

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÜVEİT ÖYKÜSÜ OLAN VE OLMAYAN BEHÇET HASTALARINDA BAĞIRSAK MİKROBİYOTA ANALİZİ

DR. SİMGE GİZEM BOLAT
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2025



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÜVEİT ÖYKÜSÜ OLAN VE OLMAYAN BEHÇET HASTALARINDA BAĞIRSAK MİKROBİYOTA ANALİZİ

DR. SİMGE GİZEM BOLAT
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF.DR. HANDE ÇELİKER ATABERK

İSTANBUL-2025

ÖNSÖZ

Tez sürecim boyunca bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, eğitim hayatım boyunca gösterdiği ilgi, alaka ve fedakarlıkları için değerli tez danışmanım Prof. Dr. Hande Çeliker Ataberk'e ve bu süreçte destekleyici yaklaşımıyla her zaman yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi Furkan Çam'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın yürütülmesinde değerli katkı ve destekleriyle bana yol gösteren Romatoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Rafi Haner Direskeneli ve Prof. Dr. Fatma Alibaz Öner'e, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Mehmet Burak Aksu'ya ve doktora öğrencisi Mehmet Güncü'ye teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca mesleki gelişimime katkı sağlayan, bilgi ve birikimlerini her zaman özveriyle paylaşan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Özlem Şahin, Doç. Dr. Semra Akkaya Turhan, Doç. Dr. Volkan Dericioğlu, Doç. Dr. Aslan Aykut, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Orkun Sevik ve Dr. Öğr. Üyesi Didem Dizdar Yiğit'e, asistanlık sürecimde beraber çalışma ayrıcalığına sahip olduğum Prof. Dr. Muhsin Eraslan ve Doç. Dr. Eren Çerman'a, bilgi ve tecrübelerini her zaman bizlerle paylaşan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Haluk Kazokoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım kliniğimizin değerli uzman doktorları Uzm. Dr. Ziya Akıngöl, Uzm. Dr. Esra Biberoğlu Çelik ve Uzm. Dr. Mustafa Çakır'a teşekkür ederim.

Yoğun ve yorucu geçen asistanlık sürecinde yanımda olan, mutlulukları ve sorumlulukları birlikte paylaştığımız başta Dr. Lamia Chandirli, Dr. Rabianur Eroğlu Ayaz, Dr. Hüsnü Can Yaşar, Dr. Halil Özkan olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Tüm eğitim ve öğretim hayatım boyunca sevgileriyle daima yanımda olan, zor zamanlarımda desteklerini esirgemeyen, hayatımı güzelleştiren canım annem ve babama en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tıp fakültesinin ilk günlerinden itibaren her adımda yanımda olan, başarılarımda en az benim kadar gururlanıp sevinçle kutlayan, hayatımı sevgisiyle güzelleştiren canım eşim Dr. Hüseyin Bolat'a gönülden teşekkür ederim.

Bir Cumhuriyet kadını olarak kendimi geliştirmemi, bugünlere ulaşmamı mümkün kılan Ulu Önder Mustafa Kemal Atatürk'e minnet ve şükranlarımı sunarım.

SİMGE GİZEM BOLAT

HAZİRAN, 2025

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Behçet hastalığı (BH) tanısı almış bireylerde üveit öyküsünün varlığına göre bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun karşılaştırmalı olarak analiz edilmesidir. Üveit öyküsü olan [BÜ (+)] ve olmayan [BÜ (-)] Behçet hastalarının mikrobiyal profillerindeki farklılıkların ortaya konulması, hastalığın patogenezinde mikrobiyotanın rolünün anlaşılmasına katkı sağlaması ve gelecekte mikrobiyotaya yönelik diyet modifikasyonlarına ve hedefe dayalı tedavi stratejilerine yönelik bilimsel bir zemin oluşturması hedeflenmektedir.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel, gözlemsel çalışma, Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (ISGBD) kriterlerine göre tanı almış, 18 yaş ve üzeri BH tanılı 36 hasta ve 26 sağlıklı birey üzerinde yürütülmüştür. Katılımcılar, üveit öyküsü olup olmamasına göre BÜ (+) ve BÜ (-) olarak iki gruba ayrılmıştır. Tüm katılımcılardan yaş, cinsiyet, tanı yaşı, hastalık süresi, atak sıklığı ve tedavi öyküsü gibi demografik ve klinik veriler, standardize edilmiş muayene formları aracılığıyla elde edilmiştir. Üveit tanısı ve sınıflaması, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) kriterlerine göre yapılmıştır. Hastalar ayrıca son bir yıl içinde geçirdikleri üveit ataklarının sayısına göre; son bir yıl içinde 2 veya daha fazla atak geçirenler, 2'den az atak geçirenler ve hiç atak geçirmeyenler şeklinde gruplara ayrılmıştır. Mikrobiyota analizinde, katılımcılardan alınan dışkı örnekleri -80 °C'de saklanmıştır. Mikrobiyal DNA izolasyonu, QIAamp® DNA Stool Kiti (Qiagen, Almanya) kullanılarak gerçekleştirilmiş; örnekler homojenize edilmiş, lizis tamponu ile inkübe edilmiş ve santrifüjlenmiştir. Elde edilen DNA'ların analizi için, Bacteroidota, Firmicutes, Actinomycetota ve Proteobacteria filumlarına ait daha önce tanımlanmış filum-spesifik primerler kullanılmış ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (q-PCR) yöntemi uygulanmıştır. Beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi amacıyla katılımcılara anket yoluyla 14 maddelik Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği (MEDAS) uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen Behçet hastalarında demografik özellikler açısından gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Hasta gruplarından BÜ (+) ve BÜ (-) arasında tanı süresi açısından anlamlı fark

saptanmamıştır (p=0,217). Sistemik bulgular yönünden değerlendirildiğinde, BÜ (-) olan grupta derin ven trombozu (DVT) varlığı, BÜ (+) olan gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p=0,020). Akdeniz diyetine uyum skorları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,767); tüm gruplarda bireylerin çoğunluğunun diyete orta düzeyde uyum gösterdiği görülmüştür. Görme keskinliğinde logMAR değerleri açısından, BÜ (+) grubundaki bireylerde anlamlı düzeyde düşüş saptanmıştır (p=0,002). BÜ (+) hastaların %80'inde bilateral tutulum, %60'ında panüveit, %40'ında posterior üveit öyküsü saptanmıştır. Hastaların %35'i son bir yılda iki veya daha fazla atak geçirmiştir. Mikrobiyota analizinde, sağlıklı bireylerde Actinomycetota düzeyleri BH grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,001); ancak BÜ (+) ve BÜ (-) grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Actinomycetota düzeyleri BÜ (+) grubunda erkek hastalarda kadınlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,040). Üveit öyküsü olmayan grupta ise cinsiyete göre mikrobiyota bileşimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Benzer şekilde, BÜ (+) hastalarda üveit atak sayısına, tanı süresine, oral/genital aft varlığına, paterji testine ve tedaviye göre mikrobiyota düzeylerinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05); ancak BÜ (−) grubunda, oral/genital aftı olan hastalarda Bacteroidota düzeyleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p=0,004). Her iki grupta da MEDAS ile bağırsak mikrobiyotası arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi saptanmamıştır (p>0,05).

Sonuç: Bu çalışmada elde edilen bulgular, BH'de bağırsak mikrobiyotasının hastalık patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Özellikle Actinomycetota düzeylerindeki belirgin azalma, proinflamatuar mikroorganizmaların artışı ve kısa zincirli yağ asidi (KZYA) üreten bakterilerin yetersizliği, BH'nin mikrobiyal belirteçler üzerinden izlenebilir bir hastalık modeli olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar, BH'nin bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından umut verici olup, mikrobiyal profillerin tedavi yanıtını öngörmede kullanılabileceğine de işaret edebilmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Behçet Hastalığı, Üveit, Bağırsak mikrobiyotası, Kısa zincirli yağ asitleri, Akdeniz diyeti, Mikrobiyal dizbiyozis

ABSTRACT

Purpose: This study aims to comparatively analyze the gut microbiota composition in individuals diagnosed with Behçet's disease (BD), based on the presence or absence of a history of uveitis. Revealing the microbial profile differences between BD patients with [BU (+)] and without [BU (−)] uveitis history is intended to contribute to understanding the role of microbiota in the pathogenesis of the disease and to provide a scientific foundation for future targeted therapeutic strategies and dietary modifications related to the microbiota.

Materials and Methods: This cross-sectional, observational study was conducted on individuals aged 18 and older diagnosed with BD according to the International Study Group for Behçet's Disease (ISGBD) criteria. Participants were divided into two groups as BU (+) and BU (−) according to their history of uveitis. Demographic and clinical data such as age, sex, age at diagnosis, disease duration, attack frequency, and treatment history were obtained from all participants using standardized examination forms. Diagnosis and classification of uveitis were made according to the Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) criteria. Patients were also grouped based on the number of uveitis attacks in the past year: those with two or more attacks, fewer than two attacks, or no attacks. For microbiota analysis, stool samples collected from the participants were stored at −80 °C. Microbial DNA isolation was performed using the QIAamp® DNA Stool Kit (Qiagen, Germany); samples were homogenized, incubated with lysis buffer, and centrifuged. For DNA analysis, previously defined phylum-specific primers for Bacteroidota, Firmicutes, Actinomycetota, and Proteobacteria were used and applied by q-PCR. To evaluate dietary habits, participants completed the 14-item Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) via questionnaire.

Results: Among Behçet's patients included in the study, age and sex distributions were similar between the groups ($p>0,05$). No significant difference was found in disease duration between the BU (+) and BU (−) groups ($p=0,217$). Regarding systemic findings, the presence of deep vein thrombosis (DVT) was significantly

higher in the BU (−) group compared to the BU (+) group (p=0,020). Comparison of MEDAS scores showed no statistically significant difference between the groups (p=0,767); the majority of individuals in both groups demonstrated moderate adherence to the diet. Regarding visual acuity, a significant decrease in logMAR values was observed in the BU (+) group (p=0,002). In BU (+) patients, 80% had bilateral involvement, 60% had panuveitis, and 40% had a history of posterior uveitis. Thirty-five percent of patients had two or more uveitis attacks in the past year. In microbiota analysis, Actinomycetota levels in healthy individuals were found to be significantly higher compared to the BD group (p<0,001). However, no significant difference was found between the BU (+) and BU (−) groups (p>0,05). Among male patients in the BU (+) group, Actinomycetota levels were significantly higher compared to females (p=0,040). In the BU (−) group, there was no significant difference in microbiota composition between sexes (p>0,05). Similarly, in BU (+) patients, no significant differences in microbiota levels were observed based on the number of uveitis attacks, disease duration, presence of oral/genital ulcers, pathergy test results, or treatment (p>0,05). However, in the BU (−) group, Bacteroidota levels were significantly lower in patients with oral/genital ulcers (p=0,004). No significant relationship was found between gut microbiota and MEDAS in either group (p>0,05).

Conclusion: The findings of this study suggest that gut microbiota may play an important role in the pathogenesis of BD. In particular, the marked decrease in Actinomycetota levels, the increase in proinflammatory microorganisms, and the deficiency of short-chain fatty acids (SCFA)-producing bacteria suggest that BD could represent a disease model traceable through microbial markers. These results are promising for developing personalized treatment approaches in BD and indicate that microbial profiles may be useful in predicting treatment response.

KEYWORDS: Behçet's Disease, Uveitis, Gut Microbiota, Short-chain Fatty Acids, Mediterranean Diet, Microbial Dysbiosis

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
ÖZET i
ABSTRACT iv
İÇİNDEKİLER vi
SİMGELER ve KISALTMALAR viii
TABLOLAR DİZİNİ x
ŞEKİLLER DİZİNİ xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Behçet Hastalığı 3
2.1.1. Tanım ve Sistemik Tutulumlar 3
2.1.2. Tarihçe 4
2.1.3. Epidemiyoloji 4
2.1.4. Etiyopatogenez 5
2.1.4.1. Genetik Faktörler 6
2.1.4.2. Enfeksiyöz Ajanlar 6
2.1.4.3 İmmünolojik Faktörler 7
2.1.4.4. Vaskuler Endotelyal Disfonksiyon ve Pıhtılaşma Sistemi 8
2.1.5. Behçet Hastalığının Kliniği 8
2.1.5.1. Oral Aft Ülserleri 9
2.1.5.2. Genital Ülserler 10
2.1.5.3. Papulopüstüler lezyonlar 10
2.1.5.4. Tromboflebit 10
2.1.5.5. Derin Ven Trombozu 11
2.1.5.6. Kas-iskelet sistemi tutulumu 11
2.1.5.7. Sinir Sistemi Bulguları 11
2.1.5.8. Kardiyopulmoner sistem tutulumu 12
2.1.5.9. Gastrointestinal Sistemi Tutulumu 12
2.1.5.10. Genitoüriner sistem tutulumu 12
2.1.5.11. Oküler Tutulum 12

2.2. Behçet Üveitinde Yardımcı Tanı Yöntemleri **13**
2.3. Behçet Üvetinin Tedavisi **14**
2.4. Mikrobiyota **15**
2.4.1. Bağırsak Mikrobiyotasının İşlevleri 17
2.4.1.1. Bağırsak mikrobiyotası tarafından diyet bileşenlerinin metabolizması 18
2.4.1.2. Diyet bileşenlerinin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri 19
2.5. Behçet Hastalarında Bağırsak Mikrobiyotası 22
3. MATERYAL VE METOD **27**
3.1. Çalışma Grubu ve Katılım Kriterleri **27**
3.2. Demografik ve Klinik Verilerin Toplanması **28**
3.3. Göz Bulgularının Değerlendirilmesi **29**
3.4. Tedavi Gruplarının Tanımlanması **30**
3.5. Mikrobiyota Örneklemesi ve Laboratuvar Analizi **30**
3.6. Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği (MEDAS) **35**
3.7. İstatistiksel Analizler **35**
4. BULGULAR **37**
4.1. Demografik ve Klinik Özelliklere İlişkin Bulgular **37**
4.2. Akdeniz Diyetine Uyum (MEDAS) ile ilgili bulgular **38**
4.3. Göz Muayenesine İlişkin Bulgular **38**
4.4. Mikrobiyotaya İlişkin Bulgular **40**
5. TARTIŞMA **48**
5.1. Demografik ve Klinik Özelliklerin Mikrobiyota ile Etkileşimi **48**
5.3. Klinik Parametreler ve Mikrobiyota Etkileşimi **57**
5.4. Mikrobiyotanın Tedavi ile Etkileşimi ve Potansiyel Müdahale Yolları **59**
5.5. Akdeniz Diyeti Uyumu ve Mikrobiyota İlişkisi **60**
SONUÇLAR **65**
EKLER **76**
Ek-1. Etik kurul onayı ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Ek-2. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu **76**
Ek-3. Behçet Hastalığı poliklinik takip formu **79**
Ek-4. Akdeniz diyeti bağlılık ölçeği (MEDAS) **81**

SİMGELER ve KISALTMALAR

ADA : Adalimumab

AECAs : Anti-endotelyal hücre antikorları

AhR : Aryl hydrocarbon receptor

BH : Behçet Hastalığı

BÜ : Behçet Üveiti

BÜ (+) : Üveit öyküsü olan Behçet hastaları

BÜ (-) : Üveit öyküsü olmayan Behçet hastaları

DVT : Derin ven trombozu

EAU : Deneysel otoimmün üveit

EİDGK : En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

EULAR : European League Against Rheumatism

FFA : Fundus floresein anjiyografi

FMT : Fekal mikrobiyota transplantasyonu

HCV : Hepatit C virüsü

HLA : İnsan lökosit antijeni

HSP : Isı şok proteini

HSV : Herpes simpleks virüsü

IFN-α : İnterferon alfa

IFN-γ : İnterferon gama

IFX : İnfliksimab

Ig : İmmünoglobulin

IL : Interlökin

IRBP : Interphotoreceptor retinoid binding protein

ISGBD : International Study Group for Behçet's Disease

İSYA : İndosiyanin yeşili anjiyografisi

KZYA : Kısa zincirli yağ asidi

logMAR : Logarithm of the Minimum Angle of Resolution

MAK : Mikrobiyotanın erişebildiği karbonhidratlar

MAMP : Microbe-associated molecular pattern

MHC : Major histocompatibility complex

MICA : MHC class I polypeptide-related sequence A

miRNA : Mikro RNA

NK : Natural killer

NO : Nitrik oksit

OKT : Optik koherens tomografi

OKTA : Optik koherens tomografi anjiyografi

PAMP : Pathogen-associated molecular pattern

PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu

q-PCR : Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

PGN : Peptidoglikan

PXR : Pregnane X receptor

rRNA : Ribozomal RNA

RORγt : RAR-related orphan receptor gamma t

SUN : Standardization of Uveitis Nomenclature

TMA : Trimethylamine

TMAO : Trimethylamine N-oxide

TLR : Toll-like reseptör

TNF-α : Tümör nekrozis faktör-alfa

Th17 : T helper 17 hücreleri

Treg : Regülatör T hücreleri

γδ : Gama-delta T hücreleri

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışmada kullanılan primerler 35
Tablo 2. Gruplara göre demografik özelliklerin karşılaştırılması 37
Tablo 3. Gruplara göre klinik özelliklerin karşılaştırılması 37
Tablo 4. Üveit öyküsü olan ve olmayan Behçet hastalarının tedavi ajanlarının dağılımı 38
Tablo 5. Gruplara göre Akdeniz diyetine uyum skorlarının (MEDAS) karşılaştırılması 38
Tablo 6. Gruplara göre görme keskinliğinin karşılaştırılması 39
Tablo 7. Behçet üveiti olan hastaların üveit tipi, lateralite dağılımı ve son 1 yılda geçirilen atak sayısı 39
Tablo 8. Behçet hastaları ile sağlıklı bireylerde mikrobiyota analiz sonuçlarının karşılaştırılması 40
Tablo 9. Behçet üveiti olan ve olmayan hastalar ile sağlıklı bireylerde mikrobiyota analiz sonuçlarının karşılaştırılması 40
Tablo 10. Behçet üveiti olan hastalarda cinsiyete göre mikrobiyota miktarının karşılaştırılması 41
Tablo 11. Behçet üveiti olmayan hastalarda cinsiyete göre mikrobiyota miktarının karşılaştırılması 41
Tablo 12. Behçet üveiti olan hastalarda atak sayısına göre mikrobiyota miktarının karşılaştırılması 42
Tablo 13. Behçet üveiti olan hastalarda tanı süresi ile mikrobiyota miktarı arasındaki ilişki 42
Tablo 14. Behçet üveiti olmayan hastalarda tanı süresi ile mikrobiyota miktarı arasındaki ilişki 43
Tablo 15. Behçet üveiti olan hastalarda oral/genital aft olup olmama durumuna göre mikrobiyota miktarının karşılaştırılması 43
Tablo 16. Behçet üveiti olmayan hastalarda oral/genital aft olup olmama durumuna göre mikrobiyota miktarının karşılaştırılması 44
Tablo 17. Behçet üveiti olan hastalarda paterji testinin pozitif olup olmama durumuna göre mikrobiyota miktarının karşılaştırılması 44
Tablo 18. Behçet üveiti olmayan hastalarda paterji testinin pozitif olup olmama durumuna göre mikrobiyota miktarının karşılaştırılması 45
Tablo 19. Behçet üveiti olan hastalarda uygulanan tedaviye göre mikrobiyota miktarının karşılaştırılması 45
Tablo 20. Behçet üveiti olmayan hastalarda uygulanan tedaviye göre mikrobiyota miktarının karşılaştırılması 46
Tablo 21. Behçet üveiti olan hastalarda MEDAS skoru ile mikrobiyota arasındaki ilişki 47
Tablo 22. Behçet üveiti olmayan hastalarda MEDAS skoru ile mikrobiyota arasındaki ilişki 47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kliniğimizde takipli bir Behçet hastasında gözlenen retinal vaskülit bulguları……...14

Şekil 2. Taksonomik sınıflandırma şeması……17

Şekil 3. QIAamp® DNA Stool kiti **görseli……...**31

Şekil 4. Dışkı örneklerinden DNA izolasyonu esnasında kullanılan cihazlar….31

Şekil 5. InstaQ™96 q-PCR cihazı (HiMedia, Hindistan)……...32

Şekil 6. Bacteroidota filumuna ait q-PCR amplifikasyon ve standart eğrileri……33

Şekil 7. Firmicutes filumuna ait q-PCR amplifikasyon ve standart eğrileri….....33

Şekil 8. Actinomycetota filumuna ait q-PCR amplifikasyon ve standart eğrileri……34

Şekil 9. Proteobacteria filumuna ait q-PCR amplifikasyon ve standart eğrileri……34

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Behçet hastalığı (BH), tekrarlayan oral ve genital ülserler, cilt lezyonları ve sistemik vaskülit ile karakterize, etiyolojisi bilinmeyen, kronik, nüks eden, multisistemik inflamatuar bir hastalıktır (1). Üveit, BH'nin en ciddi klinik bulgularından biridir. Uygun şekilde tedavi edilmediği takdirde, sıklıkla kalıcı görme kaybına neden olabilmektedir. BH'de üveit tipik olarak gözün hem ön hem de arka segmentlerini tutabilen tekrarlayan intraoküler inflamasyon atakları ile karakterizedir. Üveit ataklarının şiddeti ve sıklığı hastalar arasında farklılık göstermektedir ve patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır (2). Bununla birlikte, BH'de bağırsak mikrobiyotası ile sistemik bağışıklık düzensizliği arasında potansiyel bir bağlantı olduğu ileri sürülmüş ve bağırsak mikrobiyal bileşiminin, oküler inflamasyon da dahil olmak üzere hastalık aktivitesini etkileyip etkilemeyeceği sorusu gündeme getirilmiştir (3, 4).

Bağırsak mikrobiyotası, bağışıklık homeostazının, bağırsak bariyer bütünlüğünün ve metabolik dengenin korunmasında çok önemli bir rol oynayan karmaşık ve dinamik bir mikroorganizma topluluğudur (5). Disbiyoz olarak bilinen bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, giderek daha fazla otoimmün ve otoinflamatuar hastalıkların patogenezine katkıda bulunan faktörler olarak tanınmaktadır (6). Behçet hastalığında mikrobiyal disbiyozun hastalığın ilerlemesi ve şiddetini etkileyen önemli bir faktör olduğu öne sürülmüştür. Çalışmalar, Behçet hastalarının bağırsak mikrobiyota bileşiminde değişiklikler sergilediğini ve mikrobiyal çeşitlilik ve bollukta sağlıklı bireylere kıyasla önemli farklılıklar olduğunu göstermektedir (7). Bu bulgular bağırsak mikrobiyomundaki bozulmaların, BH'de gözlenen bağışıklık düzensizliği, kronik inflamasyon ve doku hasarında rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Bağırsak mikrobiyotası ile BH ilişkili inflamasyonun potansiyel rolünü açıklamak için çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. İlk olarak, mikrobiyal topluluklardaki dengesizlik, "sızdıran bağırsak" olarak adlandırılan bağırsak geçirgenliğinin artmasına yol açarak bakteriyel endotoksinlerin ve mikrobiyal metabolitlerin sistemik dolaşıma girmesine izin verebilmektedir. Bu süreç, abartılı bir bağışıklık tepkisini tetikleyerek, oküler inflamasyon da dahil olmak üzere yaygın bir inflamasyona yol açabilmektedir. İkinci olarak, bağırsak mikrobiyotası, otoimmün ve otoinflamatuar hastalıklarda

önemli rol oynayan düzenleyici T hücreleri (Treg'ler) ve T-helper 17 (Th17) hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin farklılaşmasını ve aktivasyonunu etkilemektedir. Bu bağışıklık hücresi popülasyonları arasındaki dengesizlik, BH'de gözlemlenen tekrarlayan inflamatuar ataklara katkıda bulunabilmektedir (8). Son olarak, bazı bağırsak bakterileri, immünomodülatör özelliklere sahip kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) gibi metabolitler üreterek, gözler de dahil olmak üzere uzak bölgelerdeki inflamasyonu potansiyel olarak etkileyebilmektedir (7).

Son yıllarda, diyet değişiklikleri, bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu ve sistemik inflamasyonu modüle etmek için potansiyel bir strateji olarak öne çıkmıştır. Diyet, bağırsak mikrobiyal ortamının şekillenmesinde temel bir rol oynamaktadır; bazı besinler yararlı bakterilerin büyümesini teşvik ederken, diğerleri disbiyoz ve inflamasyona katkıda bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası ile bağışıklık fonksiyonu arasındaki karmaşık ilişki göz önüne alındığında, diyet müdahalelerinin BH'de, özellikle üveit şiddetini modüle etmede terapötik potansiyeli olabileceği düşünülmektedir (2, 7). Lif açısından zengin diyetler, probiyotik takviyesi ve Akdeniz diyeti gibi anti-inflamatuar beslenme modelleri, çeşitli inflamatuar hastalıklarda araştırılmış olup, Behçet hastaları için umut vaat edebilmektedir (9, 10). Bununla birlikte, BH'de diyet değişikliklerinin bağırsak mikrobiyotası ve oküler inflamasyon üzerindeki spesifik etkisi büyük ölçüde keşfedilmemiştir.

Bu araştırmanın temel amacı, BH'ye bağlı üveit öyküsü olan bireyler ile üveit öyküsü bulunmayan Behçet hastalarının intestinal mikrobiyota profillerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir. Bu kapsamda, bağırsak mikrobiyotasındaki mikrobiyal çeşitlilik ve bakteri kompozisyonu analiz edilerek, üveit gelişiminde mikrobiyotanın potansiyel etkilerinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Çalışma sonuçlarının, BH'nin inflamatuar sürecine mikrobiyotanın katkısını aydınlatması ve gelecekte mikrobiyotaya yönelik hedefe dayalı tedavi stratejilerine ve diyet modifikasyonlarına yönelik bilimsel bir temel oluşturması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

2.1.1. Tanım ve Sistemik Tutulumlar

Behçet hastalığı, kronik seyirli, nükslerle karakterize, multisistemik inflamatuar bir hastalıktır. Genellikle mukokütanöz sistemi etkileyerek oral aftlar, genital ülserler ve oküler inflamasyon ile kendini göstermektedir. Bununla birlikte, merkezi sinir sistemi (MSS), kas-iskelet, gastrointestinal, ürogenital ve kardiyopulmoner sistemler de etkilenebilmektedir (11, 12).

Hastalığın en yaygın klinik belirtisi, özellikle dudakların iç yüzeyinde gelişen tekrarlayıcı oral ülserlerdir. Genital ülserler ise daha az sıklıkta izlenmekte, ancak daha büyük boyutlu olup skar bırakma eğilimindedir. Behçet hastalığına ait bulgular, tutulan sisteme göre değişkenlik gösterebilmekte; göz ağrısı, bulanık görme, ekstremite güçsüzlüğü, hemoptizi gibi şikâyetlerle seyredebilmekte ve ciddi organ tutulumlarına neden olabilmektedir (11, 13). Oral ülserler, beyaz tabanlı ve eritemli hale ile çevrili olup genellikle 1–2 hafta içinde iz bırakmadan iyileşmektedir. Genital ülserler ise erkeklerde skrotumda, kadınlarda dış genital bölgede lokalize olmakta ve daha uzun sürede iyileşmektedir (13, 14) .

Behçet hastalığının seyri öngörülemeyen alevlenme ve remisyonlarla karakterizedir. Venöz tutulum sıklıkla derin ven trombozu (DVT) ile sonuçlanmakta, bu durum zamanla post-trombotik sendroma ilerleyebilmektedir. İkincil gelişen varisler, ödem, hiperpigmentasyon ve ülserasyon gibi bulgular gözlenebilmektedir. İntra-abdominal venöz oklüzyonlarda özgün histopatolojik bulgular olmamakla birlikte, üst ve alt vena kava tıkanıklığı gibi durumlar farklı klinik tablolarla ilişkilendirilmektedir (14, 15). Ayrıca, cerrahi veya endovasküler girişimleri takiben gelişen tromboz ve anevrizma riski, BH'de doku paterji reaksiyonu ile açıklanmakta; vasküler inflamasyonun kronik sekellere neden olabileceği bildirilmektedir (15).

2.1.2. Tarihçe

1924–1936 yılları arasında Türk hekim Hulusi Behçet, oral ve genital ülserler ile oküler bulgular gösteren üç hastayı takip etmiş ve bu semptomların daha önce tanımlanmamış bir hastalığa ait olabileceğini öne sürmüştür. Bulgularını 1937 yılında *Dermatologische Wochenschrift* dergisinde yayımlamıştır (16).

Bu tablo, 1941 yılında Jensen tarafından bağımsız bir hastalık olarak tanımlanmış; 1947'de Cenevre'de düzenlenen Uluslararası Tıp Kongresi'nde ise "Morbus Behçet" ya da "Behçet Hastalığı" terimi resmen kabul edilmiştir (17). Takip eden yıllarda yapılan araştırmalar, BH'nin yalnızca deri, eklem ve sinir sistemini değil; aynı zamanda vasküler, gastrointestinal, pulmoner ve kardiyak sistemleri de etkileyen multisistemik bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur (18).

2.1.3. Epidemiyoloji

Behçet hastalığı, tarihsel olarak İpek Yolu boyunca yayılım göstermiş ve bu nedenle "Eski İpek Yolu Hastalığı" olarak da adlandırılmıştır. Akdeniz, Orta Doğu ve Uzak Doğu ülkelerinde sık görülmekte olup, en yüksek prevalans Türkiye'dedir. Türkiye'de BH sıklığı 100.000 kişide 20–420 arasında bildirilirken, Japonya, İran ve Kore gibi ülkelerde de yüksek oranlar mevcuttur. Buna karşılık, Amerika ve Kuzey Avrupa'da BH oldukça nadirdir (19-22).

Hastalık en sık 20–40 yaş arasında tanı almakta olup, nadiren çocukluk çağında ya da ileri yaşta görülebilmektedir (20, 23). Cinsiyet dağılımı coğrafyaya göre değişmekte; batı ülkelerinde kadınlarda, Türkiye ve Orta Doğu'da ise erkeklerde daha sık izlenmektedir. Genç erkek hastalarda daha erken yaşta başlaması ve daha ağır seyretmesi dikkat çekicidir (24, 25).

Behçet hastalığının görülme sıklığı, yalnızca genetik yatkınlıkla değil, çevresel faktörlerle de ilişkilidir. Göçmen popülasyonlarda yapılan çalışmalar, doğu kökenli bireylerde BH sıklığının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, genetik ve çevresel etkenlerin birlikte hastalık gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir (26, 27).

2.1.4. Etiyopatogenez

Behçet hastalığının kesin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olup, hastalığa neden olan belirli bir faktör henüz tespit edilememiştir. Bununla birlikte, genetik, çevresel ve bağışıklık sistemine ilişkin faktörlerin hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı geniş çapta kabul görmektedir. Şu ana kadar BH ile doğrudan ilişkili tek bir gen, patojen veya otoantijen tanımlanmamıştır. Bu nedenle, hastalığın genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin tetiklediği anormal bir bağışıklık yanıtı sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (20).

Behçet hastalığının bağışıklık sistemi ile ilişkili olarak sınıflandırılması konusunda süregelen bir tartışma mevcuttur. Bazı araştırmalar, hastalığın otoantijen-antikor kompleksleri ve vaskülit varlığı göz önüne alındığında otoimmün bir hastalık olarak değerlendirilmesi gerektiğini öne sürmektedir (28, 29). Bununla birlikte, bazı araştırmacılar ise BH'nin doğuştan gelen bağışıklık sistemi düzensizlikleri ile karakterize edilen otoinflamatuar hastalıklar arasında yer alması gerektiğini savunmaktadır (28, 29).

Behçet hastalığının patogenezi çok faktörlü olup, hastalığın birçok organ sistemini etkileyebilmesi nedeniyle altta yatan bağışıklık sistemi bozukluğunun önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde, mikrobiyal veya çevresel tetikleyiciler bağışıklık sistemi fonksiyonlarında değişikliklere yol açarak klinik semptomların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (28, 29).

Mevcut veriler ışığında, BH'nin etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olup, vaskülit ile karakterize olduğu görülmektedir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde belirli çevresel tetikleyiciler bağışıklık sisteminde bozulmalara yol açarak hastalığın ilerlemesini tetiklemektedir. Behçet hastalığı temel olarak hem arterleri hem de venleri etkileyen bir vaskülit olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın belirleyici özelliği venöz tutulum olup, bu özellik BH'yi diğer vaskülit türlerinden ayırmaktadır. Ayrıca, hastalık tromboza yatkınlık ile de karakterizedir ve vasküler tutulumun yanı sıra trombotik olayların endotelyal hasar ve disfonksiyondan kaynaklanabileceği belirtilmektedir (1, 28, 29).

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Behçet hastalığı kalıtsal bir hastalık olmamakla birlikte, genetik yatkınlığın hastalığın gelişiminde önemli rol oynadığı bildirilmektedir. İnsan lökosit antijeni-51 (human leukocyte antigen, HLA-B51) alleli, Behçet hastalarında genel popülasyona kıyasla daha yüksek oranda görülmekte; özellikle Akdeniz ve Uzak Doğu ülkelerinde bu oran %55–65'e kadar çıkmaktadır. Buna karşılık, Batı toplumlarında HLA-B51 sıklığı ve hastalıkla ilişkisi daha düşüktür (30).

Ayrıca HLA-B5/B51 dışında, büyük doku uyumu kompleksi (MHC) sınıf 1 ilişkili moleküller olan MAC-1 ilişkili zincir molekül A (MICA) ve bazı HLA-A, B, C alt tipleri ile BH arasında ilişkiler saptanmıştır. HLA moleküllerinin, doğal öldürücü (NK) hücre reseptörleri ve CD8+ T hücreleri aracılığıyla bağışıklık yanıtlarını etkilediği düşünülmektedir (30-35).

Ayrıca, tümör nekroz faktörü (TNF-α), interlökin (IL)-1, IL-10, IL-23R, IL-12RB2 gibi sitokin ve kemokin reseptör genlerinin de BH patogenezine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (35, 36). Bu genetik varyasyonların dağılımı popülasyonlar arasında değişiklik göstermekle birlikte, özellikle MHC-1 lokusu çevresindeki polimorfizmler hastalık riskini artırmaktadır (36-41).

Genetik faktörlerin yanı sıra epigenetik faktörler (histon modifikasyonu, DNA metilasyonu ve kodlanamayan RNA'lar) de BH patogenezinde rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda, BH'ye özgü olarak CD4+ T lenfositler ve CD14+ monositlerde, hücre iskelet organizasyonu ve hücre-hücre etkileşimleriyle ilgili genlerin epigenetik düzeyde farklılaştığı ortaya konmuştur (42). Hastalıkla ilişkili bir diğer epigenetik mekanizma ise belirli mikroRNA'ların (miRNA) ekspresyonundaki bozulmalar ve miRNA polimorfizmleridir. Özellikle miR-155, miR-638 ve miR-4488'in düzensiz ifade düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (43).

2.1.4.2. Enfeksiyöz Ajanlar

Behçet hastalığı, bulaşıcı bir hastalık olmamakla birlikte, enfeksiyöz ajanların hastalığın tetiklenmesinde çevresel faktörler aracılığıyla rol oynayabileceği düşünülmektedir. Herpes simplex virüsü (HSV), Hepatit C virüsü (HCV) ve

Parvovirüs B19 gibi etkenlere karşı bağışıklık yanıtında bozulmalar bildirilmiştir; ancak bu ilişkiler henüz kesinlik kazanmamıştır. En çok dikkat çeken etkenler arasında streptokokal türler (*S. sanguinis, S. fecalis, S. pyogenes*) yer almakta; enfeksiyon sonrası gelişen immün yanıt bozukluklarının BH'nin patogenezinde etkili olabileceği ileri sürülmektedir (44).

Mikroorganizmalarla BH arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitleri kapsamaktadır. HSV ve streptokokal antijenlerin BH ile olan ilişkisi daha güçlü verilerle desteklenmiştir. Özellikle *S. sanguinis* antijeninin, bakteriyel ısı şok proteini (HSP)-65 ve insan HSP-60 ile gösterdiği homoloji dikkat çekicidir. Bu moleküler benzerliğin, genetik yatkınlığı olan bireylerde T hücrelerini aktive ederek doku hasarına yol açabileceği düşünülmektedir. Bu mekanizma "moleküler benzeşim modeli" olarak tanımlanmaktadır (44-48).

2.1.4.3 İmmünolojik Faktörler

Behçet hastalığında otoimmün mekanizmaların vaskülit gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Endotel hücrelerine karşı gelişen otoantikorlar (AECAs), sitokin salınımını artırarak inflamatuar süreci tetiklemektedir. Behçet hastalığında α-enolaz'ın imminoglobulin M (IgM) tipi AECAs için hedef olduğu ve bu otoantikorların kompleman aracılı hücresel toksisiteyi artırabileceği bildirilmektedir (49).

Retina antijenlerine yönelik deneysel çalışmalarda, S antijeni ve İnterfotoreseptör Retinoid Bağlayıcı Protein'e (IRBP) karşı artmış IL-6, interferon-gama (IFN-γ) ve IL-17 üretimi gösterilmiş; bu sitokinlerin BH patogenezindeki rolü vurgulanmıştır (15). Ayrıca, Behçet hastalarında IL-21 salgılayan CD4+ hücrelerin artışı, Th17 hücrelerinde ve transkripsiyon faktörü olan retinoik asit ilişkili yetim reseptör gama-t (RORγt) düzeylerinde yükselme; Treg düzeylerinde ise azalma gözlenmiştir. Bu dengesizlik, hastalığın aktif döneminde daha belirgindir (50-52).

Doğal bağışıklık yanıtında görevli NK hücrelerinde ve IL-10 üreten NK alt gruplarında da azalma bildirilmektedir. Özellikle CD56dimCD16+ NK hücrelerinin azalması dikkat çekicidir (54). Bununla birlikte, BH'de nötrofillerin aktivasyonunun

arttığı ve bu süreçte fibrinojen oksidasyonunun tromboz gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmiştir (53).

Son olarak, gama-delta (γδ) T hücrelerinin inflamatuar yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ve deneysel çalışmalarda iltihabi lezyonlarda etkin oldukları gösterilmiştir (54).

2.1.4.4. Vaskuler Endotelyal Disfonksiyon ve Pıhtılaşma Sistemi

Behçet hastalığında tekrarlayan vaskülit ve tromboz gelişimi karakteristik olup, endotel fonksiyon bozukluğu bu süreçte önemli rol oynamaktadır. Hastaların serumlarında vasküler yapılara karşı gelişen IgM tipi antikorlar tespit edilmiş, bu antikorların immün kompleks aracılığıyla tip 3 hipersensitivite reaksiyonu başlatarak sitokin salınımını tetiklediği bildirilmiştir (24, 55).

Arteriyel ve özellikle venöz tromboz sıklığında artış gözlenmekte, bu durum endotel disfonksiyonu, trombosit aktivasyonu ve antikoagülan sistem bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir (56-58). Ayrıca, endotel hücrelerinin oksidatif stres altında artan apoptoz eğilimi ve nitrik oksit (NO) üretimindeki azalma, vasküler tonus ve bütünlüğün bozulmasına katkıda bulunmaktadır. Bu süreçler hem arteriyel hem de venöz sistemde tutulum gelişmesine neden olmaktadır (57, 58).

2.1.5. Behçet Hastalığının Kliniği

Behçet hastalığında organ tutulumu ve kullanılan tedavilere bağlı olarak çeşitli komplikasyonlar gelişmektedir. Göz tutulumu görme kaybına, beyin tutulumu baş ağrılarına ve motor defisitlere; vasküler tutulum ise iç organ hasarı, ekstremitelerde yaralar, varisler ve hemoptiziye yol açabilmektedir (59).

Hastalığın en yaygın başlangıç bulgusu, özellikle dudak iç yüzeyinde oluşan ağrılı oral aftlardır. Bu lezyonlar yanak, diş eti, dil ve yumuşak damakta da izlenebilmekte, genellikle 1–2 hafta içinde iz bırakmadan iyileşmektedir (60). Genital ülserler, erkeklerde skrotumda, kadınlarda vulvada yer almakta; daha büyük, yavaş iyileşen ve iz bırakan lezyonlar şeklinde seyretmektedir (60, 61).

Behçet hastalığının seyri alevlenme ve remisyonlarla karakterizedir (14). Derin ven trombozu sık görülen vasküler bulgulardandır. Unilateral olgularda şüphe kolay gelişirken, bilateral tıkanıklık durumunda abdominal venler de değerlendirilmelidir. Kronik evrede postflebitik sendrom bulguları (varis, ödem, hiperpigmentasyon, ülserasyon) görülebilmektedir (62-64).

İntra-abdominal venöz tıkanıklıklar özgün histopatolojik bulgular sunmamakla birlikte, üst vena kava tıkanıklığı plevral efüzyonla, alt vena kava tıkanıklığı ise alt ekstremite trombozu ve karaciğer ven tutulumu ile birlikte gelişebilmektedir (64).

Pulmoner arter ile venöz sistemin eşzamanlı tutulumu sık görülmekte; cerrahi veya girişimsel işlemler sonrasında tromboz veya anevrizma gelişebilmektedir. Bu durum, doku paterji reaksiyonu olarak değerlendirilmektedir. Vasküler inflamasyon akut başlayıp zamanla kronik sekellere yol açabilmektedir (64, 65).

Mukokütanöz bulgular arasında oral ve genital ülserler, eritema nodosum benzeri lezyonlar, papülopüstüler döküntüler ve tromboflebit yer almaktadır (66).

2.1.5.1. Oral Aft Ülserleri

Aftöz stomatit, dil, dudak ve yanak mukozasında görülen, BH'nin en sık rastlanan ve sıklıkla ilk belirti olarak ortaya çıkan bulgusudur. Sağlıklı bireylerde de yaygın olarak gözlenmesi nedeniyle tanısal duyarlılığı düşüktür (15). Lezyonlar genellikle eritemli papüller şeklinde başlayıp kısa sürede sarı-beyaz pseudomembran ile kaplı, ağrılı ülserlere dönüşmektedir (66). Histopatolojik olarak nonspesifik ülser ve hafif-orta düzeyde vaskülit bulguları izlenmektedir (60). Behçet hastalığına özgü oral lezyonlar diğer aftöz stomatitlerden görünüm ve yerleşim açısından ayırt edilemese de, genellikle daha fazla sayıda ve daha ağrılıdır (61). Ayrıca, tekrarlayan aftöz stomatite sahip bireylerin yaklaşık yarısı ilerleyen dönemde BH tanısı almaktadır (67).

Behçet hastalığında görülen aftöz ülserler üç çeşittir:

1. **Minor Aftlar**: En sık görülen tiptir, iz bırakmadan iyileşmektedir (61).
2. **Major Aftlar**: 0,5 cm'den büyük, 15 günden uzun süren, iz bırakan ülserlerdir ve Behçet hastalarının %10'unda görülmektedir (61).

3. **Herpetik Aftlar**: Daha çok damak, diş eti ve dilin arka kısmında yerleşmektedir (61).

2.1.5.2. Genital Ülserler

Behçet hastalığında genital lezyonlar, hastaların %57-93'ünde görülmektedir ve toplumlar arasında farklılıklar göstermektedir (14). Genital lezyonlar, oral lezyonlara göre daha nadir olmakla birlikte, daha büyük, ağrılı, düzensiz kenarlı ve iz bırakma eğilimindedirler. Aktif ülser olmasa bile genital izlerin muayene sırasında tespiti, tanısal açıdan önemlidir (15). Erkeklerde genital lezyonlar en sık skrotumda (%90) görülürken, kadınlarda en yaygın olarak labiada yerleşmiştir. Bu lezyonları genital herpes ülserlerinden ayırt etmek için viral kültür, doğrudan floresan antikor boyama veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile inceleme yapılması gerekmektedir (14).

2.1.5.3. Papulopüstüler lezyonlar

Behçet hastalığında papülopüstüler lezyonlar mukozal bulgulardan sonra en sık görülen deri tutulumudur. Bu lezyonlar erkeklerde daha sık olup, hastaların %28–96'sında tespit edilmektedir (68). Artrit ve paterji pozitifliği ile sık ilişkili olan bu lezyonlar akne vulgaris ile karıştırılabilmektedir (69).

Kadın hastalarda ise eritema nodosum benzeri lezyonlar daha yaygın izlenmekte olup prevalanslarının %15–78 arasında değiştiği bildirilmektedir (18). Genellikle femoral bölgede yerleşen bu lezyonlar, klasik eritema nodosumdan farklı olarak histopatolojik açıdan belirgin vaskülit bulguları göstermekte ve bu nedenle "eritema nodosum benzeri" olarak tanımlanmaktadır (70, 71).

2.1.5.4. Tromboflebit

Behçet hastalığı seyri sırasında tromboflebit insidansının çeşitli toplumlarda %7 ile %60 arasında değiştiği bildirilmiştir. En fazla etkilenen sistem venöz sistemdir (%88) ve en yaygın hastalık tromboflebit (%47,3) olarak görülmektedir. Bu durum özellikle erkeklerde yaygındır ve en sık etkilenen damar vena saphena magna'dır. Tromboflebit, klinik olarak eritema nodosum ile karıştırılabileceğinden, ayırıcı tanı açısından ultrasonografi yardımcı olmaktadır. Büyük damar tutulumunda yüzeyel tromboflebit

daha olasıdır, ancak kadınlarda olması, oral ve genital ülserasyonların eşlik etmesi eritema nodosum olasılığını desteklemektedir (72). Subkutan venöz yapılar dışında, beyin, karaciğer ve akciğer venöz yapıları nadiren de olsa etkilenebilmektedir (73).

2.1.5.5. Derin Ven Trombozu

Behçet hastalığı, dolaşım sistemindeki neredeyse tüm damarları etkileyebilen nadir bir vaskülit hastalığıdır. Hastalık intravasküler pıhtılaşma süreçlerinde merkezi bir rol oynamaktadır. Behçet hastalığının klinik belirtileri, arteriyel tıkanıklıklardan damar genişlemesine, yüzeyel tromboflebitten inferior vena kava tıkanıklığına kadar geniş bir yelpazeye yayılmaktadır. Venöz sistem, BH'de en sık etkilenen damar yapısıdır ve alt ekstremite damarları en sık tutulan bölgedir (72, 74).

2.1.5.6. Kas-iskelet sistemi tutulumu

Bahçet hastalarının yaklaşık %50'sinde eklem tutulumları görülmektedir ve bu tutulum artrit ya da artralji şeklinde kendini göstermektedir. Eklem tutulumu monoartrit veya poliartrit şeklinde ortaya çıkabilmektedir ve genellikle kalıcı eklem hasarına yol açmadan kendiliğinden iyileşmektedir (75).

2.1.5.7. Sinir Sistemi Bulguları

Behçet hastalığında MSS tutulumu %1–10 arasında bildirilmekte olup, genellikle hemipleji, periferik nöropati, kraniyal sinir felçleri ve meningoensefalit gibi bulgularla seyretmektedir. Klinik olarak davranış bozuklukları, dikkat ve bellek problemleri, motivasyon kaybı ve kişilik değişiklikleri sık gözlenmekte; bu durum frontal lob disfonksiyonu ile ilişkilendirilmektedir. Ek olarak dil, hesaplama, görsel-mekansal yetiler ve problem çözme genellikle korunmuştur (76). Hastalık genellikle ataklar ve iyileşmelerle ilerlemekte, atak sıklığı arttıkça kalıcı nörolojik sekellerin riski artmaktadır (76).

Nöro-Behçet olgularının çoğunda (%75) subakut meningoensefalit ile parankimal tutulum izlenmekte; ayrıca beyin sapı lezyonları, kraniyal/periferik sinir disfonksiyonları ve piramidal semptomlar görülebilmektedir. Nörolojik

komplikasyonlar, hastalığın kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilmektedir (76, 77).

2.1.5.8. Kardiyopulmoner sistem tutulumu

Behçet hastalığında damar tutulumu özellikle genç erkek hastalarda sık görülmekte olup hem arteriyel hem de venöz sistemleri etkileyebilmektedir. En sık alt ekstremite venleri tutulmakta, yüzeyel tromboflebit ve büyük ven trombozları gözlenmektedir. Arteriyel tutulum daha nadir olmakla birlikte büyük damarları etkileyen anevrizmalar ve tıkanıklıklar gelişebilmektedir. Kardiyak tutulum oldukça nadir görülmekte olup, kapak hastalıkları, miyokardit, arterit ve aritmiler gibi çeşitli formlarda bildirilmektedir (78). Pulmoner BH prevalansı %1-18 arasındadır ve en sık ölüm nedenleri arasındadır (79, 80).

2.1.5.9. Gastrointestinal Sistemi Tutulumu

Behçet hastalığında gastrointestinal sistem tutulumu "İntestinal BH" veya "Entero-Behçet" olarak adlandırılmakta ve dudaklardan anüse kadar tüm sindirim sistemini etkileyebilmektedir. En sık tutulan bölgeler ileoçekal bölge ve kolondur. Klinik olarak özefagus, mide, duodenum, jejunum ve ileumda ülserlerle; kolonda ise hemorajik ülserasyonlarla seyretmektedir (81). Karaciğer tutulumu ise en sık Budd-Chiari sendromu şeklinde ortaya çıkmaktadır (82). Gastrointestinal tutulum sıklığı coğrafi olarak değişmekte olup, Türkiye'de %2,8, İngiltere'de %38–52, Japonya'da ise %60 olarak bildirilmiştir (83).

2.1.5.10. Genitoüriner sistem tutulumu

Kardiyak tutulum gibi, genitoüriner sistem tutulumu da BH'de nadirdir. En sık görülen tutulum tipleri, klinik olarak önemli kabul edilmeyen hematüri ve proteinüridir. Ayrıca, BH hastalarının %5-10'unda epididimit görülebilmektedir (67).

2.1.5.11. Oküler Tutulum

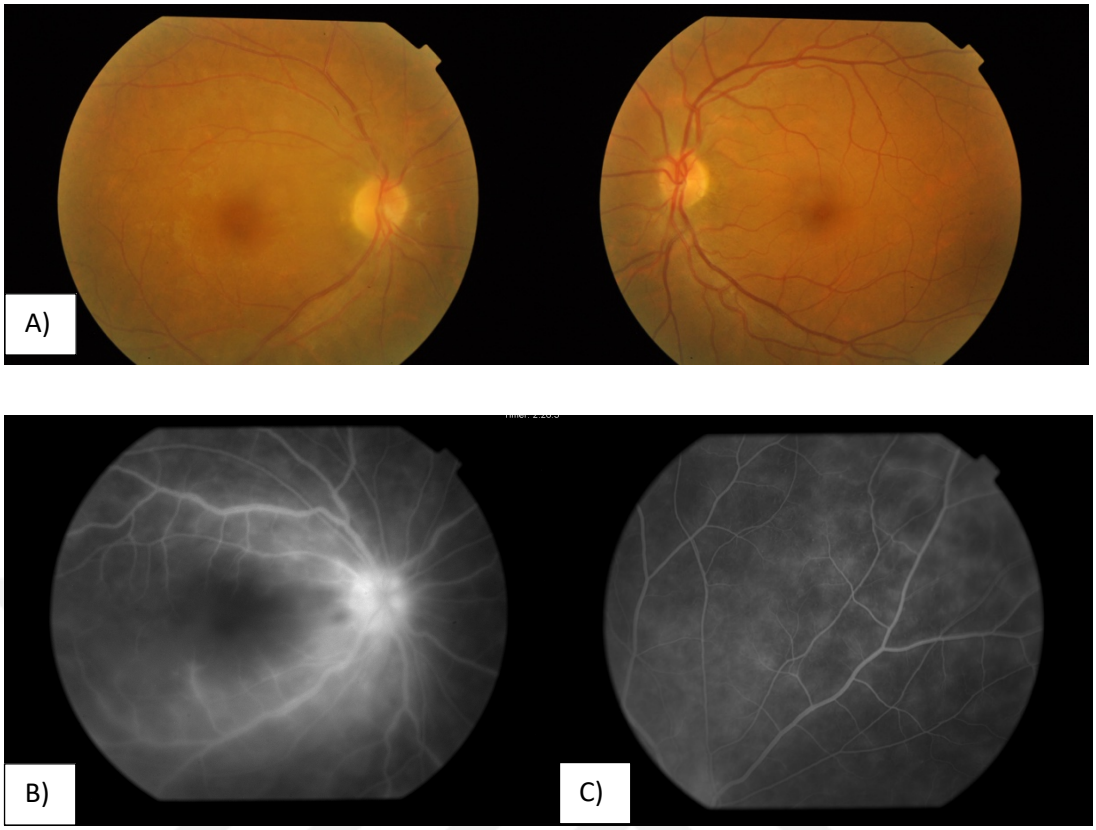
Behçet hastalığı tüm üvea sistemini etkileyebilmekte; genellikle bilateral, nongranülomatöz panüveit şeklinde seyretmektedir. En sık semptomlar ani başlayan kızarıklık, ağrı, ışık hassasiyeti ve görme kaybıdır. Posterior üveit, BH'de en sık

gözlenen bulgudur; anterior üveit, vitreus kanaması ve optik nörit gibi bulgular da görülebilmektedir (84). Hastaların yaklaşık %25'inde ciddi görme kaybı gelişmekte, bu durum sıklıkla retina ve optik sinir tutulumu ile ilişkilendirilmektedir (84).

Göz tutulumu, Behçet hastalarının %29–80'inde izlenmekte ve sıklıkla oral ülserlerden sonra ortaya çıkmaktadır; ancak %10–20 olguda ilk bulgu olabilmektedir. Özellikle genç erkeklerde, göz tutulumları daha sık ve şiddetli olabilmektedir. Sık ataklar optik atrofi, retina skarı, katarakt, sekonder glokom gibi kalıcı hasarlara neden olabilmektedir (84-88).

2.2. Behçet Üveitinde Yardımcı Tanı Yöntemleri

Renkli fundus fotoğrafı vitreus bulanıklığı ve inflamatuar bulguların zaman içindeki değişimini izlemeye olanak tanımaktadır (88). Fundus floresein anjiyografi (FFA), vaskülitin tespiti, hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde en güvenilir yöntem olup, klinik remisyona ulaşmış hastalarda dahi eğrelti otu benzeri kapiller vaskülit deseni sessiz inflamasyonun göstergesi olabilmektedir (**Şekil 1**) (86, 89). Optik koherens tomografi (OKT), retina ve koroid yapılarını ayrıntılı şekilde gösteren non-invaziv bir yöntem olarak BH'de tanı ve takipte yaygın olarak kullanılmaktadır. Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) ve indosiyanin yeşili anjiyografisi (İSYA) Behçet hastalarında yardımcı görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilmektedir (90-92).



Şekil 1. Kliniğimizde takipli bir Behçet hastasında gözlenen retinal vaskülit bulguları. A) Sağ göze ait fundus fotoğrafında vitreus bulanıklığı izlenmektedir. Sol göz fundusunda belirgin bir patoloji saptanmamaktadır. B) Sağ göze ait fundus floresein anjiyografisinde optik diskte boyanma ve retinal damarlar boyunca vasküler sızıntı izlenmektedir. C) Sol göze ait fundus floresein anjiyografisinde ise eğrelti otu benzeri yaygın kapiller sızıntı dikkati çekmektedir.

2.3. Behçet Üvetinin Tedavisi

Behçet üveitinin tedavisinde temel hedef atakların sıklığını ve şiddetini azaltarak komplikasyonları önlemektir. Tedavide topikal ajanlar, kortikosteroidler (KS), konvansiyonel immünsüpresif ilaçlar ve biyolojik ajanlar kullanılmaktadır (93). Kortikosteroidler tek başına yeterli olmadığından genellikle immünsüpresiflerle kombine edilmektedir; dirençli olgularda lokal uygulamalar tercih edilebilmektedir (93). Antimetabolitler, T hücre inhibitörleri ve alkilleyici ajanlar yaygın kullanılan immünsüpresif gruplardır; ancak ciddi yan etkiler nedeniyle yakın izlem

gerektirmektedir. Konvansiyonel tedaviye dirençli veya şiddetli olgularda, Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) kılavuzlarına göre infliksimab (IFX), adalimumab (ADA) ve interferon-alfa (IFN-α)-2a gibi biyolojik ajanlar ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir (94-96). Çeliker ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada, konvansiyonel immünsupresif tedaviye dirençli BÜ hastalarında bir tedavi algoritması tanımlanmıştır. Bu algoritmaya göre, IFN-α konvansiyonel immünsupresif tedavilerden sonra ikinci basamak olarak tercih edilmekte, IFN-α tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda ise anti-TNF ajanlara geçilmektedir (97).

2.4. Mikrobiyota

İnsan gastrointestinal sistemi, konak organizma, çevresel faktörler ve vücuttaki antijenler arasında en geniş temas yüzeylerinden biri olup, toplamda 250-400 m^2 büyüklüğünde bir alanı kaplamaktadır. Ortalama bir insan ömrü boyunca, bağırsak bütünlüğü için potansiyel tehdit oluşturan 60 tondan fazla gıda ve çok sayıda bakteri gastrointestinal sistemden geçmektedir (98). Bu sistemde yerleşik olarak bulunan bakteri, arkea ve ökaryot topluluğu "bağırsak mikrobiyotası" olarak adlandırılmıştır ve binlerce yıl içinde konak organizmayla karmaşık, karşılıklı fayda sağlayan bir ilişki geliştirmiştir (99, 100). Gastrointestinal sistemdeki bakteri sayısının 10^{14}'ü aştığı düşünülmektedir; bu da insan hücrelerinin yaklaşık on katı kadar bakteri hücresine ve insan genomunun yüz katı kadar genetik materyale (mikrobiyom) sahip olduğu anlamına gelmektedir. Güncel çalışmalar insan ve bakteri hücrelerinin oranının 1:1'e daha yakın olduğunu ortaya koymaktadır (99, 101, 102). Vücutta bulunan yüksek bakteri hücresi sayısı nedeniyle, konak organizma ve mikrobiyotasının bir arada "süperorganizma" olarak anıldığı belirtilmektedir (101).

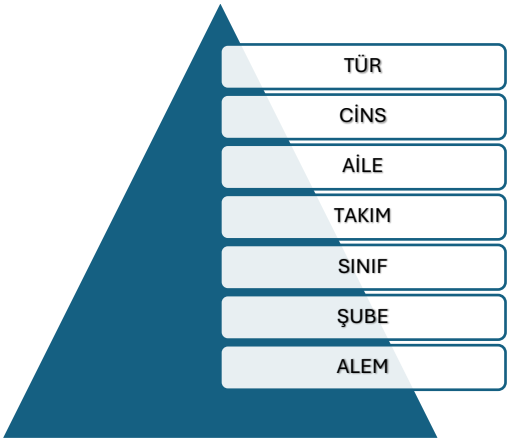
Bağırsak mikrobiyotası, konağa çeşitli şekillerde fayda sağlamaktadır; bağırsak bütünlüğünü desteklemek ve bağırsak epitelinin yapısını şekillendirmek, enerji üretimine katkıda bulunmak, zararlı patojenlere karşı koruma sağlamak ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesine yardımcı olmak bu işlevler arasındadır (103-106). Bununla birlikte, mikrobiyal dengenin bozulması ya da disbiyoz, bu işlevlerin aksamasına neden olabilmektedir. Giderek daha gelişmiş tekniklerin kullanılmasıyla,

mikrobiyotanın hem bağırsak hem de bağırsak dışı hastalıklardaki rolü daha net bir şekilde ortaya konmaktadır (107, 108).

Mikrobiyota araştırmaları sonucunda, insan bağırsak mikrobiyotasının oldukça karmaşık ve dinamik bir yapıda olduğu görülmüş; bu yapının bireyler arasında anlamlı farklılıklar gösterdiği anlaşılmıştır. Söz konusu farklılıkların başta diyet, coğrafi konum ve yaşam tarzı olmak üzere çeşitli çevresel ve bireysel faktörlerden etkilendiği ifade edilmiştir. Bu doğrultuda, mikrobiyota bileşenlerinin bir kısmının bireyler arasında ortak ve kalıcı nitelikte olduğu, bir kısmının ise çevresel değişkenlik gösterdiği anlaşılmaktadır. Tüm bu bilgiler doğrultusunda, "çekirdek mikrobiyota" ve "değişken mikrobiyota" kavramları literatüre kazandırılmıştır (5).

Mikrobiyal taksonomi, mikroorganizmaların filogenetik ilişkilerini esas alarak sınıflandırılmasını amaçlayan bir bilim dalı olup, canlıların sistematik olarak tanımlanmasını ve karşılaştırılmasını sağlar (5). Bu sınıflandırma; en geniş düzey olan âlem (domain) ile başlayıp sırasıyla filum, sınıf, takım, familya, cins ve tür basamaklarına kadar ilerleyen hiyerarşik bir yapıya sahiptir (101) (**Şekil 2**). Örneğin, bağırsak mikrobiyotasında yaygın olarak bulunan *Bacteroides fragilis*, sırasıyla Bacteria âlemi, Bacteroidota filumu, Bacteroidia sınıfı, Bacteroidales takımı, Bacteroidaceae familyası, Bacteroides cinsi ve fragilis türü içinde yer alır. Modern mikrobiyoloji çalışmalarında bu sınıflandırma genellikle 16S rRNA gen dizilimi gibi moleküler yöntemlerle yapılmakta olup, mikrobiyota kompozisyonunun tanımlanmasında ve çeşitli hastalıklarla ilişkili mikrobiyal farklılıkların belirlenmesinde temel bir yaklaşım sunmaktadır (101, 109).

İnsan Mikrobiyom Projesi, sağlıklı bireylerde hangi bakteri türlerinin bulunması gerektiğini belirlemek amacıyla bağırsak florasını sekanslamıştır. Bu bakterilerin türleri ve çeşitliliği, PCR ve 16S ribozomal RNA (rRNA) sekanslama yöntemleriyle tespit edilmektedir. Ayrıca dışkı testleri, ileri moleküler genetik analizlerle desteklenmektedir (105).



Şekil 2. Taksonomik sınıflandırma şeması

2.4.1. Bağırsak Mikrobiyotasının İşlevleri

Bağırsak mikrobiyotası, konak organizmayla karşılıklı fayda sağlayan bir ilişki içinde olup, çeşitli hayati işlevleri yerine getirmektedir. Mukus özelliklerini ve yenilenme sürecini düzenleyerek bağırsak epitel bariyerinin yapısal bütünlüğünü desteklemektedir; bunun yanı sıra bağırsak mikrovaskülatürünün gelişimini, hücre yenilenmesini ve yara iyileşme süreçlerini olumlu yönde etkilemektedir (110). Bağırsak bakterileri, müsin glikozilasyonunu değiştirme yeteneğine sahiptir ve mikrobiyal hücre duvarında bulunan peptidoglikan aracılığıyla toll benzeri reseptör 2 (TLR2) sinyallerini aktive ederek sıkı bağlantıların korunmasına katkıda bulunmaktadır (111).

Bağırsak mikrobiyotası, bağışıklık sisteminin gelişimi açısından kritik bir rol oynamaktadır. Bağırsak bakterileri, bağırsak lenfoid dokularında T hücreleri ile grup 3 doğal lenfoid hücrelerin gelişimini teşvik etmekte, B hücrelerini IgA üretimi için aktive etmekte ve enfeksiyonlara karşı lamina propriadaki makrofajların düzenlenmesine katkı sağlamaktadır (111). Bununla birlikte, mikrobiyota; yapısal bileşenleri ve metabolitleri aracılığıyla antimikrobiyal koruma sağlamaktadır. Bu süreç, zararlı bakterilerin çoğalmasını engelleyen lokal immünoglobulinler ile antimikrobiyal proteinlerin üretimi yoluyla desteklenmektedir (112).

Dikkat çekici bir diğer nokta, bağırsak mikrobiyotasının kompleks karbonhidratları fermente edebilme kapasitesine sahip olması ve konak organizma için önemli olan KZYA gibi metabolitleri üretebilmesidir (113). Ayrıca, lipit hidrolizini desteklemekte, lipojenik enzimleri baskılamakta ve bakteriyosinler (antimikrobiyal peptitler) ile küçük sinyal moleküllerinin sentezini gerçekleştirerek lipit ve protein metabolizmasını da etkilemektedir. Bununla birlikte, bağırsak mikroorganizmaları; biyotin, nikotinik asit, pantotenik asit, piridoksin ve tiamin gibi çeşitli B vitaminleri ile K vitamini sentezinde de önemli bir rol oynamaktadır (112).

2.4.1.1. Bağırsak mikrobiyotası tarafından diyet bileşenlerinin metabolizması

Bağırsak mikrobiyotası, işlevleriyle bağlantılı geniş bir metabolik kapasiteye sahiptir. Özellikle bağırsak mikroorganizmaları, konak metabolizmasını ve sağlığını etkileyebilecek çok çeşitli mikrobiyal metabolitler üretmek için alınan besinlerin kullanılmasını sağlayan birçok enzime sahiptir. Çeşitli bağırsak bakterilerinin diyet liflerini KZYA'lara (asetat, bütirat ve propiyonat) metabolize ettiği ve konak metabolizması üzerinde farklı etkiler gösterdiği gösterilmiştir (114). Asetat ve propiyonat kan dolaşımı yoluyla çeşitli organlara ulaşabilmekte ve lipogenez ve glukoneogenez için substrat görevi görmektedir. Bütirat, kolon epiteli için önemli bir enerji kaynağıdır ve burada proliferasyonu, farklılaşmayı etkileyebilmektedir ve anti-inflamatuar etkiler gösterebilmektedir (115).

Kolondaki amino asitlerin bağırsak mikrobiyotası tarafından katabolizması sonucunda amonyak, biyojenik aminler (monoaminler ve poliaminler), trimetilamin (TMA) ve trimetilamin N-oksit (TMAO) gibi metabolitler oluşmakta; bu bileşiklerin üretiminin metabolik hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (114). Diyetle alınan aromatik amino asitlerden biri olan triptofan, bağırsak mikroorganizmaları tarafından indollere dönüştürülmekte ve bu indoller inflamasyon, lipid metabolizması ile bağırsak bariyeri geçirgenliği üzerinde olumlu etkiler göstermekte; ayrıca aril hidrokarbon reseptörü (AhR) ve pregnan X reseptörünü (PXR) aktive etmektedir (116). Öte yandan, tirozin ve histidinin bağırsak mikrobiyotası tarafından katabolize edilmesi sonucunda sırasıyla p-kresol ve imidazol oluşmakta ve bu bileşiklerin metabolik hastalıkların gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (116). Ayrıca, izobütirat, valerat ve izovalerat gibi dallı zincirli KZYA'lar, ilgili dallı amino asitlerden

(yani lösin, valin ve izolösin) üretilmektedir ve KZYA'nınkilere benzer aktivitelere sahiptir (116).

Mikrobiyotanın ayrıca, meyve, sebze, kakao, çay ve şarap gibi gıdalarda bol miktarda bulunan ve insan sağlığı üzerinde çok sayıda faydalı etkisi bulunan doğal bileşikler olan diyet polifenollerinin metabolizmasında da rol oynaması dikkat çekici bir bulgudur (117). Polifenollerin büyük bir kısmı kolona bozulmadan ulaşmakta ve burada bağırsak mikrobiyotası tarafından metabolize edilerek küçük fenolik asitlere dönüştürülmektedir. İlginç bir şekilde, bu biyoaktif metabolitler kolonda etkin biçimde emilmekte ve polifenollerin sağlığa olan yararlı etkilerine büyük ölçüde katkıda bulunmaktadır. Aslında, oral yolla alınan polifenollerin biyoaktivitesi, bağırsak mikrobiyotası tarafından spesifik bileşiklere dönüştürülmelerine doğrudan bağlıdır (118).

Genel olarak, mevcut çalışmalar gıdaların bağırsak bakterileri tarafından biyotransformasyonunun, insan fizyolojisini hem olumlu hem de olumsuz yönde etkileyebilecek çok sayıda metabolit ürettiğini ortaya koymaktadır. Özellikle, gastrointestinal mikrobiyotanın birçok biyoaktif bileşik üretme kapasitesi, son yıllarda en çok ilgi çeken konulardan biri hâline gelmiştir ve bu alandaki çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Gıda kaynaklı metabolitlerin konak metabolizmasına katkısının daha iyi anlaşılması, insan sağlığını iyileştirmeye yönelik diyete dayalı terapötik müdahalelerin geliştirilmesinde önemli bir potansiyel sunmaktadır (118).

2.4.1.2. Diyet bileşenlerinin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri

Bağırsak mikrobiyotası gibi, diyetle alınan kimyasal bileşenler de mikrobiyomun işlevselliği üzerinde belirleyici bir rol oynayabilmektedir. Bu nedenle, diyet bileşenleri ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki etkileşimler giderek daha fazla araştırma konusu haline gelmiştir, zira bu etkileşimlerin insan sağlığı üzerindeki etkileri kritik öneme sahiptir (119).

Karbonhidratların bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri, karbonhidrat türüne bağlı olarak farklılık göstermektedir. Sindirilebilir karbonhidratlar, özellikle monosakkarit ve disakkaritler, fırsatçı patojenlerin çoğalmasını teşvik ederken, KZYA

üreten türlerin azalması ile ilişkilendirilmiştir (120). Öte yandan, mikrobiyotanın erişebildiği karbonhidratlar (MAK) olarak da bilinen sindirilemeyen kompleks karbonhidratlar, bağırsak bakterileri tarafından fermente edilerek KZYA üretimini artırmakta ve genel olarak bağırsak sağlığına olumlu katkıda bulunmaktadır (120). Bu tür kompleks karbonhidratlar arasında dirençli nişasta, oligosakkaritler ve özellikle diyet lifleri yer almakta olup, bağırsakta *Bifidobacterium, Lactobacillus, Akkermansia, Fecalibacterium, Roseburia, Bacteroides, Prevotella, Clostridium ve Ruminococcus* gibi sağlığa yararlı bakterilerin gelişimini desteklediği gösterilmiştir (121). Özellikle prebiyotik özelliklere sahip frukto-oligosakkaritler ve galakto-oligosakkaritler gibi bazı MAK türleri, konak organizma tarafından seçici olarak kullanılan ve sağlık açısından fayda sağlayan substratlar olarak tanımlanmaktadır (122). Yapılan kapsamlı bir sistematik inceleme ve meta-analiz, 2099 katılımcıyı içeren 64 çalışmanın sonuçlarını değerlendirerek, inülin, frukto-oligosakkaritler ve galakto-oligosakkaritler gibi prebiyotiklerin *Bifidobacterium ve Lactobacillus* türlerinin bolluğunu artırdığını ve bu durumun konağın genel sağlığı üzerinde olumlu etkiler yarattığını ortaya koymuştur (123). Prebiyotiklerin diyetle alınmasının insan sağlığını iyileştirme potansiyeli göz önüne alındığında, bu bulguların beslenme stratejileri bağlamında dikkate alınması gerekmektedir.

Diyet proteinlerinin kalitesi de bağırsak mikrobiyotası üzerinde önemli ve çok yönlü etkiler oluşturmaktadır. Genel olarak, protein tüketimi mikrobiyal çeşitliliği artırırken, protein kaynağı (hayvansal veya bitkisel) mikrobiyota bileşimini farklı şekillerde etkileyebilmektedir. Örneğin, hayvansal protein açısından zengin bir diyetle beslenen farelerde *Enterococcus, Streptococcus ve Peptostreptococcus* gibi, gastrointestinal rahatsızlıklarla ilişkilendirilen bakterilerin nispi bolluğunun arttığı gözlemlenmiştir (124). Buna karşılık, hayvansal proteinin fermantasyonu *Bifidobacterium* bolluğunda ve KZYA sentezinde azalmaya neden olmuştur. Öte yandan, bitkisel protein bazlı diyetlerle beslenen farelerde ise Bifidobacteriaceae ve Desulfovibrionaceae familyalarına ait bakterilerin zenginleştiği, ayrıca Lactobacillaceae, Lachnospiraceae ve Erysipelotrichaceae'nin bolluğunun artarak KZYA üretiminin teşvik edildiği tespit edilmiştir (124).

Diyetle alınan yağların türü de bağırsak mikrobiyotasının bileşimini şekillendiren bir diğer önemli faktördür. Yağ asitleri, kimyasal yapılarındaki çift bağların varlığına bağlı olarak doymuş ve doymamış olarak sınıflandırılmaktadır. Doymuş yağlar ağırlıklı olarak hayvansal kaynaklı besinlerde bulunurken, bitkisel kaynaklı yağlar doymamış yağ asitleri içermekte olup, özellikle omega-3 (linolenik asit) ve omega-6 (linoleik asit) yağ asitleri açısından zengindir. Abulizi ve ark.'nın gerçekleştirdiği bir çalışmada, süt yağı (doymuş yağ bakımından zengin), mısır yağı (çoklu doymamış yağ asitleri bakımından zengin) ve zeytinyağı (tekli doymamış yağ asitleri bakımından zengin) içeren diyetlerin bağırsak mikrobiyotasında farklı değişimlere yol açtığı belirlenmiştir. Özellikle yağ türlerinin, mikrobiyal çeşitliliği ve mikrobiyomun öngörülen işlevlerini etkilediği sonucuna varılmıştır (125).

Makro besin ögelerinin yanı sıra, mikro besinlerin de bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri önemli bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır. Yang ve ark., vitamin, mineral ve eser elementlerin eksikliği veya takviyesinin bağırsak mikrobiyotasındaki değişimler üzerindeki etkilerine dair mevcut literatürü özetlemiştir. Örneğin, A ve E vitamini takviyesinin, sağlık açısından faydalı *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinin bağırsak mikrobiyotasındaki bolluğunu değiştirdiğini bildirmiştir (121). Yakın zamanda yapılan bir araştırmada, sağlıklı bireylere D vitamini takviyesi uygulanmasının, *Bacteroides* ve *Parabacteroides* gibi faydalı bakterilerin nispi bolluğunu artırdığı saptanmıştır (126). Öte yandan, yüksek miktarda demir içeren diyetlerin, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinin bolluğunun azalmasıyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (127). Bununla birlikte, mikro besinlerin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkilerine ilişkin mevcut klinik veriler makro besinlere kıyasla daha sınırlı olup, çoğu zaman belirsizlik içermektedir.

Beslenme bileşenleri arasında yer alan polifenoller de bağırsak mikrobiyotasını şekillendiren önemli organik bileşikler arasında yer almaktadır. Polifenoller, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu ve metabolik aktivitelerini, prebiyotikler ile benzer şekilde modüle ederek yararlı bakterilerin çoğalmasını destekleyebilmekte veya potansiyel olarak zararlı mikroorganizmaların yayılımını sınırlandırabilmektedir (128). Ma ve Chen'in gerçekleştirdiği bir sistematik inceleme ve meta-analiz, elma, şarap, çay, çilek ve diğer meyve-sebzeler gibi besinlerde doğal olarak bulunan

polifenollerin, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi yararlı bakteri türlerinin bolluğunu artırırken, *Clostridium perfringens* gibi patojenik bakterilerin miktarını azalttığını göstermiştir (129).

Genel olarak, mevcut bilimsel veriler, diyetin bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve fonksiyonlarını şekillendirmede kritik bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bu etkileşimler, insan sağlığı ve hastalık süreçleri açısından önemli biyolojik sonuçlar doğurmakta olup, mikrobiyom temelli beslenme yaklaşımlarının geliştirilmesi için önemli bir temel oluşturmaktadır.

2.5. Behçet Hastalarında Bağırsak Mikrobiyotası

Metabolik bir organ olarak kabul edilen bağırsak mikrobiyotası, konak metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar ve insan sağlığının ve vücut dengesinin korunmasında hayati bir faktördür. Kısa zincirli yağ asitleri, mukozal bağışıklık sistemini düzenleyebilen bağırsak mikrobiyotası anti-enflamatuar aktivitesinin aşağı akış aracılarıdır (130, 131). Bu metabolitlerin sinerjik etkileri, bağışıklık homeostazını ve konakçı bağışıklık sistemi işlevini sürdürmenin temelidir (132). Bağırsak mikrobiyotası dengesizliği pro-enflamatuar tepkilere yol açabilmekte ve bağırsak mikrobiyotası bileşimindeki değişiklikler sistemik lupus eritematozus, sedef hastalığı ve romatoid artrit gibi birçok insan enflamatuar otoimmün hastalığının ilerlemesini düzenlemektedir (133, 134). Behçet hastalarında Th1 hücreleri, Th17 hücreleri ve Treg'lerin anormal aktiviteleri gözlenmiştir ve bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve metabolizmasındaki değişiklikler, Th17 hücreleri ve Treg'ler arasındaki dengesizlik yoluyla BH'deki immün anormalliklerde rol oynamaktadır (109, 135, 136). Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler BH ile yakından ilişkilidir.

İtalya'dan bir araştırma ekibi, 22 Behçet hastasının ve eşleşen 16 sağlıklı kontrolün dışkılarındaki toplam bakteri DNA'sını analiz etmiştir. İlk kez, Behçet hastalarında bütirik asit üretiminde önemli bir azalma ile birlikte bağırsak mikrobiyotasında kendine özgü bir disbiyoz olduğu bildirilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasındaki *Roseburia* ve *Subdoligranulum* da önemli ölçüde tükenmiştir. Bütirik asit, bağırsak epitel bariyerinin bütünlüğünü koruyabilen ve Treg farklılaşmasını indükleyerek bağışıklık düzenlemesini ve mukozal bağışıklık yanıtını

etkileyebilen KZYA'ların faydalı bir metabolitidir. Bağırsak bütiratı ayrıca lokal pro-enflamatuar sitokinleri de inhibe edebilmektedir. Bütirik asit seviyesinin azalması bağırsak epitel bariyeri işlev bozukluğuna yol açmaktadır, çeşitli enflamatuar bileşenlerin ekspresyonunu teşvik etmektedir ve anormal bir immün yanıtı teşvik edebilecek Treg seviyesini azaltmaktadır (130).

Japon popülasyonunda gerçekleştirilen bir çalışmada, BH olan bireylerde Clostridia türlerinin göreceli bolluğunun azaldığı tespit edilmiştir. Kısa zincirli yağ asitleri üreten bakterileri de içeren Clostridia bolluğundaki bu azalma, KZYA konsantrasyonunun düşmesine neden olarak BH'li bireylerde bağışıklık fonksiyonlarında düzensizlik meydana getirmiştir. Ayrıca, KZYA üreten *Megalomonas* ve *Vibrio butyricum* türlerinin de azaldığı belirlenmiş ve bu durumun bağırsakta KZYA düzeylerinin tükenmesine yol açabileceği öne sürülmüştür. Elde edilen veriler, BH'deki gastrointestinal mikrobiyota bozukluklarının, nükleik asit ve yağ asidi sentez yollarında değişikliklere yol açtığını; mikrobiyal bileşim ve işlevdeki bu değişimlere, bağırsak immünoreaktif hücreleri ile bağırsak mikroorganizmaları arasında meydana gelen olumsuz moleküler etkileşimlerin eşlik edebileceğini ortaya koymaktadır (131).

Hollanda'da yürütülen bir kohort çalışmasında ise, BH'li bireylerde Barnesiellaceae ve Lachnospiraceae bolluğunun azaldığı rapor edilmiştir. Barnesiellaceae'nin, BH'nin önemli proinflamatuar sitokinlerinden biri olan TNF-α düzeyini azaltarak koruyucu antiinflamatuar etkiler gösterebildiği bildirilmektedir. Öte yandan, bütirik asit üretimindeki azalmanın Lachnospiraceae bolluğunu düşürerek T hücresi farklılaşmasını etkileyebileceği ve bu durumun BH'de inflamatuar süreci tetikleyebileceği öne sürülmektedir. Gastrointestinal mikrobiyota, BH'nin patogenezine esas olarak Treg hücreleri ve Th17/Treg dengesini etkileyerek katkı sağlamaktadır; ancak bazı bakterilerin bu sürece alternatif mekanizmalar yoluyla da dahil olabileceği bildirilmektedir (137).

Bir raporda, BH olan bireylerin dışkı örneklerinde *Eggerthella lenta*, *Acidaminococcus* türleri, *Lactobacillus mucosae*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* ve tükürük kaynaklı *Lactobacillus* türlerinin göreceli bolluğunun anlamlı düzeyde artış gösterdiği öne sürülmüştür (131). Başka bir

çalışmada ise, Behçet hastalarında cins düzeyinde *Eggerthella*'nın anlamlı düzeyde arttığı, buna karşılık *Megamonas* ve *Prevotella*'nın göreceli bolluğunun azaldığı bildirilmiştir. Bu bakterilerin sistemik inflamasyonu indükleyici etkileriyle ilişkili oldukları ifade edilmiş ve özellikle *Lactobacillus*'un BH mikrobiyotasında dikkate değer bir rol oynadığı belirtilmiştir (138).

Araştırmacılar, IgA ile kaplanan *Bifidobacterium*, *Dorea* ve *Ruminococcus* türlerindeki artışı ortaya koymak amacıyla IgA dizileme analizini kullanmışlardır. Bu durum, söz konusu mikroorganizmaların BH'de patojenik simbiyotik bakteriler olabileceğini ve özgül immünostimülatör yanıtları tetikleyerek antiinflamatuar türlerin korunması ile patojenik simbiyotik bakterilerin nötralizasyonuna katkıda bulunduğunu göstermektedir. Behçet hastalarında IgA ile kaplanan *Bifidobacterium* ve "brominated rumen cocci" gruplarının, bakterilerin bağırsak mukozasına daha etkin şekilde tutunmasını sağladığı ve konakta proinflamatuar sinyalleri inhibe ederek sürdürülebilir bir mikrobiyal dengeyi desteklediği ileri sürülmektedir (137).

Çin'de yürütülen bir araştırmada, aktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin dışkı ve tükürük örnekleri analiz edilmiş ve Behçet hastalarında çeşitli fırsatçı patojenlerin zenginleştiği, buna karşın sağlıklı bireylerde metanojenler ile bütirat üreten bakterilerin daha fazla bulunduğu saptanmıştır. Koşullu patojenik bakterilerin aşırı çoğalması, bağırsak mikrobiyotasının dengesini bozarak bütirat üreten bakterilerin ve metanojenlerin azalmasına neden olabilmekte; bu dengesizlik bağırsak epitel bariyerinin bütünlüğünü zayıflatarak mikrobiyal ürünler olan mikrop ilişkili moleküler patern/patojen ilişkili moleküler patern (MAMP/PAMP), peptidoglikan ve lipopolisakkaritlerin (PGN, LPS) epitele geçişini kolaylaştırabilmektedir. Bu süreç, örüntü tanıma reseptörleri olan TLR2 ve TLR4'ün aşırı ekspresyonunu indükleyerek BH'de gözlenen sistemik vaskülit dahil olmak üzere çeşitli inflamatuar yanıtların ortaya çıkmasına yol açabilmektedir (135).

Başka bir çalışmada, BH olan bireylerde TLR4 promotor bölgesinin hipometilasyonuna ve TLR4 ekspresyonunda artışa rastlanmıştır. Bu bulgular, gastrointestinal mikrobiyota ile epigenetik faktörler arasında ortak bir patojenik yol bulunabileceğini düşündürmektedir (139). Ayrıca, BH'nin mikrobiyal kökenli olup olmadığını araştırmak amacıyla, aktif Behçet hastalarından elde edilen karışık dışkı

örnekleri deneysel otoimmün üveit (EAU) modeli farelere nakledilmiş ve bunun sonucunda göz içi inflamasyonun arttığı; retina, koroid ve vitreus boyunca yaygın inflamatuar hücre infiltrasyonunun oluştuğu, ayrıca IL-17 ve interferon gama (IFN-γ) başta olmak üzere çeşitli inflamatuar sitokinlerin üretiminin arttığı gözlemlenmiştir (135). Bu bulgular, gastrointestinal mikrobiyota dengesizliğinin BH'nin patogenezinde rol oynayabileceğini doğrulamaktadır. Özellikle KZYA düzeyindeki azalmanın, BH'ye özgü mikrobiyal flora dengesizliğinde belirgin bir etkisi olabileceği görülmektedir.

Son dönemde yapılan çalışmalar, dışkı mikrobiyota transplantasyonunun (FMT), tedavi sürecinde bütirat üreten bakterilerin artışını teşvik edebileceğini bildirmiştir. Bu kapsamda, normal glukoz toleransına sahip bireylerden alınan dışkı örnekleri, tip 2 diyabetik farelere nakledilmiş ve FMT uygulaması sonrasında diyabetik farelerde KZYA seviyelerinde artış gözlemlenmiştir. On haftalık tedavi sonrasında bütirat düzeyinin anlamlı ölçüde yükseldiği belirtilmiştir. Bu etkinin, diyabetik farelerde bağırsak mikrobiyota çeşitliliğini artırarak farklı mikroorganizma türlerini etkileyebileceği ve KZYA üreten bakterilerin çoğalmasını sağlayarak dışkıdaki KZYA içeriğini artırabileceği, dolayısıyla işlevsiz glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyebileceği tahmin edilmektedir (140). Bu nedenle, Behçet hastalarında bağırsak mikrobiyotasının ve FMT'nin derinlemesine incelenmesi, hastalığın tedavisine yönelik yeni yaklaşımlar ve terapötik stratejiler geliştirilmesine katkı sağlayabilmektedir.

Buna ek olarak, yapılan bir çalışmada Behçet hastalarının özgün flora bozukluklarına sahip olduğu ortaya konmuştur. Doğuştan gelen ve otoinflamatuar özellikler açısından benzerlik gösteren BH, Ailesel Akdeniz Ateşi ve Crohn hastalığı arasında karşılaştırmalı bir bağırsak mikrobiyotası analizi gerçekleştirilmiş; bu analizde *Succinivibrio* ve *Mitsuokella* cinslerinin BH'ye özgü bakteriler olabileceği öne sürülmüştür (141). Bu nedenle, bağırsak mikrobiyota çalışması, BH'nin diğer enflamatuar hastalıklardan ayırıcı tanısı için de yeni bir yön sağlayabilmektedir.

Bağırsak mikrobiyotası, esas olarak T hücrelerinin farklılaşmasını düzenleyerek bağışıklık yanıtında önemli bir rol oynamaktadır. Gastrointestinal mikrobiyotadaki bakteri sayısı ve türlerindeki değişiklikler, bağışıklık sisteminde

anormalliklere ve çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasına yol açabilmektedir. Özellikle *Clostridium* türlerinin göreceli bolluğundaki azalma, bütirik asit gibi KZYA üretimini azaltarak Treg hücrelerinin farklılaşmasını engelleyebilmekte, Th17/Treg dengesini bozmakta ve BH'nin başlangıç ve ilerleyişinde rol oynayabilmektedir. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotası spesifik immünostimülatör yanıtları yönlendirerek BH patogenezine doğrudan katkı sunabilmektedir. Günümüzde bağırsak mikrobiyotası ile ilgili araştırmalar hızla artmakta olup, bu alanda yapılacak ileri düzey çalışmaların BH'nin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına önemli ölçüde katkı sağlayacağı öngörülmektedir (141).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Grubu ve Katılım Kriterleri

"Üveit öyküsü olan ve olmayan Behçet hastalarında bağırsak mikrobiyota analizi" konulu çalışmamız 1 Temmuz 2024 ile 31 Nisan 2025 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Göz Hastalıkları ve Romatoloji polikliniğinde yapılmıştır. Behçet hastalığı tanısı almış 36 hasta ve 26 sağlıklı birey dahil edilmiştir.

Çalışmaya başlamadan önce Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.06.2024 tarihli ve 09.2024.476 protokol numaralı onay alınmıştır **(Ek 1)**. Çalışmaya katılan tüm bireylere araştırmanın içeriği hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş ve her birinden çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair aydınlatılmış onam formu alınmıştır **(Ek 2)**.

Bu kesitsel, gözlemsel çalışma, 18 yaş ve üzerindeki BH tanısı almış bireyler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Tanı, Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (International Study Group for Behçet's Disease - ISGBD) kriterlerine göre konmuştur (1). Bu kriterler, tekrarlayan oral ülserlerin yanı sıra en az iki ek klinik belirti (genital ülser, deri lezyonları, oküler inflamasyon veya paterji testi pozitifliği gibi) varlığını gerektirmektedir.

Çalışma popülasyonu, üveit öyküsü olan [BÜ (+)] ve olmayan [BÜ (+)] Behçet hastaları ve sağlıklı bireyler olmak üzere gruplara ayrılmıştır.

Dahil Edilme Kriterleri

- Behçet hastalığı tanısı almış olmak
- 18 yaşından büyük olmak
- Sağlıklı popülasyon için, herhangi sistemik hastalığa sahip olmamak, düzenli ilaç kullanmamak, refraksiyon kusuru dışında oküler hastalığa sahip olmamak

Dışlama Kriterleri

Çalışmaya dahil edilecek bireylerin seçimi sırasında, sonuçların doğruluğunu ve homojenliğini sağlamak amacıyla belirli dışlama kriterleri uygulanmıştır. Aşağıdaki özelliklere sahip bireyler çalışma dışında bırakılmıştır:

- Behçet hastalığı dışında yaşam kalitesini etkileyebilecek sistemik inflamatuar hastalık tanısı bulunanlar (örneğin: romatoid artrit, ankilozan spondilit, sarkoidoz vb.),
- Behçet üveiti haricinde herhangi bir nedene bağlı oküler inflamasyonu bulunan hastalar (örneğin: tüberküloz üveiti),
- Oküler travma öyküsü olanlar,
- 18 yaş altındaki bireyler,
- Malignite tanısı almış hastalar,
- Son 1 ay içerisinde sistemik antibiyotik ve/veya pre-probiyotik kullanımı olan bireyler,
- Aktif gastrointestinal enfeksiyonu bulunanlar

3.2. Demografik ve Klinik Verilerin Toplanması

Katılımcılardan yaş, cinsiyet, hastalık süresi, tanı yaşı ve göz hastalığına ait geçmiş öykü (atak sayısı/yıl, önceki tedaviler, komplikasyonlar) dahil olmak üzere ayrıntılı demografik ve klinik veriler standardize edilmiş muayene formları aracılığıyla toplanmıştır **(Ek 3)**. Sistemik tutulum açısından oral aft, genital ülser, cilt bulguları, artrit, vasküler tutulum ve nörolojik tutulum varlığı detaylı şekilde sorgulanmıştır. Ayrıca eşlik eden hastalıklar, düzenli kullanılan ilaçlar, yaşam tarzı (beslenme alışkanlıkları) gibi çevresel faktörler de kayıt altına alınmıştır.

3.3. Göz Bulgularının Değerlendirilmesi

Tüm katılımcılar, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Üvea ve Behçet Hastalığı Polikliniği'nde bir oftalmoloji uzmanı tarafından ayrıntılı göz muayenesine tabi tutulmuştur. Behçet hastalarının sistemik değerlendirmeleri ise Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniği'nde gerçekleştirilmiştir. Göz bulgularının değerlendirilmesinde, otorefraktometre (Tonoref™ III, Nidek, Japonya) ile refraksiyon ölçümü yapılmıştır. Altı metrelik mesafeden Snellen eşeli kullanılarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) belirlenmiş ve bu değer, minimum çözünürlük açısının logaritmik karşılığı olan logMAR (logarithm of the minimum angle of resolution) formatına dönüştürülmüştür.

Çalışmaya dâhil edilen tüm bireylerde biyomikroskopik ön segment muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı ölçümü, dilate fundus muayenesi, OKT (Spectralis®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ve FFA (TRC-50 IX® fundus kamerası, Topcon 9B Ltd., Birleşik Krallık) çekimi uygulanmıştır. Göz tutulumu; anterior üveit, posterior üveit ve panüveit olarak sınıflandırılmıştır. Floresein anjiyografi bulguları değerlendirilmiş; maküler ödem, retina neovaskülarizasyonu ve optik disk tutulumları gibi inflamatuar komplikasyonlar belirlenmiştir.

Behçet üveiti tanısı, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) kriterleri doğrultusunda yapılmıştır (142). SUN kriterleri ile gözdeki inflamasyonun anatomik lokalizasyonu ve şiddeti sistematik olarak değerlendirilmiştir. Anterior üveitte ön kamarada hücre varlığı ve yoğunluğu, intermediyer üveitte vitreus tutulumunun mevcudiyeti, posterior üveit ve panüveitte ise retina vasküliti, vitrit, koroidit ve optik sinir başı inflamasyonu gibi spesifik bulgular göz önünde bulundurulmuştur.

Üveit öyküsü olan ve olmayan Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun analizi sonrasında, alt grup analizi kapsamında BÜ (+) hastalar, son bir yıl içinde geçirdikleri atak sayısına göre, son bir yıl içinde iki veya daha fazla atak geçirenler ve son bir yıl içinde iki veya daha az atak geçirenler olarak iki gruba ayrılmıştır.

3.4. Tedavi Gruplarının Tanımlanması

Oküler tutulumu olan ve olmayan tüm hastalar, aldıkları tedavi protokollerine göre gruplara ayrılmıştır. Hastalar kullandıkları ilaçlara göre kolşisin, konvansiyonel tedavi, biyolojik ajan ve kombine tedavi alan şeklinde gruplandırılmıştır.

3.5. Mikrobiyota Örneklemesi ve Laboratuvar Analizi

Katılımcılardan dışkı örnekleri, çalışmaya başvuru anında, steril ve kontaminasyondan arındırılmış özel dışkı toplama kapları kullanılarak alınmıştır. Toplanan örnekler, mikrobiyal kompozisyonun korunması ve analiz doğruluğunun sağlanması amacıyla mümkün olan en kısa sürede -80 °C sıcaklıktaki derin dondurucular a yerleştirilmiştir. Bu sıcaklıkta gerçekleştirilen muhafaza işlemi, mikrobiyota bileşenlerinde oluşabilecek biyolojik ve kimyasal değişikliklerin önlenmesi açısından kritik önem taşımaktadır.

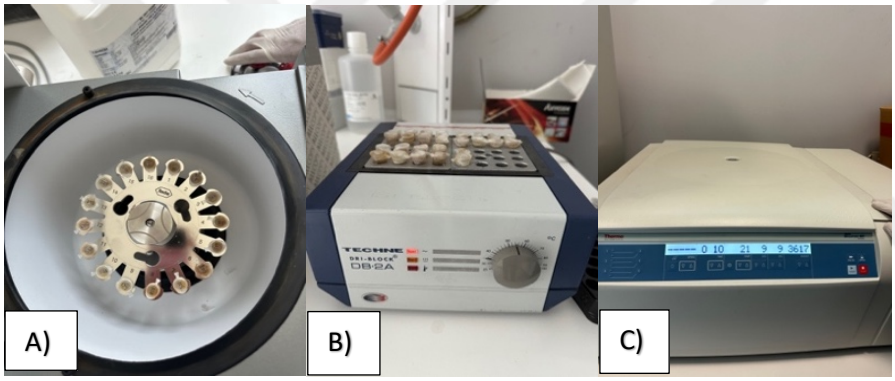
Laboratuvar analizlerinden önce dışkı örneklerinden mikrobiyal DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Toplam bakteriyel DNA ekstraksiyonu, üretici firmanın talimatlarına uygun şekilde, ticari bir kit (QIAamp® DNA Stool Kiti, Qiagen, Hilden, Almanya) kullanılarak yapılmıştır (**Şekil 3)**. Örnekler, hassas terazi ile mikro santrifüj tüpleri (Eppendorf Flex-Tube®) içerisinde tartılmış ve her bireyden yaklaşık 50 miligram alınarak vorteks cihazı ile homojenize edilmiştir. Örneklerin üzerine %10 Proteinaz K içeren 500 µL liziz tamponu eklenmiş ve karışım 60 °C'deki ısı bloğunda (Techne Dri-Block®) 15 dakika inkübe edilmiştir. Ardından, Megafuge™ 40R (Thermo Scientific, Waltham, MA, ABD) marka soğutmalı santrifüj cihazında 12.000 × g kuvvetinde 10 dakika santrifüjlenmiş ve elde edilen süpernatant ayrı bir tüpe aktarılmıştır. Süpernatant içerisindeki DNA konsantrasyonu, NanoDrop™ (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, ABD) cihazı ile ölçülmüştür (**Şekil 4)**. Elde edilen DNA örnekleri, 50 µg/µL konsantrasyona seyreltilerek ultra saf suyla dilüe edilmiş ve analiz yapılana kadar −20 °C'de muhafaza edilmiştir.

Dışkı örneklerindeki bakteriyel filumların göreceli bollukları, gerçek zamanlı-PCR (q-PCR) yöntemi kullanılarak nicel olarak belirlenmiştir. Bu yöntem sayesinde

mikrobiyota bileşenlerinin göreceli sayısal bollukları yüksek hassasiyet ve tekrarlanabilirlik ile ölçülmüştür.



Şekil 3. QIAamp® DNA Stool kiti görseli



Şekil 4. Dışkı örneklerinden DNA izolasyonu esnasında kullanılan cihazlar. A)Roche MagNA Lyser™ homojenizatörü B)Techne Dri-Block® ısı bloğu C)Megafuge™ 40R soğutucu santrifüj

Ana bakteriyel filumların (Bacteroidota, Firmicutes, Actinomycetota ve Proteobacteria) bolluk düzeyleri, daha önce tanımlanmış filum-spesifik primerler kullanılarak q-PCR (InstaQ™96 q-PCR, HiMedia, Hindistan) yöntemiyle belirlenmiştir (**Şekil 5)**. Çalışmada kullanılan q-PCR karışımı; 2x GM SYBR q-PCR master mix (Genemark, Tayvan), 0,8 µg/µl bovin serum albümini, filum-spesifik primerler (**Tablo 1**), ekstrakte edilmiş DNA ve DNaz/RNaz içermeyen su olmak üzere toplam 20 µL hacminde hazırlanmıştır. Reaksiyon, şu şekilde gerçekleştirilmiştir:

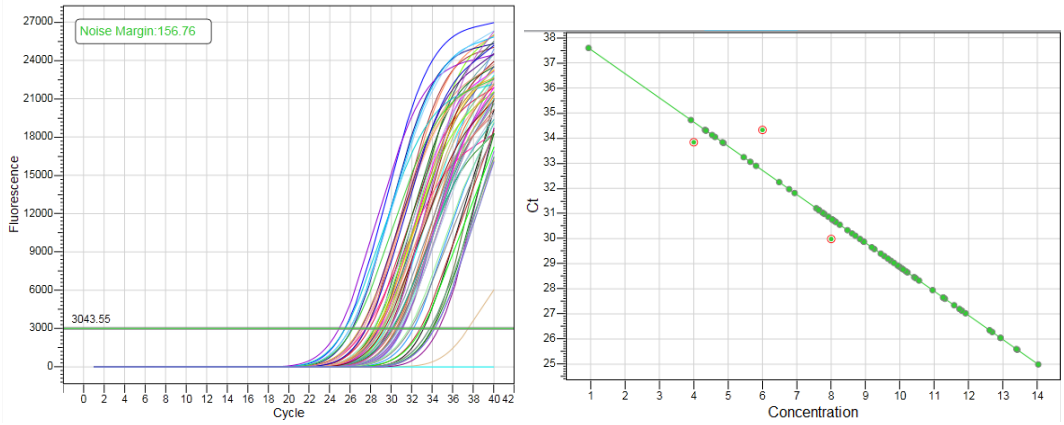
- İlk denatürasyon: 95 °C'de 5 dakika
- 40 döngü:
    - 95 °C'de 15 saniye
    - 60 °C'de 60 saniye
    - 72 °C'de 40 saniye
- Son uzama: 72 °C'de 5 dakika



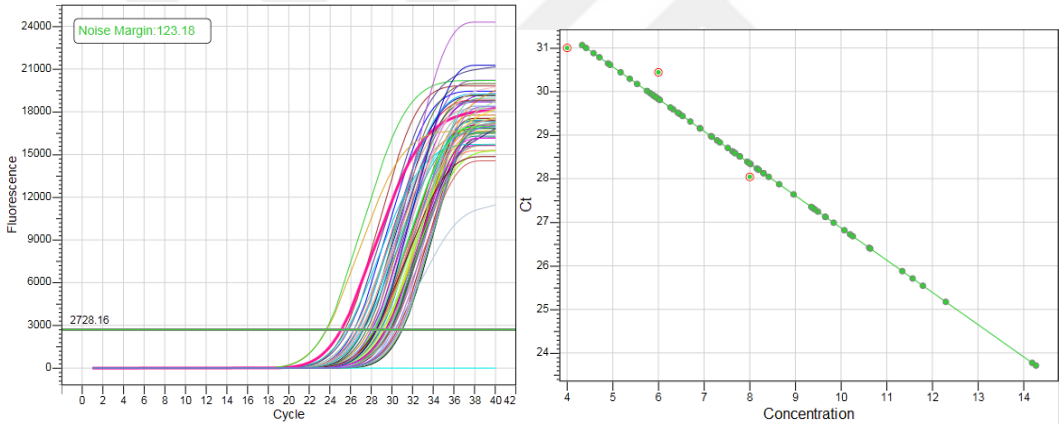
Şekil 5. InstaQ™96 q-PCR (HiMedia, Hindistan)

Hedef bakteriyel filumların mutlak niceliklendirilmesi, her grup için temsilci bakteriyel türlerden elde edilen standart eğriler kullanılarak InstaQ™96 (HiMedia, Hindistan) yazılımı ile hesaplanmıştır:

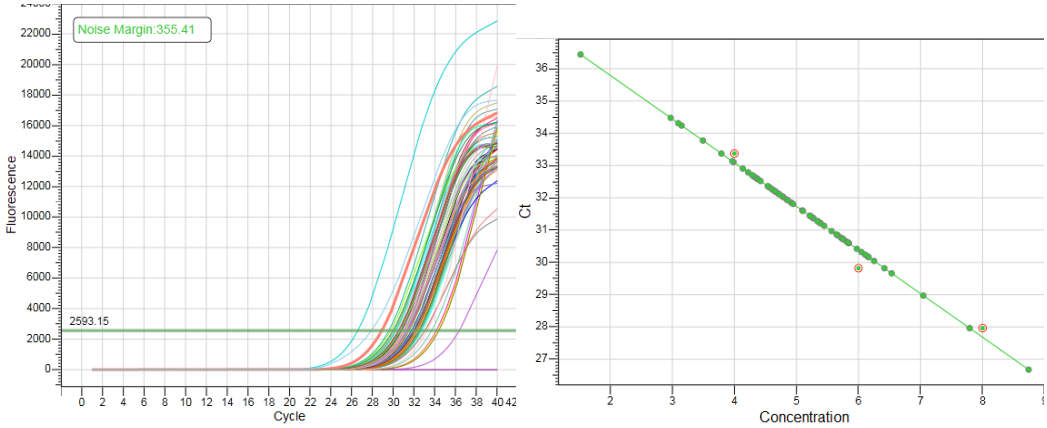
- Bacteroidota için *Bacteroides fragilis* ATCC 25285 (**Şekil 6**)
- Firmicutes için *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (**Şekil 7**)
- Actinomycetota için *Corynebacterium striatum* BAA-1293 (**Şekil 8**)
- Proteobacteria için *Escherichia coli* ATCC 25922 (**Şekil 9**)



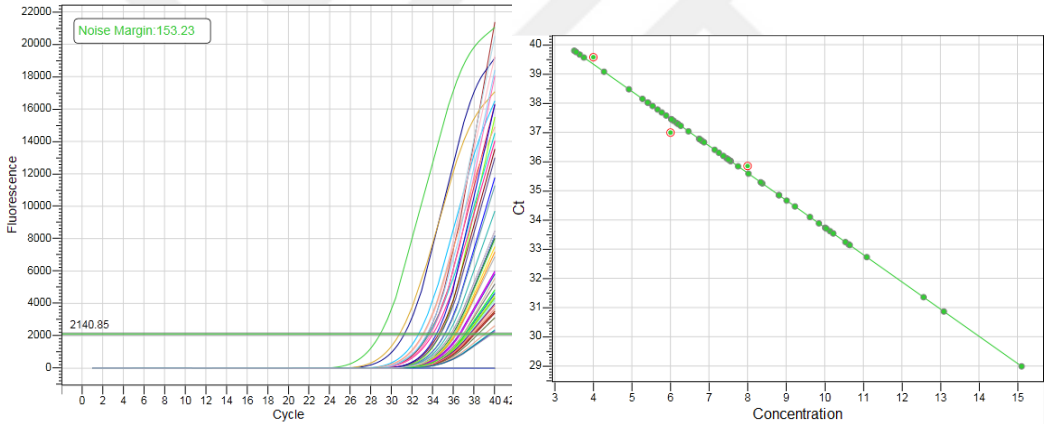
Şekil 6. Bacteroidota filumuna ait q-PCR amplifikasyon ve standart eğrileri A) Bacteroidota filumuna özgü q-PCR amplifikasyon eğrileri. Her bir numunenin floresan sinyalindeki artış, döngü sayısına karşılık olarak gösterilmiştir. B) Bacteroidota'ya ait standart eğri. Ct değerleri ile logaritmik konsantrasyon arasındaki doğrusal ilişki gösterilmekte olup, bazı sapmalar kırmızı ile işaretlenmiştir.



Şekil 7. Firmicutes filumuna ait q-PCR amplifikasyon ve standart eğrileri A) Firmicutes filumuna özgü q-PCR amplifikasyon eğrileri. Döngü sayısına göre floresans artışı, hedef DNA'nın çoğaltılmasıyla orantılı olarak izlenmiştir. B) Firmicutes'e ait standart eğri. Ct değerleri ile hedef DNA konsantrasyonu arasındaki negatif doğrusal korelasyon gösterilmektedir.



Şekil 8. Actinomycetota filumuna ait q-PCR amplifikasyon ve standart eğrileri A) Actinomycetota filumuna özgü qPCR amplifikasyon eğrileri. Amplifikasyon sürecindeki fluoresans sinyal değişimleri döngü bazında gösterilmiştir. B) Actinomycetota için oluşturulan standart eğri. Ct değerlerinin konsantrasyona göre dağılımı ve doğrusal regresyon çizgisi yer almaktadır.



Şekil 9. Proteobacteria filumuna ait q-PCR amplifikasyon ve standart eğrileri A) Proteobacteria filumuna özgü qPCR amplifikasyon eğrileri. Numunelerdeki floresans sinyalinin artışı, döngü sayısı boyunca izlenmiştir. B) Proteobacteria'ya ait standart eğri. Ct değerleri ile DNA konsantrasyonu arasındaki ters orantılı ilişki doğrusal regresyon eğrisi ile gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışmada kullanılan primerler

Primerler	Sekans (5'-3')	Amplifikasyon	Referans
Act664F	TGTAGCGGTGGAATGCGC	277 bp	(143)
Act941R	AATTAAGCCACATGCTCCGCT		
Bac960F	GTTTAATTCGATGATACGCGAG	137 bp	(143)
Bac1100R	TTAASCCGACACCTCACGG		
Firm934F	GGAGYATGTGGTTTAATTCGAAGCA	126 bp	(144)
Firm1060R	AGCTGACGACAACCATGCAC		
Gamma877F	GCTAACGCATTAAGTRYCCCG	189 bp	(143)
Gamma1066R	GCCATGCRGCACCTGTCT		

3.6. Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği (MEDAS)

Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS), ilk kez Martínez-González ve ark. tarafından 2012'de geliştirilmiş olup 14 maddeden oluşmaktadır (145). Ülkemizde ise Pehlivanoğlu ve ark.'nın çalışmasıyla ölçeğin geçerlilik ve güvenirlik çalışmaları tamamlanmıştır (146). Ölçek; yiyecek tüketim sıklığını sorgulayan 12 madde ile Akdeniz diyetine özgü beslenme alışkanlıklarına ilişkin 2 maddeden meydana gelmektedir **(Ek 4)**. Katılımcılar her madde için 1 veya 0 puan almakta ve bu puanlar toplanarak toplam skor elde edilmektedir. Toplam skor 5 ve altı ise düşük uyum, 6–9 arası orta düzeyde uyum, 10 ve üzeri ise sıkı düzeyde uyum olarak yorumlanmaktadır. Anketler, katılımcılarla yüz yüze görüşme yoluyla uygulanmıştır.

3.7. İstatistiksel Analizler

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 21,0 programı ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma ve yüzdelik dağılımlar verilmiştir. İstatistiksel analiz için Snellen eşeli ile elde edilen görme keskinliklerinin logMAR eşdeğerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmaları Pearson Ki-Kare ve Fisher's Exact Testleri kullanılarak yapılmıştır. Normal dağılım gösteren (parametrik) veriler gruplar arasında değerlendirilirken Bağımsız Gruplarda T Testi; normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) veriler gruplar arasında değerlendirilirken Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. İkiden fazla parametreli değişkenlere yönelik karşılaştırmalar için tek yönlü varyans analizi ve Post-Hoc

(Tukey LSD) analizleri veya Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Nicel değişkenlerin birbirleri ile korelasyonunun tespitinde Spearman Korelasyon Analizi'nden faydalanıldı. Sonuçlar %95 ($p<0,05$) anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada örneklem büyüklüğü belirlenirken Consolandi ve ark. tarafından yürütülen çalışmanın verileri dikkate alınmıştır. Behçet hastalarında mikrobiyal analizin yapıldığı bu çalışmada 22 Behçet hastası ile 16 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır ve Behçet hastalarında Roseburia ve Subdoligranulum cinslerinin (her ikisi de Firmicutes filumuna ait) anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiştir (130). Çalışmanın istatistiksel gücünü değerlendirmek amacıyla G*Power 3,1 yazılımı kullanılarak power analizi yapılmıştır. İki bağımsız grup (Behçet hastaları ve sağlıklı kontroller) arasında fekal mikrobiyota farklılıklarını karşılaştırmak üzere varsayılan etki büyüklüğü 0,7 (Cohen's d), anlamlılık düzeyi (α) 0,05 ve istatistiksel güç (1-β) 0,80 olarak kabul edilmiştir. Bu kriterlere göre, en az 25'er bireyden oluşan iki grubun yeterli istatistiksel güce ulaşacağı hesaplanmıştır. Çalışmada 36 Behçet hastası ve 26 sağlıklı kontrol birey yer aldığından, mevcut örneklem büyüklüğünün mikrobiyota kompozisyonundaki büyük farklılıkları saptamak için yeterli olduğu sonucuna varılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özelliklere İlişkin Bulgular

Gruplara göre cinsiyet dağılımına bakıldığında üveit öyküsü olan ve olmayan Behçet hastaları ile kontrol grubunda cinsiyet ve yaş dağılımının benzer olduğu görülmüştür (sırasıyla, p=0,956 ve p=0,341) (**Tablo 2**). Tanı süreleri açısından BÜ (+) ve BÜ (-) hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,217).

Tablo 2. Gruplara göre demografik özelliklerin karşılaştırılması

	BÜ (+) (n=20)	**BÜ (-) (n=16)**	**Kontrol (n=26)**	**p**
Cinsiyet-n (%)				
Kadın	10 (50,0)	8 (50,0)	14 (53,8)	0,956*
Erkek	10 (50,0)	8 (50,0)	12 (46,2)	
Yaş, Ort±ss	45,45±10,00	45,50±8,31	49,73±13,31	0,341**
Tanı Süresi, Ort±ss	14,75±8,87	11,43±6,34	-	0,217***

* Ki-kare testi, ** Tek Yönlü Varyans Analizi, *** Bağımsız Örneklem t Testi

Behçet hastalarında göz dışı klinik bulguların değerlendirilmesinde BÜ (-) hastalarda DVT pozitifliğinin BÜ (+) hastalara kıyasla anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptanmıştır (**p=0,020**) (**Tablo 3**).

Tablo 3. Gruplara göre klinik özelliklerin karşılaştırılması

	BÜ (+) (n=20)	**BÜ (-) (n=16)**	**p**
Oral-Genital Aft-n(%)			
Yok	14 (70,0)	7 (43,8)	0,112*
Var	6 (30,0)	9 (56,2)	
Paterji-n(%)			
Yok	5 (38,5)	6 (42,9)	0,816*
Var	8 (61,5)	8 (57,1).	
DVT-n(%)			
Yok	18 (90,0)	9 (56,2)	**0,020****
Var	2 (10,0)	7 (43,8)	
Artrit-n(%)			
Yok	18 (90,0)	12 (75,0)	0,230**
Var	2 (10,0)	4 (25,0)	

* Ki-kare analizi testi, **Fischer exact testi

Üveit öyküsü olan ve olmayan Behçet hastalarının ilaç kullanımları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Üveit öyküsü olan ve olmayan Behçet hastalarının tedavi ajanlarının dağılımı

	BÜ (+) (n=20) n (%)	**BÜ (-) (n=16) n (%)**
Yok	3 (15,0)	3 (18,8)
Kolşisin	2 (10,0)	6 (37,5)
Biyolojik Ajan	4 (20,0)	0 (0,0)
Konvansiyonel Tedavi	4 (20,0)	3 (18,8)
Kombine Tedavi	7 (35,0)	4 (25,0)

4.2. Akdeniz Diyetine Uyum (MEDAS) ile ilgili bulgular

Gruplara göre Akdeniz diyetine uyum (MEDAS) düzeyleri karşılaştırıldığında BÜ (+) hastaların %85,0'inde, BÜ (-) olan hastaların %81,2'sinde, sağlıklı bireylerin yer aldığı kontrol grubundakilerin ise %84,6'sında Akdeniz diyetine uyum düzeyinin orta olduğu saptanmış olmakla beraber gruplar ile Akdeniz diyetine uyum arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,767) (**Tablo 5**).

Tablo 5. Gruplara göre Akdeniz diyetine uyum skorlarının (MEDAS) karşılaştırılması

	BÜ (+) (n=20)	**BÜ (-) (n=16)**	**Kontrol (n=26)**	**p***
MEDAS, n (%)				
Düşük Uyum	1 (5,0)	3 (18,8)	2 (7,7)	
Orta Düzeyde Uyum	17 (85,0)	13 (81,2)	22 (84,6)	0,767
Yüksek Düzeyde Uyum	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (7,7)	

* Ki-kare testi

4.3. Göz Muayenesine İlişkin Bulgular

Sağlıklı bireyler ile BÜ (+) ve BÜ (-) hastalar görme keskinliği değerleri açısından karşılaştırıldığında kontrol grubundaki bireylerin ve BÜ (-) hastaların görme keskinliği BÜ (+) hastalara kıyasla anlamlı şekilde yüksek görülmüştür (**p=0,002**) (**Tablo 6**).

Tablo 6. Gruplara göre görme keskinliğinin karşılaştırılması

	BÜ (+) (n=20)	BÜ (-) (n=16)	Kontrol (n=26)	p*
EIDGK (LogMAR), Ort±SS	0,11±0,18[a,b]	0,00±0,02[a]	0,00±0,00[b]	**0,002**

* Tek Yönlü Varyans Analizi

Behçet üveiti öyküsü olan olan 20 hastanın 4'ünde (%20) tutulumun unilateral olduğu, 16'sında (%80) tutulumun bilateral olduğu görülmüştür. Bu hastalar üveit tipine göre sınıflandırıldığında, hastaların 12'sinde (%60) panüveit öyküsü, 8'inde (%40) posterior üveit öyküsü olduğu saptanmıştır. Üveit öyküsü olan hastaların son bir yılda geçirdiği atak sayısına bakıldığında, 13 hastanın (%65) son bir yıl içinde 2'den az atak geçirdiği, 7 hastanın (%35) son bir yıl içinde 2 veya daha fazla atak geçirdiği görülmüştür (**Tablo 7**). Hastaların hiçbirinde izole ön üveit ve intermediyer üveit saptanmamıştır.

Tablo 7. Behçet üveiti olan hastaların üveit tipi, lateralite dağılımı ve son 1 yılda geçirilen atak sayısı

	n (%)
Lateralite	
Unilateral	4 (20)
Bilateral	16 (80)
Üveit Tipi	
Panüveit	12 (60)
Posterior üveit	8 (40)
Son 1 yıl içinde geçirilen atak sayısı	
<2 atak	13 (65)
≥2 atak	7 (35)

4.4. Mikrobiyotaya İlişkin Bulgular

Behçet hastaları ile sağlıklı bireylerde bağırsak mikrobiyotası analizi sonuçlarına göre bakteri gruplarının düzeyleri karşılaştırıldığında sağlıklı bireylerde Actinomycetota miktarının Behçet hastalarına göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür (**p<0,001**). Bununla birlikte Behçet hastalarında Firmicutes ve Bacteroidota miktarının az da olsa sağlıklı bireylerden yüksek, Proteobacteria miktarının ise düşük olduğu saptansa da gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (**Tablo 8**).

Tablo 8. Behçet hastaları ile sağlıklı bireylerde mikrobiyota analiz sonuçlarının karşılaştırılması

Parametreler-Ort±ss**	**Behçet (n = 36)**	**Sağlıklı (n =26)**	**p***
Protoeobacteria	4,51±2,41	5,38±2,68	0,208
Firmicutes	11,17±2,20	10,72±2,26	0,437
Bacteriodota	9,08±2,85	9,02±2,44	0,928
Actinomycetota	4,52±0,94	5.71±0,79	**<0,001**

* Bağımsız gruplar arası T testi
**Veriler log10 değerine dönüştürülerek yazılmıştır.

Behçet üveiti olan ve olmayan hastalar ile sağlıklı kontroller bağırsak mikrobiyotası açısından karşılaştırıldığında Actinomycetota miktarının hem BÜ (+) hem de BÜ (-) hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür (**p<0,001**). BÜ (+) ve BÜ (-) olan hastalar arasında ise mikrobiyata analizinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,197) (**Tablo 9**).

Tablo 9. Behçet üveiti olan ve olmayan hastalar ile sağlıklı bireylerde mikrobiyota analiz sonuçlarının karşılaştırılması

Parametreler-Ort±ss**	**BÜ (+) (n=20)**	**BÜ (-) (n=16)**	**Kontrol (n=26)**	**p***
Protoeobacteria	4,61±2,12	4,38±2,80	5,38±2,68	0,441
Firmicutes	10,90±2,33	11,53±2,04	10,72±2,26	0,529
Bacteriodota	8,54±3,25	9,80±2,10	9,02±2,44	0,387
Actinomycetota	4,30±1,00 [a]	4,81±0,80[b]	5,71±0,79[a,b]	**<0,001**

* Tek Yönlü Varyans Analizi
**Veriler log10 değerine dönüştürülerek yazılmıştır.

Behçet üveiti olan hastalarda cinsiyete göre mikrobiyota analiz sonuçları karşılaştırıldığında erkeklerde Actinomycetota miktarının kadınlara kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (**p=0,040**) (**Tablo 10**).

Tablo 10. Behçet üveiti olan hastalarda cinsiyete göre mikrobiyota miktarının karşılaştırılması

	Cinsiyet	N	Ort.**	Ss (±)	p*
Proteobacteria	Kadın	10	4,68	2,28	0,895
	Erkek	9	4,54	2,06	
Firmicutes	Kadın	10	11,22	2,56	0,559
	Erkek	10	10,59	2,16	
Bacteriodota	Kadın	10	8,17	3,86	0,622
	Erkek	10	8,91	2,65	
Actinomycetota	Kadın	10	3,85	1,08	**0,040**
	Erkek	10	4,75	0,68	

* Mann-Whitney U testi
**Veriler log10 değerine dönüştürülerek yazılmıştır.

Behçet üveiti olmayan hastalarda cinsiyete göre mikrobiyota analiz sonuçları karşılaştırıldığında kadın ve erkekler arasında bağırsak mikrobiyotası açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (**Tablo 11**).

Tablo 11. Behçet üveiti olmayan hastalarda cinsiyete göre mikrobiyota miktarının karşılaştırılması

	Cinsiyet	N	Ort.**	Ss (±)	p*
Proteobacteria	Kadın	7	3,09	1,88	0,096
	Erkek	8	5,51	3,09	
Firmicutes	Kadın	8	11,63	2,11	0,855
	Erkek	7	11,42	2,12	
Bacteriodota	Kadın	8	9,48	1,71	0,542
	Erkek	7	10,17	2,56	
Actinomycetota	Kadın	8	4,87	1,09	0,772
	Erkek	8	4,75	0,41	

* Mann-Whitney U testi
**Veriler log10 değerine dönüştürülerek yazılmıştır.

Behçet üveiti olan hastaların son bir yılda geçirdikleri atak sayısına göre mikrobiyota analiz sonuçları karşılaştırıldığında atak sayısına göre bağırsak mikrobiyotası açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (**Tablo 12**).

Tablo 12. Behçet üveiti olan hastalarda atak sayısına göre mikrobiyota miktarının karşılaştırılması

	Atak Sayısı	N	Ort.**	Ss (±)	p*
Proteobacteria	<2	12	4,53	2,50	0,841
	>2	7	4,75	1,41	
Firmicutes	<2	13	11,45	2,32	0,155
	>2	7	9,88	2,12	
Bacteriodota	<2	13	8,86	3,15	0,560
	>2	7	7,94	3,60	
Actinomycetota	<2	13	4,17	1,07	0,466
	>2	7	4,53	0,86	

* Mann-Whitney U testi
**Veriler log10 değerine dönüştürülerek yazılmıştır.

Behçet üveiti olan hastalarda tanı süresi ile bağırsak mikrobiyotası arasında anlamlı korelasyon ilişkisi bulunmamıştır (p>0,05) (**Tablo 13**).

Tablo 13. Behçet üveiti olan hastalarda tanı süresi ile mikrobiyota miktarı arasındaki ilişki

		Proteobacteria	Firmicutes	Bacteriodota	Actinomycetota
Tanı Süresi	r	-0,051	-0,053	-0,033	0,181
	p*	0,837	0,826	0,891	0,446
	N	19	20	20	20

*Spearman Korelasyon Analizi

Behçet üveiti olmayan hastalarda tanı süresi ile bağırsak mikrobiyotası arasında anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmamıştır (p>0,05) (**Tablo 14**).

Tablo 14. Behçet üveiti olmayan hastalarda tanı süresi ile mikrobiyota miktarı arasındaki ilişki

		Proteobacteria	Firmicutes	Bacteriodota	Actinomycetota
Tanı Süresi	r	-0,232	0,312	0,292	-0,138
	p*	0,405	0,257	0,290	0,611
	N	15	15	15	16

*Spearman Korelasyon Analizi

Behçet üveiti olan hastalarda oral/genital aft olup olmama durumuna göre bağırsak mikrobiyotası miktarında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (**Tablo 15**).

Tablo 15. Behçet üveiti olan hastalarda oral/genital aft olup olmama durumuna göre mikrobiyota miktarının karşılaştırılması

	Oral/Genital Aft	N	Ort.**	Ss (±)	p*
Proteobacteria	Yok	13	4,10	1,84	0,122
	Var	6	5,73	2,43	
Firmicutes	Yok	14	10,83	2,63	0,829
	Var	6	11,08	1,58	
Bacteriodota	Yok	14	7,83	3,56	0,138
	Var	6	10,20	1,53	
Actinomycetota	Yok	14	4,09	1,08	0,158
	Var	6	4,79	0,56	

* Mann-Whitney U testi
**Veriler log10 değerine dönüştürülerek yazılmıştır.

Behçet üveiti olmayan hastalardan oral/genital aftı olanlarda Bacteroidota miktarının oral/genital aftı olmayanlara kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır (**p=0,004**) (**Tablo 16**).

Tablo 16. Behçet üveiti olmayan hastalarda oral/genital aft olup olmama durumuna göre mikrobiyota miktarının karşılaştırılması

	Oral/Genital Aft	N	Ort.**	Ss (±)	p*
Proteobacteria	Yok	7	4,16	2,36	0,790
	Var	8	4,57	3,29	
Firmicutes	Yok	7	12,23	1,77	0,230
	Var	8	10,92	2,18	
Bacteriodota	Yok	7	11,32	1,90	**0,004**
	Var	8	8,47	1,18	
Actinomycetota	Yok	7	4,81	0,39	0,995
	Var	9	4,81	1,04	

* Mann-Whitney U testi
**Veriler log10 değerine dönüştürülerek yazılmıştır.

Behçet üveiti olan hastalarda, paterji testinin pozitif ya da negatif olmasına göre bağırsak mikrobiyotası düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). (**Tablo 17**).

Tablo 17. Behçet üveiti olan hastalarda paterji testinin pozitif olup olmama durumuna göre mikrobiyota miktarının karşılaştırılması

	Paterji	N	Ort.**	Ss (±)	p*
Proteobacteria	Negatif	5	4,39	1,87	0,750
	Pozitif	8	4,89	3,03	
Firmicutes	Negatif	5	11,81	1,71	0,613
	Pozitif	8	11,22	2,12	
Bacteriodota	Negatif	5	10,09	2,29	0,377
	Pozitif	8	8,63	3,03	
Actinomycetota	Negatif	5	4,89	0,54	0,286
	Pozitif	8	4,19	1,31	

* Mann-Whitney U testi
**Veriler log10 değerine dönüştürülerek yazılmıştır.

Behçet üveiti olmayan hastalarda, paterji testinin pozitif ya da negatif olmasına göre bağırsak mikrobiyotası düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). (**Tablo 18**).

Tablo 18. Behçet üveiti olmayan hastalarda paterji testinin pozitif olup olmama durumuna göre mikrobiyota miktarının karşılaştırılması

	Paterji	N	Ort.**	Ss (±)	p*
Proteobacteria	Negatif	6	4,05	1,71	0,616
	Pozitif	8	4,95	3,60	
Firmicutes	Negatif	6	11,33	2,27	0,575
	Pozitif	8	12,04	2,16	
Bacteriodota	Negatif	6	9,04	1,54	0,141
	Pozitif	8	10,72	2,14	
Actinomycetota	Negatif	6	4,88	1,29	0,903
	Pozitif	8	4,82	0,40	

* Mann-Whitney U testi
**Veriler log10 değerine dönüştürülerek yazılmıştır.

Behçet üveiti olan hastalarda uygulanan tedaviye göre bağırsak mikrobiyotası miktarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (**Tablo 19**).

Tablo 19. Behçet üveiti olan hastalarda uygulanan tedaviye göre mikrobiyota miktarının karşılaştırılması

		N	Ort.**	Ss (±)	p*
Proteobacteria	Yok	3	4,51	0,07	0,190
	Kolşisin	2	3,28	3,57	
	Biyolojik Ajan	4	3,28	1,31	
	Konvansiyonel Tedavi	4	6,65	2,76	
	Kombine Tedavi	7	4,62	1,47	
Firmicutes	Yok	3	8,26	0,83	0,051
	Kolşisin	2	10,97	2,14	
	Biyolojik Ajan	4	10,08	1,91	
	Konvansiyonel Tedavi	4	13,26	1,70	
	Kombine Tedavi	7	11,14	2,28	
Bacteriodota	Yok	3	5,64	1,82	0,192
	Kolşisin	2	9,39	0,20	
	Biyolojik Ajan	4	7,23	2,56	
	Konvansiyonel Tedavi	4	11,28	2,48	
	Kombine Tedavi	7	8,72	3,92	
Actinomycetota	Yok	3	4,10	0,86	0,471
	Kolşisin	2	5,14	1,42	
	Biyolojik Ajan	4	3,61	1,41	
	Konvansiyonel Tedavi	4	4,34	0,58	
	Kombine Tedavi	7	4,52	0,88	

*Kruskal-Wallis testi
**Veriler log10 değerine dönüştürülerek yazılmıştır.

Behçet üveiti olmayan hastalarda uygulanan tedaviye göre bağırsak mikrobiyotası miktarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (**Tablo 20**).

Tablo 20. Behçet üveiti olmayan hastalarda uygulanan tedaviye göre mikrobiyota miktarının karşılaştırılması

		N	Ort.**	Ss (±)	p*
Proteobacteria	Yok	3	5,43	2,47	0,862
	Kolşisin	5	3,85	1,22	
	Biyolojik Ajan	3	3,66	3,06	
	Konvansiyonel Tedavi	4	4,80	4,69	
	Kombine Tedavi	3	11,47	1,47	
Firmicutes	Yok	6	10,99	2,12	0,378
	Kolşisin	3	13,41	2,00	
	Biyolojik Ajan	3	10,81	2,23	
	Konvansiyonel Tedavi	3	9,01	3,43	
	Kombine Tedavi	6	9,37	1,34	
Bacteriodota	Yok	3	11,66	2,21	0,423
	Kolşisin	3	9,59	1,75	
	Biyolojik Ajan	3	5,65	1,24	
	Konvansiyonel Tedavi	6	4,44	0,70	
	Kombine Tedavi	3	5,05	0,44	
Actinomycetota	Yok	4	4,55	0,33	0,149
	Kolşisin	2	5,14	1,42	
	Biyolojik Ajan	4	3,61	1,41	
	Konvansiyonel Tedavi	4	4,34	0,58	
	Kombine Tedavi	7	4,52	0,88	

*Kruskal-Wallis testi
**Veriler log10 değerine dönüştürülerek yazılmıştır.

Behçet üveiti olan hastalarda MEDAS skoru ile mikrobiyota arasında anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmamıştır (p>0,05) (**Tablo 21**).

Tablo 21. Behçet üveiti olan hastalarda MEDAS skoru ile mikrobiyota arasındaki ilişki

		Proteobacteria	Firmicutes	Bacteriodota	Actinomycetota
MEDAS	r	-0,032	0,168	0,019	0,120
	p*	0,895	0,479	0,936	0,614
	N	19	20	20	20

*Spearman Korelasyon Analizi

Behçet üveiti olmayan hastalarda MEDAS skoru ile mikrobiyota arasında anlamlı korelasyon ilişkisi görülmemiştir (p>0,05) (**Tablo 22**).

Tablo 22. Behçet üveiti olmayan hastalarda MEDAS skoru ile mikrobiyota arasındaki ilişki

		Proteobacteria	Firmicutes	Bacteriodota	Actinomycetota
MEDAS	r	-0,046	-0,219	0,018	-0,443
	p*	0,870	0,433	0,948	0,085
	N	15	15	15	16

*Spearman Korelasyon Analizi

5. TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çok sayıda araştırma, BH patogenezinde yalnızca genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin değil, aynı zamanda gastrointestinal sistemin ekolojik dengesini belirleyen bağırsak mikrobiyotası değişimlerinin de önemli rol oynadığını ortaya koymuştur (130). Bağırsak mikrobiyotası, konak bağışıklık sisteminin modülasyonu, epitel bariyer bütünlüğünün sağlanması ve inflamatuar yanıtların regülasyonunda temel bir yapıtaşı olarak görev yapmaktadır. Özellikle KZYA gibi mikrobiyal metabolitlerin, başta bütirik asit olmak üzere, antiinflamatuar etkileri iyi belgelenmiştir. Bu bağlamda, BH'li bireylerde KZYA üreten bakterilerin azaldığı, bunun da bağışıklık homeostazında bozulmalara yol açtığı yönündeki kanıtlar giderek artmaktadır (130-132). Bu çalışmada, üveit öyküsü bulunan ve bulunmayan Behçet hastalarında bağırsak mikrobiyota analizi gerçekleştirilerek literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

5.1. Demografik ve Klinik Özelliklerin Mikrobiyota ile Etkileşimi

Bu çalışmada BH tanısı almış bireyler, BÜ öyküsü olan ve olmayan şeklinde iki alt gruba ayrılmış; sağlıklı bireylerden oluşan bir kontrol grubu ile karşılaştırmalı analizler yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen toplam 36 Behçet hastasının 18'i (%50) kadın, 18'i (%50) erkek cinsiyet olarak saptanmıştır. Literatürde BH'nin kadın ve erkeklerde benzer prevalans gösterdiği, ancak erkek cinsiyette hastalığın klinik seyrinin daha ağır olduğu bildirilmiştir (1). Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmaması, elde edilen mikrobiyal sonuçların cinsiyet kaynaklı sapmalarla karışmasını engellemiştir.

Behçet hastalığında göz en sık tutulan majör organlardan biri olup, oküler tutulum hastalık morbiditesi üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir. Literatürde, Behçet hastalarının %50 ila %90'ında değişen oranlarda üveit gelişebileceği bildirilmektedir (84, 88). Bu çalışmada, BH tanılı 36 hastanın 20'sinde (%55,5) geçirilmiş üveit öyküsü olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada BÜ tanısı alan 20 hastanın 4'ünde (%20) göz tutulumunun unilateral, 16'sında ise (%80) bilateral olduğu saptanmıştır. Göz tutulumunun dağılımına ilişkin bu bulgular, literatürde bildirilen oranlarla benzerlik göstermektedir. Özellikle Zhong ve ark. bilateral göz tutulumunun BÜ'de daha sık

görüldüğünü vurgulamış; bilateral tutulumun hastalığın daha şiddetli ve nükslere eğilimli seyretmesiyle ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (2). Benzer şekilde Evereklioğlu ve ark. BH'de bilateral göz tutulumunun klinik pratikte daha yaygın gözlendiğini ve bunun hastalığın sistemik inflamatuar yapısıyla ilişkili olabileceğini ifade etmişlerdir (84). Bulgularımız bu literatür verileriyle örtüşmekte ve bilateral göz tutulumunun BH'de baskın form olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte, unilateral tutulumun varlığı da dikkat çekici olup, özellikle hastalığın erken döneminde veya klinik olarak daha hafif seyreden olgularda bu formun daha sık gözlenebileceği düşünülmektedir. Lavalle ve ark. tarafından yapılan kapsamlı derlemede, unilateral tutulumun gözden kaçabilecek veya geç tanı alabilecek olgular açısından önem taşıdığı belirtilmiştir (1). Bu bağlamda, elde edilen veriler hem klinik takibin yönlendirilmesi hem de prognozun öngörülmesi açısından literatürle tutarlı ve klinik olarak anlamlıdır.

Behçet üveitinde inflamasyon sıklıkla posterior segmenti içermektedir. Yazıcı ve ark. yalnızca sınırlı sayıda hastada izole anterior üveit görülebildiğini; çoğu olguda ise arka segmenti de içeren daha yaygın inflamasyon izlendiğini bildirmiştir (12). Nitekim bizim çalışmamızda da BÜ (+) hasta grubunda izole anterior veya intermediyer üveit öyküsüne rastlanmamıştır. Çalışmamızdaki üveit tipleri incelendiğinde, olguların %60'ında panüveit, %40'ında ise posterior üveit saptanmıştır. Bu dağılım, literatürde bildirilen oranlarla örtüşmekte olup, BH'de arka segment tutulumunun sıklıkla ön planda olduğunu desteklemektedir (85, 88). Ayrıca posterior segment tutulumu, vaskülit ve maküler ödem gibi komplikasyonlar nedeniyle ciddi görme kaybı riski taşımakta ve hastalığın prognozunu doğrudan etkilemektedir (89).

Çalışmamızda, sağlıklı bireylerle BÜ öyküsü bulunan ve bulunmayan hasta gruplarının görme keskinliği değerleri karşılaştırıldığında, kontrol grubundaki bireylerin ve BÜ (-) hastaların görme keskinliklerinin, BÜ (+) hastalara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, BH'de oküler tutulumun özellikle görsel prognostik açıdan belirleyici olduğunu desteklemektedir. Tugal-Tutkun ve ark.'nın geniş hasta serisine dayalı çalışmasında da görme keskinliği kaybının genellikle posterior üveit veya panüveit ile ilişkili olduğu, zamanında ve etkili tedavi uygulanmadığında kalıcı görme bozukluklarına neden olabileceği vurgulanmıştır (88). Nitekim çalışmamızda da BÜ (+) grupta izlenen anlamlı düşük görme keskinliği, arka segment inflamasyonuna bağlı retinal doku hasarının uzun

dönem etkilerini yansıtmaktadır. Bu durum, Behçet hastalarında erken dönem tanının ve agresif immünsüpresif tedavi yaklaşımlarının görme prognozunu koruma açısından kritik öneme sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Oral ve/veya genital aftöz ülserasyonlar, BH'nin mukokütanöz bulgularının başında gelmektedir. Literatürde BH'nin en yaygın klinik bulgusunun tekrarlayan oral aftlar olduğu, bu lezyonların tanı kriterleri arasında da yer aldığı bildirilmiştir (11, 12). Çeşitli çalışmalarda oral ve/veya genital aftöz ülserasyonun hastaların yaklaşık %80–90'ında ortaya çıktığı bildirilse de bu çalışmada BH tanılı 36 hastadan 15'inde (%41,7) oral ve/veya genital aftöz ülser tespit edilmiştir (46). Bulgularımız, literatürdeki yüksek prevalans oranlarının aksine daha düşük bir orana işaret etmektedir. Bu durumun hastalık kontrolünün sistemik tedavi ile sağlanmış olması ya da değerlendirmenin hastalığın remisyon döneminde yapılmış olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Oral ve genital aftlar, yalnızca tanı kriterlerinde yer alan yaygın bulgular olmaktan öte, BH'nin ilk klinik ipuçları arasında yer almaktadır. Mat ve ark. tekrarlayan oral aftların hastalığın başlangıcında en sık karşılaşılan belirti olduğunu ve birçok olguda sistemik semptomlardan önce ortaya çıktığını vurgulamışlardır (11). Bu durum, mukozal immün yanıtın hastalık patogenezinde erken dönemde aktive olduğunu düşündürmektedir (11). Bu bilgiler ışığında değerlendirildiğinde, çalışmamızda saptanan düşük prevalansın metodolojik ve klinik farklılıklardan kaynaklandığı, ancak mukokütanöz bulguların BH'nin immünolojik seyrindeki temel belirteçlerden biri olmaya devam ettiği anlaşılmaktadır.

Behçet hastalığı tanısında kullanılan yardımcı kriterlerden biri olan paterji testi, hastalardaki aşırı immün yanıtı değerlendirmede önemli bir göstergedir. Paterji reaksiyonu, deriye travmatik bir uyarının ardından nonspesifik inflamatuar bir papül veya püstül oluşmasıyla karakterizedir. Bu durumun temelinde, monosit ve nötrofillerin hiperreaktivitesi, proinflamatuar sitokinlerin (örneğin TNF-α, IL-6) artışı ve endotel hücrelerine karşı gelişen immün yanıt yer almaktadır (48). Paterji testinin pozitifliği, BH'nin özellikle Orta Doğu ve Akdeniz kuşağındaki popülasyonlarda daha sık görüldüğü bildirilen karakteristik bir bulgusudur (18). Çalışmamızda BH tanısı almış 36 hastanın 27'sine paterji testi uygulanmış, bu hastaların 16'sında (%59,3) pozitif sonuç saptanmıştır. Bu oran, daha önce Türkiye'de yapılmış çalışmalarda bildirilen %50–75 pozitif aralığıyla uyumludur (11, 14). Bulgularımız, BH'nin klasik

klinik özelliklerini taşıyan bir hasta grubuyla çalışıldığını göstermektedir. Bununla birlikte, paterji testinin duyarlılığı testin uygulanma şekli, cilt tipi, hastalığın aktif veya remisyon fazında olup olmaması, hatta kullanılan immünsüpresif tedaviler gibi çeşitli faktörlerden etkilenebildiği unutulmamalıdır (81). Benzer şekilde Yurdakul ve ark. paterji testinin uygulanma protokolündeki farklılıkların da sonuçlarda heterojenliğe yol açabileceğini ve bu nedenle standardizasyonun tanısal güvenilirlik açısından önemli olduğunu vurgulamışlardır (20). Azizlerli ve ark. tarafından İstanbul'da yürütülen epidemiyolojik çalışmada, Behçet hastalarında paterji pozitifliği oranı %60'ın üzerinde saptanmış ve bu bulgu, çalışmamızda elde edilen oranlarla uyum göstermektedir (21). Bu çerçevede, testin uygulanma biçimi, cilt tipi, bölgesel genetik yatkınlık ve eşlik eden çevresel faktörlerin paterji testinin sonuçları üzerinde belirleyici rol oynayabileceği anlaşılmaktadır. Bu da çalışmamızda gözlenen paterji pozitifliği oranının hem tanısal anlamda tutarlı hem de bölgesel verilerle karşılaştırıldığında anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır.

Kas-iskelet sistemi tutulumu BH'de sık karşılaşılan ekstraoküler bulgular arasında yer almaktadır. Literatürde, artritin Behçet hastalarının %30–50'sinde görülebileceği ve sıklıkla non-eroziv, geçici ve asimetrik olma eğiliminde olduğu bildirilmektedir (8, 75). Çalışmamızda, BÜ (+) hastaların %10'unda, BÜ (-) hastaların ise %25'inde artrit olduğu tespit edilmiş, ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Artritin BÜ (-) olan grupta daha yüksek oranda saptanmış olması, BH'nin klinik prezentasyonunda sistemik belirtilerin birbirinden bağımsız seyredebildiğine ve hastalık fenotiplerinin değişkenlik gösterebildiğine işaret etmektedir, ancak bu gözlemin genellenebilirliği açısından daha geniş örneklem gruplarıyla desteklenmesi gerekmektedir. Önceki çalışmalarda da belirtildiği üzere, oküler tutulum genellikle vaskülit ve MSS bulgularıyla birliktelik gösterirken, kas-iskelet sistemi tutulumu sıklıkla bu organ sistemlerinden bağımsız gelişebilmektedir (14, 87). Bununla birlikte, artritin BH'deki varlığı hastalığın tanı sürecine katkı sağlamakla birlikte, morbidite açısından görme kaybı gibi kalıcı hasar riskinin daha düşük olduğu daha selim bir tutulum biçimini temsil edebilir. Bulgularımız bu yönüyle, BH'de artritin her zaman oküler tutulumla paralel seyretmediğini ve daha çok heterojen klinik yelpazenin bir parçası olduğunu ortaya koymaktadır.

Literatürde Behçet hastalarında DVT gelişiminin multifaktöriyel bir süreç olduğu, özellikle nötrofil aktivasyonu, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve anti-endotel antikorlarının bu süreçte etkin rol oynadığı bildirilmektedir (53, 55). Becatti ve ark. nötrofil aktivasyonunun fibrinojen oksidasyonunu artırarak trombüs oluşumuna katkı sağladığını göstermiştir (51). Benzer şekilde, AECAs'nin endotel hücrelerine karşı lenfosit adezyonunu artırarak vasküler hasarı tetikleyebileceği ileri sürülmüştür (55). Ayrıca, Leiba ve ark. ile Caramaschi ve ark. gibi çalışmalarda, Behçet hastalarında herediter trombofili faktörlerinin (örneğin faktör V Leiden, protrombin mutasyonu) DVT gelişimine katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (56, 57). Bu faktörlerin yanı sıra inflamatuar ortamda aktive olan γδ T hücrelerinin prokoagülan ortamı destekleyici rolü olabileceği ve bu hücrelerin uveit gibi inflamatuar durumlarla ortak patogenez gösterebileceği de vurgulanmıştır (54). Gül ve ark. tarafından yapılan çalışmada, prokoagülan genetik mutasyonların da DVT gelişiminde belirleyici olduğu gösterilmiştir (70). Bu bulgular, vasküler tutulumun yalnızca inflamasyon kaynaklı olmadığını, aynı zamanda genetik ve otoimmün yatkınlıkla birlikte kompleks bir etkileşim ağı sonucu geliştiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda DVT'nin BÜ (-) grubunda anlamlı şekilde daha yüksek oranda görülmesi (p=0,020), sistemik vasküler inflamasyonun mikrobiyal disbiyozisle olası ilişkilerini araştırma gerekliliğini gündeme getirmektedir. Bununla birlikte, çalışmamızda DVT olan hasta sayısının nispeten az olması, mikrobiyota profili ile DVT arasındaki ilişkiyi araştırmak için yeterli istatistiksel gücün sağlanamamasına yol açmıştır. Bu nedenle, DVT ile mikrobiyota düzeyleri arasındaki olası ilişkiyi net olarak ortaya koymak amacıyla daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip ilerideki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.2. Mikrobiyota Kompozisyonundaki Değişimlerin Değerlendirilmesi

Bağırsak mikrobiyotası, konağın bağışıklık sistemi gelişiminde ve inflamatuar süreçlerin düzenlenmesinde önemli işlevlere sahip çeşitli metabolitlerin üretiminden sorumludur. Bu metabolitler arasında, özellikle fermente edilebilir liflerin Firmicutes ve Bacteroidota filumlarına ait bakteriler tarafından parçalanması sonucu ortaya çıkan KZYA (asetat, propiyonat ve bütirat) ön plana çıkmaktadır. Kısa zincirli yağ asitleri, intestinal epitel bariyerinin bütünlüğünü sürdürmeye katkıda bulunmalarının yanı sıra,

anti-inflamatuar etkileri sayesinde Treg hücrelerinin farklılaşmasını da teşvik etmektedir (109, 132). Behçet hastalığında bu mikrobiyal denge sisteminin bozulduğu ve özellikle bütirat üreten bakterilerin ve dolayısıyla KZYA düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Bu azalma, mukozal bağışıklığın zayıflamasına ve artmış inflamatuar yanıtlara yol açabileceği yönünde değerlendirilmektedir (131).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, KZYA üreten bakterilerin yalnızca lokal bağırsağa değil, sistemik bağışıklık yanıtına da yön verici etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Arpaia ve ark. bakteriyel metabolitlerin Treg hücrelerinin periferik farklılaşmasını desteklediğini; buna karşılık bu dengenin bozulmasının otoinflamatuar süreçleri tetikleyebileceğini vurgulamıştır (132). Zhang ve ark. ise disbiyozisin yalnızca KZYA düzeyini değil, aynı zamanda Th17/Treg dengesini etkileyerek sitokin profillerinde bozulmaya yol açtığını bildirmiştir (133). Bu bağlamda, Th17/Treg dengesinin bozulmasının hem gastrointestinal hem de oküler inflamasyonun immün patogenezinde ortak bir yolak olabileceği düşünülmektedir (136). Ayrıca van der Houwen ve ark. mikrobiyotanın bu immün yanıtlar üzerindeki etkilerinin yalnızca lokal flora değişimiyle sınırlı olmadığını, sistemik inflamatuar yük ile de ilişkili olduğunu göstermiştir (137). Behçet hastalığı gibi çok sistemli vaskülitlerde, bu tarz immün-mikrobiyal etkileşimlerin özellikle göz tutulumu gibi ciddi komplikasyonlarda belirleyici olabileceği öne sürülmektedir.

Çalışmamızın en dikkat çekici bulgularından biri, Actinomycetota düzeylerinin BÜ (+) ve BÜ (-) gruplarında sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı şekilde düşük bulunmasıdır ($p<0,001$). Bu bakteriyel filum, KZYA üretiminde kritik rol oynayan türleri barındırmakta ve bağırsak homeostazının korunmasında merkezi görev üstlenmektedir (131). Shimizu ve ark. tarafından yapılan çalışmada, *Bifidobacterium* (Actinomycetota filumuna ait) abundansındaki azalmanın Behçet hastalarında gözlendiği bildirilmiştir (138). Benzer şekilde Consolandi ve ark. çalışmasında da Behçet hastalarında *Actinomyces* (Actinomycetota filumuna ait) bolluğunda azalma olduğu rapor edilmiştir (130). Ayrıca literatürde *Roseburia, Subdoligranulum, Clostridium* (Firmicutes filumuna ait) gibi KZYA üreten bakterilerin de Behçet hastalarında görece azaldığı; buna bağlı olarak bütirat seviyelerinin düştüğü ve bunun da Treg hücre farklılaşmasını baskılayarak proinflamatuar Th17 hücre dengesini bozduğu gösterilmiştir (130-133). Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda özellikle BÜ (+)

bireylerde Actinomycetota düzeylerinin anlamlı şekilde düşük olması, üveit gibi oküler inflamatuar tabloların patogenezinde mikrobiyotanın önemli bir etken olabileceğini düşündürmektedir.

Diğer bakteriyel gruplar olan Firmicutes, Bacteroidota ve Proteobacteria düzeyleri açısından gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, Behçet hastaları kendi içinde karşılaştırıldığında, BÜ (+) olan grupta BÜ (-) grubuna göre Proteobacteria artışı ve Bacteroidota azalışı eğilimi gözlenmiştir. Bu eğilim, literatürde Behçet hastalarında görülen disbiyozis örüntüsü ile uyum göstermektedir (135). Literatürde Proteobacteria artışı ile inflamatuar hastalıklar arasında ilişki kurulsa da BH özelinde tutarlı bir Proteobacteria filumuna ait değişim tanımı karmaşık görünmektedir. Örneğin Ye ve ark. ile van der Houwen ve ark. yaptığı farklı kohort çalışmalarında, Proteobacteria varyasyonlarına dair çelişkili bulgular yer almaktadır (135, 137). Ye ve ark.'nın metagenomik analizlerinde BH'de Proteobacteria düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir (135). Buna karşılık van der Houwen ve ark. iki farklı kohort verisini karşılaştırdıkları analizlerinde, bazı alt gruplarda Proteobacteria'da azalma, bazılarında ise önemsiz düzeyde değişiklik saptamış; bu farklılığı coğrafi ve etnik değişkenler ile metodolojik ayrımlara bağlamışlardır (137). Bu bulgular, BH'de Proteobacteria filumuna ait değişimlerin tutarlı bir örüntü göstermediğini ve disbiyotik profillerin popülasyona özgü farklılıklar sergileyebileceğini ortaya koymaktadır. Tecer ve ark.'nın çalışmasında, üveitli Behçet hastalarındaki *Succinivibrionaceae* (Proteobacteria filumuna ait) baskınlığı bulgularıyla uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da BÜ (+) olan hastalarda Proteobacteria'da artış eğilimi gözlenmiştir (141); ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olup, daha geniş bir örneklemle ilişkinin netleştirilmesi gerekmektedir. Ayrıca, *Eggerthella lenta* (Actinomycetota filumuna ait), *Acidaminococcus spp.* (Firmicutes filumuna ait) ve *Bifidobacterium bifidum* (Actinomycetota filumuna ait) gibi bakterilerin Behçet hastalarında arttığını belirten çalışmalar mikrobiyal dengenin bozulmasının sistemik immün aktivasyonu nasıl şekillendirebileceğini ortaya koymaktadır (131, 138). Bu bulgular, mikrobiyotadaki disbiyotik değişimlerin sistemik immün regülasyon üzerindeki etkilerini desteklemektedir. Özellikle Zhang ve ark. sitokin dengesizliklerinin bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerle doğrudan ilişkili

olduğunu ve bu ilişkinin otoimmün hastalıkların seyrini etkileyebileceğini vurgulamıştır (133). Benzer şekilde Brandl ve ark. romatoid artrit gibi sistemik inflamatuar hastalıklarda mikrobiyotanın mukozal bariyer bütünlüğünü bozarak bağışıklık sisteminde tolerans kaybına yol açabileceğini bildirmiştir (134). Bu veriler, BH'de gözlenen Proteobacteria artış eğiliminin yalnızca lokal değil, sistemik immün yansımalara da sahip olabileceğini göstermektedir. Ayrıca Succinivibrionaceae ailesine ait bakterilerin artışına ilişkin gözlemler, özellikle üveitli Behçet hastalarında ortak bir disbiyozis paterni oluşabileceğini düşündürmektedir (141). Dolayısıyla, çalışmamızda Proteobacteria ve Bacteroidota düzeylerindeki eğilimsel farklılıklar, klinik fenotiplere göre mikrobiyal imzanın şekillenebileceği hipotezini desteklemektedir ve bu bulgular, daha büyük hasta gruplarında yapılacak ileri metagenomik analizlerle detaylandırılmalıdır.

Bazı çalışmalarda, FMT gibi müdahalelerin KZYA üreten bakterileri artırarak bağışıklık sisteminde düzelmeler sağladığı gösterilmiştir (140). Han ve ark. fare modelinde transplant ettikleri dışkı mikrobiyotasının KZYA (özellikle bütirat) düzeyini artırarak bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermiştir. Bu çalışma, FMT'nin yalnızca metabolik fayda sağlamakla kalmayıp aynı zamanda immün yanıt üzerinde de düzenleyici rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır (140). Ayrıca Ye ve ark. tarafından yapılan metagenomik analizde, Behçet hastalarında disbiyotik örüntüye eşlik eden IL-17 artışı ve Th17-bağlantılı sitokin ekspresyonunun mikrobiyota ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (135). Hayvan deneylerinden ve insan mikrobiyom analizlerinden elde edilen verilerle, bağırsak mikrobiyotasının bağışıklık sisteminin şekillenmesinde aktif bir rol üstlendiğini ve mikrobiyal disbiyozun yalnızca tanısal bir gösterge değil, aynı zamanda terapötik bir hedef olabileceği anlaşılmaktadır. Kısa zincirli yağ asidi üretimindeki azalma veya işlevsel bozulmaların BH patogenezinde önemli bir rol oynaması nedeniyle, bağırsak mikrobiyotasını hedef alan diyet temelli ya da probiyotik/prebiyotik destekli müdahaleler, BH tedavisinde gelecekte umut vaat eden alternatif yaklaşımlar arasında değerlendirilmektedir. Nitekim EAU modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada, BH'li bireylerden elde edilen dışkı örneklerinin farelere transferi sonucunda IL-17 ve IFN-γ ekspresyonunun arttığı ve göz içi inflamasyonun şiddetlendiği bildirilmiştir (135). Bu deneysel veri,

mikrobiyal disbiyozun BH'de gözlenen üveit gibi lokal inflamatuar süreçlere doğrudan katkı sağlayabileceğini desteklemektedir.

Mikrobiyotanın cinsiyete bağlı değişkenlik göstermesi, bağışıklık sistemi üzerinde farklı etkiler oluşturabilmektedir. Literatürde BH'de cinsiyetin klinik seyir üzerindeki etkisi bakımından pek çok çalışma olsa da mikrobiyota bağlamında cinsiyete özgü filum düzeyi farklılıkları yeterince incelenmemiştir. Elderman ve ark.'nın çalışmasında, immün sistemdeki cinsiyet farklarının mikrobiyota bileşenleri aracılığıyla şekillenebileceğini; ancak insan çalışmalarında yaş, diyet, hormon düzeyleri, tedavi rejimleri gibi karıştırıcı faktörler nedeniyle mikrobiyota bileşenlerini maskeleyebileceği vurgulanmıştır (147). Genel olarak, literatürde BH'de mikrobiyota çalışmaları örneklem sayıları, coğrafi/popülasyon farklılıkları ve metodolojik yaklaşımlar (16S rRNA sekanslama, metagenomik) nedeniyle çeşitli sonuçlar bildirmiştir (133, 135, 137). Koliada ve ark. yaptığı çalışmada, Bacteroidota'nın kadınlarda erkeklere kıyasla önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (148). Ye ve ark. ile van der Houwen ve ark. çalışmalarında, Behçet hastalarının genel mikrobiyota profilleri tanımlanmış ancak kadın-erkek karşılaştırmaları detaylandırılmamıştır (135, 137). Bu bağlamda, çalışmamızda yalnızca BÜ (+) erkeklerde anlamlı düzeyde Actinomycetota artışı saptanmış olması ($p=0,040$) BH'de mikrobiyotanın cinsiyete özgü farklılaşabileceğine işaret etmektedir. Cinsiyet hormonlarının mikrobiyota bileşimini düzenleyici etkileri göz önüne alındığında, bu bulgunun sistemik immün yanıtın cinsiyet temelli farklılıklarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle çalışmamız önceki çalışmalara ek yeni veri sunmaktadır; ancak daha geniş kohort çalışmaları, çok merkezli izlem tasarımları ile bulguların genellenebilirliğinin test edilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda, BH'ye bağlı üveit öyküsü olan ve üveit öyküsü olmayan hastalarda son bir yıl içinde geçirilen atak sayısına göre yapılan mikrobiyota analizlerinde, bağırsak mikrobiyotasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Literatürde bazı çalışmalar, BH'de belirli mikrobiyal imzaların varlığını ortaya koysa da bu değişikliklerin atak sıklığı gibi klinik parametrelerle doğrudan ilişkisini saptayan bir çalışma yoktur (7, 130). Örneğin Ye ve ark. çalışmasında, mikrobiyal çeşitlilikte azalma ve bazı spesifik türlerde değişiklik olduğu bildirilmiş, ancak bu bulguların hastalık aktivitesiyle korelasyonu net olarak ortaya konulamamıştır (135). Benzer

şekilde, van der Houwen ve ark. tarafından yürütülen bir analizde, mikrobiyotadaki bazı değişikliklerin varlığı rapor edilmiş, ancak bu değişikliklerin hastalığın klinik seyrine etkisi sınırlı bulunmuştur (137). Bu bağlamda, çalışmamızda atak sayısının mikrobiyota bileşimi üzerinde anlamlı bir etki göstermemesi, mikrobiyal dengenin BH'nin yalnızca inflamatuar yüküyle değil, aynı zamanda genetik yatkınlık, immün regülasyon ve tedavi gibi çok sayıda faktörle etkileşim içinde olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, Behçet hastalarında tanı süresi ile bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, tanı gecikmesinin bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyotik değişiklikler üzerinde doğrudan belirleyici bir etkisinin olmayabileceğini düşündürmektedir. Alpsoy ve ark.'nın çok merkezli çalışmasında, Behçet hastalığında tanıya ulaşma süresinin oldukça değişken olduğu ve mukokütanöz belirtilerle sınırlı seyreden olgularda tanının genellikle geç konabildiği bildirilmiştir (14). Bununla birlikte, mikrobiyota yapısını etkileyen faktörler arasında yalnızca hastalık süresi değil; hastalığın aktivite durumu, kullanılan tedaviler, diyet, çevresel maruziyetler ve bireysel immün yanıt farklılıkları da önemli rol oynamaktadır (135, 138). Bu bağlamda, tanı süresinin mikrobiyal bileşim üzerindeki etkisinin net olarak ortaya konabilmesi için prospektif ve tedavi-naif hasta gruplarında uzunlamasına çalışmalar gereklidir. Bulgularımız, mikrobiyota değişikliklerinin zamanla değil, daha çok hastalığın fenotipik özellikleriyle ilişkili olabileceği yönündeki literatür verileriyle uyumludur.

5.3. Klinik Parametreler ve Mikrobiyota Etkileşimi

Çeşitli çalışmalarda Behçet hastalarında özgün bağırsak mikrobiyota profilleri tanımlanmıştır. Örneğin Consolandi ve ark. Behçet hastalarında spesifik bir mikrobiyom imzası olduğunu; Ye ve ark. ise metagenomik analizlerde Behçet hastalarının mikrobiyomunda belirli farklılıklar gözlemlediklerini rapor etmişlerdir (130, 135). Bununla birlikte, bu çalışmalarda genellikle Behçet hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış; klinik alt gruplar (ör. atak sıklığı, tanı süresi, spesifik organ tutulumu) açısından ayrı ayrı analizler sınırlı kalmıştır veya tutarsız sonuçlar vermiştir. Bizim çalışmamızda BÜ (+) hastalarda atak sayısı, tanı süresi, oral/genital aft, paterji,

DVT, artrit gibi klinik özelliklerle mikrobiyota düzeyleri arasında anlamlı farklar gözlenmemiştir. Hem van der Houwen ve ark. hem de Shimizu ve ark. çalışmalarında, BH'deki genel mikrobiyota kompozisyonunda değişiklikler bildirilmiş olsa da klinik alt gruplar bazında tutarlı paternler elde etmek için yeterli hasta sayısına ulaşmak zor olmaktadır (131, 137, 138). Çalışmamızda BÜ (+) grubunda klinik özelliklere göre anlamlı fark bulunamaması, alt grup örneklemlerinin küçüklüğü veya çok sayıda klinik değişkenin bir arada değerlendirilmesinin getirdiği çoklu karşılaştırma sorunu nedeniyle istatistiksel gücün düşmesiyle açıklanabilmektedir.

Çalışmamızın mikrobiyota analizi dışkı örneklerine dayanmaktadır. Oysa oral/genital aft varlığının lokal lezyonlarla doğrudan ilişkili olabilecek oral veya genital mikrobiyota değişiklikleri, sadece dışkı mikrobiyotası analizinden tam olarak tespit edilememektedir. Üveit öyküsü olan Behçet hastalarında, oral/genital aftöz ülserasyonu olan bireylerde Bacteroidota düzeylerinin anlamlı şekilde düşük bulunması (p=0,004), mukozal inflamasyonun lokal mikrobiyota profiliyle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Bu konuya ilişkin olarak Arpaia ve ark.'nın çalışması, bağırsakta üretilen KZYA'nın periferik Treg üretimini destekleyebileceğini göstermiştir. Bacteroidota filumuna ait bazı türler, KZYA metabolizmasında rol oynamaktadır (132). Dolayısıyla Bacteroidota düzeyindeki düşüş, mukozal bariyer fonksiyonu ve bağışıklık düzenleyici mekanizmalar üzerinde olumsuz etkiler yaratabilmekte, aft oluşumuna yatkınlığı artırabilmekte veya mevcut inflamasyonu şiddetlendirebilmektedir. Ayrıca bir çalışmada, IgA ile kaplı *Bifidobacterium* (Actinomycetota filumuna ait), *Dorea* (Firmicutes filumuna ait) ve *Ruminococcus* (Firmicutes filumuna ait) türlerinin BH'de artış göstermesi bu türlerin immün sistem uyarımında rol oynayabileceğini ve mukozal inflamasyonun sürdürülebilir hâle gelmesine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir (137). Bu durumda BÜ (-) hastalardaki bağırsak mikrobiyotasındaki Bacteroidota azalmasının aft varlığıyla anlamlı ilişkisi bulunsa da oral veya genital bölgelerin mikrobiyota profillerinin de incelenmesi ile daha güvenilir ve genellenebilir sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.

Paterji testi, lokal deri hipersensitivite yanıtını ölçerken, bağırsak mikrobiyotası ile sistemik etkileşimi dolaylı olarak yansıtmaktadır. Literatürde bağırsak mikrobiyota ve deri hastalıkları arasındaki bağlantılar araştırılmış olsa da

(örneğin atopik dermatit, psoriazis gibi), BH'de, paterji testini spesifik olarak ele alan ve dışkı mikrobiyota profiliyle doğrudan ilişki kuran çalışma sayısı çok sınırlıdır (133). Bizim çalışmamızda BÜ olan ve olmayan hastalarda paterji testinin pozitif olup olmama durumuna göre bağırsak mikrobiyotası miktarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Paterji testi negatif ve pozitif hastaları ayrı gruplarda analiz etmek alt grup örneklemlerinin küçüklüğü nedeniyle istatistiksel gücü azaltmaktadır. Literatürde BH'de mikrobiyota çalışmalarında sıkça örneklem sayısı sınırlılığı sorunu ile karşılaşılmıştır (130, 137). Bu da bizim çalışmamızda paterji alt gruplarında anlamlı bir fark saptanmamasını destekleyebilmektedir.

5.4. Mikrobiyotanın Tedavi ile Etkileşimi ve Potansiyel Müdahale Yolları

Behçet hastalığında özellikle göz, sinir sistemi ve büyük damarlar gibi kritik organ tutulumu varlığında, hastalığın inflamatuar aktivitesini kontrol altına almak amacıyla agresif ve çok yönlü tedavi yaklaşımları gereklidir. Bu kapsamda, KS'ler, konvansiyonel tedavi, biyolojik tedaviler tek başına veya kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Bu ajanların sistemik immün yanıtı baskılayarak hastalığın inflamatuar seyrini kontrol altına aldığı bilinmektedir; ancak bu tedavilerin bağırsak mikrobiyotası üzerine olan etkileri hâlâ tartışmalıdır. Çalışmamızda uygulanan tedavi protokolleri ile mikrobiyota kompozisyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde, Joubert ve ark. tarafından yapılan kapsamlı sistematik derlemede, BH'de tanımlanan mikrobiyota değişikliklerinin çoğunlukla hastalığın aktif dönemleri ile ilişkili olduğu, buna karşın tedavi süresince mikrobiyal çeşitlilikte anlamlı ve tutarlı bir değişim paterninin gözlemlenemediği bildirilmiştir (7). Aynı çalışmada, özellikle anti-TNF tedavisi alan hastalarda bağırsak mikrobiyotasında bazı faydalı bakteri türlerinde artış bildirilse de bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı ya da tedavi sonrası kısa sürede normale döndüğü ifade edilmiştir (7).

Ma ve ark. mikrobiyota bileşiminin sadece hastalık aktivitesinden değil, aynı zamanda genetik yatkınlık, epigenetik modifikasyonlar ve çevresel faktörlerden de etkilendiğini belirtmiştir (3). Bu çoklu faktörler göz önüne alındığında, tedavinin mikrobiyota üzerindeki etkisinin homojen bir yanıtla sonuçlanmaması anlaşılır bir durumdur. Özellikle BH gibi heterojen klinik sunuma sahip otoinflamatuar bir

hastalıkta, bireyler arasında ilaç metabolizması, bağırsak geçirgenliği, diyet alışkanlıkları ve tedaviye yanıt süreleri açısından önemli farklılıklar bulunmaktadır. Bu durum, tedavi grupları arasında mikrobiyotadaki değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanmasını zorlaştırmaktadır.

Lavalle ve ark. tarafından yapılan derlemede de vurgulandığı üzere, mevcut tedavilerin mikrobiyota üzerindeki etkisi doğrudan olmaktan ziyade dolaylıdır; yani bu ilaçlar öncelikle inflamatuar yanıtı baskılamakta, bu yolla mukozal immün homeostazı yeniden kurmakta ve dolayısıyla bağırsak mikroekolojisinde ikincil bir düzenlenmeye neden olmaktadır. Bu etkilerin ortaya çıkması zaman alabilmektedir ve tedavi süresinin uzunluğu, doz, ilaç kombinasyonları ve hastanın mikrobiyota başlangıç profili gibi faktörler bu süreci büyük ölçüde etkilemektedir (1).

Tangaro ve ark. tarafından bildirilen mikrobiyota-metabolizma etkileşimlerine dayalı yapay zekâ temelli bireyselleştirilmiş tedavi modelleri, mikrobiyal profillemenin hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtı ile ilişkili biyobelirteçler açısından potansiyel taşıdığını göstermektedir (9). Bu da klasik tedavi sınıflamalarının ötesinde, mikrobiyota fonksiyonlarını ve mikrobiyal metabolitleri de dikkate alan çok boyutlu analizlere olan gereksinimi ortaya koymaktadır.

5.5. Akdeniz Diyeti Uyumu ve Mikrobiyota İlişkisi

Bağırsak mikrobiyomu, yaşamın farklı dönemlerinde esnek ve değişken bir yapı sergilemektedir. Tip 2 diyabetes mellitus, inflamatuar bağırsak hastalığı ve BH gibi hastalıklarda bu mikrobiyal ekosistemin rolü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (119). Bu dinamik kompozisyonu şekillendiren etmenler arasında yaş, genetik yatkınlık, ilaç veya pre-probiyotik kullanımı ve diyet öne çıkmaktadır. Özellikle makro ve mikro besinlerden kaynaklanan diyet bileşenlerinin mikrobiyota profilini düzenlemede kritik etkisi bulunduğu bildirilmiştir (121). Ayrıca Akdeniz diyetinin temelindeki meyve, sebze, tahıl, çay, kahve ve şarap kaynaklı polifenollerin antioksidan, antiinflamatuar ve antikanserojenik potansiyelleri literatürde desteklenmiş olup; bu bileşiklerin *Lactobacillus ve Bifidobacterium* gibi yararlı bakterilerin sayısını artırırken *Clostridium* gibi patojen türlerin baskılanmasına katkıda

bulunduğu belirtilmiştir (121, 129). Çalışma popülasyonunda yer alan hastaların hiçbirinde son 1 ay içinde pre-probiyotik kullanımı olmamıştır. Bu sayede bağırsak mikrobiyotasının dış faktörler tarafından modifikasyonu minimalize edilerek elde edilen verilerin güvenilirliği artmıştır.

Akdeniz diyetinin polifenoller ve bağırsak mikrobiyotasındaki KZYA üreten bakteriler üzerinden anti-inflamatuar etkiye sebep olması BH'de kronik inflamasyonu azaltabileceğini düşündürmektedir. Caso ve ark. psöriyatik artrit hastalarında yaptığı kohort çalışmasında "Psöriyatik artrit hastalık aktivite" skoru ile MEDAS skoru arasında negatif ilişki olduğu bildirilmiştir (149). Diamanti ve ark. yaptığı çalışmada MEDAS skoru yüksek olan, Akdeniz diyetine yüksek bağlılık gösteren romatoid artrit hastalarında hastalık aktivitesinin ve serumdaki inflamatuar belirteçlerin daha düşük olduğu gösterilmiştir (150). Oysaki bizim çalışmamızda, katılımcıların büyük bir çoğunluğunun Akdeniz diyetine orta düzeyde uyum sağladığı gözlemlenmiş olup; BÜ (+), BÜ (-) ve kontrol grubu arasında MEDAS skoru açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca, MEDAS skoru ile mikrobiyota düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Oysaki literatürde Akdeniz diyetinin mikrobiyal çeşitliliği arttırıcı ve inflamasyonu azaltıcı etkileri güçlü şekilde desteklenmektedir (119). Bengmark bazı bakterilerin gastrointestinal homeostaz üzerindeki belirleyici rolüne dikkat çekmiş; diyetle alınan prebiyotiklerin bu florayı besleyerek epitel bariyerini güçlendirdiğini belirtmiştir (98). Başka çalışmalarda da benzer şekilde insan barsak mikrobiyotasının enerji metabolizması ve immün regülasyonla karşılıklı bir simbiyoz içinde çalıştığını ve bu sistemin diyetle şekillendiği ortaya koyulmuştur (99, 101). Natividad ve ark. mikrobiyotanın intestinal bariyer bütünlüğünü düzenleyerek inflamatuar yanıtları modüle ettiğini bildirmiştir (103). Aynı şekilde den Besten ve ark. Akdeniz diyeti gibi kompleks karbonhidrat ve lif içeriği yüksek beslenme modellerinin KZYA üretimini arttırarak konak immün sistemini dengelediğini göstermiştir (104). Başka araştırmacılar da mikrobiyotanın bağışıklık sisteminin şekillenmesinde erken yaşamdan itibaren etkili olduğunu; dolayısıyla uzun süreli beslenme alışkanlıklarının bağışıklık temelli hastalıklarda belirleyici olabileceğini vurgulamışlardır (106, 109). Tüm bu bulgular, Akdeniz diyetinin mikrobiyal çeşitliliği artırarak Treg hücre yanıtı ve epitel bütünlük üzerinden sistemik inflamasyonu baskıladığını düşündürmektedir. Bu çalışmada anlamlı bir

ilişkinin saptanamamış olması, diyete bağlı mikrobiyal değişimlerin etkilerini daha net şekilde ortaya koyabilmek için, uzun süreli ve yeterli sayıda katılımcı içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Ayrıca, bu etkilerin güvenilir biçimde değerlendirilebilmesi için yalnızca anket temelli skorlamaların değil, bireylerin uzun dönemli diyet kayıtları ile serum biyobelirteçlerinin birlikte analiz edildiği ileri düzey müdahale çalışmalarının yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının MEDAS skorlarının benzer bulunması, diyet alışkanlıklarının bağırsak mikrobiyotasına olan olası etkisini en aza indirerek iki grup arasında beslenme açısından standardizasyonu sağlamıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, beslenmenin epigenetik mekanizmalar üzerindeki etkilerinin de inflamatuar ve otoimmün hastalıkların patogenezinde önemli rol oynayabileceğini göstermektedir. Özellikle Akdeniz diyetinin temel bileşenlerinden biri olan sızma zeytinyağında bulunan polifenollerin, miRNA ekspresyonu, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenetik yolları etkileyebildiği bildirilmektedir (151). Bu epigenetik düzenleyici etkiler, zeytinyağı polifenollerinin antiinflamatuar ve immünmodülatör özelliklerinin moleküler temellerini açıklamaktadır. Behçet hastalığında ise, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin epigenetik faktörlerle etkileşim içinde hastalık patogenezine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (3, 129). Disbiyozisin özellikle KZYA ve indol türevleri gibi metabolitlerin azalmasına yol açarak, Treg/Th17 dengesini epigenetik yollarla bozduğu ve proinflamatuar yanıtları arttırdığı düşünülmektedir. Bu bağlamda hem diyetle alınan polifenollerin hem de mikrobiyota kaynaklı metabolitlerin epigenetik modifikasyonları aracılığıyla BH'nin seyrini etkileyebileceği öngörülmektedir (3). Önümüzdeki dönemde, epigenetik mekanizmaları hedef alan beslenme temelli veya farmakolojik yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesinin, hastalığın yönetiminde yenilikçi ve kişiselleştirilmiş yaklaşımların önünü açabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın başlıca kısıtlılıkları arasında, kesitsel tasarıma sahip olması ve yalnızca tek bir merkezde yürütülmüş olması yer almaktadır. Bu durum, elde edilen bulguların genel popülasyonu temsil etmesini ve daha geniş topluluklara genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Ayrıca, çalışmaya dahil edilen hastaların polikliniğe başvuran bireylerle sınırlı kalması, sonuçların toplum düzeyindeki durumlarını yansıtma gücünü azaltmaktadır. Mikrobiyota analizlerinin yalnızca filum

düzeyinde, sayısal bolluk üzerinden gerçekleştirilmiş olması, cins ve tür düzeyinde detaylı değerlendirme yapılamaması potansiyel mikrobiyal farklılıkların daha spesifik düzeyde ortaya konulmasını sınırlamıştır. Bununla birlikte, örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olması, istatistiksel gücü azaltarak bazı anlamlı ilişkilerin gözden kaçırılmasına yol açmış olabilmektedir. Ayrıca, bazı hastaların gaita örneği vermek istememesi de dahil edilmesi planlanan katılımcı sayısında azalmaya neden olmuş, bu durum mikrobiyota analizlerinin temsil gücünü sınırlamıştır. Kontrol grubu seçiminde, hastalarla aynı ev ortamını paylaşan, benzer çevresel koşullara ve diyet alışkanlıklarına sahip bireylerin dahil edilememiş olması, çevresel faktörlerin mikrobiyota üzerindeki etkilerini izole biçimde değerlendirmeyi güçleştirmiştir. Tüm bu nedenlerle, daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip, çok merkezli, prospektif ve takibi mümkün tasarımlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada elde edilen bulgular, BH'de mikrobiyotanın önemli bir rol oynadığını ve hastalığa özgü belirli mikrobiyal imzaların varlığını düşündürmektedir. Özellikle Actinomycetota düzeylerindeki belirgin azalma, proinflamatuar mikroorganizmaların baskınlığı ve KZYA üreten bakterilerin yetersizliği, BH'nin mikrobiyal belirteçler üzerinden izlenebilir bir hastalık modeli oluşturabileceğine işaret etmektedir. Bu bulgular, gelecekte BH'nin mikrobiyota temelli alt tiplerinin sınıflandırılması ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından umut vericidir. Ayrıca, mikrobiyal profillerin tedaviye yanıtı öngörmede kullanılabilirliği, oküler inflamasyonu olan hastaların klinik yönetimini kolaylaştırabilmekte ve yeni biyobelirteçlerin tanımlanmasına olanak sağlayabilmektedir.

Bununla birlikte, mikrobiyota çeşitliliğinin ırk, sosyoekonomik durum, çevresel maruziyetler ve beslenme gibi pek çok mikro ve makro faktörden etkilenerek şekillendiği bilinmektedir. Bu nedenle, ülkemizdeki Behçet hastalarına ait özgün mikrobiyal profillerin belirlenmesi, yerel ihtiyaçlara uygun probiyotik ve prebiyotik desteklerin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Çalışmamız bu yönüyle sadece tanısal değil, aynı zamanda terapötik yaklaşımlara katkı sunma potansiyeline sahiptir.

Bu çalışma sınırlı örneklem grubuna dayansa da elde edilen veriler, ileride gerçekleştirilecek olan çok merkezli, geniş katılımlı mikrobiyota ve genetik analiz çalışmalarına katkı sunabilecek niteliktedir. Ayrıca bu çalışma, farklı coğrafi bölgelerde yaşayan ve farklı beslenme alışkanlıklarına sahip bireylerde mikrobiyal çeşitliliğin epigenetik düzeyde nasıl şekillendiğini araştıracak daha büyük ölçekli projeler için öncül bir veri kaynağı ve temel oluşturma potansiyeline sahiptir.

SONUÇLAR

1. Gruplara göre cinsiyet dağılımına bakıldığında BÜ (+) ve BÜ (-) hastalar ile kontrol grubunda cinsiyet ve yaş dağılımının benzer olduğu görülmüştür (sırasıyla, p=0,956 ve p=0,341).

2. Üveit öyküsüne göre karşılaştırıldığında BÜ (-) hastalarda DVT pozitifliğinin BÜ (+) hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptanmıştır (p=0,020).

3. Akdeniz diyetine uyum düzeyinin BÜ (+) hastaların %85,0'inde, BÜ (-) olan hastaların %81,2'sinde, kontrol grubundakilerin ise %84,6'sında orta düzeyde olduğu saptanmış olup gruplar ile Akdeniz diyetine uyum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,767).

4. Sağlıklı bireyler ile BÜ (+) ve BÜ (-) hastalar görme keskinliği değerleri açısından karşılaştırıldığında kontrol grubundaki bireylerin ve BÜ (-) hastaların görme keskinliği BÜ (+) hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek görülmüştür (p=0,002).

5. Üveit öyküsü olan 20 hastanın %20'sinde tutulumun unilateral olduğu, %80'inde tutulumun bilateral olduğu görülmüştür.

6. Hastalar üveit tipine göre sınıflandırıldığında, hastaların %60'ında panüveit öyküsü, %40'ında posterior üveit öyküsü olduğu saptanmıştır.

7. Son bir yılda geçirilen atak sayısına göre BÜ (+) hastaların %65'inin 2'den az atak geçirdiği, %35'inin 2 veya daha fazla atak geçirdiği görülmüştür.

8. Behçet hastaları ile sağlıklı bireyler arasındaki bağırsak mikrobiyota analizinde sağlıklı bireylerde Actinomycetota miktarının Behçet hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür (p<0,001).

9. Behçet hastalarında Firmicutes ve Bacteroidota miktarının sağlıklı bireylerden yüksek olduğu görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı değildir.

10. Behçet hastalarında Proteobacteria miktarının sağlıklı bireylere göre düşük olduğu saptanmış olsa da gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

11. Behçet üveit öyküsü olan ve olmayan hastalar ile sağlıklı bireyler bağırsak mikrobiyotası açısından karşılaştırıldığında, Actinomycetota miktarının hem BÜ (+) hem de BÜ (-) hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

12. Cinsiyete göre mikrobiyota karşılaştırıldığında BÜ (+) olan erkek hastalarda Actinomycetota miktarının kadınlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,040$).

13. Behçet üveiti öyküsü olan hastalarda son bir yıl içinde geçirilen atak sayısı ile mikrobiyota analizi karşılaştırıldığında, atak sayısına göre bağırsak mikrobiyotası açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

14. Behçet üveiti öyküsü olan ve olmayan hastalarda tanı süresi ile bağırsak mikrobiyotası arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

15. Behçet üveiti olmayan grupta, oral veya genital aft öyküsü bulunan hastalarda Bacteroidota düzeylerinin, aft öyküsü olmayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p=0,004$).

16. Behçet üveiti öyküsü olan hastalarda, paterji testinin pozitif olup olmama durumuna göre bağırsak mikrobiyotası miktarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

17. Behçet üveiti öyküsü olan ve olmayan hastalarda, uygulanan tedavi protokollerine göre bağırsak mikrobiyotasının düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

18. Üveit öyküsü olan ve olmayan Behçet hastalarında MEDAS skoru ile mikrobiyota arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Lavalle S, Caruso S, Foti R, Gagliano C, Cocuzza S, La Via L, et al. Behçet's Disease, Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment Approaches: A Comprehensive Review. Medicina (Kaunas). 2024;60(4).
2. Zhong Z, Su G, Yang P. Risk factors, clinical features and treatment of Behçet's disease uveitis. Prog Retin Eye Res. 2023;97:101216.
3. Ma X, Wang X, Zheng G, Tan G, Zhou F, Wei W, et al. Critical Role of Gut Microbiota and Epigenetic Factors in the Pathogenesis of Behçet's Disease. Front Cell Dev Biol. 2021;9:719235.
4. Oezguen N, Yalcinkaya N, Kücükali CI, Dahdouli M, Hollister EB, Luna RA, et al. Microbiota stratification identifies disease-specific alterations in neuro-Behçet's disease and multiple sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2019;37 Suppl 121(6):58-66.
5. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. Biochem J. 2017;474(11):1823-36.
6. Hrncir T. Gut Microbiota Dysbiosis: Triggers, Consequences, Diagnostic and Therapeutic Options. Microorganisms. 2022;10(3).
7. Joubert M, André M, Barnich N, Billard E. Microbiome and Behçet's disease: a systematic review. Clin Exp Rheumatol. 2023;41(10):2093-104.
8. Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. J Dermatol. 2016;43(6):620-32.
9. Tangaro S, Lopalco G, Sabella D, Venerito V, Novielli P, Romano D, et al. Unraveling the microbiome-metabolome nexus: a comprehensive study protocol for personalized management of Behçet's disease using explainable artificial intelligence. Front Microbiol. 2024;15:1341152.
10. Pagliai G, Dinu M, Fiorillo C, Becatti M, Turroni S, Emmi G, et al. Modulation of gut microbiota through nutritional interventions in Behçet's syndrome patients (the MAMBA study): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2020;21(1):511.
11. Mat C, Yurdakul S, Sevim A, Özyazgan Y, Tüzün Y. Behçet's syndrome: facts and controversies. Clin Dermatol. 2013;31(4):352-61.
12. Yazici H, Fresko I, Hamuryudan V, Mat C, Melikoglu M, Ozyazgan Y, et al. Behçet's syndrome. The Cerrahpasa experience. Members of the Behçet's Syndrome Research Centre. Adv Exp Med Biol. 1999;455:135-40.
13. Aslan BY, V. Hemoptizi ile Prezente Olan Romatizmal Hastalıklar. Turkiye Klinikleri Rheumatology-Special Topics. 2023;16(2):24–31.
14. Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karincaoglu Y, et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. Br J Dermatol. 2007;157(5):901-6.
15. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine (Baltimore). 2003;82(1):60-76.
16. Satar G. Hulusi Behçet ve Behçet hastalığının tıp literatürüne giriş süreci: Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2009.

17. Woźniacka A, Sysa-Jędrzejowska A, Jurowski P, Jabłkowski M, Kot M. Morbus Behçet - a rare disease in Central Europe. Arch Med Sci. 2015;11(6):1189-96.
18. Onder M, Gürer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15(2):126-36.
19. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, et al. Behçet's disease--a contemporary review. J Autoimmun. 2009;32(3-4):178-88.
20. Yurdakul S, Yazici H. Behçet's syndrome. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008;22(5):793-809.
21. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. Int J Dermatol. 2003;42(10):803-6.
22. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM. Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population-based study. Arthritis Rheum. 2009;61(5):600-4.
23. Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdoğan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis. 1984;43(6):783-9.
24. Zouboulis CC. Adamantiades-Behçet's disease. Adamantiades-Behçet's disease. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2003. p. 16–26.
25. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. Int J Dermatol. 2003;42(5):346-51.
26. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. Yonsei Med J. 1997;38(6):411-22.
27. Mahr A, Belarbi L, Wechsler B, Jeanneret D, Dhote R, Fain O, et al. Population-based prevalence study of Behçet's disease: differences by ethnic origin and low variation by age at immigration. Arthritis Rheum. 2008;58(12):3951-9.
28. Kose AA. Direct immunofluorescence in Behçet's disease: a controlled study with 108 cases. Yonsei Med J. 2009;50(4):505-11.
29. Hedayatfar A. Behçet's Disease: Autoimmune or Autoinflammatory? J Ophthalmic Vis Res. 2013;8(3):291-3.
30. Houman MH, Neffati H, Braham A, Harzallah O, Khanfir M, Miled M, et al. Behçet's disease in Tunisia. Demographic, clinical and genetic aspects in 260 patients. Clin Exp Rheumatol. 2007;25(4 Suppl 45):S58-64.
31. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. Arthritis Rheum. 2009;61(10):1287-96.
32. Gül A, Uyar FA, Inanc M, Ocal L, Tugal-Tutkun I, Aral O, et al. Lack of association of HLA-B*51 with a severe disease course in Behçet's disease. Rheumatology (Oxford). 2001;40(6):668-72.
33. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. Arch Ophthalmol. 1982;100(9):1455-8.
34. Krause L, Köhler AK, Altenburg A, Papoutsis N, Zouboulis CC, Pleyer U, et al. Ocular involvement is associated with HLA-B51 in Adamantiades-Behçet's disease. Eye (Lond). 2009;23(5):1182-6.
35. Mahmoudi M, Aslani S, Meguro A, Akhtari M, Fatahi Y, Mizuki N, et al. A comprehensive overview on the genetics of Behçet's disease. Int Rev Immunol. 2022;41(2):84-106.

36. Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker PI, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. Behçet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(24):8867-72.
37. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. Behçet's syndrome: a critical digest of the 2014-2015 literature. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(6 Suppl 94):S3-14.
38. Xavier JM, Shahram F, Davatchi F, Rosa A, Crespo J, Abdollahi BS, et al. Association study of IL10 and IL23R-IL12RB2 in Iranian patients with Behçet's disease. Arthritis Rheum. 2012;64(8):2761-72.
39. Liang Y, Xu WD, Zhang M, Qiu LJ, Ni J, Wang XS, et al. Meta-analysis of association between cytokine gene polymorphisms and Behcet's disease risk. Int J Rheum Dis. 2013;16(6):616-24.
40. Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, Korkmaz C, Turgut Ozturk B, Mat C, et al. Apremilast for Behçet's syndrome--a phase 2, placebo-controlled study. N Engl J Med. 2015;372(16):1510-8.
41. Song YW, Kang EH. Behçet's disease and genes within the major histocompatibility complex region. Mod Rheumatol. 2012;22(2):178-85.
42. Hughes T, Ture-Ozdemir F, Alibaz-Oner F, Coit P, Direskeneli H, Sawalha AH. Epigenome-wide scan identifies a treatment-responsive pattern of altered DNA methylation among cytoskeletal remodeling genes in monocytes and CD4+ T cells from patients with Behçet's disease. Arthritis Rheumatol. 2014;66(6):1648-58.
43. Woo MY, Yun SJ, Cho O, Kim K, Lee ES, Park S. MicroRNAs differentially expressed in Behçet disease are involved in interleukin-6 production. J Inflamm (Lond). 2016;13:22.
44. Dabbagh FH, A. B.; Ghasemi, Y. Behcet’s disease: from heat shock proteins to infections. Asian Biomedicine. 2014;8(2):139–55.
45. Cheng L, Zhan H, Liu Y, Chen H, Zhang F, Zheng W, et al. Infectious agents and pathogenesis of Behçet's disease: An extensive review. Clin Immunol. 2023;251:109631.
46. Ogunkolade W, Senusi AA, Desai P, Sacoor S, Bibi A, Gokani B, et al. Profiling the microbiome of oral and genital mucosal surfaces in Behçet's disease. Clin Immunol. 2023;253:109654.
47. Salavatiha ZG, S.; Tavakoli, A.; Kiani, S. J.; Ghasemi, K.; Monavari, S. H. Investigation of Parvovirus B19 Infection Among Iranian Patients with Behcet’s Disease. Iranian Journal of Medical Microbiology. 2024;18(1):25–32.
48. Kaneko F, Oyama N, Yanagihori H, Isogai E, Yokota K, Oguma K. The role of streptococcal hypersensitivity in the pathogenesis of Behçet's Disease. Eur J Dermatol. 2008;18(5):489-98.
49. Aydìntug AO, Tokgöz G, D'Cruz DP, Gürler A, Cervera R, Düzgün N, et al. Antibodies to endothelial cells in patients with Behçet's disease. Clin Immunol Immunopathol. 1993;67(2):157-62.
50. Tong B, Liu X, Xiao J, Su G. Immunopathogenesis of Behcet's Disease. Front Immunol. 2019;10:665.
51. Sugita S, Kawazoe Y, Imai A, Yamada Y, Horie S, Mochizuki M. Inhibition of Th17 differentiation by anti-TNF-alpha therapy in uveitis patients with Behçet's disease. Arthritis Res Ther. 2012;14(3):R99.

52. Houman MH, Bel Feki N. [Pathophysiology of Behçet's disease]. Rev Med Interne. 2014;35(2):90-6.
53. Becatti M, Emmi G, Silvestri E, Bruschi G, Ciucciarelli L, Squatrito D, et al. Neutrophil Activation Promotes Fibrinogen Oxidation and Thrombus Formation in Behçet Disease. Circulation. 2016;133(3):302-11.
54. Nian H, Shao H, O'Brien RL, Born WK, Kaplan HJ, Sun D. Activated gammadelta T cells promote the activation of uveitogenic T cells and exacerbate EAU development. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(8):5920-7.
55. Lee KH, Chung HS, Bang D, Lee S. Behçet's disease sera containing antiendothelial cell antibodies promote adhesion of T lymphocytes to cultured human dermal microvascular endothelial cells. Yonsei Med J. 1999;40(2):152-8.
56. Leiba M, Sidi Y, Gur H, Leiba A, Ehrenfeld M. Behçet's disease and thrombophilia. Ann Rheum Dis. 2001;60(12):1081-5.
57. Caramaschi P, Poli G, Bonora A, Volpe A, Tinazzi I, Pieropan S, et al. A study on thrombophilic factors in Italian Behcet's patients. Joint Bone Spine. 2010;77(4):330-4.
58. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. Ann Rheum Dis. 2001;60(11):996-1002.
59. Kalayciyan AA, N. Deri ve Mukoza Belirtileri. T Klin J Int Med Sci. 2005;1:19-23.
60. Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. J Am Acad Dermatol. 1999;40(1):1-18; quiz 9-20.
61. Letsinger JA, McCarty MA, Jorizzo JL. Complex aphthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. J Am Acad Dermatol. 2005;52(3 Pt 1):500-8.
62. Hoppe C, Matsunaga A. Pediatric thrombosis. Pediatr Clin North Am. 2002;49(6):1257-83.
63. Güngen AC, Çoban H, Aydemir Y, Düzenli H. Consider Behcet's disease in young patients with deep vein thrombosis. Respir Med Case Rep. 2016;18:41-4.
64. Hamzaoui A, Fatima J, Thouraya BS, Monia SK, Imed BG, Mounir L, et al. Vena cava thrombosis in Behçet's disease. Anadolu Kardiyol Derg. 2014;14(3):292-3.
65. Ozguler Y, Hatemi G, Cetinkaya F, Tascilar K, Hamuryudan V, Ugurlu S, et al. Clinical course of acute deep vein thrombosis of the legs in Behçet's syndrome. Rheumatology (Oxford). 2020;59(4):799-806.
66. Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TW. Behçet's disease: a review. J Dent Res. 2005;84(3):209-22.
67. Bang D, Yoon KH, Chung HG, Choi EH, Lee ES, Lee S. Epidemiological and clinical features of Behçet's disease in Korea. Yonsei Med J. 1997;38(6):428-36.
68. Ambrose NL, Haskard DO. Differential diagnosis and management of Behçet syndrome. Nat Rev Rheumatol. 2013;9(2):79-89.
69. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. Int J Dermatol. 1998;37(11):839-42.
70. Gül A, Aslantas AB, Tekinay T, Koniçe M, Ozçelik T. Procoagulant mutations and venous thrombosis in Behçet's disease. Rheumatology (Oxford). 1999;38(12):1298-9.

71. Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema nodosum--like lesions in Behçet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. Am J Dermatopathol. 2000;22(5):379-90.
72. Koç Y, Güllü I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. J Rheumatol. 1992;19(3):402-10.
73. Demircioglu FF, Böke E, Demircin M, Dagsali S, Küçükali T. Abdominal aortic aneurysm with inferior vena cava obstruction: case report. Angiology. 1989;40(3):227-32.
74. Jorizzo JL, Solomon AR, Zanolli MD, Leshin B. Neutrophilic vascular reactions. J Am Acad Dermatol. 1988;19(6):983-1005.
75. Yıldırım AŞ, A. S. Kas ve Eklem Bulguları. Turkiye Klinikleri Dermatology-Special Topics. 2017;10(4):289–92.
76. Al-Araji A, Sharquie K, Al-Rawi Z. Prevalence and patterns of neurological involvement in Behcet's disease: a prospective study from Iraq. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74(5):608-13.
77. Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, Hayashi K. Behçet disease (Behçet syndrome). Semin Arthritis Rheum. 1979;8(4):223-60.
78. Mogulkoc N, Burgess MI, Bishop PW. Intracardiac thrombus in Behçet's disease: a systematic review. Chest. 2000;118(2):479-87.
79. Erkan F, Gül A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behçet's disease. Thorax. 2001;56(7):572-8.
80. Kehribar DYÖ, M. Behçet Hastalığında Vasküler Tutulumu Olan Hastaların Klinik Özellikleri. Behçet Hastalığında Vasküler Tutulumu Olan Hastaların Klinik Özellikleri. 2020;30(2).
81. Temiz SA. Behçet tanısı alan hastaların paterji pozitif ve negatif alanlarının histopatolojik olarak karşılaştırılması: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi; 2020.
82. Ben Ghorbel I, Ennaifer R, Lamloum M, Khanfir M, Miled M, Houman MH. Budd-Chiari syndrome associated with Behçet's disease. Gastroenterol Clin Biol. 2008;32(3):316-20.
83. Marshall SE. Behçet's disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2004;18(3):291-311.
84. Yilmaz G, Akova Y, Aydin P. Macular ischaemia in Behçet's disease. Eye (Lond). 2000;14 Pt 5:717-20.
85. Tugal-Tutkun I. Imaging in the diagnosis and management of Behçet disease. Int Ophthalmol Clin. 2012;52(4):183-90.
86. Jones NP, Sala-Puigdollers A, Stanga PE. Ultra-widefield fundus fluorescein angiography in the diagnosis and management of retinal vasculitis. Eye (Lond). 2017;31(11):1546-9.
87. Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behçet disease. Curr Opin Rheumatol. 2005;17(1):1-8.
88. Tugal-Tutkun I, Ozdal PC, Oray M, Onal S. Review for Diagnostics of the Year: Multimodal Imaging in Behçet Uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2017;25(1):7-19.
89. Mesquida M, Llorenç V, Fontenla JR, Navarro MJ, Adán A. Use of ultra-wide-field retinal imaging in the management of active Behçet retinal vasculitis. Retina. 2014;34(10):2121-7.

90. Ji KB, Hu Z, Zhang QL, Mei HF, Xing YQ. Retinal microvasculature features in patients with Behcet's disease: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2022;12(1):752.
91. Gedik S, Akova Y, Yilmaz G, Bozbeyoğlu S. Indocyanine green and fundus fluorescein angiographic findings in patients with active ocular Behcet's disease. Ocul Immunol Inflamm. 2005;13(1):51-8.
92. Klaeger A, Tran VT, Hiroz CA, Morisod L, Herbort CP. Indocyanine green angiography in Behçet's uveitis. Retina. 2000;20(3):309-14.
93. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med. 2001;345(15):1098-104.
94. Gueudry J, LeHoang P, Bodaghi B. Anti-tumor necrosis factor-α agents in noninfectious uveitis. Dev Ophthalmol. 2012;51:63-78.
95. Köse HC, Yalçındağ N. Clinical Follow-up of Patients with Behçet Uveitis after Discontinuation of Infliximab Therapy. Ocul Immunol Inflamm. 2022;30(1):203-7.
96. Cantarini L, Vitale A, Scalini P, Dinarello CA, Rigante D, Franceschini R, et al. Anakinra treatment in drug-resistant Behcet's disease: a case series. Clin Rheumatol. 2015;34(7):1293-301.
97. Celiker H, Kazokoglu H, Direskeneli H. Conventional immunosuppressive therapy in severe Behcet's Uveitis: the switch rate to the biological agents. BMC Ophthalmol. 2018;18(1):261.
98. Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. Gut. 1998;42(1):2-7.
99. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. Science. 2005;307(5717):1915-20.
100. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. Gastroenterology. 2009;136(1):65-80.
101. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. Science. 2006;312(5778):1355-9.
102. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLoS Biol. 2016;14(8):e1002533.
103. Natividad JM, Verdu EF. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. Pharmacol Res. 2013;69(1):42-51.
104. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. J Lipid Res. 2013;54(9):2325-40.
105. Bäumler AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. Nature. 2016;535(7610):85-93.
106. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. Science. 2016;352(6285):539-44.
107. Chang C, Lin H. Dysbiosis in gastrointestinal disorders. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016;30(1):3-15.
108. Schroeder BO, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. Nat Med. 2016;22(10):1079-89.

109. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. Nat Rev Immunol. 2009;9(5):313-23.
110. Allam-Ndoul B, Castonguay-Paradis S, Veilleux A. Gut Microbiota and Intestinal Trans-Epithelial Permeability. Int J Mol Sci. 2020;21(17).
111. Soderholm AT, Pedicord VA. Intestinal epithelial cells: at the interface of the microbiota and mucosal immunity. Immunology. 2019;158(4):267-80.
112. Sánchez-Tapia M, Tovar AR, Torres N. Diet as Regulator of Gut Microbiota and its Role in Health and Disease. Arch Med Res. 2019;50(5):259-68.
113. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. Eur J Nutr. 2018;57(1):1-24.
114. Papandreou C, Moré M, Bellamine A. Trimethylamine N-Oxide in Relation to Cardiometabolic Health-Cause or Effect? Nutrients. 2020;12(5).
115. Koh A, Bäckhed F. From Association to Causality: the Role of the Gut Microbiota and Its Functional Products on Host Metabolism. Mol Cell. 2020;78(4):584-96.
116. Liu Y, Lv J, Liu J, Li M, Xie J, Lv Q, et al. Mucus production stimulated by IFN-AhR signaling triggers hypoxia of COVID-19. Cell Res. 2020;30(12):1078-87.
117. Fraga CG, Croft KD, Kennedy DO, Tomás-Barberán FA. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. Food Funct. 2019;10(2):514-28.
118. Álvarez-Cilleros D, Ramos S, López-Oliva ME, Escrivá F, Álvarez C, Fernández-Millán E, et al. Cocoa diet modulates gut microbiota composition and improves intestinal health in Zucker diabetic rats. Food Res Int. 2020;132:109058.
119. Moszak M, Szulińska M, Bogdański P. You Are What You Eat-The Relationship between Diet, Microbiota, and Metabolic Disorders-A Review. Nutrients. 2020;12(4).
120. Seo YS, Lee HB, Kim Y, Park HY. Dietary Carbohydrate Constituents Related to Gut Dysbiosis and Health. Microorganisms. 2020;8(3).
121. Yang Q, Liang Q, Balakrishnan B, Belobrajdic DP, Feng QJ, Zhang W. Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review. Nutrients. 2020;12(2).
122. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14(8):491-502.
123. So D, Whelan K, Rossi M, Morrison M, Holtmann G, Kelly JT, et al. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2018;107(6):965-83.
124. Kostovcikova K, Coufal S, Galanova N, Fajstova A, Hudcovic T, Kostovcik M, et al. Diet Rich in Animal Protein Promotes Pro-inflammatory Macrophage Response and Exacerbates Colitis in Mice. Front Immunol. 2019;10:919.
125. Abulizi N, Quin C, Brown K, Chan YK, Gill SK, Gibson DL. Gut Mucosal Proteins and Bacteriome Are Shaped by the Saturation Index of Dietary Lipids. Nutrients. 2019;11(2).
126. Charoenngam N, Shirvani A, Kalajian TA, Song A, Holick MF. The Effect of Various Doses of Oral Vitamin D(3) Supplementation on Gut Microbiota in Healthy Adults: A Randomized, Double-blinded, Dose-response Study. Anticancer Res. 2020;40(1):551-6.

127. Simonyté Sjödin K, Domellöf M, Lagerqvist C, Hernell O, Lönnerdal B, Szymlek-Gay EA, et al. Administration of ferrous sulfate drops has significant effects on the gut microbiota of iron-sufficient infants: a randomised controlled study. Gut. 2019;68(11):2095-7.
128. Moorthy MC, N.; Jacob, S. A.; Palanisamy, U. D. Prebiotic potential of polyphenols, its effect on gut microbiota and anthropometric/clinical markers: A systematic review of randomised controlled trials. Trends in Food Science & Technology. 2020;99:634–49.
129. Ma GC, Y. Polyphenol supplementation benefits human health via gut microbiota: A systematic review via meta-analysis. Journal of Functional Foods. 2020;66:103829.
130. Consolandi C, Turroni S, Emmi G, Severgnini M, Fiori J, Peano C, et al. Behçet's syndrome patients exhibit specific microbiome signature. Autoimmun Rev. 2015;14(4):269-76.
131. Shimizu J, Kubota T, Takada E, Takai K, Fujiwara N, Arimitsu N, et al. Relative abundance of Megamonas hypermegale and Butyrivibrio species decreased in the intestine and its possible association with the T cell aberration by metabolite alteration in patients with Behcet's disease (210 characters). Clin Rheumatol. 2019;38(5):1437-45.
132. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. Nature. 2013;504(7480):451-5.
133. Zhang X, Shi L, Sun T, Guo K, Geng S. Dysbiosis of gut microbiota and its correlation with dysregulation of cytokines in psoriasis patients. BMC Microbiol. 2021;21(1):78.
134. Brandl C, Bucci L, Schett G, Zaiss MM. Crossing the barriers: Revisiting the gut feeling in rheumatoid arthritis. Eur J Immunol. 2021;51(4):798-810.
135. Ye Z, Zhang N, Wu C, Zhang X, Wang Q, Huang X, et al. A metagenomic study of the gut microbiome in Behcet's disease. Microbiome. 2018;6(1):135.
136. Yan JB, Luo MM, Chen ZY, He BH. The Function and Role of the Th17/Treg Cell Balance in Inflammatory Bowel Disease. J Immunol Res. 2020;2020:8813558.
137. van der Houwen TB, van Laar JAM, Kappen JH, van Hagen PM, de Zoete MR, van Muijlwijk GH, et al. Behçet's Disease Under Microbiotic Surveillance? A Combined Analysis of Two Cohorts of Behçet's Disease Patients. Front Immunol. 2020;11:1192.
138. Shimizu J, Kubota T, Takada E, Takai K, Fujiwara N, Arimitsu N, et al. Bifidobacteria Abundance-Featured Gut Microbiota Compositional Change in Patients with Behcet's Disease. PLoS One. 2016;11(4):e0153746.
139. Kolahi S, Rashtchizadeh N, Mahdavi AM, Farhadi J, Khabbazi A, Sakhinia E, et al. Evaluation of DNA methylation status of toll-like receptors 2 and 4 promoters in Behcet's disease. J Gene Med. 2020;22(10):e3234.
140. Han X, Wang Y, Zhang P, Zhu M, Li L, Mao X, et al. Kazak faecal microbiota transplantation induces short-chain fatty acids that promote glucagon-like peptide-1 secretion by regulating gut microbiota in db/db mice. Pharm Biol. 2021;59(1):1077-87.
141. Tecer D, Gogus F, Kalkanci A, Erdogan M, Hasanreisoglu M, Ergin Ç, et al. Succinivibrionaceae is dominant family in fecal microbiota of Behçet's Syndrome patients with uveitis. PLoS One. 2020;15(10):e0241691.

142. Classification Criteria for Behçet Disease Uveitis. Am J Ophthalmol. 2021;228:80-8.
143. Yang YW, Chen MK, Yang BY, Huang XJ, Zhang XR, He LQ, et al. Use of 16S rRNA Gene-Targeted Group-Specific Primers for Real-Time PCR Analysis of Predominant Bacteria in Mouse Feces. Appl Environ Microbiol. 2015;81(19):6749-56.
144. Guo X, Xia X, Tang R, Zhou J, Zhao H, Wang K. Development of a real-time PCR method for Firmicutes and Bacteroidetes in faeces and its application to quantify intestinal population of obese and lean pigs. Lett Appl Microbiol. 2008;47(5):367-73.
145. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, Corella D, et al. A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial. PLoS One. 2012;7(8):e43134.
146. Özkan Pehlivanoğlu EFB, H.; Ünlüoğlu, İ. Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği'nin Türkçe'ye Uyarlanması, Geçerlilik ve Güvenilirliği. Osmangazi Tıp Dergisi. 2020;42(2):160–4.
147. Elderman M, de Vos P, Faas M. Role of Microbiota in Sexually Dimorphic Immunity. Front Immunol. 2018;9:1018.
148. Koliada A, Moseiko V, Romanenko M, Lushchak O, Kryzhanovska N, Guryanov V, et al. Sex differences in the phylum-level human gut microbiota composition. BMC Microbiol. 2021;21(1):131.
149. Caso F, Navarini L, Carubbi F, Picchianti-Diamanti A, Chimenti MS, Tasso M, et al. Mediterranean diet and Psoriatic Arthritis activity: a multicenter cross-sectional study. Rheumatol Int. 2020;40(6):951-8.
150. Picchianti Diamanti A, Panebianco C, Salerno G, Di Rosa R, Salemi S, Sorgi ML, et al. Impact of Mediterranean Diet on Disease Activity and Gut Microbiota Composition of Rheumatoid Arthritis Patients. Microorganisms. 2020;8(12).
151. Fabiani R, Vella N, Rosignoli P. Epigenetic Modifications Induced by Olive Oil and Its Phenolic Compounds: A Systematic Review. Molecules. 2021;26(2).

EKLER

Ek-2. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

ÇALIŞMANIN ADI:

Aktif üveiti olan ve olmayan Behçet hastalarında bağırsak mikrobiyota analizi

Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirseniz, **Çalışmaya Katılma Onayı** *Formu'nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir.*

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI :

Behçet hastalarındaki bağırsak mikrobiyotasının incelenmesidir. Bu kapsamda, bağırsak mikrobiyotasındaki mikrobiyal çeşitlilik ve üveit gelişiminde mikrobiyotanın potansiyel etkileri incelenecektir.

Çalışma tek merkezlidir.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

- **Marmara Üniversitesi Göz Hastalıkları Polikliniğine yönlendirilen Behçet hastalarından detaylı göz muayeneleri ve cihazlar ile ölçümleri alınacaktır.**

- **Otorefraktometri cihazı ile gözlük kullanım değerleri, havalı tonometri ile göz içi basıncı ölçümleri sonrasında görme keskinliği ve biyomikroskop ile rutin göz muayenesinde yapılan işlemler uygulanacaktır.**
- **Buna ek olarak, gözün sinir tabakasındaki (retina) değişimleri ölçebilmek için optik koherens tomografisi (OKT) ve fundus florescein anjiografi (FFA) yapılacaktır. Bu ölçümlerin tümünde hasta başını cihazların çenelik ve alınlık kısımlarına dayadıktan sonra cihazın içindeki ışığa bakması istenecek ve her işlem iki göz için toplam 1 dakika, FFA için ise yaklaşık 20 dakika sürecektir. Bu ölçümler esnasında hastanın gözüne kesinlikle girişimsel bir işlem uygulanmayacak ve gözüne zarar verilecek bir uygulama yapılmayacaktır.**
- **Dışkı örneklerinizi mikrobiyoloji laboratuvarına teslim etmeniz istenecektir. Toplanan bu örnekler, daha sonra mikrobiyota analizi yapılmak üzere -80°C'de dondurularak mikrobiyoloji laboratuvarında saklanacaktır. Gaita örneği toplama işlemi invaziv bir müdahale gerektirmez ve herhangi bir fiziksel risk taşımamaktadır.**

Bu çalışma ile dünya üzerinde yaygın görülen Behçet hastalarında mikrobiyota ile oküler inflamasyon, klinik inflamasyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve çalışma sonuçları ile, dünya tıp literatürüne katkıda bulunmayı ve bu hastalara yeni tanı ve takip imkanları sunabilmeyi amaçlamaktayız.

Gönüllünün Haklarıyla İlgili Bilgiler:

Bu çalışmayı tümüyle reddetme hakkına sahipsiniz. Bu çalışmayı reddetmeniz veya çalışmadan çıkartılmanız halinde hastalığınız ile ilgili olarak **gelecekte olan tedavileriniz etkilemeyecek ve bir aksama olmayacaktır.**

Bu çalışmadan önceden haber vermek kaydıyla istediğiniz zaman çekilebileceğiniz gibi araştırmacının gerek görmesi halinde (belirli kriterleri karşılayamamak, uyumsuzluk vb...) araştırmadan çıkartılabilirsiniz.

Bu çalışma ile parasal sorumluluk altına girmeyeceksiniz ve tarafınıza bir ödeme yapılmayacaktır. Yol masraflarının tarafınızca karşılanması gerekmektedir. Sigortalanmanızı gerektirecek bir sorun bulunmamaktadır.

Araştırmada yapılacak muayene ve ölçümler yalnızca çalışma için kullanılacak, kimlik bilgileriniz tamamıyla gizli tutulacaktır.

Sayın Dr. Simge Gizem Bolat tarafından Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları ABD'de tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Bununla birlikte araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr Simge Gizem Bolat'ı arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.
Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

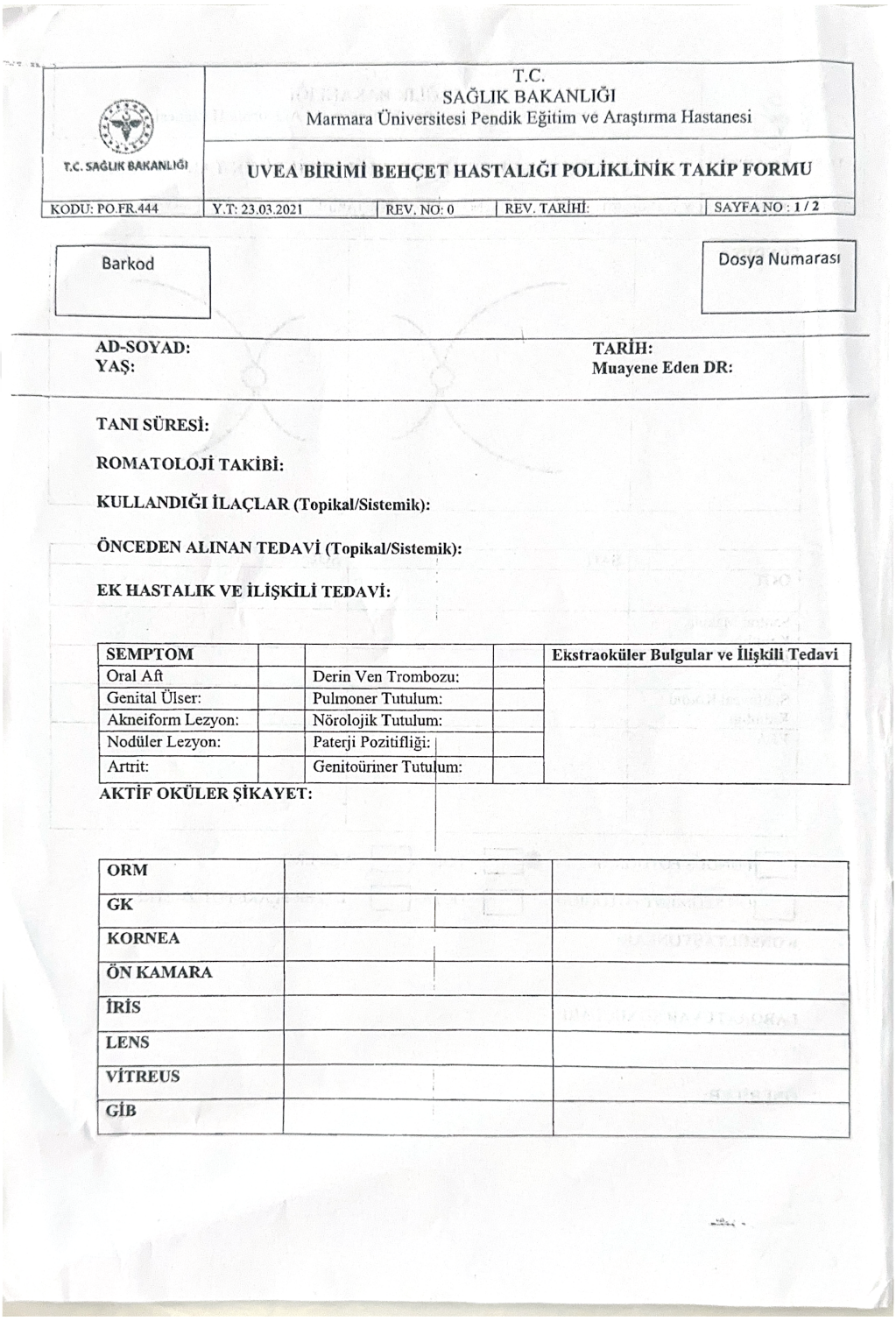
Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

Ek-3. Behçet Hastalığı poliklinik takip formu



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

UVEA BİRİMİ BEHÇET HASTALIĞI POLİKLİNİK TAKİP FORMU

KODU: PO.FR.444	Y.T: 23.03.2021	REV. NO: 0	REV. TARİHİ:	SAYFA NO : 1 / 2

Barkod

Dosya Numarası

AD-SOYAD: **TARİH:**
YAŞ: **Muayene Eden DR:**

TANI SÜRESİ:

ROMATOLOJİ TAKİBİ:

KULLANDIĞI İLAÇLAR (Topikal/Sistemik):

ÖNCEDEN ALINAN TEDAVİ (Topikal/Sistemik):

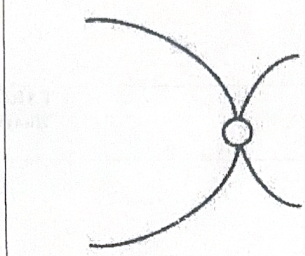
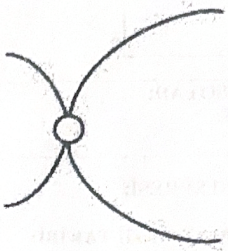
EK HASTALIK VE İLİŞKİLİ TEDAVİ:

SEMPTOM				Ekstraoküler Bulgular ve İlişkili Tedavi
Oral Aft		Derin Ven Trombozu:		
Genital Ülser:		Pulmoner Tutulum:		
Akneiform Lezyon:		Nörolojik Tutulum:		
Nodüler Lezyon:		Paterji Pozitifliği:		
Artrit:		Genitoüriner Tutulum:		

AKTİF OKÜLER ŞİKAYET:

ORM		
GK		
KORNEA		
ÖN KAMARA		
İRİS		
LENS		
VİTREUS		
GİB		

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI	T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	UVEA BİRİMİ BEHÇET HASTALIĞI POLİKLİNİK TAKİP FORMU			
KODU: PO.FR.444	Y.T: 23.03.2021	REV. NO: 0	REV. TARİHİ:	SAYFA NO : 2 / 2

FUNDUS		

	SAĞ	**SOL**
OCT		
Santral Makula Kalınlığı		
EDI-OCT		
Subfoveal Koroid Kalınlığı		
FFA		

☐ FUNDUS FOTOĞRAF ☐ FOF ☐ VEP-ERG

☐ ÖN SEGMENT FOTOĞRAF ☐ OCTA ☐ LAZER FLARE FOTOMETRE

KONSÜLTASYONLAR:

LABORATUVAR SONUÇLARI:

ÖNERİLER:

Ek-4. Akdeniz diyeti bağlılık ölçeği (MEDAS)

AKDENİZ DİYETİ BAĞLILIK ÖLÇEĞİ

1. Yemeklerde temel yağ olarak zeytinyağı kullanıyor musunuz?	Haftada en az 2 kez salata, sebze, et veya balık yemeklerinde kullanıyorsa 1 puan	
2. Günde ne kadar zeytinyağı tüketiyorsunuz? (Kızartmalarda, salatalarda, ev dışında yenilen yemeklerde kullanılanlarda vb.) (1 yemek kaşığı=13.5 g*)	Günde 48 g'dan fazla tüketiyorsa 1 puan	
3. Günde kaç porsiyon sebze tüketiyorsunuz? (1 porsiyon= 200 g)	Günde 2 porsiyon ve fazlası tüketiyorsa 1 puan	
4. Günde kaç porsiyon meyve (taze sıkılmış meyve suları dahil) tüketiyorsunuz? (Toplam meyve porsiyonu= Total meyve g/80) (Taze meyve suyu porsiyonu= Her 100 ml** için 1 porsiyon)	Günde 3 porsiyon ve üzerinde tüketiyorsa 1 puan	
5. Günde kaç porsiyon kırmızı et tüketiyorsunuz?	Günde 100 g altında tüketiyorsa 1 puan	
6. Günde kaç porsiyon tereyağı veya margarin tüketiyorsunuz? (1 yemek kaşığı=12 g)	Günde 1 porsiyonun altında tüketiyorsa 1 puan	
7. Günde ne kadar şekerli ya da tatlandırılmış içecekler tüketirsiniz? (1 porsiyon=100 ml)	Günde 1 porsiyonun altında tüketiyorsa 1 puan	
8. Şarap içer misiniz? Haftada ne kadar tüketiyorsunuz? (1 kadeh= 125 ml)	Haftada 7 kadeh ve fazlası ise 1 puan	
9. Haftada kaç porsiyon bakliyat tüketiyorsunuz? (1 porsiyon= 150 g)	Haftada 3 porsiyon ve fazlası ise 1 puan	
10. Haftada kaç porsiyon balık / deniz ürünü tüketiyorsunuz? (1 porsiyon = 100-150 g balık veya 4-5 adet veya 200 g kabuklu deniz ürünleri)	Haftada 3 porsiyon ve fazlası ise 1 puan	
11. Haftada kaç kez işlenmiş tatlı ya da hamur işi (ev yapımı olmayan) tüketiyorsunuz?	Haftada 3 den az ise 1 puan	
12. Haftada kaç defa fındık (yer fıstığı dahil) tüketiyorsunuz? (1 porsiyon = 30 g)	Haftada 3 porsiyon ve fazlası ise 1 puan	
13. Sığır eti, domuz eti, hamburger veya sosis yerine tavuk, hindi veya tavşan eti yemeyi mi tercih edersiniz?	Beyaz et tüketimi, kırmızı et tüketiminden gramaj olarak fazla ise 1 puan	
14. Haftada kaç kere haşlanmış sebze, makarna, pilav veya diğer yemeklerinize domates, sarımsak, soğan veya pırasa soslu zeytinyağı kullanırsınız?	Haftada 2 defa ve daha fazla ise 1 puan ver	

*g: gram **ml: mililitre

TOPLAM PUAN: