



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALARINDA PLAZMA VİTAMİN D
KONSANTRASYONLARI**

**Dr. CAHİT TEKİN
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

DİYARBAKIR-2015





**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALARINDA PLAZMA VİTAMİN D
KONSANTRASYONLARI**

**Dr. CAHİT TEKİN
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**Prof. Dr. BELKİS AYDINOL
(TEZ DANIŞMANI)**

DİYARBAKIR-2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, hoşgörü ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Belkıs AYDINOL'a,

Başta anabilim dalı başkanımız muhterem hocam sayın Prof. Dr. Nuriye METE olmak üzere bölümümüzdeki tüm saygıdeğer hocalarıma,

Tezimi hazırlarken bana verdiği destekten ötürü sayın Yrd. Doç. Dr. Bahadır ERCAN'a,

Uzmanlık eğitimlerini tamamlayıp bizlerle manevi bağlarını koparmayan ve hiç bir konuda desteklerini benden esirgemeyen sayın Uzm. Dr. Cemal POLAT ve sayın Uzm. Dr. Murat AR'a,

Çalıştığım süre zarfında hiçbir şekilde kırgınlık yaşamadığım aksine bana adeta bir aile ortamı havasını solutan çok kıymetli asistan arkadaşlarım Dr. Rahile ARSLAN, Dr. Seyyit KUŞ, Dr. İsmail GASER ve Dr. Baver AKCAN DUMAN'a,

Tezimde çalıştığım hastaları bana yönlendiren Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD ile Dermataloji AD'nin değerli asistan doktorlarına ve sayın Yrd. Doç. Dr. Bilal SULA'ya,

Ve burada ismini tek tek sayamadığım birbirinden değerli onlarca laboratuvar çalışanımıza

TEŞEKKÜR EDERİM.

Sevgili aileme en derin sevgilerimle...

Dr. Cahit TEKİN

Diyarbakır/2015

ÖZET

Behçet Hastalığı (BH) otoimmün, nüksedici ve multisistemik vaskülit olarak tanımlanmaktadır. D vitamini immün sistemde immünmodülatör olarak rol oynamaktadır. Dolayısıyla bazı otoimmün hastalıklarda D vitamini eksikliği bildirilmiştir. Türkiye dünyada en yüksek BH prevalansına sahip ülkedir. Bu çalışmada Behçet hastalarında ve sağlıklı kontrollerde plazma D vitamini konsantrasyonlarının tespit edilmesi amaçlandı.

Dicle Üniversitesi Hastaneleri Dermatoloji ve Fizik Tedavi polikliniklerine başvuran 30 Behçet hastası ve 30 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcılar için eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, serum kalsiyum, serum fosfor, serum alkalin fosfat ve plazma D vitamini seviyeleri Dicle Üniversitesi Hastaneleri Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı. D vitamini seviyelerini belirlemek için plazma 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] düzeyleri ölçüldü. Plazma 25(OH)D düzeyleri yüksek performanslı sıvı kromatografisi/HPLC ile saptandı.

Hasta ile kontrol grubu arasında demografik veriler açısından anlamlı fark saptanmadı. Plazma 25(OH)D konsantrasyonları hasta ve kontrol grubu için sırasıyla $14,2 \pm 8,8$ ve $20,8 \pm 13,1$ µg/L olarak tespit edildi. 25(OH)D düzeyleri Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p=0,027$). 25(OH)D düzeyleri ile hiçbir demografik, klinik ve laboratuvar değeri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Hem hasta hem kontrol grubunda erkek ile kadın 25(OH)D düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Plazma D vitamini konsantrasyonları açısından; hastaların % 43'ünde ciddi eksiklik (<10 ng/ml), % 47'sinde yetersizlik/eksiklik (10-30 ng/ml) ve % 10'unda yeterli (>30 ng/ml); kontrol grubunun % 20'sinde ciddi eksiklik, %63'ünde yetersizlik/eksiklik ve % 17'sinde yeterli olarak tespit edildi.

Sonuç olarak, plazma D vitamini düzeyleri Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu.

Anahtar Sözcükler: Behçet hastalığı, D vitamini, 25-hidroksivitamin D, etyopatogenez, HPLC

ABSTRACT

Behcet's Disease (BD) is an autoimmune, recurrent and multisystem disease. Vitamin D has immunomodulator role in immune system. So that vitamin D deficiency was reported in some autoimmune diseases. Turkey has highest prevalence of Behcet's disease in the World. The aim of this study was to detect the plasma level of vitamin D in patients with Behcet's disease and healthy control group.

Thirty patients with BD who attended to Dicle University Hospitals Dermatology and Physical Therapy polyclinics and thirty healthy controls were enrolled into this study. Laboratory investigations including erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, serum calcium, serum phosphorus, serum alkaline phosphatase and plasma vitamin D were performed for all participants in Dicle University Hospitals Central Laboratory. Plasma 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] were measured as a vitamin D status. Plasma 25(OH)D levels were determined using high performance liquid chromatography (HPLC).

There were no significant differences between the two groups regarding demographic data. The plasma 25(OH)D concentrations of patients and controls were $14,2 \pm 8,8$ and $20,8 \pm 13,1$ $\mu\text{g/L}$ respectively. 25(OH)D values in patients with Behcet's Disease were significantly lower than those of the healthy controls ($p=0,027$). There was no correlation between 25(OH)D levels and any demographic, clinical and laboratory data. There were no significant differences regarding plasma 25(OH)D levels between male and female participants in both groups. Plasma vitamin D concentrations in patients; serious deficiency rate was 43% (<10 $\mu\text{g/L}$), insufficiency / deficiency (10-30 $\mu\text{g/L}$) rate was 47% and sufficiency rate was 10% (> 30 $\mu\text{g/L}$), in the control group rates were 20%, 63% and 17% respectively.

In conclusion, plasma vitamin D levels were significantly lower in patients with BD compared to controls.

Key Words: Behcet's disease, vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, etiopathogenesis, HPLC

İÇİNDEKİLER

DIŞ KAPAK	i
BOŞ SAYFA.....	ii
İÇ KAPAK SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Behçet Hastalığı	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Klinik	5
2.1.5. Aktivite belirteçleri	12
2.1.6. Laboratuvar bulguları	14
2.1.7. Histopatoloji	14
2.1.8. Seyir ve prognoz	14
2.1.9. Tanı	15
2.1.10. Tedavi	16
2.1.11. Etyopatogenez	16
2.2. D vitamini	21
2.2.1. D vitamininin tarihçesi	21
2.2.2. D vitamininin yapısal özellikleri	21
2.2.3. D vitamininin sentezi	22
2.2.4. D vitamininin Metabolizması	23
2.2.5. D vitamininin etkileri	25
2.2.6. D vitamini eksikliği	29

2.3. Behçet Hastalığı ve D vitamini	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Gereçler	32
3.2. Kimyasal Maddeler	32
3.3. Örneklerin Toplanması ve İşlenmesi	32
3.4. Yöntemler.....	34
3.4.1. Spektrofotometrik ölçümler	34
3.4.2. Nefelometrik yöntemler	35
3.4.3. Sedimentasyon ölçümü	36
3.4.4. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi/HPLC (High Performance Liquid Chromatography)	37
3.5. İstatistiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
7. KAYNAKLAR	57
BOŞ SAYFA.....	67
ARKA DIŞ KAPAK	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

1,25(OH)₂D	1,25-Dihidroksikolekalsiferol (Kalsitriol)
24,25(OH)₂D	24,25-Dihidroksivitamin D
25(OH)D	25-Hidroksivitamin D (Kalsidiol)
ALP	Alkalen Fosfataz
BH	Behçet Hastalığı
Ca	Kalsiyum
CRP	C-Reaktif Protein
D2	Ergokalsiferol
D3	Kolekalsiferol
DBP	D Vitamini Bağlayan Protein
dk	Dakika
DM	Diabetes Mellitus
EDTA	Etilen Diamin Tetraasetik Asit
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HLA	Human Lökosit Antigen
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
IL	İnterlökin
IS	İnternal Standart
IŞP	Isı Şok Proteinleri
kD	Kilo Dalton
P	Fosfor
rpm	Dakikadaki Motor Dönme Sayısı
SD	Standart Sapma
Th	T Helper (Yardımcı T Hücresi)
VDR	Vitamin D Reseptörü

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Behçet Hastalarında mukokutanöz ve sistemik tutulumun cinsiyete göre dağılımı.	6
Tablo 2. Uluslararası Çalışma Grubu'nun Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri.....	15
Tablo 3. 25(OH)D değerine göre D vitamini durumu.....	29
Tablo 4. 25(OH)D belirlenmesinde kullanılan yüksek performanslı sıvı kromatografisine ait detaylar.....	38
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri.....	40
Tablo 6. Hasta-kontrol grupları için aile öyküsü, sigara, alkol ve ilaç kullanımı (kolşisin) ile ilgili verileri.	41
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubu için Ca, P, ALP, ESR, CRP ve D vitamini seviyelerinin istatistiksel verileri.	42
Tablo 8. Hasta-kontrol değerlerinin normal dağılıma uygunluk testi sonuçları.....	43
Tablo 9. Hasta ve kontrol değerlerinden normal dağılım gösterenlerin (Ca, P, ALP, D vitamini, Ağırlık) Student t testiyle karşılaştırılması.	44
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun değerlerinin Mann-Whitney U testiyle karşılaştırılması.	44
Tablo 11. Hasta-kontrol plazma D vitamini konsantrasyonlarının demografik ve laboratuvar parametreleriyle Pearson Analizi ile korelasyon durumu.	45
Tablo 12. Hasta-kontrol plazma D vitamini konsantrasyonlarının normal dağılmayan demografik ve laboratuvar parametreleriyle Spearman Analizi ile korelasyonu.....	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Oral Aft.....	7
Şekil 2. Behçet hastalığı anlık aktivite formu 2006.....	13
Şekil 3. Vitamin D ₃ ile vitamin D ₂ ve bunların öncülerinin yapısı.....	22
Şekil 4. D vitamininin metabolizması.....	24
Şekil 5. D vitamininin etki mekanizması.....	25
Şekil 6. D vitamininin kalsemik ve ekstra-kalsemik etkileri.....	27
Şekil 7. D vitamininin doğal ve kazanılmış immün sistem üzerine etkileri.....	28
Şekil 8. Sedimentasyon ölçüm cihazı çalışma prensibi.....	36
Şekil 9. Numune konsantrasyonu hesaplama formülü.....	37
Şekil 10. 25(OH)D'ye ait bir kromatogram örneği.....	38
Şekil 11. Hasta-kontrol plazma D vitamini konsantrasyonları box plots grafiği.....	46
Şekil 12. D vitaminin hasta-kontrol sonuçlarının cinsiyet açısından box plots grafiğiyle karşılaştırılması.....	47
Şekil 13. D vitaminin hasta-kontrol sonuçlarının yeterlilik/eksiklik açısından karşılaştırılması.....	48
Şekil 14. Hasta plazma D vitamini konsantrasyonlarının mevsimsel dağılımı.....	49

1. GİRİŞ ve AMAC

Behçet Hastalığı (BH) ilk olarak 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral aft, genital ülserasyon ve gözde hipopiyonlu iridosiklitten oluşan “Üçlü Semptom Kompleksi” olarak tanımlanmıştır [1]. Behçet Hastalığı en sık tarihi İpek Yolu coğrafyası boyunca yerleşim gösteren Akdeniz ve Doğu Asya kökenli etnik grupları etkiler, hatta bu yerleşiminden dolayı “İpekyolu Hastalığı” olarak da adlandırılmıştır [2]. Behçet Hastalığı günümüzde kronik, nüksedici multisistemik vaskülit olarak tanımlanmaktadır [3]. Hastalığın başlangıç yaşı ortalama 28 olarak bulunmuştur [4]. Günümüzde BH etyopatogenezi henüz tam aydınlatılabilmemiş değildir. Hastalığın viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, genetik, humoral ve/veya hücrel bağışıklık kusurları da dahil olmak üzere bir dizi faktöre bağlı geliştiği düşünülmektedir [5]. Behçet hastalığı için özgül bir laboratuvar bulgusu yoktur. Hastalarda hafif düzeyde kronik hastalık anemisi, ESR ve CRP yüksekliği tespit edilebilmekle beraber; bu bulgular klinik aktiviteyle her zaman paralellik göstermemektedir [6]. Romatoid faktör ve antinükleer antikörler negatiftir [7]. Behçet hastalığının tanısı *Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu*'nun tanı kriterlerine göre başka bir klinik açıklaması olmayan tekrarlayan oral ülserasyona; genital ülserasyon, göz lezyonları, deri lezyonları ve paterji testi pozitifliği bulgularından en az ikisinin eşlik etmesi ile konulmaktadır [8]. Behçet Hastalığının tedavisinde temel hedef semptomları kontrol etmek, inflamasyonu baskılamak ve organ hasarını önlemektir [9].

D vitamini A, E ve K vitamini ile beraber yağda çözünen vitamin grubundandır [10]. Klasik vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlenir ve dolayısıyla artık hormon olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar D vitamininin kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezleri üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması üzerindeki bilinen etkilerinden başka daha birçok fonksiyonu olduğunu göstermiştir [11]. İmmün sistem hücrelerinde Vitamin D Reseptörü (VDR)'nün keşfi ve aktive dendritik hücrelerde vitamin D üretiminin gösterilmesi ile D vitamininin immün regülatuar rol oynadığı iddia edilmiştir [12]. Yine son çalışmalarda yüksek doz D vitamininin immünsüpresif etkisinin olduğu gösterilmiştir [13]. D vitamininin bazı kanserler, kardiyovasküler hastalıklar ve çeşitli otoimmün hastalıklara karşı koruyucu olduğu belirtilmiştir [14].

D vitamininin bağımsıklık sistemi ile olan ilgisi ortaya atıldıktan sonra birçok inflamatuvar romatolojik durumda D vitamini düzeyleri araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliği ile otoimmün hastalıklar arasında bağlantı olduğu ortaya konmuştur. Bunlar arasında Romatoid Artrit, Multipl Skleroz, Crohn Hastalığı ve Tip 1 Diabetes Mellitus bulunur. Ayrıca vitamin D reseptör (VDR) geninde oluşan polimorfizmlerin Hashimoto Hastalığı, Graves Hastalığı ve Addison Hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [15]. Ancak, D vitamini eksikliği ile romatolojik hastalıklar arasında bir korelasyon olmadığını ortaya koyan çalışmalar da vardır [16, 17]. Dolayısıyla romatolojik hastalıklarda D vitamini seviyesi ve rolü henüz netleşmiş değildir.

Romatolojik hastalıklardaki D vitamini seviyeleri ile ilgili bu çelişkili sonuçlar nedeniyle bu çalışmada Behçet hastalarının plazma D vitamini konsantrasyonlarının saptanarak sağlıklı kontrollerle karşılaştırılıp hangi parametrelerden etkilendiğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

2.1.1. Tanım

Behçet Hastalığı (BH) ilk olarak 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral aft, genital ülserasyon ve gözde hipopiyonlu iridosiklitten oluşan “Üçlü Semptom Kompleksi” olarak tanımlanmıştır [1]. Temel patolojisi vaskülit olan hastalık deri ve mukoza belirtilerine ek olarak göz, eklem, kan damarları, gastrointestinal, kardiyak ve nörolojik sistem tutulumları gösterebilmektedir [18].

Behçet Hastalığı tüm dünyada görülebilmekle beraber, en sık tarihi İpek Yolu coğrafyası boyunca yerleşim gösteren Akdeniz ve Doğu Asya kökenli etnik grupları etkiler, hatta bu yerleşiminden dolayı ‘İpekyolu Hastalığı’ olarak da adlandırılmıştır [2]. Dünyada BH prevalansının en yüksek olarak bildirildiği ülke ise Türkiye’dir [19]. Her iki cinsiyette yaklaşık eşit oranda görülen Behçet hastalığı, en sık 20-40 yaşlarında ortaya çıkar [18]. Erkek cinsiyet ve hastalığın erken yaşta ortaya çıkması kötü prognoz nedenleri olarak kabul edilmektedir [20, 21].

Günümüzde BH etyopatogenezi henüz tam aydınlatılabilmemiş değildir. Hastalığın viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, genetik, humoral ve/veya hücrel bağışıklık kusurları da dahil olmak üzere bir dizi faktöre bağlı geliştiği düşünülmektedir [5]. Mortalitenin ana nedenleri; büyük damar tutulumu (pulmoner arter anevrizması gibi), gastrointestinal sistem tutulumu ve nörolojik tutulum olarak gösterilmektedir [22].

2.1.2. Tarihçe

Tarihe düşülen ve bugün büyük bir olasılıkla BH ile açıklayabileceğimiz olgulara ait notlar milattan öncesine kadar gitmektedir. Yaklaşık 2400 yıl önce Hipokrat yaygın oral aftları "aphtai" olarak adlandırmış ve belki de tarihte bilinen ilk BH’ni tarif etmiştir [23].

Fransa’dan Janin 1772 yılında tekrarlayıcı hipopiyonlu üveiti olan bir erkek olgu bildirmiştir [18]. Yaklaşık bir asır sonra (1895) Avusturya’dan Neumann ve

Würzburg'dan Christlieb birbirinden bağımsız olarak tekrarlayıcı oral ve genital aftöz ülserleri olan toplam 12 bayan olgu bildirmişlerdir [18]. 1906 yılında Almanya'dan Reis bir erkek hastada tekrarlayıcı göz inflamasyonu ile birlikte eritema nodozum ve artrit birlikteliğini bildirmiştir [24]. Yine Almanya'dan 1908 yılında Blüthe toplam 4 hastada tekrarlayıcı hipopiyon-iridosiklit, deri-mukoza bulguları ve artrit birlikteliğini bildirmiştir [25]. Shigita, Adamantiades ve Whitwell (1924-1934) üçlü semptom kompleksine (oral aft, genital ülserasyon ve gözde hipopiyonlu iridosiklit) ek olarak flebit ve hidroartrozun bulunabileceğini bildirmişlerdir [26]. Başka yazarlar tarafından benzer bulgular gözlenmişse de hastalık ilk olarak ünlü Türk dermatoloğu Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral aft, genital ülserasyon ve gözde hipopiyonlu iridosiklitin görüldüğü “Üçlü Semptom Kompleksi” olarak tanımlanmıştır [1].

1947'de Cenevre'de düzenlenen Uluslararası Tıp Kongresi'nde Zürih Tıp Fakültesi'nden Profesör Mischner'in önerisi ile bu üçlü semptom kompleksi "*Morbus Behçet*" olarak adlandırılmıştır [27]. Daha sonra "*Behçet Sendromu*", "*Behçet Trisemptomu*" isimlerini almış, günümüzde ise çoğunlukla "**Behçet Hastalığı**" terimi kullanılmaktadır [28].

1982 yılında Michealson ve Chisari hastalığı oklüziv vasküitle ilişkili multisistemik, inflamatuvar bir hastalık şeklinde tanımlamışlardır [29]. 1986 yılında Ben Ezra Behçet hastalığını Oküler, İnternal, Nöro ve Kombine Behçet hastalığı olmak üzere dört sınıfa ayırmıştır [30]. Bu kadar farklı tanımlamalar ortaya çıkınca uluslararası bir standardizasyon ihtiyacı ortaya çıkmıştır. 1990 yılından bu yana BH tanısı *Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu*'nun belirlemiş olduğu tanı kriterleri temel alınarak konulmaktadır [8]. Ancak bu kabulden sonra da hastalık tanımlamaları devam etmiş ve 1995 yılında Opremcak Behçet hastalığını, tip 3 hipersensitiviteyle ilişkili bulguları olan sistemik nekrotizan vaskülit olarak tanımlamış [31], George ve arkadaşları ise 1997 yılında hastalığı kronik, nüksedici multisistemik vaskülit olarak tanımlamışlardır [3].

2.1.3. Epidemiyoloji

Behçet Hastalığı bütün dünyada görülebilmekle beraber, en sık tarihi İpek Yolu coğrafyası boyunca yerleşim gösteren Akdeniz ve Doğu Asya kökenli etnik

grupları etkiler, hatta bu yerleşiminden dolayı “İpekyolu Hastalığı” olarak da adlandırılmıştır [2]. Dünyada BH prevalansının en yüksek olarak bildirildiği ülke ise Türkiye’dir [19]. Hastalığın sıklığı bazı ülkelerde şöyle bulunmuş: Türkiye; 8/10000, İran; 1,67/10000, Irak;1,7/10000, Suudi Arabistan; 2/10000, Çin;1,4/10000 ve Japonya; 2,2/10000 [32-34].

Her iki cinsiyette yaklaşık eşit oranda görülen BH en sık 20-40 yaşlarında ortaya çıkar [18]. Türkiye’de ortalama başlangıç yaşı 23,3, Almanya’da 26, Japonya’da ise 35,7 olarak belirlenmiştir [35]. Türkiye’de 2003 yılında Ankara bölgesinde yapılan 2313 kişilik bir seride hastaların %50,9’u erkek, %49,1’i kadın olarak bildirilmiştir [36]. Japonya’da yapılan 3316 kişilik bir seride hastaların %54,4’ü erkek, %45,6’sı kadın olarak tespit edilmiştir [37]. Erkek cinsiyet ve hastalığın erken yaşta ortaya çıkması kötü prognoz nedenleri olarak kabul edilmektedir [20, 21].

Çocukluk çağı (juvenil) BH oranları ile ilgili farklı yayınlar bulunmaktadır. Hastaların %1-2’sini çocukların oluşturduğunu bildiren yayınlar olmakla birlikte, Türkiye ve İtalya gibi BH prevalansının yüksek olduğu ülkelerde bu oranı %5,3 ile %7,6’ya kadar yüksek bulgular da vardır [38]. Neonatal dönemde bildirilen BH vakaları da literatürde yer almıştır [39].

2.1.4. Klinik

1937’de Hulusi Behçet’in BH’nı tekrarlayan oral aft, genital ülserler ve iridosiklit şeklinde “*Üçlü Semptom Kompleksi*” olarak tanımlamasından sonra geçen sürede farklı organ tutulumlarının da klinik spektruma dahil olduğu gözlenmiştir. Temel patolojisi vaskülit olan hastalık deri ve mukoza belirtilerine ek olarak göz, eklem, kan damarları, nörolojik, gastrointestinal, kardiyak ve pulmoner sistem tutulumları gösterebilmektedir (Tablo 1) [18, 36].

Tablo 1. Behçet Hastalarında mukokutanöz ve sistemik tutulumun cinsiyete göre dağılımı.

	Oral ülser	Genital ülser	Papülopüstüler lezyonlar	Eritema nodozum	Göz	Eklem belirtileri	Nörolojik	Gastrointestinal	Tromboflebit	Vasküler	Pulmoner	Paterji
E%	100	85,6	59,5	45,5	38,1	11,3	3,3	1,4	17,5	11,7	1,8	56,2
K%	100	91,0	48,3	49,8	19,8	11,8	1,3	1,4	3,5	2,1	0,03	56,1
T%	100	88,1	54,0	47,6	29,1	11,6	2,3	1,4	10,6	7,0	1,0	56,1

E:Erkek, K:Kadın, T:Toplam.

2.1.4.1. Mukokutanöz belirtiler

Mukokutanöz bulgular BH tanısında en çok kullanılan ve erken tanıda da en önemli yere sahip olan belirtilerdir. Bu belirtiler şu şekilde sıralanabilir: oral aft, genital ülserasyon, papülopüstüler lezyon, eritema nodozum benzeri lezyonlar, yüzeysel tromboflebit, ekstragenital ülserasyon, Sweet sendromu benzeri lezyonlar diğer deri belirtileri ve paterji testi.

2.1.4.1.1. Oral aftlar

Oral aft pek çok yayında hastaların neredeyse tamamında görülmekle beraber bu belirtiyi hiç göstermeden hastalığın diğer bulgularını gösteren olgular da bildirilmiştir [40]. Yuvarlak veya oval, etrafı eritemli bir hale ile çevrili, üzeri sarı, beyaz renkte bir psödomembran ile örtülü yüzeysel ülserasyon şeklinde görülürler (Şekil 1).

Oral aftlar genellikle nonkeratinize mukoza bölgelerinde görülürler. Dudaklar, bukkal mukoza, dil ve bazen de yumuşak damakta ortaya çıkarlar. Keratinize mukoza bölgeleri olan dil, sert damak ve diş etleri ise daha seyrek yerleşme bölgeleridir [41].



Şekil 1. Oral Aft.

Aftlar boyut ve tiplerine göre 3 şekilde sınıflandırılır: *minör aft*, *majör aft* ve *herpetiform aft*. Aftların %80-85'i minör aftlardır. Çapları 1 cm'nin altında olan minör aftlar genellikle 5-10 gün içinde skatris bırakmadan iyileşirler. Majör aftlar %10-15 oranında görülmektedir. Çapları 1 cm'den büyük olup ileri derecede ağrılı ülserler biçiminde dudak mukozası, dil kenarı ve bukkal mukoza dışında damak, farinks ve de tonsillerin üzerinde yerleşebilirler. İyileşmeleri minör aftlara oranla daha fazla zaman alır. İleri derecedeki majör aftların iyileşmesi altı haftayı bulabilmektedir. Majör aftlar iyileştiklerinde skatris bırakabilirler. Herpetiform aftlar %5 civarında görülürler. Ataklar halinde sayıları 10 ile 100 arasında değişen çok sayıda her biri 1-3 mm çapında yüzeysel ülserasyonlar şeklinde görülürler. Yan yana olan birkaç aftın birleşmesi ile geniş düzensiz sınırlı aftlar oluşabilir [41].

2.1.4.1.2. Genital ülserler

Behçet hastalarında oral afttan sonra en sık semptom genital ülerdir ve yapılan bir çalışmada sıklığı %88,1 olarak bulunmuştur [36]. Görünüş olarak oral aftlara çok benzerlik gösterirler. Lezyonlar oval veya yuvarlak, nekrotik zeminli ya da üzerinde sarımtırak bir membranla ağrılı ülserler şeklinde ortaya çıkarlar.

2.1.4.1.3. Papülopüstüler lezyonlar

Papülopüstüler lezyon görülme sıklığı %50-96 arasında değişmekle beraber, 2003 yılında Türkiye'de yapılan bir çalışmada %54 olarak bildirilmiştir [36]. Alt ve üst ekstremitelerde daha sık yerleşmekle beraber, gövde, yüz ve boyunda da görülebilmektedirler [41]. Eritemli bir papül şeklinde başlar ve 24-48 saat içinde püstül haline dönerler [42].

2.1.4.1.4. Eritema nodozum benzeri lezyonlar

Eritema nodozum benzeri lezyonlar olguların nerdeyse yarısında (%15-78) izlenir [43]. Kadınlarda daha sık ortaya çıkmaktadır. En fazla alt ekstremitelerde olmak üzere, gluteal bölge, üst ekstremiteler, yüz, boyun gibi diğer vücut bölgelerinde de görülebilmektedirler. Lezyonlar subkutan yerleşimli olup ağrılıdırlar. Eritemli lezyonlar lokal ısı artışı gösterir ve ortalama 10-20 gün içerisinde ülserleşmeden gerilerler. Klinik olarak klasik eritema nodozumdan ayırt etmek pek mümkün değildir. Histolojik olarak klasik eritema nodozumda vaskülit görülmezken BH'nın nodüler lezyonlarında sıklıkla vaskülit eşlik eder [44, 45].

2.1.4.1.5. Yüzeysel tromboflebit

Yüzeysel tromboflebit Behçet hastalarının yaklaşık %10'unda izlenir [36]. Klinik olarak eritema nodozum ile karışabilmektedir. Erkek hastalarda daha sık görülmektedir. Yüzeysel tromboflebit ven trasesi boyunca lineer uzanan, eritemli, hassas ve subkutan lezyonlar biçiminde ortaya çıkmaktadır.

2.1.4.1.6. Ekstragenital ülserasyon

Behçet hastalarında ekstragenital ülserasyon görülme sıklığı yaklaşık %3'tür. Görünümleri aftöz ülser şeklinde olup en sık inguinal bölge, aksiller bölge, göğüs, boyun, ayaklarda interdigital bölgeye yerleşirler [41].

2.1.4.1.7. Sweet sendromu benzeri lezyonlar

Lezyonlar Sweet sendromunun deri bulgularına benzediklerinden bu şekilde anılırlar. Behçet hastalarındaki sıklığı %2,1-4 arasında değişmektedir [46].

2.1.4.1.8. Diğer deri belirtileri

Behçet hastalarında birkaç vakada eritema multiforme benzeri lezyonlar, pyoderma gangrenosum benzeri lezyonlar ve nekrotizan vaskülit bildirilmiştir [41].

2.1.4.1.9. Paterji testi

Blobner ilk defa 1937 yılında Paterji reaksiyonunu tanımlamıştır [47]. Testin prensibi, hastaların önkol fleksör yüz derilerine 20-Gauge enjektör iğnesi ile intradermal en az iki pikür yapılmasından 24-48 saat sonra, enjeksiyon bölgesinde etrafı eritemli bir papül veya püstül gelişmesi esasına dayanır. Reaksiyonun oluşabilmesi için, iğnenin 45 derecelik açı ile dermise kadar inecek derinlikte uygulanması gerekmektedir.

Künt iğnelerle yapılan testlerin daha yüksek pozitif çıktığı bildirilmiştir [48]. İşlem öncesi cerrahi sterilizasyon yapılmasının ise paterji reaksiyonunu azalttığı gösterilmiştir [49]. Test BH'nın tanı kriterleri arasında yer almakta ve testin pozitif çıkması derinin hiperreaktivitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Paterji testi Türkiye, Japonya ve Doğu Akdeniz ülkelerinde Behçet hastalarında %50-88 gibi yüksek oranlarda pozitif bulunurken, İngiltere ve Amerika'da pozitiflik oranları %20'nin altına düşmekte ve bu ülkelerde tanısal önemini yitirmektedir [50, 51].

Paterji reaksiyonu önceleri sadece Behçet hastalığına spesifik olarak bilinmekteydi. Ancak son zamanlarda eritema elevatum duitinum, Sweet sendromu ve pyoderma gangrenosum gibi nötrofil kemotaksisinde artışın olduğu çeşitli hastalıklarda da pozitif olabileceği ortaya çıkmıştır [52].

2.1.4.2. Göz

Behçet hastalarında göz tutulumu morbidite açısından oldukça önemli bir yere sahiptir. Behçet hastalarında göz tutulumu alevlenmeler ve iyileşmeler şeklindedir. Alevlenmeler daha çok panüveit ve/veya retinal vaskülit şeklinde ortaya çıkmaktadır. Göz tutulumu olan hastaların bir kısmında körlüğe kadar gidebilen ağır seyir görülebilmektedir.

2.1.4.3. Kas iskelet sistemi

1937 yılında üçlü semptom kompleksini tanımlayan Hulusi Behçet bir yıl sonra Behçet hastalarında romatizmal ağrıdan bahsederek bu konuda da söz söyleyen ilk isim olmuştur [53]. Artrit ve/veya artralji şeklinde ortaya çıkabilen eklem şikayetleri, her ne kadar *Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu*'nun tanı

kriterleri içinde yer almasa da, Behçet hastalarının yaklaşık yarısında görülebilmektedir.

2.1.4.4. Vasküler tutulum

Behçet Hastalığı günümüzde kronik, nüksedici multisistemik vaskülit olarak tanımlanmaktadır [3]. Behçet Hastalığında damar tutulumu sık bir bulgu olup prognozda da önemli bir yere sahiptir.

Damar tutulumu ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Şimdiye kadar en yüksek damar tutulumlu seri %62 oranıyla Cezayir'den, en az ise %7 ile Türkiye'den bildirilmiştir [36, 54].

Patogeneizde endotel hasarı öne çıkmaktadır. Atak döneminde damar duvarında özellikle media ve adventisya tabakalarında nötrofil ve lenfosit zengin yoğun bir iltihabi hücre infiltrasyonu, ileri dönemlerde ise elastik lif azalması, damar duvarında fibrözis ve vasa vazorumlarda tıkanma görülür [55].

2.1.4.5. Nörolojik tutulum

Nörolojik tutulum Behçet hastalarında morbidite ve mortalite açısından ciddi önem arz etmektedir. Behçet hastalığında nörolojik tutulum ilk kez 1941 yılında tanımlanmış ve 1944 yılında da ilk otopsi vakası bildirilmiştir [56].

Behçet hastalığında nörolojik belirtiler arasında baş ağrısı, meningoensefalit, serebral venöz tromboz, nöbet, kranial sinir felçleri, hemipleji, serebellar ataksi ve benign intrakranial hipertansiyon gibi belirtiler sıralanabilir.

2.1.4.6. Gastrointestinal sistem

Behçet hastalarının %10-50'sinde gastrointestinal sistem tutulur. Gastrointestinal tutulum Japon Behçet hastalarında %50-60, İngilizlerde %38-53, Tayvanlılarda %32 civarında görülürken, Türkiye'de ender (%0-5) görülmektedir [57, 58].

Gastrointestinal sistem tutulumu ağızdan anüse kadar her yerde görülebilir [58]. En sık tutulum terminal ileum ve çekumdadır [59]. Hastalarda karın ağrısı, ishal, perianal fistül ve özofajite sekonder retrosternal yanma belirtileri görülebilir [59].

2.1.4.7. Kardiyak sistem

Behçet hastalığındaki kardiyak bulgular; miyokard infarktüsü, perikardit, endokardit ve kapak anomalileri şeklinde sıralanabilir [60].

2.1.4.8. Genitoüriner sistem

Behçet hastalarında renal tutulum sıklığı %0 ile %55 arasında değişen oldukça geniş bir dağılım göstermektedir [61]. Behçet hastalığında genitoüriner sistem tutulumu: amiloidoz, glomerülonefrit, renal vasküler hastalık, interstisyel nefrit ve epididimit gibi bulguları kapsamaktadır [61, 62].

2.1.4.9. Pulmoner sistem

Pulmoner sistem tutulumu BH'de seyrek, yapılan bir çalışmada tutulum %1 olarak bulunmuştur [36]. Pulmoner tutulum mekanizmasının immün kompleks vaskülit olduğu kabul edilmektedir [60]. Tutulum bulguları arasında trakeobronşiyal ülserasyonlar, plörezi, embolizm, pulmoner arter anevrizması ve fibrozis sıralanabilir.

2.1.4.10. Juvenil Behçet hastalığı

Behçet hastalığı tanısı çocukluk çağında konmuşsa “Juvenil Behçet Hastalığı (JBH)” tanımından söz edilir. Mundy ve Miller 1978 yılında ilk pediatrik BH olgularını tanımladıktan sonra birçok JBH serisi elde edilmiştir. Hastalığın en önemli başlangıç bulgusu erişkin BH'de olduğu gibi oral aftöz lezyonlardır.

2.1.4.11. Yenidoğan dönemi ve hamilelikte Behçet hastalığı

Yenidoğan döneminde bildirilen BH vakaları mevcuttur [63]. Bildirilen vakalarda annede de BH mevcut bulunmuştur [39, 63]. Hastalığın transplasental geçiş göstermiş olabileceği ileri sürülmüştür [63]. Bildirilen vakalarda lezyonlar 6 hafta içinde yerlerinde skar bırakarak kendiliğinden ortadan kaybolmuştur [39].

2.1.4.12. Diğer belirtiler

Behçet hastalığında seyrek olmakla beraber; amiloidoz, pankreatit, yüksek ateş, aşırı terleme, bölgesel lenfadenopati gibi bulgu ve belirtiler gözlemlenebilir.

2.1.5. Aktivite belirteçleri

Behçet hastalığında spesifik bir laboratuvar bulgusu olmadığından anamnez ve detaylı bir klinik muayene oldukça önemli bir yere sahiptir. Hastalığın nüks ve remisyonlarla seyretmesi nedeniyle hastalık aktivitesi için bir standart oluşturmak oldukça güçtür.

Tarihte ilk kez Yazıcı ve ark. tarafından *Türk Behçet Hastalığı Aktivite İndeksi* tanımlanmıştır. Daha sonra *İran Behçet Hastalığı Dinamik Aktivite Ölçümü İndeksi* ve Avrupa şeması, daha sonra ise son iki şema kombine edilip, Bhakta tarafından *Avrupa Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BDCAF)* (Şekil 2) olarak yeniden tanımlanıp değerlendirilmiştir. Türk formunda hastanın kliniğe başvurduğu andaki olan bulgular, Avrupa formunda son 1 aylık bulgular, İran formunda ise son 12 aylık klinik bulgular değerlendirilmektedir.

BEHÇET HASTALIĞI ANLIK AKTİVİTE FORMU-2006

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

HASTANIN AKTİVİTESİNİ DEĞERLENDİRMESİ

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



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

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

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

GÖZ TUTULUMU

(Aşağıdaki soruları sorunuz.)

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

SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU (Intrakranyal Damar Hastalığını İçeren)

(Daha önce hasta tarafından bildirilmemiş veya not edilmemiş sinir sistemi ve majör intrakranyal damarlarla ilişkili yeni bir belirti şeklinde aşağıdaki soruları sorunuz.)

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

Yeni bir aktif sinir sistemi tutulumu kanıtı var mı?

Evet

Hayır

BÜYÜK DAMAR TUTULUMU (Intrakranyal Vasküler Hastalık Hariç)

(Aşağıdaki soruları sorunuz.)

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

Şekil 2. Behçet hastalığı anlık aktivite formu 2006.

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

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

KLİNİSYENİN HASTALIK AKTİVİTESİ HAKKINDA GÖZLEMİ
 Son 4 haftadır hastanızın hastalığınızı tanımlayabileceğiniz bir yüzü seçiniz.

😊 😊 😊 😊 😊 😊 😊 😊

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

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

Şekil 2(devam). Behçet hastalığı anlık aktivite formu 2006 [64].

2.1.6. Laboratuvar bulguları

Behçet hastalığı için özgül bir laboratuvar bulgusu yoktur. Hastalarda hafif düzeyde kronik hastalık anemisi, ESR ve CRP yüksekliği tespit edilebilmekle beraber; bu bulgular klinik aktiviteyle her zaman paralellik göstermemektedir [6]. Romatoid faktör ve antinükleer antikorlar negatiftir [7].

Ancak HLA-B51antijeni ile BH arasında bir korelasyon olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Hatta HLA-B51 antijen tutulumunun temel immünogenetik marker olabileceği düşünülmektedir [65]. Ancak HLA-B51pozitifliği ile BH korelasyonu düşük duyarlılık gösterdiğinden tanı için HLA tiplendirmesi mantıklı görülmemektedir [66].

2.1.7. Histopatoloji

Behçet hastalığı çok sayıda sistem ve organı tutabilmektedir. Tutulumun olduğu bütün dokularda ortak histopatoloji vaskülit ve trombozudur. Vaskülit nötrofil karyoreksisi, eritrosit ekstravazasyonu ve postkapiller venüllerin fibrinoid nekrozunun olduğu lökositoklastik vaskülit biçiminde ya da nötrofilik infiltrat ile çevrili fibrinoid nekrozlu, nükleer kalıntılar ve eritrositik ekstravazasyonun olmadığı hafif nötrofilik vasküler reaksiyon şeklinde olabilir [60].

2.1.8. Seyir ve prognoz

Behçet hastalığı; remisyon ve nükslerin birbirini takip ettiği, ömür boyu süren kronik sistemik bir hastalıktır. Mukokutanöz bulgular (oral aft, genital ülserasyon, eritema nodozum benzeri lezyonlar vs.) en yaygın semptomlardır. Erkek cinsiyet ve hastalığın erken yaşta ortaya çıkması kötü prognoz nedenleri olarak kabul edilmektedir [20, 21].

Oral aftlar hastalarda çok tekrarladığından yaşam kalitesini düşürmektedir. Ancak asıl morbiditeyi etkileyen faktör göz tutulumudur. Göz tutulumu eğer çok ciddi boyuta ulaşırsa körlükle bile sonuçlanabilir.

Behçet hastalığı mortalitesi düşük bir hastalıktır. Seyrek olmakla beraber hastalıktan ölüm nedenleri; akciğer veya santral sinir sistemi kanaması, barsak perforasyonu ve amiloidoz şeklinde sıralanabilir [60].

2.1.9. Tanı

Behçet hastalığı için spesifik bir laboratuvar testi ve histopatolojik bulgu olmadığından tanı koymak için farklı ülkelerde çeşitli tanı kriterleri geliştirilmiştir. Mason ve Barnes Kriterleri 1969, Japon Kriterleri 1987, O'Duffy Kriterleri 1974 ve Dilşen Kriterleri 1986 gibi çeşitli kriterler tanı için kullanılmıştır. Ancak daha doğru ve daha çok kabul gören bir tanı algoritması oluşturmak için 1990 yılında Uluslararası Çalışma Grubu, Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri'ni oluşturmuştur (Tablo 2). Günümüzde BH tanısı artık bu kriterler kullanılarak konulmaktadır.

Tablo 2. Uluslararası Çalışma Grubu'nun Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri.

Rekürren oral ülserasyon	Yılda 3 kez oluşan hekim ya da hasta tarafından gözlenen major, minör veya herpetiform ülser ve buna ek olarak en az iki semptom
Rekürren genital ülserasyon	Eritema nodozum, psödofolikülit, papülopüstüler lezyon, akneiform nodul
Göz lezyonları	Anterior/Posterior Üveit veya Retinal Vaskülit
Deri lezyonları	Eritema nodozum, psödofolikülit, papülopüstüler lezyon, akneiform nodul
Paterji testi	24-48 saat içinde okunan püstül

2.1.10. Tedavi

Tedavi medikal ve cerrahi olabilmektedir. Medikal tedavi lokal ve sistemik olarak iki şekilde yapılır. Medikal tedavide temel mantık immün sistemi baskılamaktır.

Lokal tedavi olarak; aftöz ülserler için topikal kortikosteroidli kremler, gargaralar ve spreyleyler kullanılmaktadır [67]. Lidokain jel (%2), klorheksidin gargara, gümüş nitrat çubuğu, amleksanoks (%5), tetrasiklin gargara oral ülser tedavisinde kullanılan diğer topikal ajanlardır [67]. Genital ülserler için yine kortikosteroidli kremler tercih edilir. Göz inflamasyonu veya üveit durumunda yine topikal kortikosteroidli damlalar kullanılmaktadır [67].

Sistemik tedavi olarak; kolşisin, kortikosteroidler, klorambusil, siklofosamid, takrolimus, siklosporin, interferon alfa-2a, talidomid, levamizol, çinko sülfat, pentoksifilin, dapson ve azatiyoprin gibi immün sistemi baskılayıcı ilaçlar kullanılmaktadır [66, 67].

Cerrahi tedavi BH'de nadir olmakla beraber; gastrointestinal perforasyon, enterokütanöz fistül, spontan arter anevrizması, büyük damarlarda tromboz ve kardiyak tutulum gibi durumlarda tercih edilebilmektedir [67].

2.1.11. Etyopatogenez

Behçet Hastalığı etyopatogenezi henüz tam aydınlatılabilmemiş değildir. Hastalığın viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, genetik, humoral ve/veya hücrel bağışıklık kusurları da dahil olmak üzere bir dizi faktöre bağlı geliştiği düşünülmektedir [5]. Hastalığın patogenezi genetik faktörler, infeksiyöz ajanlar ve immünolojik değişiklikler olmak üzere üç başlık altında incelenebilir.

2.1.11.1. Genetik faktörler

Genetik faktörlerin BH'de oldukça önemli bir role sahip olduğunu gösteren pek çok çalışma yapılmıştır. Bunlar içerisinde en önemlisi HLA-B51 antijenidir. HLA-B51 antijen tutulumunun temel immünogenetik marker olabileceği düşünülmektedir [65]. Behçet hastalığı ile HLA-B51 arasındaki ilişki ilk defa 1982 yılında Ohno ve ark. tarafından keşfedilmiştir [68]. Bu bağlantı daha sonra yapılan

birçok çalışmayla desteklenmiştir. HLA-B51'in alt gruplarından da özellikle HLA-B5101 ve HLA-B5108 ile daha sık birliktelik bildirilmiştir [69, 70]. HLA-B51 genini taşıyan kişilerde -Behçet hastası olsun ya da olmasın- nötrofillerin aşırı fonksiyon gösterdiği bildirilmiştir [71]. Gül ve ark. HLA-B bölgesi ile BH arasındaki ilişkiyi göstermişler, fakat bu bölgenin hastalığa olan genetik yatkınlıktaki rolünün ancak %12-19 civarında olduğunu hesaplamışlardır [72].

Behçet hastalığı ile HLA-B bölgesi arasındaki bağıntı %12-19 dolaylarında kaldığından etyopatogenezi tek başına açıklamada yeterli gözükmemektedir. Gut ve ark. çalışmalarında bütün genom taraması yapmış ve HLA genleri dışında çeşitli lokuslarla BH arasında güçlü birliktelikler olduğunu göstermişlerdir [73].

Yapılan çalışmalar, klasik HLA antijenleri dışında yer alan HLA-E ve G antijenlerinin doğal öldürücü ve sitotoksik T hücrelerince geliştirilen hücre erimesini, CD4+T hücre çoğalmasını ve sitokin salgılamasını azalttığını göstermiştir.

Gen polimorfizmi ile hastalıklar arasındaki ilişkiler son yıllarda çokça araştırma konusu olmaktadır. Bu bağlamda Behçet Hastalığı ile gen polimorfizmi de çeşitli çalışmalarla irdelenmiştir. Özellikle HLA B51'e yakın komşulukları olan tümör nekroz edici faktör (TNF) ve MIC (MHC class I chain-related gene) genleri ile ilgili polimorfizmler mercek altına alınmıştır. Ahmad ve ark. yaptıkları çalışmada TNF- α -1031T/C promoter polimorfizminin, HLA-B51'den bağımsız olarak hastalıkla ilişkili olduğunu göstermişlerdir [74].

İnflamatuar süreçte rol alan başta interlökinler (IL) olmak üzere pek çok molekülde yapısal ve işlevsel değişikliğe neden olan gen mutasyonları ve gen polimorfizmlerinin inflammatuar sürece katkıda buldukları ve BH'ye yakalanma riskini arttırdığına dair birçok veri bulunmaktadır. Bunlardan IL-1 α ve β , IL-8, IL-12 gibi birçok sitokin geni ve immün yanıtta önemli rolleri olan CTLA-4, VEGF, ICAM-1, eNOS, nükleer faktör kappa B1 gen polimorfizmleri ile BH arasında ilişki kuran sonuçlar bildirilmiştir [71].

Ailevi Akdeniz Ateşi ile ilişkilendirilen ve MHC dışı genler içerisinde yer alan MEFV genlerindeki çeşitli mutasyonlar son yıllarda BH için de bildirilmiştir. Hastaların en azından bir kısmında bu genlerdeki mutasyonların hastalığa yatkınlıkta ve hatta vasküler tutulum gibi şiddetli klinik tabloların ortaya çıkmasında rol oynayabileceği bildirilmektedir [75, 76].

2.1.11.2. İnfeksiyöz ajanlar

Behçet hastalığına infeksiyöz bir ajanın neden olabileceğini ileri süren ilk hekimlerden birisi de hastalığa adını vermiş olan Dr. Hulusi Behçet'tir. Herpes Simpleks Virüs-1 (HSV-1) virüsü bu bağlamda üzerinde en çok durulan ajanlardan olmuştur. HSV-1 DNA ve mononükleer hücrelerdeki tamamlayıcı RNA arasında hibridizasyon, hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur [77]. Başka bir çalışmada hastaların kanında HSV-1 antijeni içeren immün komplekslerin varlığı gösterilmiştir [78].

Başkan ve ark. yaptıkları bir çalışmada Behçet hastalarında ülsere olmayan deri belirtilerinde (eritema nodozum, papülopüstüler lezyonlar ve paterji reaksiyonu alanı) ülsere lezyonlara (genital ülser ve ekstragenital ülser) ve sağlıklı kontrol derilerine göre daha yüksek oranda *parvovirus B19* saptadıklarını bildirmişlerdir [79].

Çeşitli Streptokok türlerinin etiyojide rol oynayabileceğine dair yayınlar mevcuttur. *S. sanguis*, *S. pyogenes*, *S. faecalis* ve *S. Salivarius* suşları suçlanan ajanlar arasındadır. Behçet hastalarında Streptokok antijenleri ile yapılan hipersensitivite testlerinde, hastalığın bazı klinik görünümünün ortaya çıkması bu hipotezi güçlendirmiştir [80]. Başka bir çalışmada Behçet hastalarının serumlarında *S. sanguis* ve *S. Pyogenes*'e karşı gelişmiş antikorlar kontrol grubuna göre belirgin derecede daha yüksek bulunmuştur [81].

Oral mukoza florasında bulunan mikroorganizmalar uzun yıllardan beri suçlanmaktadır. Dişlerle ilgili herhangi bir girişim veya tonsilliti takiben Behçet hastalarında oral ülser başta olmak üzere hastalığın pek çok belirtisinde aktivasyon görüldüğü bildirilmiştir [82]. Mumcu ve ark. yaptıkları bir çalışmada BH'de oral sağlığı değerlendirmişler ve ciddi bir yetersizlik olduğunu saptamışlardır [83].

Isı şok proteinleri (İŞP) bakteri hücreleri dahil, maya ve protozoonlardan insana kadar hemen her canlı hücrede yaygın olarak bulunan ve filogenetik açıdan iyi korunmuş, nerdeyse hiç değişmeden aktarılmış moleküllerdir. Isı dışında anoksi, ağır metaller, hidrojen peroksit ile karşılaşma veya virüsler İŞP yapımını arttırmaktadır. Isı şok proteinlerinin pek çok işlevleri vardır; bunların içinde antijen taklitçiliği üzerinden otoimmünite oluşturma da yer almaktadır. Isı şok proteinlerinin BH patogeneğinde rol aldığını gösteren birçok kanıt bulunmaktadır. Behçet Hastalığı

etiolojisinde suçlanan dört streptokok suşunda da (*S.sanguis*, *S.pyogenes*, *S.faecalis* ve *S. Salivarius*) 65-kD'luk İŞP bulunduğu tespit edilmiştir [81].

Behçet hastalığında gözlenen mukozal lezyonların HSV-1, Streptokok suşları vb. infeksiyöz etkenlerle direkt bir ilişkisi olabileceği iddia edilse bile, bu yaklaşım pek çok organı etkileyen vaskülitik lezyonların nasıl oluştuğunu izah etmekte yetersizdir. Günümüzde vaskülitin doğrudan infeksiyöz ajanlardan kaynaklanmadığı, ancak bu infeksiyöz ajanların tetiklemeyle genetik yatkınlığı olan kişilerde gelişen immün düzensizliklerin hastalığın gelişiminde rol oynayabileceğine inanılmaktadır.

2.1.11.3. İmmünolojik değişiklikler

İmmünolojik değişikliklerin BH etyopatogenezinde rol oynuyor olabileceğine dair çok sayıda veri bulunmaktadır. Yapılan çok sayıda çalışmada IFN- γ , TNF- α , TNFR75, IL-1, IL-2, sIL-2R, IL-6, IL-8, IL-12 ve IL-18 gibi sitokinler, sitokin reseptörleri ve kemokinlerin serum ve/veya plazmada arttığı gösterilmiştir [71].

Behçet hastalığının tüm lezyonlarında erken dönemde nötrofil infiltrasyonu artmış olarak bulunur. Lökositlerde hücrelerin kemotaksis ve adezyonunda rol oynayan, yapışma molekülleri L-Selectin, MAC-1 ve CD44'ün gösterimi artar. Aynı zamanda nötrofillerin yüzeylerinde endotel hücrelerine yapışmada rol oynayan CD11a/CD18 ve endotel hücre yüzeyinde de ICAM-1'in arttığı ifade edilmektedir. Ayrıca Behçet hastalarının serumlarında myeloperoksidaz ve süperoksit gibi aktive nötrofillerden salınan faktörler ile TNF- α , IL-1 β ve IL-8 gibi nötrofilleri uyaran çeşitli sitokinlerin arttığı da gösterilmiştir. Çalışmalar nötrofillerde artmış süperoksit üretiminin HLA-B51 varlığında meydana geldiğine işaret etmektedir [84]. Bütün bu bilgiler ışığında BH'de nötrofillerin aktif olduğu ve doku hasarına yol açtığı ya da katkıda bulunduğu söylenebilir [85].

T lenfositlerinden salgılanan bazı sitokinlerin BH'nin gelişiminde ve hastalık aktivasyonunda önemli olduğu düşünülmektedir. Çoğunlukla T yardımcı hücresi tip 1 (Th1) tipindeki inflamasyona yol açan sitokinlerin aşırı ifadesinin genetik yatkınlıkla birlikte, artmış inflamatuvar reaksiyondan sorumlu olabileceği üzerinde durulmaktadır. Isı şok proteini 60 kökenli peptid 336-351'e karşı, periferik kan mononükleer hücrelerinden ve Th1 sitokinlerinden IFN- γ , TNF- α ve IL-12 yapımında artış belirlenmiştir. Tirozin kinaz Tec ailesinin bir üyesi olan Txk'nin

Behçet hastalarında gösterimi artmış olarak bulunmuştur. Tirozin kinaz k özgün bir Th 1 hücre transkripsiyon faktörü olup Th1/Th0 hücrelerinde ifade edilir ve özellikle IFN- γ gen gösterimini düzenler [86]. Yine, Behçet hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinde saptanmış olan artmış T-bet (Th1'e özgün T-box transkripsiyon faktörü) gösterimi, BH'de Th1 hücrelerinin rolüne işaret etmektedir [87].

T hücreleri taşıdıkları reseptörlere göre α - β ve γ - δ olarak ayrılırlar. Behçet hastalarında $\gamma\delta$ T hücrelerinin oranı artmıştır [88]. Yapılan çalışmalar mikrobiyal İŞP'nin T hücre proliferasyonunu $\gamma\delta$ reseptörleri aracılığıyla sağladığını göstermiştir [89].

Son zamanlarda bilinen yardımcı T hücreler olan Th1 ve Th2'ye ek olarak çoğunlukla IL-17 üreten Th17 hücre alt grubu tanımlanmıştır. Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-17, monositlerden, stromal, epitel ve endotel hücrelerinden TNF, IL-1, IL-6, IL-8 ve CXC ligand 1'in üretilmesini yönetir. Böylece üretilen bu proinflamatuvar sitokinler inflamasyonun olduğu alana nötrofillerin göçünü artırır [90]. Yakın zamanda yapılmış bir çalışma Th17 hücrelerinin ve ürettikleri IL-17'nin Behçet hastalarında ve özellikle de aktif üveiti bulunanlarda artmış inflamasyondan sorumlu olduğunu ortaya koymuştur [91].

Behçet hastalığında artmış monosit aktivasyonundan söz edilmektedir. Nitekim hastalarda monositlerce üretilen TNF- α , IL-6 ve IL-8 seviyelerinin normalden yüksek olduğu gösterilmiştir [92, 93].

Behçet hastalığı genel özellikleri ele alındığında otoimmün bir hastalık olarak değerlendirilebilir. Hastaların bir kısmında damar duvarında biriken immün kompleksler ve kanlarında dolaşan antikorlar bu fikri doğrulamıştır. Yukarıda tartışıldığı üzere İŞP üzerinde en çok durulan otoantijenler olarak karşımızda durmaktadır. Son yıllarda alfa-tropomyozin, alfa-enolaz, kinektin gibi çok sayıda otoantijene karşı gelişen antikor yanıtı saptanmıştır [94-96]. Hastalığın otoimmün olabileceğine dair bir diğer kanıt ise azatioprin ve siklosporin gibi immünsüpresif ilaçlara yanıt vermesidir. Ancak otoimmün hastalık olarak değerlendirilmemesi için de çok sayıda neden sayılabilir; bunlar içinde diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik göstermemesi, bu grup hastalıklarla birliktelik gösteren HLA haplotiplerinin (HLA-

A1, -B8, -DR3) sık rastlanmaması, kadın hakimiyetinin olmaması ve ANA gibi sık görülen otoantikörlerin bulunmaması gibi özellikler sıralanabilir.

Son yıllarda bazı yazarlar hastalığın otoinflamatuar hastalıklar grubunda yer alması gerektiğini dile getirmişlerdir. Görünür bir neden olmadan özellikle doğal immünitinin rol aldığı tekrarlayan inflamasyon atakları ve belirgin bir otoimmün patolojinin olmadığı otoinflamatuar hastalıklar grubunda çok sayıda hastalık bulunmaktadır. Bunlar içinde ülkemizde de çok yaygın olan Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı da yer almaktadır. Ancak hastalığı tam olarak bu iki gruptan birisinin çatısı altında değerlendirmek mümkün görünmemektedir. Sonuç olarak, BH hem otoimmün, hem de otoinflamatuar hastalıklarla benzerlik göstermektedir.

2.2. D vitamini

2.2.1. D vitamininin tarihçesi

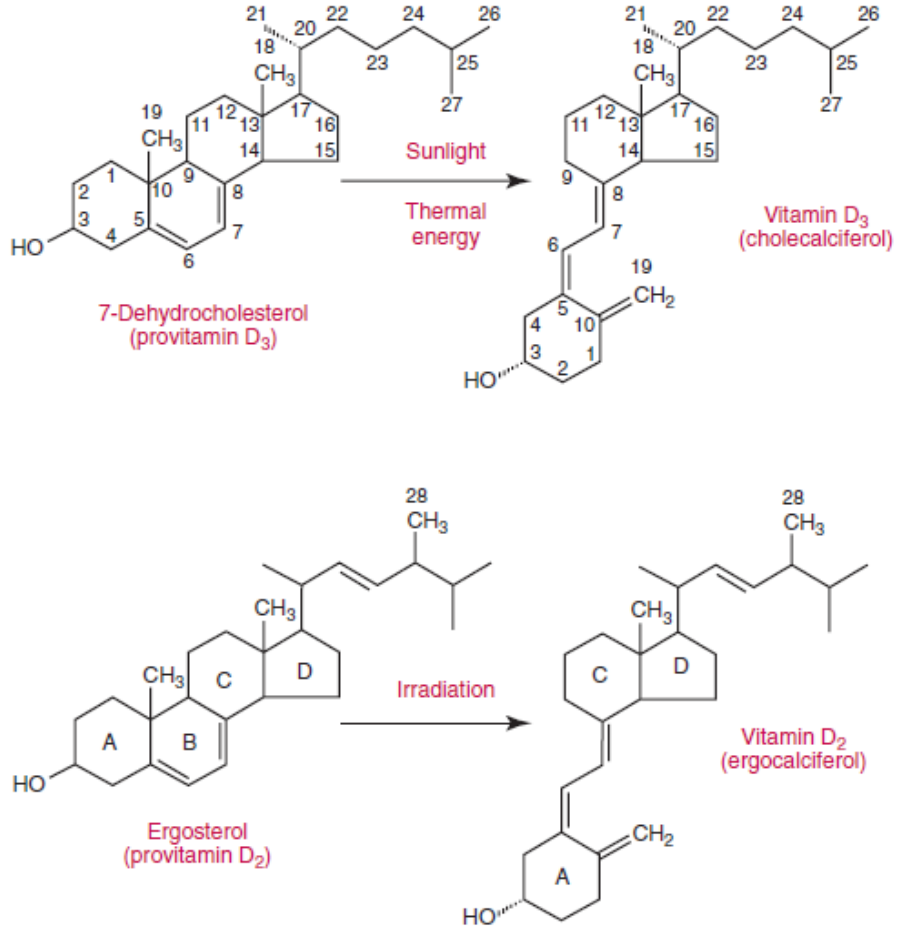
Tarihte ilk kez Daniel Whistler 1645 yılında “Rikets” adlı doktora teziyle *Raşitizm* hastalığından söz etmiştir. 1650’de Francis Glisson “De Rachitide” adlı makalesini yayınlamıştır. Kemik gelişim bozukluğu sonucu oluşan Raşitizm hastalığının D vitamini eksikliği neticesinde meydana geldiği ise ancak 20. yüzyılda anlaşılabilmiştir. 1918’de Mellanby bu kemik yapı bozukluğunun balık yağı ile önlenebileceğini göstermiştir [11]. 1920 yılında McCollum ve ark. balık yağında raşitizmi önleyen “*antiraşitik faktör*” olduğunu belirtmiş ve “D vitamini” olarak adlandırmışlardır [97].

2.2.2. D vitamininin yapısal özellikleri

D vitamini deriden güneş ışığına maruz kalmak suretiyle endojen veya diyetten eksojen yolla elde edilebilir [98]. D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D] kalsiyum ve fosfat metabolizmasını düzenlemektedir [99].

D vitamini bitkisel kökenli (ergokalsiferol veya D₂ vitamini) veya hayvansal kökenli (kolekalsiferol veya D₃ vitamini) kaynaklardan elde edilebilir. D₃ vitamini deride 7-dehidrokolesterolden güneş ışığındaki ultraviyole B ışınlarıyla ile

sentezlenir (Şekil 3) [100]. D₂ vitamini mayalar tarafından üretilen *ergosterolden* irradyasyon yoluyla üretilmektedir (Şekil 3) [100]. D₂ vitamini yapısal olarak 22. ve 23. karbonlarda çift bağ ve 24-metil gurubunun olması ile D₃ vitamininden ayrılır.



Şekil 3. Vitamin D₃ ile vitamin D₂ ve bunların öncülerinin yapısı.

2.2.3. D vitamininin sentezi

Vitamin D₃ deride güneş ışınları ile 7-dehidrokolesterol'den elde edilir. 290-315 dalga boyundaki ultraviyole B güneş ışınları ile 7-dehidrokolesterol önce previtamin D₃'e, sonra izomerizasyon ile vitamin D₃'e dönüşür [101]. Vitamin D₂ ise bitkilerde güneş ışınları etkisiyle oluşur [100].

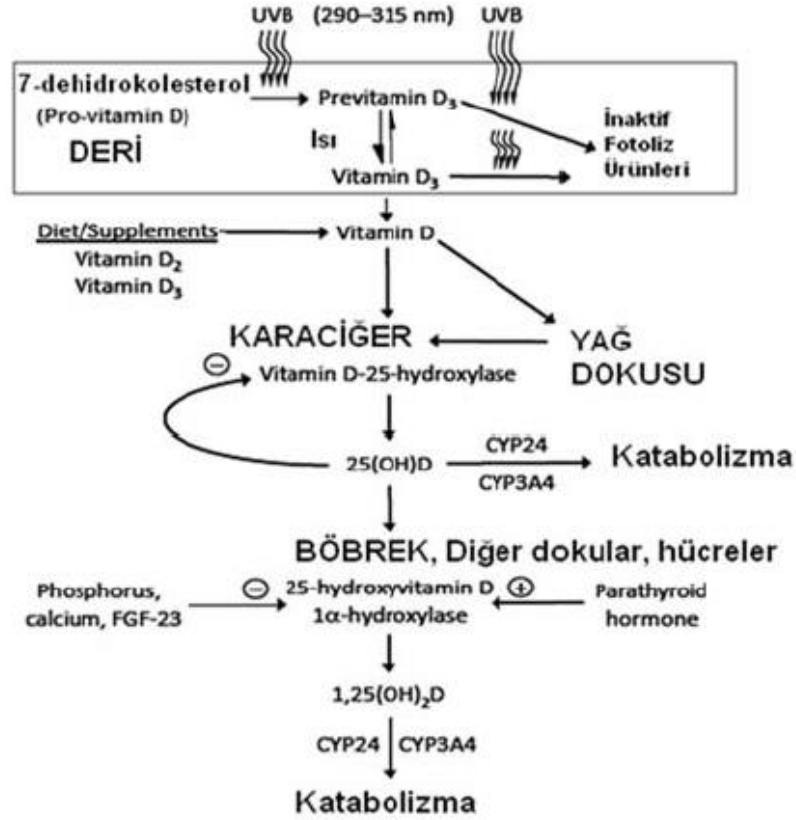
Çeşitli durumlar güneş ışığına maruziyeti etkileyerek epidermiste D vitamini sentezini değiştirmektedir. Bunlar rakım, coğrafik bölge, mevsim, güneşe çıkılan günün zamanı, güneşe maruz kalınan vücut yüzey alanı şeklinde sıralanabilir. Ayrıca yaşla beraber D vitamini üretimi azalmaktadır. Ciltteki melanin, UV radyasyon için 7

dehidrokolesterol ile yarışarak vitamin D sentezini yavaşlatabilmektedir. Topikal güneş kremleri solar radyasyonu emerek Vitamin D sentezini engelleyebilmektedir [102].

2.2.4. D vitamininin Metabolizması

Vitamin D₃ deride güneş ışınları ile 7-dehidrokolesterol'den elde edilir. 290-315 dalga boyundaki ultraviyole B güneş ışınları ile 7-dehidrokolesterol önce previtamin D₃'e, sonra izomerizasyon ile vitamin D₃'e dönüşür (Şekil 4). Vitamin D₂ ise bitkilerde güneş ışınları etkisiyle oluşur [100].

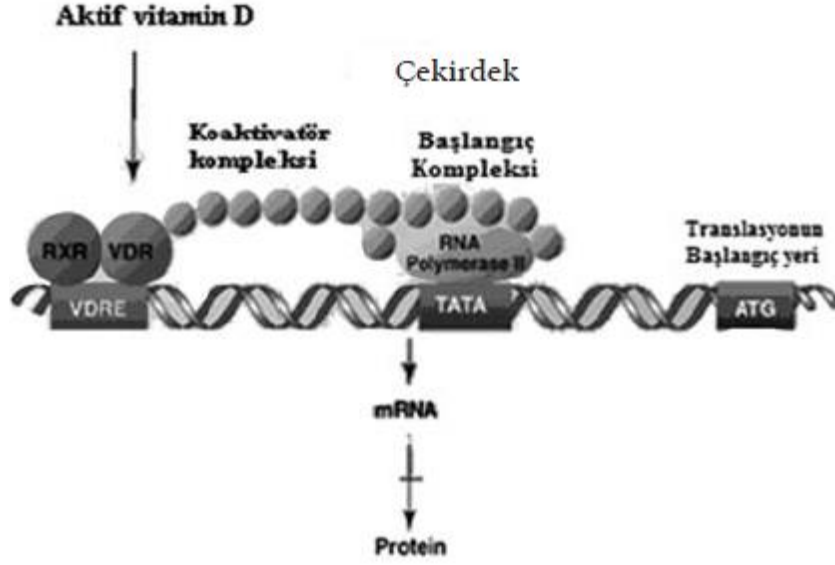
Vücudun D vitamini ihtiyacının % 90-95'ini güneş ışınları ile oluşan vitamin D₃ karşılar. Deriden sentez edilen ve besinlerle alınan D₃ ve D₂ vitaminleri karaciğerde 25 hidoksilaz enzimi ile 25. karbondan hidroksillenerek 25-hidroksi vitamin D₃ ve 25-hidroksi vitamin D₂'ye dönüştürülür (Şekil 4). 25(OH)D vitamini hem 25(OH)D₃ hem de 25(OH)D₂'yi tanımlamak için kullanılır. Karaciğerde sentez edilen 25(OH)D vitamini, D vitamini bağlayan proteine (DBP) bağlanarak böbrek dokusuna taşınır.



Şekil 4. D vitamininin metabolizması.

25(OH)D böbrekte tübül hücresinin plazma membranında bulunan megalin'e bağlanarak hücre içine alınır ve 1- α -hidroksilaz enzimi ile aktif form olan 1,25 dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D]'ye dönüştürülür (Şekil 4) [103]. Paratiroid hormonu 1- α -hidroksilaz enzimini aktifleyerek 1,25(OH)₂D sentezini artırırken, fosfor, kalsiyum ve fibroblast büyüme faktörü (FGF)-23 enzimi inhibe ederek 1,25(OH)₂D sentezini azaltırlar (Şekil 4). 1,25 dihidroksivitamin D hedef organlarda (bağırsak, böbrek, kemik, paratiroid vs.) vitamin D reseptörlerine (VDR) bağlanarak etkisini göstermektedir. Sentezlenen 1,25(OH)₂D'nin fazlası karaciğerde CYP24 ve CYP3A4 enzimleri tarafından katabolize edilmektedir (Şekil 4).

1,25 dihidroksivitamin D-VDR kompleksi hücre çekirdeğinde retinik asit X reseptörü (RXR) ile birleşerek, vitamin D cevap elemanı olarak bilinen ve DNA üzerinde bulunan VDRE bölgesine bağlanmakta, bu bağlanma sonucunda kalsiyum bağlayıcı proteinlerin sentezi tetiklenmekte ve bağırsaktan Ca emilimi gerçekleşmektedir (Şekil 5) [104].



Şekil 5. D vitamininin etki mekanizması.

Eğer 1-25 dihidroksi D yeterli ise 25 hidroksi D'nin bir kısmı 24 hidroksilaz enzimi ile 24-25 dihidroksi D'ye dönüştürülür ve kalsitorik aside dönüştürülerek idrar ile atılır [102].

2.2.5. D vitamininin etkileri

2.2.5.1. D vitamininin kemik metabolizmasındaki etkileri

D vitamini gastrointestinal sistem, böbrek ve kemik üzerine etki eder (Şekil 6). 1,25(OH)₂D, bağırsaktan Ca, P ve magnezyum Emilimini arttırmaktadır. Kalsiyum Emilimi bağırsak mukozasında bulunan calbindin-D adı verilen kalsiyum bağlayıcı bir protein aracılığıyla gerçekleşmektedir [102]. D vitamini, serum Ca ve P seviyelerinde artışa neden olmaktadır. İntestinal Ca Emilimi azaldığında 1,25(OH)₂D vitamini osteoklast aktivitesini arttırarak kemikten Ca mobilizasyonunu arttırır. Hipokalsemi ve buna sekonder PTH artışı kalsitriol sentezini uyarır.

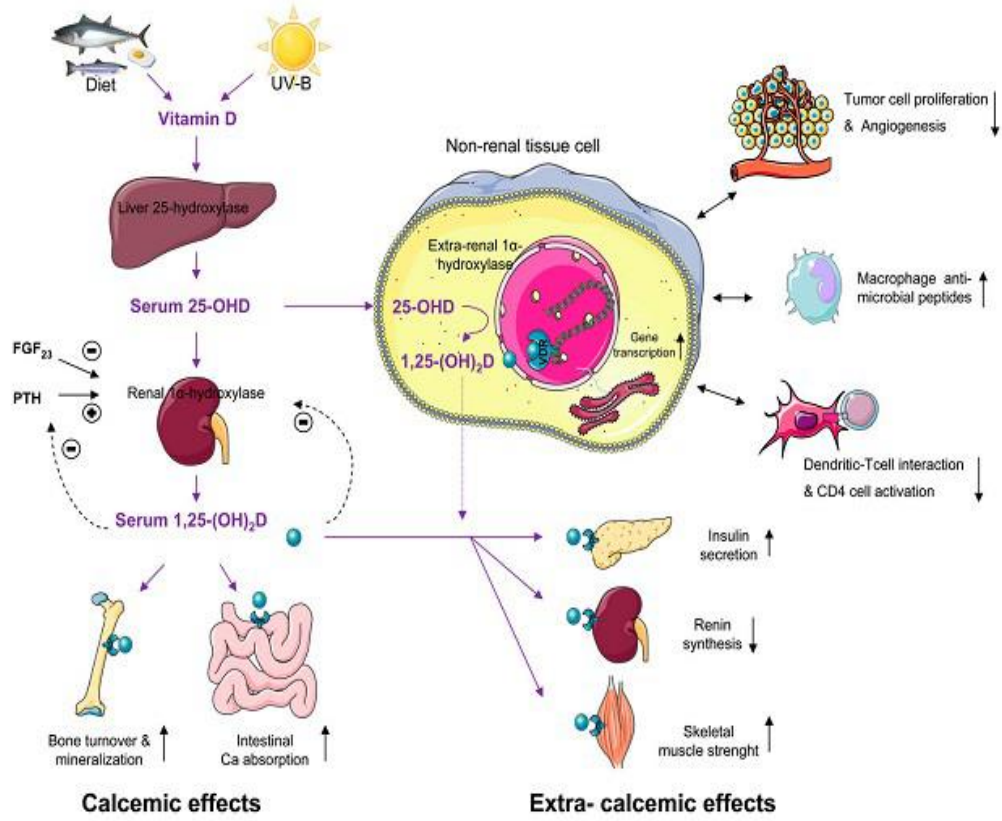
D vitamini kemiklerde osteoblast ve osteoklast oluşumunu arttırmaktadır [102]. D vitamini, osteoblastlardan osteokalsin yapımını arttırır. Osteokalsin kemik mineralizasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. D vitamini ayrıca mineralizasyonda rol alan alkalin fosfataz yapımını da stimüle etmektedir.

2.2.5.2. D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri

Son epidemiyolojik çalışmalar muhtemelen D vitamininin antiinflamatuvar, immünmodülatör özellikleri ve sitokin seviyeleri üzerine olası etkilerinden dolayı düşük D vitamini seviyelerini kanser, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon ve enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalığın artmış riskiyle ilişkilendirmektedir.

Vücutta hemen her hücrede vitamin D reseptörünün (VDR) olduğunun anlaşılmasıyla D vitamininin pek çok biyolojik fonksiyonları araştırılmaya başlanmıştır. Bağırsaklar, böbrekler ve kemik dokusu vitamin D metabolizmasının yer aldığı esas organlar olmakla beraber nerdeyse tüm vücutta VDR vardır. D vitamini gerek kalsiyum metabolizması gerek iskelet dışı tüm etkilerini VDR üzerinden gerçekleştirir.

Yapılan çalışmalarda dolaşan D vitamini formlarının böbrek dışı dokularda CYP27B1 enzimi ile 1,25 dihidroksi D'ye dönüştüğü ortaya konmuştur [105]. Bu bilgiler bize D vitamininin parakrin ve otokrin düzenleyici özellikleri olduğunu göstermektedir. D vitamini ayrıca direkt ya da indirekt olarak hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve apoptozisinin regülasyonunda görev alan genleri kontrol etmektedir [106]. D vitamini vücutta bu kadar yaygın bulunan VDR üzerinden pek çok farklı etki göstermektedir. Yapılan çalışmalar D vitamininin; kanser hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunu azaltma, makrofajlarda antimikrobiyal peptitleri arttırma, dentritik hücre-T hücre etkileşimini azaltma, CD4 T hücre aktivasyonunu azaltma, insülin sekresyonunu arttırma, renin sentezini azaltma, iskelet kas kuvvetini arttırma gibi çok sayıda işlevi olduğunu göstermiştir (Şekil 6) [107].



Şekil 6. D vitamininin kalsemik ve ekstra-kalsemik etkileri.

D vitamininin immün sistem kontrolündeki önemi gün geçtikçe artmaktadır. 25(OH)D monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve aktive T ve B hücreleri gibi immün sistem hücreleri dahil pek çok hücrede yer alan nükleer VDR'lere bağlanır. D vitamini hem antimikrobiyal fonksiyonları destekleyerek hem de inflamatuvar aktiviteyi baskılayarak doğal immünite regülasyonunda rol oynamış olur (Şekil 7) [108].

D vitamininin Th2 hücreleri uyararak anti-inflamatuvar sitokinleri (TGF-1 β , IL-4, 5) ürettiği; böylece in vivo ve in vitro olarak anti-inflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır [103].

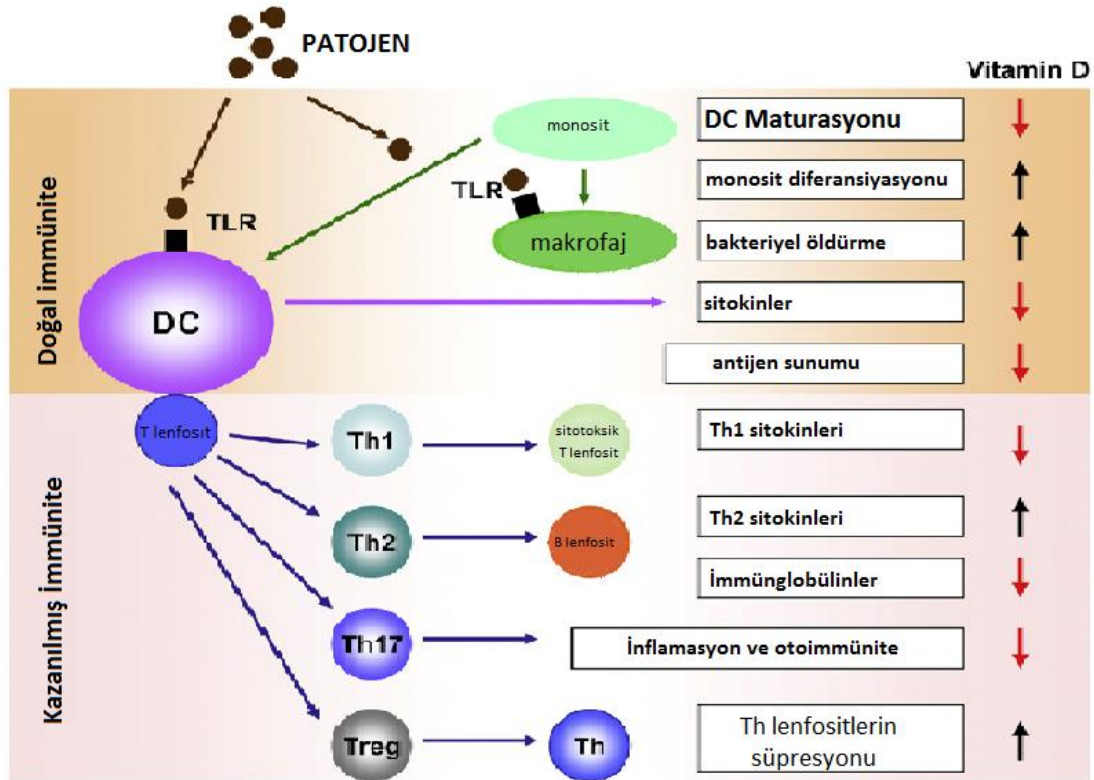
D vitamini pro-inflamatuvar etkiye sahip olan Th1 hücre üzerinden IFN- γ , IL-2, IL-3 ve TNF- α salınımını inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterebilmektedir [103]. Aktif D vitamini, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe ederek IL-12 salınımını inhibe edip antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 salınımını artırır ve dengenin Th2 yönüne kaymasına neden olur [103].

CD4 T hücreleri Th1 ve Th2 hücrelerine ek olarak, regülatuar T (Treg) ve süpresör T hücrelerine dönüşebilir. T regülatuar (Treg) hücreler self toleransın

devamı için gereklidirler. Bu hücrelerin (Treg) anahtar görevi periferik T hücrelerinin oto-reaktivasyonunu önlemektir. Aktif D vitamini, CD4/CD25, regülatuar T hücrelerinin (Treg) pozitif yönde etkiler [103]. D vitamini eksikliği durumunda Treg sayısı ve aktivitesi bozulur; Th-1 üzerine blok etkisi kalkar ve otoimmün hastalıkların gelişimine zemin hazırlanmış olur.

Th17 birçok otoimmün süreçte ve transplant rejeksiyonunda görev alan yeni bir T hücre tipidir. Son çalışmalar aktif D vitamininin Th17 üzerine inhibitör etki yaparak otoimmün hastalıkların kısmen de olsa önlenmesinde görev aldığını ortaya koymuştur [103].

D vitaminin otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğuna dair veriler vardır. 1,25(OH)₂D nükleer reseptöre ulaşır ve aktive olunca monositlerin makrofajlara dönüşümünde azalma meydana gelir ve bu da makrofajların T lenfositlerine antijen sunumunu azaltmış olur [108].



Şekil 7. D vitamininin doğal ve kazanılmış immün sistem üzerine etkileri.

D vitamini hem B lenfositlerden immünglobulin sentezini azaltır, hem de antijen sunan dentritik hücrelerin olgunlaşmasını baskılar (Şekil 7) [109]. Böylece gecikmiş sensitivite reaksiyonlarını inhibe eder.

Ayrıca D vitamini reseptörünün aktivasyonu, aktive olmuş lenfositlerde anti-proliferatif etkiye neden olur ve doğal öldürücü lenfosit oluşumu ve işlevlerini azaltır [108].

2.2.6. D vitamini eksikliği

D vitaminin iki temel kaynağı vardır; deride güneş ışınları ile 7-dehidrokolesterolden ve besinlerde (en çok balık yağı, yumurta, karaciğer ve süt ürünleri) bulunan olmak üzere. Bu iki yolda problem olması durumunda vücutta D vitamini eksikliği oluşabilir. Bunlar güneş ışığına yetersiz maruziyet, hiperpigmente cilt, cilt yaşının fazla olması, obezite, yetersiz alım, malabsorbsiyon, ilaç kullanımı, güneş kremi kullanımı gibi faktörlerdir.

Kan 25(OH)D konsantrasyonu vücut D vitamini durumunu gösteren en iyi göstergedir. 25(OH)D, D vitaminin dolaşımdaki majör formudur ve yarı ömrü yaklaşık 2-3 haftadır. D vitamini eksikliği tanısı için serum 25(OH)D konsantrasyonu değerlendirilir ancak, bunun için herkes tarafından kabul gören bir sınır belirlenmemiştir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin bu konudaki önerisi D vitamini eksikliği için serum 25(OH)D sınır değerini 20 ng/ml ve altında olması, D vitamini yetersizliği için ise 21-29 ng/ml arasında olması; yeterli düzey sınırını ise >30 ng/ml olarak kabul etmiştir (Tablo 3) [110-112].

Bazı çalışmalarda D vitamini seviyesi yaz ve kış durumuna göre ayrılmış ve yaz ayları için normal yeterlilik değeri 20 µg/L, kış ayları için 10 µg/L olarak belirlenmiştir.

Tablo 3. 25(OH)D değerine göre D vitamini durumu.

TANIM	25(OH)D (µg/L=ng/ml)	25(OH)D (nmol/L)
Ciddi Eksiklik	<10	<25
Eksiklik	<20	<50
Yetersizlik	20-30	50-80
Yeterli	30-150	80-325
İntoksikasyon	>150	>325

Kalsiyum kemik mineralizasyonunda hayati öneme sahiptir. D vitamini konsantrasyonu 30 ng/ml altına düştüğünde barsaktan kalsiyum Emilimi önemli derecede azalır. D vitamini eksikliği sonucu gelişen iskelet mineralizasyon bozukluğuna çocukta rikets, erişkinde osteomalazi adı verilir.

Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, hiperlipidemi, Tip 2 DM ve periferik vasküler hastalıkların görülme sıklığını arttırdığı gösterilmiştir [113].

D vitamini eksikliğinde immün sistem zayıfladığından enfeksiyona eğilim artar [108].

Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliği ile otoimmün hastalıklar arasında bağlantı olduğu ortaya konmuştur. Bunlar arasında romatoid artrit, multipl skleroz, Crohn hastalığı ve tip 1 DM bulunur. Ayrıca VDR geninde oluşan polimorfizmlerin Hashimoto hastalığı, Graves hastalığı ve Addison hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [15].

2.3. Behçet Hastalığı ve D vitamini

Behçet Hastalığı etyopatogenezi henüz tam aydınlatılabilmemiş değildir. Günümüzde BH genetik faktörler, infeksiyöz ajanlar ve immünolojik değişiklikler olmak üzere üç ana faktöre bağlı geliştiği düşünülmektedir [5]. Özellikle immünolojik değişiklikler D vitamini açısından ciddi önem arz etmektedir. Nitekim son zamanlarda yapılan çalışmalar D vitaminin immün sistem üzerine çok önemli etkileri olduğunu ortaya koymuştur [108].

Behçet hastalarında görülen immünolojik değişiklikleri şu şekilde sıralamak mümkündür:

- Artmış monosit aktivasyonu [92, 93]
- Artmış Th17 ve IL-17 [91]
- IFN- γ , TNF- α , TNFR75, IL-1, IL-2, sIL-2R, IL-6, IL-8, IL-12 ve IL-18 gibi sitokinler, sitokin reseptörleri ve kemokinlerin serum ve/veya plazmada artması [71]

D vitaminin immün sistem üzerine etkileri:

- Monositlerin makrofajlara dönüşümünde azalma

- Dendritik hücrelerin olgunlaşmasının baskılanması ve böylece CD4 hücrelerine antijen sunumunun azalması
- CD4 hücrelerinin Th1 ve Th17 hücrelerine diferansiyasyon ve proliferasyonunun inhibisyonu (IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 seviyelerinde azalma)
- Th2 ve Treg hücrelerinin üretimini artırması

Yukardaki veriler göz önünde bulundurulduğunda, Behçet hastalarında immün sistemde aktivite artışı; D vitamininin ise immün sistem üzerinde baskılayıcı etkilere sahip olduğu görülmektedir. Bu bağlamda, Behçet hastalarında D vitamini seviyelerinin düşmüş olabileceği öngörülebilir. Nitekim son yıllarda yapılmış beş tane çalışma Behçet hastalarında D vitamini seviyelerinin düşük çıktığını bize göstermiştir [114-118].

Bu bilgiler ışığında düşük D vitamini düzeyinin Behçet hastalığına yol açma ihtimali olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak, bu konuda henüz net bir görüş yoktur ve bu araştırılmaya değer bir konudur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

- Tranferpette® S 10-100 µL (Germany)
- Transferpette® S 100-1000 µL (Germany)
- Wisemix® VM-10 vortex mixer (Korea)
- Santrifüj (NF 048, Nüve, Türkiye)
- Architect c16000 (Abbott Park, IL, Abbott Laboratories, U.S.A.)
- Image 800 (Beckman Coulter, U.S.A.)
- SDM-100 (Medikodardanel Ltd. Şti. Çanakkale/Türkiye)
- LC-20AT Prominence (Shimadzu Co. Ltd., Kyoto, Japan)
- SPD-20A UV Detektör (Shimadzu Co. Ltd., Kyoto, Japan)
- VertiSep™ GES C18 HPLC COLUMN, 4.6x150 mm-5µm
- VertiSep™ GES C18 Guard Cartridge, 4.6x10 mm- 5µm

3.2. Kimyasal Maddeler

- ARCHITECT/AEROSET-CALCIUM kiti
- ARCHITECT-PHOSPHORUS kiti
- ARCHITECT-ALKALINE PHOSPHATASE kiti
- Immuchrom kiti (25(OH)D kiti)
- ELU Mobile Phase (contains acetonitrile) IC3401lm
- CAL Calibrator (concentration is given on the label) IC3401ka
- IS İnternal standard (contains acetonitrile) IC3401is
- PREC Precipitation reagent (contains acetonitrile) IC3401fr

3.3. Örneklerin Toplanması ve İşlenmesi

Bu çalışma T.C. Dicle Üniversitesi Hastaneleri Merkez Laboratuvarı'nda yürütüldü. Çalışmaya Behçet Hastalığı tanısı konmuş ve hastanemizin Dermatoloji ile Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon poliklinik/kliniklerinde takip ve tedavileri yapılan 30 gönüllü hasta ve 30 gönüllü sağlıklı dahil edildi.

D vitamini ilaç kullanımı, kanser hastaları, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, tiroit-paratiroit hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Katılımcılardan Ağustos 2014-Temmuz 2015 tarihleri arasında örnekler toplandı. Numunelerin beklemesinden kaynaklanabilecek hataları önlemek için alınan örnekler bekletilmeden çalışıldı. Katılımcılara çalışma hakkında bilgi verilip Bilgilendirme ve Olur Formu imzalatıldı ve çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar No: 302/ 05.08.2014).

Çalışmaya katılan her kişiden 1'er adet 2.0 ml EDTA'lı (Etilen diamin tetraasetik asit) mor kapaklı tüp, 2'şer adet 5.0 ml sarı kapaklı biyokimya tüpü (jelli, antikoagülansız) ve 1'er adet 1.6 ml siyah kapaklı sedimentasyon tüpüne (tri sodyum sitrat'lı) venöz kan alındı. Alınan örnekler bekletilmeden çalışıldı. Mor kapaklı tüp uygun devirde santrifüj edilerek elde edilen plazmadan, Immuchrom GMBH (Immuchrom, Heppenheim-Germany) reaktifleri ile LC-20AT Prominence (SHIMADZU Co. Ltd., Kyoto, Japan, 2011) cihazında HPLC (High Performance Liquid Chromatography) yöntemi ile 25(OH)D düzeyi çalışıldı. Sarı kapaklı tüp uygun devirde santrifüj edilerek elde edilen serumdan, ARCHITECT c16000 (Abbott Park, IL, Abbott Laboratories, U.S.A.) cihazında kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz konsantrasyonları spektrofotometrik olarak ölçüldü. CRP ölçümü için kullanılacak olan sarı kapaklı tüp uygun devirde santrifüj edildikten sonra elde edilen serumdan, IMMAGE Immunochemistry Systems CRP kitleri ile IMMAGE 800 (Beckman Coulter, U.S.A., 2008) cihazında nefelometre yöntemi ile c-reaktif protein düzeyi çalışıldı. Siyah kapaklı tüpten sedimentasyon düzeyleri SDM-100 (Medikodardanel Ltd. Şti. Çanakkale/Türkiye) cihazında ölçüldü.

Çalışmaya alınan Behçet hastaları için tanı yaşları, hastalık süreleri, aile öyküleri kaydedildi. Ayrıca bütün katılımcıların (hem hasta, hem de kontrol grubu) çalışmaya katılım tarihi, yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, meslek, başka hastalıkları olup olmadığı, varsa kullandıkları ilaçlar, alkol ve sigara alışkanlıkları kaydedildi.

3.4. Yöntemler

3.4.1. Spektrofotometrik ölçümler

3.4.1.1. Kalsiyum

Prensip: Serum kalsiyum konsantrasyonları **Arsenazo metodu** ile *Abbott ARCHITECT c16000* cihazında ölçüldü. Arsenazo metodunun prensibi, serum kalsiyumunun arsenazo-III boyası ile asit ortamda mavi-mor renk oluşturması ve bu rengin **660 nm** dalga boyunda spektrofotometrik ölçülmesine dayanmaktadır. Ölçülen mavi-mor renk ile serum kalsiyum düzeyleri doğru orantılı olarak değişmektedir. Yöntemin linearitesi 2 ile 24 mg/dL (0.50 ile 6.00 mmol/L)'dir. Tespit sınırı 0.5 mg/dL (0.125 mmol/L), kantitasyon sınırı 1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)'dir. Serum/plazma referans değerleri (yetişkin): 8,4-10,2 mg/dL'dir.

İşlemler: Katılımcılardan alınan venöz kan, sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne alındı ve 20-25 dakika kanın pıhtılaşması beklendi. Daha sonra 4000 rpm (revolution per minute)'de 5 dk santrifüj edilip elde edilen serum ile otoanalizörde *ARCHITECT/AEROSET-CALCIUM kiti* (cat no/lot: B3L7JT/49-0932) ile ölçümü yapıldı.

3.4.1.2. Fosfor

Prensip: Serum fosfor konsantrasyonları **Fosfomolibdat metodu** ile *Abbott ARCHITECT c16000* cihazında ölçüldü. Fosfomolibdat metodunun prensibi, serum fosforunun bir heteropolisakkarit kompleksi oluşturmak için amonyum molibdat ile reaksiyona girip **340 nm** dalga boyunda spektrofotometrik ölçülmesine dayanmaktadır. 340 nm dalga boyundaki absorbans serum fosfor konsantrasyonlarıyla doğru orantılı olarak değişmektedir. Yöntem 25.3 mg/dL (8.17 mmol/L)'ye kadar lineerdir. Tespit sınırı 0.25mg/dL (0.08 mmol/L), kantitasyon sınırı 0.62 mg/dL (0.201 mmol/L)'dir. Serum/plazma referans değerleri (yetişkin): 2,3-4,7 mg/dL'dir.

İşlemler: Katılımcılardan alınan venöz kan, sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne alındı ve 20-25 dk kanın pıhtılaşması beklendi. Daha sonra 4000 rpm'de 5 dk

santrifüj edilip elde edilen serum ile otoanalizörde *ARCHITECT-PHOSPHORUS kiti* (cat no/lot: B7DHBT/G2-5713) ile ölçümü yapıldı.

3.4.1.3. Alkalen fosfataz

Prensip: Serum alkalen fosfataz konsantrasyonları **Para-nitrofenil fosfat metodu** ile *Abbott ARCHITECT c16000* cihazında ölçüldü. Para-nitrofenil fosfat metodunun prensibi; örnek içindeki alkalen fosfataz p-nitrofenol ve inorganik fosfat vermek için renksiz p-nitrofenil fosfatın hidrolizini katalize eder, katalize olan p-nitrofenol sarı fenoksit haline döner. **404 nm** dalga boyundaki absorbans artışı örnekteki alkalen fosfataz aktivitesi ile doğru orantılıdır. Yöntem 2200 U/L'ye kadar lineerdir. Tespit sınırı 5 U/L ve kantitasyon sınırı 5 U/L'dir. Serum/plazma referans değerleri (yetişkin): 40-150 U/L'dir.

İşlemler: Katılımcılardan alınan venöz kan, sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne alındı ve 20-25 dk kanın pıhtılaşması beklendi. Daha sonra 4000 rpm'de 5 dk santrifüj edilip elde edilen serum ile otoanalizörde *ARCHITECT-ALKALINE PHOSPHATASE kiti* (cat no/lot: B7DUFT/G3-6024) ile ölçümü yapıldı.

3.4.2. Nefelometrik yöntemler

3.4.2.1. C-reaktive protein (CRP)

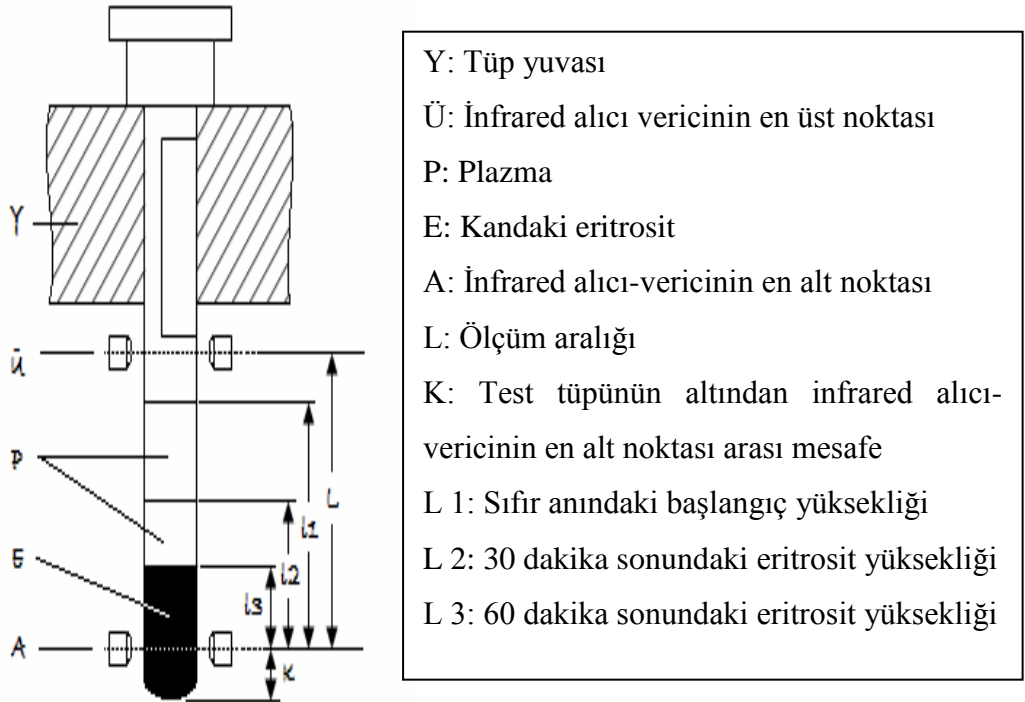
Prensip: Serum CRP konsantrasyonları **İmmünotürbidimetrik ölçüm metodu** ile *IMMAGE 800* cihazında ölçüldü. İmmünotürbidimetrik ölçüm metodunun prensibi; serumdaki CRP, lateks partiküllere yapıştırılmış anti-CRP antikorlarıyla birleşip aglütinasyon (çökme) gerçekleşir, bu çökme **572 nm** dalga boyunda absorbans vermektedir. 572 nm dalga boyundaki absorbans artışı örnekteki CRP konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Yöntemin linearitesi 0.02 ile 32.00 mg/dL'dir. Kantitasyon sınırı 0.02 mg/dL'dir. Serum/plazma referans değerleri (yetişkin): $\leq 0,5$ mg/dL'dir.

İşlemler: Katılımcılardan alınan venöz kan, sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne alındı ve 20-25 dk kanın pıhtılaşması beklendi. Daha sonra 4000 rpm'de 5 dk santrifüj edilip elde edilen serum ile otoanalizörde *CRP VARIO kiti* (cat no/lot: 6K263041) ile ölçümü yapıldı.

3.4.3. Sedimentasyon ölçümü

Prensip: İnflamasyonun non-spesifik belirteçlerinden eritrosit sedimentasyon hızı, in vitro olarak antikoagülan varlığında, eritrositlerin başta fibrinojen ve eritrositin negatif yüzey yükü olmak üzere çeşitli faktörlerden dolayı belirli bir zaman diliminde rulo formasyonu oluşturarak çökmesi esasına dayanır. Referans aralıkları şöyledir; çocuklar için 0-10 mm/saat, erkekler için 0-15 mm/saat (<50 yaş) ve 0-20 mm/saat (>50 yaş), kadınlar için 0-20 mm/saat (<50 yaş) ve 0-30 mm/saat (>50 yaş) [119].

Plazma sedimentasyon düzeyi **İnfrared alıcı verici metodu** kullanılarak *SDM-100* cihazında ölçüldü. İnfrared alıcı verici metodunun prensibi; tüpteki eritrositler yerçekimi yardımıyla çökmeye başlar ve saydam plazma, tüpün üst tarafında birikir. Cihaz, plazma ve eritrositin kesişme noktasını hareketli bir infrared alıcı verici ile belli bir süre tarayarak sedimentasyon değerini hesaplar. İnfrared alıcı verici Ü ve A arasında gidip gelirken (Şekil 8), alıcının vericiden gelen sinyali almadığı konum, yoğun kan hücrelerine ulaşıldığı konumdur. Bu konuma ulaşılan dek alıcı mikrobilgisayara sinyal gönderir. Mikrobilgisayar bu sinyalleri kullanarak eritrositlerin çökme miktarını ölçer.



Şekil 8. Sedimentasyon ölçüm cihazı çalışma prensibi.

İşlemler: Katılımcılardan 1'er adet 1.6 ml siyah kapaklı sedimantasyon tüpüne (tri sodyum sitrat'lı) venöz kan alındı. Kanın antikoagülanla iyice karışması için tüp 6-8 kere alt üst edildi. Tüp dikey olarak cihazdaki (*SDM-100*) yuvalardan birine yerleştirildi. Yarım saat beklendi, çıkan sonuç kaydedildi.

3.4.4. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi/HPLC (High Performance Liquid Chromatography)

3.4.4.1. 25-hidroksivitamin D

Prensip: Plazma 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] düzeyleri **Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi/HPLC** ile (*Shimadzu Prominence cihazında*) ölçüldü.

Yönteme ilişkin detaylar Tablo 4'te belirtilmiş olup, çalışmada kullanılan mobil faz su/asetonitril karışımıdır ve çalışma boyunca konsantrasyon değişikliği olmamaktadır (izokratik). Analitik kolon oktadesil karbon (C18) bağlı silika dolgulu kolondur ve çalışmada yine C18 silika dolgulu guard kolon kullanılmıştır. Çalışma boyunca kolon sabit sıcaklıkta tutulmuştur. 25(OH)D'nin detekte edilmesi için çeşitli detektörler kullanılabilirle beraber bu çalışmada UV detektör (SPD-20A)'le 264 nm dalga boyunda okuma gerçekleştirilmiştir. Yöntemin deteksiyon limiti 2,32 ng/mL'dir. Yöntem 500 ng/mL'ye kadar lineerdir.

Örnek konsantrasyonunun belirlenmesinde internal standart kullanılmıştır (Şekil 9).

$$NK = \frac{\text{numune pik alanı} * \text{standart konsantrasyonu}}{\text{hastanın IS pik alanı}} * F$$
$$F = \frac{\text{kalibratör IS pik alanı}}{\text{kalibratör analit pik alanı}}$$

Şekil 9. Numune konsantrasyonu hesaplama formülü.

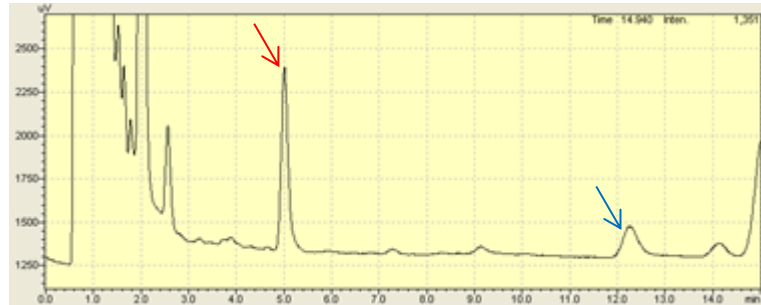
NK: Numune Konsantrasyonu, IS: İnternal Standart, F: Kalibrasyon faktörü.

İşlemler: Katılımcılardan 1'er adet 2.0 ml EDTA'lı (Etilen Diamin Tetraasetik Asit) mor kapaklı tüpe venöz kan alındı. Kanın antikoagülanla iyice karışması için tüp 6-8 kere alt üst edildi. Daha sonra 4000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Elde edilen plazmadan 400 µl, 1.5 ml'lik ependorf tüpüne alındı. Üzerine 400 µl internal standart eklendi. 30 saniye (sn) vortekslendi. Üzerine 500 µl Prec

(çöktürücü) eklendi. 2 dk vortekslandı. Buzdolabında 2-8 °C’de 15 dk inkübe edildi. Buzdolabından çıkartılıp 10.000 rpm’de 5 dk santrifüj edildi. En üstteki kısımdan (süpernatan) 50 µl çekilip viale bırakıldı. Vial raka bırakılıp cihaza yüklendi. 15 dakikada okuma yapıldı. Okuma sonucunda bir kromatogram (Şekil 10) elde edildi. Çıkan kromatogramda 25(OH)D’nin alanı, konsantrasyonu bilinen internal standart pikinin alanına oranlanarak hasta sonuçları hesaplandı.

Tablo 4. 25(OH)D belirlenmesinde kullanılan yüksek performanslı sıvı kromatografisine ait detaylar.

Yöntem	HPLC/adsorbsiyon kromatografisi	
Faz tipi	Revers (ters)	
Akış tipi	İzokratik	
Akış hızı	2 ml/dk	
Mobil faz İçeriği	Acetonitril/su (<i>Immuchrom GmbH/lot:1406021</i>)	
Sıcaklık	30°C	
Enjeksiyon hacmi	50 µl	
Dalga boyu	264 nm	
Çalışma zamanı	15 dk	
<i>Kullanılan Kolon</i>	Markası	VertiSep™ GES C18 HPLC COLUMN
	Parti No	03AA-E421
	Seri No	120228
	Lot No	3080
	Dolgu maddesi	Silica gel
	Ölçüleri	4,6mm x 150 mm- 5 µm
<i>Kullanılan Guard Kolon</i>	Markası	VertiSep™ GES C18 Guard Cartridge
	Parti No	03AA-E123
	Seri No	572042
	Lot No	3443
	Ölçüleri	4,6mm x 10 mm- 5 µm



Şekil 10. 25(OH)D’ye ait bir kromatogram örneği.

Grafikte 5. dakikada gelen ve kırmızı ok ile gösterilen internal standart, 12-13. dakikada gelen ve mavi ok ile gösterilen 25(OH)D pikidir.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18 sürüm ve Microsoft Office Excel 2010 programı kullanıldı. Elde edilen veriler için yüzdeler, aritmetik ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler hesaplandı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren hasta-kontrol verileri arasında anlamlı fark olup olmadığı Student-t testiyle, göstermeyenler Mann-Whitney U testiyle değerlendirildi. Korelasyon analizleri olarak Pearson ve Spearman testleri kullanıldı. 0 - 0,24 arası zayıf düzeyde korelasyon, 0,25 - 0,49 arası orta düzeyde korelasyon, 0,50 - 0,74 arası güçlü düzeyde korelasyon, 0,75 - 1,00 arası çok güçlü düzeyde korelasyon olarak değerlendirildi [120]. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ağustos 2014-Temmuz 2015 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ile Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon poliklinik-kliniklerinde takip ve tedavileri yapılan Behçet Hastalığı tanısı almış 30 gönüllü hasta ve 30 gönüllü sağlıklı dahil edildi.

Behçet hastalarının 11'i (%37) erkek, 19'u (%63) kadın ve kontrol grubunun yine 11'i (%37) erkek, 19'u (%63) kadınlardan oluşmaktaydı. Hasta grubunun yaş dağılımı 18-66, kontrol grubunun yaş dağılımı 22-60 arasında değişmekteydi. Hasta ile kontrol değerleri açısından demografik veriler arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Katılımcılarla ilgili demografik bilgiler Tablo 5'te detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri.

Parametre	HASTA	KONTROL	p
Cinsiyet (E/K) (n)	11/19	11/19	-
Yaş ($\bar{x} \pm SD$) (yıl)	34,3 \pm 12,6	33,7 \pm 8,2	0,733
Ağırlık ($\bar{x} \pm SD$) (kg)	67,8 \pm 12,6	68,0 \pm 14,4	1,000
Boy ($\bar{x} \pm SD$) (m)	1,66 \pm 0,08	1,65 \pm 0,08	0,598
BMI ($\bar{x} \pm SD$) (kg/m²)	24,7 \pm 5,3	24,8 \pm 4,5	0,511

E/K: erkek/kadın, n: sayı, \bar{x} : ortalama, SD: standart sapma, BMI: vücut kitle indeksi.

Hasta-kontrol grupları için aile öyküsü, sigara, alkol ve ilaç kullanımı (kolşisin) ile ilgili verileri yüzdeler olarak hesaplandı (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta-kontrol grupları için aile öyküsü, sigara, alkol ve ilaç kullanımı (kolşisin) ile ilgili verileri.

Parametre		HASTA		KONTROL	
		Sayı	%	Sayı	%
Sigara	Var	5	%17	6	20%
	Yok	25	%83	24	80%
Alkol	Var	0	%0	4	13%
	Yok	30	%100	26	87%
Kolşisin	Var	25	%83	-	-
	Yok	5	%17	-	-
Aile Öyküsü	Var	8	%27	-	-
	Yok	22	%73	-	-

Tüm katılımcılar için laboratuvar sonuçlarının minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubu için Ca, P, ALP, ESR, CRP ve D vitamini seviyelerinin istatistiksel verileri.

Parametre	Grup	Min	Max	\bar{x}	SD
Ca (mg/dl)	HASTA	8,5	10,0	9,5	0,3
	KONTROL	8,6	10,2	9,4	0,4
P (mg/dl)	HASTA	2,3	4,4	3,4	0,5
	KONTROL	2,8	5,0	3,7	0,4
ALP (U/L)	HASTA	42,0	110,0	69,0	19,9
	KONTROL	40,0	98	67,4	16,0
ESR (mm/h)	HASTA	2,0	29,0	12,2	6,7
	KONTROL	2,0	38	11,2	8,8
CRP (mg/dl)	HASTA	0,08	5,90	0,72	1,15
	KONTROL	0,02	1,4	0,3	0,3
D vitamini (μ g/L)	HASTA	4,1	36,3	14,2	8,8
	KONTROL	5,4	66,4	20,8	13,1

Min: Minimum değer, Max: Maksimum değer, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, ALP: Alkalen Fosfataz, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi, p değeri 0,05'ten büyük olanlar normal dağılım göstermiştir (Ca, P, ALP, D vitamini ve ağırlık) (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta-kontrol değerlerinin normal dağılıma uygunluk testi sonuçları.

Parametre	HASTA	KONTROL
	p	p
Ca	0,073	0,200
P	0,200	0,200
ALP	0,117	0,200
ESR	0,200	0,010
CRP	0,000	0,000
D vitamini	0,077	0,085
Ağırlık	0,181	0,200
Boy	0,200	0,033
BMI	0,010	0,200
Yaş	0,019	0,020
H. Süresi*	0,000	-

*H. Süresi: Hastalık Süresi.

Hem hasta hem de kontrol grubunda normal dağılım gösteren veriler Student t testiyle karşılaştırıldı ve Behçet hastalarının plazma D vitamini konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (p=0,027) (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta ve kontrol değerlerinden normal dağılım gösterenlerin (Ca, P, ALP, D vitamini, Ağırlık) Student t testiyle karşılaştırılması.

Parametre	HASTA $\bar{x} \pm SD$	KONTROL $\bar{x} \pm SD$	p
Ca (mg/dl)	9,5 ± 0,3	9,4 ± 0,4	0,230
P (mg/dl)	3,4 ± 0,5	3,7 ± 0,4	0,052
ALP (U/L)	69,0 ± 19,9	67,4 ± 16,0	0,728
D vitamini (µg/L)	14,2 ± 8,8	20,8 ± 13,1	0,027
Ağırlık (kg)	67,8 ± 2,3	68,0 ± 2,6	0,970

Normal dağılım göstermeyen tüm klinik ve demografik veriler için hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark olup olmadığını değerlendirmek için Mann-Whitney U testi kullanıldı (Tablo 10). CRP hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0.006), diğer veriler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun değerlerinin Mann-Whitney U testiyle karşılaştırılması.

Parametre	HASTA Mean Rank	KONTROL Mean Rank	p
ESR	33,2	27,7	0,227
CRP	36,6	24,3	0,006
Boy	31,6	29,3	0,598
BMI	29,0	31,9	0,511
Yaş	29,7	31,2	0,733

Plazma D vitamini konsantrasyonlarının demografik ve laboratuvar parametreleriyle korelasyon durumunun değerlendirilmesi için Pearson ve Spearman testleri kullanıldı (Tablo 11 ve Tablo 12). Hiçbir parametre için plazma D vitamini konsantrasyonu ile anlamlı korelasyon saptanmadı.

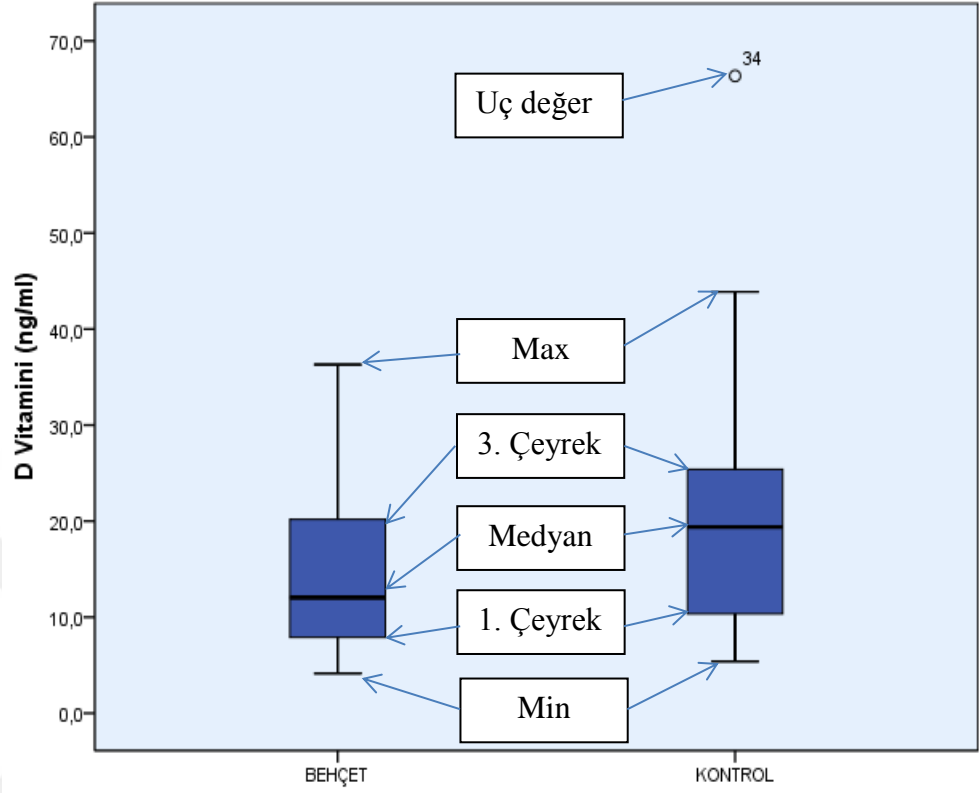
Tablo 11. Hasta-kontrol plazma D vitamini konsantrasyonlarının demografik ve laboratuvar parametreleriyle Pearson Analizi ile korelasyon durumu.

Parametre	Grup	Korelasyon	p
Ca	HASTA	0,317	0,088
	KONTROL	0,036	0,849
P	HASTA	-0,054	0,779
	KONTROL	-0,026	0,889
ALP	HASTA	0,140	0,461
	KONTROL	0,118	0,533
Ağırlık	HASTA	-0,185	0,326
	KONTROL	0,129	0,496

Tablo 12. Hasta-kontrol plazma D vitamini konsantrasyonlarının normal dağılmayan demografik ve laboratuvar parametreleriyle Spearman Analizi ile korelasyonu.

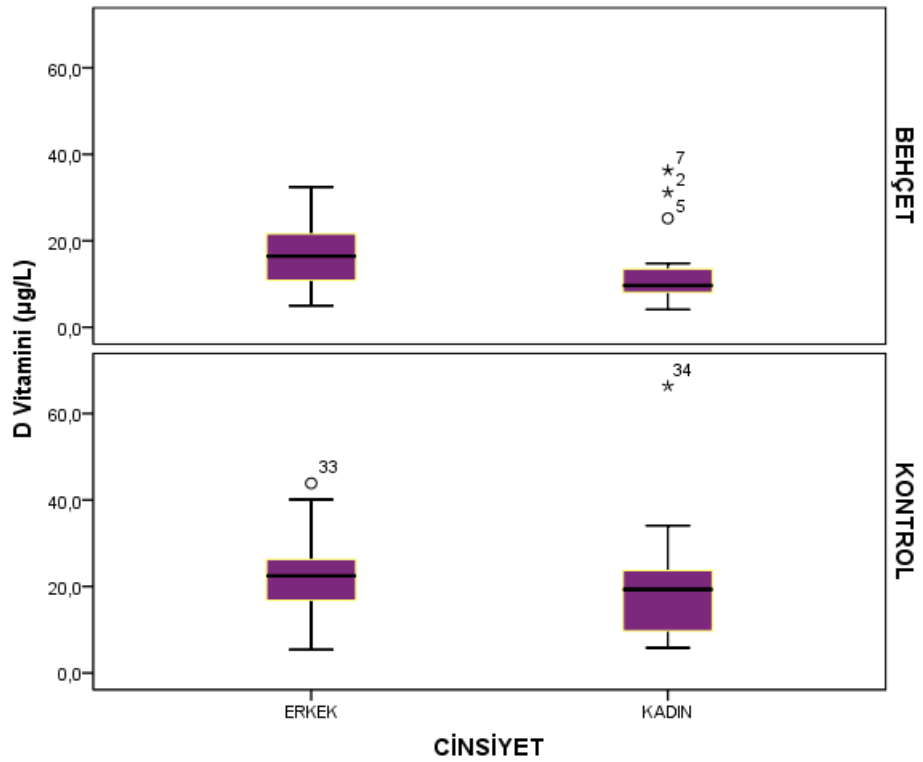
Parametre	Grup	Korelasyon	p
ESR	HASTA	-0,190	0,312
	KONTROL	-0,143	0,449
CRP	HASTA	-0,083	0,664
	KONTROL	-0,068	0,717
Boy	HASTA	0,337	0,068
	KONTROL	0,340	0,065
BMI	HASTA	-0,217	0,248
	KONTROL	0,066	0,727
Yaş	HASTA	-0,171	0,365
	KONTROL	0,001	0,996
Hastalık Süresi	HASTA	-0,207	0,270
	KONTROL	-	-

Hasta-kontrol plazma D vitamini konsantrasyonları *box plots grafiği* ile değerlendirildi (Şekil 11).



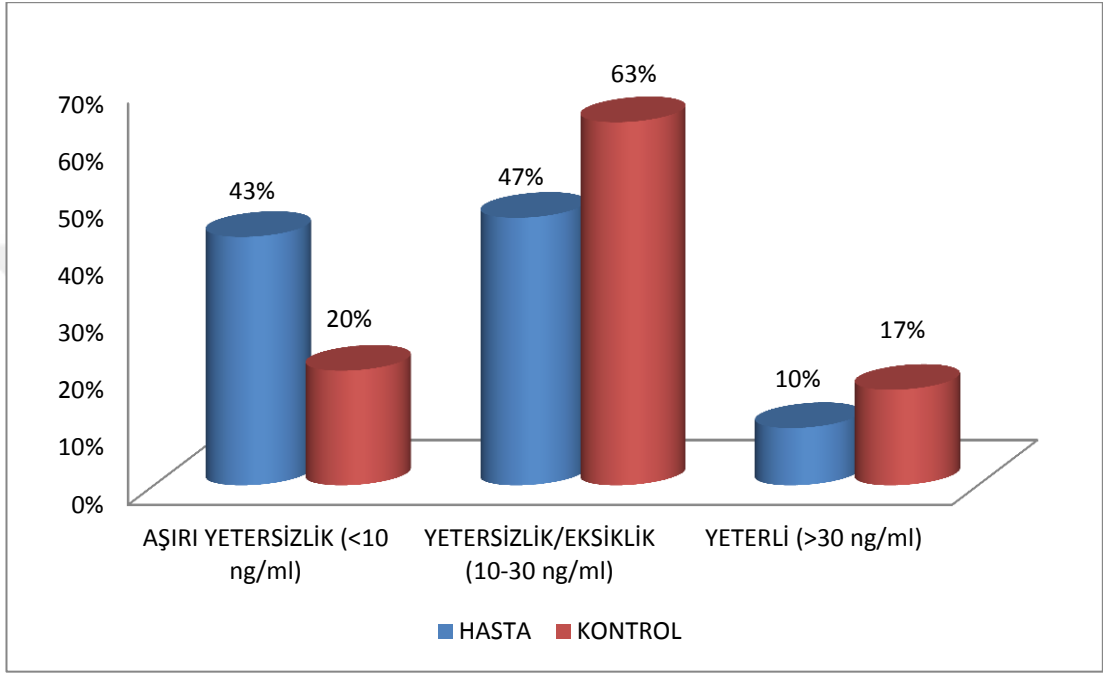
Şekil 11. Hasta-kontrol plazma D vitamini konsantrasyonları box plots grafiği (Max: Maksimum değer, Min: Minimum değer).

D vitamini konsantrasyonları hasta-kontrol ve erkek-kadın yönünden *box plots grafiği* ile değerlendirildi. Kontrol grubunda erkeklerde bir uç değer, kadınlarda bir aşırı uç değer görüldü (Şekil 12). Hasta grubunda erkeklerde uç değer saptanmadı, kadınlarda bir uç değer ve iki aşırı uç değer saptandı (Şekil 12). Hasta grubu plazma D vitamini konsantrasyonları cinsiyet açısından Mann Whitney U testiyle değerlendirildi, anlamlı fark saptanmadı ($p=0,138$). Aynı şekilde kontrol grubu da değerlendirildi ve erkek ile kadınlar arasında plazma D vitamini seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,312$).



Şekil 12. D vitaminin hasta-kontrol sonuçlarının cinsiyet açısından box plots grafiğiyle karşılaştırılması.

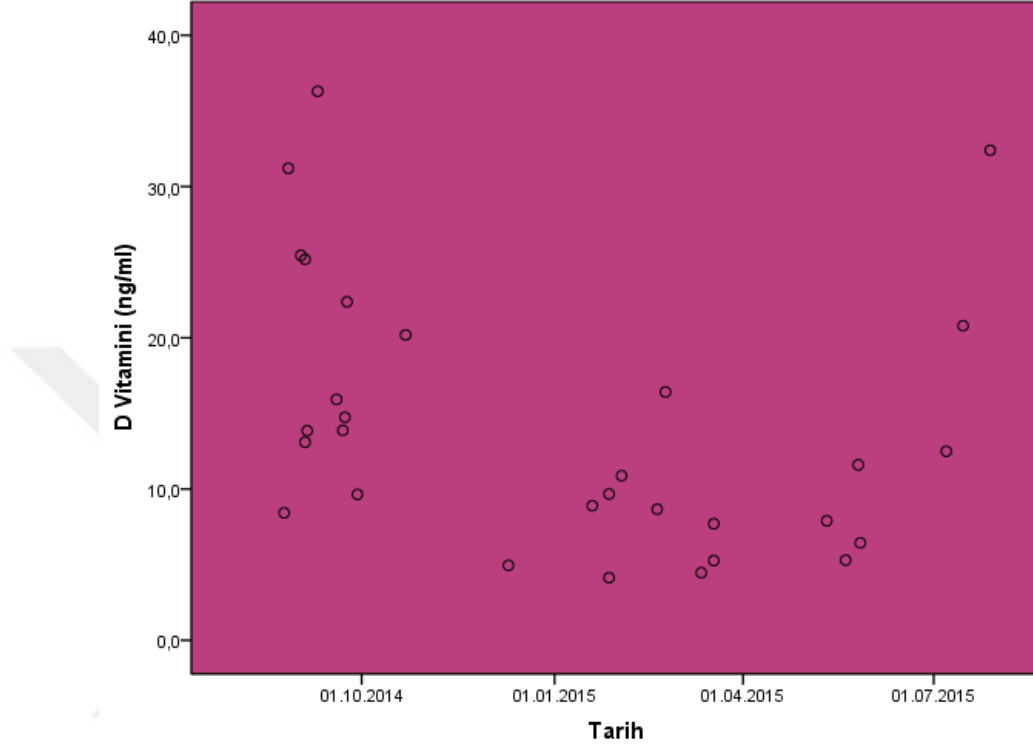
D vitamini konstrasyonları yeterli (>30 ng/ml), yetersizlik/eksiklik (10-30 ng/ml) ve aşırı yetersizlik (<10 ng/ml) olarak kontrol-hasta şeklinde 3 grupta karşılaştırıldı (Şekil 13). Aşırı yetersizlik olanlar toplam 19 kişi ve bunların % 31'i kontrol, % 69'u hastalardan oluşuyordu. Yetersizlik/eksiklik olanlar toplam 33 kişi ve bunların % 63'ü kontrol, %37'si hastalardan oluşuyordu. Yeterli olanlar toplam 8 kişi ve bunların % 62'si kontrol, %38'i hastalardan oluşuyordu.



Şekil 13. D vitaminin hasta-kontrol sonuçlarının yeterlilik/eksiklik açısından karşılaştırılması.

Hasta grubunda % 10 yeterli, % 47 yetersizlik/eksiklik ve % 43 aşırı yetersizlik, kontrol grubunda % 17 yeterli, % 63 yetersizlik/eksiklik, % 20 aşırı yetersizlik saptandı.

Hastalara ait plazma D vitamini konsantrasyonlarının mevsimsel dağılımı saçılım grafiği ile değerlendirildi (Şekil 14). Grafikte plazma D vitamini konsantrasyonlarının sonbaharda en yüksek, kış ve ilkbaharda en düşük seviyelerde olduğu görülmektedir ($p<0,0001$).



Şekil 14. Hasta plazma D vitamini konsantrasyonlarının mevsimsel dağılımı.

5. TARTIŞMA

Behçet Hastalığı etyopatogenezi henüz tam aydınlatılabilmemiş değildir. Günümüzde BH genetik faktörler, infeksiyöz ajanlar ve immünolojik değişiklikler olmak üzere üç ana faktöre bağlı geliştiği düşünülmektedir [5]. Behçet hastalarında pek çok immünolojik değişiklik olduğu gösterilmiştir [71]. Bunlar artmış monosit aktivasyonu [92, 93], artmış Th17 ve IL-17 [91], IFN- γ , TNF- α , TNFR75, IL-1, IL-2, sIL-2R, IL-6, IL-8, IL-12 ve IL-18 gibi sitokinler, sitokin reseptörleri ve kemokinlerin serum ve/veya plazmada artmasıdır [71].

D vitamini A, E ve K vitamini ile beraber yağda çözünen vitamin grubundandır [10]. İmmün sistem hücrelerinde Vitamin D Reseptörü (VDR)'nün keşfi ve aktive dendritik hücrelerde vitamin D üretiminin gösterilmesi ile D vitamininin immün regülatuar rol oynadığı iddia edilmiştir [12]. Yapılan çalışmalar D vitamininin immün sistem üzerine pek çok etkileri olduğunu ortaya koymuştur [108]. Bu etkileri şu şekilde sıralamak mümkündür: monositlerin makrofajlara dönüşümünde azalma, dendritik hücrelerin olgunlaşmasının baskılanması ve böylece CD4 hücrelerine antijen sunumunun azalması [109], CD4 hücrelerinin Th1 ve Th17 hücrelerine diferansiyasyon ve proliferasyonunun inhibisyonu (IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 seviyelerinde azalma), Th2 ve Treg hücrelerinin üretiminin artmasıdır. D vitamininin immün sistem üzerindeki bu etkileri göz önünde bulundurularak, son yıllarda D vitamininin otoimmün hastalıklarla bağlantısı araştırılmaya başlanmıştır. Behçet hastalarında D vitamini düzeylerinin incelendiği yayın sayısı çok azdır ve bu nedenle bu çalışmada tartışma sınırlı sayıda yayımla gerçekleştirilmiştir.

Karatay ve ark. 2011 yılında 32 Behçet hastası ve 31 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada; Behçet hastalarında D vitamini seviyesini 13,76 ng/ml (4,00-35,79), kontrol grubunda 18,97 ng/ml, (12,05-36,94) olarak tespit etmişler ve Behçet hastalarında D vitamini seviyesini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır ($p < 0,001$) [114]. Aynı çalışmada ESR ve CRP hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş, Ca, P, ALP seviyeleri açısından kontrol grubuyla anlamlı fark saptanmamıştır [114].

Ganep ve ark. 42 Behçet hastası ve 41 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada; Behçet hastalarında D vitamini seviyesini $30,65 \pm 12,87$ ng/ml, kontrol grubunda $37,98 \pm 15,76$ ng/ml olarak tespit etmişler ve Behçet hastalarında D vitamini seviyesini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır ($p < 0,001$) [115]. Ayrıca ESR ve CRP hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş, Ca, P, ALP seviyeleri açısından kontrol grubuyla anlamlı fark saptanmamıştır [115].

Khabbazi ve ark. 48 Behçet hastası ve 47 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada; Behçet hastalarında D vitamini seviyesini $13,9 \pm 7,5$ ng/ml, kontrol grubunda $27,4 \pm 9,7$ ng/ml olarak tespit etmişler ve Behçet hastalarında D vitamini seviyesini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır ($p = 0,0001$) [116].

Faezi ve ark. 112 Behçet hastası ve 112 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada; Behçet hastalarında D vitamini seviyesini $11,1 \pm 1,6$ ng/ml, kontrol grubunda $24,4 \pm 2,5$ ng/ml olarak tespit etmişler ve Behçet hastalarında D vitamini seviyesini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır ($p = 0,0001$) [117].

Biz çalışmamıza 30 Behçet hastası ve 30 sağlıklı kontrol dahil ettik. Çalışmamızda Behçet hastalarında D vitamini seviyesini $14,2 \pm 8,8$ ng/ml, kontrol grubunda $20,8 \pm 13,1$ ng/ml olarak tespit ettik ve diğer çalışmalara benzer şekilde Behçet hastalarında D vitamini seviyesini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulduk ($p = 0,027$). Burada sadece Khabbazi ve ark. bizden ve diğer çalışmalardan farklı olarak D vitamini seviyelerini hem hasta hem de kontrol grubunda daha yüksek bulmuşlardır. Bunun coğrafik yerleşimden kaynaklandığını düşünüyoruz. Çünkü bizim çalışmamız ve diğer üç çalışma Türkiye ve İran'da yapılmış, oysa Khabbazi ve ark.'nın çalışması Mısır'da yapılmıştır. Yapılan çalışmalar D vitamini eksikliğinin Ortadoğu ülkelerinde daha fazla olduğunu göstermiştir [123]. Bu bilgi bize bu farkı açıklamaktadır. Ayrıca çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde serum Ca, P, ALP seviyeleri açısından anlamlı fark saptamadık. Aynı şekilde serum CRP seviyesini hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulduk, ancak diğer çalışmalardan farklı olarak hasta ile kontrol grupları arasında ESR açısından anlamlı bir fark saptamadık. Bunun nedeninin Behçet

hastalığının doğal seyriyle alakalı olabileceğini düşünüyoruz. Çünkü BH nüks ve remisyonlarla seyreden kronik bir hastalıktır. Hastalığın alevlenme döneminde ESR yükselirken remisyonda normal sınırlara iner. Diğer çalışmalarda hastalar muhtemelen daha çok alevlenme dönemindeyken, bizim çalışmamızda daha çok remisyon döneminde olduklarından biz anlamlı fark saptamadık diye düşünüyoruz.

Behçet Hastalığı her iki cinsiyette yaklaşık eşit oranda görülmektedir [18]. Karatay ve ark. Türkiye/Erzurum'da 32 Behçet hastası ve 31 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada hastalara ait demografik veriler: erkek/kadın (n) 14/18, yaş ortalaması 29 yıl, BMI 24,7 kg/m² olarak tespit etmişler ve kontrol grubuyla anlamlı fark saptamamışlardır [114]. Ganep ve ark. Mısır'da 42 Behçet hastası ve 41 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada hastalara ait demografik veriler: erkek/kadın (n) 25/17, yaş 35,7 ± 11,7 yıl, BMI 27,3 ± 6,7 kg/m² olarak tespit etmişler ve kontrol grubuyla anlamlı fark saptamamışlardır [115]. Khabbazi ve ark. İran'da 48 Behçet hastası ve 47 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada hastalara ait demografik veriler: erkek/kadın (n) 32/16, yaş 32,3 ± 10,6 yıl olarak tespit etmişler ve kontrol grubuyla anlamlı fark saptamamışlardır [116]. İran'da yapılan başka bir yayında Faezi ve ark. 112 Behçet hastası ve 112 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada hastalara ait demografik veriler: erkek/kadın (n) 46/66, yaş ortalaması 40,5 yıl olarak tespit etmişler ve kontrol grubuyla anlamlı fark saptamamışlardır [117]. Biz çalışmamıza 30 Behçet hastası ve 30 sağlıklı kontrol dahil ettik. Çalışmamızda hasta grubu için erkek/kadın (n) 11/19, yaş 34,33 ± 12,6 yıl, BMI 24,7 ± 5,3 kg/m² olarak tespit edildi. Diğer çalışmalara benzer şekilde, bizim çalışmamızda da demografik veriler açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Behçet hastalığı her iki cinsiyette yaklaşık eşit oranda görülmektedir, ama bizim çalışmamızda hastaların %37'si erkek, %63'ü kadın olarak tespit edildi. Bunun nedeni büyük olasılıkla çalışma grubumuzun örneklem büyüklüğünün yetersiz olmasıdır. Ancak kesin bir şey söyleyebilmek için Diyarbakır bölgesinde geniş bir tarama çalışması yapılmasında fayda vardır.

Karatay ve ark. yaptıkları çalışmada D vitamini konsantrasyonları ile yaş, BMI, hastalık süresi, ESR ve CRP arasındaki bağıntıyı incelemişler ve aralarında anlamlı bir korelasyon saptamamışlardır [114]. Buna karşılık Ganep ve ark. D vitamini konsantrasyonları ile yaş, ESR, CRP ve BDCAF skoru arasında negatif

yönde anlamlı korelasyon saptamışlardır [115]. Khabbazi ve ark. ise yaptıkları çalışmada D vitamini konsantrasyonları ile Behçet hastalığının majör belirtileri arasındaki bağıntıyı incelemişler ve anlamlı bir korelasyon saptamamışlardır [116]. Biz çalışmamızda D vitamini konsantrasyonları ile hiç bir demografik, klinik ya da laboratuvar değeriyle anlamlı bir korelasyon saptamadık. Burada sadece Ganep ve ark. bizden ve diğer çalışmalardan farklı olarak negatif yönde anlamlı korelasyon tespit etmişlerdir. Bunun çalıştıkları hasta grubunun yaş ortalamasının bizimkinden daha yüksek olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz. Nitekim Ganep ve ark.'nın çalışma grubu incelendiğinde yaş ortalamalarının Karatay ve ark. ile bizim çalışma grubumuzun yaş ortalamasından anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmektedir. Yaş ile D vitamini seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir [121]. Ganep ve ark.'nın ESR ve CRP değerleri Karatay ve ark. ile bizim çalışmamıza göre çok daha yüksekti. Ayrıca hastalık aktivitesini gösteren BDCAF skoru da Ganep ve ark.'nın çalışmasında yüksek bulunmuştu. Bu veriler Ganep ve ark.'nın hasta grubunun daha çok hastalığın aktif döneminde olduklarını göstermektedir. Behçet hastalığında hastalar aktif dönemdeyken D vitamini seviyelerinin ESR, CRP ve BDCAF skoru değerleriyle negatif korelasyon sergilediği, buna karşılık sağlıklı kontrollerde ve inaktif Behçet hastalarında korelasyon sergilemediği Hamzaoui ve ark. tarafından daha önce gösterilmiştir [118]. Bu da Ganep ve ark.'nın neden bizden farklı olarak korelasyon bulduklarını açıklamaktadır.

D vitamininin cinsiyet ile ilişkisini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Black ve ark. Amerika Birleşik Devletlerinde 14,091 kişi üzerinde yapılan NHANES III çalışmasının verilerini incelemiş ve ortalama serum vitamin D düzeyini kadınlarda (28,72 ng/ml) erkeklere (31,37 ng/ml) oranla anlamlı düşük bulmuşlardır [122]. Khabbazi ve ark. 48 Behçet hastası ve 47 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada D vitamini seviyelerini cinsiyet açısından karşılaştırmışlar ve hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda anlamlı fark saptamamışlardır [116]. Biz çalışmamızda hasta grubu plazma D vitamini konsantrasyonlarını cinsiyet açısından değerlendirdik ve anlamlı fark saptamadık ($p=0,138$). Aynı şekilde kontrol grubunu da değerlendirdik ve erkek ile kadınlar arasında plazma D vitamini seviyeleri arasında anlamlı fark saptamadık ($p=0,312$). Hem bizim çalışmamız hem de

Khabbazi ve ark.'nın çalışmasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmazken, Black ve ark. anlamlı fark saptamışlardır. Bunun çalışma grubunun büyüklüğü ile ilgili olduğunu düşünüyoruz.

Vücut D vitamini seviyesini en iyi gösteren değer 25(OH)D konsantrasyonudur [14]. Çünkü serum/plazma yarılanma ömrü 2-3 hafta gibi uzun bir süredir. Ancak 25(OH)D için referans değer olarak kesin bir sınır yoktur. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin bu konudaki önerisi şu şekildedir [110-112]:

25(OH)D < 10 µg/L: Ciddi Eksiklik

25(OH)D < 20 µg/L: Eksiklik

25(OH)D 20-30 µg/L: Yetersizlik

25(OH)D 30-150 µg/L: Yeterlilik

25(OH)D > 150 µg/L: İntoksikasyon

Yakın zaman önce yapılan çalışmalar D vitamini eksikliği prevalansının başta Ortadoğu ve Asya'da olmak üzere tüm dünyada arttığını göstermektedir [123].

Holick ve ark. Amerika Birleşik Devletleri'nde sağlıklı gençlerde D vitamini eksikliğini %36, genel popülasyonda ise %57 olarak tespit etmişlerdir [124].

Rossini ve ark. D vitamini eksikliği prevalansını (25(OH)D<20ng/ml değerini sınır kabul etmişler) %30-63 arasında değiştiğini saptamışlardır [125].

Khabbazi ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların % 31,3'ünde ciddi D vitamini eksikliği (< 10 µg/L), % 64,6'sında D vitamini yetersizliği (≤ 30 µg/L) ve % 4,2'sinde D vitamini yeterliliği tespit etmişlerdir [116].

Ganep ve ark. çalışmalarında sınır olarak tek bir değer seçmişler ve 25(OH)D konsantrasyonu ≤ 30 ng/ml (ng/ml=µg/L) ise D vitamini seviyesini yetersiz, >30 ng/ml ise D vitamini seviyesini yeterli olarak kabul etmişler ve hastaların % 59,5'i, kontrol grubunun % 31,7'sinde D vitamini yetersizliği tespit etmişlerdir [115].

Faezi ve ark. çalışmalarında 25(OH)D konsantrasyonu < 20 ng/ml ise eksiklik, 20-32 ng/ml arasını yetersizlik, 32 ng/ml'nin üstünü yeterli olarak kabul etmişler ve hastalarının % 57,1'inde D vitamini eksikliği, % 16,9'unda D vitamini yetersizliği, kontrol grubunda % 91,1 D vitamini eksikliği, % 2,7'sinde D vitamini yetersizliği tespit etmişlerdir [117].

Biz çalışmamızda hastaların % 43'ünde ciddi eksiklik (<10 ng/ml), % 47'sinde yetersizlik/eksiklik (10-30 ng/ml), % 10'unda yeterli, kontrol grubunda % 20 ciddi eksiklik, %63'ünde yetersizlik/eksiklik ve % 17'sinde yeterli olarak tespit ettik. Çalışmamızda hasta grubunun D vitamini konsantrasyonları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir (p=0,027). Ayrıca dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta; hem diğer çalışmalarda hem de bizim çalışmamızda hasta grubunda olduğu kadar kontrol grubunda da D vitamini seviyelerinin düşük bulunmuş olmasıdır. D vitamini için yetersizlik seviyesini 30 ng/ml kabul ettiğimizde, bizim çalışmamızda hasta grubunda D vitamini seviyeleri % 90 yetersiz, kontrol grubunda % 83 yetersiz saptanmıştır. Araştırmacılar D vitamini durumu için farklı sınırları baz aldığından, çalışmalar arasında yorum yapmak güçleşmiştir. Ancak, genel olarak çalışmamızda bulduğumuz hasta-kontrol D vitamini seviyeleri diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur. Daha kesin yorum yapabilmek için bütün araştırmacıların D vitamini seviyeleri için aynı değerleri kullanmaları ve eksiklik/yetersizlik/yeterlilik değerlerini standardize hale getirmeleri gerekmektedir.

Serum/plazma D vitamini konsantrasyonunun mevsimsel değişkenlik gösterdiği bazı yayınlarda ortaya konmuştur. Serum/plazma D vitamini konsantrasyonu sonbaharda en yüksek seviyelerdeyken, kış aylarında ve ilkbaharın başlarında en düşük seviyelerdedir [126]. Bizim çalışmamızda örnek toplama işlemi toplam bir yılda (Ağustos2014-Temmuz 2015) gerçekleşmiştir. Çalışmamızda yaz ile sonbahar değerlerimizi bir grup, kış ile ilkbahar değerlerimizi bir grup olarak kabul edip sonuçları karşılaştırdık. Hasta grubunun plazma D vitamini konsantrasyonları yaz/sonbaharda en yüksek, kış/ilkbaharda en düşük seviyelerde tespit edildi (p<0,0001). Benzer şekilde kontrol grubunda da anlamlı fark tespit edildi (p<0,05). Dolayısıyla çalışmamızda tespit ettiğimiz plazma D vitamini konsantrasyonlarının mevsimsel dağılımı diğer çalışmalarla benzer saptanmıştır.

Çalışmamız değerlendirilirken bazı kısıtlılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlar; çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, D vitamini seviyesini etkileyen faktörlerin (beslenme, güneş ışığına maruz kalma süreleri) değerlendirilmeye alınmaması, yeme sıklığı/alışkanlığının değerlendirilmemesi ve hasta/kontrol örneklerinin VDR genetik varyantlarının incelenmemesidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Behçet hastalığı etyopatogenezi henüz kesin olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Behçet hastalığının; genetik faktörler, infeksiyöz ajanlar ve immünolojik değişiklikler olmak üzere üç ana faktöre bağlı geliştiği düşünülmektedir [5]. Son yapılan çalışmalarla D vitamininin immün sistem üzerinde pek çok etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada 30 Behçet hastasının plazma D vitamini konsantrasyonları 30 sağlıklı kontrol değerleriyle karşılaştırıldı ve şu sonuçlar elde edildi:

- Behçet hastaları ile kontrol grubunun demografik verileri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
- Hasta grubunda plazma D vitamini konsantrasyonları kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$).
- Ca, P, ALP ve ESR değerleri açısından hasta ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.
- Hasta grubunun serum CRP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).
- Plazma D vitamini konsantrasyonlarıyla hiçbir demografik, klinik ve laboratuvar değeriyle anlamlı korelasyon saptanmadı.
- Hem hasta hem de kontrol grubunda kadın ve erkeklerde D vitamini düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı.
- Plazma D vitamini konsantrasyonları açısından; hastaların % 43'ünde ciddi eksiklik (<10 ng/ml), % 47'sinde yetersizlik/eksiklik (10-30 ng/ml) ve % 10'unda yeterli (>30 ng/ml), kontrol grubunun % 20'sinde ciddi eksiklik, %63'ünde yetersizlik/eksiklik ve % 17'sinde yeterli olarak tespit edildi.
- D vitamini düzeyleri mevsimsel olarak karşılaştırıldı ve yaz/sonbaharda en yüksek, kış/ilkbaharda en düşük seviyede tespit edildi.

Sonuç olarak, Behçet hastalarında D vitamini eksikliği tespit edilmiştir. Biz D vitamini eksikliğinin Behçet hastalığının etyopatogenezinde rol oynuyor olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak, bu iddiamızın doğrulanabilmesi için daha büyük hasta gruplarıyla çalışmaya; genetik ve moleküler düzeyde daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Behcet, H., *Über rezidiverende, aphtöse durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge, und den Genitalien*. Dermatol Wochenschr, 1937: p. 105:1152-7.
2. James, D.G., *Silk Route disease*. Postgraduate medical journal, 1986. 62(725): p. 151.
3. George, R.K., et al., *Ocular immunopathology of Behçet's disease*. Survey of ophthalmology, 1997. 42(2): p. 157-162.
4. ÖNDER, M. and M.A. GÜRER, *Behçet hastalığı: Epidemiyolojisi*. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2007. 3(9): p. 4-7.
5. Melikoğlu, M.A. and M. Melikoğlu, *The influence of age on Behçet's disease activity*. The Eurasian Journal of Medicine, 2008. 40(2): p. 68.
6. Muftuoglu AU, Y.H., Yurdakul Sabahattin et al, *Behçet's Disease. Relation of Serum C-reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rates to Disease Activity*. International Journal of Dermatology, 1986. 25: p. 235-239.
7. Adinolfi, M. and T. Lehner, *Acute phase proteins and C9 in patients with Behçet's syndrome and aphthous ulcers*. Clinical and experimental immunology, 1976. 25(1): p. 36.
8. *International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease*. 1990, Lancet. p. 1078-1080.
9. Zeynep Özbalkan, Ş.A.B., *Behçet hastalığı*. Hacettepe Tıp Dergisi, 2006. 37: p. 14-20.
10. Alan Shenkin, N.B.R., *Vitamins and Trace Elements*, in *Tietz Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, E.R.A. Carl A. Burtis, David E. Bruns, Editor. 2012. p. 900.
11. Holick, M.F., *Vitamin D deficiency*. New England Journal of Medicine, 2007. 357(3): p. 266-281.
12. Tetlow, L.C., et al., *Vitamin D receptors in the rheumatoid lesion: expression by chondrocytes, macrophages, and synoviocytes*. Annals of the rheumatic diseases, 1999. 58(2): p. 118-121.
13. Cantorna, M.T., S. Yu, and D. Bruce, *The paradoxical effects of vitamin D on type I mediated immunity*. Molecular aspects of medicine, 2008. 29(6): p. 369-375.

14. Holick, M.F., *Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease*. The American journal of clinical nutrition, 2004. 80(6): p. 1678S-1688S.
15. Lin, W.Y., et al., *Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan*. Journal of clinical laboratory analysis, 2006. 20(3): p. 109-112.
16. Patel, S., et al., *Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis*. Arthritis & Rheumatism, 2007. 56(7): p. 2143-2149.
17. Nielen, M.M., et al., *Vitamin D deficiency does not increase the risk of rheumatoid arthritis: comment on the article by Merlino et al*. Arthritis & Rheumatism, 2006. 54(11): p. 3719-3720.
18. Alpsoy, E., *Behçet Hastalığı*. Türkderm, 2009. 43 Özel Sayı 2: 21-3: p. 21-23.
19. Azizlerli, G., et al., *Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey*. International journal of dermatology, 2003. 42(10): p. 803-806.
20. Gurler, A., A. Boyvat, and U. Tursen, *Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients*. Yonsei medical journal, 1997. 38(6): p. 423-427.
21. Alpsoy, E., C.C. Zouboulis, and G.E. Ehrlich, *Mucocutaneous lesions of Behçet's disease*. Yonsei medical journal, 2007. 48(4): p. 573-585.
22. Kural-Seyahi, E., 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, 2003. 82(1): p. 60-76.
23. Adams, F., *The genuine works of Hippocrates*. Vol. 17. 1849: Sydenham society.
24. Reis, W., *Augenerkrankung und Erythema nodosum*. Klin Monatsbl Augenheilkd, 1906. 44(203): p. 6.
25. Ehrlich, G., et al., *Behçet's disease and thrombophilia*. Annals of the rheumatic diseases, 2002. 61(4): p. 381.
26. Akoğlu, T., *Behçet hastalığı patogenezi*. Aktüel tıp dergisi, 1997. 2(2): p. 80-6.

27. Satar, G., *Hulusi Behçet Ve Behçet Hastalığının Tıp Literatürüne Giriş Süreci*, in *Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Deontoloji Ve Tıp Tarihi Anabilim Dalı*. 2009, Çukurova Üniversitesi.
28. Baş, Y., *Behçet Hastalığında Klinik Ve Demografik Bulgular*, in *Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Deri Ve Zührevi Hastalıkları Kliniği*. 2009: İstanbul
29. Michelson, J.B. and F.V. Chisari, *Behçet's disease*. Survey of ophthalmology, 1982. 26(4): p. 190-203.
30. Ezra, B., *The ocular viewpoint of Behcet's disease*. Behcet's Disease-Basic and Clinical Aspects. , ed. K.E. O'Duffy JD. 1991, New York: Marcel Dekker;. 93-7.
31. Opremcak, E.M., *Uveitis*. 1995: Springer Science & Business Media.
32. Al-Rawi, Z. and A. Neda, *Prevalence of Behçet's disease among Iraqis*, in *Adamantiades-Behçet's Disease*. 2003, Springer. p. 37-41.
33. Kaneko, F., et al., *Epidemiology of Behcet's disease in Asian countries and Japan*, in *Adamantiades-Behçet's Disease*. 2003, Springer. p. 25-29.
34. Demirhindi, O., H. Yazıcı, and P. Binyıldız, *Silivri Fener köyü ve yöresinde Behçet Hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranabilmesinde kullanabilecek bir yöntem*. Cerrahpaşa Tıp Fak Derg, 1981. 12: p. 509-514.
35. Altenburg, A., et al., *[Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades-Behcet disease in Germany -- current pathogenetic concepts and therapeutic possibilities]*. J Dtsch Dermatol Ges, 2006. 4(1): p. 49-64; quiz 65-6.
36. Tursen, U., A. Gurler, and A. Boyvat, *Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease*. International journal of dermatology, 2003. 42(5): p. 346-351.
37. Saylan, T., et al., *Behçet's disease in the Middle East*. Clinics in dermatology, 1999. 17(2): p. 209-223.
38. Karıncaoğlu, Y., *Çocukluk Çağı Behçet Hastalığı*. Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm, 2009. 43.
39. Fam, A., et al., *Neonatal Behçet's syndrome in an infant of a mother with the disease*. Annals of the rheumatic diseases, 1981. 40(5): p. 509-512.
40. Lee, S., *Diagnostic criteria of Behçet's disease: problems and suggestions*. Yonsei medical journal, 1997. 38(6): p. 365-369.

41. Boyvat, A., *Behçet Hastalığında Deri ve Mukoza Belirtileri*. Türkderm, 2009. 43 Özel Sayı 2: 42-7.
42. Alpsoy, E., et al., *A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients*. International journal of dermatology, 1998. 37(11): p. 839-842.
43. Zouboulis, C.C. *Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease*. in *Annales de Medecine Interne*. 1999.
44. Chun, S., et al., *Erythema nodosum-like lesions in Behçet's syndrome: a histopathologic study of 30 cases*. Journal of cutaneous pathology, 1989. 16(5): p. 259-265.
45. Kim, B. and P.E. LeBoit, *Histopathologic features of erythema nodosum-like lesions in Behçet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis*. The American journal of dermatopathology, 2000. 22(5): p. 379-390.
46. Hui-li, S. and H. Zheng-ji, *Study on cutaneous lesions in Behcet's disease and meaning of relative laboratory parameters*. Revue De Medecine Interne, 1993. 14: p. C 24-C 24.
47. Blobner, F., *Zur rezidivierenden hypopyoniritis*. Ophthalmologica, 1937. 91(3-4): p. 129-139.
48. Dilşen, N., et al., *Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behçet's disease: confirmed specificity but decreased sensitivity with sharp needles*. Annals of the rheumatic diseases, 1993. 52(11): p. 823-825.
49. Fresko, I., et al., *Effect of surgical cleaning of the skin on the pathergy phenomenon in Behçet's syndrome*. Annals of the rheumatic diseases, 1993. 52(8): p. 619-620.
50. Yazici, H., et al., *A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behçet's disease*. Annals of the rheumatic diseases, 1984. 43(1): p. 74-75.
51. Davies, P., et al., *The pathergy test and Behçet's syndrome in Britain*. Annals of the rheumatic diseases, 1984. 43(1): p. 70-73.
52. Lee, E.S., D. Bang, and S. Lee, *Dermatologic manifestation of Behçet's disease*. Yonsei Medical Journal, 1997. 38(6): p. 380-389.

53. Behçet, H. and N. Gözcü, *Üç nahiyede nüksi tavazzular yapan, ve hususi bir virus tesiri ile umumi intan hasıl ettiğine kanaatimiz artan (Entite morbide) hakkında*. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*, 1938. 5: p. 1863-1873.
54. Filali-Ansary, N., et al. [*Behcet disease. 162 cases*]. in *Annales de medecine interne*. 1999.
55. Dilşen N, A.G., Akman G, *Behçet Hastalığı*. *Aktüel Tıp Dergisi*, 1997. 2:62.
56. Akman-Demir, G., P. Serdaroglu, and B. Taşçı, *Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients*. *Brain*, 1999. 122(11): p. 2171-2182.
57. Yurdakul, S., et al., *Gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: a controlled study*. *Annals of the rheumatic diseases*, 1996. 55(3): p. 208-210.
58. Ebert, E.C., *Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease*. *Digestive diseases and sciences*, 2009. 54(2): p. 201-207.
59. Necati, Ö., *Behçet Hastalığında Gastrointestinal Tutulum*. *Türkderm*, 2009. 43 Özel Sayı 2: 65-8.
60. Ghate, J.V. and J.L. Jorizzo, *Behçet's disease and complex aphthosis*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1999. 40(1): p. 1-18.
61. Akpolat, T., et al. *Renal Behçet's disease: a cumulative analysis*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2002. Elsevier.
62. Cho, Y.-H., et al., *Clinical features of patients with Behçet's disease and epididymitis*. *The Journal of urology*, 2003. 170(4): p. 1231-1233.
63. Lewis, M. and B. Priestley, *Transient neonatal Behcet's disease*. *Archives of disease in childhood*, 1986. 61(8): p. 805-806.
64. Türsen, Ü., *Behçet Hastalığında Aktivite Belirteçleri*. *Türkderm*, 2009. 43 Özel Sayı 2: 74-86.
65. Baricordi, O.R., et al., *Behçet's disease associated with HLA-B51 and DRw52 antigens in Italians*. *Human immunology*, 1986. 17(3): p. 297-301.
66. Marshall, S.E., *Behçet's disease*. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2004. 18(3): p. 291-311.
67. Bang, D., *Treatment of Behçet's disease*. *Yonsei Medical Journal*, 1997. 38(6): p. 401-410.

68. Ohno, S., et al., *Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease*. Archives of Ophthalmology, 1982. 100(9): p. 1455-1458.
69. Mizuki, N., et al., *Behçet's disease associated with one of the HLA-B51 subantigens, HLA-B* 5101*. American journal of ophthalmology, 1993. 116(4): p. 406-409.
70. Mizuki, N., et al., *HLA-B* 51 allele analysis by the PCR-SBT method and a strong association of HLA-B* 5101 with Japanese patients with Behçet's disease*. Tissue Antigens, 2001. 58(3): p. 181-184.
71. Akman, A. and E. Alpsoy, *Behçet Hastalığı: Etyopatogenezde Güncel Bilgiler*. 2009.
72. Gül, A., et al., *Evidence for linkage of the HLA-B locus in Behçet's disease, obtained using the transmission disequilibrium test*. Arthritis & Rheumatism, 2001. 44(1): p. 239-241.
73. Gut, A., et al. *Mapping of a novel susceptibility locus for Behcet's disease to chromosome 6P22. 3-23*. in *Arthritis and Rheumatism*. 2000. Lippincott Williams & Wilkins 530 Walnut St, Philadelphia, Pa 19106-3621 Usa.
74. Ahmad, T., et al., *Mapping the HLA association in Behcet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms?* Arthritis & Rheumatism, 2003. 48(3): p. 807-813.
75. Imirzalioglu, N., et al., *MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behçet's disease*. Scandinavian journal of rheumatology, 2005. 34(1): p. 56-58.
76. Atagunduz, P., T. Ergun, and H. Direskeneli, *MEFV mutations are increased in Behçet's disease (BD) and are associated with vascular involvement*. Clinical and experimental rheumatology, 2003. 21(4; SUPP/30): p. S35-S37.
77. Eglin, R., T. Lehner, and J. Subak-Sharpe, *Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers*. The Lancet, 1982. 320(8312): p. 1356-1361.
78. Lehner, T., *The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease*. International reviews of immunology, 1997. 14(1): p. 21-32.

79. Baskan, E., et al., *Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease*. *Clinical and experimental dermatology*, 2007. 32(2): p. 186-190.
80. Kaneko, F., et al., *Immunological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum-like eruptions in Behcet's disease*. *British Journal of Dermatology*, 1985. 113(3): p. 303-312.
81. Isogai, E., et al., *Close association of Streptococcus sanguis uncommon serotypes with Behçet's disease*. *Bifidobacteria and Microflora*, 1990. 9(1): p. 27-41.
82. Mizushina, Y., T. Matsuda, and K. Hoshi, *Induction of Behcet, disease symptoms following dental treatment and streptococcal antigen skin test*. *J Rheumatol*, 1989. 16: p. 506-511.
83. Mumcu, G., et al., *Oral health is impaired in Behçet's disease and is associated with disease severity*. *Rheumatology*, 2004. 43(8): p. 1028-1033.
84. Takeno, M., et al., *Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with behcet's disease and from hla-b51 transgenic mice*. *Arthritis & Rheumatism*, 1995. 38(3): p. 426-433.
85. Rizzi, R., S. Bruno, and R. Dammacco, *Behçet's disease: an immune-mediated vasculitis involving vessels of all sizes*. *International Journal of Clinical and Laboratory Research*, 1997. 27(2-4): p. 225-232.
86. Nagafuchi, H., et al., *Excessive expression of Txk, a member of the Tec family of tyrosine kinases, contributes to excessive Th1 cytokine production by T lymphocytes in patients with Behcet's disease*. *Clinical & Experimental Immunology*, 2005. 139(2): p. 363-370.
87. Li, B., et al., *T-bet expression is upregulated in active Behçet's disease*. *British journal of ophthalmology*, 2003. 87(10): p. 1264-1267.
88. Fortune, F., J. Walker, and T. Lehner, *The expression of $\gamma\Delta$ T cell receptor and the prevalence of primed, activated and IgA-bound T cells in Behçet's syndrome*. *Clinical & Experimental Immunology*, 1990. 82(2): p. 326-332.
89. Hasan, A., et al., *Role of $\gamma\delta$ T cells in pathogenesis and diagnosis of Behçet's disease*. *The Lancet*, 1996. 347(9004): p. 789-794.

90. Furuzawa-Carballeda, J., M.I. Vargas-Rojas, and A.R. Cabral, *Autoimmune inflammation from the Th17 perspective*. *Autoimmunity reviews*, 2007. 6(3): p. 169-175.
91. Zhou, H., X. Huang, and A. Kijlstra, *Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet patients with active uveitis*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2008. 49(7).
92. Nakamura, S., et al., [*Enhanced production of in vitro tumor necrosis factor-alpha from monocytes in Behcet's disease*]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 1992. 96(10): p. 1282-1285.
93. Çayirli, E.A.Ç., H. Er, and E. Yilmaz, *The Levels of Plasma Interleukin-2 and Soluble Interleukin-2R in Behçet's Disease: A Marker of Disease Activity*. *The Journal of dermatology*, 1998. 25(8): p. 513-516.
94. Mahesh, S., et al., *Alpha tropomyosin as a self-antigen in patients with Behçet's disease*. *Clinical & Experimental Immunology*, 2005. 140(2): p. 368-375.
95. Lee, K.H., et al., *Human α -enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behçet's disease*. *Arthritis & Rheumatism*, 2003. 48(7): p. 2025-2035.
96. Lu, Y., et al., *Identification of kinectin as a novel Behçet's disease autoantigen*. *Arthritis research & therapy*, 2005. 7(5): p. R1133.
97. McCollum, E., et al., *Studies on experimental rickets XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition*. *Journal of Biological Chemistry*, 1922. 53(2): p. 293-312.
98. Smith, C.M., et al., *Marks' basic medical biochemistry: a clinical approach*. Vol. 1. 2005: Lippincott Williams & Wilkins.
99. Murray, R.K., et al., *Harper's biochemistry*. 1990: Englewood Cliffs, New Jersey.
100. Burtis, C.A., E.R. Ashwood, and D.E. Bruns, *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 2012: Elsevier Health Sciences.
101. McPherson, R.A. and M.R. Pincus, *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 2011: Elsevier Health Sciences.
102. Longo, D., et al., *Harrison's Principles of Internal Medicine 18th edition*. 2011: McGraw-Hill Professional.

103. Özkan, B. and H. Döneray, *vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri*. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2011. 54: p. 99-119.
104. Holick, M.F., *Evolution and function of vitamin D*, in *Vitamin D Analogs in Cancer Prevention and Therapy*. 2003, Springer. p. 3-28.
105. Bikle, D., *Nonclassic actions of vitamin D*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. 94(1): p. 26-34.
106. Dursun, A., *D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri*. Beslenme Yenilikler I-II, Katkı Pediatri Dergisi, 2007. 28: p. 225-234.
107. Janssens, W., et al., *Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2009. 179(8): p. 630-636.
108. Chambers, E.S. and C.M. Hawrylowicz, *The impact of vitamin D on regulatory T cells*. Current allergy and asthma reports, 2011. 11(1): p. 29-36.
109. Hewison, M., *Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme*. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2010. 39(2): p. 365-379.
110. Janssen, H.C., M.M. Samson, and H.J. Verhaar, *Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people*. The American journal of clinical nutrition, 2002. 75(4): p. 611-615.
111. Reginster, J.-Y., *The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels and implications for bone health*. Current Medical Research and Opinion®, 2005. 21(4): p. 579-585.
112. Mosekilde, L., *Vitamin D and the elderly*. Clinical endocrinology, 2005. 62(3): p. 265-281.
113. Anderson, J.L., et al., *Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population*. The American journal of cardiology, 2010. 106(7): p. 963-968.
114. Karatay, S., et al., *Vitamin D status in patients with Behcet's Disease*. Clinics, 2011. 66(5): p. 721-723.
115. Ganeb, S.S., et al., *Vitamin D levels in patients with Behçet's disease: Significance and impact on disease measures*. The Egyptian Rheumatologist, 2013. 35(3): p. 151-157.

116. Khabbazi, A., et al., *The status of serum vitamin D in patients with active Behcet's disease compared with controls*. International journal of rheumatic diseases, 2014. 17(4): p. 430-434.
117. Faezi, S.T., et al., *Vitamin D deficiency in patients with Behcet's*. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders, 2014. 13: p. 18.
118. Hamzaoui, K., et al., *Vitamin D modulates peripheral immunity in patients with Behcet's disease*. Clinical and experimental rheumatology, 2009. 28(4 Suppl 60): p. S50-7.
119. Alan HB WU, *Tietz Laboratuvar Testleri Klinik Kılavuzu*. 4. ed, ed. K. Emerk. 2011: Güneş Tıp Kitabevleri. 362.
120. Aksakoğlu, G., *Sağlıkta araştırma teknikleri ve analiz yöntemleri*. 2001: Dokuz Eylül Üniversitesi Yayınları.
121. Pelajo, C.F., J.M. Lopez-Benitez, and L.C. Miller, *Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders*. Autoimmunity reviews, 2010. 9(7): p. 507-510.
122. Black, P.N. and R. Scragg, *Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey*. CHEST Journal, 2005. 128(6): p. 3792-3798.
123. van Schoor, N.M. and P. Lips, *Worldwide vitamin D status*. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism, 2011. 25(4): p. 671-680.
124. Holick, M.F. *High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2006. Elsevier.
125. Rossini, M., et al., *Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability*. Arthritis Research and Therapy, 2010. 12(6): p. R216.
126. Leventis, P. and S. Patel, *Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis*. Rheumatology, 2008. 47(11): p. 1617-1621.



