



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALARINDA CRP İLE 25-OH VİTAMİN D
ARASINDAKİ KORELASYON**

UZMANLIK TEZİ

Dr.MEHMET MUSTAFA YÜCEER

DANIŞMAN

Yard. Doç. Dr. RAMAZAN İLYAS ÖNER

ADYAMAN 2018

ONAY SAYFASI

Yrd.Doç.Dr R.İlyas ÖNER danışmanlığında Dr.M.Mustafa YÜCEER tarafından yapılan “BEHÇET HASTALARINDA CRP İLE 25-OH VİTAMİN D ARASINDAKİ KORELASYON” başlıklı tez çalışması gün.../ay.../yıl... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA /YANDAL UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
gün.../ay.../yıl.

Prof. Dr.

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ONAY SAYFASI.....	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLO DİZİNİ.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
SUMMARY.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.BEHÇET HASTALIĞI.....	2
2.1.1.Tanım.....	2
2.1.2.Tarihçe	2
2.1.3.Epidemiyoloji	3
2.1.4.Etyopatogenez.....	3
2.1.5.Klinik Bulgular	4
2.1.6.Jüvenil Behçet Hastalığı	12
2.1.7.Behçet Hastalığının Gebelikteki Seyri.....	13
2.1.8.Histopatoloji	13
2.1.9.Laboratuvar.....	14
2.1.10.Tanı	15
2.1.11.Ayrırcı Tanı.....	18
2.1.12.Tedavi	18
2.1.12.1.Topikal Tedavi.....	19
2.1.12.2.Sistemik Tedavi	22
2.1.12.3.Diğer tedaviler	29

2.1.12.4.Cerrahi Tedavi	29
2.1.13.Prognoz	31
2.2. C-REAKTİF PROTEİN.....	32
2.2.1. CRP ile İlgili Önbilgi.....	32
2.2.2. CRP'nin Biyokimyasal Yapısı ve Fizyolojik Rolü.....	33
2.2.3.Akut Faz Proteini Olarak CRP	33
2.3.D VİTAMİNİ.....	35
2.3.1.D Vitamini Metabolizması	35
2.3.2.D Vitamininin Etkileri Ve Etki Mekanizmaları.....	37
3. MATERYAL VE METOD	39
3.1.İstatistiksel Analiz.....	40
4.BULGULAR.....	40
5.TARTIŞMA	46
6.SONUÇ VE ÖNERİLER:.....	50
KAYNAKLAR	51
EKLER.....	68

TABLO DİZİNİ

Tablo 1 Behçet Hastalığı ve Sağlıklı Kontroller Arasında Cinsiyet Açısından Karşılaştırma	42
Tablo 2 Behçet Hastalığı ve Sağlıklı Kontroller Arasında Yaş, CRP ve 25-OH Vitamin D Düzeyleri Açısından Karşılaştırma	43
Tablo 3 Behçet Hastalarında Yaş, CRP Düzeyleri, 25-OH Vitamin D Düzeyleri Arasındaki Korelasyon.....	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Vitamin D Metabolitlerinin Vücutta Oluşumu	36
Şekil 2 Vitamin D ₃ 'ten 1,25-dihidroksikolekalsiferol Oluşumu ve Vitamin D'nin Plazma Kalsiyum Kontrolündeki Rolü	38
Şekil 3 Hasta grubu cinsiyet dağılımı.....	41
Şekil 4 Kontrol grubu cinsiyet dağılımı	42



KISALTMALAR DİZİNİ

1,25(OH) ₂ D	:1,25-Dihidroksikolekalsiferol (Kalsitriol)
24,25(OH) ₂ D	:24,25-Dihidroksivitamin D
25-HCC	: 25-hidroksikolekalsiferole
25(OH)D	:25-Hidroksivitamin D (Kalsidiol)
BH	: Behçet Hastalığı
BDCAF	: Behçet's Disease Current Activity Form
CaBP	: Kalsiyum Bağlayan Protein
Camp	: Cyclic adenosinemonophosphatedan
CRP	: C-Reaktif Protein
D ₂	: Ergokalsiferol
D ₃	: Kolekalsiferol
D ₄	: 7-dehidroergokalsiferol
DBP	: D Vitamini Bağlayan Protein
DNA	: Deoksiribo Nükleik asit
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
GÜ	: Genital ülser
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
İL	: İnterlökin
OA	: Oral Aft
P	: İnorganik Fosfor
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa

Behçet Hastalarında CRP İle 25-OH Vitamin D Arasındaki Korelasyon

ÖZET

Behçet Hastalığı (BH) otoimmün, nüksedici ve multisistemik vaskülit olarak tanımlanmaktadır. D vitamini immün sistemde immün modülatör olarak rol oynamaktadır. Dolayısıyla bazı otoimmün hastalıklarda D vitamini eksikliği bildirilmiştir. Türkiye dünyada en yüksek BH prevalansına sahip ülkedir. Behçet hastaları ile sağlıklı bireylerin CRP ve 25-OH Vitamin D₃ Düzeyleri karşılaştırılarak bu parametrelerin Behçet hastalığındaki yeri ve hastalık aktivitesi ile ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları ve Romatoloji polikliniklerine başvuran 64 kişilik hasta grubu ile 50 kişilik kontrol grubu olmak üzere toplam 114 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcılar için, C-reaktif protein, ve D vitamini seviyeleri Adıyaman üniversitesi tıp fakültesi eğitim ve araştırma hastanesi merkez laboratuvarında çalışıldı. D vitamini seviyelerini belirlemek için plazma 25-hidroksi vitamin D [25(OH)D₃] düzeyleri ölçüldü. Plazma 25(OH)D₃ düzeyleri yüksek performanslı sıvı kromatografisi/HPLC ile saptandı.

Hasta ve kontrol grupları CRP Düzeyleri ortalamaları incelenmiş olup hasta grubu ortalaması $0,74 \pm 0,84$ (mg/dl) iken, kontrol gurubu ortalaması ise $0,45 \pm 0,42$ (mg/dl) olarak bulunmuştur. İki grup arasında CRP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,28$). Hasta ve kontrol grupları 25-OH Vitamin D₃ düzeylerinin ortalamaları incelenmiş hasta grubu ortalaması $19,3 \pm 7,7$ (ng/ml)(iken kontrol gurubu ortalaması ise $14,2 \pm 6,7$ (ng/ml) olarak bulunmuştur. İki grup arasında 25-OH Vitamin D Düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Hasta grubu CRP düzeyleri ile yaş arasında Pearson Korelasyon Testi yapılmış istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,719$).

Sonuç olarak Behçet hastalarında CRP düzeyleri ile 25-OH Vitamin D₃ düzeyleri arasında anlamlı birilişkinin olmadığı saptanmıştır. Ortalama 25-OH Vitamin D₃ ve ortalama CRP düzeyleri Behçet hastalarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmış olup, CRP düzeyleri açısından bu fark istatikselsel olarak anlamlı olmamasına rağmen, 25-OH Vitamin D düzeyleri açısından istatikselsel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, D vitamini, C-Reaktif Protein.

Correlation Between CRP and 25-OH D Vitamin in Behcet's Disease

SUMMARY

Behcet's disease (BD) is defined as autoimmune, recurrent and multisystemic vasculitis. D vitamins play a role as immunomodulators in the immune system. Therefore, some autoimmune diseases have reported D vitamin deficiency. Turkey has the highest prevalence of BD in the world. The aim of this study was to compare the CRP and 25-OH Vitamin D Levels of

Behcet's disease and healthy individuals and to determine the relationship between these parameters and Behcet's disease and disease activity.

A total of 114 patients were enrolled in the study, consisting of a 64-patient group admitted to the Dermatology and Physical Therapy out patient clinic of Adiyaman University Training and Research Hospital and a control group of 50 patients. For all participants, C-reactive protein, and vitamin D levels were studied in Adiyaman University Hospitals Central Laboratories. Plasma 25-hydroxyvitamin D [25 (OH) D₃] levels were measured to determine vitamin D levels. Plasma 25 (OH) D₃ levels were determined by high performance liquid chromatography / HPLC.

The patient and control groups were 0.74 ± 0.84 (mg / dl) while the control group mean was 0.45 ± 0.42 (mg / dl). There was no significant difference in CRP levels between the two groups ($p = 0.28$). The mean levels of 25-OH vitamin D₃ in patients and control groups were 19.3 ± 7.7 (ng / ml). The two groups (ng / ml) were found to be 14.2 ± 6.7 (ng / ml). . 25-OH Vitamin D Levels. ($p = 0,001$) There was no statistically significant difference between the CRP levels and age groups during the Pearson Correlation Test ($p = 0,719$). As a result, 25-OH Vitamin D and CRP Levels were found to be higher in Behcet's patients than the control group, while 25-OH Vitamin D levels showed no significant difference in CRP Levels.

In conclusion, mean 25-OH Vitamin D₃ and mean CRP levels were found higher in Behcet's patients than in the control group and it was found that there was a statistically significant difference in 25-OH Vitamin D levels in terms of CRP levels, although this difference was not statistically significant.

As a result, there was no significant difference between CRP levels and 25-OH vitamin D₃ levels in Behcet's patients. Mean 25-OH vitamin D₃ and mean CRP levels were found to be

higher in patients with Behçet's disease than in the control group. Although the difference was not statistically significant in terms of CRP levels, 25-OH vitamin D levels were found to be statistically significant.

Keywords:Behcet'sdisease, vitamin D, C-reactive protein.



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı, mukokutanöz, göz, eklem, vasküler ve santral sinir sistemi tutulumları ile multisistemik bir hastalıktır. Hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, infeksiyöz ajanlar, damar endotel patolojileri, immünolojik ve çevresel faktörler, hormonlar ve pıhtılaşma faktörleri ile genetik gibi birçok neden suçlanmıştır.

Nötrofil hiperfonksiyonu, vaskülit ve otoimmün yanıt gibi üç temel patofizyolojik değişiklik patogenezde rol oynamaktadır. Yeni çalışmalar Behçet hastalığında inflamasyonun immünopatogenezinde sitokin üreten hücrelerin önemli rol oynadığını göstermektedir. Behçet hastalığında immün yanıt oluşumunda, Th1/Th2 hücre tiplerinin farklı sitokin profillerinin önemli olduğu düşünülmektedir. Hücre membranlarındaki glikolipid ve glikoproteinlerdeki temel karbonhidrat olan siyalik asidin büyük kısmı plazmada akut faz proteinlerine (CRP gibi) bağlıdır. Siyalik asit endotel hücreleri ve inflamasyon hücrelerine bağlanır. Desiyalizasyon durumunda endotel yüzeyi inflamatuvar hücreler için hiperadherandır. Siyalik asit düzeylerinin Behçet hastalığının üveitli formlarında arttığı düşünülmektedir. Bu çalışmada, Behçet hastaları ile sağlıklı bireylerin CRP ve 25-OH Vitamin D₃ Düzeyleri karşılaştırılarak bu parametrelerin Behçet hastalığındaki yeri ve aktivitesinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.BEHÇET HASTALIĞI

2.1.1.Tanım

Behçet hastalığı (BH), ilk olarak bir Türk dermatolog Prof.Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış olup, vasküler, göz, pulmoner, gastrointestinal, eklem ve nörolojik tutulum ile ortaya çıkabilen oral aft, genital ülser ve deri lezyonları ile karakterize kronik seyirli multisistemik bir hastalıktır (1–4).

2.1.2.Tarihçe

İlk olarak M.Ö 5. yy'da Hipokrat tarafından Behçet hastalığı benzeri bulgulara değinildiği bilinmektedir. 1908'de iritis, mukokutanöz ve genital ülselerin gözlendiği bir triad Blüthe tarafından tanımlanmıştır (5). 1931 yılında Adamantiades tarafından hipopiyonlu üveit, oral ve genital ülser, artrit ve flebiti olan bir hasta tanımlanmıştır. Bunların yanında ilk olarak 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından oral ve genital ülselerle birlikte hipopiyonlu üveitten oluşan, üç belirtili bir kompleks olarak tanımlanmış ve literatüre kazandırılmıştır. İlk olarak 1924'te görme bozukluğu, eritemanodozum, rekürren aftöz stomatit ve genital ülseri olan bir hasta gören Hulusi Behçet sonrasında 1930 ve 1936 yıllarında da benzer bulgulara sahip 2 hasta ile karşılaşınca bu belirtilerin bir hastalık belirtisi olduğunu ileri sürmüştür. Bu olgular 1937 yılında Paris Dermatoloji Derneği'nin toplantısında sunulmuş, "Dermatologische Wochenschrift" ve "Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi" dergisinde yayınlanmıştır. 1947 yılında düzenlenen Uluslararası Tıp Kongresi'nde bu bulgular "Morbus Behçet" olarak tanımlanmış daha sonra da "Behçet Sendromu" olarak literatüre girmiştir (3,5–7).

2.1.3.Epidemiyoloji

Behçet hastalığı dünyanın her yerinde görülmekle birlikte, genellikle Akdeniz'den Uzakdoğu'ya kadar geniş bir coğrafyada, özellikle de tarihi İpek Yolu boyunca dağılım göstermektedir. En sık Türkiye, İsrail, Yunanistan, Kıbrıs, Irak, İran, Japonya, Kore, Çin gibi ülkelerde görülmektedir. Bu dağılımda özellikle HLA-B51 gibi genetik ve çevresel faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir (2,8,9). En yüksek prevalans 2-42/10.000 ile Türkiye'de olup, Akdeniz ülkeleri, Orta ve Uzakdoğu'da 1/1000-1/10.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir (5,10-15).

2.1.4.Etyopatogenez

Behçet hastalığı'nın etyopatogenezi kesin olarak aydınlatılamasa da genetik faktörler, çevresel faktörler, inflamatuvar yolaklardaki disregülasyon, ısı şok proteinleri (heat shock proteins), koagülasyon ve fibrinolizis, enfeksiyöz nedenler ve oksidatif stres üzerinde durulmaktadır (1,8,10,16-18).

Behçet Hastalığı'nın HLA-1 antijen ile birlikteliği, özel bir coğrafi dağılım göstermesi ve de ailesel yatkınlığın olması BH'nin patogenezinde genetik faktörlerin rol oynadığı hipotezini destekler. Çalışmalar sonucunda BH'de aile öyküsü Türk ve Orta Doğulu hastalarda %8-34 oranında gerçekleşirken Japon hastalarda %2-3 olduğu tespit edilmiştir (19,20).

Behçet Hastalığı'nın da bugüne dek yalnızca vertikal geçiş görülürken horizontal bir geçiş gösterilememesinden dolayı BH'nin infeksiyöz bulaşıcı bir hastalık olmadığını ispatlamaktadır (18,21). Buna ek olarak tüm hastalıklarda olduğu gibi, BH'nin gelişmesinde ve tetiklenmesinde de çevresel faktör olarak infeksiyöz ajanlar sorumlu tutulmuştur (19). BH'de etiolojide anekdotal olarak suçlanan infeksiyöz ajanlar arasında *Streptococcus spp.* (örneğin *S.sanguis*, *S.fecalis*, *S.pyogenes*, *S.salivarius*), mikobakteriler, *Borrelia burgdorferi*, *Helicobacter pylori*, *Herpes Simplex Virus* (HSV), *Parvovirus B19*, *Human Herpes Virus* (HHV)-6 ve hepatit A, B, C ve E virüsleri bulunmaktadır (8,10,19). BH'nin patogenezinde infeksiyöz ajanların rol aldığı istatistiksel ve histopatolojik olarak gösterilmesine

karşın bu infeksiyöz ajanlardan hiçbiri BH'nin sebebi olarak kanıtlanmamıştır (10,16).

Stres proteinleri olarak da tanımlanan ısı şoku proteinleri (İŞP), tüm ökaryotik ve prokaryotik hücrelerde bulunmakta ve travma, infeksiyon, ısı gibi çevresel faktörler tarafından indüklenebilmektedir. Ayrıca İŞP'lerin stresle ilişkili immünreaktif proteinler olduğu bilinmektedir (10,18,19). BH'nin patogenezinde suçlanan İŞP'ler mikobakteriler ve streptokok gibi mikroorganizmalar ile ortak antijenik epitoplara sahiptirler (18,19,22). BH'nin etiopatogenezinde suçlanan bazı streptokokların 65-kDa İŞP içerdiğinin belirlenmesi, Behçet hastalarının serumlarında mikrobiyal 65-kDa İŞP'ye karşı IgG ve IgA tipi antikorların gösterilmesi ve mikrobiyal 65-kDa İŞP ile insan mitokondriyal 60-kDa İŞP arasında çapraz reaksiyonun saptanması, İŞP'lerin BH'nin patogenezinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir (18,23).

2.1.5.Klinik Bulgular

Behçet Hastalığı'nda en göze çarpan semptomlar deri ve mukozalarda görülen semptomlardır. Oral aftlar, genital ülserler, deri belirtileri, göz belirtileri ve eklem bulguları sıklıkla görülebilmektedir (14,24–28)

2.1.5.1. Oral Aft

Hastalığın %65-70'inde ilk ve en sık semptom oral afttır. Hastaların %97-99'unda görülebilen, bir veya birden fazla olabilen, ağrılı ve tekrarlayıcı özellik gösteren bir karakterdedir (5,29). BH'da oral aftın görülme sıklığı Türkiye, İngiltere ve Fas'ta %100 iken, İran'da %96.8, Japonya'da %98.2, Kore'de %97.5' oranındadır (30). Genellikle birkaç haftada iyileşebilmektedir. Yılda en az 3 kez tekrarlayan oral aft tanıda en önemli kriter olarak kabul edilir (16). Ağız içinde yuvarlak, eritemli ve kenarları ödematöz bir şekilde başlayıp, 36-48 saatte fibrinöz, gri-sarı renkli 1-3 cm çaplı, yüzeysel ve derin ülserler halini alabilen, özellikle yanak mukozasına, dudak, yumuşak damak ve dilin alt yüzüne yerleşik olabilen, diğer

kısımlarda ise daha nadir gözlenen lezyonlardır. Bu lezyonlar birkaç gün ila ay arasında tekrarlayabilirken, birkaç haftada kendiliğinden iyileşebilmektedir (2,16,30,31).

2.1.5.2. Genital Ülserler

Behçet Hastalığı'nda en sık karşılaşılan ikinci semptomdur ve %80-90 oranında gözlenebilmektedir (8,24,28,32). Yapılan çalışmalara göre BH'da İngiltere'de %89, Türkiye'de %88.2 ve Japonya'da %73.2 oranında görüldüğü bildirilmiştir (25,30). Genellikle hastalık ortaya çıktıktan sonra birkaç kez ortaya çıkar ve sık sık tekrarlamaz. Atak sırasında genellikle tekli yapıda ve sayı olarak az lezyon gözlenir. Papülo püstüler olarak başlayan bu lezyonlar hızla ülserleşir ve zımba ile delinmiş, kenarları ödemli, zemini nekrotik, sarımtırak membranlı bir yapı olarak gözlenir (2,6,30,31,33). Genital ülserler ağrılıdır ve fiziksel aktivitelerde kısıtlılığa yolaçabilir, ancak vajinal ve servikal ülserler herhangi bir semptom göstermeyebilir (10,16,28,34,35). Erkeklerdeki genital ülserlerin en sık yerleşim yeri skrotumdur. Kadınlarda ise en sık labiumlarda gözlenir. Ancak bütün dış genitalleri, perianal ve inguinal bölgeleri de tutabilir. Bunun yanında derin yerleşimli ülserler nadiren mesane, üretra ve rektumda fistül oluşumuyla da karşımıza çıkabilir. Postlezyonel skatris erkeklerde daha fazla gözlenir (6,10,28,30,31,36). Lezyonlar tedavisiz olarak dahi 3-6 hafta içinde infeksiyon görülmeksizin kendiliğinden gerileyebilir (31,33).

2.1.5.3. Deri Belirtileri

Behçet Hastalığı'nda gözlenen deri lezyonları eritema nodozum benzeri lezyonlar (kadınlarda daha sık), papulo püstüler lezyonlar (en sık), paterji reaksiyonu (aktif dönemde %50-80 oranında pozitif ve özgünlüğü yüksektir), ekstragenital ülser, yüzeysel tromboflebit, vaskülitik deri belirtileri, palpabl purpurik lezyonlar (15,37), pyoderma gangrenozum benzeri lezyonlar (15,37,38), eritema multiforme benzeri lezyonlar (10,39) subungual infarktlar, hemorajik büller (10,15), Sweet Sendromu benzeri lezyonlar (15,37),fronkülve abseler (16) ve diğer deri belirtileri şeklinde gözlenebilmektedir (8,10,24,25,28).

2.1.5.4. Göz Tutulumu

En önemli organ tutulumlarından biri olan ve körlüğe kadar gidebilen göz tutulumu %40-70 oranında görülmektedir (36). Erkeklerde ve genç erişkinlerde göz tutulumu daha sık ve seyri daha ağırdır. Kadınlarda ve yaşlılarda ise daha seyrek ve daha hafif seyretmektedir (34,37,40,41). Göz lezyonları genellikle BH'nın ilk bulgularından ortalama 2-3 yıl sonra ortaya çıkar, fakat bu süre 14 yıla kadar uzayabilmektedir. Olguların yaklaşık %20'sinde ilk belirti olarak ortaya çıkabilir (10,16,40,42,43). Japonya, İran ve Türkiye'deki Behçet hastalarında daha sık ve daha şiddetli görülür. Paterji pozitifliği ve HLA-B51 birlikteliği göz tutulumu olanlarda daha yüksek saptanmıştır. Tutulum sıklıkla bilateraldir, ancak başlangıçta tek taraflı olabilir (6,17,30,40,44). Hastalığın gözdeki doğal seyri aktivasyon ve atak olarak da tanımlanan alevlenmeler ve iyileşmeler şeklindedir. İki-dört hafta içinde tedavi edilmese de kendiliğinden geriler. Alevlenmeler çoğu kez bazen anterior, bazen de posterior üveit, ağırlıklı olarak panüveit ve/veya retinal vaskülit şeklinde ortaya çıkar. Alevlenmeler sırasında gözlenebilen ön kamara ve vitreus içinde iltihabi hücre ve protein artışı, retinada eksuda ve hemoraji, perivaskülit, papilla ödemi, kristaloid maküler ödem ve ven trombozu gibi bulgular görülmektedir. Bu bulgular remisyon sırasında kaybolurken, bir kısmı ise vitreus içinde opasite, optik atrofi, kristaloid maküler ödem sekeli ve makülada delik gibi bazı sekellere neden olurlar (34). Sekonder glokom ve katarakt gibi komplikasyonların da ayrıca eklenmesiyle görme azalır. Konjunktivit, sklerit, keratit, vitröz hemoraji ve optik nörit görülebilen diğer bulgulardır (5,37,40). Göz tutulumu bulunan hastaların ancak %10-20'sinde körlüğe kadar gidebilen ağır bir seyir söz konusudur (5,37). Göz tutulumunun seyri ve prognozu değişkendir. Anterior üveitin baskın olduğu olgularda prognoz daha iyidir. Göz tutulumu morbiditeyi en fazla etkileyen faktördür (4-6,30,44).

Hastalar bulanık görme, periorbital veya global ağrı, fotofobi, lakrimasyonda artma ve periglobal hiperemi gibi semptom ve şikayetlerle başvurabilirler (10). Behçet Hastalığı'nın en sık karşılaşılan göz bulgusu bilateral, tekrarlayıcı, granümatöz olmayan iridosiklittir (44). En karakteristik göz bulgusu posterior üveit olup, en sık körlük nedenidir. Yine anterior üveit ve daha yüksek sıklıkta panüveit şeklinde tutulum görülmektedir (4,5,16,44). Hipopiyonlu üveit BH için

karakteristik bir bulgu olsada,günümüzde erken tedavi nedeniyle nadir olarak görülmektedir (45). Ön kamarada yoğun iltihabi infiltrasyonun çökmesi sonucu göz hastalarının %20'sinde görülen bir tablo olup, genellikle kötü prognoza işaret eder (34,40).

2.1.5.5. Eklem Tutulumu

Hulusi Behçet bu sendromu tanımladıktan bir sene sonra, 1938'de hastalarında romatoid ağrılardan bahsederek ilk kez eklem tutulmasını da bildirmiştir (34).Hastalığın ana yakınma ve bulgularından biri olup, yapılan prospektif çalışmalarda eklem tutulum insidansı %50-90 arasında bildirilmiştir (10,46). Bu tutulma artralji şeklinde olabileceği gibi, daha sıklıkla artrit şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Eklemde hassasiyet, şişme, eklem hareketlerinde kısıtlanma, ısı artışı, sabah tutukluğu ve kızarıklık görülebilen diğer semptom ve bulgulardır (10). Aylar yıllar önce ilk yakınma olarak diğer semptomlardan önce başlayabilir. Artrit geliştiği zaman eklemde ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığı olmasına rağmen, kızarıklığa pek rastlanmaz. Eklem semptomları sıklıkla asimetrik monoartrit şeklinde olmakla birlikte oligoartiküler, nadiren poliartiküler olabilir. Diz, ayak bileği, dirsek, el bileği en sık tutulan yerlerdir. Sakroiliak eklem, omurga, kalça, omuz ve el-ayak gibi küçük eklemlerin tutulumu nadirdir. Sabah tutukluğu görülebilse de, romatoid artritte olduğu gibi yoğun ve uzun süreli değildir. Artrit genellikle 3 gün ile 4 hafta arasında değişen bir sürede iyileşir. Erozyon ve şekil bozukluğu yapmamasına rağmen, tekrarlayıcı karakteri nedeniyle hastayı muzdarip eder ve iş gücü kaybına yol açar (5,16,34,37,47,48). İltihabi karakterde bel ağrısı ve sakroiliak eklem tutulumu bazı hastalarda görülse de, kontrollü çalışmalarda bunların sıklıkları artmış olarak bulunmamıştır (48). Eklem ponksiyonu ile elde edilen sıvı genellikle inflamatuvar özellikte olup, lökosit sayısı artmıştır ve müsin pıhtı testi pozitifdir (34,47,48). Sinovyum histolojisi nonspesifiktir (47,48). Artrit krizleri bazen ateş bazen de eritema nodozumla birlikte alevlenmeler tarzında olabilir. Tanıda radyografi pek yardımcı değildir. Artritli eklemde yumuşak doku şişliği görülür. Hastalarda myalji ve myozitte bildirilmiştir. Myozit genellikle lokaldir, bazen generalize olabilir (34,48). Nadiren vasküler tutulumu bağlı osteo

nekroz görülebilir (49). Behçet hastalığı artritinin klinik seyri tekrarlayıcı, kendiliğinden iyileşen, nadiren deformasyon yapan ve uzun remisyonlar şeklindedir. Uzun dönemde hastalığın şiddetinin azalmasına paralel olarak eklem tutulumunun da sıklığı ve şiddeti azalır (43,48).

2.1.5.6. Nörolojik Tutulum

Hastaların %5-10 kadarında görülür (40). Türkiye’de %5,3-7,6 olarak bildirilmiştir (6). Genellikle hastalığın ilk beş yılında görülür. Yüksek morbidite ve mortalite riski taşır. Mortalite oranı %5-10 civarındadır. Erkeklerde daha sık gözlenir. Nörolojik bulgular parankimal veya parankim dışı bulgular olarak iki grupta incelenebilir. En sık parankimal tutulum gelişir (%80) ve sıklıkla beyin sapı, bazal ganglionlar, beyin hemisferleri ve spinalkord tutulumu ile seyrederek. Parankimal tutulumlu hastaların prognozu daha kötüdür. Dural sinüs trombozu, aseptik menenjit ve arteriyel vaskülitte karakterli nonparankimal tutulum ise nispeten daha iyi prognozludur. Klinik bulgular oldukça değişkendir, en sık bilateral piramidal belirtiler, hemiparezi, davranış bozuklukları, baş ağrısı, dizartri, impotans, sfinkter bozuklukları görülür. Ayrıca meningoensefalit, nöbet, serebral venöz trombozu, kraniyal sinir felçleri, serebellar ataksi, benign intrakraniyal hipertansiyon da görülebilir. Bu belirtiler BH’nın başlangıcından itibaren 1-10 yıl arasında gözlenebilir. Anormal beyin omurilik sıvısı bulgularıyla beraber parankimal tutulum kötü prognoz göstergesidir (5,6,16,31,37,40,50).

Behçet hastaları’nın %50’sinde migren benzeri baş ağrıları rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada baş ağrısı şikayeti olan 61 Behçet hastasının kraniyal magnetik rezonans (MR) incelemelerinin %20’sinde nörolojik tutulum saptanması baş ağrısının önemini vurgulamaktadır (51). Lomber ponksiyonda serebrospinal sıvı sıklıkla normaldir; fakat nötrofil sayısında artış, basınç artışı, pleositoz, protein konsantrasyonunda artış ve glikozda azalma görülebilir (6,32,40). Periferik sinir tutulumu nadirdir. Nörobeçet tanısında MR’nın incelenmesi Bilgisayarlı Tomografi (BT)’ye oranla daha yararlıdır. Lezyonlar en sık beyin parankiminde, daha sonra omurilik, serebellum ve meninklerde saptanır. Serebratrofi gelişebilir. Behçet

Hastalığı'nda kronik hastalık ve/veya steroid psikozuna bağlı psikiyatrik bozukluklar da görülebilir. Hastalarda akut bir nörolojik atak olmasa dahi düzenli nörolojik inceleme yapılmalıdır (10,32,52-54).

2.1.5.7. Vasküler Tutulum

Behçet hastalığı arter ve venleri etkileyen sistemik bir vaskülitir. Hastalığın patolojisinden sorumlu olan, küçük damar vaskülitidir. Behçet Hastalığı'nda vasküler tutulum %7-40'unda oranında bildirilmiştir (55). Vasküler tutulum özellikle genç erkeklerde gözlenen ve prognostik önemi olan bir bulgudur. Venöz lezyonlar arteryel lezyonlardan daha siktir. Venöz tutulum sıklığı %6-23 oranında bildirilmektedir. Venöz tutulum daha çok alt ekstremitede yüzeysel tromboflebit veya derin ventrombozu (DVT) şeklinde görülür. Geniş serilerde yüzeysel tromboflebitin hastaların yaklaşık yarısında görüldüğü ve DVT'nin habercisi olabileceği belirtilmektedir. Üst ekstremitte venlerinde tutulum nadirdir. Üst ve alt vena kava, hepatik ve kranialven trombozları da görülebilir. Klinikte bu tür venöz tutulum Vena Kava Süperior Sendromu, Vena Kava İnférieur Sendromu, Budd-Chiari Sendromu ve dural ven trombozuna bağlı kafa içi basınç artışı sendromu olarak karşımıza çıkabilir ve bunlar kötü prognoz ile ilişkilidir (6,10,15,32,40).

Behçet Hastalığı'nda arteryel lezyonlar arterlerde tıkanıklık, anevrizma oluşumu ve stenoza yol açabilir. Arteryel tutulum sıklığı %1-3 olarak rapor edilmiştir ve venöz tromboz varlığı ile ilişkilidir. Abdominal aorta, karotis, subklavyen, femoral, serebral, popliteal hatta koroner arter tutulumu görülebilir (6,10,15,56).

Renovasküler hipertansiyon, nabızsızlık hastalığı, inme, ekstremitelerde iskemi, femur başı aseptik nekrozu gibi klinik tablolar gelişebilir. Anevrizmalar en sık aortada, takiben pulmoner arterde gelişir ve en önemli mortalite nedenlerindedir. Genel görüş olarak BH'da pıhtı damar duvarına sıkıca yapışık olduğundan emboli beklenen bir bulgu değildir. Konvansiyonel anjiyografi ve venografi bu ayrımı yapmada yetersiz kalabilir. Helikal bilgisayarlı tomografi (BT) veya MR tercih edilebilecek diğer tetkiklerdir (40,57). Gerek oklüzyon, gerekse anevrizma sonrası yapılan cerrahiye takiben yeniden anevrizma gelişimi siktir ve olayın paterji fenomeni ile ilgisi olduğu sanılmaktadır. Venöz girişim sonrası

tromboz gelişimi de BH'da sık görülmektedir. Bu nedenle hem venöz, hem de arteriyel tutulumu olan kişilerde tanı veya tedavi amaçlı invaziv işlemlerden kaçınılmasında yarar vardır (6,57).

2.1.5.8. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Behçet Hastalığı'nda gastrointestinal tutulum toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir. Türkiye (%2-5) ve Hindistan'da (%5) düşük; Fransa (%14), İngiltere (%14), Kuveyt (%21) ve Amerika'da (%30) orta; İskoçya (%50) ve Japonya'da (%60) yüksek sıklıkta görülmektedir (40,58). Övül ve ark. yaptıkları çalışmada 1104 hastanın 27'sinde (%2.4) 22 gastrointestinal şikayet saptamışlardır (59). Behçet hastalığında gastrointestinal tutulum özefagusdan anüse kadar herhangi bir yerde oluşabilen, aftöz ülserasyonlarla karakterizedir ve en sık olarak ileoçekal bölge ve kolon tutulur. Bu ülserler oval ve derin, aynı zamanda çift kontrast baryumla gözlendiğinde büyük olma eğilimindedir. Gastrointestinal tutulumu olan hastaların klinik olarak geniş bir yelpazesi vardır. Yerleşim yerine göre semptom ve bulgular görülür. Hastaların %39'unda apandisit, peptik ülser ve peritonitle karışabilecek şiddetli ağrı, diyare ve karında gerginlik, iştahsızlık, zaman zaman kanlı ishal, kusma, bulantı, disfaji gibi şikâyetlere neden olabilir. Aftların perforasyonla sonuçlanması operasyon gerektirebilir, fakat diğer bölgelerde tekrarlayan ülserasyondan dolayı yararlı etkisi sınırlıdır. İnflamasyon Crohn hastalığındaki gibi segmental inflamasyon ve ülsere lezyonlar şeklindedir. Histopatolojik olarak Crohn hastalığını BH'dan ayırmada granülom oluşumu önemli bir bulgudur. Behçet Hastalığı'ndaki kolitin tanısı için, birçok araştırmacı tarafından HLA-B27 spektrumunun bir parçası olduğuna inanılan inflamatuvar barsak hastalıklarının dışlanması gerekir. Behçet Hastalığı'nda GİS tutulumu ileoçekal bölgedeki ülserlerin perforasyon riski nedeniyle kötü prognostik bir faktördür (32,40).

2.1.5.9. Diğer Sistemik Bulgular

Behçet Hastalığı'nda seyrek olarak; epididimit, orşit, pulmoner fibrozis, amiloidoz, pankreatit, ateş, fazla terleme, bölgesel lenfadenopati olabilir (34).

Epididimit hastaların yaklaşık %5'inde görülür, ataklar ağrılı olabilir veya ağrısız şişme şeklinde görülebilir. Birkaç gün veya hafta sürebilir ve tekrarlama eğilimindedir. Orşit ise ağrılıdır ve her iki testisi etkiler. Üretrit (çok nadir), sistit, boşaltım bozuklukları da görülebilir (10,30,40).

Kardiyak tutulum nadirdir ve kötü prognoza sahiptir. Perikardit, endokardit, miyokardit, pankardit, intrakardiyak trombüs, kapak lezyonları, koroner vaskülit ve buna bağlı miyokard infarktüsü, ventriküler anevrizma, dilate kardiyomiopati olguları bildirilmiştir. Ventriküllerin endomyokardiyal fibrozisi, BH'nınvaskülitinin diğer bir sekeli ve intraventriküler tromboz ile komplike olabilir (8,15,32,36,40,55,56).

Akciğer tutulumunun gerçek prevalansı bilinmemektedir. Hastaların %5'ten azında pulmoner arter anevrizması, pulmoner arter veya venoklüzyonu, pulmoner infarktüs, trakeobronşiyal ülserasyonlar, pnömoni, mediastinit, parankimal fibrozis, arterio bronşiyal fistül, kor-pulmonale, hiler ve mediastinal lenfadenopati, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği, plevral sıvı ve fibroanalveolit şeklinde pulmoner tutulum görülür. Pulmoner arter anevrizması (özellikle çapı 3cm'den büyük olanlar) yüksek mortalite oranına sahiptir. Behçet Hastalığı'nda görülen en sık semptom hemoptizidir. Balgamda az miktarda kan görülmesinden masif pulmonerhemorajiye kadar değişen derecelerde hemoptizi görülebilir. Göğüs ağrısı, dispne ve öksürük de görülebilir. Yapılan birçok çalışmada akciğer tutulumunun erkeklerde daha fazla olduğu gösterilmiştir (6,10,15,60,61). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Behçet Merkezi'nde yapılan bir çalışmada 2179 olgunun 24'ünde (%1,1) pulmoner arter tutulumu saptanmıştır (6)

Diğer vaskülitlerin tersine BH'darenal tutulum nadirdir. Böbrek tutulumu asemptomatik hematurisi ve/veya proteinürisi, minimal değişiklik hastalığından proliferatif glomerulonefrit ve hızlı ilerleyen kresentrik glomerulonefritine kadar değişen bir profil sergileyebilir. Glomerulonefrit olgularının bazılarının

patogenezin immun kompleks depolanması sorumludur (5,6,37). Sporadik olgular halinde amiloidoz bildirilmiştir. 1330 hastalık bir çalışmada amiloidoz %1 oranında bildirilmiştir. Erkeklerde, çoklu organ tutulumu olanlarda ve uzun süreli hastalığı olanlarda daha sık görülmektedir. Amiloidozlu Behçet hastalarında da majör problem, Ailesel Akdeniz Ateşi'nde olduğu gibi nefrotik sendromdur. Kresentrik glomerülonefrit gelişimi de nadiren bildirilmiştir (10,15,30,57).

Psikiyatrik değişiklikler ve depresyon özellikle aktif dönemlerde en azından olguların %50'sinde gözlenebilir. Kişilik bozuklukları, anksiyete, depresyon, demans, kognitif bozukluk, hafıza bozukluğu, bipolar bozukluk gibi durumlar gelişebilir (8,10).

2.1.6. Jüvenil Behçet Hastalığı

Jüvenil Behçet Hastalığı (JBH) nadirdir ve 16 yaşından küçük hastalarda hastalık tanı kriterlerini tamamlayan hastaları tanımlamak için kullanılır. Erkeklerde daha siktir ve ortalama başlangıç yaşı 4-13 aralıdır. Türkiye'de %2-3 sıklıkla, Japonya'da ise %1-2 sıklıkta ortaya çıkmaktadır. Az sayıda neonatal BH olguları bildirilmiştir. Jüvenil Behçet Hastalığı'nda klinik seyir erişkinlerden farklıdır. Jüvenil Behçet Hastalığı'nın ilk belirtisi erişkin hastalarda olduğu gibi oral aftlardır (%60) ve sıklıkla minör aftlara rastlanır. Genital ülserasyon JBH'nın sık bir belirtisidir ve yetişkinlerde olduğu gibi aynı sıklık ve benzer lokalizasyonda görülmektedir. Prepubertal evrede az görülür ve çoğunlukla perianal bölgeye yerleşir (62). Genellikle skatris bırakarak iyileşir. Ergenlik sonrasında ise sıklığında artış olmaktadır. Deri belirtileri de benzer sıklıkta görülür. Papülo püstüler lezyonlar siktir, akneiform lezyonlar ise puberta sonrası ortaya çıkar. Jüvenil Behçet Hastalığı'nda eritemanodozum benzeri lezyonlara sık rastlanır. Paterji pozitifliği çeşitli çalışmalarda değişiklik göstermektedir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda jüvenil dönemde %68 olarak bildirilmiştir. Eklem tutulumu %13-76 sıklıkta bildirilmiştir. Diz, bilek, dirsek eklemleri sık tutulur ve mono-oligoartiküler tiptedir. Üveit te sık rastlanan bir bulgudur. Sonuç olarak oral aft, genital ülser, deri lezyonları ve eklem şikâyetleri erişkinlerde görülenlerle benzer sıklıkta görülürken,

oküler, vasküler, pulmoner ve nörolojik tutulum daha az sıklıkta görülmektedir (63–65).

2.1.7.Behçet Hastalığının Gebelikteki Seyri

Gebelik hastalığın aktivitesini belirgin bir şekilde değiştirmemektedir. Hastaların yarısında hastalık remisyonu ile ilişkili bulunurken, ¼'ünde hastalığı alevlendirdiği bildirilmiştir. Bang ve ark. yaptığı çalışmada ise gebelik seyri boyunca hastaların %66'sında kötüleşme, geriye kalanlarda ise iyileşme bildirilmiştir(66). Kötüleşme görülen grupta, hastalığın alevlenmesi vakaların %78'inde ilk trimestırda saptanmıştır. Behçet hastalığı olan gebe kadınlarda düşük veya gebelik komplikasyonları insidansında bir artma bildirilmemiştir. Spontan abortus görülebilir. Hamza ve ark. ise BH'nin gebelik üzerindeki etkisinin hastadan hastaya ve aynı hastanın farklı gebeliklerinde değişiklik gösterdiğini bildirmişlerdir (67). Gebelik seyrinde en sık klinik alevlenme şekli oral ülserlerin şiddetinde ve yoğunluğunda artma olarak görülmektedir. Behçet hastalığı olan annelerin çocuklarında maternal antikoların plasental yolla geçmesine bağlı olarak neonatal BH görülebilir (66–70).

2.1.8.Histopatoloji

Behçet Hastalığı'nın karakteristik histopatolojik bulguları vaskülit ve trombozistir. Genellikle her çapta arter ve veni tutan bir vaskülit tablosu gözlenir. Histolojik bulgular damar duvarında belirgin fibrinoid nekroz ile birlikte nekrotizan bir vaskülit, belirgin bir interstisyel infiltratla birlikte olabilen perivasküler inflamasyona kadar değişebilen özellikler gösterir. Lezyonların erken döneminden yapılan biyopsilerde çoğu kez lökositoklastik vaskülit (nötrofillerde karyoreksis, eritrosit ekstrasvazasyonu, postkapiller venüllerde fibrinoid nekroz) ya da nötrofilik vasküler reaksiyon (fibrinoid nekrozun saptanmadığı bir nötrofilik infiltrasyon, nükleer “dust” ve eritrosit ekstrasvazasyonu) saptanır. Lezyonların geç dönemlerinden alınan biyopsi örneklerinde ise baskın histolojik görünüm lenfositik

vaskülit veya lenfositik perivasküler infiltrasyondur (2,3,71–73). Vasküler endotelyum temelde tutulan alandır ve lezyonların gelişiminde önemli rol oynar. Deri lezyonlarının histopatolojisinde nötrofilik vasküler reaksiyonun daha belirgin olduğu yönünde bir fikir birliği vardır. Bu nedenle foliküler lezyonların Behçet hastalığının deri bulgusu olarak tanı kriterleri arasında yer almaması gerektiği savunulmaktadır (2,10,15,32).

Paterji reaksiyonunun histopatolojik bulguları biyopsinin indüksiyon veya süresine bağımlı olarak değişmektedir. Erken lezyonlarda polimorflar, buna karşın geç lezyonlarda lenfosit hakimiyeti vardır. Mast hücre sayısında da artış bildirilmiştir. Erken lezyonlarda kompleks-Arthus benzeri reaksiyon, geç lezyonlarda ise geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu izlenir. Özetle lökositoklastik vaskülit veya Sweet sendromunda görüldüğü gibi nötrofilik vasküler reaksiyon gözlenir. Histopatolojik bulgular Behçet hastalığının patogenezinde immün kompleks bağımlı vaskülitin rol oynadığını desteklemektedir. Sonuçta BH’da histolojik bulguların klinik bulgular yokluğunda tanısız değeri yoktur (3,10,15,32,74).

2.1.9.Laboratuvar

Hastalığa özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur. Hafif derecede kronik hastalık anemisi (%15), sedimantasyon ve CRP yüksekliği, krioglobulinemi, lökositoz, eozinofili görülebilir. Bu bulgular klinik aktiviteyle her zaman paralellik göstermez. Romatoid faktör ve antinükleer antikorlar negatiftir (6,10,15,34). Serum immünglobülin (özellikle IgA) ve kompleman düzeyleri artabilir. ANCA ve Antifosfolipid antikorları genellikle negatiftir (6,15,75). Hastalığın aktivitesini gösteren herhangi bir spesifik belirteç yoktur. Çok merkezli yapılan bir çalışmada BH klinik özelliklerine göre subgruplara ayrılmış ve hepsinin hastalık aktivite indeksi bir formda özetlenmiştir. Bu form (Behçet Disease Current Activity Form) klinik durumun değerlendirilmesinde hızlı ve kolay uygulanma olanağı sağlamaktadır (76).

2.1.10.Tanı

Patognomonik veya sensitif laboratuvar testlerinin ve histopatolojik bulguların yokluğu BH tanısının klinik kriterler kullanılarak konulmasını gerektirmektedir. Bununla birlikte klinik bulguların asenkronize görülmesi nedeniyle tanı yine de gecikmektedir. Bugüne kadar Hewitt ve ark., Mason ve Barnes, Zhang, James, O'Duffy ve Goldstein (Tablo 2), Dilşen, Japonya Behçet hastalığı araştırma komitesi (Tablo 3) gibi çeşitli kişi ve grupların tanı kriterleri kullanılmıştır. Günümüzde en çok kullanılan Uluslararası Çalışma Grubu Kriterleri (Tablo 1) 1990 yılında tanımlanmıştır (5,10,32).

Tablo 1. Uluslararası Çalışma Grubu'nun Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri

- **Tekrarlayan oral ülserler:** Doktor veya hasta tarafından gözlenen, 12 aylık süre boyunca en az 3 kez tekrarlayan minör, major veya herpetiform aft.
- **Tekrarlayan genital ülserler:** Doktor veya hasta tarafından gözlenen genital ülserasyon veya skatris.
- **Göz lezyonları:** Göz doktorunun saptadığı anteriorüveit, posterior üveit, panüveit retinal vaskülit veya biyomikroskopik muayenede vitreusta hücre.
- **Deri lezyonları:** Doktor veya hasta tarafından gözlenen eritema nodozum benzeri lezyonlar, kortikosteroid tedavisi almayan puberte sonrası hastalarda doktor tarafından gözlenen akneiform papülopüstüler, psödofolikülit veya nodüler lezyonlar.
- **Pozitif paterji testi:** Önkolun steril enjektörle delinmesinden sonraki 24. ve 48. saatte doktor tarafından testin pozitif yorumlanması.

Uluslararası Çalışma Grubu Kriterlerine göre BH tanısı koyabilmek için; hastada tekrarlayan oral ülsere ek olarak, diğer kriterlerden en az ikisinin de bulunması gereklidir (29).

Tablo 2. Behçet Hastalığı O'Duffy Tam Kriterleri

- **Aftözstomatit**
- **Genitalülserasyon**
- **Üveit**
- **Kutanöz püstüler vaskülit**
- **Sinovit**
- **Meningoensefalit**

Tanı: O'Duffy kriterlerine göre BH tanısı koymak için; rekürren oral veya genital afta listedeki iki sistemik bulgunun, inkomplet BH tanısı için ise tekrarlayan oral veya genital aftöz lezyona bir sistemik bulgunun eşlik etmesi gerekmektedir. Behçet hastalığı tanısı konmadan önce inflamatuvar barsak hastalığı, SLE, Reiter's sendromu ve herpetik enfeksiyonlar dışlanmalıdır (10,32).

Tablo 3. Japonya Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi Kriterleri

Majör Kriterler

- **Tekrarlayan oral aft**
- **Deri lezyonları;** eritema nodozum benzeri subkutanöz tromboflebit, follikülit, akne benzeri lezyonlar, deri hipersensitivitesi tromboflebit, follikülit, akne benzeri lezyonlar, deri hipersensitivitesi
- **Göz lezyonları;** tekrarlayan iridosiklit veya hipopiyonlu üveit, koryoretinit, retinoüveit
- **Genital ülser**

Minör Kriterler

- Ankiloz veya deformite bırakmayan artrit
- Gastrointestinal lezyonlar; ilioçekal bölgede multipl ülserler, Epididimit
- Vasküler lezyonlar; obliteratif tromboflebit, oklusif arteryel hastalık, anevrizma
- Santral sinir sistemi semptomları; beyin sapı ve meningo ensefalomyelitik sendrom, konfüzyonel tip nöropsikiyatrik semptomlar

Japonya Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi Kriterlerine göre tanı (10):

- **Komplet BH:** Hastalığın seyri esnasında farklı zamanda veya eş zamanlı 4 majör bulgunun olması
- **İnkomplet BH:** Üç majör kriter veya 2 majör + 2 minör kriter veya oküler tutulum + herhangi bir majör kriter veya 2 minör kriter
- **Şüpheli BH:** İki majör kriter veya 1 majör + 2 minör kriter,
- **Olası BH:** Bir majör kriter

2.1.11.Ayırıcı Tanı

Oral ve mukokutanöz belirtilerin ayırıcı tanısında akla gelmesi gereken hastalıklar; kompleks aftozis, Herpes Simplex Virüs enfeksiyonu, inflamatuvar bağırsak hastalığı (Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı), Reiter sendromu, Eritema Multiforme, Liken Planus ve otoimmün büllöz hastalıklar (pemfigus vulgaris, lineer IgA dermatozu, paraneoplastik pemfigus, müközmembran pemfigoidi)'dir (77).

Orogenital ve oküler belirtilerin ayırıcı tanısında ise; HSV, Reiter Sendromu, eritema multiforme düşünülmelidir (33). Tekrarlayan orogenital ülserler; hipereozinofilik sendrom, myelodisplastik sendrom, Munchausen sendromu (psödo-Behçet sendromu) ve Edinilmiş Bağışıklık Eksiklik Sendromu'nda görülmektedir (10). Stevens-Johnson sendromu ve sarkoidoz ayrıca düşünülmesi gereken diğer okülomukokutanöz hastalıklardır.

Sweet sendromu, Çölyak hastalığı, Sifiliz 2. dönem bulguları, Sistemik Lupus Eritematozus, mikstbağ doku hastalığı, seronegatif artropatiler, Romatoid Artrit, periyodik ateş nedenleri (Ailesel Akdeniz Ateşi, hiperIgD sendromu gibi), Multipl Skleroz, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu ve veneryal hastalıklardır (10,15,40).

2.1.12.Tedavi

Behçet hastalığı yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Mukokutanöz lezyonlar, eklem tutulumu ve görme kaybına yol açabilen göz tutulumu önemli bir morbidite nedenidir (78). Ölüm genellikle büyük damar tutulumu, gastrointestinal sistem ve nörolojik tutulumla ilgili olarak gelişebilir (43).

Behçet Hastalığı'nda spesifik bir tedavi yoktur. Semptomatik ve ampirik tedavi yapılır. Tedavide temel amaç; mukokutanöz lezyonlarla ilişkili semptomların tedavisi ve kontrolü; ağrı, huzursuzluk ve fonksiyonel yetersizliğin hafifletilmesi; aktif inflamasyonun kontrolü ve baskılanması; rekürrenslerin sıklık ve şiddetinin azaltılması; hastalığın özellikle erken ve aktif dönemindeki geri dönüşümsüz son organ hasarını engellemek olmalıdır. Tedavi seçenekleri var olan lezyonların

özelliğine göre, tutulum yerine, boyutuna ve şiddetine bağlı olarak belirlenmelidir. Yan etkilerin minimal olduğu, maksimum etkili ilaç kombinasyonları düzenlenmelidir. Genel olarak kısa süreli tedavilerden sonra oluşabilecek nükslerin takibi için tedavi en az 2-6 ay olarak düzenlenmelidir. Tedavinin zorluğu nedeniyle takip yıllarca sürebilir. Herhangi bir endikasyon nedeniyle immünsüpresif ajan başlanacaksa tedavi süresi ideal olarak 24 ay veya daha uzun süreli olmalı, sonraki 6 ay ve üzerinde de ilaç dozu kademeli olarak azaltılıp kesilmelidir (10,37).

Hastalığın tedavisini topikal ve sistemik tedavi olarak ikiye ayırmak mümkündür.

2.1.12.1.Topikal Tedavi

Bilindiği gibi BH'nın oral aftlarının klinik görünümü ve seyri rekürren aftöz stomatit ile benzerdir. Bu nedenle rekürren aftöz stomatit için önerilen tedavi yaklaşımları BH'nın oral aftları içinde geçerlidir (2,78).

Kortikosteroidler:

Birçok çalışmada hem oral aftlar, hem de genital ülser için etkili bulunmuştur. Kortikosteroidler (KS) inflamasyonu baskılayarak etki gösterirler, özellikle inflamasyonun yoğun olduğu erken dönemde (tercihen ilk 5 gün) kullanıldıklarında yararlıdırlar (10,78). Genel olarak ağrının şiddetini azaltıp, iyileşmeyi hızlandırır. Ancak oral aftların geç döneminde kullanıldıklarında yara iyileşmesini geciktirerek ülserin iyileşme süresini uzatabilmektedirler (79). Oral aft için plastibaz içerisinde Triamsinolon sık tercih edilen bir seçenektir. Yine Triamsinolon'un burun spreyleri bu amaçla günde 4 kez kullanılabilir. Prednizolonun 5 mg'lık tabletleri 20 ml su içerisinde çözülerek günde 4 kez gargara şeklinde de uygulanabilir (10,78,80). Triamsinolon süspansiyonunun intralezyoner uygulanımı (5-10 mg/ml) özellikle büyük çaplı ve derin ülserlerde kullanılabilir. Uygulama ülser alanına komşu alandan ülser tabanına doğru olmalıdır. Ağrıyı azaltmak için önce topikal anestezikler uygulanabilir (10,32,81). Yine güçlü topikal kortikosteroidli kremler genital ülserde etkilidir. Ayrıca, kortikosteroid ve antibiyotik kombinasyonları genital ülser ataklarının şiddetini azaltmada etkili olabilir (80,81). Aynı kombinasyon papulopüstüler lezyonlar ve ekstragenital

ülserler için de kullanılabilir. Anterior ve intermediate (siklitis) üveitin hafif ataklarında topikal kortikosteroidli damlalar sıkça kullanılır. Yine topikal midriyatikler veya sikloplejik ajanlar irisin arkaya yapışmasını önlemek ve ağrıyı gidermek için kullanılmaktadır (10,78,81).

Topikal kortikosteroid kullanılırken ülser yüzeyi ile temas süresi mümkün olduğunca arttırılmalı ve uygulamadan sonra en az 30 dakika süre ile sıvı/gıda alınmamalıdır. Topikal kortikosteroidlerin yan etkileri göz ardı edilmemelidir. Nadiren de olsa adrenal supresyon gözlenebilir. Kandidiyazis gelişimi yönünden hastalar izlenmeli, gerekirse profilaktif olarak antifungaller tedaviye eklenmelidir (10,78,81).

Antimikrobiyal ajanlar:

Antiseptikler (heksetidin, klorheksidin, listerin): Oral aftların ağrısını azaltırlar.

İyileşme süresine olan etkileri ise tartışmalıdır. Klorheksidin kullananlarda tedavinin 2. haftasından itibaren dişlerde ve dilde kahverengi renk değişikliği gelişebileceği unutulmamalıdır (47,78).

Antibiyotikler: Tetrasiklin uzun yıllardan beri oral aftların tedavisi için kullanılmaktadır. Antibakteriyel, antimikoplazmal ve antiviral etkilerinin yanında kemotaksisi de baskılamaktadır. İlacın 250 mg'lık kapsülü 5 ml su içerisinde çözülerek, 1-2 dk. ağız içerisinde tutulduktan sonra yutulur. Günde 4 kez uygulanabilir. İlaç ağrıyı azaltarak iyileşmeyi hızlandırmaktadır. İlacın 5 güne kadar olan kullanımlarında yan etki gözlenmezken, daha uzun süreli kullanımlarda oral mukozada fungal infeksiyon riski artmaktadır (10,47,78,81,82).

Sefalekssin: İlacın 250 mg'lık preparatları 30 ml su içerisinde çözülüp Tetrasikline benzer şekilde kullanılabilir (81).

Sükralfat: Etki mekanizması tam olarak bilinmese de ülserli dokuya bağlanıp mide pH'nı değiştirmeden ya da mide asit salgısını azaltmadan aside karşı bir bariyer oluşturmaktadır (83,84).

Yapılan kontrollü bir çalışmada sükralfat tedavisinin oral aftların sıklık, iyileşme süresi ve ağrı yakınımalarını, Genital ülserin ise iyileşme süresi ve ağrı yakınımalarını tedavi öncesi dönemle karşılaştırıldığında belirgin derecede azalttığı bildirilmiştir (81–84).

Amlexanox (CHNO): Amlexanox anti-inflamatuvar ve antialerjik etkilere sahip bir ilaçtır. Topikal olarak günde 4 kez (yemeklerden sonra) uygulanır. Aftöz ülserde eritem ve ağrıyı azaltır, ülser iyileşmesini ve küçülmesini hızlandırmaktadır (32,81).

Anti-inflamatuvarpreperatlar (benzidamin, diklofenak): Genelde geçici bir analjezi sağlayarak oral aftların ağrı yakınımını giderirler. Duyarlılığa yol açabilecekleri unutulmamalıdır (10,81,85).

Anestezikler: Lidokain (2-5%), mepivakain (1.5%), tetrakain (0.5-1%) jel veya mukozal merhemler şeklinde günde 2-3 kez kullanılabilir. Daha çok OA'ların yarattığı ağrı ve rahatsızlık hissini giderirler. Kontakt dermatit en sık görülen yan etkileridir (10,78,82).

Gümüş nitrat: Gümüş nitrat kalemleri yıllardır tedavi amacıyla kullanılmıştır. Uygulama çoğu hastada rahatsızlık hissine yol açmaktadır. İyileşme süresine olan etkileri ise sınırlıdır. Son yıllarda %5'lik solüsyonları pamuk uçlu çubuklarla uygulanmaktadır (78,81).

Koloni uyarıcı faktör: Ülkemizde yapılan bir çalışmada koloni uyarıcı faktörlerin topikal uygulandığında oral aft ve genital ülserlerin iyileşmesini hızlandırdığı ve ağrıyı giderdiği bildirilmiştir (86).

Diğerleri: Eritema nodozum klasik eritema nodozum gibi tedavi edilir. Islak pansumanlar (Burrow solüsyonu) uygulanabilir. Benzer uygulama yüzeysel tromboflebitte de etkilidir. Papülo püstüler lezyonlar ve ekstra genital ülser için ise antibakteriyel ilaçlar tek başına ya da kortikosteroidli kremlerle kombine edilerek kullanılmaktadır. Oral hijyen yeni ülser gelişimini engellemede önemli olabilir. Ayrıca oral aftlı olgularda asitli, kabuklu, sert, acılı ya da tuzlu yiyecekler gibi irrite edici ajanlar ve alkollü içeceklerden sakınılmalıdır Topikal Takrolimus ta

kullanılmaktadır. Topikal Siklosporin ve Topikal İnterferon- α -2c hidrojel oral ülserlerde etkili bulunmamıştır (37,78,87).

2.1.12.2.Sistemik Tedavi

Kortikosteroidler: Hastalığın hemen hemen tüm belirtilerinde uzun yıllardan beri ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle deri ve mukoza belirtileri, akut üveit (anterior, posterior veya panüveit) ve nörolojik tutulumda etkin bir seçenektirler.

Ancak sistemik kortikosteroidlerin bilinen yan etkileri nedeniyle uzun süreli ve yüksek dozda kullanımları kısıtlı olmakta, üstelik hastalığın ataklarını ve gelişebilecek sekellerini önlemede etkisiz kalmaktadır. Başlangıç dozu 1-2 mg/kg/gün veya 60-120 mg/gün Prednizolon olup; yemekten sonra tek doz şeklinde verilir. En az 4 hafta süreyle tek başına ya da kolşisin, interferon vb. ilaçlarla kombine edilerek verilebilir (10,79,81,82).

Nörolojik, büyük damar tutulumu, GİS ve renal hastalıkta 100 mg/gün ya da pulse metilprednizolon 1 gr/gün, ardışık 3 gün dozlarında kullanılabilir (78). Kontrollü bir çalışmada, düşük doz depo steroid (metilprednizolon, 40 mg/3hf) kolşisine benzer şekilde kadın hastalarda eritema nodozum için etkili bulunmuştur (88).

Kolşisin: Tedavide en yaygın olarak kullanılan ilaçlardan biri olup; mikrotübül fonksiyonlarının inhibisyonuyla nötrofillerdeki artmış kemotaksis ve fagositik aktiviteyi, lizozomal degranülasyon ve buna bağlı enzimatik basamakları baskılayarak inflamatuvar siklusu inhibe eder. Özellikle oral aft, genital ülserasyon ve eritema nodozum gibi mukokutanöz belirtilerin tedavisinde etkilidir (10,78,84,89). Oküler tutulumda kolşisin 1 mg/gün dozunda anteriorüveitte etkili iken ciddi posterior üveitteki etkinliği tartışmalıdır. Bu nedenle posterior üveit veya retinal vaskülit varlığında monoterapiden çok diğer ajanlarla ya da kortikosteroidlerle kombinasyonu önerilmektedir (10,90). Kolşisin Nörobeçet tedavisinde etkili bulunmuştur (90). Çocukluk çağı Behçet Hastalığı'nda güvenilir tedavi ajanıdır.

İlacın dozu 0.5-2 mg/gündür. Tedaviye 3 x 0.5mg dozunda başlanıp, klinik duruma göre doz azaltılarak uzun süre kullanılabilir (80,89).

Türkiye’de yapılan kontrollü bir çalışmada kolşisinin kadın hastalarda genital ülser, eritema nodozum ve artrit sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Erkek hastalarda ise sadece artrit üzerine etkili bulunmuştur (88). Başka bir çalışmada 1.2 MÜ benzatin penisilin/3 hf ve kolşisin kullanımını tek başına kolşisin kullanımına göre daha etkili bulunmuştur. Bu kombinasyon tek başına kolşisin kullanımına göre oral aft, eritema nodozum sıklık ve süresi üzerine ve genital ülser sıklığı üzerine daha etkilidir (53). Diğer bir çalışmada 1.2 MÜ benzatin penisilin/4 hf ve kolşisin kombinasyonunun her iki ilacın tek başına kullanımına göre daha etkili olduğu bildirmiştir (91). Kolşisin anti-inflamatuar ve anti-agregan özellikleri olan, E-vitamini, balık yağı ve mısır yağı, yağsız süt ve süt ürünleri, yeşil sebze ve meyveye dayalı bir diyetle kombine edilerek kullanılabilir (92).

Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, oligoazospermi, amenore veya dismenore, bitkinlik, saç kaybı kolşisinin başlıca yan etkileridir. Nadiren de granulositopeni, agranulositozis, trombositopeni ve aplastik anemi gibi hematolojik yan etkiler görülebilir (78,81,84).

Dapson: Kolşisine benzer şekilde nötrofillerdeki artmış kemotaksis aktivitesini inhibe ederek etkinlik gösterir. Ayrıca antioksidan ve antienfektif bir etkinlik gösterir. Kolşisine iyi bir alternatif olan dapsonun 100-150 mg’lık dozları hastalıkta etkili bulunmuştur. Ancak ilacın kesilmesini takiben hızla yeni ataklar gözlenmektedir (40,81,82,84). Sharquie ve ark.’nin kontrollü çalışmalarında, oral aft ve genital ülserlerin yanı sıra eritema nodozum ve papulopüstüler lezyonlarda plaseboya göre anlamlı derecede bir etkinlik gözlenmiştir. Tedavi artrit ve epididimit için de yararlı bulunmuştur (93).

Hemolitik anemi ve methemoglobinemi en önemli yan etkileri olup, bu ilacın yaygın kullanımını büyük oranda sınırlamaktadır (78,81). Askorbik asit (500mg/gün) ile intermitant tedavi serum methemoglobin düzeylerinin yükselmesini önlemektedir (82).

Levamisol: Bir antihelmintik olup immunomodulator etkisi nedeniyle kullanilir.

Özellikle oral aft, genital ülser, eritema nodozum ve papulo püstüler lezyonlarda olumlu sonuç alınmiştir (78,84). Levamisol haftada 2 gün, günde 3 kez 50 mg verilir (81). Bu ilaçla ilgili tek kontrollü çalışmada, Lehner ve ark. ilacı oral aft, genital ülser,artrit ve üveitte etkili bulmuşlardır (94). Ancak son yıllarda bu ilaçla ilgili yeni bir yayın bulunmamaktadır. Tat değişiklikleri ve bulantı başlıca yan etkileridir. Nötropeni, grip benzeri semptomlar, deri döküntüleri ve ürtiker diğer yan etkiler arasında sayılabilir (81,94).

Talidomid: İmmünmodulator, anti-inflamatuvar ve anti-angiogenik özellikleri ile BH'da kullanılmaktadır (10,81). İlacın erkek hastalarda ya da sterilize veya postmenopozal dönemdeki kadınlarda kullanımı Amerika'da onay almıştır (95). Talidomid 50-100 mg/gün dozunda orogenital ülserler ve papülopüstüler lezyonlarda etkili bulunmuştur. Hamuryudan ve ark. talidomidin 8 hafta ve daha uzun süreli olarak kullanımının hastaların %22'sinde oral aft, genital ülser ve papülopüstüler lezyonları baskıladığını saptamışlardır (96). Tedavinin kesilmesini takiben aftöz lezyonlarda yeni ataklar gözlenmiş ve 50 mg/gün ile haftada 2 kez 50 mg kullanımının remisyona için gerekli olduğunu bildirilmişlerdir (96). Talidomid 100-300 mg/gün dozda 6 ayın üzerinde kullanan hastaların %6'sında periferik nöropati ile akral parestezi, %22'sinde ise elektrofizyolojik bozukluklar ortaya çıkmıştır.

Merkezi sinir sistemi bulguları (uyku hali, baş ağrısı), kserostomi ve kabızlık sık görülen diğer yan etkileridir. Ayrıca eritema nodozum ataklarını arttırdığı unutulmamalıdır. Teratojenitesi nedeniyle hamilelikte kontrendikedir. Talidomidin etkisi tedavi kesildikten sonra hızla kaybolur (10,15,40,78,81).

Azatioprin: İlaç anti-inflamatuvar etkisini hem humoral, hem de hücresel immüniteyi baskılayarak gösterir. Hastalığın prognozunu değiştirebildiği gösterilmiş önemli bir ilaçtır (15,40,81). Yazıcı ve ark. 2,5 mg/kg/gün dozunda oküler hastalık ve artrit yanında; oral aft, genital ülser ve tromboflebit tedavisinde de etkili bulmuşlardır (84,97). Özellikle yeni göz yakınmalarının gelişimini önlediği için mukokutanöz belirtilerle başlayan genç erkek hastalarda uygun bir seçenek olarak

kullanılabilir. Kontrolsüz çalışmalarda Gastro İntestinal Sistem tutulumunda ve vasküler tutulumun uzun süreli tedavisinde benzer yararlı sonuçlar saptanmıştır. Sterilite, myelotoksisite, immünsupresyon, fırsatçı infeksiyonlar ve hepatotoksisite önemli yan etkileridir (10,78,81).

Siklosporin A: Özgün olarak T lenfosit aktivasyonu inhibisyonu (kalsinörin inhibisyonu, IL-1 ve 2 salınımının ve sentezinin bloku) yapar. Günümüzde özellikle; kolşisin, kortikosteroid ve azatioprin gibi konvansiyonel tedavilere dirençli, görmeyi tehdit eden inatçı oküler hastalıkta vakaların %70-80'inde etkili bir seçenektir. Siklosporin 2-5 mg/kg/gün dozunda göz ataklarının sayı ve şiddetini azaltır, görmeyi düzeltir. Etkisi son derece hızlı başlar. Tedavi süresi 3 ay-3 yıl kadardır. Ancak tedavi kesildiğinde hastalık sıklıkla tekrarlar (10,40,81,84). İlaç deri ve mukoza belirtilerinde de belirgin bir iyileşmeye yol açar. Ancak ciddi olabilen yan etkileri nedeniyle dikkatle kullanılması gereken bir ilaçtır. Kontrollü bir diğer çalışmada ilaç standart tedavi (kortikosteroidleri tek başına ya da azatioprin ile kombine) alan grupla karşılaştırıldığında oral aft, genital ülser, deri belirtileri, tromboflebit, eklem ve nörolojik belirtilerde daha etkili bulunmuştur (10,40,81,98).

Böbrek yetmezliği (%75), hepatotoksisite, hipertansiyon (%25), hiperglisemi, hirsütismus, gingival hiperplazi ve nörotoksisite (%20-30) ilacın temel yan etkileridir. Hipertansiyon ve böbrek yetmezliği uzun süre kullanımını etkileyen en önemli nedenlerdir. Santral sinir sistemi tutulumu olanlarda siklosporin kullanımından kaçınılmalıdır. Bu nedenle ilacın kan düzeyleri, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri 6 haftada bir takip edilmelidir. İlacın kesilmesiyle bu yan etkiler hızla geriler (10,40,78,81,84).

Takrolimus (FK506): Potent bir immünsupresifmakrolid olup, siklosporine benzer şekilde T-lenfositler üzerinden etki etmektedir. TNF- α ve GM-CSF üretimini inhibe etmektedir. Siklosporine dirençli veya siklosporinin yan etkileri nedeniyle kullanılmadığı üveit ataklarının ve bazı diğer sistemik semptomların baskılanmasında etkilidir. Pulmoner vaskülit ve pyoderma gangrenozumda da etkili bulunmuştur. Optimal doz 0.10-0.15 mg/kg/gün'dür. Renal yetmezlik gelişebilir. Gastro İntestinal Sistem ve nörolojik semptomlar, hiperglisemi, hipomagnezemi ve hiperkalemi gibi yan etkiler gözlenebilir. Bu nedenle bu hastaların kan basıncı, renal

fonksiyon testleri ve biyokimya takibi yapılmalıdır. Ancak bu yan etkiler dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesiyle düzelir (10,40,81).

Metotreksat: Nörolojik tutulumun yanı sıra şiddetli deri ve mukoza belirtilerinde haftalık 7.5-20 mg dozlarda kullanılır. 4 hafta ve daha uzun süreli kullanımda Nörobeçet, şiddetli mukokutanöz tutulum ve anterior üveitte yararlı bulunmuştur (10,40,81,99). Hamilelik ve laktasyonda kullanımı önerilmez. Ciddi kemik iliği depresyonu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, akut enfeksiyonlar, gastro intestinal ülserler, böbrek yetmezliği vb. önemli yan etkileridir (10,78).

Klorambusil: Geç etkili alkileyici bir ajan olup, çapraz reaksiyonla DNA replikasyonunu bozar. B ve T-hücre fonksiyonlarını azaltarak etki gösterir. Özellikle posterior üveit, retinal vaskülit ve aktif santral sinir sistemi tutulumu tedavisinde kullanılmaktadır. Genel olarak 0.1-0.2 mg/kg/gün dozunda kullanıldığında, total 5-12 mg/gün dozuna ulaşıldığında %70-80 oranında başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Tedavi sırasında mukokutanöz ve artiküler semptomlarda düzelme izlenmektedir. Ortalama remisyon süresi 6 aydır ve tedaviye 2 yıl kadar devam edilmesi önerilmektedir. Siklofosamid tedavisine göre toksik etkilerin daha yavaş gelişmesi nedeni ile uzun yıllar tedavide tercih edilmiştir. Ancak kemik iliği depresyonu, sterilite ve sekonder maligniteler başta olmak üzere çok ciddi yan etkileri göz önüne alınacak olursa, tedaviden önce yarar zarar oranı çok iyi belirlendikten sonra kullanılması gerekmektedir (10,80).

Siklofosamid: Hızlı etkili alkileyici ajan olup, klorambusile benzer şekilde etki gösterir. Özellikle göz tutulumu ve hastalığın en şiddetli formları olan büyük damar tutulumu ve nörolojik tutulumda kullanılmaktadır (10,100). Klorambusilden daha hızlı etkili ve daha toksiktir. Santral sinir sistemi vaskülitinde en etkili ilaç olduğu görüşü yaygındır (80). Kortikosteroidlere ve levamizole dirençli BH'nda 2-3 mg/kg/gün dozunda etkili bulunmuştur. Yüksek doz pulse olarak 750-1000 mg dozlarda aylık intravenöz kullanımı iyi tolere edilmekte ve şiddetli posterior üveit veya nörolojik tutulumda önemli iyileşme sağlamaktadır. Myelosupresyon, pulmoner fibrozis, böbrek toksisitesi, hemorajik sistit, infertilite, malign hastalık gelişimi ve alopesi önemli yan etkileridir (78,81).

İnterferon- α : Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak antiviral ve immünomodülatör etkileri ile BH'nda konvansiyonel tedavilere dirençli mukokutanöz, oküler ve artiküler tutulumda etkili bir ilaçtır. İlaç haftada 3 kez, 3-18 milyon ünite arasında değişen dozlarda ve farklı sürelerle kullanılmaktadır (10,40,78,84). Önerilen tedavi dozu haftada 3 kez 9 milyon ünite olup, 3 ay sonra doz azaltılarak haftada 3 kez 3 milyon ünite uygulanması şeklindedir. Bununla birlikte tedavinin kesilmesiyle nöksler sık görülmektedir (101). İnterferon oral aft ağrı şikayetinde, genital ülser ve papulopüstüler lezyonların sıklığında belirgin bir azalma yapmaktadır. Ayrıca eritema nodosum ve tromboflebite de yararlı bulunmuştur (35). Diğer tedavilere dirençli ve görmeyi tehdit eden göz tutulumlu hastalarda da etkili olduğu saptanmıştır (102,103). Oküler tutulumda interferon- α 2a tedavisi, interferon- α 2b tedavisinden daha etkili (sırasıyla %67 ve %8) bulunmuştur (10,84).

İnterferon kullanımında yan etki olarak hastaların çoğunluğunda grip benzeri semptomlar (ates, üşüme, baş ağrısı, myalji vb.) gözlenir. Bu yan etki tedaviyi takip eden birkaç saat içerisinde ortaya çıkar ve bir günden daha az sürer. Bulantı, kusma, iştahsızlık, diyare, kilo kaybı, lökopeni, alopesi, depresyon ve psikoz gibi psikiyatrik değişiklikler ve karaciğer enzimlerinde geçici yükselme daha az sıklıkla ortaya çıkan diğer yan etkilerdir (40,78,84).

Tümör Nekrozis Faktör (TNF)- α antagonistleri: TNF- α hastalığın patogeneğinde suçlanan, monosit ve lenfositlerce üretilen önemli bir inflamasyon sitokininidir. İmmün yanıtın gelişiminde ve düzenlenmesinde önemli bir görev üstlenen TNF- α özellikle hastalığın aktif döneminde artmıştır. TNF- α etkisini antagonize eden ilaçlardan özellikle infliksimab, etanersept ve adalimumab son yıllarda giderek artan sıklıkla kullanılmaktadır (84,104).

İnfliksimab nötralizan bir antikor olup, membrana bağımlı ve solübl TNF- α 'ya yüksek bir seçicilikle bağlanarak etkisini engellemektedir. Çok sayıda çalışma ile geleneksel tedavileri tolere edemeyen veya refrakter, göz, gastrointestinal, eklem tutulumları olan, serebral vaskülit, deri ve mukoza belirtilerinde etkili olduğu gösterilmiştir (105–109). Ayrıca infliksimabın etkisinin çok hızlı başlaması nedeniyle bir defalık infüzyonu (5 mg/kg) görmeyi tehdit eden, bilateral posterior

göz inflamasyonunda ilk seçenek olarak kullanılabilir. Göz yakınmalarının siklosporin ve/veya azatioprin ile kontrol edilemediği olgularda, infliksimabın 6-8 haftada bir kez olmak üzere 5 mg/kg'lık dozları yeni ataklar saptanmadığı sürece 2 yıl kullanılabilir (10,15,78).

Etanersept TNF- α p75 reseptörü ve insan IgG1'in Fc kısmının dimerik bir füzyon proteindir. Yapılan birkaç çalışmada toplam 3 ay süreyle haftada 2 kez 25 mg subkutan etanerseptin kullanımının oral aft, eritema nodozum, papulopüstüler lezyonlar ve artrit ataklarının sayısını azalttığı gösterilmiştir. Tedavi sonrası takipte hastaların bir bölümünde yeni ataklar saptanmıştır (15,84,110).

TNF- α antagonistleri randomize ve kontrollü çalışmalar yapılanaya kadar şiddetli olgularda ve dikkatle kullanılmalıdır. Yılda iki veya daha fazla posterior üveit, kronik kistoid maküler ödem veya aktif nörolojik tutulumlu hastalar ve/veya intestinal inflamasyonu veya yaşam kalitesini belirgin derecede sınırlayan eklem, deri ve mukoza belirtileri olan hastalar bu ilaçlar için adaydır. Mevcut veriler infliksimabın etanerseptten daha etkili olduğunu göstermektedir. Adalimumab ile deneyim ise henüz sınırlıdır (111).

TNF- α antagonistleri genel olarak hastalığın hemen hemen tüm semptomlarını hızlı ve etkili bir şekilde baskılamaktadır. Ayrıca aynı anda kullanılan immüsupresiflerin dozunun azaltılmasına da yardımcı olabilmektedirler. Bu nedenle bu grup ilaçlar tedaviye dirençli olgularda yeni ve etkili bir seçenek olarak değerlendirilmelidirler. Bununla birlikte TNF- α antagonistlerinin uzun dönemdeki etkileri henüz bilinmemektedir. Yine ideal doz, sıklık ve süre belirlenmemiştir. Bu ilaçlar kullanıldığı sürece etkilidir, tedavi kesildiğinde yeni ataklar gözlenmektedir. Diğer önemli bir sorun ise TNF- α antagonistlerinin son derece pahalı olmasıdır (40,78).

Enfeksiyon (sinüzit, farenjit, bronşit ve üriner sistem infeksiyonları, tüberkülozun yeniden aktifleşmesi), otoimmün reaksiyonlar (lupus benzeri sendrom vb.), lenfoproliferatif hastalıklar, gecikmiş hipersensitivite reaksiyonları, nörolojik, kardiyak ve gastrointestinal semptomlar önemli yan etkileridir (15,78).

2.1.12.3.Diğer tedaviler

Pentoksifilin çeşitli inflamatuvar sitokinlerin özellikle TNF- α üretimini azaltan bir ilaç olup; orogenital ülserlerin sıklığında ve şiddetinde azalma yaptığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kolşisin ve pentoksifilin kombinasyonu orogenital ülserlerde sinerjistik etki gösterir ve günde 3 kez 400 mg oral olarak kullanılabilir.(15,84).Ayrıca intravenöz gamaglobulin, granülosit-monosit adsorbsiyon aferezis, asetozolamid (10,37), anti-CD52 monoklonal antikor campath-1H, mycophenolate mofetil, sülfasalazin, penisilin, minosiklin, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, antikoagülan ve fibrinolitikler, vitamin ve mineral desteği (40,80,81), çinko sülfat, ethylestrenol, phenformin, streptokinaz, stanazolol, klorokin, hidrosikolorokin, oral sabin polio aşısı, asiklovir (81,112), famotidin (113), daclizumab (15), azitromisin (114), eritromisin (115), anakinra (116) gibi ilaçların kullanımı ve etkinliği ile ilgili çeşitli çalışmalar vardır.

2.1.12.4.Cerrahi Tedavi

Behçet hastalığı'nda cerrahi girişim en çok gastrointestinal sistem perforasyonu, persistan kanama, enterokutanöz fistül oluşumu, spontan arteryel anevrizma, büyük çaplı damarlarda trombotik obstrüksiyon, göz tutulumu veya kardiyak tutulum gibi ciddi durumlarda gerekmektedir. Cerrahi tedavi için en uygun zamana karar vermek önemlidir. Paterji reaksiyonuyla ilişkili olarak operasyon bölgesinde gecikmiş yara iyileşmesi veya inflamasyon gelişebilir. Bu nedenle hastalarda cerrahi sonrası iyi bir takip ve bakım olmalıdır. Behçet hastaları cerrahi girişim için kötü adaylardır. Bunu nedenleri ise yaygın vaskülit nedeniyle damarların çok fragil olması, damarda sağlam distal ve proksimal uç bulunmaması, sütür hattında psödoanevrizmalar gelişebilmesi, by-pass için uygun otojen venin bulunmaması ve by-pass sonrası trombozun sık gelişmesidir (80,81).

Basamaklandırılmış tedavi yaklaşımı

Deri ve mukoza tutulumunda:

Oral aft, genital ülser ve/veya eritema nodozumda özellikle kadın hastalarda kolşisin ilk tercih olmalıdır. Bu seçenek etkisizse veya erkek hasta ise kolşisin, benzatin penisilin (veya minosiklin) ile birlikte kullanılabilir. Akut ataklar sırasında kısa süreli kortikosteroidler'ler kullanılabilir. Bu durumda kolşisin gibi bir ilaçla

birlikte kullanmak daha yararlı olabilir. Dapson ve talidomid deri ve mukoza belirtilerinde etkili diğer ilaçlardır. Şiddetli veya yukardaki tedavilere yanıtız durumlarda immüsupresifler (azathiopürin, siklosporin vb.) ve biyolojik ajanlar (interferon vb.) kullanılabilir.

Eklem tutulumunda:

Kolşisin, anti-inflamatuar ilaçlar ve sulfasalazin kullanılabilir ilk seçeneklerdir. Düşük doz kortikosteroid ve azathiopürin bir sonraki aşamada kullanılacak etkili ilaçlardır. İntra-artiküler steroid enjeksiyonu şiddetli monoartritte etkilidir. Biyolojik ajanlardan interferon ve TNF- α antagonistleri tüm bu tedavilere dirençli, şiddetli olgularda kullanılması gereken alternatiflerdir.

Göz tutulumunda:

Topikal olarak uygulanan kortikosteroidli'li göz damlaları, midriyatik ve sikloplejik ajanlar anterior üveiti kontrol etmek için kullanılabilir. Oküler atakları önlemede ilk seçenek yüksek etkinlik ve düşük toksisite nedeni ile kolşisin olmalıdır. Yanıtız olgularda, posterior üveit, panüveit ve/veya retinal vaskülitli olgularda immüsupresifler başlanmalıdır. Bu amaçla siklosporin (2-5 mg/kg/gün), takrolimus (0,05-0,20 mg/kg/gün) veya Azathiopürin (AZT) kullanılabilir. Bazı dirençli olgularda siklosporin ve AZT'nin birlikte kullanımı gerekebilir. Seçilmiş olgularda TNF- α antagonistleri, özellikle infliximab kullanılabilir. İnterferon dirençli olgularda diğer önemli bir alternatiftir. Ayrıca sistemik kortikosteroidler'ler posterior üveit, panüveit ve retinal vaskülitin akut ataklarında tedaviye eklenir. İntravenöz immunglobulin, plazmaferez ve granülositoferez küçük hasta gruplarında çalışılmıştır ve veriler oldukça sınırlıdır.

GİS tutulumunda:

Nadir görülen bu tutulumda temel seçenekler sülfasalazin (2-4 gr/gün) ve KS'lerdir. TNF- α antagonistleri yeni bir alternatif gibi görünmektedir.

Nörolojik tutulumda:

Kortikosteroid (100mg/gün veya pulse 1gr/gün, birbirini takip eden 3 gün) ve Siklofosfamid (2-3mg/kg/gün veya pulse 750-1000mg/m²/ay), bazen Azathiopürin, Klorambusil veya Methotrexate ile birlikte hastalığı kontrol etmek için kullanılmaktadır. Aseptik akut menenjit veya meningoensefalit hastalığın erken fazında steroid tedavisine iyi cevap verir. Bu alanda diğer etkili tedavilerle birlikte kullanılabilen TNF- α antagonistleri ilerisi için yeni bir umut olarak değerlendirilmektedir.

Damar tutulumunda:

Tromboflebit en sık görülen tutulum şekli olup tedavisinde temel seçenekler ise kortikosteroidler ve/veya azathiopürin gibi sistemik immünsüpresiflerdir. Aspirin gibi antiplateletler sık olarak tedaviye eklenir. Ancak antikoagülanlar genelde tercih edilmez. Büyük arterlerin tutulumunda kortikosteroidler ve sitotoksik ajanlar kombine edilerek verilir.

Antikoagülanlar ve antiplatelet ajanlar kısa süreli ve orta doz kortikosteroidler'lerle birlikte büyük damarlardaki arterite eşlik eden tromboz için kullanılabilir. Antikoagülanlar (heparin ve warfarin) pulmoner arter tutulumu olanlarda hemoptizi riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Oral (2mg/kg/gün) ya da İV (1gr/ay) siklofosfamid kortikosteroidlerle (1mg/kg/gün) birlikte verilebilir. Yine yüksek doz pulse KS tedavisi pulse siklofosfamid ile birlikte hemoptizisi olan olgularda kullanılabilir. Tedavilere yanıtız büyük damar tutulumlarında cerrahi düşünülebilir (15,16,40,57,78,117).

2.1.13.Prognoz

Behçet hastalığı'nın klinik seyri oldukça değişkendir. Nüksler ve remisyonlarla karakterizedir. Ne nükslerin, ne de remisyonların süresi önceden kestirilemez. Akdeniz ülkeleri ve Doğu ülkelerinde daha şiddetli seyreder (40). Genellikle mukokutanöz lezyonlar ve artrit semptomları ilk ortaya çıkan bulgulardır. Nörolojik ve oküler tutulum hastalığın başlangıcından aylar veya yıllar sonra ortaya

çıkma eğilimi gösterir ve kötü prognozu gösterir. Benzer şekilde büyük damarların trombozu ve GİS perforasyonu da kötü prognostik belirtilerdir. Kompleks aftoz lezyonlu hastalarda BH gelişebileceği için sistemik şikâyetlerin araştırılması ve yakından izlenmeleri gereklidir. Mortalite vital organ tutulumu olmadıkça genellikle düşüktür. Ciddi oral ve genital ülserasyonlar hastaların hayatını güçleştirici bir faktör olabilir. Oftalmik tutulum önde gelen morbidite nedenidir ve körlüğe yol açabilir. Körlük posterior üveitin erken ve agresif tedavisiyle sıklıkla önlenir. Kötü prognostik faktörler; HLA-B51 pozitifliği, erkek cinsiyet ve erken sistemik tutulumdur. Çocukluk çağında başlaması kötü prognoz için bir belirteç değildir. Ancak genç erkeklerde mortalite ve morbidite yüksektir (4,10,16). Bunun nedeni östrojenin hem vasküler endotelin, hem de nötrofillerin proinflamatuvar fonksiyonlarını baskılamasıdır (18). Yaş ilerledikçe remisyonlar uzar ve nüksün şiddeti de azalır. Türkiye’de yapılan bir çalışmada 5 yıllık mortalite oranı %9.8 bulunmuştur. Behçet hastalığı’nda majör mortalite nedenleri olarak; büyük damar tutulumu (%41), SSS tutulumu (%12), kalp tutulumu (%12), renal hastalık (%10), neoplaziler ve bilinmeyen diğer nedenler saptanmıştır (43).

2.2. C-REAKTİF PROTEİN

2.2.1. CRP ile İlgili Önbilgi

CRP ile ilgili bilgiler 1930 yıllarına dayanmaktadır. 1930 yılında Tillet ve Francis adlı iki araştırmacının *Streptococcus pneumoniae*’nin C polisakkaridine bağlanarak agglutinasyon yapan bir “etmen” saptadıkları ve buna C-Reaktif protein (CRP) adını verdikleri bildirilmektedir (118,119). Öncelikle yalnızca pnömokok infeksiyonu olanlarda bulunduğu düşünülen bu etmenin titresinin hastanede bulunuş sırasında en yüksek düzeyde saptanırken iyileşmeyle düştüğü gözlenmiştir. Daha sonraları bu etmenin pnömokok infeksiyonuna özgül olmadığı ve subakut bakteriyel endokardit, akut romatizmal ateş ve stafilokokal osteomyelitte yüksek; buna karşın su çiçeği, kızamık, tüberküloz gibi durumlarda düşük olduğu bulunmuştur (118). İzleyen çalışmalar CRP’nin vücutta inflamatuvar olaylara karşı oluşan bir “akut faz proteini” olduğunu ortaya koymuştur. Diğer akut faz proteinleri gibi CRP de kanda

normalde eser miktarda bulunmakta, infeksiyon ve inflamasyon durumunda düzeyi hızla ve dramatik olarak artmaktadır (119).

2.2.2. CRP'nin Biyokimyasal Yapısı ve Fizyolojik Rolü

CRP; karaciğerden sentezlenen, birbirine özdeş ve nonkovalan bağla bağlanmış beş alt birimden oluşan, 11.800 dalton ağırlığında bir proteindir (118). İnsan CRP'sinin alt birimi 206 aminoasitten oluşan bir yapıdır. İnfeksiyon ve inflamasyonda CRP üretimi IL-6, IL-1 ve TNF- α gibi birtakım sitokinlerce uyarılır (118,119). CRP'nin vücutta etkisini gösterebilmesi için kalsiyum iyonuna ihtiyaç duyduğu söylenmektedir (120,121).

Buna göre CRP'nin vücuttaki ligand işlevleri kalsiyum bağımlı, kalsiyum bağımsız ve hücrel etkileşimler olarak sınıflanabilir. C-polisakkaridi kalsiyum bağımlı bağlanmayla fosforil kolin ve kompleman C1q faktörüne bağlanırken, kalsiyum bağımsız bağlanma ile fibronektinle histon proteinlerine, hücrel etkileşimle de nötrofiller, monositler, makrofajlar, lenfositler ve *S. pneumoniae* bağlanır (118).

CRP'nin bir diğer fizyolojik rolü; makrofaj uyarımıyla tümör inhibe edici aktivite göstermesidir. Bu işlevleriyle CRP, kompleman aktivasyonu ve fagositik hücre fonksiyonlarının düzenlenmesini sağlar. Bu aktivitenin invivo etkinliği tam olarak bilinmese de invitro çalışmalarda hasarlı hücrelerde opsonizasyon sağlamaktadır (118,119).

2.2.3. Akut Faz Proteini Olarak CRP

Akut faz tepkimesi bakteriler, virüsler, mantarlar, parazitler, toksinler, enzimler, kimyasallar, ısı, radyasyon gibi birçok etkene bağlı olarak oluşan nonspesifik bir yanıttır. Bu yanıtı IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler başlatır. Karaciğerde normal bir akut faz tepkimesi olması için besin maddeleri ve hormonlar belli bir düzeyde olmalıdır (118).

Bu koşullarda oluşan başlıca akut faz proteinleri α_1 asit glikoprotein, haptoglobulin, seruloplazmin, α_1 antitripsin gibi maddelerdir. CRP akut faz proteinleri içinde en hızlı yükselen ve 48-72 saatte maksimuma ulaşan yapıdır.

İnflamatuvar uyaranları izleyen sekiz saat içinde CRP hepatositler içinde gösterilir (118). Özellikle miyokard infarktüsü, travma, infeksiyon, ameliyat ya da malignite gibi durumlarda CRP artışı normalin 2000 katına kadar çıkmaktadır. Bu artış organik hastalıkların taranması ve bakteriyel infeksiyonların tanınmasında yardımcı olmaktadır.

CRP'nin infeksiyona özgü olmayan bir gösterge olmasına karşın bakteriyel infeksiyonlarda en yüksek seviyeye ulaşması, kronik inflamatuvar olayların akut alevlenmelerinde yükselmesi geniş kullanım alanı sağlamaktadır. İnflamasyon ve doku hasarının çözünmesini izleyerek CRP düzeylerinin hızla düşmesi bakteriyel infeksiyonlarda CRP'nin sağaltıma yanıtını değerlendirmede kullanımını da gündeme getirmiştir (119).

CRP düzeyinin ölçümü için 1970'li yıllara dek kalitatif ve kantitatif yöntemler kullanılmıştır. Daha sonra laser nefelometre, rate nefelometre, turbidimetre gibi yöntemlerle doğru ve hızlı ölçüm yapılmaya başlanmıştır. Nefelometrik yöntemler hasta serumuyla reaksiyon veren anti-CRP molekülünün ölçümüne dayanmaktadır. 30 dakika içinde ve 0.04 mg/lt duyarlılıkla CRP düzeyini saptamaktadır (122).

Normal insan serumunda CRP konsantrasyonu 1 mg/dl altındadır. Hafif inflamasyon ve viral infeksiyonlarda CRP düzeyi 1-4 mg/dl aktif inflamasyon ve bakteriyel infeksiyonlarda 4-20 mg/dl'ye yükselmektedir. 20 mg/dl üstündeki değerlere yanık ve ciddi bakteriyel infeksiyonlarda rastlanır (123,124). CRP düzeyi değerlendirilirken hastanın metabolik ve hormonal durumu ve hastalığın düzeyi gözönüne alınmalıdır (118).

CRP düzeyinin ölçümü bakteriyel infeksiyonların saptanmasının önem taşıdığı yenidoğan dönemi, nötroopenik hastalar, kemik iliği transplantasyonu ve sepsiste özellikle önemlidir. Bu gibi durumlarda hem klinik çok belirgin değildir, hem de tanıya yardımcı olacak laboratuvar testi sayısı sınırlıdır. CRP'nin neonatal sepsiste hastalığın erken tanısı, prognozu ve antibiyotik sağaltımının başarısını izlemde en iyi test olduğunu gösteren çalışmalar yanında, özellikle erken tanıda yeterli olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (119–125).

Nötropenik hastalarda CRP, infeksiyon olmaksızın ateşle birlikte yükselebilirse de, infeksiyon varlığında erken dönemde aşırı yükselme görülmektedir. Günlük CRP ölçümünün infeksiyon tanısı için en etkili yol olduğu düşünülmektedir (118).

CRP'nin kullanımını sınırlayan başlıca dezavantajı infeksiyona özgül olmaması, infeksiyöz dışı nedenlerle de yükselebilmesidir (125–127).

2.3.D VİTAMİNİ

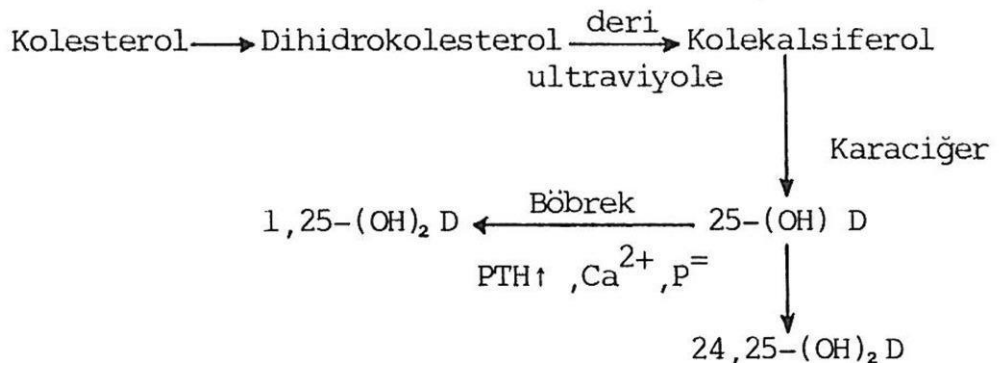
2.3.1.D Vitamini Metabolizması

D vitamini tabiatta D₂, D₃ ve D₄ şekillerinde bulunur. Vitamin D₃ (kolekalsiferol) hayvansal kaynaklı, vitamin D₂ (ergokalsiferol) bitkisel kaynaklıdır. Vitamin D₄ ise 7-dehidroergokalsiferol diye bilinir, fakat aktif değildir (128–131).

Kolesterol, karaciğerde 7-dehidrokolesterole çevrildikten sonra periferik kana geçerek, derinin malpighi tabakasında 290-320 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınları ile vitamin D₃ 'e dönüşür (128,132–134). Ağızdan alınan vitamin D₂ veya vitamin D₃ genellikle ileumdan ve jejunumdan safra tuzları ve lümen içindeki lipidlerle, lenfatik kanallara emilerek kana geçer ve 50.000- 60.000 molekül ağırlığındaki vitamin D bağlayan protein aracılığı ile karaciğere taşınır (128,131,135). Karaciğerde metabolize ve katabolize olur. Kolekalsiferolün fazlası bu organda depo edildiği gibi, yağ ve kas dokularında da depolanmaktadır. Karaciğerde D vitamininin bir kısmı hepatosit mikrozomlarında oksijen, primidin nükleotitleri ve Mg²⁺ varlığında 25-hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksikolekalsiferole (25-HCC) dönüşür (128,132,134). 25-HCC, D vitamininin dolaşımda bulunan en büyük kısmını teşkil eder. Serum değeri mevsimlere göre değişir (136). Yaz aylarında serum değeri yükselir. Karaciğerde bulunan 25- HCC' ün bir kısmı glukronize olup enterohepatik dolaşıma katılır (128,130,131). Dolaşımdaki 25-HCC, böbreklerin proksimal tubulilerinde 25-hidroksikolekalsiferol-1-hidroksilaz enzimi aracılığı ile D vitamini metabolitlerinin en aktif formu olan 1,25(OH)₂D' ye döner (128,130–133).

Proksimal tubuli hücrelerinde 1,25-(OH)₂ D'nin yapımı PTH'un etkisi ile olur. PTH'un tubuli hücre reseptörlerine tutunması ile hücre zarındaki adenil siklaz enzimi aktive olmakta ve buna bağlı olarak hücre içinde cAMP (Cyclic adenosine monophosphate) artmaktadır. cAMP ise özel bir protein kinazı aktive ederek 1-alfa-hidroksilaz enzimi aktivitesini arttırmakta ve 1,25-(OH)₂ D oluşmasını hızlandırmaktadır. Mg²⁺, 1-alfa-hidroksilaz enziminin aktivitesini artırır. Düşük Ca²⁺ ve P konsantrasyonlarında 1,25-(OH)₂ D sentezi artarken, serumda P 8 mg/dl üzerine çıkınca (kronik böbrek yetmezliğinde olduğu gibi) 1,25-(OH)₂D sentezi durmakta ve 24,25-(OH)₂D'nin yapımı artmaktadır. Böbrekteki 1-alfa-hidroksilaz aktivitesi engellenince 25-hidroksikolekalsiferol, 25-hidroksikolekalsiferol-24-hidroksilaz enzimi ile 24,25-(OH)₂D ve 25-hidroksikolekalsiferol-26-hidroksilaz enzimi ile 25,26-(OH)₂D'ye dönüşür (128,131,134). Ayrıca sentetik olarak elde edilen 5,6 trans-25-hidroksikolekalsiferol ve 1-alfa-hidroksi-kolekalsiferol de D vitamininin diğer metabolitleridir. Bunlardan 24,25-(OH)₂ D'nin bağırsaktan Ca²⁺ emilimi üzerine hafif etkisi vardır. Kemikte kalsiyum-fosfat-apatit kristallerini osteoid dokuda çöktürerek kan kalsiyumunu düşürür (128,130,134). (Şekil 1). Bununla birlikte fizyolojik etkileri tam bilinmemektedir.

1,25-(OH)₂D böbreklerden başka kemikte, plasentada ve granülomatöz dokularda da oluşmaktadır (128).



Şekil 1 Vitamin D Metabolitlerinin Vücutta Oluşumu

2.3.2.D Vitamininin Etkileri Ve Etki Mekanizmaları

Her ne kadar vitamin denmekteyse de, 7-dihidroksikolesterolden deride ultraviyole ışını ile sentez edilmesi, kofaktör olmaması, reseptörlerine bağlanarak etki göstermesi D vitamininin etkilerinin hormonların etkisine benzer tarzda olduğunu göstermektedir. Ayrıca hücrelerde messenger Ribo Nükleik Asit'i arttırdığı da bilinmektedir (128,137). Reseptörleri, bağırsak mukoza epitelinde, kemiklerde (osteoblastlarda), böbreklerde, paratiroid bezlerinde, pankreasta, uterusu, deride, hipofizde, lökositlerde, kemik iliğinde (makrofaj, monosit, megakaryosit) ve meme dokusu duktus epitelinde tespit edilmiştir (128,137).

1,25-(OH)₂D 'nin esas fonksiyonlarından birisi bağırsaktan, özellikle duodenumdan Ca²⁺ emilimini arttırmaktır. Bunu CaBP (Kalsiyum Bağlayan Protein)'i arttırarak pasif difüzyonla ve bağırsak mukoza epiteli fırçası kenarında kalsiyuma bağlı ATPaz'ın (Ca-ATPaz) aktivitesini arttırarak aktif absorpsiyonla yapar. Aktif Ca²⁺ absorpsiyonu için gerekli enerji heksozların oksidatif fosfor ilizasyonundan elde edilir (128,138–142). D vitamini bağırsaktan Mg²⁺ emilimi üzerine de etkilidir (139,143–145). Mg²⁺ D vitamininin metabolizmasında ve etkisinde önemli bir faktördür. Mg²⁺, karaciğer ve böbrekteki hidroksilasyonlara etki ederek D vitamini metabolizmasında rol alır (146).

D vitamini bağırsak mukozasında olduğu gibi böbrekler ve mitokondrilerde Ca²⁺, P ile beraber Mg²⁺ transportunu etkiler ve membran permeabilitesini değiştirir (145,144,147). Bunların sonucunda D vitamini:

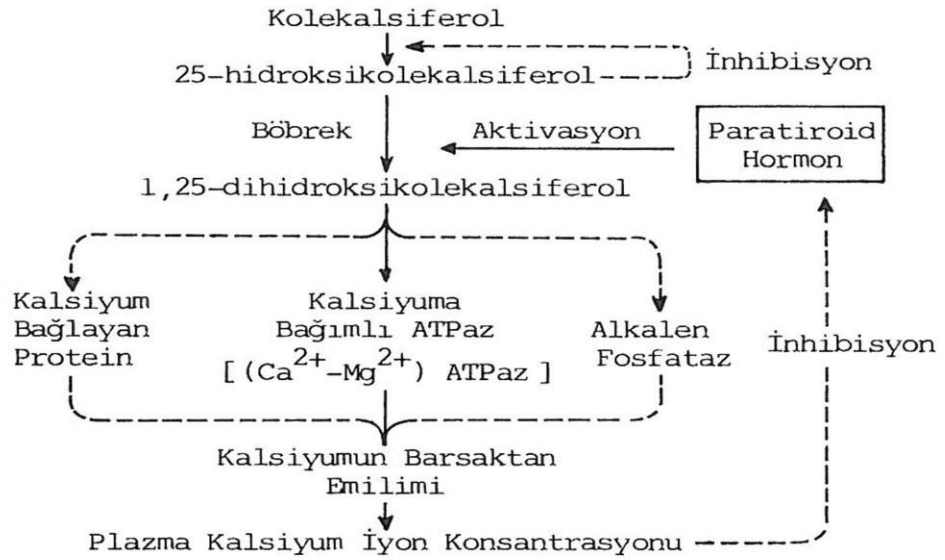
- Bağırsaktan Mg²⁺, Ca²⁺, P emilimini arttırır.
- Böbreklerden Ca²⁺, P atılımını azaltır

Kemikten Ca²⁺ rezorpsiyonu yapar, bu etkisini PTH üzerinden gösterir (145,148) (Şekil 2).

Kısaca, ekstrasellüler mineral metabolizmasının kontrolü, organ oteregülasyonu ve hormonal kontrole bağlıdır. En Önemli hormonlar; PTH, CT ve 1,25-(OH)₂D'dir. İyonlar ise Ca²⁺, P, Pirofosfat, H⁺ ve Mg²⁺'dur (144,143).

Ca^{2+} , inorganik P seviyesindeki düşme ve PTH seviyesindeki yükselme 1,25-(OH)₂D yapımını artırır (143).

Diğer taraftan büyüme, gebelik ve laktasyonda 1-alfa-hidroksilaz aktivitesi artarak 1,25-(OH)₂D yapımı hızlanır (128,136).



Şekil 2 Vitamin D₃'ten 1,25-dihidroksikolekalsiferol Oluşumu ve Vitamin D'nin Plazma Kalsiyum Kontrolündeki Rolü

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya 01.01.2015 ile 31.12.2016 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Romatoloji polikliniklerine başvuran ve Uluslararası Çalışma Grubu Kriterlerine göre Behçet Hastalığı tanısı ile takip edilen hastalar ile herhangi bir kronik sistemik hastalığı olmayan (kontrol grubu) sağlıklı bireyler alınmıştır. Çalışmamıza alınan Behçet tanılı hasta grubu ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuna ait veriler hastanemizin arşivinden hasta dosyalarının retrospektif taranmasından elde edilmiştir. Çalışmamıza aldığımız 64 Behçet Hastalığı tanılı hasta İç Hastalıkları ve Romatoloji polikliniğine kontrol amaçlı başvuran toplam 100 Behçet Hastalığı tanılı hasta arasından, kontrol grubundaki 50 sağlıklı birey ise İç hastalıkları polikliniğine genel muayene amaçlı başvuran toplam 200 birey arasından seçilmiştir

Ek bir romatolojik ve sistemik hastalığı olanlar, mevcut hastalığının dışında başka bir sisteme ait aktif enfeksiyonları olanlar, son 6 ay içerisinde D vitamini kullanım öyküsü olanlar çalışmada dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubunu oluşturan bireyler ise akut veya kronik bir hastalığı bulunmayıp son 6 ay içerisinde D vitamini kullanmayan sağlıklı bireyler arasından seçilmiştir. Hasta grubu 64 kişi, kontrol grubu ise 50 kişi olmak üzere çalışmaya 114 hasta dahil edilmiştir.

Hasta ve sağlıklı bireylerden jelli, düz biyokimya tüplerine alınan serum örnekleri yardımıyla 25-OH Vitamin D₃ düzeyleri Beckman-Coulter DXL 800 otoanalizator cihazının Beckman-Coulter DXL 800 kiti aracılığıyla kemoimmünoassey yöntemi ile ölçülürken, CRP düzeyleri ise Beckman-Coulter İmmage-800 nefelometrik analizator cihazının Beckman-Coulter İmmage-800 kiti aracılığıyla nefelometrik yöntem ile ölçülmüştür. Kliniğimizde kabul edilen, Beckman-Coulter İmmage-800 reaktifinin CRP düzeyi referans aralığı 0 - 0,8mg/dl iken Beckman-Coulter DXL 800 reaktifinin 25-OH Vitamin D₃ referans aralığı 10-80 ng/ml düzeyleri arasındadır.

Hastalık aktivite kriteri olarak kullanılmamasına rağmen Behçet hastalarının poliklinik kontrollerinde rutin olarak bakılıp inflamasyon belirteci olarak kullanılan, Behçet hastalığının aktivasyonunda yol gösterici olarak kabul edilen CRP göz önüne alındığında, CRP düzeyi 0 - 0,8 mg/dl arasında olan hastalar aktif inflamasyon açısından negatif, CRP > 0,8 mg/dl olan değerler ise aktif inflamasyon açısından pozitif olarak kabul edildi.

Daha sonra elde edilen veriler SPSS 24.0 programına girilerek hasta ve sağlıklı bireylerin o dönem bakılmış olan CRP ve 25-OH vitamin D düzeyleri arasındaki korelasyon incelenmiş ve literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırılmıştır.

3.1. İstatistiksel Analiz

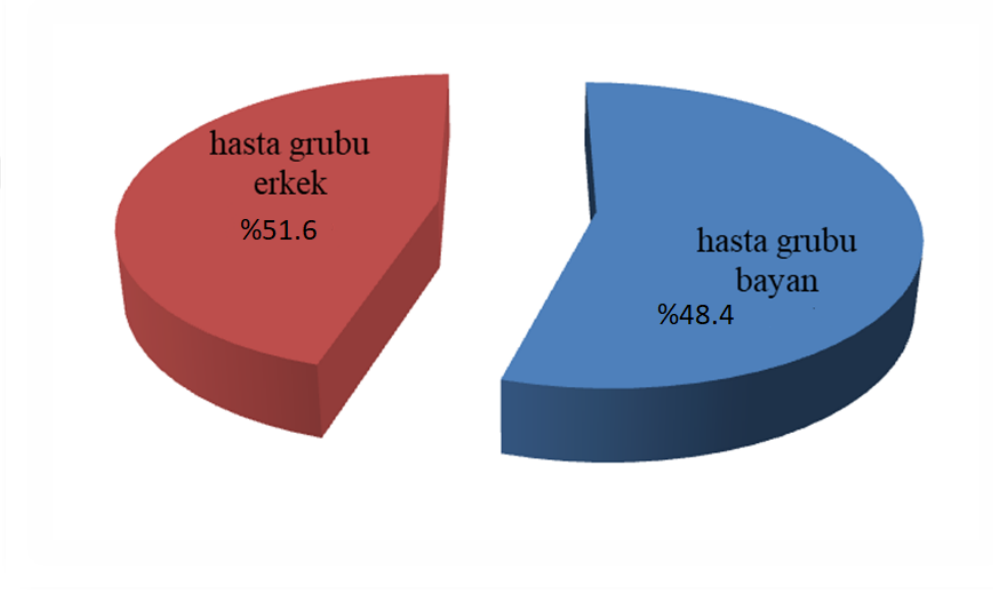
Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 24.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı verilerde ortanca (minimum-maksimum) ve ortanca \pm standart deviasyon (SD) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen numerik değişkenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nominal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi uygulandı. Ölçümlerin birbirleri arasındaki etkileşimini incelemek için uygunluk durumlarına göre Pearson ve Spearman Korelasyon katsayıları ve ilgili p değerleri elde edildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

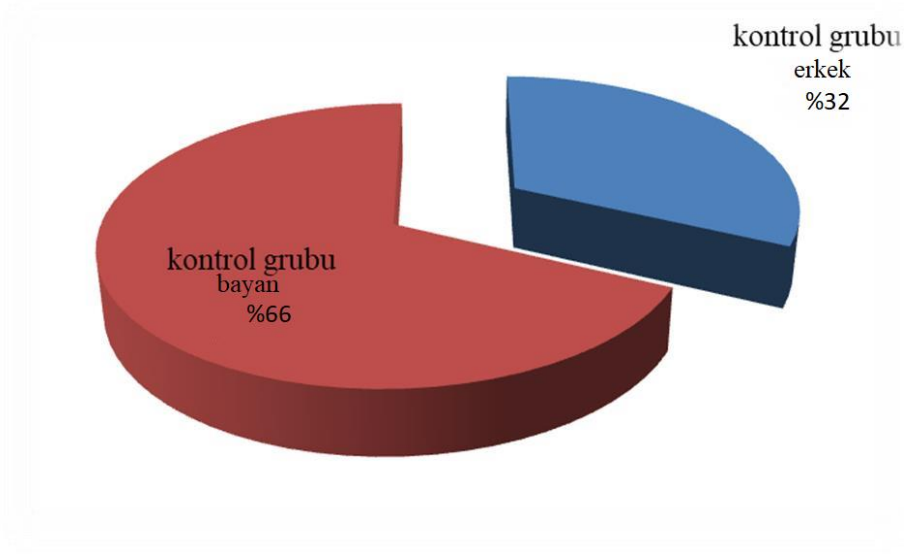
Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Romatoloji polikliniklerinde takip ve tedavi edilen 64 hasta ve 50 kontrol grubu olmak üzere toplam 114 hastada üzerinde yapılan araştırmalar sonucu aşağıdaki bulgulara ulaşılmıştır:

Çalışma Behçet Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplamda iki grup olup, hasta grubunda 31 bayan (% 48,4) ve 33 erkek (% 51,6), kontrol grubunda ise 33 bayan (%66) ve 17 erkek (%34) yer almaktadır.

Şekil 3 Hasta grubu cinsiyet dağılımı



Şekil 4 Kontrol grubu cinsiyet dağılımı



Tablo 1 Behçet Hastalığı ve Sağlıklı Kontroller Arasında Cinsiyet Açısından Karşılaştırma

		Behçet Hastalığı Grubu (n= 64)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n= 50)	P
Cinsiyet	Kadın	31 (% 48,4)	33 (%66)	0,061
	Erkek	33 (% 51,6)	17 (%34)	

Gruplar arası karşılaştırma Ki-kare testi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $P < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet karşılaştırması yapıldığında gruplar arası cinsiyet açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,061 > 0,05$). Bu ise bize iki grup arasındaki cinsiyet dağılımının büyük farklılıklar içermediğini gösterir.

Tablo 2 Behçet Hastalığı ve Sağlıklı Kontroller Arasında Yaş, CRP ve 25-OH Vitamin D

Düzeyleri Açısından Karşılaştırma

	Behçet Hastalığı Grubu (n= 64)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n= 50)	P
Yaş	38,1 ± 10,0	36,5 ± 13,2	0,502
CRP Düzeyleri	0,74 ± 0,84	0,45 ± 0,42	0,28
25-OH Vitamin D Düzeyleri	19,3 ± 7,7	14,2 ± 6,7	< 0,001

Gruplar arası karşılaştırma Independent Sample T- test ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık P < 0,05 olarak kabul edilmiştir.

Hasta ve kontrol grupları yaş ortalamaları incelendiğinde hasta grubu ortalaması 38,1 ± 10,0 iken kontrol grubu ortalaması ise 36,5 ± 13,2 olarak bulunmuştur. İki grubun yaşa göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,502>0,05).

Çalışmamıza hastanemizin İç Hastalıkları ve Romatoloji polikliniğine rutin takip ve tedavi amaçlı kontrollere gelen Behçet Hastalığı tanısı konulmuş hastalar alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun hastalık süresi 1-30 yıl (median: 4 yıl) arasında değişmektedir. Hastaların % 68,2 si (50 hasta) semptomatik olup tedavi almakta (aztiopürin, metotreksat, kolşisin) ve aldıkları tedaviler içerisinde steroid bulunmamaktadır. Hastaların %21,8 i (14 hasta) ise herhangi bir tedavi almamaktadır. Hastaların başvuru şikayetlerinin çoğunluğunu oral ülserler (%46) oluşturmaktaydı. Bunu sırayla %16 ile göz bulguları (üveit), %14 ile genital ve oral ülserler, %10 genital ülserler, %8 eklem bulguları, %4 oral ülser ve eklem bulguları, %2 eklem bulguları ile birlikte göz bulguları ve genital ülser takip etmekteydi

Hasta ve kontrol grupları CRP Düzeyleri ortalamaları incelendiğinde hasta grubu ortalaması 0,74 ± 0,84 (mg/dl) iken kontrol grubu ortalaması ise 0,45 ± 0,42 (mg/dl) olarak bulunmuştur. İki grup arasında CRP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı fark bulunamamıştır. (p=0,28>0,05).

Hasta ve kontrol gruplarının 25-OH Vitamin D₃ düzeyleri ortalamaları incelendiğinde, hasta grubu ortalaması $19,3 \pm 7,7$ (ng/ml) iken, kontrol grubu ortalaması ise $14,2 \pm 6,7$ (ng/ml) olarak bulunmuştur. İki grup 25-OH Vitamin D₃ düzeyleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,001).

Tablo 3 Behçet Hastalarında Yaş, CRP Düzeyleri, 25-OH Vitamin D Düzeyleri Arasındaki Korelasyon

	CRP Düzeyleri	
Yaş	Pearson Korelasyon	0,046
	P	0,719
	N	64
25-OH Vitamin D Düzeyleri	Pearson Korelasyon	0,044
	P	0,728
	N	64
	25-OH Vitamin D Düzeyleri	
Yaş	Pearson Korelasyon	0,046
	P	0,719
	N	64

Pearson Korelasyon Testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık $P < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Hasta grubu CRP düzeyleri ile yaş arasında Pearson Korelasyon Testi yapıldığında istatistiksel manada anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,719). Yani yaş değişiminin CRP düzeyine bir etkisi bulunmamaktadır.

Çalışmamızda 19 hastanın CRP değerleri pozitif iken 45 hastanın CRP değerleri negatifti. CRP değerlerine göre pozitif olan hasta grubunun Vitamin D düzeyi ($18,16 \pm 7,28$) ile CRP değeri negatif olan hasta grubu D vitamini düzeyi ($19,73 \pm 7,89$) arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı (p= 0,461). CRP

değeri negatif olan hasta grubunun Vitamin D düzeyleri CRP değerleri pozitif olan hasta grubuna göre daha duřuktu.

Hasta grubu CRP düzeyleri ile 25-OH Vitamin D₃ düzeyleri arasında Pearson Korelasyon Testi yapıldığında istatistiksel manada anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,728). Yani bu grupta CRP düzeyindeki değişimin 25-OH Vitamin D₃ düzeyi üzerine bir etkisi bulunmamaktadır.

Hasta grubu 25-OH Vitamin D₃ düzeyleri ile yaş arasında Pearson Korelasyon Testi yapıldığında istatistiksel manada anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,719). Yani bu grupta yaşın 25-OH Vitamin D₃ düzeyi üzerine bir etkisi bulunmamaktadır.

5.TARTIŞMA

Behçet Hastalığı etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Günümüzde BH genetik faktörler, infeksiyöz ajanlar ve immünolojik değişiklikler olmak üzere üç ana faktöre bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (149).

Behçet hastalarında pek çok immünolojik değişiklik olduğu gösterilmiştir (150). Bunların arasında artmış monosit aktivasyonu (151,152), artmış Th17 ve IL-17 (153), IFN-alfa, TNF-alfa, 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 yer almaktadır (150).

D vitamini A, E ve K vitamini ile beraber yağda çözünen vitamin grubundandır (154). D vitamini kalsiyum metabolizmasında ve kemik turnoverinde rol alan önemli bir hormon olup bunun yanında temel özelliklerinden biri de immünregulatuvar rolüdür (155).

İmmün yanıtın oluşmasını kolaylaştıran D vitamininin en uygun serum seviyesi tam olarak belirlenememiştir. Ancak sağlıklı bir kemik metabolizması için gerekli olan seviyeden daha düşük bir seviyede olduğu düşünülmektedir (156).

Yaşlanma ile birlikte deriden sentezin ve absorpsiyonunun azalması (157), obezitenin vücut yağlarında D vitamini tutulmasına neden olması (158), sigara içimi ile 1- alfa hidroksilasyonun bozulması ve D vitamininin metabolizmasında bozulmaya neden olan karaciğerde östrojen degradasyonunun artması (159), kortikosteroidlerin D vitamini katabolizmasını hızlandırması (160), östrojen eksikliği sonucu Parathormonun artması gibi bir çok faktör D vitamini düzeyinde düşüklüğe neden olabilmektedir.

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 (161).

Yapılan çalışmalar D vitamininin immün sistem üzerine pek çok etkileri olduğunu ortaya koymuştur (162). Bu etkileri şu şekilde sıralamak mümkündür: Monositlerin makrofajlara dönüşümünde azalma, dendritik hücrelerin

olgunlaşmasının baskılanması ve böylece CD4 hücrelerine antijen sunumunun azalması (163), CD4 hücrelerinin Th1 ve Th17 hücrelerine diferansiyasyon ve proliferasyonunun inhibisyonu (IFN-alfa, TNF-alfa, 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 yayınla gerçekleştirilmiştir.

Çoğu çalışma erkeklerin kadınlara göre hastalıktan daha sık etkilendiklerini gösterse de, oranlar bir çalışmadan diğerine oldukça farklılık göstermektedir (158). Başlangıçta, Türkiye, Kore ve Japonya kaynaklı çalışmalarda hastalık erkeklerde daha sık bildirilmişse de, son 20 yıl içindeki araştırmalar hastalığın her iki cinsten eşit olarak görüldüğüne işaret etmektedir (24,164).Günümüzde yalnızca Arap Ülkelerinde erkek hâkimiyeti göze çarpmaktadır (156).

Bizim çalışmamızda E/K oranı 0.82 ve yaş ortalaması 38,1±10,0 olarak bulundu. Bu çalışmalardaki sonuçlarla karşılaştırıldığında E/K oranı daha düşük olduğu saptandı (41,165,166). Çalışmamızda kadın hastalarda daha sık görülmesinin sebebi bilinmemekte olup bunun için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Diğer çalışmalara benzer şekilde, bizim çalışmamızda da demografik veriler açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda Behçet hastalarında D vitamini düzeyini 19,3 ± 7,7 ng/ml olarak saptarken, kontrol grubunda D vitamini düzeyini ise 14,2 ± 6,7 ng/ml olarak tespit ettik.

Çalışmamıza benzer şekilde Faezi ve ark. 112 Behçet hastası ve 112 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada; Behçet hastalarında D vitamini seviyesini 24,4±2,5ng/ml, kontrol grubunda 11,1± 1,6ng/ml olarak tespit etmişler ve Behçet hastalarında D vitamini seviyesini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (167).

Çalışmamızdan farklı olarak Behçet Hastalığında D vitamininin rolünü araştırmak için yapılan çalışmaların çoğunda hasta grubunda D vitamini düzeyininin normal kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu rapor edilmiştir (155,168,169).

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. Aynı çalışmada ESR ve CRP hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (168).

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. Ayrıca ESR ve CRP hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (169).

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(170).

Yukarıda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak Pitukweerakul ve ark. Behçet hastalarında D vitamini düzeyi ile ilgili bildirdikleri meta analizde sağlıklı kontrol grubuna göre aralarında anlamlı bir farklılığın olmadığını rapor etmişlerdir (171).

Çalışmamızdaki hasta grubunda D vitamini düzeyinin daha yüksek bulunması, çalışmamıza dahil edilen hasta grubundaki hastalık aktivitesinin düzeyi, hasta ve kontrol grubunun kan örneklerinin sonuçları etkileyebilecek farklı zamanlarda toplanmış olması ile açıklanabilir. Yine Behçet hastalarının hastalıkları ile ilgili bilgilenme düzeylerine bağlı olarak yaşam stillerinde meydana gelen olumlu değişmelerin D vitamini düzeyinin daha yüksek seviyelerde olmasına katkı

sağladığını, hastalığın tedavisi için kullanılan ilaçların (kolşisin gibi) da göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz. Buna karşın normal popülasyonda D vitamini açısından belirli bir beslenme düzeni ve planı farkındalığının olmaması da bu popülasyondaki daha düşük değerlerin nedeni olabilir.

Yaptığımız çalışmada değerlendirilen diğer bir bulgu olarak hasta ve kontrol grupları CRP düzeyleri ortalamaları incelendiğinde, hasta grubu ortalaması $0,74 \pm 0,84$ iken kontrol gurubu ortlaması ise $0,45 \pm 0,42$ olarak bulunmuştur. İki grup arasında CRP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistik manada anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,28>0,05$).

Çalışmamızda CRP düzeyleri ile D vitamini arasındaki ilişkiyi değrlendirdiğimizde aralarında istatikselsel olarak anlamlı bir korelasyonun olmadığını tespit ettik. Literatür taramamızda CRP düzeyleri ile Vitamin D düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran çok az sayıda çalışmanın olduğunu tespit ettik.

Çalışmamıza benzer bir şekilde Karatay ve ark. da yaptıkları çalışmada D vitamini konsantrasyonları ile CRP arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını saptadıklarını bildirmişlerdir (168). Buna karşılık Ganep ve ark., Do ve ark., Hamzaoui ve ark. D vitamini konsantrasyonları CRP arasında negatif yönde bir korelasyon olduğunu saptamışlardır (169, 155, 172).

Aslan ve ark.(173) ile Do ve ark. (155)nın yaptıkları çalışmada da klinik olarak aktif Behçet Hastaları ile inaktif olan Behçet Hastaları arasında D vitamini düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bildirmezlerken, Hamzaouive ark. (172) negatif yönde anlamlı bir farklılığın olduğunu rapor etmişlerdir. Bunu da hastalık aktivitesi ile düşük Vitamin D düzeylerinin ilişkili olmasıyla açıklamışlardır

Çalışmamızdaki hasta grubunun CRP düzeylerine göre hastalık aktivasyonu ile D vitamini arasındaki ilişki incelendiğinde; CRP değerlerine göre pozitif olan hasta grubunun Vitamin D düzeyleri ile CRP değeri negatif olan hasta grubu Vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı ($p= 0,461$). Buna karşın CRP değeri negatif olan hasta grubunun Vitamin D düzeyleri CRP değerleri pozitif olan hasta grubuna göre daha düşük olduğu saptandı.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER:

Sonuç olarak inflamasyon belirteci olarak kullanılan CRP nin çalışmamıza katılan Behçet hastalarındaki düzeyleri ile yine çalışmamıza katılan Behçet hastalarındaki D Vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığını tespit ettik. Aynı zamanda immünregülatuar özelliğe sahip olan D vitamini düzeylerini Behçet hastalarında çalışmamızdaki kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde olduğunu saptadık. Her ne kadar çalışmamıza katılan Behçet Hastalarındaki D vitamini düzeyini diğer sağlıklı kontrol grubumuzun D vitamini düzeyine göre yüksek bulmuş olsakta Behçet Hastalarının tedavide kullandığı ilaçlara (steroid vs.) bağlı oluşabilecek osteoporoz gibi komplikasyonların önüne geçmek , D vitaminin immünregülatuar özelliği göz önünde bulundurularak Behçet hastalarındaki immün bozukluğa D vitamini eksikliğinin negatif bir katkı sağlamasının önüne geçmek amacıyla, Behçet Hastalarında D vitamini düzeyi ölçümleri rutin hale getirilip, D vitamini düzeyine göre tedaviye eklenmesi kanatındeyiz. .

KAYNAKLAR

1. Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* . 2001;60(11):996–1002.
2. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *TÜRKDERM* . 2003;37(2):92–9.
3. Saylan T. Life story of Dr. Hulusi Behçet. *Yonsei Med J*. 1997;38(6):327–32.
4. Burgdorf WHC. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6th edition. *J Am Acad Dermatol*.
5. Dilşen N, Azizlerli G, Akman G. Behçet Hastalığı. *Aktüel Tıp Dergisi* 2:62 (1997)
6. Saylan T, Mat CM, Fresko I MM. Behçet's Disease in the Middle East. *Clin Dermatol*. 1999;17:209–23.
7. Behçet, H. Über rezidivierende, aphthose durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* . 1937 [kaynak 23 Kasım 2017];105:1152–7.
8. Onder M, Gürer M a. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* . 2001;15(2):126–36.
9. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens*. 1999;54(3):213–20.
10. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *C. 50, Survey of Ophthalmology*. 2005. s. 297–350.
11. Idil A, Gürler A, Boyvat A, Caliskan D, Ozdemir O, Isik A, vd. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2002;9(5):325–31.

12. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, vd. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. İçinde: International Journal of Dermatology 2003. s. 803–6.
13. Çakır N, Derviş E, Benian O, Al. E. Prevalence of Behcets disease in rural western Turkey: a preliminary report. Clin Exp Rheumatol 2004;22:53–5.
14. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, vd. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. Yonsei Med J. 1997;38:411–22.
15. Yurdakul S, Yazıcı H. Behçet's syndrome. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008;22:793–809.
16. Ghate J V, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. J Am Acad Dermatol 1999;1–20, (REF(1):9922007.
17. Ozen S. Vasculopathy, Behçet's syndrome, and familial Mediterranean fever. Curr Opin Rheumatol 1999;11(5):393–8.
18. Boyvat A. Behçet Hastalığının Etyopatogenezi. Türkiye Klin J Dermatol 2004;14:15–21.
19. Doğanavşargil E, Keser G. Behçet hastalığı. T Klin J Int Med Sci. 2005;1:80–91.
20. Gül A, Inanç M, Öcal L, Aral O, Koniçe M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. Ann Rheum Dis. 2000;59:622–5.
21. Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. Med Microbiol Immunol 2003;192(3):149–55.
22. Pay S. Behçet hastalığı: etyoloji ve patogenez. Türkiye Klin Tıp Bilim Derg. 2005;1(25):10–8.
23. Lehner T. Immunopathogenesis of Behçet's disease. Ann médecine interne. 1999;150(6):483–7.

24. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne (Paris)* . 1999;150(6):488–98.
25. Gürler A, Boyvat A, Türsen Ü. Clinical Manifestations of Behçet's Disease: An Analysis of 2147 Patients. *Yonsei Med J.* 1997;38(6):423–7.
26. Yazici H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Özyazgan Y, Özdoğan H, vd. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* . 1984;43(6):783–9.
27. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy Ç, Yılmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol* 1998;37(11):839–42.
28. Yesudian PD, Edirisinghe DN, O'Mahony C. Behçet's disease. *Int J STD AIDS.* 2007;18:221–7.
29. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* . 1990;335(8697):1078–80.
30. Davatchi F, Shahram F, Chams C, Chams H, Nadji A. Behçet's disease. *Acta Med Iran.* 2005;43(4):233–42.
31. Baykal C. Konnektif doku hastalıkları ve Behçet hastalığı, In: *Dermatoloji Atlası (2. baskı)*, Argos Yayınevi, İstanbul, 2000: 312-51
32. Ghate J V, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(1):1-18-20.
33. Tüzün Y, Fresko İ, Mat M, Özyazgan Y, Hamuryudan V. Behçet Sendromu. Tüzün Y, Gürer M, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V, editörler. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008. 913-928 s.
34. S Yurdakul, Tüzün Y, MC Mat, Y Özyazgan HY. Behçet Sendromu. İçinde: A Kotoğyan, E.H. Aydemir OB, editör. *Dermatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1994. s. 393–9

35. Alpsöy E, Durusöy C, Yılmaz E, Özgürel Y, Ermis Ö, Yazar S, vd. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* . 2002;138(4):467.
36. Kontogiannis V, Powell RJ. Behçet's Disease. *Postgr Med J*. 2000;76(900):629-37.
37. Fitzpatrick TB, Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, vd. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 2008 ISBN 978-0-07-146690-5.
38. Kim J, Park J, Lee D, Hwang S, Park S. Vegetative pyoderma gangrenosum in Behçet's disease. *Acta Derm Venereol* 2007;87:365-7.
39. Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic Manifestation of Behçet's Disease. *Yonsei Med J*. 1997;38(6):380-9.
40. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18(3):291-311.
41. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Çinde: International Journal of Dermatology* 2003. s. 346-51.
42. Kim HB. Ophthalmologic Manifestation of Behçet's Disease. *Yonsei Med J*. 1997;38(6):390-4.
43. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Özyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, vd. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* . 2003;82(1):60-76.
44. Atmaca LS, Sönmez P. Behçet Hastalığında Göz Tutulumu. *J Retin*. 2004;12:77-86.
45. 45. Tüzün Y, Yurdakul S, Mat M, Özyazgan Y, Hamuryudan V, Tüzün B, vd. Epidemiology of Behçet's syndrome in Turkey. *Int J Dermatol*. 1996;35(9):618-20.
46. Kim HA, Choi KW, Song VW. Arthropathy in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 1997;26:125-9.

47. Harris E, Budd R, Genovese M, Firestein G, Sargent J. Kelley Romatoloji. 7. baskı. Güneş Kitabevi; 2006.
48. Danacı M, Gül S, Başak M. Behçet hastalığında eklem tutulumu. T Klin Tıp Bilim 1995;15:29–32.
49. Jäger M, Thorey F, Wild A, Voede M, Krauspe R. [Osteonecrosis of Behçet's disease: diagnosis, therapy, and course]. Z Rheumatol . 2003;62(4):390–4.
50. Serdaroğlu P. Behçet's disease and the nervous system. C. 245, Journal of Neurology 1998. s. 197–205.
51. Kural Z, Azizlerli G, Sarıca R, Köse A, Övül C. Başağrısı Behçet hastalığında nörolojik tutulumun ilk habercisi midir? İçinde: XV Ulusal dermatoloji kongresi bildiri kitabı. İzmir; 1996. s. 181–2.
52. Kötter I, Vonthein R, Müller CA, Günaydin I, Zierhut M, Stübiger N. Behçet's Disease in Patients of German and Turkish Origin Living in Germany: A Comparative Analysis. J Rheumatol. 2004;31(1):133–9.
53. Çalgüneri M, Ertenli I, Kim S, Erman M, çelik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of behçet's disease. Dermatology. 1996;192(2):125–8.
54. Tajima Y, Homma S, Sinpo K, Maruo Y, Moriwaka F, Tashiro K. Clinicoradiological findings of neuro-Behçet's syndrome. Intern Med . 1994;33(3):136–41.
55. Gül Ü , Çakmak SK, Aydoğdu S, Soylu S, Gönül M, Kiliç A. Cardiovascular findings in Behçet's disease. C. 88, Acta Dermato-Venereologica. 2008. s. 285–6.
56. Özal E, Bingöl H, Savaş B, Cingöz F, Demir U. Behçet hastalığında koroner arter anevrizması ve abdominal aort anevrizması olan iki hasta: vaka takdimi. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg. 2000;8:814–6.

57. Özbalkan Z, Bilgen SA. Behçet hastalığı. Hacettepe Tıp Derg. 2006;37:14–20.
58. Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease. J Clin Gastroenterol . 2000;30(2):144–54.
59. Övül C, Azizlerli G, Özarmağan G, Toyon R, Baykal C. XII. Ulusal dermatoloji kongresi bildiri kitabı. İstanbul; 1989. 237-241 s.
60. Aytekin S, Çobaner A, Topçu F, Pınar Ö. Behçet hastalığında akciğer tutulumu. Türkderm. 1998;32:66–9.
61. Bayındır Ü, Özlü T. Behçet hastalığında plöro-pulmoner tutulum. T Klin Tıp Bilim. 1994;14:253–9.
62. Yazici H, Chamberlain MA, Tüzün Y, Yurdakul S, Müftüoğlu A. A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behçet's disease. Ann Rheum Dis . 1984;43(1):74–5.
63. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Çokuğraş H, Tüzün B, Mat M. Pediyatrik dermatoloji İstanbul 2005;573-574. Nobel tıp kitabeveleri; 2005. 573-574 s.
64. Tugal-Tutkun I, Urgancıoğlu M. Childhood-onset uveitis in Behçet disease:a descriptive study of 36 cases. Am J Ophthalmol. 2003;136(3):1114–9.
65. Erdi H, Gürler A. Jüvenil Behçet Hastalarının Klinik Özellikleri. Türkiye Klin J Dermatology. 1994;4(2):75–80.
66. Hamza M, Elleuch M, Zribi A. Behçet's disease and pregnancy (letter). Ann Rheum Dis. 1988;47:350–2.
67. Uzun S, Alpsoy E, Durdu M, Akman A. The clinical course of Behçet's disease in pregnancy: a retrospective analysis and review of the literature. J Dermatol. 2003;30(7):499–502.
68. Bang D, Chun YS, Haam IB, Lee ES, Lee S. The influence of pregnancy on Behcet's disease. Yonsei Med J. 1997;38(6):437–43.

69. Marsal S, Falga C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA. Behcet's disease and pregnancy relationship study. *Br J Rheumatol* 1997;36(2):234–8.
70. Stark AC, Bhakta B, Chamberlain MA, Dear P, Taylor P V. Life-threatening transient neonatal Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1997;36(6):700–2.
71. Elder D, Johnson B, Elenitsas R, Murphy G. *Lever's Histopathology of the Skin* 9 th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 420-435 s.
72. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, Mangelsdorf HC, Zouboulis CC, Sarica R, vd. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: An analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(6):968–76.
73. Jorizzo JL, Solomon AR, Cavallo T. Behcet's syndrome. Immunopathologic and histopathologic assessment of pathergy lesions is useful in diagnosis and follow-up. C. 109, *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 1985. s. 747–51.
74. Mat M, Tüzün Y. Paterji fenomeni. İçinde: Tüzün Y, Serdaroğlu S, Aydemir E, editörler. *Dermatolojide Gelismeler 2. Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği*; 1993. s. 97–109.
75. Hmida MB, Hachicha J, Kaddour N, Makni H, Aydel FZ, Chakroun N, vd. ANCA in Behçet's disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc Ren Assoc*. 1997;12(11):2465–6.
76. Lawton G, Bhakta BB, Chamberlain MA, Tennant A. The Behcet's disease activity index. *Rheumatology (Oxford)* . 2004;43(1):73–8.
77. Rogers RS. Pseudo-Behcet's disease. C. 21, *Dermatologic Clinics*. 2003. s. 49–61.
78. Alpsoy E. Behçet hastalığında tedavi. *Türk dermatoloji Derg*. 2007;1:1–7.
79. Alpsoy E, Akman A. Treatment of Behçet's disease. *Therapy*. 2006;3:139–51.

80. Gürler A, Boyvat A. Behçet hastalığında tedavi. İçinde: XIII Prof Dr A Lütfü Tat simpozyumu konu kitabı. Ankara; 1997. s. 12–20.
81. Bang D. Treatment of Behcet's disease. C. 38, Yonsei Medical Journal. 1997. s. 401–10.
82. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. . C. 48, Yonsei medical journal. 2007. s. 573–85.
83. Erkan A, Er H, Durusoy Ç, Yılmaz E. Behçet hastalığında oral ve genital ülser tedavisinde sükralfat süspansiyon kullanımı. Dermatoloji. 1999;25–8.
84. Lin P, Liang G. Behçet disease: recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions. J Clin Rheumatol. 2006;12(6):282–6.
85. Saxen MA, Ambrosius WT, Rehemtula A-KF, Russell AL, Eckert GJ. Sustained relief of oral aphthous ulcer pain from topical diclofenac in hyaluronan. Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology . 1997;84(4):356–61.
86. Bacanlı A, Yerebakan Dicle O, Parmaksizoglu B, Yılmaz E, Alpsoy E. Topical granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of oral and genital ulcers of patients with Behcet's disease. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2006;20(8):931–5.
87. Burns Y, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's Textbook of Dermatology: 4 Volume Set, 7th Edition. Wiley-Blackwell; 2008.
88. Mat C, Yurdakul S, Uysal S, Gogus F, Ozyazgan Y, Uysal O, vd. A doubleblind trial of depot corticosteroids in Behçet's syndrome. Rheumatology. 2006;45(3):348–52.
89. Arca E, GÜR A. Behçet hastalığı. Türkiye Klin J Med Sci. 2003;23(3):261–8.
90. Türk B, Dereli T. Dermatolojide kolşisin tedavisi. Dermatose dermatolojide güncel yaklaşımlar. 2007;1:49–60.

91. Al-Waiz MM, Sharquie KE, A-Qaissi MH, Hayani RK. Colchicine and benzathine penicillin in the treatment of Behçet disease: A case comparative study. *Dermatol Online J.* 2005;11(3).
92. Bozkurt M, Aksakal B, Ercan S, Gürer M. Behçet hastalığındaki serum araşidonik asit metabolitleri ve klinik iyileşme üzerine kolşisin, kolşisine dirençli olgularda kolşisin+ E vitamini ve kolşisin + balık yağı + diyet kombinasyonlarının etkileri. İçinde: XII Prof Dr ALütfü Tat simpozyumu. Ankara; 1999. s. 71–9.
93. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR, Sharquie KE, Najim RA, AbuRaghif AR. Dapsone in Behcet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol.* 2002;29(5):267–79.
94. Lehner T, Wilton J, Ivanyi L. Double blind crossover trial of levamisole in recurrent aphthous ulceration. *Lancet.* 1976;2:926–9.
95. Jorizzo JL, Schmalstieg FC, Solomon AR, Cavallo T, Taylor RS, Rudloff HB, vd. Thalidomide effects in Behçet's syndrome and pustular vasculitis. *Arch Intern Med.* 1986;146(5):878–81.
96. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, vd. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998;128(6):443–50.
97. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, vd. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med.* 1990;322(5):281–5.
98. Assaad-Khalil SH. Low-dose cyclosporin in Behçet's disease: follow-up controlled study with emphasis on extraocular manifestations and neuroBehçet's disease. İçinde: O'Duffy J, Kokmen E, editörler. *Behçet's Disease: Basic and Clinical Aspects.* 1991. s. 603–12.
99. Jorizzo JL, White WL, Wise CM, Zanolffi MD, Sherertz EF. Low-dose weekly methotrexate for unusual neutrophilic vascular reactions: Cutaneous

- polyarteritis nodosa and Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(6):973–8.
100. Davatchi F, Shahram F, Chams H, Akbarian M. Pulse cyclophosphamide in ocular manifestations of Behçet's disease: A double blind controlled crossover study. *Arch Iran Med.* 2004;7(3):201–5.
 101. Zouboulis CC, Orfanos CE. Treatment of Adamantiades-Behçet disease with systemic interferon alfa. *Arch Dermatol.* 1998;134(8):1010–6.
 102. Kötter I, M. Z, Eckstein A, Vonthein R, Ness T, Günaydin I, vd. Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behçet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(4):423–31.
 103. Tugal-Tutkun I, Güney-Tefekli E, Urgancioglu M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behçet uveitis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244(12):1692–5.
 104. Santos Lacomba M, Marcos Martín C, Gallardo Galera JM, Gómez Vidal MA, Collantes Estévez E, Ramírez Chamond R, vd. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res.* 2001;33(5):251–5.
 105. Sfrikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, Katsilambros N, Theodossiadis PG, Papaefthimiou S, vd. Infliximab for Recurrent, Sight-Threatening Ocular Inflammation in Adamantiades-Behçet Disease [4]. C. 140, *Annals of Internal Medicine.* 2004. s. 404–6.
 106. Travis SP, Czajkowski M, McGovern DP, Watson RG, Bell AL. Treatment of intestinal Behçet's syndrome with chimeric tumour necrosis factor alpha antibody. *Gut.* 2001;49(5):725–8.
 107. Sarwar H, McGrath HJ, Espinoza LR. Successful treatment of long-standing neuro-Behçet's disease with infliximab. *J Rheumatol.* 2005;32(1):181–3.
 108. Rozenbaum M, Rosner I, Portnoy E. Remission of Behçet's syndrome with TNF- α blocking treatment. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(3):283–4.

109. Robertson L, Hickling P. Treatment of recalcitrant orogenital ulceration of Behçet's syndrome with infliximab. *Rheumatology*. 2001;40:473–4.
110. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, vd. Shortterm trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* . 2005;32(1):98–105.
111. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfrikakis PP. Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin arthritis Rheum*. 2011;41(1):61–70.
112. Davies UM, Palmer RG, Denman AM. Treatment with acyclovir does not affect orogenital ulcers in Behçet's syndrome: a randomized double-blind trial. *Br J Rheumatol* . 1988;27(4):300–2.
113. Bilen N, Gürler A. Mukokütanöz Behçet olgularında famotidin tedavisiyle elde edilen sonuçlar. *T Klin J Dermatol*. 1999;9:121–5.
114. Mumcu G, Ergun T, Elbir Y, Eksioğlu-Demiralp E, Yavuz S, Atalay T, vd. Clinical and immunological effects of azithromycin in Behçet's disease. *J Oral Pathol Med*.2005;34(1):13-6.
115. Kaya TI, Tursen U, Baz K, İkizoglu G, Dusmez D. Severe erythema nodosum due to Behçet's disease responsive to erythromycin. *J Dermatolog Treat*. 2003;14(2):124–7.
116. Botsios C, Sfriso P, Furlan A, Punzi L, Dinarello CA. Resistant Behçet disease responsive to anakinra. C. 149, *Annals of Internal Medicine*. 2008. s. 284–6.
117. Göker B, Göker H. Current therapy for Behçet's disease. *Am J Ther*. 2002;9:465–70.
118. Hansson L-O, Lindquist L. C-reactive protein: Its role in the diagnosis and follow-up of infectious diseases. *Curr Opin Infect Dis* . 1997;10(3):196–201.
119. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* . 1999;17(6):1019–25.

120. Şengönül A. Tanısal serum proteinlerinin kantitatif değerleri üzerine ısınmın ve bekleme süresinin etkilerinin araştırılması. Dokuz Eylül Üniversitesi; 1997.
121. Macintyre SS, Schultz D, Kushner I. BIOSYNTHESIS OF C- REACTIVE PROTEIN. Ann N Y Acad Sci. 1982;389(1):76–87.
122. Silverman M, Christensen R, Grant GH. Aminoacids and proteins. İçinde: Tietz N, editör. Textbook of Clinical Chemistry,3th edition. Philedelphia: WB Saunders Company; 1986. s. 598–9.
123. Santolaya ME, Cofre J, Beresi V. C-reactive protein: a valuable aid for the management of febrile children with cancer and neutropenia. ClinInfectDis. 1994;18(4):589–95.
124. Vallance H, Lockitch G. Rapid, semi-quantitative assay of C-reactive protein evaluated. C. 37, Clinical Chemistry. 1991. s. 1981–2.
125. Lehrnbecher T, Venzon D, de Haas M, Chanock SJ, Kühl J. Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fc gamma receptor type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. Clin Infect Dis. 1999;29(2):414–9.
126. Rothenburger M, Markewitz a, Lenz T, Kaulbach HG, Marohl K, Kuhlmann WD, vd. Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein. Clin Chem Lab Med . 1999;37(3):275–9.
127. Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nysten ES, Snider RH, Simon GL, vd. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(9):3296–301.
128. Özsoylu Ş. D vitamininin hormonal etkisi. Yeni Tıp Derg. 1986;3(3).
129. Harrison HE. Vitamin D and the metabolism of calcium, phosphate and bone. İçinde: Rudolph AM, Barnett HL, Einhorn A. H, editörler. Pediatrics(16th ed). New-York: Appleton-Century -Crofts; 1977.

130. DeLuca HF. Metabolism of vitamin D: current status. *Am J Clin Nutr.* 1976;29(11):1258–70.
131. Özsoylu Ş. Vitamin D metabolizması. *Çocuk SağlHast Derg.* 1976;20(1).
132. Michael E, Norman MD. Vitamin D metabolism. *PedClin North Am.* 1982;29(947).
133. Drezner M., Harrelson JM. Never knowvledge of vitamin D and its metabolites in health and disease. *Clin Orthop.* 1979;139(206).
134. Rasmussen H. Cholecalciferols. İçinde: Williams R. H., editör. *Textbook of Endocrinology* (5th ed). Philadelphia,London, Toronto: W.B.Saunders Co.; 1974. s. 699–709.
135. Schachter D, Finkelstein JD, Kowarski S. Metabolism of vitamin D. I. preparation of radioactive vitamin D and its intestinal absorption in the rat. *J Cincial Investig* . 1964;43:787–96.
136. Rosen JF, Chesney RW. Circulating calcitriol concentrations in health and disease. *J Pediatr.* 1983;103(1):1–17.
137. Pike JW. Intracellular Receptors Mediate the Biologic Action of 1,25- Dihydroxyvitamin D3. *Nutr Rev.* 1985;43(6):161–8.
138. Krejs GJ, Nicar MJ, Zerwekh JE, Norman DA, Kane MG, Pak CYC. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on calcium and magnesium absorption in the healthy human jejunum and ileum. *Am J Med.* 1983;75(6):973–6.
139. Wallach S, Bellavia J V., Gamponia PJ, Bristrim P. Thyroxine-induced stimulation of hepatic cell transport of calcium and magnesium. *J Clin Invest.* 1972;51(6):1572–7.
140. Nemere I, Yoshimoto Y, Norman AW. Calcium transport in perfused duodena from normal chicks: Enhancement within fourteen minutes of exposure to 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology.* 1984;115(4):1476–83.

141. Harrison HE, Harrison HC. Transfer of Ca⁴⁵ across intestinal wall in vitro in relation to action of vitamin D and cortisol. *Am J Physiol*. 1960;199:265–71.
142. Harrison HE, Harrison HC. Vitamin D and permeability of intestinal mucosa to calcium. *Am J Physiol -- Leg Content* . 1965;208(2):370–4.
143. Kurnik BR, Hruska KA. Effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol on phosphate transport in vitamin D-deprived rats. *Am J Physiol*. 1984;247:F177–84.
144. Nordio S, Donath A, Macagno F, Gatti R. Chronic Hypomagnesemia With Magnesium- Dependent Hypocalcemia: I. A New Syndrome with Intestinal Magnesium Malabsorption. *Acta Pædiatrica*. 1971;60(4):441–8.
145. Niculescu D. Williams Textbook of Endocrinology. *Acta Endocrinol* . 2008;4(1):127–127.
146. Rude RK, Adams JS, Ryzen E. Low serum concentrations of 1,25dihydroxyvitamin D in human magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* . 1985;61(5):933–40.
147. Egel J, Pfanstiel J, Puschett JB. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on membrane transport and intermediary metabolism. *Miner Electrolyte Metab*. 1985;11:62–8.
148. Weinstein RS. Glucocorticoid-Induced Bone Disease. İçinde: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism: Eighth Edition*. 2013. s. 473–81.
149. Melikoğlu MA, Melikoğlu M. The influence of age on Behcet's disease activity. *Eurasian J Med*. 2008;40(2):68.
150. Akman A, Alpsoy E. Behçet Hastalığı: Etyopatogeneizde Güncel Bilgiler. *Arch Turkish Dermatology Venerol*. 2009;43.
151. Nakamura S, Sugita M, Tanaka S, Ohno S. Enhanced production of in vitro tumor necrosis factor-alpha from monocytes in Behcet's disease. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 1992;96(10):1282–5.

152. Çayirli EAÇ, Er H, Yilmaz E. The Levels of Plasma Interleukin- 2 and Soluble Interleukin-2R in Behçet's Disease:A Marker of Disease Activitiy.J Dermatol.1998;25(8):513-6.
153. Chi W, Zhu X, Yang P, Liu X, Lin X, Zhou H, vd. Upregulated IL-23 and IL17 in Behçet patients with active uveitis. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(7):3058–64.
154. Alan Shenkin NBR. Vitamins and Trace Elements. İçinde: Tietz Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. E.R.A. Car. 2012. s. 900.
155. Do JE, Kwon SY, Park S, Lee ES: Effects of vitamin D on expression of Toll-like receptors of monocytes from patients with Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47(6):840–848.
156. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS:Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006, 5(2):114–117.
157. Wu PW, Rhew EY, Dyer AR, Dunlop DD, Langman CB, Price H, et al. 25-Hydroxyvitamin D and cardiovascular risk factors in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61(10):1387–95
158. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357: 266–81
159. Brot C, Ju`rgensen N, Su`rensen O. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:920–6.
160. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)* 2010;88(5):441–50
161. Tetlow LC, Smith SJ, Mawer EB, Woolley DE. Vitamin D receptors in the rheumatoid lesion: expression by chondrocytes, macrophages, and synoviocytes. *Ann Rheum Dis* . 1999;58(2):118–21.
162. Chambers ES, Hawrylowicz CM. The impact of vitamin D on regulatory T cells. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(1):29–36.

163. Hewison M. Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme. C. 38, Rheumatic Disease Clinics of North America. 2012. s. 125–39
164. Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J, BOLOGNIA, JL, JORIZZO , JL RR, MD JLBMJLJMJVS. Dermatology. Elsevier. 2012. 1689-1699 s.
165. K Uslu M, Karaman G, Şavk E, Şendur N, Yılmaz E. Aydın’da behçet hastalığı deneyimi: 67 hastanın retrospektif değerlendirilmesi. ADÜ tıp fakültesi Derg. 2008;9(3):21–6.
166. Karıncaoğlu Y, Coşkun BK, Seyhan M, Akı T. Malatya ve Elazığ Bölgelerindeki Behçet Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri. Türkiye Klin J Dermatology. 2005;15(2):65–70
167. Faezi ST, Ansari N, Paragomi P, Akhlaghi M, Ghanavat M, Davatchi F. Vitamin D deficiency in patients with Behcet’s disease. J Diabetes Metab Disord. 2014;13(1).
168. Karatay S, Yildirim K, Karakuzu A, Kiziltunc A, Engin RI, Eren YB, vd. Vitamin D status in patients with Behcet’s Disease. Clinics (Sao Paulo) . 2011;66(5):721–3.
169. Ganeb SS, Sabry HH, El-Assal MM, Kamal HM, Fayed AA. Vitamin D levels in patients with Behçet’s disease: Significance and impact on disease measures. Egypt Rheumatol . 2013;35(3):151–7
170. Khabbazi A, Rashtchizadeh N, Ghorbanihaghjo A, Hajjaliloo M, Ghojazadeh M, Taei R, vd. The status of serum vitamin D in patients with active Behcet’s disease compared with controls. Int J Rheum Dis. 2014;17(4):430–4
171. Pitukweerakul S, Sinyagovskiy P, Prachuapthunyachart S. The association between vitamin D level and Behcet's disease: a meta-analysis.- Int J Rheum Dis. 2017 Jun 12. doi: 10.1111/1756-185X.13108
172. Hamzaoui K, Ben Dhifallah I, Karray E, Sassi FH, Hamzaoui A. Vitamin D modulates peripheral immunity in patients with Behçet’s disease. Clin Exp Rheumatol 2010;28(4):S50–7 [S(60)].
173. Aslan N, Demirci K, Güler T, Dörtbaşı F, Kale E. The effect of vitamin D on clinical manifestations and activity of Behçet's disease. Postepy Dermatol

Alergol. 2017 Feb;34(1):15-20. doi: 10.5114/pdia.2016.57222. Epub 2017 Feb




EKLER


T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Biyomedikal Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
20/04/2017	3	2017/ 3-1

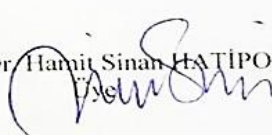
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr.R.İlyas ÖNER'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan "Behçet Hastalarında Crp İle 25-OH Vitamin D Arasındaki Korelasyon" adlı proje için hazırlanmış olan ve 03/03/2017 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürürlükte olan ilgili yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Etik Kurul kararının başvuru sahibine iletilmesine toplantıya katılan Etik Kurul Üyeleri'nin oy birliği ile karar verilmiştir.



Prof. Dr. Haydar BAĞIS
Başkan

(Katılmadı)
Prof. Dr. Mehmet TURĞUT
Üye



Doç. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ
Üye

Doç. Dr. Musa ABEŞ
Üye

Yrd. Doç. Dr. Hamit Sinan HATİPOĞLU

Üye


Doç. Dr. Tuncay ÇELİK
Üye

(Katılmadı)
Yrd. Doç. Dr. Ali PARLAR
Üye


Avukat Sema Aksu ÖZEL
Üye


Eczacı Dinar GÜNEŞ
Üye

