırmanın yapılmasına ait izin etik kurul üyeleri tarafından oy birliği ile verilmiştir.



EK-2: Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü Kararı

Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından Doç. Dr. Gönül Gürol Çiftci sorumluluğunda Yüksek Lisans öğrencisi Ebrar Zışan Erdem’e ait ‘‘Behçet Hastalığında Potansiyel Yeni Bir Belirteç’’ başlıklı tez çalışması için destek başvuru tarihi: 31.03.2023 ve karar numarası 2023-19-43-85 ile onaylanmıştır.



EK-3: Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BDCAF)- 2006

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

HASTANIN HASTALIK AKTİVİTESİNİ DEĞERLENDİRMESİ

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



BAŞ AĞRISI, ORAL ÜLSERLER, GENİTAL ÜLSERLER, DERİ LEZYONLAR, EKLEM TUTULUMU VE GASTROİNTESTİNAL BELİRTİLER

Soru: Son 4 haftadır aşağıdaki belirtilerden birine sahipseniz ilişkili kutuyu doldurun.

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

GÖZ TUTULUMU (Aşağıdaki soruları sorunuz.)

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

SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU (İntrakraniyal damar hastalığını içeren) (Daha önce hasta tarafından bildirilmemiş veya not edilmemiş sinir sistemi ve majör intrakraniyal damarlarla ilişkili yeni bir belirti şeklinde aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin
Bayılma ve göz kararması			
Konuşma güçlüğü			
İşitme güçlüğü			
Bulanık veya çift görme			
Yüzde his kaybı ve güçsüzlük			
Kolda his kaybı ve güçsüzlük			
Bacakta his kaybı ve güçsüzlük			
Hafıza kaybı			
Denge kaybı			
Yeni bir aktif sinir sistemi tutulumu kanıtı var mı?	Evet	Hayır	

BÜYÜK DAMAR TUTULUMU (İntrakraniyal Vasküler Hastalık Harici) (Aşağıdaki soruları sorunuz.)

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

KLİNİSYENİN HASTALIK AKTİVİTESİ HAKKINDA GÖZLEMİ

Son 4 haftadır hastanızın hastalığını tanımlayabileceğiniz bir yüzü seçiniz.



BEHÇET HASTALIĞI AKTİVİTE İNDEKSİ

Koyu renkli alanlardaki tüm skorları toplayınız. İlk baştaki bir evet skoru 1 yaparken, diğer belirtilerdeki en son evet skoru 1 olarak hesaplanır ve toplam hastalık aktivite indeksi skoru 12 üzerinden değerlendirilir.

Hastanın indeks skoru	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Dönüştürülmüş indeks skoru	0	3	5	7	8	9	10	11	12	13	15	17	20

ÖZGEÇMİŞ

1. **Adı Soyadı:** Ebrar Zişan Erdem
2. **Doğum Tarihi:** xxxxxx
3. **Unvanı:** Yüksek Lisans Öğrencisi
4. **Öğrenim Durumu:**

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Beslenme ve Diyetetik	Demiroğlu Bilim Üniversitesi/Tam burslu	2016-2020
Lisans	Ebelik	Sakarya Üniversitesi	2021-2024
Y. Lisans	Fizyoloji ABD	Sakarya Üniversitesi	2022-
Doktora	-	-	-

Yayınlar

1. **Uluslararası diğer hakemli dergilerde yayınlanan makaleler**
2. **Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (*Proceedings*) basılan bildiriler**

Çiftçi, G.G. ve Erdem, E.Z. (2023, Kasım). Osteoarthritis and Mediterranean Diet. 4. International Mediterranean Scientific research and Innovation Congress (s.703-711) Adana, Türkiye.

Çiftçi, G.G. ve Erdem, E.Z. (2023, Kasım). Autoimmüne Diseases And Anti-Inflammatory Diet. 4. International Mediterranean Scientific research and Innovation Congress (s.703-711) Adana, Türkiye.

Çiftçi, G.G. ve Erdem, E.Z. (2023, Nisan). Homeostatic Effects of The Ketogenic Diet. 4. International Hasankeyf Scientific Research And Innovation Congress (s.279-284) Batman, Türkiye.

Çiftçi, G.G. ve Erdem, E.Z. (2023, Nisan). Epilepsy and Obesity. 4. International Hasankeyf Scientific Research And Innovation Congress (s.285-292) Batman, Türkiye.

Çiftçi, G.G. ve Erdem, E.Z. (2022, Ekim). Autoimmüne Diseases And Intermittent Fasting. 4. International Göbeklitepe Scientific Research Congress (s.703-711) Şanlıurfa, Türkiye.

Çiftçi, G.G. ve Erdem, E.Z. (2022, Ekim). Rheumatoid Arthritis And Ketogenic Diet. 4. International Göbeklitepe Scientific Research Congress (s.712-718) Şanlıurfa, Türkiye.

Çiftçi, G.G. ve Erdem, E.Z. (2022, Nisan). The Effects of İntermittent Fasting in Epilepsy. 2.International Marmara Scientific Research and Innovation Congress (s. 448-454) İstanbul, Türkiye.

Çiftçi, G.G. ve Erdem, E.Z. (2022, Nisan). Ketogenic Diet Applications in Epilepsy. 2.International Marmara Scientific Research and Innovation Congress (s. 455-462) İstanbul, Türkiye.

3. **Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler**

Çiftçi, G.G., Erdem, E.Z., Ahmed, N.I. ve Cingöz, A.B. (2022). Neurophysiological perspective on appetite regulation. *Current Research In Health Sciences*, 259-272.