



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**BEHÇET ÜVEİTLİ HASTALARDA SERUM 25-OHD VE
1,25-OHD DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Halil İbrahim AYDOĞDU

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. F. Nilüfer YALÇINDAĞ

ANKARA

2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BEHÇET ÜVEİTLİ HASTALARDA SERUM 25-OHD VE
1,25-OHD DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Halil İbrahim AYDOĞDU

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. F. Nilüfer YALÇINDAĞ

ANKARA

2024

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırladığım “Behçet Üveitli Hastalarda Serum 25-OHD ve 1,25-OHD Düzeylerinin Araştırılması” başlıklı bu çalışmanın kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Bu tez çalışması kapsamındaki tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 13 Ocak 2022 tarihindeki İ01-16-22 karar no ile toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile onaylanmıştır.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dr.Halil İbrahim AYDOĞDU

Tarih:09.09.2024

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Halil İbrahim AYDOĞDU
Ödev başlığı: BEHÇET ÜVEİTLİ HASTALARDA SERUM 25-OHD VE 1,25-OHD ...
Gönderi Başlığı: TEZ SON BEHÇET ÜVEİTLİ HASTALARDA SERUM 25-OHD VE 1, ...
Dosya adı: TEZ_SON_BEHÇET_ÜVEİTLİ_HASTALARDA_SERUM_25-OHD_VE...
Dosya boyutu: 4.42M
Sayfa sayısı: 81
Kelime sayısı: 20,267
Karakter sayısı: 131,649
Gönderim Tarihi: 10-Eyl-2024 09:07ÖÖ (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2449872594



Copyright 2024 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.

TEZ SON BEHÇET ÜVEİTLİ HASTALARDA SERUM 25-OHD VE 1,25-OHD DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI.docx

ORJİNALLİK RAPORU

%8

BENZERLİK ENDEKSİ

%6

İNTERNET KAYNAKLARI

%6

YAYINLAR

%2

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Halil İbrahim Aydoğdu	Sınav tarihi: 09.09.2024
Anabilim/Bilim Dalı : Göz Hastalıkları AD	
Tez Danışman : Prof.Dr.Fatime Nilüfer Yalçındağ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Behçet Üveitli Hastalarda Serum 25-OHD ve 1,25-OHD Düzeylerinin Araştırılması	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Prof.Dr.Fatime Nilüfer Yalçındağ
Jüri Başkanı
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof.Dr.Hüban Atilla
Jüri Üyesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç.Dr.Esra Şahlı
Jüri Üyesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Öncelikle bu çalışmanın her aşamasında bana sabırla emek veren, desteklerini sunan, adım adım yol gösteren, eğitimim boyunca çok değerli klinik ve cerrahi tecrübelerinden faydalanmama izin veren sevgili tez hocam Prof. Dr. F. Nilüfer Yalçındağ'a,

Uzmanlık eğitimimin sonuna kadar bilimsel ve cerrahi deneyimlerini aktaran ve iyi bir hekim olarak yetişmemiz için emek veren başta saygıdeğer Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Huban Atilla'ya ve değerli hocalarım Prof. Dr. Figen Şermet, Prof. Dr. Kaan Gündüz, Prof. Dr. Ömür Gündüz, Prof. Dr. Banu Hoşal, Prof. Dr. Sibel Demirel, Doç. Dr. Pınar Bingöl Kızıltunç, Doç. Dr. Esra Şahlı, Doç. Dr. Özge Yanık Odabaş ve Doktor Öğretim Üyesi Feyza Çalış Karanfil'e,

Emekliye ayrılan, ancak üzerimdeki katkıları yadsınamaz olan Prof. Dr. Aysun İdil, Prof. Dr. Emin Özmert'e

TTU-2023-2979 proje kodu ile bu tez projesinin gerçekleşmesinde sağladıkları destekler için Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü ve ilgili personeline, laboratuvar imkanları, bilimsel ve teknik destekleri için Prof. Dr. Berrin İmge Ergüder ve özverili ekibine,

Birlikte bir ekip olarak çalışmaktan mutluluk duyduğum, tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve idari personel ekibine,

Hayatım her döneminde, karşılıksız sevgi, fedakârlık ve koşulsuz destekleri ile bugüne gelmemde en büyük emek sahibi olan aileme, bu süreçte beni hiç yalnız bırakmayan ve her zaman doğruya ilerlemem için yanımda olan müstakbel eşim, Esra Nilgün Akyıldız'a sonsuz teşekkürlerimi sunmak isterim.

Saygılarımla

Dr. Halil İbrahim Aydoğdu

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simge ve Kısaltmalar	ix
Şekiller Dizini	x
Tablolar Dizini	xi
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Tarihçe	7
4.2. Epidemiyoloji	7
4.3. Etyopatogenez	8
4.3.1. Genetik	8
4.3.1.1. HLA İlişkili Genler	8
4.3.1.2. Non-HLA Genler	9
4.3.2. Çevresel Etkenler	9
4.3.3. İmmünolojik Değişiklikler	10
4.3.3.1. Doğal İmmünite	10
4.3.3.1.1. NK Hücreleri	10
4.3.3.1.2. Nötrofiller	11
4.3.3.1.3. Adaptif İmmünite ve Sitokinler	11
4.3.3.1.3.1. T Lenfositler	11
4.3.3.1.3.2. B Lenfositler	12
4.4. Klinik Bulgular	12
4.4.1. Mukokütanöz Bulgular	12
4.4.1.1. Oral Aftöz Ülser	12
4.4.1.2. Genital Ülser	13
4.4.1.3. Diğer Cilt Bulguları	13
4.4.2. Oküler Bulgular	13
4.4.3. Eklem Bulguları	14

4.4.4. Nörolojik Bulgular	15
4.4.5. Gastrointestinal Bulgular	15
4.4.6. Vasküler Bulgular	15
4.4.7. Diğer Bulgular	15
4.5. Fenotiplendirme ve Kümelenendirme	16
4.6. Laboratuvar Bulguları	16
4.7. Tanı Kriterleri	17
4.8. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	18
4.9. Behçet Üveitinde Yardımcı Tanı Yöntemleri	18
4.9.1. Renkli Fundus Fotoğrafı	18
4.9.2. Flöresein Anjiografi (FA)	18
4.9.3. Indosiyanın Yeşili Anjiografi (ISYA)	19
4.9.4. Optik Koherens Tomografi	19
4.9.5. Optik Koherens Tomografi Anjiografi (OKTA)	20
4.10. Behçet Üveiti Tedavi Prensipleri	20
4.10.1. Kortikosteroidler	21
4.10.2. Midriyatik ve Sikloplejiler	22
4.10.3. Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar (DMARD)	22
4.10.3.1. Azatioprin (AZA)	22
4.10.3.2. Siklosporin-A (CS-A)	22
4.10.4. Yeni Nesil Biyolojik Ajanlar	22
4.10.4.1. Interferonlar	22
4.10.4.2. TNF- α Antagonistleri	23
4.10.4.3. İnfliksımab	23
4.10.4.4. Adalimumab	23
4.10.4.5. Diğer TNF-antagonistleri	23
4.10.4.6. IL-Blokerleri	24
4.10.4.6.1. IL-1	24
4.10.4.6.2. IL-6	24
4.10.4.6.3. IL-17	24
4.10.4.7. Anti-CD52	24
4.11. Vitamin D	25
4.11.1. Vitamin D Metabolizması	25
4.11.2. Vitamin D ve Behçet İmmünopatogenezi Üzerindeki Etkileri	26
4.11.3. Vitamin D ve Üveit	27
5. GEREÇ VE YÖNTEM	29

6. BULGULAR	31
7. TARTIŞMA	45
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
5. KAYNAKLAR	55



SİMGE VE KISALTMALAR

1,25-OHD	: 1,25-Hidroksi Vitamin D
25-OHD	: 25-Hidroksi Vitamin D
BH	: Behçet hastalığı
BÜ	: Behçet üveiti
CCR	: G protein ilişkili kemokin reseptörü
DMARD	: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar
EN	: Eritema nodozum
ERAP	: Endoplazmik retikulum aminopeptidaz
FFA	: Fundus floresein anjiyografi
FUT	: Fukozil transferaz
GIMAP	: G-Adenozintrifosfat bağışıklık ilişkili proteini
GİS	: Gastrointestinal sistem
HLA	: İnsan lökosit antijeni
IFN-α	: İnterferon alfa-2a
Ig	: İmmüoglobulin
IL	: İnterlökin
IRF	: İnterferon regülatuar faktör
ISG	: Behçet Hastalığı için Uluslararası Çalışma Grubu
KIR	: Doğal katil hücre immün reseptörü
MICA	: Majör-histokompatibilite kompleksi ilişkili I zincirinin A geni
NK	: Doğal katil
NOD2	: Nükleodit bağlayıcı oligomerizasyon alanı
RIPK	: Reseptör-ilşkili protein kinaz
STAT	: Sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü
Th	: Yardımcı T hücresi
TLR	: Toll-like reseptör
TNF	: Tümör nekroz faktörü
TNFSF	: Tümör nekroz faktörü süper ailesi
VKH	: Vogt-Koyanagi-Harad

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Vitamin D fizyolojik metabolizması	26
Şekil 2.	1-25OHD ve immün sistem üzerindeki etkileri.....	27
Şekil 3.	Oftalmik dokulardaki vitamin D metabolizması ¹⁷⁶	28
Şekil 4.	Güneşe maruziyet sürelerinin gruplar arası karşılaştırması.....	34
Şekil 5.	Katılımcıların 25-OHD düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması	35
Şekil 6.	Katılımcıların 1,25-OHD düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması	36
Şekil 7.	Katılımcıların 1,25OHD/25-OHD düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması	37
Şekil 8.	Receiver Operating Characteristics (ROC) eğri altında kalan alan analizi (A) 1,25-OHD), (B) 1,25-OHD/25-OHD)	39
Şekil 9.	25-OHD düzeyleri 20 ng/ml'den düşük ve yüksek hastaların güneşe maruziyet süreleri	42
Şekil 10.	25-OHD düzeyi 20 ng/ml'den düşük olan katılımcıların 25-OHD ve güneşten faydalanma düzeyleri	43

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Behçet Hastalığı tanısı için Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) kriterleri.	17
Tablo 2. Uluslararası Behçet Hastalığı Komitesi (ICBD) tanı kriterleri, 2014 revizyonu	17
Tablo 3. Demografik Özellikler	31
Tablo 4. Hastaların Klinik ve Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Skoru (BDCAF) Özellikleri	32
Tablo 5. Farmakolojik Ajan kullanımı	33
Tablo 6. Güneş koruyucu faktörler ve gıda takviyesi	33
Tablo 7. Güneşe maruziyet süreleri ve grupların karşılaştırması	35
Tablo 8. Vitamin 25-OHD ve 1,25-OHD değerleri dağılımı	38
Tablo 9. Bağımsız değişkenler ile 25-OHD ve 1,25-OHD korelasyon analizi	40
Tablo 10. Düşük 25-OHD düzeyi olanlarda güneşe maruziyet süreleri ve grupların karşılaştırması	44

1. ÖZET

BEHÇET ÜVEİTLİ HASTALARDA SERUM 25-OHD VE 1,25-OHD DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Giriş ve Amaç: Çalışmanın amacı, kliniğimizdeki Behçet üveiti ile takip edilen hastaların oküler tutulumu olmayan Behçet hastaları ve sağlıklı kontroller karşısında vitamin D düzeylerinin değerlendirilmesi, vitamin D'nin Behçet hastalığında üveit gelişimi veya üveit aktivitesi açısından bir risk faktörü olup olmadığının incelenmesi ve ileride yapılabilecek prospektif çalışmalara altyapı oluşturmaktır.

Yöntem: Çalışmamıza Behçet tanısına bağlı üveit gelişimi olan Behçet üveiti hastaları (BÜ), Behçet tanısı olup üveit öyküsü olmayan üveitsiz Behçet hastaları (BH) ve genel oftalmoloji polikliniğine başvuran sistemik şikayeti ve hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler dahil edilmiştir. Katılımcılara rutin oftalmolojik muayene sonrası, onam formu alındıktan sonra Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BDCAF) ve Güneşten Faydalanma Anketi dolduruldu. Hastane bilgi işlem sistemi aracılığıyla hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, ilk tanı yaşı, hastalık süresi) ve yakın zamanda değerlendirilen laboratuvar bulguları kayıt altına alındı. Periferik venöz kan örneğinden santrifüj sonrası süpernatant ayrıştırıldı ve -80°C tıbbi buzdolabında çalışma sonuna kadar muhafaza edildi. Analiz için tüm numuneler aynı anda üniversitemiz Tıbbi Biyokimya AD laboratuvarında 25-OHD için High-Performance-Liquid-Chromatography (HPLC) ve 1,25-OHD için Enzyme Linked Imuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemiyle ölçüldü.

Bulgular: Çalışmamıza 43 aktif, 40 inaktif toplam 83 BÜ, 62 üveitsiz BH ve 33 kontrol grubu olmak üzere toplam 178 kişi dahil edildi. Gruplar BH, BÜ ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet ve tanı yaşları açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.55$, $p=0.053$, $p=0.925$). BDCAF skorları açısından gruplar benzerdi ($p=0.519$). Güneşten koruyucu faktörler ve gıda takviyeleri açısından gruplar arası anlamlı fark yoktu. 25-OHD açısından kontrol grubu ile tüm Behçet hastaları birbirine benzerdi (sırasıyla 13.6(25.6), 17.5(15.5), $p=0.838$). 25-OHD açısından kontrol, BÜ ve BH grupları arasından anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla 13.6(25.6), 17.0(15.6), 19.3(16.7), $p=0.911$). 25-OHD düzeyleri, kontrol, BH aktif ve inaktif üveitlerin karşılaştırıldığında, aktif üveitlerde inaktif üveitlere göre anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla 13.6(25.6), 19.3(16.7), 19.5(19.6), 13.1(13.5), $p=0.02$). Lojistik regresyon analizinde 25-OHD düzeylerindeki her 1ng/ml azalma %5.9 aktif üveit riski ile ilişkili bulunmuştur. (OR:%5.9 CI:0.901-0.983 $p=0.007$).1,25-OHD düzeyleri tüm Behçet hastalarında, kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla 1868(307), 1179(740), $p<0.001$).1,25-OHD seviyeleri,

BH ile BÜ grupları arasında benzer iken(sırasıyla 1285(653), 1132(785), $p=0.154$), her ikisi de kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$). Aktif üveit grubunda, BH grubuna göre daha düşükken(sırasıyla 893(650), 1252(608), $p=0.0268$), BH ile inaktif üveitler aralarında benzerdi($p=1.0$).

Tartışma: Vitamin D, çeşitli otoimmün hastalıklar ile ilişkisi gösterilmiş olan immün sistem üzerinde efektör bir hormondur. Bu çalışma 25-OHD ile Behçet üveiti ilişkisini ve serum 1,25-OHD düzeyleri ile Behçet hastalığı ve Behçet üveiti ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır. Sonuçlarımız, meta-analiz verilerine uygun olarak, 25-OHD ve Behçet hastalığı arasında bir ilişki olmadığını gösterdi. Behçet hastalarında üveit gelişimi ile 25-OHD arasında bir ilişki olmadığı görüldü. Literatür ile benzer şekilde 25-OHD düzeylerindeki azalmanın üveit aktivitesi ile ilişkili olduğu izlendi. 1,25-OHD düzeylerinin, sağlıklı kontroller karşısında tüm hasta gruplarında azaldığı izlendi, bu nedenle 1,25-OHD'nin BH ve BÜ gruplarındaki ortak bir etkiden, sistemik Behçet inflamasyonu ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Bu sonuçlar, 25-OHD düzeylerinin üveit aktivitesi ile ilişkili olabilirken, 1,25-OHD düzeylerinin Behçet hastalığındaki genel sistemik bir inflamasyon veya vaskülit ile ilişkili olabileceğini göstermekte olup, neden-sonuç ilişkisinin ispatlanması ve replasman tedavilerinin önerilebilmesi için daha çok veri ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: 25-OHD, 1,25-OHD, vitamin D, Behçet hastalığı, Behçet üveiti

2. ABSTRACT

SERUM 25-OHD AND 1,25-OHD LEVELS IN BEHÇET'S UVEITIS PATIENTS

Purpose: This study is aimed to evaluate the vitamin D levels of patients with Behçet's disease with and without uveitis across healthy controls. Additionally, this study tried to address vitamin D as a possible risk factor for development of uveitis or active uveitis in Behçet's disease and to build a basis for future prospective studies.

Results: A total of 178 participants were included in our study: 83 Behçet's uveitis (BU) patients (43 active, 40 inactive), 62 Behçet's disease (BD) patients without uveitis, and 33 healthy controls. There were no significant differences between the BD, BU, and control groups in terms of age, gender, and age at diagnosis ($p=0.55$, $p=0.053$, $p=0.925$, respectively). The BDCAF scores were similar across the groups ($p=0.519$). There were no significant differences between the groups regarding sun protection factors and dietary supplements. The 25-OHD levels were similar between the control group and all Behçet's patients (13.6 (25.6), 17.5 (15.5), $p=0.838$, respectively). There was no significant difference in 25-OHD levels among the control, BU, and BD groups (13.6 (25.6), 17.0 (15.6), 19.3 (16.7), $p=0.911$, respectively). When comparing the 25-OHD levels between the control group and active and inactive uveitis patients, the levels were significantly lower in active uveitis compared to inactive uveitis (13.6 (25.6), 19.3 (16.7), 19.5 (19.6), 13.1 (13.5), $p=0.02$, respectively). Logistic regression analysis showed that each 1 ng/mL decrease in 25-OHD levels was associated with a 5.9% increased risk of active uveitis (OR: 5.9% CI: 0.901-0.983, $p=0.007$). The 1,25-OHD levels were significantly lower in all Behçet's patients compared to the control group (1868 (307) vs. 1179 (740), $p<0.001$). While the 1,25-OHD levels were similar between the BD and BU groups (1285 (653) vs. 1132 (785), $p=0.154$), both were significantly lower than the control group ($p<0.001$). In the active uveitis group, the levels were lower compared to the BD group (893 (650) vs. 1252 (608), $p=0.0268$), while they were similar between the BD and inactive uveitis groups ($p=1.0$).

Discussion: Vitamin D is an effector hormone with an impact on the immune system, and its association with various autoimmune diseases has been demonstrated. This study is the first to evaluate the relationship between 25-OHD and Behçet's uveitis and to examine the association between serum 1,25-OHD levels and Behçet's disease as well as Behçet's uveitis. Our results, consistent with meta-analysis data, showed no association between 25-OHD and Behçet's disease. No relationship was found between the development of uveitis in Behçet's patients and

25-OHD levels. Similar to the literature, a decrease in 25-OHD levels was observed to be associated with uveitis activity. The 1,25-OHD levels were found to be reduced in all patient groups compared to healthy controls, suggesting that 1,25-OHD might be linked to systemic Behçet's inflammation, representing a common effect in both BD and BU groups.

These results suggest that while 25-OHD levels may be related to uveitis activity, 1,25-OHD levels could be associated with the general systemic inflammation or vasculitis in Behçet's disease. Further data and prospective studies are needed to establish a cause-and-effect relationship and to recommend replacement therapies.

Keywords: 25-OHD, 1,25-OHD, vitamin D, Behçet's disease, Behçet's uveitis



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH), genetik yatkınlığı olan bireylerde, henüz tespit edilemeyen çevresel tetikleyiciler sonucu gelişen atak ve remisyonlar periyodları ile devam eden inflamatuvar çoklu organ ve sistem tutulumu ile karakterize bir vaskülitir. Rekürren oral aft ve genital ülserlere eşlik eden oküler, dermatolojik, gastrointestinal, kardiyovasküler, santral sinir sistemi bulguları izlenebilir. Modern çağda 1937 yılında, Türk dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral ve genital ülserlere eşlik eden göz inflamasyonu “Behçet tri semptomu” olarak tanımlanmıştır.

Özellikle Dünya'nın kuzey 30-45. enlemleri arasındaki coğrafyalara dağılım gösteren bu hastalık, dünya nüfusuna göre bakıldığında bir nadir hastalıktır ancak; ülkemiz için endemik sayılmaktadır. Her yaşta görülebilir, ancak karakteristik olarak yaşamın ikinci veya üçüncü dekadındaki erişkinlerde izlenir. Coğrafi farklarla, cinsiyet dağılımı değişmekte iken tipik olarak erkeklerde daha agresif bir kliniğe sahiptir.

Hastalık, spontan rezolüsyon ve ani alevlenmeler ile devam ederken, tutulum gösteren organ veya sisteme göre çok çeşitli klinik bulgular ile ortaya olabilir. Coğrafi ve etnik farklılıklara göre, değişken epidemiyolojik, klinik ve prognostik özellikler sergileyen bu hastalığın etyopatogenezi kesin olarak aydınlatılamamıştır.

Oküler tutulumlu Behçet hastalığı genellikle üveit tablosuna yol açarken, kalıcı görme kaybı nedeni ile ciddi bir morbidite nedenidir. Behçet üveiti (BÜ), karakteristik olarak bilateral non-granümatöz panüveit şeklinde gelir. BÜ'deki terapötik hedefler, akut atak süpresyonu, relapsların önlenmesi, anjiyografik sızıntının baskılanması ve uzun süreli remisyon elde ederek görme kalitesinin korunmasıdır. Bu doğrultuda, temel tedavi prensibi, atak veya remisyon dönemi ayırt etmeksizin, immünosüpresyondur. Günümüzde, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) ve yeni nesil biyolojik ajanların kullanıma girmesi ile steroid bağımlılığı azaltılmış ve başarılı sonuçlar elde edilebilmiştir. Ancak; maksimum tedaviye rağmen inflamasyonun yeterince baskılanamadığı veya sosyoekonomik durumlar sebebi ile uygun tedaviye ulaşmakta sorun yaşayan kısıtlı bir hasta grubu mevcuttur. Bu hastalarda kalıcı görme kaybı gelişiminin önlenmesi için, hastalık mekanizmalarının aydınlatılmasına, yeni tedavi ajanlarına, önlenebilir risk faktörlerine ve çevresel değişikliklere ihtiyaç vardır.

Vitamin D, hücre proliferasyonu, apoptozis ve immün sistem regülasyonunda rol alan steroid yapılı bir hormondur. 25-Hidroksi Vitamin D (25-OHD)'nin birçok otoimmün hastalık ,malignite ve çeşitli non-enfeksiyöz üveitler ile ilişkisi gösterilmiştir. 1,25-Hidroksi Vitamin D (1,25-OHD)'nin ise doğal ve adaptif immünitede baskılayıcı özellikleri, deneysel üveit modellerindeki inflamasyonu baskıladığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir.

Bu tez çalışmasında esas amacımız, kliniğimizde Behçet üveiti ile takip edilen hastaların, oküler tutulumu olmayan Behçet hastaları ve sağlıklı kontroller karşısında vitamin D düzeylerin değerlendirilmesi, vitamin D'nin Behçet hastalığında üveit gelişimi veya üveit aktivitesi açısından bir risk faktörü olup olmadığının incelenmesidir ve ileride yapılabilecek prospektif çalışmalara altyapı oluşturulmasıdır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tarihçe

Tıbbi kaynaklar geriye dönük incelendiğinde, mevcut bilgilerimiz ile artık Behçet Hastalığı olarak nitelediğimiz semptom ve bulguların ilk tarifinin M.Ö 500 yılında Kos adasında Hipokrat tarafından tariflendiği düşünülmektedir¹. Modern çağda ise, oftalmolog Benediktos Adamantiades, Atina’da 15 Kasım 1930’da “Hipopyonlu Rekürrent İritis” isimli olgu sunumunda, rekürren bilateral ön üveiti olan 20 yaşında bir erkek hastanın optik atrofiye progresyon süreci ve önlenemeyen körlüğüne eşlik eden artrit, genital ülser birlikteliğinden bahsetmiştir².

Hastalığın diğer bulguları, 3 farklı olgudaki benzer tıbbi öyküleri birleştiren ve bunların yeni bir klinik tablo olduğunu teorisi ile ortaya çıkan Türk dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından 1937’de tanımlanmıştır. Dr. Hulusi Behçet yine hastalığın üç temel bulgu ve semptomu olan oral ülser, genital ülser ve rekürren göz inflamasyon birlikteliğini ”Behçet tri semptomu” olarak tanımlamış, akneiform lezyonlar, eritema nodosum, artralji ve periodontiti hastalıkla ilişkilendirmiştir^{2,3}.

Dünya Sağlık Örgütü, her iki hekimin katkılarını göz önünde bulundurarak, hastalığı M35.2 ICD-10 kodu ile” Behçet hastalığı” olarak kabul etmiştir.

4.2. Epidemiyoloji

Tüm dünyada ve her ırkta görülebilen Behçet hastalığı, Akdeniz Havzası, Ortadoğu ve Uzakdoğu ülkelerinde kümelenmesi nedeniyle “İpek Yolu Hastalığı” olarak adlandırılır. ⁴⁻⁶. Dünya’nın 30-45° kuzey enlemleri arasında dağılım göstermekte olup ve coğrafi bölgelere göre oldukça farklı prevalans oranları söz konusudur. Ülkeler arası kümülatif 10.3/100000 prevalansı ile BH, dünyada nadir bir hastalıktır ancak; dünyadaki en yüksek prevalans oranı olan 10-420/100000 ile ülkemiz için endemiktir^{7,8}. Endemik ve non-endemik farklı ülkelerde yaşayan; ancak aynı etnik kökene sahip popülasyonlarda BH prevalansı uyumsuzluk göstermektedir. Örneğin Almanya’da yaşayan Türkler ve Havai adasında yaşayan Japonlarda hastalık sıklığı orijin aldıkları toplumlara göre daha düşüktür, bu durum hastalık gelişiminde çevresel faktörlerin önemini göstermektedir⁹⁻¹¹.

Hastalık her yaşta izlenebilirken, karakteristik olarak yaşamın üçüncü ve dördüncü dekadındaki bireyleri etkiler^{12,13}. Genel olarak, kadın ve erkekleri benzer oranda etkilendiği ancak erkeklerin daha kötü prognoz gösterdiği kabul edilir^{14,15}. Türkiye verilerine göre Behçet hastalığı erkeklerde daha sık izlenirken, Birleşik Krallık ve ABD ulusal tarama verileri hastaların %70'ten fazlasının kadınlardan oluştuğunu bildirmiştir^{14,16-18}.

4.3. Etyopatogenez

BH, otoimmün ve otoinflamatuvar özelliklerin bir arada olduğu ve genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel etkenlerle ortaya çıkan bir hastalıktır¹⁹. Çoklu organ tutulumu, birden fazla hücre grubundaki değişimler ve polijenik yapısı, Behçet hastalığının patogenezinin tam olarak anlaşılmasındaki engellerdir. Güçlü genetik etki, uzun zaman önce ailesel ve toplumsal epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiş olsa dahi; tek hücre fenotiplendirme ve genetik ekspresyon analizi gibi yeni yöntemler, aberant antijen sunumu ile başlayan, doğal ve adaptif immünite kaskadları ile devam eden iç içe geçmiş karmaşık bir immünolojik tabloyu işaret etmektedir.^{20,21}.

4.3.1. Genetik

4.3.1.1. HLA İlişkili Genler

İlk olarak HL-A5 antijeni BH'ye predispozan olarak 1973'te Japonya'da tanımlanmıştır²². Daha sonra aynı antijen HLA-B5 olarak isimlendirilmiş ve bir alt grubu olan HLA-B51 ise birçok toplumda BH ile ilişkilendirilmiştir.

HLA-B51 prevalansı toplumdan topluma değişkenlik göstermekle birlikte Batı ve Kuzey ülkelerinde prevalansı daha düşüktür ancak; Türkiye dahil diğer İpek Yolu ülkelerinde²³, sağlıklı nüfusun %20-25'inde ve hastaların ise %50-80'inde pozitifdir. 78 çalışmadan 4800 Behçet hastasının ve 16289 kontrolün dahil edildiği bir meta-analizde, HLA-B51 aleli pozitifliğinin BH gelişimi riskini 5,78 kat artırdığı gösterilmiştir²⁴.

HLA-B51 esas genetik risk faktörü olarak kabul edilmiştir ancak; 8-11 aminoasit yapılı proteinleri CD8+ ve doğal katil (NK) hücrelerine sunmakla görevli olan bu antijenin, hastalığın aktivasyonundaki rolü ve etki mekanizmasındaki yeri net olarak aydınlatılamamıştır, sağlıklı bireylerdeki prevalansı ve bu aleli taşımayan hastaların mevcudiyeti dikkate alındığında HLA-B51'in tek başına BH'ye spesifik sitotoksik adaptif immün cevaba sebep olamayacağı

düşünülmektedir. Diğer HLA alellerinden HLA-B15, HLA-B27 ve özellikle farklı etnik kökenler için HLA-A26 risk faktörü iken, HLA-B49, HLA-A*03 koruyucu faktörlerdendir²⁵.

4.3.1.2. Non-HLA Genler

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, çeşitli sitokin ve kemokinleri (IL-10, IL23R-IL12RB2, IL-23R, IL-27, IL-37, CCR1, CCR3, IL-2, IL-4, TGFB1), transkripsiyon ve sinyalizasyon yollarını (ERAP-1, STAT4, TNFAIP3, TNFSF ve TNFRSF, GIMAP, RIPK2, IRF-8) doğal immünite genlerini (TLR, FUT2, MICA, KIR) ve MEFV, NOD2 mutasyonlarını Behçet hastalığı açısından riskli bulmuştur²⁶⁻⁴¹.

ERAP-1, CD8 T hücrelerine antijen sunan HLA moleküllerine sunulan peptitleri kısaltmakla görevli bir proteazdır. Ülkemizdeki bir çalışma BH gelişme riskinin, HLA-B51 ve ERAP-1 birlikteliğinde 11 kat arttığını bildirmiştir⁴².

KIR haplotipleri, HLA-sınıf-1-ilişkili otoimmünitelerde örneğin psoriasis, birshot koryoretinopati, ve ankilozan spondilite rol alır. KIR3D reseptörü ile BH arasında ilişki bulunmamıştır ancak oküler tutulumlu Behçet hastalarında KIR3D aktivitesinin HLA-B51'den bağımsız olarak göre yüksek olduğu bildirilmiştir⁴³.

Akdeniz kuşağında sık karşılaşılan, otoinflamatuar, Ailevi Akdeniz Ateşi ilişkili MEFV mutasyonu (M694V) varlığı ülkemizdeki bir çalışmada BH gelişimini 2,65 kat artırırken Japon popülasyonunda bu fark gösterilememiştir⁴¹. Aynı gen, şiddetli beyaz cevher tutulumu ile ilerleyen Nöro-Behçet hastalarında %70.6 oranında izlenmiştir⁴⁴.

FUT2 geni intestinal mukozal immünite üzerinde etkilidir, tip1 diabetes mellitus, Crohn hastalığı, romatoid artrit ve BH ile ilişkilendirilmiş olup, barsak mikrobiyotası üzerindeki etkisinden dolayı çevresel etkenler ve genetik etkenler arasındaki bir köprü görevi gördüğü düşünülmektedir^{40,45,46}.

4.3.2. Çevresel Etkenler

Genetik olarak yatkın bireydeki çevresel tetikleyici hipotezi, uzun zamandır bilinmesine rağmen söz konusu çevresel etken net olarak belirlenememiştir. İlk olarak Dr. Hulusi Behçet tarafından aftöz lezyonlar ve hipopiyon örneklerinde inklüzyon cisimlerinin gösterilmesi üzerine viral etkenler öne sürülmüş. Herpesviridae (HSV, CMV, VZV) suşları ön plana

çıkıştır, ancak BH'nin antiviral tedaviye yanıtı zı zlığı nedeniyle terk edilmiştir. Oral ülserlerin dental girişimler sonrası çıkması, antibiyoterapiden fayda görmesi ve dental girişimler sonrası Behçet hastalığının reaktivasyon göstermesi, bazı bakteriyel antijenlere karşı hipersensitivite izlenmesi, insan HSP 60 ile bakteriyel HSP 65'in, S antijeni ile IRBP'nin moleküler benzerlikleri sonucu özellikle streptokok ve mikobakteri suşlarının çevresel tetikleyici olabileceğini düşünölmüştür ancak spesifik bir patojene yönelik kanıt bulunamamıştır.

İntestinal mukozada kommensal olarak yaşayan ve mikrobiota olarak adlandırılan bakteriler bulunur. Bakteri salgılarında yer alan homolog aminopeptitlerin, efektör proteinlerin ve lipopolisakkarid gibi metabolitlerin barsak mikro çevresini etkileyerek endotel geçirgenliğini düzenlediği, mukozal ve sistemik immüniteyi modöle ve regöle ettiği bilinmektedir. Bakteri kompozisyonundaki alterasyonlar disbiozis olarak adlandırılır. Disbiozisin, birçok otoimmün inflamatuvar hastalık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir⁴⁷. Behçet hastalarındaki mikrobiomun sağlıklı kontrollerden farklı olduğu ve hastalardan yapılan fekal transplantasyonun deneysel üveit modellerinde alevlenmeye sebep olduğu, çeşitli bakteri epitoplarnn IRBP161-180 gibi vücudun kendi antijenleri ile moleküler benzerlik gösterdiği bulunmuştur^{48,49}.

4.3.3. İmmünolojik Değişiklikler

Genetik predispozisyonu olanlarda çevresel tetikleyici hipotezine göre, Behçet hastalığı, bakteriyel antijenlere veya otoantijenlere karşı önce doğal immün daha sonra T hücre kaynaklı adaptif immün sistemdeki aberant yanıt sonucu ortaya çıkar⁵⁰.

Behçet hastalığı otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıkların ortak kesişim bölgesindedir; zira hem otoinflamatuvar patolojiler gibi sitokin tablosundaki değişimlere bağlı rekürren inflamatuvar epizodlar ile seyrederken spesifik bir otoantikoru söz konusu değildir, hem de otoimmün patolojilere benzer şekilde hücresele adaptif immün yanıtın rol aldığı bir MHC-1-opatidir (HLA-B51)^{51,52}.

4.3.3.1. Doğal İmmünite

4.3.3.1.1. NK Hücreleri

Doğal immüntenin bir bileşeni olarak, sitotoksik etkileri dışında salgıladıkları sitokinler (IFN- γ , GM-CSF) ile T hücre ve dentritik hücreleri regöle ederler. Aktif Behçet hastalarının

periferik kanlarında NK hücre sayısının azaldığı ve hedef dokuları invaze ederek sitotoksitede rol aldığı düşünülmektedir⁵³. Üveitik Behçet hastalarındaki çalışmalar, Th1 inhibitör etkili sitokinler (IL-4 ve IL-10) salgılayan NK2 hücre ekspresyonundaki artışın, remisyon ile ilişkisini göstermiştir^{54,55}.

4.3.3.1.2. Nötrofiller

Behçet hastalığında klasik histopatolojik bulgu nötrofilik vaskülitlerdir, diğer vaskülitler gibi nekroz ve immünkompleks birikimi izlenmez^{56,57}. Nötrofilik hiperaktivite oksidatif strese neden olurken anti-oksidan kapasiteyi azaltır, inflamasyona sekonder gelişen endotel disfonksiyon tromboza yatkınlık oluşturur⁵⁸. Nötrofil ve monositlere bağlı fagositik aktivitenin hastalığın klinik bulguları ortaya çıkışı dolayısıyla Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BDCAF) skorları ile korelasyonu gösterilmiştir⁵⁹.

4.3.3.1.3. Adaptif İmmünite ve Sitokinler

4.3.3.1.3.1. T Lenfositler

Son yıllardaki tek hücre fenotiplendirme ve gen ekspresyon analiz yöntemlerindeki teknolojik gelişmeler, BH'nin etyopatogenezinde yeni keşiflere yol açmakta, doğal ve adaptif immünitinin ne kadar kompleks bir etkileşim içinde olduğunu göstermektedir.

Otoimmün diğer hastalıklara benzer şekilde, periferik kandaki yüksek Th1 düzeyi ve ilişkili sitokinleri (IL-2, IL-12, IL-18 ve IFN- γ) aktif Behçet hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Aköz hümordeki IFN- γ miktarı, diğer non-enfeksiyöz üveitlere göre Behçet üveitinde daha yüksek bulunmuştur⁶⁰.

Behçet hastalarında, Th17 hücre sayısındaki artışa ve NF κ B yolağında aşırı aktivasyona bağlı salgılanan majör nötrofilik sitokinler olan IL-17 ve TNF- α 'nın aköz humor ve periferik kanda yüksekliği gösterilmiştir^{61,62}. IL-21, IL-23 ve IL-6, Th17 klonal ekspansiyonuna neden olurken^{63,64}, IL-21 deneysel üveit modelleri ile ilişkili bulunmuştur⁶⁵.

Yeni tanımlanan ve diferansiye CD4 T hücrelerinden gelişen Th22 hücrelerinin, aktif üveiti olan Behçet hastalarında, aköz humor sıvısında yüksek miktarda IL-22 ve TNF- α salgıladığı ifade edilmiştir⁶⁶. Yine IL-22 düzeyinin, intraoküler inflamasyon ve retinal vaskülitin şiddeti ile ilişkili olduğu aynı zamanda sağlıklı kontroller ve üveitsiz Behçet hastaları

ile karşılaştırıldığında, üveitik Behçet hastalarının periferik kanında daha yüksek olduğu bulunmuştur⁶⁷.

IL-10, IL-35 ve TGF- β sekresyonu ile immünsupresif etkili Treg hücre sayısı literatürde çelişkili sonuçlar içermektedir ancak anti-TNF tedavi sonrası remisyona giren hastalarda Treg sayısında artış izlenmesi, hastalık remiyon süreçlerinde Treg hücrelerinin önemini göstermiştir⁶⁸.

4.3.3.1.3.2. B Lenfositler

Spesifik otoantikor olmaması ve doku incelemelerinde B hücre invazyonunun gösterilememesi nedeniyle, Behçet patogeneğinde bu hücrelerin rol almadığı düşünülmektedir; ancak anti-TNF tedavisi sonrası dolaşımdaki B hücre sayısındaki azalma⁶⁹ ve randomize tek körlü bir çalışmada anti-CD20 rituximab tedavisi sonrası Behçet üveitindeki iyileşme, hastalık patogeneğinde B hücrelerinin ve olası otoantijenlerin olduğuna yönelik sınırlı kanıtlar sunmaktadır⁷⁰.

4.4. Klinik Bulgular

Hastalığın tanısında spesifik bir biyobelirteç, histopatolojik bulgu, radyolojik görüntüleme olmaması nedeniyle tanı ve ayırıcı tanı, klinik muayene bulgularına dayanır⁷¹.

4.4.1. Mukokütanöz Bulgular

4.4.1.1. Oral Aftöz Ülser

Sık tekrarlayan oral ülserler, hastaların %95'inde karşılaşılan, en sık bulgu ve hastalık başlangıcını işaret eden ilk semptomudur. Yuvarlak veya oval, 1cm büyüklüğünde, çevresi eritemli, tabanı nekrotik, ağrılı ülserler, dudak, diş eti, yanak mukozası ve dil üzerinde yerleşim gösterir. Skarsız iyileşme eğilimindedirler⁷².

Oral aftlar karakteristik olmasına rağmen ayırıcı tanıda, rekürren aftöz stomatit, romatolojik hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, AIDS, herpes simplex, pemfigus vulgaris ve nutrisyonel eksiklikler akılda tutulmalıdır.

4.4.1.2. Genital Ülser

Coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermesine rağmen genital ülser gelişimi nadiren hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkar ve hastaların %65-75'inde pozitifdir. Klinik görünümü, oral aftöz üslere benzer ancak daha büyük ve derin doku kaybına sebep olması nedeniyle, skar bırakarak daha uzun sürede iyileşme ve nadir tekrarlama özelliği gösterirler⁷²⁻⁷⁴. Kadınlarda en sık vulva, erkeklerde skrotum bölgesi etkilenirken, vajen, serviks ve glans penis tutulumu nadirdir.

4.4.1.3. Diğer Cilt Bulguları

Kütanöz lezyonlar, sıklıkla adölesans ile başlar ve hastaların %85'ini etkiler. Erkeklerde daha sık yüz, boyun, omuz ve ekstremitelerde görülen psödofolikülit tablosu, akne vulgaris ile karışırken, kadınlarda özellikle alt ekstremitelerde eritema nodozum benzeri tablo izlenir⁷².

Paterji fenomeni, travmaya karşı ciltte papül, püstül veya papülopüstüler reaksiyon olarak tanımlanır. Paterji testi son yıllarda önemini kaybetmekte olsa dahi, Behçet hastalığı için oldukça spesifiktir. Diğer hastalıklarda ve nadiren normal popülasyonda karşılaşılabılır ve kişinin kendi salyası ile prik edilmesinin test sensitivitesini artırdığı bildirilmiştir^{75,76}.

4.4.2. Oküler Bulgular

Oküler tutulum, sıklığı ve yarattığı fonksiyonel kayıp nedeniyle, Behçet'e bağlı morbiditenin en önemli nedenidir⁷⁷. Erkeklerde daha sık ve şiddetli seyrederken, tüm hastaların %40'nda oküler bulgular mevcuttur ve bunların %60-80'i üveit ile başvurur. Ülkemizde yapılan ulusal bir çalışmada, BÜ'nin Türkiye'deki en sık üveit nedeni olduğunu bildirilmiştir⁷⁸. BÜ, Behçet hastalarının %10-20'sinde, hastalığın ilk bulgusu olabilirken, diğer bulgular ortaya çıktıktan 3-4 yıl sonra da gelişebilir^{79,80}. BÜ, karakteristik olarak akut, şiddetli alevlenmeler ve spontan rezolüsyon gösteren bilateral, rekürren, non-granüloamatöz panüveit ve retinal vaskülit olarak tanımlanırken, olguların sadece %10-15'inde izole anterior üveit formu görülür^{80,81}.

Ön üveit tablosunda, ön kamara reaksiyonu, kornea endotelinde toz benzeri keratit presipitatlar ve hipopiyan izlenir. Siliyer enjeksiyonun olmaması ve düşük fibrin içeriğinden dolayı yer çekimi yönünde hareket eden hipopiyan tablosuna "soğuk hipopiyan" denir ve BÜ ayırıcı tanısında önemlidir. Hipopiyan varlığı, şiddetli arka segment tutulumunun

göstergesidir^{82,83}. Şiddetli ön üveit sonucu, ön/arka sineşi, sekonder katarakt ve sekonder glokom gelişebilir.

Arka segment tutulumunun kardinal bulguları diffüz vitrit ve retinal vaskülitir. Ayrıca retinal ven ve arter oklüzyonları, yüzeysel veya derin retinal infiltratlar, optik disk inflamasyonu ve kistoid makula ödemi izlenebilir. Diffüz vitritis iyileşirken, sıklıkla inferotemporal retina üzerine çöken inflamatuvar presipitatlar, BÜ için patognomik olan “vitreus incileri” bulgusunu oluşturur^{82,83}. Yüzeysel retinal infiltratlar kısa sürede skar bırakmadan iyileşirken, derin retinal infiltratlar daha uzun sürede ve optik koherens tomografi (OKT) kesitlerinde retinal sinir lifi tabakasında kama şeklinde defektler bırakarak iyileşir. Bu defektler, üveit öyküsü veren bir hastanın geçmişte bir BÜ atağı geçirdiğini gösteren güçlü bir bulgudur⁸⁴.

Retinal vaskülit, vasküler yapılar etrafında beyaz kılıflanma görünümü venlerde ise periflebit, arterlerde ise periarteriolit olarak adlandırılır. Diffüz veya segmental tutulan damarlar, oklüde olma ve sızdırma eğilimindedir. Oklüziv vaskülit, retinada iskemi, eksudasyon ve hemorajiye, ilerlemesi durumunda ven dal tıkanıklıklarına, neovasküler değişikliklere ve traksiyonel retina dekolmanına ilerleyebilir. Fundus flöresein anjiyografisindeki (FFA), eğrelti otu paterni, kapiller vaskülitin bir belirtecidir. Kapiller kaçak, BÜ tanısının en karakteristik anjiyografi bulgusu ve aktivite belirtecidir.

Diğer oküler tutulum bulguları başlıca episklerit, ülseratif konjonktivit, filamenter keratittir. Parankimal Nöro-Behçet hastalarında papillit, retrobülber optik nevrit ve 3. Kranial sinir felci, non-parankimal hastalarda ise papilödem izlenebilir⁸⁰.

Kontrolsüz ve tekrarlayan ataklar sonucu gelişen komplikasyonlar kalıcı görme kaybı ile ilişkilidir. En sık kalıcı görme kaybı nedeni arka segment komplikasyonları olup, ilk sırada maküler komplikasyonlar ve optik atrofi gelir. Bu dramatik tablo, günümüzde hastaların erken tanı alması, multidisipliner yaklaşım, immünmodülatör tedaviler ve yeni biyolojik ajanların kullanıma girmesi ile daha nadir görülmektedir^{14,81,85}.

4.4.3. Eklem Bulguları

Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastaların %11.6'sında bildirilen artiküler tutulum, artraljiden, poliartirite kadar geniş bir dağılım göstermektedir⁸⁶. En sık büyük eklemlerin tutulduğu (diz, dirsek ayak ve el bileği), tekrarlayan, sekel bırakmayan ve non-steroid anti-inflamatuvar terapilere yanıt veren artrit izlenir.^{87,88}

4.4.4. Nörolojik Bulgular

Nörolojik bulguların eşlik ettiği durumda Behçet hastalığına Nöro-Behçet Hastalığı (NBH) adı verilir. Genellikle merkezi sinir sistemini tutan, ülkemizde %5-7, dünya genelinde ise %2,5-11 oranında görülen bu tablo, nadir olması ve yüksek mortalite riski nedeniyle önemlidir^{89,90}. Hastaların %75'inde parankimal, geri kalanında ise vasküler lezyonlar mevcuttur⁹¹. Parankimal tutulum hemiparezi, konuşma zorluğu, ataksi, baş ağrısı ve kranial sinir patolojilerine yol açarken, vasküler tutulum dural sinüs trombozuna bağlı kafa içi basınç artışı ve papilödem ile sonuçlanabilir.

4.4.5. Gastrointestinal Bulgular

Doğu toplumlarında daha sık karşılaşılan⁹² ve "Entero-Behçet" olarak adlandırılan bu tablo, tüm gastrointestinal mukoza boyunca vaskülit ve mukozal ülserlere sebep olur. En sık semptomu, karın ağrısı olup ayrıca, barsak alışkanlıklarında değişimler, kilo kaybı, karın ağrısı ishal ve GIS kanamasına yol açabilir^{93,94}. Tipik ilioçekal tutulumu nedeniyle en çok Crohn hastalığı ile karışır⁹⁵. Barsak perforasyonları GIS fistülleri ve masif hemorajiler bu hastalarda ciddi morbidite ve mortalite nedenidir⁹².

4.4.6. Vasküler Bulgular

Arter veya ven farkı gözetmeksizin vücuttaki her boyuttaki damarları tutabilen bir vaskülit olan BH, geniş bir klinik spektruma yol açmaktadır. Endotel disfonksiyonu ve tromboza eğilim olan hastalarda, sıklıkla rekürren yüzeysel tromboflebit, derin ven trombozu, nadiren superior veya inferior vena cava trombozu, hepatik ven trombozu (Budd-Chiari Sendromu) ve serebral sinüs trombozu görülür. Pulmoner veya periferik arter anevrizmaları ise daha nadir fakat mortal seyir gösterir⁹⁶⁻⁹⁸.

Vasküler bulgular erkeklerde daha sık olmak üzere hastaların %5-40'ında izlenebilir. Ülkemizdeki bir çalışma 20 yıl takip sonucu erkek hastaların yarısında vasküler bir tutulum geliştiğini bildirmiştir⁹⁹.

4.4.7. Diğer Bulgular

Renal tutulum; asemptomatik hematüri veya proteinüriden başlayan, progresif glomerülonefrit ve amiloidoza kadar uzanan bir spektrumu kapsar^{100,101}. Farklı coğrafik

bölgelere göre %2-19 arası değişen epididimit oranları bildirilmiştir. Kardiyak sistemde nadir dahi olsa intrakardiyak trombüs, myokard enfarktüsü, anjina pektoris, perikardit ve myokardite sebep olabilir¹⁰².

4.5. Fenotiplendirme ve Kümelenendirme

Multi organ ve sistemik tutulumun yarattığı karmaşık prezentasyon tablosunun üstüne coğrafik bölgelere özel karakteristikler eklendiğinde altta yatan tek ve mutlak bir mekanizmanın olmadığı, aksine spektral bir bozukluk olduğu söylenebilir. Sadece mukokütanöz bulguları olan ile Nöro-Behçet tanısı olan iki farklı hastanın şikayetleri, klinik seyirleri ve tedavileri farklı olduğu gibi, komşu coğrafyalardaki Yunan ve Türk nüfuslarında görülen klinik kümelenmeler farklılık göstermektedir¹⁰³. Farklı klinik tabloların altında farklı mekanizmaların olduğunu düşünmek, tıbbi bireyselleştirmek ve Hipokrat'tan beri geçerli olan "Hastalık yoktur, hasta vardır." ilkesine akılda tutmak Behçet hastalığını daha iyi analiz etmemize imkân sağlayabilir^{18,104-107}.

Faktör analiz çalışmaları 4 predominant, 2 olası klinik fenotip belirlemiştir. Predominant klinik tipler:

1. İzole Cilt-Mukoza Tutulumu
2. Eklem Tutulumu
3. Göz Tutulumu
4. Vasküler Tutulum

Olası diğer klinik tipler:

1. SSS Parankim Tutulumu
2. GIS Tutulumu

4.6. Laboratuvar Bulguları

Hastalığa özgü bir laboratuvar bulgusu ve otoantikoru olmayan BH'de kronik hastalık anemisi, minimal lökositoz, sedimentasyon, C-reaktif protein yüksekliği, geçici proteinüri ve hematüri olabilir. HLA-B51 ve paterji pozitifliği izlenebilir. Laboratuvar bulguları genellikle BH ile karışabilecek diğer patolojilerin ekartasyonunda kullanılabilir.

4.7. Tanı Kriterleri

Behçet Hastalığının tanısı klinik bulgulara göre konulmaktadır. Uluslararası Çalışma Grubu'nun 1990 yılında kabul ettiği kriterler günümüzde halen günümüzde en çok kullanılan kriter kabul edilmektedir. Bu kriterlere göre oral aftöz ülserlere eşlik eden en az iki kriter olması tanı koydurucudur.

Tablo 1. Behçet Hastalığı tanısı için Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) kriterleri.

Kriter	Tanım
Rekürren oral aftöz ülserler	12 aylık dönem içinde en az 3 defa tekrarlayan majör, minör veya herpetiform ülserler
Oral aftöz ülsere eşlik eden aşağıdaki en az 2 bulgu	
Rekürren genital ülser	Hekim veya hasta tarafından gözlenmiş
Göz lezyonları	Ön veya arka üveit saptanması
Deri lezyonları	Eritema nodozum, Psödofolikülit, papülopüstüler veya akneiform nodül
Paterji testi pozitifliği	20-gauge steril iğne ucu ile travmadan 24-48 saat sonra anlamlı cilt bulgusu olması

Uluslararası Behçet Hastalığı Komitesi (ICBD) tanı kriterleri, 2006 yılında yayımlanmış 2014'te revize edilmiştir. Buna göre, Behçet hastalığı tanısının konulabilmesi için, oral aft (2 puan), genital ülser (2 puan), göz tutulumu (2 puan), cilt bulguları (eritema nodozum, psödofolikülit, 1 puan), vasküler tutulum (1 puan), nörolojik tutulum (1 puan) ve paterji testi pozitifliği (1 puan) kriterlerinden en az 4 puan elde edilmesi gerekmektedir.

Tablo 2. Uluslararası Behçet Hastalığı Komitesi (ICBD) tanı kriterleri, 2014 revizyonu

Bulgular	Puan
Oral aft	2
Genital Ülser	2
Oküler tutulum	2
Cilt bulguları	1
Nörolojik tutulum	1
Vasküler tutulum	1
Paterji testi pozitifliği	1

4.8. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Günümüzde, Behçet hastalığı aktivitesini veya tedavi yanıtını değerlendirecek geçerli herhangi bir biyobelirteç yoktur. Atak ve remisyondaki hastalık aktivitesini değerlendirebilecek, kalıcı organ hasarını tespit edebilecek, tutulum gösteren hedef organları birbirinden ayırabilecek ve gelişen morbiditelere karşı işlevsellik kaybını değerlendirebilecek, çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Bu ölçekler hekim tarafından veya hasta tarafından cevaplananlar olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BDCAF), hastaların en sık tutulum gösteren hedef organlarına yönelik son dört hafta içerisindeki durumları “var/yok” olarak değerlendirilebileceği 14 sorudan oluşan hekim gözetiminde uygulanan bir ankettir. Anket, kalıcı organ hasarı ve kronisite ile ilgili olabilecek şikayetlerin aksine, son dört haftalık durumları değerlendirdiği için anlık aktivite ölçütü olarak kabul edilir¹⁰⁸. Ülkemizdeki çalışmalarda anketin, hastalığın klasik triadını değerlendirmede etkili olduğunu ancak daha nadir olan gastrointestinal veya nörolojik tutulumla ilişkili semptomları ölçmede yetersiz kaldığını bildirmiştir^{109,110}. Diğer bir kısıtlaması ise bu ölçek ile izole cilt bulguları olan bir hastanın, hayatı tehdit eden arteriyel anevrizması olan başka bir hastadan daha yüksek aktivite skoruna sahip olabilmesidir. Anketin, kültürel varyasyonlarında göz önüne alan, Türkçe dahil birçok farklı valide edilmiş çevirileri mevcuttur^{109,111,112}.

4.9. Behçet Üveitinde Yardımcı Tanı Yöntemleri

4.9.1. Renkli Fundus Fotoğrafı

Multimodal görüntülemenin temel ögesi olup, vitreus bulanıklığı ve geçici veya kalıcı inflamatuvar bulguların zamana bağlı değişimini, dokümantasyonunu sağlar. Geçici yüzeysel retinal infiltratlar ve vitreus incilerinin görülmesi ayırıcı tanıda oldukça fayda sağlar.

4.9.2. Flöresein Anjiyografi (FA)

Vaskülitin varlığını, şiddetini ve tedavi yanıtını değerlendirmede altın standarttır. Klinik olarak remisyon döneminde dahi olsa eğrelti otu paternindeki kapiller vaskülit, devam eden subklinik inflamasyon ve yetersiz tedavi yanıtının belirteçidir. Dirençli vaskülit, hastalık rekürrensi için bir risk faktörü olup¹¹³; ultra geniş açılı görüntüleme ve anjiyografi kullanan

çalışmalarda, lezyonların %43'ünün konvansiyonel fundus kameraları ile görüntülenemediği¹¹⁴ ve söz konusu bulgular ile hastaların %65'inde tedavi rejiminin değiştiği bildirilmiştir¹¹⁵.

FA'da görüntülenen diğer bulgular arasında pencere defekti, vasküler tortuosite artışı, oklüde ve kolateral damarlar olup, optik disk neovaskülarizasyonu, maküla ödemi veya iskemisi kötü görsel prognostik belirteçlerdir.

4.9.3. Indosiyanın Yeşili Anjiografi (ISYA)

Koroidal vasküler yapıların değerlendirilmesinde kullanılan indosiyanın yeşili anjiografide (ISYA) BÜ için spesifik olmayan erken koryokapiller dolum defektleri, koroid damarlarında boyanma ve ilerleyen dönemlerde optik diskte ya da diffüz dağılım gösteren hipersiyanesan odaklar veya plaklar izlenebilir. Bulguların FA ile korelasyon göstermemesi, tedaviye yanıt ve aktivitede FA'nın üstünlüğü nedeniyle ISYA'nın rutin BÜ takibinde yeri yoktur^{116,117}. Günümüzde, primer inflamatuvar koroiditler veya BÜ tedavisi için steroid kullanmakta olan kısıtlı hasta gruplarında ayrıca tanı için faydalıdır.

4.9.4. Optik Koherens Tomografi

Optik ortamın açık olduğu gözlerde, optik koherens tomografi non-invaziv, kolay uygulanabilen, tekrarlanabilen, tanı ve takip için rutin göz pratiğinde geniş uygulama alanları olan bir yöntemdir. Histopatolojik kesitlere benzerliği nedeniyle "optik biyopsi" olarak adlandırılabilir¹¹⁸. Kullanıma girdiği 1991'den beri ilerleyen teknolojik gelişmeleri sayesinde, retina ve koroid katmanları detaylı olarak görüntülenebilir hale getirmiş ve patolojik süreçlerdeki değişimleri incelememize imkân sağlamıştır.

Klinik olarak skar bırakmadan iyileşen geçici retinal infiltratların, aslında iç retina katlarında atrofi ve retina sinir lifi tabakasında lokalize defektler bırakarak iyileştiği gösterilmiştir. Geçici olan başka bir bulgusu ise Behçet hastalığına bağlı gelişen nöroretinitte optik disk başı üzerinde şapka benzeri lokalize vitreus inflamasyonudur¹¹⁹.

Vitreoretinal arayüzey hastalıkları ve maküla ödemi takibi ile elipzoid ve interdijitasyon zonlarının bütünlüğü ile görsel prognoz tayininde rol alır¹¹⁹. Üveitik maküla ödemi olmayan BÜ hastalarında, santral maküla kalınlığı (SMK) ve maküla volümünü (MV) inceleyen bir çalışmada, arka segment tutulumuna belirgin SMK ve MV artışının eşlik ettiği ve OKT'nin arka segment tutulumunda tarama amaçlı kullanılarak FA ihtiyacını azaltabileceği belirtilmiştir¹²⁰.

Sıvının intra/subretinal dağılımı ve miktarını sayısal verilere dayanarak daha objektif değerlendirme imkânı sağlayan OKT, üveitik maküla ödemi değerlendirilmede, FA'ya üstündür ancak tek başına yeterli değildir. OKT ve FA'nın üveitik maküler ödemde etkinliğinde %40'a ulaşan uyumsuzluklar tespit edilmiştir¹²¹⁻¹²⁵. Retina pompa fonksiyonlarının yeterli olduğu hastalarda OKT'de SMK artmaksızın, FA'da sızıntı izlenebilirken, geçirilmiş atak esnasında biriken intra/subretinal sıvıya bağlı OKT'de SMK artmışken, FA'da sızıntı izlenmeyebilir¹²¹. Bu sebeple OKT ve FA'nın birbirlerini tamamlayıcı olduğu düşünülmelidir.

“Enhanced Depth Imaging” (EDI) yazılımı destekli OKT sistemleri ile BÜ'deki koroidal kalınlık ve vasküler değişimleri inceleyen az sayıdaki çalışma birbirleriyle çelişkili sonuçlar bulmuştur¹²⁶⁻¹²⁹. BÜ aktivite belirteci olarak subfoveal koroid kalınlığının, SMK' dan daha üstün olmadığı ifade edilmiştir¹²⁹.

4.9.5. Optik Koherens Tomografi Anjiografi (OKTA)

Retina ve koroid vasküler ağı hakkında sayısal veriler sunan yeni, non-invaziv, boyasız bir görüntüleme yöntemidir. 6 çalışmadan 690 gözün (334 oküler tutulumu olan veya olmayan BH, 356 kontrol grubu) dahil edildiği bir meta-analize göre BH grubunda, maküler enfaz damar dansitesi (DD), foveal DD ve parafoveal DD azaldığı, foveal avasküler zon büyüklüğünün ise arttığı bildirilmiştir. Mikrovasküler değişimlerin hastalığın erken dönem izleminde kullanılabileceği ifade edilmiştir¹³⁰.

4.10. Behçet Üveiti Tedavi Prensipleri

Temel hedefi görsel komplikasyonlar ve kalıcı görme kaybının önlenmesi olan BÜ yönetimindeki terapötik hedefler; etkin akut atak supresyonu, relapsların önlenmesi, anjiografik sızıntının baskılanması ve kalıcı uzun remisyon sağlanması şeklinde sıralanabilir.

Tedavi planlarında, BH'nin multisistemik tutulumları, hastaların olası diğer terapötik gereksinimleri, sosyoekonomik durumu, yaşı, organ hasarları, fertilité planlaması, diğer risk faktörleri ve ilaç yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. BÜ'nün hastalar arası farklı şekilde prezente olduğu gibi, ataklar arasında da farklılık gösterebileceği akılda tutulmalıdır. Sistemik etkili kortikosteroidler, DMARD'lar ve yeni nesil biyolojik ajanlara ek olarak lokal etkili topikal, perioküler ve intravitreal tedavilerden fayda görülebileceği unutulmamalıdır.

Tedavi monitörizasyonunda FA'nın altın standart olduğunu ve anjiyografik olarak "kuru" olmayan, sızıntının devam ettiği hastaların klinik remisyonda kabul edilmemesi gerektiği unutulmamalı ve uzun süreli ilaç kullanımına son verilebilmesi için en az iki yıllık bir klinik ve anjiyografik remisyonun elde edilmesi gerektiği bilinmelidir.

İzole ön üveit olgularında, potent topikal steroidler ve sikloplejik ajanlar yeterli iken, erkek cinsiyet, erken yaşta hastalık başlangıcı gibi risk faktörleri olanlarda antimetabolit ajan, azatiyoprin ilavesi düşünülebilir^{81,131}.

Arka üveit olgularında, kortikosteroid monoterapisinin yeri günümüzde kalmamıştır. Günümüzde arka segment tutulumunda ilk tedavi basamağı randomize kontrollü çalışmalar ile kanıtlanmış antimetabolit iki ajan azatiyoprin ve/veya siklosporindir¹³²⁻¹³⁵. Refrakter vakalarda, görme kaybı riski mevcut ise kortikosteroid ve/veya yeni nesil biyolojik ajanlar (anti-TNF- α veya interferon) eklenir. Yanıtsızlık durumunda anti-TNF α ajan değişimi veya IL-blokörleri değerlendirilebilir. Asitmerik veya tek taraflı olgularda perioküler veya intravitreal kortikosteroidler ek olarak kullanılabilir.

Bu çerçevede BÜ tedavisinde kullanılacak ajanlar:

4.10.1. Kortikosteroidler

Topikal deksametazon veya prednisolon damlalarında pozoloji, ön kamara reaksiyonu şiddetine göre ayarlanır ve 4-6 hafta içerisinde tedricen kesilir. Maküla ödemi için şiddetli asimetrik veya tek taraflı tutulumlarda veya biyolojik ajanların etkinlikleri başlayana kadar adjuvan tedavi olarak, perioküler veya intravitreal triamsinolon asetat uygulamaları yapılabilir ancak ciddi glokom ve katarakt progresyonuna yol açtığı unutulmamalıdır. Günümüzde bu uygulama yerini daha etkili ve etkisi 4-6 aya uzanan, yavaş salınımlı intravitreal deksametazon implantlarına bırakmıştır⁸¹.

Sistemik kortikosteroidler, uzun bir kullanım geçmişi olan, güvenilen, potent ve ucuz bir immünsüpresif olmakla birlikte kronik kullanımlarda yol açtığı ciddi sistemik problemler nedeniyle, günümüzde sadece akut inflamasyonun baskılanmasında kullanılır. Görmeyi tehdit eden şiddetli arka segment tutulumu, optik nöropati olgularında hızlı yanıt almak için intravenöz (IV) 1g/gün pulse metilprednizolon rejimi 3 gün uygulanır, takiben oral prednizolon 1mg/kg/gün tedavisi tedricen 4-6 hafta içerisinde kesilir. Steroid dozunu ve bağımlılığını azaltmak için antimetabolit tedaviden fayda sağlanır.

4.10.2. Midriyatik ve Sikloplejiler

Ön üveit olgularında siliyer kas ve pupil sfinkterinde gevşeme sağlayarak ağrıyı azaltır, pupil dilatasyonu ön sineşi gelişimini önler.

4.10.3. Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar (DMARD)

4.10.3.1. Azatioprin (AZA)

Majör organ tutulumları, refrakter cilt bulguları ve arka segment tutulumunda ilk sıra DMARD olan AZA'nın (2-2.5mg/kg/gün), oküler BH'lerde atak sayısını azaltıcı, oküler tutulumu olmayan BH'lerde göz tutulumunu riskini azaltıcı ve görme koruyucu etkileri gösterilmiştir¹³⁴. Etkinliği ortalama 3 ayda başlamakta olup hepatotoksisite ve IFN- α birlikteliğinde myelosüpresyon yan etkileri bilinmektedir¹³⁶.

4.10.3.2. Siklosporin-A (CS-A)

T hücre inhibisyonu sağlayan ve yeni nesil biyolojiklere yerini kaybeden CS-A, üveit atak sıklığını azaltan¹³⁷, hızlı etkili¹³² bir diğer ajandır. Nefrotoksik ve nörotoksik olup Nöro-Behçet hastalarında kullanımı uygun değildir¹³⁸. Tedavi sonrası relaps açısından hastalar yakın takip edilmelidir.

4.10.4. Yeni Nesil Biyolojik Ajanlar

Kullanımları giderek artan biyolojik ajanlar, son yirmi yıl içerisindeki BÜ prognozundaki dramatik iyileşmeden sorumlu olup hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır¹³⁹.

4.10.4.1. Interferonlar

İnterferonlar antiviral, antiproliferatif ve immünmodülatuar özellikli vücut tarafından sentezlenen sitokinlerdir. İn vitro çalışmalarda IFN- α 'nın periferel γ dT hücrelerini azalttığı ve endotel hücreleri ile T hücre iletişimini bozduğu gösterilmiştir. Bir meta-analizde IFN- α 'nın başta arka üveit olgularında ve diğer tüm organ tutulumlarında etkili olduğunu ve IFN- α -2 α 'nın IFN- α -2b'ye üstün olduğunu bildirmiştir¹⁴⁰. IFN- α -2 α 'nın refrakter BÜ olgularında etkili olduğu, uzun süreli remisyon dönemi sağladığı ve bu faydaların tedavi sonrası bile devam ettiği

gösterilmiştir ancak bu ajan^{141,142}, 2020 yılında piyasadan çekilmiştir⁸¹. Peg-İnterferon- α -2a alternatif olarak kullanılabilir¹⁴³.

4.10.4.2. TNF- α Antagonistleri

Majör proinflamatuvar sitokin olan TNF blokajı yapan monoklonal antikor veya solubl reseptör blökeri olarak iki gruba ayrılır. İnfliksimab (IFX), adalimumab (ADA), sertolizumab pegol ve golimumab monoklonal antikor iken etanercept diğer gruba aittir. Çalışmalar özellikle IFX ve ADA üzerine yoğunlaşmış olup her ikisinin efektif ve güvenilir ajanlar olduğunu göstermiştir^{144,145}. Biyolojik ajanların, günümüzde hala yeni ilaçlar olduğu akılda tutulmalı, eşlik eden tüberküloz, malignite, demyelizan hastalıklarda kullanımından sakınılmalı ve paradoksik yan etkilerin gelişebileceği unutulmamalıdır.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸

4.10.4.3. İnfliksimab

Solubl ve transmembranel TNF- α formlarına karşı insan-fare kimerik antikorudur. 5-10mg/kg yükleme infüzyon dozu 0. 2. ve 6. haftalarda uygulandıktan sonra 4-5 haftalık aralar ile tekrarlanır. Akut inflamasyonu hızlı ve etkili bir şekilde baskılar. Erken başlanan tedavinin görsel sonuçlarının daha iyi olduğu, atak sayısını azalttığı ve tedavi bittikten sonra uzun süreli remisyon sağladığı bildirilmiştir¹⁴⁹⁻¹⁵¹. Lokal infüzyon reaksiyonları, sosyoekonomik yük, takiplere uyumsuzluk ve otoantikor gelişimi başlıca dezavantajlarıdır.

4.10.4.4. Adalimumab

TNF- α 'ya bağlanan, tamamen insan monoklonal antikor yapıları bu ajan, subkutan 80mg yükleme dozu sonrası 1 hafta sonra başlanan ve 2 hafta aralarla tekrarlanan 40mg idame dozu şeklinde kullanılır. IFX'e göre benzer klinik fayda sunar, ancak daha güvenli olması, uzun süreli remisyon sağlaması, daha nadir otoantikor oluşumu ve kullanım şekli ile hasta uyumu açısından IFX'e üstündür⁸¹. Bir çalışmada ADA ile klinik remisyon sağlanan hastaların ultra geniş açılı FA skorlarında progresif gerileme sağlandığı gösterilmiştir¹⁵².

4.10.4.5. Diğer TNF-antagonistleri

Oküler Behçet tutulumunda sertolizumab pegol, golimumab ve etanercept ile ilgili literatürde güçlü kanıtlar henüz yoktur.

4.10.4.6. IL-Blokerleri

4.10.4.6.1. IL-1

IL-1 reseptör antagonisti anakinra ve IL-1 β insan monoklonal antikoru kanakinumab çeşitli otoinflamatuvar sendromlarda tercih edilen ajanlardır. Kanakinumabın sınırlı çalışmada etkinliği gösterilmiş olup^{153,154}, anti-TNF tedavisine refrakter üveit olgularında etkisi dikkat çekicidir¹⁵³. Ancak her iki ajan hakkında daha çok veriye ihtiyaç vardır.

4.10.4.6.2. IL-6

Anti-TNF'lere dirençli vakalarda ön plana çıkan insan IL-6 blökeri tosilizumab (TCZ), gelecekte umut vadeden bir molekül olarak öne çıkmaktadır¹⁵⁵⁻¹⁵⁹. Oküler ve nörolojik tutulumda yüz güldürücü sonuçlara rağmen, cilt ve eklem tutulumlarını alevlendirebildiği bilinmektedir¹⁶⁰. Mevcut bilgilerimizin aksine, TCZ'nin 3 refrakter üveit hastasının 3'ünde başarısızlığı gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında TCZ'den fayda görebilecek BÜ alt gruplarının belirlenmesi gereksinimi vurgulanmıştır¹⁶¹.

4.10.4.6.3. IL-17

Sağlıklı kontrollere göre artmış serum IL-17 düzeyleri ve Th17/Th1 oranları olan BÜ hastalarında düzelme sağlayan secukinumab, non-enfeksiyöz üveitlerde etkili ve güvenli bulunmuştur. Çok merkezli randomize kontrollü faz 3 çalışmasında subkutan uygulamanın, plaseboya üstün ve immünsupresif tedavi ihtiyacı azaltıcı etkisi bulunduğu ancak; atak sıklığını ve vitreus bulanıklığını azaltmada yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır¹⁶².

4.10.4.7. Anti-CD52

İnsan monoklonal IgG1 antikoru alemtuzumab, T ve B hücre apoptozisini indükleyerek immün cevabı suprese eder. Kronik lenfositler lösemi, multipl skleroz gibi hastalıklarda kullanılan bu ajan ile CD8 T hücre sayısı 31 ay, CD4 T hücre sayısı 60 aya kadar baskılanabilir. Klinikte kullanımda, doz bağımlı uzun remisyon dönemleri sağlayan bu ajan çoklu ilaca dirençli BÜ hastalarında kullanılabilir^{163,164}.

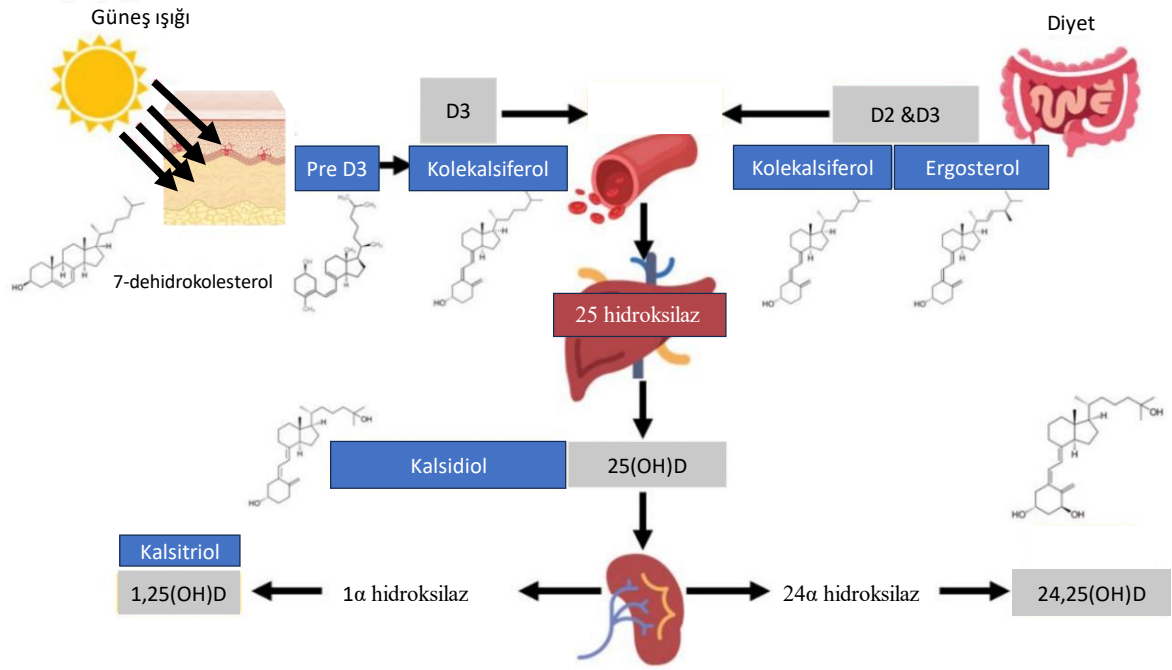
4.11. Vitamin D

Enzimatik reaksiyonlarda kofaktör olarak görev alan esansiyel bir besinmiş gibi vitamin olarak isimlendirilen vitamin D, aslında de novo sentezi yapılabilen bir prohormondur. En etkili sentezi, yaz benzeri güneş ışığının, vücudun üst 1/3 kısmındaki cilde saat 10:30-13:30 arası dike yakın açıyla düştüğü ultraviyole-B ışınları altında gerçekleşir^{165,166}. Esas kaynağı in vivo sentez olan vitamin D'nin yetersiz güneşe maruziyette eksikliği kaçınılmazdır. Modern toplumun yaşam stili ve davranışları göz önüne alındığında, güneşten kaçınma ve korunmak için alınan önlemler giderek arttığı aşıkardır. Vitamin D eksikliği, sıklığı demir eksikliğini aşarak dünyadaki en sık nutrisyonel yetmezlik olarak kabul edilir ve kardiyovasküler hastalıklar, bazı kanserler ve otoimmünite için oluşturduğu risk ile önemli bir halk sağlığı sorununa evrilmiştir¹⁶⁷. Problemi aşmak için bazı devletler vitamin D katkılı sütler gibi çeşitli gıda politikaları geliştirirken, batı toplumlarında %40, gelişen olan toplumlarda %5'e yakın oranda besin takviyeleri kullanıldığı bilinmektedir ancak bunların çoğunun dozajı yetersizdir¹⁶⁸.

Sadece coğrafi olarak uygun bölgelerde yeterli güneş maruziyeti veya günlük 70-90IU/kg takviye alımı ile yeterli miktarda serum 25-hidroksi vitamin D (25-OHD) düzeyinin korunabileceği bildirilmiştir. Tedavi maliyeti, ilişkili komorbiditelerin yarattığı harcamalara göre çok daha ucuz olan vitamin D, rutin tıbbi uygulamalarda sıklıkla göz ardı edilmektedir¹⁶⁷.

4.11.1. Vitamin D Metabolizması

Derin epidermiste bulunan 7-dehidrokolesterolün, UVB maruziyeti sonrası kolekalsiferol (vitamin D₃) üretimi ile başlar. İki aşamalı aktivasyon gerektiren vitamin D ilk olarak karaciğerde CYP2R1 ile 25'inci karbondan hidroksilasyon sonucu 25-hidroksi vitamin D (25-OHD) formuna dönüşür. 25-OHD, insan vitamin D metabolizması içerisinde inaktif ve klinik pratikte ölçülen formdur. Ardından renal proksimal tübüllerde, CYP27B1 ile kodlanan ve paratiroid hormonu (PTH) ve serum kalsiyum düzeyleri ile regüle edilen, 1 α -hidroksilaz enzimi ile 1'inci karbondan tekrar hidroksile edilerek 1,25-hidroksi vitamin D (1,25-OHD, kalsitriol) formuna aktive edilir. Bunun aksine periferik dokulardaki (makrofaj, dendritik hücre, T ve B lenfosit) 1,25-OHD sentezi PTH ve serum kalsiyum düzeylerinden bağımsız olarak, serum 25-OHD düzeyleri ve lokal 24 α -hidroksilaz aktivitesine göre düzenlenir. 1,25-OHD, steroidal yapısı ile nükleus membranından geçerek Vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanan ve DNA üzerindeki modifiye edici pleotropik etkilerden sorumlu vitamin D'nin aktif formudur¹⁶⁷.



Şekil 1. Vitamin D fizyolojik metabolizması

4.11.2. Vitamin D ve Behçet İmmünopatogenezi Üzerindeki Etkileri

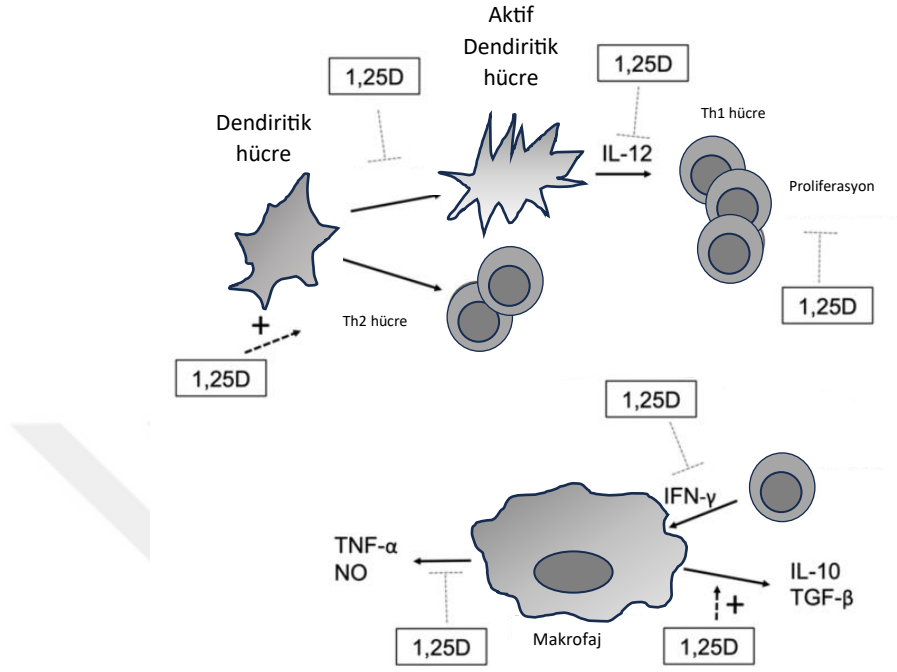
Klasik olarak kalsiyum ve kemik homostazında görev alan vitamin D'nin, non-renal 1 α -hidroksilaz aktivitesi ile immün sistem üzerinde modifiye edici olduğu ispatlanmıştır.

Literatürde 1,25-OHD'e dair bilgiler in vitro çalışmalardan gelmekte olup Behçet hastalığı ile serum 1,25-OHD arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yoktur. 1,25-OHD'nin immün sistem üzerine etkileri, serumdaki miktarından bağımsız olup, periferik dokulardaki hücre içi sentez miktarı ile ilişkilidir. Doğal bağışıklık sistemi hücrelerindeki süreçlerin %75'i, adaptif bağışıklık hücrelerindeki süreçlerin %50'si kalstriol-VDR kompleksine ilerlemektedir¹⁶⁹⁻¹⁷¹. Behçet hastalığının adaptif ve doğal bağışıklığın iç içe geçmiş karmaşık etiopatogenezinde, vitamin D'nin immünsüpresif ve modifiye edici etkilerinin azalmasının da olduğu düşünülebilir. Bu kapsamda çalışmaları özetlemek gerekirse;

1,25-OHD uyarısı altındaki dendritik hücrelerin antijen sunumunun ve ürettiği IL-6, IL-12, IL-23 ve TNF- α 'nın azaldığı, IL-10 üretiminin ise arttığı gösterilmiştir¹⁷². Aynı uyarı makrofajlarda ise NOD2 ve NF- κ B yolaklarını indükleyerek artmış fagositik aktiviteye ve otofajiye sebep olmuştur¹⁷³.

Adaptif immünitedeki 1,25-OHD stimulusunun, IL-2, TNF- α , IFN- γ miktarını, bu sitokinlerle ilişkili Th1 differansiyasyonu ve proliferasyonunu baskıladığı hatta IL-4, IL-5, IL-

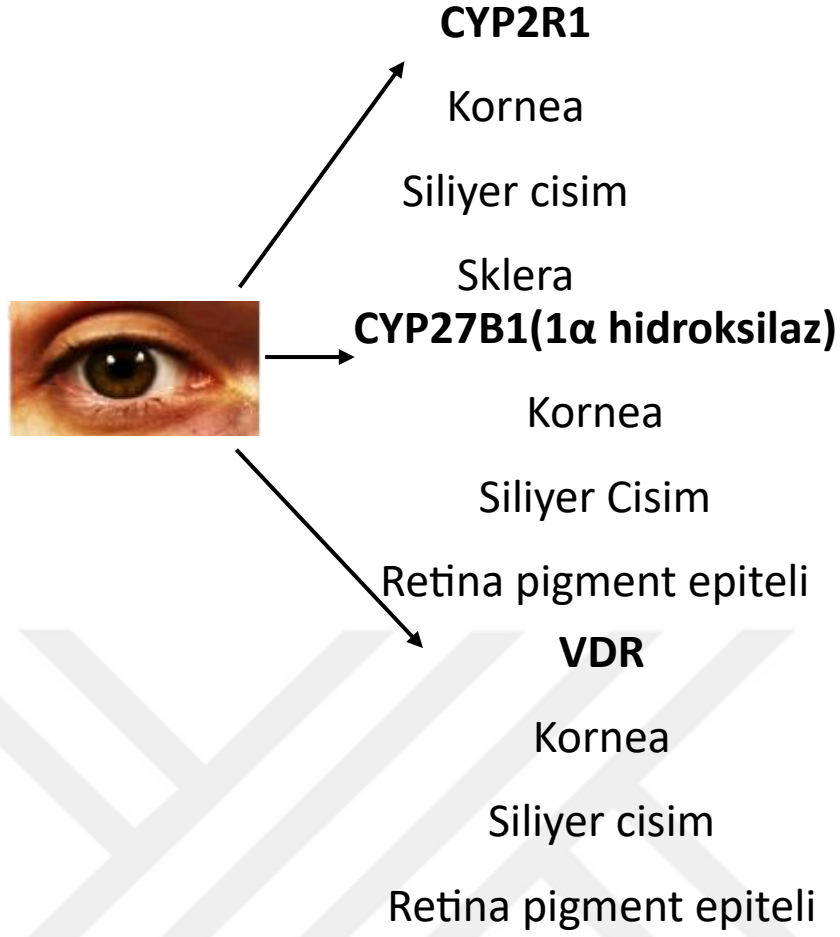
10 seviyelerini ve ilişkili Th2 proliferasyonunu indüklediği gösterilmiştir¹⁷⁴. Ayrıca pro-Th17 ilişkili başlıca sitokinlerin (IL-17, IFN-g, IL-21, IL-22) sekresyonunu inhibe ettiği ve Treg sayısını artırdığı gösterilmiştir¹⁷⁵.



Şekil 2. 1-25OHD ve immün sistem üzerindeki etkileri

4.11.3. Vitamin D ve Üveit

Plasental ve oftalmik dokulardaki yoğun VDR aktivitesi^{176,177}, bu organlara karşı immün yanıtızlıkta vitamin D'nin rol alabileceğini düşündürmektedir. Deneysel otoimmün üveit modellerinde, oral 1,25-OHD'nin üveit gelişimini önlediği hatta hastalığı suprese edebildiğini göstermiştir¹⁷⁸. Literatürde kalsitriol hakkında geniş veriler olmamasına rağmen, serum 1,25-OHD düzeylerinin aktif Vogt-Koyanagi-Harada hastalarında, inaktif olgulardan ve sağlıklı kontrollerden düşük olduğu¹⁷⁹ ve kalsitriol/kalsidiol oranının oküler sarkoidozda tanı koymakta kullanılabileceğini bildirilmiştir¹⁸⁰. Ayrıca diyabetik retinopatili hastalarda kontrollere göre daha düşük olduğu ve hastalık şiddeti ile ters korelasyon ilişkisi nedeniyle inflamasyonun altında yer alan etkenlerden biri olduğu düşünülmektedir^{181,182}.



Şekil 3. Oftalmik dokulardaki vitamin D metabolizması

Behçet hastalığı dahil birçok otoimmün hastalıkta ilişkisi ortaya konmuş olan 25-OHD, non-enfeksiyöz üveitler için de bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır¹⁸³⁻¹⁸⁸. Literatürde 25-OHD ve 1,25-OHD ile oküler tutulumlu Behçet hastaları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma henüz yoktur.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza kesitsel olarak, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Üvea-Behçet Birimine Mart 2022 ve Mayıs 2024 tarihleri arasında başvuran 83 adet Behçet üveiti tanısı almış, 62 adet oküler tutulumu olmayan Behçet hastalığı tanısı almış hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise kliniğimiz genel oftalmoloji polikliniğine başvuran, sistemik ve oftalmik ek hastalığı olmayan 33 kişi dahil edilmiştir. Çalışma izni 13 Ocak 2022 tarihli Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nda İ01-16-22 numaralı karar gereğince alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun bir şekilde tasarlanmış ve yürütülmüştür. Hasta ve kontrol grubundan gönüllülük esasına dayanarak aydınlatılmış onam alınmıştır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

Behçet hastaları ve Behçet üveiti grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- ISG tanı kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı konulmuş olmak
- Vitamin D ile ilişkili olabilecek aşağıdaki ek sistemik veya oküler patolojisi olmamak
 - a. Otoimmün, romatolojik veya kardiyovasküler sistem hastalıkları
 - b. Diğer non-enfeksiyöz üveitler
 - c. Yaşa bağlı maküle dejeneresansı
 - d. Diyabetik retinopati
 - e. Glokom
 - f. Tiroid oftalmopatisi
 - g. Patolojik myopi
 - h. Keratokonus
- 18-70 yaş arası olmak

Verilerin Toplanması

Hastaların demografik özellikleri, tanı aldıkları yaşları, tıbbi hikayeleri ve kullandıkları ilaçlar kaydedilip, oftalmolojik muayenelerinde en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, biyomikroskopik ve göz arkası muayene bulguları, OKT ve gerektiğinde (akut atak başlangıcı,

tedavi yanıtı değerlendirilmesi) FA bulguları değerlendirilmiştir. Aktif oküler tutulumu ve öyküsü olmayan Behçet hastaları bir hasta grubu olarak tanımlanmışken,

Geçirilmiş ancak artık inaktif olan veya aktif üveit bulguları olan hastalar, Behçet üveiti grubunu oluşturmaktaydı; ikinci hasta grubumuzu oftalmolojik muayenesi normal ve üveit öyküsü olmayan, oküler tutulumsuz Behçet hastaları oluşturmaktaydı. Üçüncü grup ise sağlıklı kontrollerden oluşmaktadır. Üveit hastaları, akut ön üveit tablosu veya FA'da kapiller vaskülit izlendi ise aktif, son 3 ay içerisinde relaps yok ve FA'da vaskülit yok ise inaktif olarak alt gruplara ayrılmıştır. Araştırma kapsamındaki parametrelerden tam kan sayımı, C-reaktif protein, sedimentasyon, serum kalsiyum, kreatinin, üre ve alkalen fosfataz dış merkezde veya hastanemizin diğer birimleri tarafından yakın tarihte istenmediyse rutin olarak bakılmaktadır. Hastaların BDCAF skorlamasına takiben, periferik venöz kan örnekleri alındı. Rutin biyokimya tüpüne alınan kan örneği, santrifüj cihazında 4C°'de, 4000 devir/dakika hız ile 3 dakika santrifüj edilerek serum örneklerine ayrıldı. Serum örnekleri çalışma tamamlanıncaya kadar kliniğimizdeki -80C tıbbi buzdolabında muhafaza edildi. Analiz için tüm numuneler aynı anda üniversitemiz Tıbbi Biyokimya AD laboratuvarına taşındı. Serum 25-OHD tetkiki high-performance-liquid-chromatography (HPLC) yöntemi ile değerlendirildi. Serum 1,25-OHD düzeyleri, UCSN marka CEA467Ge ürün numaralı "1,25-Hydroxyvitamin D3 ELISA Kit" isimli kit ile üretici talimatlarına uygun olarak Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS versiyon 26 ve Graphpad Prism versiyon 10 ile yapıldı. Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde, sürekli değişkenlerde medyan (çeyreklik aralık) veya ortalama \pm standart sapma (SS) ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Kategorik değişkenlerde bağımsız grup karşılaştırmaları için ki-kare veya Fisher's exact testleri uygulandı. Sürekli değişken ve bağımsız grupların karşılaştırmalarında ikili gruplarda Mann-Whitney U, ikiden fazla gruplar arasında Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. Non-parametrik değişkenlerin korelasyonu Spearman, dikotom değişkenler ise Kendall's-tau-b korelasyon testleri değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak belirlendi. 1,25-OHD/25-OHD oranı, için pg/ml ve ng/ml birimleri birbirine eşitlendikten sonra istatistiksel kolaylık sağlamak için 10 sayısı ile çarpılmıştır.

6. BULGULAR

Araştırmamıza, 43'ü aktif, 40'ı inaktif üveit olmak üzere toplam 83 Behçet üveiti (BÜ) ve oküler bulgusu olmadan takip edilen 62 Behçet hastasından (BH) oluşan, toplamda 145 Behçet tanısı alan hasta ve 33 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 178 kişi dahil edildi.

Tüm Behçet hastaları dahil edildiğinde 76 (%54.2), BÜ grubunda 47 (%56,6), BH grubunda 29 (%46,8), kontrol grubunda 22 (%66.7) erkek katılımcı vardı. 47 erkek BÜ hastasının 25'i (%58.1) aktif, 22'si (%55.0) inaktif üveit grubundaydı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark izlenmedi. ($p=0,16$).

Yaş ortalaması tüm Behçet hastaları dahil edildiğinde 41.1 ± 10.7 , BÜ grubunda 40.2 ± 10.9 , BH grubunda 42.2 ± 10.3 , kontrol grubunda 41.8 ± 13.2 yıl olup aralarında benzer bulundu ($p=0.55$). Hastalık süreleri BÜ ve BH grubunda sırasıyla 12.6 ± 9.5 ve 14.8 ± 8.4 yıl olup aralarında fark bulunmadı ($p=0.053$). Tanı yaşları tüm Behçet hastalarında 27.5 ± 8.0 olup, BÜ grubunda 27.7 ± 8.1 için BH grubunda 27.3 ± 7.9 yıl olup aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.925$).

Tablo 3. Demografik Özellikler

	Behçet Üveiti			Behçet Hastası	Kontrol
	Aktif	İnaktif	Toplam		
Sayı	43	40	83	62	33
Erkek Cinsiyet(%)	25(58.0)	22(55.1)	47(56.6)	29(46.8)	22(66.7)
Yaş(SS)	37.8(10.1)	42.8(11.3)	40.2(10.9)	42.2(10.3)	41.8(13.2)
Hastalık süresi(SS)	10.3(8.8)	15.1(9.7)	12.57(9.5)	14.82(8.4)	

SS: Standart sapma

Tablo 4'te BÜ ve BH gruplarının BDCAF anketi ve klinik özellikleri karşılaştırılmış olup her iki grup BDCAF skor toplamı ortalama±standart sapma açısından aralarında benzerdi (sırasıyla 2.5 ± 1.9 ve 2.3 ± 2.0), $p=0.51$). Kümülatif olarak en sık klinik bulgu 88 (%53.8) hastada görülen oral aftöz ülser olup takiben 70 hastada (%48.3) artralji ve 58 hastada (%40.0) baş ağrısı izlendi. Eritema nodosum 33 (%39.8) üveitik Behçet hastasında ve 9 (%14.5) üveitsiz Behçet hastasında izlenmiş olup, eritema nodosum birlikteliği BÜ grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0.001$). Papülopüstüler cilt lezyonları 7 (%8.4) üveitik Behçet hastasında ve 28 (%45.2) üveitsiz Behçet hastasında izlenmiştir, papülopüstüler cilt lezyonu birlikteliği BH

grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0.001$). Diğer klinik bulgular açısından gruplar arası anlamlı fark yoktu.

Tablo 4. Hastaların Klinik ve Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Skoru (BDCAF) Özellikleri

	Behçet Üveiti (n=83)	Behçet Hastalığı (n=62)	p değeri
BDCAF Skoru (SS)	2.5±1.9	2.3±2.0	0.519
Klinik Özellik n (%)			
Baş ağrısı	37 (44.6)	21(33.9)	0.193
Oral aft	49(59.0)	29(46.8)	0.143
Genital Ülser	12(14.5)	7(11.3)	0.576
Eritema nodosum	33(39.8)	9(14.5)	0.001
Papülopüstüler erüpsiyon	7(8.4)	28(45.2)	0.001
Artralji	42(50.6)	28(40.0)	0.517
Artrit	6(7.2)	3(4.8)	0.733*
Bulantı/kusma/karın ağrısı	8(9.6)	5(8.1)	0.743
İshal/Gaitada kan	9(10.8)	4(6.5)	0.36
Kırmızı göz	8(9.6)	3(4.8)	0.353*
Ağrılı göz	4(4.8)	1(1.6)	0.393*
Görme kaybı	22(26.8)	0	0.001
Bayılma	0	1(1.6)	0.428*
Konuşma güçlüğü	4(4.8)	2(3.2)	1
Duyma güçlüğü	7(8.4)	5(8.1)	0.936
Çift görme	0	1(1.6)	.428*
His kaybı	9(10.8)	3(4.8)	0.194
Unutkanlık	8(9.6)	11(17.7)	0.153
Denge kaybı	11(13.3)	9(14.5)	0.827
Göğüs ağrısı	3(3.6)	1(1.6)	0.467
Nefessizlik	3(3.6)	1(1.6)	.636*
Kanlı balgam	2(2.4)	2(3.2)	1*
Yüz/ekstremitelerde şişlik	14(16.9)	12(19.4)	0.699

*: Fisher's exact test

SS: Standart sapma

Hastaların kullanmakta olduğu farmakolojik ajanlar Tablo 5'te özetlenmiştir. Buna göre kümülatif olarak en sık kullanılan ilaç 91 (%62.8) hasta ile kolşisinidi. Kolşisin, BÜ grubunda 40 (%48.2), BH grubunda 51 (%82.3) hastada kullanılmakta olup, BH grubunda anlamlı olarak daha fazla kullanılmaktaydı ($p<0.001$). Azatiyoprin, BÜ grubunda 41 (%49.4), BH grubunda 12 (%19.4) hastada kullanılmakta olup, BÜ grubunda anlamlı olarak daha fazla

kullanılmaktaydı ($p<0.001$). Yeni nesil biyolojik ajanlardan infliksimab, BH grubunda 0, BÜ grubunda 18 (%21.7) hastada, adalimumab ise BH grubunda 2 (%3.2), BÜ grubunda 21 (%25.3) hastada kullanılmakta olup, BÜ grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0.001$, $p<0.001$). Hiçbir tedavi almayan hasta sayısı BH grubunda 8 (%12.9), BÜ grubunda 7 (%8.4)'idi.

Tablo 5. Farmakolojik Ajan kullanımı

Farmakolojik Ajan n(%)	Behçet Hastası	Behçet Üveiti	p
Azatiyoprin	12 (19.4)	41(49.4)	<0.001
Kolşisin	51(82.3)	40(48.2)	<0.001
Prednizolon	1(1.6)	4(4.8)	0.393
Asetilsalisilik asit	5(8.1)	3(3.6)	0.288
Salazoprin	0	1(1.2)	1
Metotreksat	1(1.6)	0	0.42
Siklosporin	0	4(4.8)	0.136
İnfliksımab	0	18(21.7)	<0.001
Adalimumab	2(3.2)	21(25.3)	<0.001
Rituksımab	1(1.6)	0	0.42
Deposilin	2(3.2)	1(1.2)	

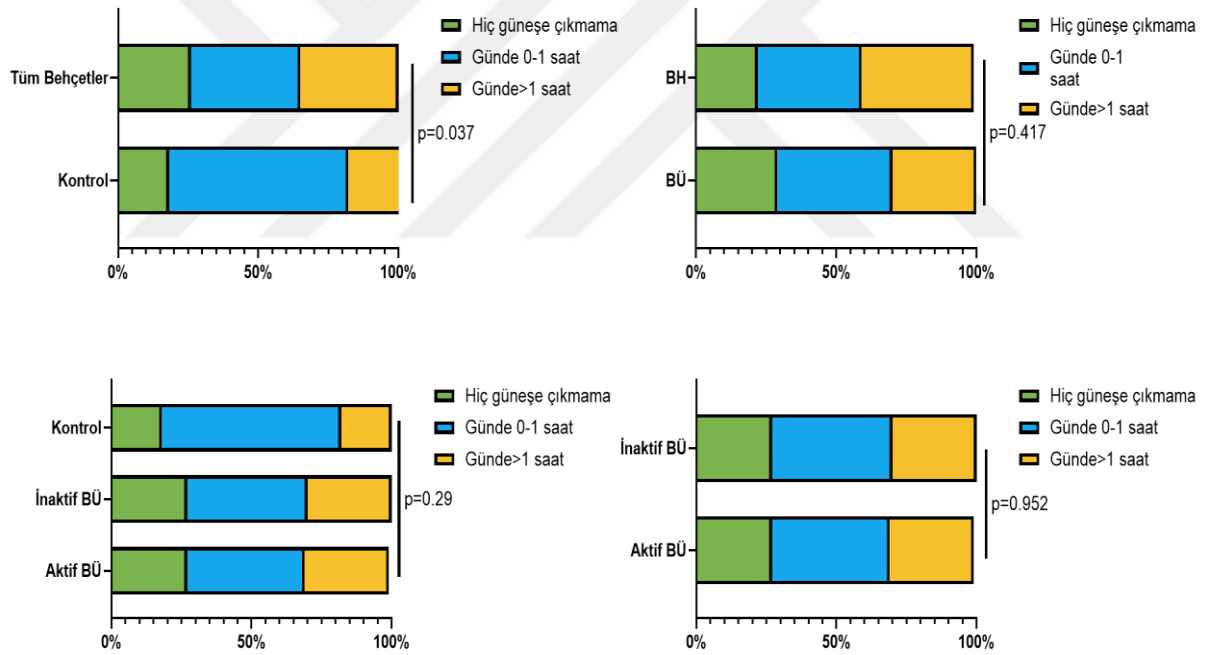
Tablo 6. Güneş koruyucu faktörler ve gıda takviyesi

Değişken n(%)	Behçet Hastası	Behçet Üveiti	Kontrol
Güneş Gözlüğü	14(22.6)	24(28.9)	9(27.3)
Güneş Kremi	4(6.5)	10(12.0)	2(6.1)
Koruyucu Kıyafet	0	4(4.8)	1(3.0)
Multivitamin takviyesi	2(3.2)	3(3.6)	2(6.1)
Kalsiyum takviyesi	1(1.6)	3(3.6)	1(3.0)
Vitamin D takviyesi	6(9.7)	4(4.8)	1(3.0)
Kalsiyum-vitamin D takviyesi	1(1.6)	0	0

Tablo 6'da gruplar arası güneşten korunma yöntemlerinin ve besin takviyelerinin sıklığı özetlenmiştir. Besin takviyesi kullanımı açısından gruplar arası anlamlı fark izlenmedi. Güneş gözlüğü kullanımı BH grubunda 14 (%22.6), BÜ grubunda 24 (%28.9), kontrol grubunda 9 (%27.3) hastada izlenmiş olup aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0.391$). Güneş kremi kullanımı

BH grubunda 4 (%6.5), BÜ grubunda 10 (%12.0), kontrol grubunda 2 (%6.1) hastada izlenmiş olup aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0.259$). Koruyucu kıyafet kullanımı BH grubunda 0, BÜ grubunda 4 (%4.8), kontrol grubunda 1 (%3.0) hastada izlenmiş olup aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0.08$). Alt grup analizinde, aktif ve inaktif üveit hastaları arasında yukardaki değişkenler açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0.802$).

Herhangi bir koruyucu faktör kullanmayan katılımcı sayısı kontrol grubunda 28 (%84.8), BH grubunda 47 (%75.8), BÜ grubunda 57 (%68.7) olarak izlendi. Koruyucu faktör sayısı 1 olan hasta sayısı kontrol grubunda 4 (%12.1), BH grubunda 12 (%19.4), BÜ grubunda 16 (%19.3), faktör sayısı 2 olan kontrol grubunda 1 (%3), BH grubunda 3 (%4.8), BÜ grubunda 6 (%7.2), faktör sayısı 3 olan kontrol grubunda 0, BH grubunda 0, BÜ grubunda 4 (%4.8) hasta olarak izlendi. Gruplar arasında koruyucu faktör sayısı arttıkça, hastaların BÜ grubunda kümelendiği izlendi($p=0.02$).

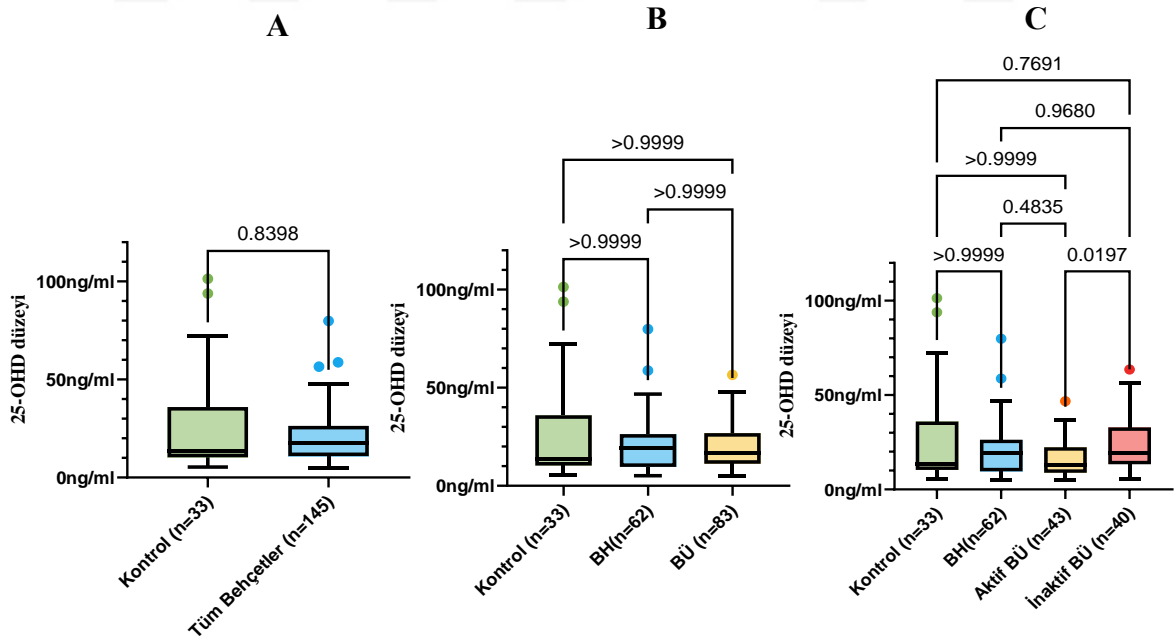


Şekil 4. Güneş maruziyet sürelerinin gruplar arası karşılaştırması

Tablo 7. Güneş maruziyet süreleri ve grupların karşılaştırması

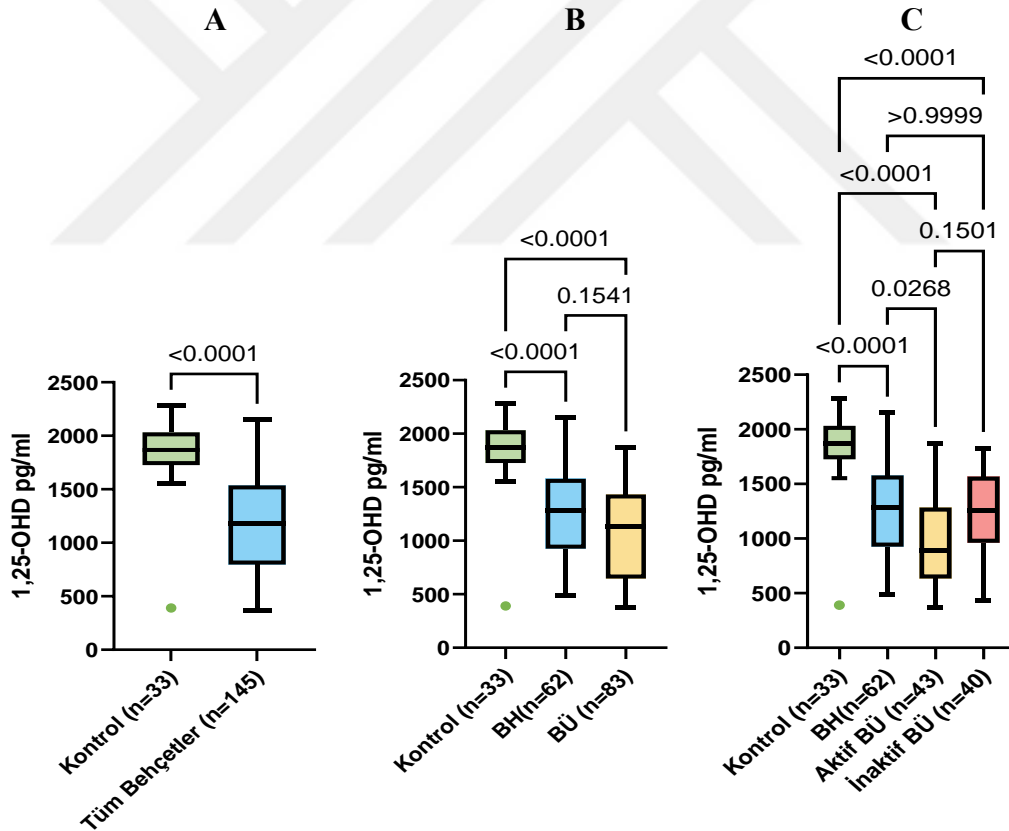
	Kontrol	Tüm Behçetler	BH	BÜ	Kontrol	İnaktif	Aktif	İnaktif	Aktif
Hiç güneş çıkmama	6(%18.2)	38(%26.2)	14(%22.6)	24(%28.9)	6(%18.2)	11(%27.5)	13(%30.2)	11(%27.5)	13(%30.2)
Günde 0-1 saat	21(%63.6)	57(%39.3)	23(%37.1)	34(%41.0)	21(%63.6)	17(%42.5)	17(%39.5)	17(%42.5)	17(%39.5)
Günde >1 saat	6(%18.2)	50(%34.5)	25(%40.3)	25(%30.1)	6(%18.2)	12(%30.0)	13(%30.2)	12(%30.0)	13(%30.2)
	$p=0.037$		$p=0.417$		$p=0.29$			$p=0.952$	

Kontrol grubu ve tüm Behçet hastalarının güneş maruziyet süreleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark izlendi ($p=0.037$). Buna göre kontrollerin çoğu (%63.6) güneşten 0-1 saat arası faydalanırken diğer kategorilerde eşit (%18.2) dağılmıştı. Tüm Behçet hastalarının olduğu grubun çoğu (%39.3) güneşten 0-1 saat arası faydalanırken, %26.2'si hiç güneş çıkmamakta ve %34.5'i güneşten 1 saatten fazla faydalanmaktaydı. Tüm Behçet hastaları grubunun anlamlı olarak daha az güneş 0-1 saat maruz kaldığı izlendi. BH ve BU grupları güneş ışığına maruziyet açısından aralarında benzerdi ($p=0.417$). Aktif ve inaktif üveitler aralarında bezer olup ($p=0.952$), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark bulunmadı ($p=0.29$).

**Şekil 5.** Katılımcıların 25-OHD düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması

25-OHD düzeyleri ortalama \pm standart sapma ve medyan (çeyreklik açıklığı) ng/ml, mevsimsel farklar göz ardı edildiğinde kontrol grubunda 25.3 ± 24.7 ve $13.6(25.6)$, tüm hastalar grubunda 20.4 ± 12.7 ve $17.5(15.5)$ olup aralarında fark bulunmamaktaydı ($p=0.839$)(Şekil 5A).

BÜ grubunda 19.8 ± 11.6 ve $17.0(15.6)$ ng/ml, BH grubunda 21.1 ± 14.0 ve $19.3(16.7)$ ng/ml ölçülmüş olup kontrol grubu ile karşılaştırmasında aralarında fark bulunmamaktaydı ($p=0.911$)(Şekil 5B). Aktif üveit grubunda 16.3 ± 9.5 ve $13.1(13.5)$, inaktif üveit grubunda 23.6 ± 12.6 ve $19.5(19.6)$ ng/ml ölçüldü. Kontrol, BH, aktif ve inaktif üveit grupları arasındaki karşılaştırmada 25-OHD düzeyi aktif üveitlerde inaktif üveitler karşısında anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.02$) (Şekil 5C). Bu bulgulara göre 25-OHD düzeyindeki her 1ng/ml azalma, %5.9 aktif üveit riski ilişkilidir. (OR:%5.9 CI:0.901-0.983 $p=0.007$). 20.0 ng/ml vitamin D eksikliği için eşik sınır olarak kabul edildiğinde sağlıklı kontrol grubunda 22 (%66), tüm hasta gruplarında toplam 83 (%57.2) kişide 25-OHD eksikliği tespit edildi. 25-OHD eksikliği olan 83 hastanın 31'i(%50) BH grubunda, 52'si (%62.7) BÜ grubunda olup, kontrol, BH ve BÜ gruplarında 25-OHD eksikliği açısından aralarında anlamlı fark bulunmamaktaydı($p=0.189$). Aktif üveiti olan 30 (%68.8), inaktif üveiti olan 22 (%55) hastada 25-OHD eksikliği olup aralarında benzerlik söz konusuydu ($p=0.165$).

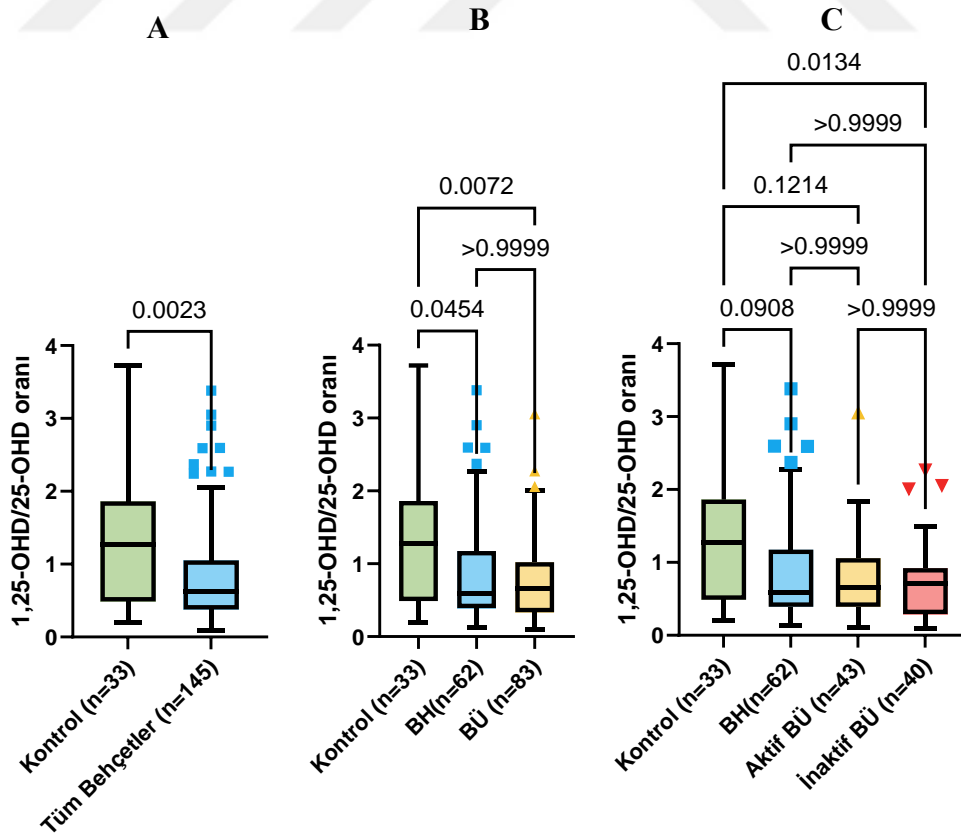


Şekil 6. Katılımcıların 1,25-OHD düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması

1,25-OHD düzeyleri ortalama \pm standart sapma ve medyan (çeyreklik açıklığı) pg/ml, mevsimsel farklar göz ardı edildiğinde kontrol grubunda 1842 ± 315 ve $1868.0(307)$, tüm hastalar grubunda 1161 ± 427 ve $1179(740)$ olup, hasta grubunda anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$)(Şekil 6A). Buna göre her 10pg/ml 1,25-OHD artışının Behçet hastalığından %6.0

koruyuculuk gösterdiği bulunmuştur. (OR:%0.6 CI:0.992-0.996 $p<0.001$). BÜ grubunda 1091 ± 412 ve $1132(785)$ pg/ml, BH grubunda 1255 ± 431 ve $1285(653)$ pg/ml ölçülmüş olup kontrol grubu ile karşılaştırmasında aralarında fark bulunmaktaydı ($p<0.001$) ancak BÜ grubunda daha düşük 1,25-OHD düzeyleri olmasına rağmen BH grubu ile aralarındaki fark anlamlı değildi ($p=0.154$)(Şekil 6B). 1,25-OHD düzeyleri aktif üveit grubunda 975 ± 384 ve $893(650)$ pg/ml, inaktif üveit grubunda 1215 ± 410 ve $1252(608)$ pg/ml ölçüldü. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, BH, aktif ve inaktif üveit gruplarının 1,25-OHD düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.001$). Aktif üveit grubu, BH grubuna göre anlamlı olarak daha düşük 1,25-OHD düzeyine sahip iken inaktif üveit grubu ile BH grubu arasında fark yoktu ($p=1.0$). Aktif üveit grubunda, inaktif üveit grubuna göre anlamsız, BH grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük 1,25-OHD düzeyleri izlendi (sırasıyla $p=0.15$, $p=0.026$)(Şekil 6C).

Tablo 8’de 25-OHD ve 1,25-OHD düzeylerinin BÜ, BH ve kontrol gruplarına göre ve çalışmaya dahil edildiği mevsimsel aralığa göre dağılımları ve karşılaştırmaları özetlenmiştir. Figür 2B’deki 25-OHD ve Figür 3B’deki 1,25-OHD için mevsimsel farklardan bağımsız değerlendirilen istatistiksel sonuçlar, mevsimsel farkların dikkate alındığı durumlarda da geçerliliğini koruduğu saptandı.



Şekil 7. Katılımcıların 1,25OHD/25-OHD düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması

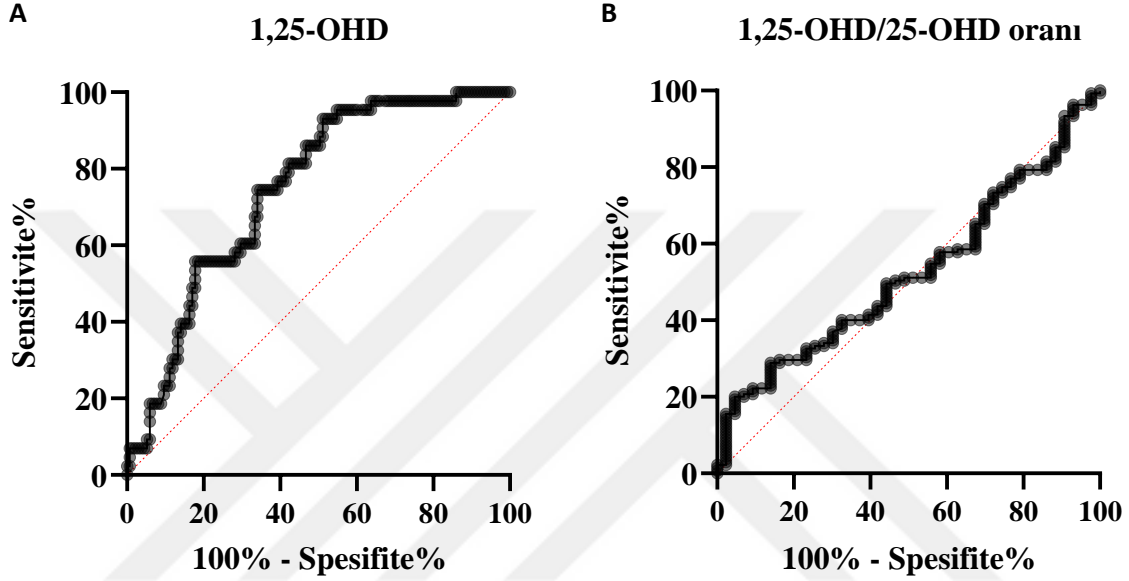
1,25-OHD/25-OHD oranı ortalaması \pm standart sapma ve medyan (çeyreklik aralık, mevsimsel farklar göz ardı edildiğinde kontrol grubunda 1.3 ± 0.9 ve $1.3(1.4)$, tüm hastalar grubunda 0.8 ± 0.7 ve $0.6(0.7)$ olup aralarında fark bulunmadı ($p=0.002$)(Şekil 7A). BÜ grubunda 0.8 ± 0.5 ve $0.7(0.7)$, BH grubunda 0.9 ± 0.8 ve $0.6(0.8)$ ölçülmüş olup kontrol grubu ile karşılaştırmasında aralarında fark bulunmaktaydı (sırasıyla $p=0.007$, $p=0.045$) ancak BÜ ve BH arasındaki fark anlamlı değildi ($p=1.0$) (Şekil 7B). Aktif üveit grubunda 0.8 ± 0.5 ve $0.7(0.7)$, inaktif üveit grubunda $0.7\pm(0.5)$ ve $0.7(0.6)$ ölçüldü. Kontrol, BH, aktif ve inaktif üveit grupları arasındaki karşılaştırmada 1,25-OHD/25-OHD oranı, inaktif üveitlerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olup($p=0.013$) diğer tüm gruplar birbirleri arasında benzerdi($p>0.05$)(Şekil 7C).

Tablo 8. Vitamin 25-OHD ve 1,25-OHD değerleri dağılımı

	n	Yaz ve Kış Sezonu			
		25-OHD ng/ml	P değeri*	1-25OHD pg/ml	P değeri*
Behçet Üveiti	83	17.0(15.6)		1132(785)	0.154
Behçet Hastalığı	62	19.3(16.7)	>0.05	1285(653)	<0.001
Kontrol	33	13.6(25.6)		1868(307)	<0.001
Behçet Üveiti	83	17.0(15.6)		1132(785)	<0.001
Yaz Sezonu					
	n	25-OHD ng/ml	P değeri*	1-25OHD pg/ml	P değeri*
Behçet Üveiti	32	23.0(19.9)		1147(788)	0.971
Behçet Hastalığı	24	18.4(16.3)	>0.05	1213(665)	<0.001
Kontrol	12	12.8(15.6)		1954(378)	0.002
Behçet Üveiti	32	23.0(19.9)		1147(788)	0.002
Kış Sezonu					
	n	25-OHD ng/ml	P değeri*	1-25OHD pg/ml	P değeri*
Behçet Üveiti	51	14.5(9.5)		1079(776)	0.301
Behçet Hastalığı	38	20.2(15.1)	>0.05	1395(687)	<0.001
Kontrol	21	16.4(28.9)		1861 (279)	<0.001

* : Kruskal-Wallis Testi Bonferroni düzeltmesi sonrası değer

1,25-OHD ve 1,25-OHD/25-OHD için aktif üveit ve diğer katılımcılar arasında ROC analizi değerlendirildi. 1,25-OHD için eğri altında kalan alan (EAA) 0.7463 ($p<0.001$ CI %95 0.6705-0.8222), c. (Şekil 8).



Şekil 8. Receiver Operating Characteristics (ROC) eğri altında kalan alan analizi (A) 1,25-OHD), (B) 1,25-OHD/25-OHD)

25-OHD ve 1,25-OHD düzeyleri ile ilişkili olabilecek bağımsız değişkenlerin analizi Tablo 9’da incelenmiştir. Demografik özelliklerden kadın cinsiyete sahip olmak, artmış 25-OHD ile zayıf korelasyon göstermekteydi ($r=0.131$ $p=0.034$). BDCAF analizine göre baş ağrısı, görme kaybı, his kaybı ve denge kaybı, 1,25-OHD ile anlamlı zayıf negatif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla $r=-0.189$ $p=0.006$, $r=-0.175$ $p=0.011$, $r=-0.179$ $p=0.009$, $r=-0.162$ $p=0.018$). Kırmızı göz ve denge kaybı ise 25-OHD için anlamlı zayıf korelasyon göstermekteydi ($r = -0.159$ $p=0.02$, $r=0.237$ $p=0.001$). Farmakolojik ajanlardan azatiyoprin, kolşisin ve adalimumab, 1,25-OHD için anlamlı zayıf negatif korelasyon göstermekteydi ($r = -0.159$ $p=0.01$, $r=-0.187$ $p=0.002$, $r=-0.175$ $p=0.004$). Güneş ışığından faydalanma ve gıda takviyesi kullanımları incelendiğinde, güneş ışığında geçirilen zaman ve vitamin D takviyesi kullanımı 25-OHD ile anlamlı pozitif zayıf korelasyon ilişkisi içerisindeydi ($r=0.174$ $p=0.003$, $r=0.168$ $p=0.006$)

Tablo 9. Bağımsız değişkenler ile 25-OHD ve 1,25-OHD korelasyon analizi

	1,25-OHD		25-OHD	
	r	p	r	p
Demografik Özellik				
Yaş	0.116	0.122	0.320	0.670
Cinsiyet	-0.101	0.990	0.131	0.034
BDCAF	-0.102	0.088	0.054	0.367
Baş ağrısı	-0.189*	0.006	-0.095	0.164
Oral aft	-0.112	0.100	-0.053	0.435
Genital Ülser	0.041	0.552	-0.003	0.963
Eritema nodosum	-0.069	0.311	0.057	0.405
Papülopüstüler erüpsiyon	-0.011	0.877	0.105	0.126
Artralji	-0.076	0.265	-0.054	0.425
Artrit	-0.071	0.298	-0.049	0.476
Bulantı/kusma/karın ağrısı	-0.009	0.898	0.073	0.285
İshal/Gaitada kan	0.035	0.609	-0.016	0.811
Kırmızı göz	0.005	0.946	-.159*	0.020
Ağrılı göz	-0.036	0.595	0.027	0.696
Görme kaybı	-0.175*	0.011	-0.128	0.062
Bayılma	-0.075	0.272	0.046	0.504
Konuşma güçlüğü	-0.038	0.575	-0.063	0.356
Duyma güçlüğü	-0.064	0.351	-0.088	0.196
Çift görme	0.051	0.459	-0.104	0.126
His kaybı	-0.179*	0.009	0.054	0.426
Unutkanlık	0.055	0.424	0.071	0.296
Denge kaybı	-0.162*	0.018	0.237*	0.001
Göğüs ağrısı	0.003	0.961	0.068	0.316
Nefessizlik	-0.074	0.277	-0.036	0.595
Kanlı balgam	-0.043	0.530	-0.075	0.272
Yüz/ekstremitede şişlik	-0.032	0.643	-0.025	0.718
Farmakolojik ajan				
Azatioprin	-0.159*	0.01	-0.074	0.231
Kolşisin	-0.187*	0.002	0.049	0.429
Prednizolon	-0.034	0.576	-0.004	0.951
Aspirin	0.007	0.905	0.069	0.261
Salazoprin	0.041	0.508	-0.077	0.209
Siklosporin	-0.04	0.517	0.067	0.276
Metotreksat	0.029	0.633	0.005	0.93
Infliksimab	-0.081	0.187	0.038	0.542
Adalimumab	-0.175*	0.004	-0.039	0.528
Deposilin	-0.05	0.419	-0.01	0.87
Rituksimab	-0.031	0.62	-0.092	0.137

Tablo 9. (devamı) Bağımsız değişkenler ile 25-OHD ve 1.25-OHD korelasyon analizi

	1.25-OHD		25-OHD	
	r	p	r	p
Güneş ışığından faydalanma ve gıda takviyesi				
Güneşe maruziyet süresi	-0.044	0.45	0.174*	0.003
Koruyucu faktör sayısı	-0.08	0.182	0.062	0.298
Güneş gözlüğü	-0.001	0.991	0.066	0.281
Güneş kremi	-0.061	0.319	-0.003	0.961
Kapaticı kıyafet	-0.12	0.051	0.06	0.331
Multivitamin	0.068	0.266	0.049	0.43
Kalsiyum takviyesi	-0.022	0.715	0.081	0.188
Vitamin D takviyesi	-0.093	0.129	0.168*	0.006
Kalsiyum+ Vitamin D takviyesi	-0.074	0.231	0.041	0.502
Serum Değerleri				
Sedimentasyon	0.076	0.435	0.037	0.708
C-reaktif protein	0.115	0.196	0.044	0.625
Kalsiyum	0.025	0.778	-0.039	0.665
Alkalen fostataz	0.176*	0.036	-0.033	0.701
Üre	0.04	0.617	0.022	0.78
Kreatin	0.246*	0.002	-0.041	0.604
Hemoglobin	0.082	0.299	-0.081	0.308
Lökosit	-0.032	0.687	-0.016	0.843
Platelet	0.07	0.38	-0.113	0.155
Nötrofil/Lenfosit oranı	0.041	0.607	-0.121	0.134

*: İstatiksel olarak anlamlı korelasyon

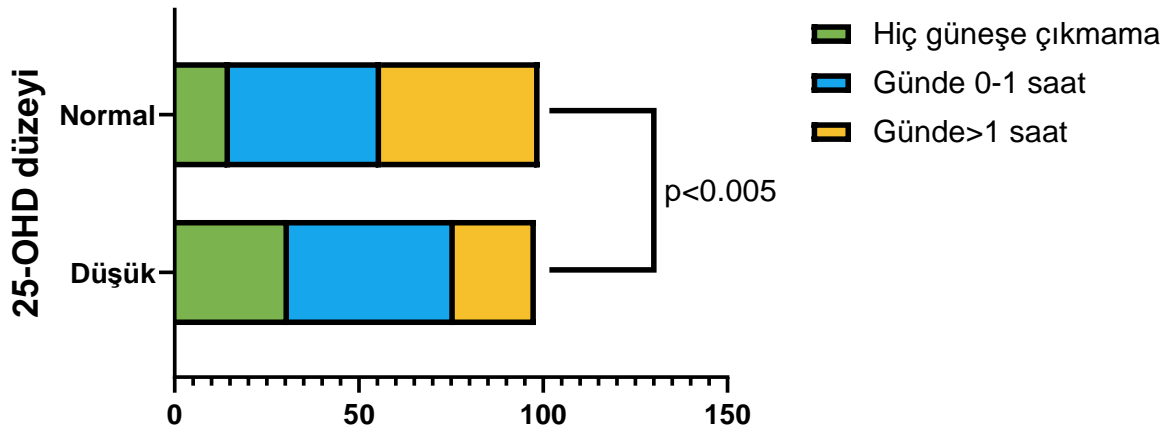
Korelasyon ilişkisinde olan bağımsız değişkenlerin serum 25-OHD ve 1,25-OHD düzeyindeki prediksyonunu değerlendirmek için 4 adet çoklu değişkenli lineer regresyon modeli tasarlandı. Her bağımlı değişken için ilk modelde, kontrol grubuna karşı BH ve BÜ grubunu etkisi değerlendirilirken ikinci modelde kontrol grubuna karşı BH, aktif ve inaktif üveit grubunun etkisini değerlendirdi.

25-OHD düzeylerinin bağımlı değişken olarak incelendiği ilk regresyon analizi istatistiksel olarak anlamlı bulundu $F(5, 177) = 6.78, p < 0.001$). Model bağımlı değişkendeki varyansın %13.9'ünü açıklamaktaydı $R^2_{\text{düzeltilmiş}} = 0.139$. Değişkenlerin analizinde vitamin D takviyesi kullanımı 25-OHD düzeylerinde 17.62 ng/ml, güneş ışığına maruziyette 1 saatlik artışın 3.29 ng/ml, kadın cinsiyetin 6.58 ng/ml artış ile anlamlı ilişkisi bulundu (sırasıyla $p < 0.001, p = 0.027, p = 0.004$). Kontrol grubuna karşı BÜ grubunda olmanın, -6.53 ng/ml, BH grubunda olmanın -7.27 ng/ml, değişim ile anlamlı ilişkisi bulundu ($p = 0.031, p = 0.024$).

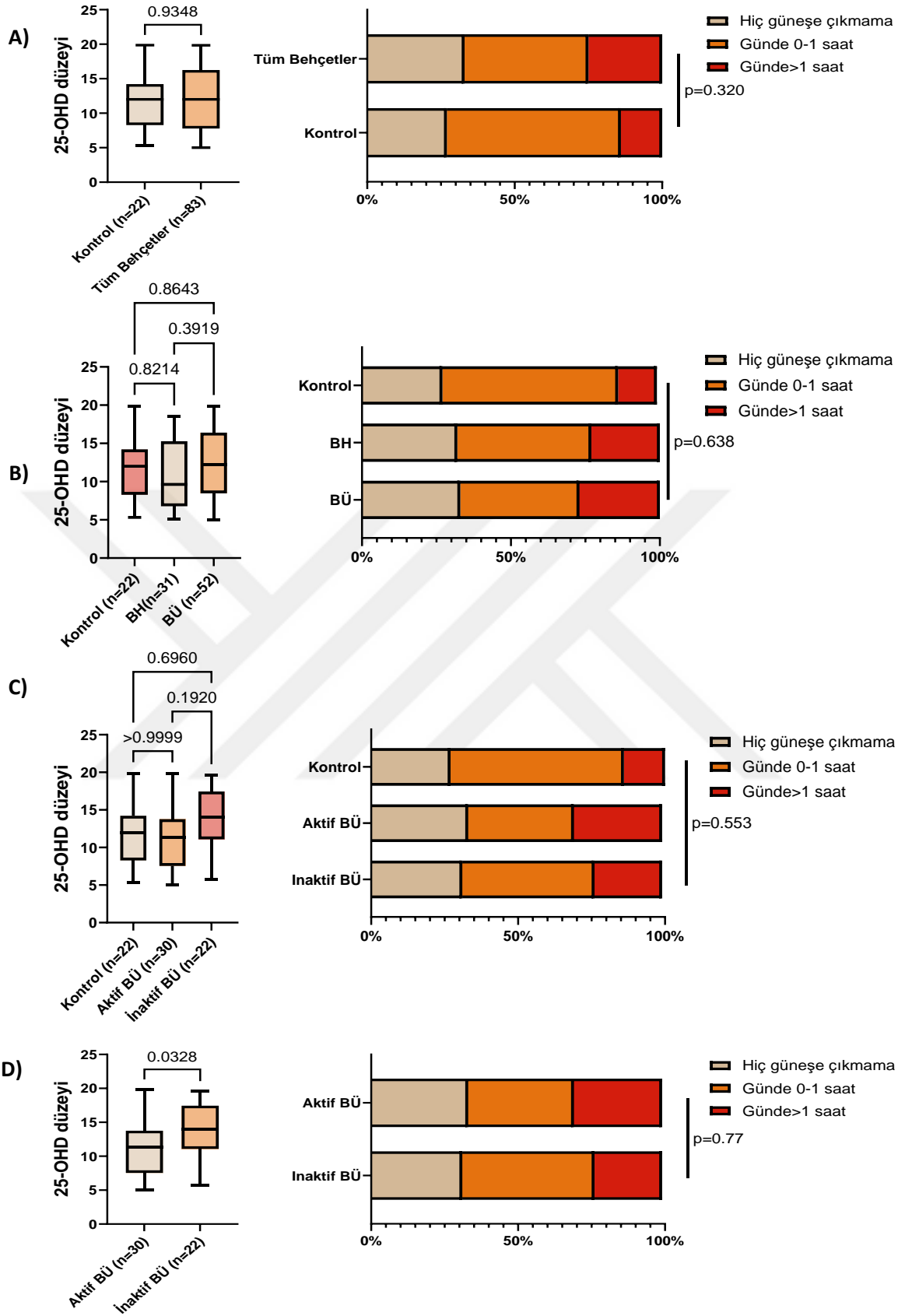
25-OHD düzeylerinin bağımlı değişken olarak incelendiği ikinci regresyon analizi istatistiksel olarak anlamlı bulundu $F(6, 177) = 6.78, p < 0.001$). Model bağımlı değişkendeki varyansın %16.4'ünü açıklamaktaydı $R^2_{\text{düzeltilmiş}} = .164$. Değişkenlerin analizinde vitamin D takviyesi kullanımı 25-OHD düzeylerinde 18.37 ng/ml, güneş ışığına maruziyette 1 saatlik artışın 3.52 ng/ml, kadın cinsiyetin 6.4 ng/ml artış ile anlamlı ilişkisi bulundu (sırasıyla $p < 0.001, p = 0.026, p = 0.004$). Kontrol grubuna göre aktif üveit bulgularına sahip olmanın -10.3 ng/ml, Behçet hastası olmanın -7.28 ng/ml, değişim ile anlamlı ilişkisi bulundu ($p = 0.002, p = 0.02$). İnaktif üveit bulgularına sahip olmanın -2.48 ng/ml değişim ile ilişkisi olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.463$).

1,25-OHD düzeylerinin bağımlı değişken olarak incelendiği ilk regresyon analizi istatistiksel olarak anlamlı bulundu $F(3, 177) = 31.06, p < 0.001$). Model bağımlı değişkendeki varyansın %33.8'ini açıklamaktaydı $R^2_{\text{düzeltilmiş}} = .338$. Değişkenlerin analizinde kontrol grubuna göre aktif üveit bulgularına sahip olmanın -867.36 pg/ml, Behçet hastası olmanın -587.36 pg/ml, inaktif üveit bulgularına sahip olmanın -626.85 pg/ml değişim ile anlamlı ilişkisi bulundu (tüm değişkenler için $p < 0.001$).

1,25-OHD düzeylerinin bağımlı değişken olarak incelendiği ikinci regresyon analizi istatistiksel olarak anlamlı bulundu $F(2, 177) = 41.20, p < 0.001$). Model bağımlı değişkendeki varyansın %31.2'sini açıklamaktaydı. $R^2_{\text{düzeltilmiş}} = .312$. Değişkenlerin analizinde kontrol grubuna göre aktif üveit bulgularına sahip olmanın -867.36 pg/ml, Behçet hastası olmanın -587.36 pg/ml, inaktif üveit bulgularına sahip olmanın -626.85 pg/ml değişim ile anlamlı ilişkisi bulundu (tüm değişkenler için $p < 0.001$).



Şekil 9. 25-OHD düzeyleri 20 ng/ml'den düşük ve yüksek hastaların güneşe maruziyet süreleri



Şekil 10. 25-OHD düzeyi 20 ng/ml'den düşük olan katılımcıların 25-OHD ve güneşten faydalanma düzeyleri

Teorik bilgiye göre güneşten daha az faydalananlarda vitamin D eksikliğinin daha sık karşılaştırılması şaşırtıcı değildir. Çalışmamızda düşük 25-OHD düzeyine sahip olanların, normal olanlara göre daha az süre ile güneşten faydalandığı izlendi($p=0.004$) (Şekil 9). Sağlıklı kontrollerde karşılaştırılan yüksek 25-OHD eksikliği insidansı ve güneşe maruziyet sürelerinin 25-OHD üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, bu karıştırıcıların etkisini izole edebilmek için sadece 25-OHD düzeyi $<20\text{ng/ml}$ olan katılımcılar ve güneşe maruziyet süreleri ile bir alt grup analizi yapıldı (Tablo 10). Buna göre güneş ışığından faydalanma konusunda benzer olan, düşük 25-OHD düzeyine sahip inaktif ve aktif üveit hastalarında 25-OHD düzeyi sırasıyla $13.96\pm 4.31\text{ ng/ml}$ ve $11.21\pm 4.31\text{ ng/ml}$ olup aktif üveit grubunda anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.032$) (Şekil 10D).

Tablo 10. Düşük 25-OHD düzeyi olanlarda güneşe maruziyet süreleri ve grupların karşılaştırması

	Kontrol	Tüm Behçetler	Kontrol	BH	BÜ	Kontrol	İnaktif	Aktif	İnaktif	Aktif
Günde <0 saat	3(%13.6)	27(%32.5)	3(%13.6)	10(%32.3)	17(%32.7)	3(%13.6)	7(%31.8)	10(%33.3)	7(%31.8)	10(%33.3)
Günde 0-1saat	13(%59.1)	35(%42.2)	13(%59.1)	14(%45.2)	21(%40.4)	13(%59.1)	10(%45.5)	11(%36.7)	10(%45.5)	11(%36.7)
Günde >1saat	3(%13.6)	21(%25.3)	3(%13.6)	7(%22.6)	14(%26.9)	3(%13.6)	5(%22.7)	9(%30)	5(%22.7)	9(%30)
	$p=0.32$		$p=0.638$			$p=0.553$			$p=0.77$	

7. TARTIŞMA

Vitamin D, klasik olarak kemik ve kalsiyum homeostazında görevli bir kofaktör olmasının ötesinde, hücre içi reseptörü (VDR) olan, doğal ve adaptif immünte süreçlerinde birden fazla aşamada rol alan steroid yapılı bir prehormondur. 25-OHD düşüklüğü birçok otoimmün hastalık için risk faktörü olarak belirlenmişken, 1,25-OHD'nin adaptif immüntenin baskılanmasında ve in vitro modellerde retinal otoimmünteiyi tersine çevirebildiği gösterilmiştir¹⁷⁸. Behçet hastalığı genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel etkenler sonucu tetiklendiği düşünölen ve etiyopatogenezi aydınlatılamamış, bozulmuş doğal ve adaptif bağışıklık sisteminin iç içe geçtiği vaskülit ile karakterize multisistem inflamatuvar bozukluktur. Çalışmamızda farklı özelliklere göre gruplanmış olan Behçet hastalarında, gruplar arası ve sağlıklı kontroller karşısında 25-OHD ve 1,25-OHD düzeylerinin belirlenmesini amaçlamıştır. Bu sayede Behçet hastalığının ile vitamin D'nin ilişkisini değerlendirmek, Behçet hastalarında majör bir komorbidite nedeni olan üveit gelişimi açısından vitamin D'nin olası modifiye edilebilir bir risk faktörü olup olmadığını araştırmak, aktif ve inaktif üveitler arasındaki ilişkiyi inceleyip, ileride olası terapötik replasman çalışmaları için bir ön çalışma olması hedeflenmiştir.

“İpek Yolu Hastalığı” adı ile bilinen dünya üzerinde Akdeniz, Orta Doğu ve Uzak Doğu ölkelerinde endemik kabul edilen bu hastalık globalleşen dünya, hekim farkındalığının artması ve ölkeler arası artan yoğun göç akımları yüzünden Birleşik Krallık ve İsveç gibi non-endemik bölgelerde giderek daha sık karşımıza çıkmaktadır^{189,190}. Hastalıkta klasik olarak erkek cinsiyet hakimiyeti belirtilirken, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'daki çalışmalarda cinsiyet farkı izlenmemektedir^{13,16}. Literatürdekilere benzer şekilde çalışmamıza dahil edilen 145 Behçet hastasının 76'sı (%52.4) erkekti. Ülkemizde yapılan ulusal üveit veritabanı çalışmasında ölkemizdeki en önemli üveit sebebinin Behçet hastalığı olduğu ve %67 erkek hakimiyeti olduğu gösterilmiştir¹⁹¹. Çalışmamızda 83 Behçet üveiti hastasının 47'si (%56) erkekti.

Hastalık tipik olarak yaşamın üçüncü ve dördüncü dekadında tanı alırken çalışmamızdaki yaş ortalamaları literatür ile uyumlu olarak, BH grubunda 42.16±10.3, BÜ grubunda 40.22±10.94 olduğu göröldü. Tanı yaşları ise BH ve BU grupları için sırasıyla 27.33±7.93 ve 27.65±8.12 yıl olup literatür ile uyumlu bulunmuştur.

BDCAF, hastalığın son 4 hafta içerisindeki belirti ve bulgularını değerlendiren, hekim kontrolünde yapılan bir skorlama ölçeğidir. Literatürde BDCAF skorları ve vitamin D düzeylerinin incelendiği 3 çalışma mevcuttur. Omar¹⁹² ve Ganeb¹⁹³'in Mısır'daki Behçet

hastaları üzerindeki çalışmasında BDCAF skoru (5.18 ± 3.59 ve 4.5 ± 1.6) 25-OHD düzeyleri ile negatif korelasyon gösterirken, Khabbazi ve ark¹⁹⁴ çalışmasında BDCAF skoru (1.6 ± 1) ve 25-OHD arasında anlamlı korelasyon olmadığını belirtmiştir. Çalışmamızda BÜ ve BH gruplarının BDCAF skorları arasında (2(3) ve 2(2)) benzerlik göstermekte olup, 25-OHD ve 1,25-OHD ile korelasyon ilişkisi bulunmamıştır. Bu fark çalışma gruplarının değişken hastalık şiddetlerine bağlı gerçekleşmiş olabilir ve korelasyon ilişkisi daha yüksek BDCAF skoru olan hastalarda sağlanmış olabilir.

BDCAF anketindeki bulgular incelendiğinde, üveitik Behçet hastalarındaki artmış eritema nodosum ile non-üveitik Behçet hastalarındaki papülopüstüler cilt tutulumu kümelenmesi dikkat çekicidir. Çin’de yapılan Behçet kümelenmesi kohortunda¹⁹⁵ üveit tabanlı hasta kümesinde (Küme-4) %49’a varan eritema nodosum ve %28 papülopüstüler lezyon birlikteliği bildirilmiştir. Aynı çalışmada non-üveitik hasta kümelerinde (Küme 1-2-3) daha düşük eritema nodosum (%19.2-44.4) ve benzer papülopüstüler lezyon birlikteliği tarif edilmiştir. Çalışmamızdaki üveitik hastaların eşlik eden organ tutulum özellikleri Çin’de görülen üveitik hasta kümesiyle benzerlik göstermektedir.

EULAR çalışması önerilerine göre mukokütanöz organ tutulumunda ilk sıra tedavi olan kolşisin, orogenital ülserler ve eritema nodosum için etkilidir. Papülopüstüler lezyonlar için kolşisinin etkisi sınırlı olup klasik akne vulgaris tedavisi önerilmiştir. Sadece seçilmiş olgularda DMARD ajanlar, yeni nesil biyolojik ajanların yeri belirtilmiştir¹³⁸. Konvansiyonel olarak oküler tutulumu arka segment eşlik ediyorsa azatiyoprin ve siklosporin, etkinliği kanıtlanmış en sık kullanılan, maliyet etkin ilk sıra tedavi rejimleri iken bazı yazarlar yeni nesil biyolojik ajanların Behçet üveitinde ilk sırada, diğer organ tutulumları için ikinci sıra kullanılmasını savunmaktadır. Çalışmamızdaki hasta gruplarının literatürdeki önerilere benzer tedavi aldığı görülmekte olup tedavisiz hasta oranının düşüklüğü BDCAF skorlarının diğer çalışmalara göre daha düşük olmasını açıklayabilir.

Çalışmamızda vitamin D ilişkili takviye kullanan sayısının oldukça az olması sebebiyle, çalışmamızın gıda takviyelerinin karıştırıcı etkisinden arındırılmış olduğu ve güneşe maruziyet ve korunmanın birbirlerine zıt olan etkisini karşılıklı olarak değerlendirebildiğimizi söyleyebiliriz. Brezilya¹⁹⁶ ve Avustralya¹⁸³’daki non-enfeksiyöz üveitlerin dahil edildiği çalışmalarda aktif ve inaktif üveitlerin güneşten korunma yöntemleri açısından birbirine benzer olduğu bildirilmiş ancak hastaların gruplar arası toplamda kullandıkları koruyucu sayısı belirtilmemiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, güneşten koruyucu spesifik

yöntemler açısından gruplar arası anlamlı fark izlenmemiştir ancak farklı gruplardaki toplam koruyucu faktör sayıları incelendiğinde, toplamda 1, 2 veya 3 farklı koruyucu kullanan gruplarda hâkim grubun her zaman üveitik hastalar olması üveitik hastalarda artmış fotofobi, güneşe karşı korunma bilinci veya gereksinimi ile ilişkili olabilir.

Behçet hastalığının mevsimsellik özelliği bilinmemekle birlikte literatürde artmış eklem tutulumunun ilkbahar ve sonbahar ayları ile ilişkisi bildirilmiştir¹⁹⁷. Bununla birlikte, vitamin D ve Behçet hastalığı ilişkisi sıkça araştırılmasına rağmen çalışmalarda güneşe maruziyet seviyeleri göz ardı edilmiştir. Çalışmamız Behçet hastalığında vitamin D düzeylerini değerlendirirken güneşe maruziyet sürelerini dikkate almıştır.

Non-enfeksiyöz üveitlerde, azalmış güneş maruziyetinin, artmış üveit aktivitesi ile ilişkisi gösterilmiştir^{183,196} ancak bu ilişkiyi Behçet üveitinde inceleyen bir literatür bilgisi bulunmamaktadır. Bu çalışmada, 0-1 saat arası güneşten faydalanmanın sağlıklı kontroller karşısında tüm Behçet hastalarında anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Buna göre Behçet hastalığının azalmış güneşe maruziyet ile ilişkisi olduğu söylenebilir. Ancak bu ilişkinin spesifik olarak BH veya BÜ gruplarından kaynaklanmadığı, söz konusu olan iki grubun benzerliği ile gösterilmiştir. Bu çalışmada diğer çalışmaların aksine aktif ve inaktif üveitler arasında benzerlik olduğu görüldü. Bu farklılık, literatürdeki çalışma gruplarındaki tanıların dağılımından ve üveitin anatomik lokalizasyonundan kaynaklanıyor olabilir. Moraes ve arkadaşlarının toplam 22 aktif ve 29 inaktif nonenfeksiyöz üveitli hasta grubunda sadece 8 hasta (3 aktif, 5 inaktif) Behçet üveiti ile takipli olup aktif üveit hastalarının %50'si ve inaktiflerin %37.9'u izole ön üveit vakalarından oluşmuştur¹⁹⁶. Chiu ve arkadaşlarının, hasta grubu 77 aktif ve 77 inaktif nonenfeksiyöz üveitli hastadan oluşmaktadır. Bu grupların sırasıyla %75.7 ve %72.7'si yine izole anterior üveit olgularından oluşmakta olup Behçet hastası bulundurmamaktadır¹⁸³. Her iki yazar, üveit hastalarındaki azalmış güneşe maruziyet sürelerini fotofobi ile ilişkilendirmiştir. Akut Behçet panüveiti, akut anterior üveitler gibi klinikte gürültülü ve debilizan olabilirken, çalışmamızdaki birçok Behçet üveiti hastasının zaten tedavi almakta olan ve mevcut tedaviye rağmen devam eden subklinik anjiyografik sızıntı nedeniyle aktif olarak kabul edildiği ve bu hastaların başvuru anında asemptomatik olmasından ötürü inaktif gruptaki hastalardan farklı bir güneşe maruziyeti olması beklenmemelidir.

Literatürde, sağlıklı kontroller ve Behçet hastaları açısından çelişkili sonuçlar söz konusudur. Do ve arkadaşlarının 41 BH ve 19 kontrol grubunu dahil ettiği çalışmada 25-OHD'nin anlamlı olmadan hasta grubunda daha düşük olduğu ve monositler üzerindeki TLR

reseptörlerinin 1,25-OHD ile kültür edilmesi sonrası anlamlı olarak azaldığını belirtmiş ve vitamin D eksikliğinin hastalık tetikleyici bir risk faktörü olabileceğini belirtmiştir¹⁹⁸. Khabbazi'nin 48 ve Karatay'ın 32 hastalık vaka-kontrol çalışmasında 25-OHD düzeyleri Behçet hastalarında kontrollere göre anlamlı düşük bulunmuştur^{194,199}. Bu bulguların aksine Adeeb ve arkadaşları Behçet hastalarının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek 25-OHD düzeylerini göstermiştir²⁰⁰. Faezi ve arkadaşları ise vitamin D yetmezliğinin hastalıkla ilişkisi olmadığını ayrıca sağlıklı kontrollerde 25-OHD eksikliğinin daha sık görüldüğünü bildirmiştir²⁰¹. Tüm bu çalışmalardaki verileri havuzlayan bir meta-analizde Behçet hastalığı ve sağlıklı kontroller arasında 25-OHD düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. Ancak çalışmaların vitamin D düzeylerini etkileyen faktörler açısından heterojen yapısı ve sağlıklı kontrollerde dahi yüksek oranda görülebilen vitamin D yetmezliği nedeniyle daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır²⁰². Bizim çalışmamızda meta-analiz verilerine uygun olarak, 25-OHD seviyeleri açısından sağlıklı kontroller ve tüm Behçet hastaları arasında anlamlı fark çıkmamıştır. Bu nedenle Behçet hastalığı ile 25-OHD seviyeleri arasında ilişki olmadığı söylenebilir. Ancak, bu istatistiksel sonuçların herhangi bir sistemik hastalığı veya sistemik semptomu olmadan oftalmoloji polikliniğine başvuran sağlıklı kontrol hastalarında yüksek oranda izlenen vitamin D eksikliğinden kaynaklandığını ve bu durumun ülkemizde genel popülasyon üzerine yayılmış olan bir halk sağlığı sorunu olduğunu düşünüyoruz.

Kronik inflamatuvar süreçlerdeki artmış oksidatif yük ile 25-OHD düzeyleri ve antioksidan kapasitesi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar ile Behçet patogenezi ve 25-OHD'nin buradaki rolü incelenmiştir. Mısır'daki 60 Behçet hastası ve 35 kontrol grubu arasında, hastaların daha düşük 25-OHD düzeylerine sahip olduğu, vitamin D düzeyleri ile hastalık derecesi, MDA ve NO düzeyleri arasında ters korelasyon olduğunu göstermiştir¹⁹². Hasta ve kontrol grupları arasındaki bu çalışmadan sonra Fas'taki Behçet hastalarında, aynı sorular 33 aktif, 33 inaktif Behçet hastası ve 18 kontrol grubu arasında incelenmiş ve aktif Behçet hastalarında vitamin D düzeylerin sağlık kontrollerine ve inaktif Behçet hastalarına göre anlamlı şekilde düşük olduğu, inaktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark olmadığını, vitamin D düşüklüğünün serum NO düzeylerini artırdığı bu sebeple vitamin D replasmanının inflamasyon üzerinde regüle edici olabileceği ifade edilmiştir¹⁹³. Ülkemizde Nurşad ve arkadaşlarının 37 aktif, 31 inaktif 70 kontrol arasında yaptığı bir çalışmada Behçet hastalarının 25-OHD düzeyleri kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuşken, aktif ve inaktif hasta gruplarının arasında fark izlenmemiştir²⁰³. Çalışmalarındaki kontrol grubunda %65 oranla vitamin D eksikliği görüldüğünü bildiren yazarlar ülkemizdeki genel popülasyona yayılan vitamin D eksikliğini vurgulamıştır²⁰⁴. 939 katılımcının dahil edildiği bir meta analizde

25-OHD düzeyleri aktif Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere ve inaktif hastalara göre daha düşük olduğu, inaktif hastalar ve sağlıklı kontrollerin benzer olduğunu vurgulamıştır. Yazarlar düzeltilmiş serum 25-OHD düzeylerinin aktif Behçet hastalığında koruyucu olabileceğini belirtmiştir²⁰⁵. Bizim çalışmamızda sadece üveitik Behçet hastalarında aktivite durumu değerlendirilmiş olup, üveitsiz Behçet hastaları aktivite açısından değerlendirilmemiştir. Bu sebepten ötürü Behçet aktivitesi ve vitamin D düzeyleri hakkında bir yorum yapamayız.

Literatürde hangi Behçet hastalarının üveit gelişimi riski altında olduklarına dair bir bilgi yoktur ancak çalışmamızın sonuçlarına göre sağlıklı kontroller, BH ve BÜ hastaları arasında benzerlik olması üzerine, altta yatan Behçet hastalığı olan bireylerde üveit gelişimi ile 25-OHD arasında bir ilişkinin olmadığını söyleyebilir.

Vitamin D reseptörü (VDR) reseptörleri ve 1-alfa-hidroksilaz aktivitesi, kornea, siliyer cisim ve retina pigment epitelinde tespit edilmesi sonrası oküler inflamasyondaki vitamin D rolü araştırılmıştır¹⁷⁶ Bu bölgeler aynı zamanda gözün immün sistemden korunmasında önemli bariyerler olan kan-aköz, kan-retina bariyerlerinin buldukları sahalardır²⁰⁶ ve bu sahalardaki proinflamatuvar bir etki kolaylıkla non-enfeksiyöz bir üveit tablosu ile ortaya çıkabilir. Göz içi dokularda vitamin D prekürsörlerinin taşınması, metabolizması ve etki mekanizması hala kesin aydınlatılmamıştır. Ülkemizde yapılan 20 akut ön üveit ve 20 kontrol hastasının dahil edildiği bir çalışmada üveit grubunda anlamlı şekilde düşük 25-OHD düzeyleri gösterilmiştir. Sağlıklı kontrollerin bu çalışma için de düşük 25-OHD düzeylerine sahip olduğu ve hasta gruplarının hepsinde eşlik eden ek hastalıkları olduğu dikkate alınmalıdır²⁰⁷. Grotting ve arkadaşlarının çalışmasında, akut ön üveiti olan hastaların üveit gelişiminden önce ve sonra ölçülen 25-OHD örneklerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğunu ve vitamin D eksikliğinin üveit gelişimi için 2.5 kat risk oluşturduğunu bildirmiştir¹⁸⁶. Sobrin ve arkadaşlarının 558 non enfeksiyöz üveit ve 2790 sağlıklı kontrol içeren çalışmasında sadece siyah ırkta düşük vitamin D ve üveit ile anlamlı bir ilişki olduğunu ve normal seviyede 25-OHD miktarına sahip olanların düşük 25-OHD düzeyine sahip olanlara göre %21 oranda daha az non-enfeksiyöz üveit izlendiği bildirilmiştir. 25-OHD düzeylerinde her 1 ng/ml artışın üveit gelişimi riskini %4 oranında azalttığı bildirilmiştir^{185,186}. Bu çalışmalar non-enfeksiyöz üveitler ile sağlıklı kontroller arasında yapılmış ve sınırlı sayıda Behçet üveiti içermesi sebebiyle, Behçet üveiti grubu ayrı olarak değerlendirilmemiştir. Ayrıca tüm bu çalışmalar retrospektif veya kesitsel vaka kontrol çalışmaları olarak dizayn edilmiş olup neden sonuç ilişkisi kurmakta yeterli kanıt ortaya koymamaktadır. 360 Alman JİA hastasının yer aldığı ICON kohort çalışmasında düşük 25-OHD düzeylerinin JİA üveiti gelişimi ile ilişkili olduğu ve 22.1ng üstündeki her 1ng/ml

artışın üveit gelişimi riskini %5 azalttığı gösterilmiştir¹⁸⁴. Bizim çalışmamızda her iki grupta da 25-OHD düzeylerinin düşük olmasından kaynaklı sağlıklı kontroller ile BÜ arasında bir ilişki olmadığı söylenebilir.

Üveit aktivitesi ve vitamin D arasındaki ilişki ise Avustralya ve Brezilya'daki non-enfeksiyöz üveit ve kontrol grubu arasındaki çalışmalarda gösterilmiştir. Her iki grupta aktif üveit grubu inaktif üveitler ve kontrol grubu verilerine göre anlamlı olarak düşük izlenirken, inaktif ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır^{183,196}. Bizim çalışmamızda ise bu iki çalışma grubunun sonuçlarına benzer şekilde, aktif ve inaktif üveitler arasında aktif hastalarda 25-OHD düzeyleri anlamlı olarak düşüktür. Ayrıca inaktif ve kontrol grupları benzerlik göstermektedir. Ek olarak çalışmamızda 25-OHD düzeyindeki her 1ng/ml azalma, %5.9 aktif üveit riski ile ilişkili bulunmuştur.

1,25-OHD, sağlıklı kontroller ve/veya çeşitli Behçet hastalığı grupları arasında serumdaki miktarları açısından daha önce karşılaştırılmamıştır. Mevcut bilgilerin çoğu in vivo hayvan modelleri, in-vitro çalışmalardan sağlanmıştır. Oral verilen 1,25-OHD'nin hayvan modellerinde deneysel üveiti tersine çevirebilmesi, hücre kültürlerinde T1/T2 yardımcı hücre dengesini değiştirerek inflamatuvar sitokinleri baskılaması, dendirik hücrelerde anarjiye sebep olması, monositlerde TLR2 ve TLR4 ekspresyonunu baskılaması nedeniyle vitamin D aktif formu 1,25-OHD gelecek vadeden bir moleküldür. Serumda eser miktarlarda olup, hücre içi metabolizması nedeniyle kısıtlı bir hasta grubuna uygulanması gerektiği savunulmaktadır²⁰⁸. İmmün yanıtı düzenleme dışında vasküler endotel hücre fonksiyonuna koruyucu etkisi, in vitro insan retinal vasküler endotel hücrelerinde 1,25 OHD'nin kan retina bariyer bütünlüğünü yeniden kazandırması ile gösterilmiştir²⁰⁹. Serum 1,25-OHD düzeylerinin diyabetik retinopatili hastalarda, hasta olmayanlara göre anlamlı olarak düşük olduğunun ve hastalık şiddeti ile ters korelasyon ilişkisi olması nedeniyle inflamasyonun altında yatan sebeplerden biri olduğu düşünülmektedir^{181,182}. Çalışmamızda serum 1,25-OHD düzeyleri, tüm Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde daha düşüktü. Ayrıca 1,25-OHD düzeyleri BH ve BÜ gruplarında, kontrol grubu karşısında anlamlı olarak daha düşüktü, ancak BH ile BÜ grupları arasındaki fark anlamlı değildi. Bu sonuçlar dikkate alındığında 1,25-OHD düzeylerinin BH ve BÜ gruplarındaki ortak bir etki ile ilişkili olabileceği ve bu etkinin de sistemik Behçet inflamasyonunda izlenen, vücuttaki tüm vasküler yapıları tutabilen vaskülit ile olabileceğini düşündürmektedir.

Çin'de yapılan bir çalışmada, Vogt-Koyanagi-Harada hastalığında serum 1,25-OHD düzeylerinin aktif hastalarda, inaktif ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük olduğu, inaktifler ile kontrollerin benzer olduğu bildirilmiştir. Aynı grup, hasta ve kontrollerin, 1,25-OHD ile kültüre edilmiş CD4 T hücreleri ve polimorfonükleer lokosit proliferasyonunu azalttığını, IL-17 ve IFN-y üretimini inhibe ettiğini bu yüzden replasman çalışmalarına önem verilmesi gerektiğini vurgulamıştır¹⁷⁹.

Rohmer ve arkadaşları Fransız idiopatik üveit hastalarında oküler sarkoidoz açısından 1,25-OHD nin tanısal değerini incelemiştir. Oküler sarkoidozlarda düşük 25-OHD, yüksek 1,25-OHD düzeyleri olduğunu ve 1,25-OHD/25-OHD>3.5 olan hastaların %68 sensitivite, %78 spesifite ile oküler sarkoidoz olduğunu ve anormal toraks bilgisayarlı tomografisi için 5.7 kat risk taşıdıklarını ifade etmiştir¹⁸⁰. Yazarlar Sobrin¹⁸⁵ ve arkadaşlarının çalışmasında sadece siyah ırkta düşük 25-OHD ve üveit arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu atıfta bulunmuş, kendi çalışmalarında siyah ırktaki hastaların diğerlerine göre anlamlı olarak daha düşük 25-OHD düzeylerine sahip olduğunu ancak 1-25-OHD/25-OHD oranları karşılaştırıldığında ırklar arası farkın izlenmediğini bu sebeple etnisiteye bağlı karıştırıcılığın önlenmesi için çalışmalarda bu oranın kullanılmasını savunmuştur.

Bizim çalışmamızda 1,25-OHD düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aktif ve inaktif üveitlerde anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir. Ayrıca aktif üveitlerde, BH grubuna göre anlamlı olarak daha düşük 1,25-OHD izlenmişken, aktif ve inaktif üveitler arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Mevcut bulgular ile 1,25-OHD düzeylerinin Behçet hastalığı ile ilişkili olduğu, bu ilişkinin aktif üveit hastalarında daha güçlü olduğu saptanmıştır.

Nörolojik tutulum olmaksızın, özellikle kortikosteroid kullanan veya hastalığa bağlı depresif duygulanımı olan Behçet hastalarında, kognitif fonksiyon kayıpları sık görülen bir durumdur. En sık hafıza problemleri ile karşılaşılır. Glaeb'in çalışmasında kognitif bozukluğu olan veya olmayan Behçet hastalarında BDCAF skorları açısından fark izlenmemiştir²¹⁰. Bizim çalışmamızda, 1,25-OHD düzeyleri ile BDCAF anketinde baş ağrısı, görme kaybı, his ve denge kaybı arasında anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir. Bunların nörobeçet tablosu ile ilişkili semptomlar olması nedeni ile 1,25-OHD düzeyleri ile nörobeçet arasındaki muhtemel ilişkiyi araştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

25-OHD ile bağımsız değişkenlerin korelasyonun incelendiğinde güneşe maruziyet süreleri ve vitamin D takviyesi kullanmanın zayıf güçte anlamlı korelasyonu izlenmiştir. 25-OHD düzeylerin üzerinde çok değişkenli lineer regresyon modellerinde güneşe maruziyet

süresinde artışın, vitamin D takviyesi kullanmanın, kontrol grubu karşısında BH, BÜ ve aktif üveit grubunda olmanın anlamlı etkisi izlenmiştir. Üveitin inaktif olmasının ise anlamlı etkisi izlenmemiştir. Bu sonuçları literatürdeki sağlıklı kontrol ve inaktif üveitlerin benzerliği ve aktif üveitlerin daha düşük 25-OHD seviyeleri olduğu görüşü ile uyumlu olarak değerlendiriyoruz.

1,25-OHD ile bağımsız değişkenlerin korelasyonu incelendiğinde farmakolojik ajanlar ile anlamlı bir korelasyonu izlenmektedir ancak kontrol grubunun tedavisiz katılımcılardan oluşması nedeni ile oluşan bu istatistiksel sonucun klinik olarak bir anlamı yoktur ve bu nedenle farmakolojik ajan kullanımını analize dahil edilmemiştir. Çok değişkenli lineer regresyon analizinde kontrol grubu karşısında BH, BÜ, aktif ve inaktif üveit özellikleri göstermenin anlamlı etkisi izlenmiştir.

Teorik bilgiye göre vitamin D eksikliğine güneşten daha az faydalananlarda rastlanması şaşırtıcı değildir. Bizim çalışmamızda, bu literatür bilgisine uygun olarak düşük vitamin D düzeylerine sahip olanların anlamlı olarak daha az güneşten faydalandığı bulundu. Yakın zamanda güneşe maruziyet ile üveit aktivitesi arasındaki ilişki, Chiu ve Moares'in çalışmalarında^{183,196} incelenmiş ve düşük vitamin D düzeyleri olan üveit hastalarında güneşe maruziyetin üveit inaktivitesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu sonuçların aksine, düşük 25-OHD düzeyleri olan üveit hastalarında; aktif üveitlerin inaktif üveitler ile güneşe maruziyet açısından benzer olmasına rağmen anlamlı olarak daha düşük 25-OHD düzeylerine sahip olduğu izlendi. Bu durum, üveit aktivitesinin güneşe maruziyet ile ilişkili olmaksızın 25-OHD düşüklüğünü ile ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttu, vitamin D düzeyleri ile ilişkili olabilecek olan hastaların sigara kullanımı, vücut kitle indeksleri ve fiziksel aktiviteleri ve beslenme alışkanlıkları göz ardı edilmiş olup çalışmamız bu değişkenlerin etkilerine açıktır, çok sayıda karıştırıcı faktörün olması sebebi ile homojen gruplardan oluşan bir vitamin D çalışması planlamak zordur. Sağlıklı kontrollerdeki 25-OHD düzeylerinin beklenenden düşük olması istatistiksel farkın gösterilmesinde engel teşkil etmektedir. Üveitsiz Behçet hastalarının Behçet hastalığı açısından aktiviteleri değerlendirilmemiştir ve bu hasta grubunun heterojen yapısı sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Çalışmamızın güçlü yanları ise izole aktif ve inaktif Behçet üveiti ve üveitsiz Behçet hastaları gruplarına sahip olması, yüksek hasta sayısıdır. Bir diğer özelliği ise 25-OHD düzeylerinin tespiti için HPLC yöntemi kullanılmış olmasıdır bu metot 25-OHD metabolitini diğer ilgili bileşiklerden spesifik bir şekilde ayırabilen ve ELISA gibi çapraz reaktivite

risklerinin minimum düzeyde olduğu bir yöntemdir. 25-OHD ve 1,25-OHD düzeylerine aynı anda bakılması ve bunların oranlarının hesaplanması olarak kabul edilebilir.

Sonuç olarak 25-OHD düzeyleri Behçet hastalığından ziyade, Behçet üveitinin aktivitesi ile ilişkili bulunmuşken, 1,25-OHD ise doğrudan Behçet hastalığı ile ilişkili bulunmuştur, 1,25-OHD düzeylerindeki azalışın aktif üveitik hastalarında daha derinleşmesi, 1,25-OHD düzeylerindeki azalmanın sistemik inflamatuvar yanıt ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Kesitsel doğası nedeniyle neden-sonuç ilişkisinin kurulamadığı çalışmamızdaki sonuçlarımız ters nedensellik ilkesine açıktır ve bu sonuçların prospektif çalışmalar ile desteklenmesine ihtiyaç vardır.



8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamızın primer amacı çeşitli Behçet hastalarında serum 25-OHD ve 1,25-OHD düzeylerini ölçerek, Behçet hastalığında üveit gelişimi veya üveit aktivitesi açısından olası risk faktörü ilişkisini incelemek ve ileride yapılabilecek prospektif çalışmalara altyapı oluşturmaktır.

Bu çalışma serum 25-OHD açısından Behçet üveitleri üzerine yapılan ve serum 1,25-OHD açısından Behçet hastalığı ve Behçet üveitleri üzerine yapılan ilk çalışmadır. Güneşe maruziyetin, 1,25-OHD üzerine etkisi bulunmadığı, ancak 25-OHD ile ilişkili olduğu bulundu.

Buna göre 25-OHD düzeyleri:

- Sağlıklı kontroller ile Behçet hastaları aralarında anlamlı fark bulunmadı.
- Üveiti olan ile olmayan Behçet hastaları arasında anlamlı fark bulunmadı.
- Aktif üveit hasta grubunda inaktif gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. 25-OHD düzeyindeki her 1ng/ml azalma, %5.9 aktif üveit riski ile ilişkiliydi.

1-25-OHD düzeyleri:

- Tüm Behçet hasta gruplarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük bulundu.
- Üveiti olan Behçet hastalarında olmayanlara göre daha düşüktü ancak fark anlamlı değildi.
- İnaktif üveit ve üveitsiz Behçet hastaları birbirlerine benzerken, aktif üveiti olanlarda üveit olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Bu sonuçlar, 25-OHD düzeylerinin üveit aktivitesi ile ilişkili olabilirken, 1,25-OHD düzeylerinin Behçet hastalığındaki genel sistemik bir inflamasyon veya vaskülit ile ilişkili olabileceğini göstermekte olup, neden-sonuç ilişkisinin ispatlanması ve replasman tedavilerinin önerilebilmesi için daha çok veri ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Feigenbaum A. DESCRIPTION OF BEHCET'S SYNDROME IN THE HIPPOCRATIC THIRD BOOK OF ENDEMIC DISEASES. *British Journal of Ophthalmology*. 1956; 40(6): 355–357.
2. Zouboulis CC, Keitel W. A historical review of early descriptions of Adamantiades- Behçet's disease. *J Invest Dermatol*. 2002; 119(1): 201–205.
3. KORKMAZ C. HULUSİ BEHÇET (1889-1948). *OSMANGAZİ JOURNAL OF MEDICINE*. 2023; 45(özel): 41–44.
4. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol*. 1982; 100(9): 1455–8.
5. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens*. 1999; 54(3): 213–20.
6. James DG. Silk Route disease. *Postgrad Med J*. 1986; 62(725): 151–153.
7. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behçet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 13(1): 57–65.
8. Maldini C, Druce K, Basu N, LaValley MP, Mahr A. Exploring the variability in Behçet's disease prevalence: a meta-analytical approach. *Rheumatology*. 2018; 57(1): 185–195.
9. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM. Epidemiology and clinical characteristics of behçet's disease in the US: A population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2009; 61(5): 600–604.
10. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J*. 1997; 38(6): 411–22.
11. Hirohata T, Kuratsune M, Nomura A, Jimi S. Prevalence of Behçet's syndrome in Hawaii. With particular reference to the comparison of the Japanese in Hawaii and Japan. *Hawaii Med J*. 1975; 34(7): 244–6.
12. Yurdakul S, Günaydin I, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarli H, Ozyazgan Y, et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol*. 1988; 15(5): 820–2.
13. Alpsoy E, Leccese P, Ergun T. Editorial: Behçet's Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8.
14. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: An analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. 2004; 138(3): 373–380.
15. Mamo JG. The Rate of Visual Loss in Behcet's Disease. *Archives of Ophthalmology*. 1970; 84(4): 451–452.

16. Hammam N, Li J, Evans M, Kay JL, Izadi Z, Anastasiou C, et al. Epidemiology and treatment of Behçet's disease in the USA: insights from the Rheumatology Informatics System for Effectiveness (RISE) Registry with a comparison with other published cohorts from endemic regions. *Arthritis Res Ther.* 2021; 23(1): 224.
17. Ashman A, Tucker D, Williams C, Davies L. Behçet's disease in Wales: an epidemiological description of national surveillance data. *Orphanet J Rare Dis.* 2022; 17(1): 347.
18. Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, et al. Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration. *Rheumatology.* 2017; 56(11): 1918–1927.
19. McGonagle D, McDermott MF. A Proposed Classification of the Immunological Diseases. *PLoS Med.* 2006; 3(8): 1242–1248. Available at: [/pmc/articles/PMC1564298/](#) [Accessed May 20, 2024].
20. Papoutsis NG, Abdel-Naser MB, Altenburg A, Orawa H, Kötter I, Krause L, et al. Prevalence of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: results of a nationwide survey. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24(5 Suppl 42): S125.
21. Al-Obeidi AF, Nowatzky J. Immunopathogenesis of Behçet's disease. *Clinical Immunology.* 2023; 253: 109661.
22. Ohno S, Aoki K, Sugiura S, Nakayama E, Itakura K, Aizawa M. HL-A5 AND BEHCET'S DISEASE. *The Lancet.* 1973; 302(7842): 1383–1384.
23. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behçet's disease: From Hippocrates to the third millennium. *British Journal of Ophthalmology.* 2003; 87(9): 1175–1183.
24. De Menthon M, LaValley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: A systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2009; 61(10): 1287–1296. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.24642> [Accessed May 13, 2024].
25. Khoshbakht S, Başkurt D, Vural A, Vural S. Behçet's Disease: A Comprehensive Review on the Role of HLA-B*51, Antigen Presentation, and Inflammatory Cascade. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(22). Available at: [/pmc/articles/PMC10671634/](#) [Accessed May 13, 2024].
26. Afkari B, Babaloo Z, Dolati S, Khabazi A, Jadidi-Niaragh F, Talei M, et al. Molecular analysis of interleukin-10 gene polymorphisms in patients with Behçet's disease. *Immunol Lett.* 2018; 194: 56–61.
27. Ortiz-Fernández L, Carmona F-D, Montes-Cano M-A, García-Lozano J-R, Conde-Jaldón M, Ortego-Centeno N, et al. Genetic Analysis with the ImmunoChip Platform in Behçet Disease. Identification of Residues Associated in the HLA Class I Region and New Susceptibility Loci. *PLoS One.* 2016; 11(8): e0161305.
28. Badawy A, Badawy A, Badawy A, Mohamed AH, Mohamed AH, Mohamed AH, et al. Research Article Interleukin-27-924A/G gene polymorphism is associated with Rheumatoid Arthritis in Egyptian population. *Genetics and Molecular Research.* 2018; 17(2).

29. Hou S, Xiao X, Li F, Jiang Z, Kijlstra A, Yang P. Two-stage association study in Chinese Han identifies two independent associations in CCR1/CCR3 locus as candidate for Behçet's disease susceptibility. *Hum Genet.* 2012; 131(12): 1841–50.
30. Tan H, Deng B, Yu H, Yang Y, Ding L, Zhang Q, et al. Genetic analysis of innate immunity in Behçet's disease identifies an association with IL-37 and IL-18RAP. *Sci Rep.* 2016; 6: 35802.
31. Shahram F, Nikoopour E, Rezaei N, Saeedfar K, Ziaei N, Davatchi F, et al. Association of interleukin-2, interleukin-4 and transforming growth factor-beta gene polymorphisms with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29(4 Suppl 67): S28-31.
32. Li H, Liu Q, Hou S, Du L, Zhou Q, Zhou Y, et al. TNFAIP3 gene polymorphisms confer risk for Behçet's disease in a Chinese Han population. *Hum Genet.* 2013; 132(3): 293–300.
33. Lu S, Song S, Hou S, Li H, Yang P. Association of TNFSF4 Polymorphisms with Vogt-Koyanagi-Harada and Behçet's Disease in Han Chinese. *Sci Rep.* 2016; 6: 37257.
34. Wu P, Du L, Hou S, Su G, Yang L, Hu J, et al. Association of LACC1, CEBPB-PTPN1, RIPK2 and ADO-EGR2 with ocular Behçet's disease in a Chinese Han population. *Br J Ophthalmol.* 2018; 102(9): 1308–1314.
35. Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, Ombrello MJ, Kirino Y, Satorius C, et al. Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behçet's disease susceptibility. *Nat Genet.* 2017; 49(3): 438–443.
36. Lee YJ, Horie Y, Wallace GR, Choi YS, Park JA, Choi JY, et al. Genome-wide association study identifies GIMAP as a novel susceptibility locus for Behçet's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(9): 1510–1516.
37. Ombrello MJ, Kastner DL, Remmers EF. Endoplasmic reticulum-associated aminopeptidase 1 and rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2015; 27(4): 349–356.
38. Riahi P, Kazemnejad A, Mostafaei S, Meguro A, Mizuki N, Ashraf-Ganjouei A, et al. ERAP1 polymorphisms interactions and their association with Behçet's disease susceptibility: Application of Model-Based Multifactor Dimension Reduction Algorithm (MB-MDR). *PLoS One.* 2020; 15(2): e0227997.
39. Kim SJ, Lee S, Park C, Seo J-S, Kim J-I, Yu HG. Targeted resequencing of candidate genes reveals novel variants associated with severe Behçet's uveitis. *Exp Mol Med.* 2013; 45(10): e49–e49.
40. Xavier JM, Shahram F, Sousa I, Davatchi F, Matos M, Abdollahi BS, et al. FUT2: filling the gap between genes and environment in Behçet's disease? *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(3): 618–624. Available at: <https://ard.bmj.com/content/74/3/618> [Accessed May 13, 2024].
41. Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahie E, et al. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 110(20): 8134–8139. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23633568/> [Accessed May 13, 2024].

42. Takeuchi M, Ombrello MJ, Kirino Y, Erer B, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, et al. A single endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 protein allotype is a strong risk factor for Behçet's disease in HLA-B*51 carriers. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(12): 2208–2211. Available at: <https://ard.bmj.com/content/75/12/2208> [Accessed May 18, 2024].
43. Erer B, Takeuchi M, Ustek D, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Özyazgan Y, et al. Evaluation of KIR3DL1/KIR3DS1 polymorphism in Behçet's disease. *Genes & Immunity* 2016 17:7. 2016; 17(7): 396–399. Available at: <https://www.nature.com/articles/gene201636> [Accessed May 13, 2024].
44. Ishikawa H, Shindo A, Ii Y, Kishida D, Niwa A, Nishiguchi Y, et al. MEFV gene mutations in neuro-Behçet's disease and neuro-Sweet disease. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019; 6(12): 2595–2600.
45. Mehmood N, Low L, Wallace GR. Behçet's Disease—Do Microbiomes and Genetics Collaborate in Pathogenesis? *Front Immunol.* 2021; 12.
46. Ferrer-Admetlla A, Sikora M, Laayouni H, Esteve A, Roubinet F, Blancher A, et al. A natural history of FUT2 polymorphism in humans. *Mol Biol Evol.* 2009; 26(9): 1993–2003. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19487333/> [Accessed May 13, 2024].
47. Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol.* 2017; 18(1): 2.
48. Ye Z, Zhang N, Wu C, Zhang X, Wang Q, Huang X, et al. A metagenomic study of the gut microbiome in Behçet's disease. *Microbiome.* 2018; 6(1): 135.
49. Wang Q, Wu S, Ye X, Tan S, Huang F, Su G, et al. Gut microbial signatures and their functions in Behçet's uveitis and Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Autoimmun.* 2023; 137: 103055.
50. DEUTER C, KOTTER I, WALLACE G, MURRAY P, STUBIGER N, ZIERHUT M. Behçet's disease: Ocular effects and treatment. *Prog Retin Eye Res.* 2008; 27(1): 111–136.
51. Hedayatfar A. Behçet's Disease: Autoimmune or Autoinflammatory? *J Ophthalmic Vis Res.* 2013; 8(3): 291. Available at: </pmc/articles/PMC3853784/> [Accessed May 18, 2024].
52. Vitale A, Rigante D, Lopalco G, Emmi G, Bianco MT, Galeazzi M, et al. New therapeutic solutions for Behçet's syndrome. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016; 25(7): 827–840. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13543784.2016.1181751> [Accessed May 18, 2024].
53. Hasan MS, Ryan PL, Bergmeier LA, Fortune F. Circulating NK cells and their subsets in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol.* 2017; 188(2): 311–322. Available at: <https://dx.doi.org/10.1111/cei.12939> [Accessed May 19, 2024].
54. Yamaguchi Y, Takahashi H, Satoh T, Okazaki Y, Mizuki N, Takahashi K, et al. Natural killer cells control a T-helper 1 response in patients with Behçet's disease. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(3): 1–9. Available at: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar3005> [Accessed May 19, 2024].

55. Kucuksezer UC, Aktas-Cetin E, Bilgic-Gazioglu S, Tugal-Tutkun I, Gül A, Deniz G. Natural killer cells dominate a Th-1 polarized response in Behçet's disease patients with uveitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33(6 Suppl 94): S24-9.
56. Neves FS, Spiller F. Possible mechanisms of neutrophil activation in Behçet's disease. *Int Immunopharmacol*. 2013; 17(4): 1206–1210.
57. Alibaz-Oner F, Ergelen R, Mutis A, Erturk Z, Asadov R, Mumcu G, et al. Venous vessel wall thickness in lower extremity is increased in male patients with Behçet's disease. *Clin Rheumatol*. 2019; 38(5): 1447–1451. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-019-04470-z> [Accessed May 19, 2024].
58. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmun Rev*. 2012; 11(10): 687–698.
59. Perazzio SF, Soeiro-Pereira PV, de Souza AWS, Condino-Neto A, Andrade LEC. Behçet's disease heterogeneity: cytokine production and oxidative burst of phagocytes are altered in patients with severe manifestations. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33(6 Suppl 94): S85-95.
60. El-Asrar AMA, Struyf S, Kangave D, Al-Obeidan SS, Opdenakker G, Geboes K, et al. Cytokine profiles in aqueous humor of patients with different clinical entities of endogenous uveitis. *Clinical Immunology*. 2011; 139(2): 177–184.
61. Ahn JK, Yu HG, Chung H, Park YG. Intraocular cytokine environment in active Behçet uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2006; 142(3): 429–34.
62. Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, Çekmen M. Serum levels of TNF- α , sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm*. 2002; 11(2): 87–93.
63. Zhou L, Ivanov II, Spolski R, Min R, Shenderov K, Egawa T, et al. IL-6 programs TH-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nature Immunology* 2007 8:9. 2007; 8(9): 967–974. Available at: <https://www.nature.com/articles/ni1488> [Accessed May 20, 2024].
64. Geri G, Terrier B, Rosenzweig M, Wechsler B, Touzot M, Seilhean D, et al. Critical role of IL-21 in modulating TH17 and regulatory T cells in Behçet disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 128(3): 655–664.
65. Wang L, Yu CR, Kim HP, Liao W, Telford WG, Egwuagu CE, et al. Key role for IL-21 in experimental autoimmune uveitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(23): 9542–9547. Available at: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1018182108> [Accessed May 20, 2024].
66. Sugita S, Kawazoe Y, Imai A, Kawaguchi T, Horie S, Keino H, et al. Role of IL-22- and TNF- α -Producing Th22 Cells in Uveitis Patients with Behçet's Disease. *The Journal of Immunology*. 2013; 190(11): 5799–5808.
67. Cai T, Wang Q, Zhou Q, Wang C, Hou S, Qi J, et al. Increased Expression of IL-22 Is Associated with Disease Activity in Behçet's Disease. *PLoS One*. 2013; 8(3): e59009.

68. Sugita S, Yamada Y, Kaneko S, Horie S, Mochizuki M. Induction of Regulatory T Cells by Infliximab in Behçet's Disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011; 52(1): 476.
69. van der Houwen TB, van Hagen PM, Timmermans WMC, Bartol SJW, Lam KH, Kappen JH, et al. Chronic signs of memory B cell activation in patients with Behçet's disease are partially restored by anti-tumour necrosis factor treatment. *Rheumatology*. 2017; 56(1): 134–144. Available at: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kew366> [Accessed May 20, 2024].
70. Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M, Sadeghi-Abdollahi B, Shahram F, Nadji A, et al. Rituximab in intractable ocular lesions of Behçet's disease; randomized single-blind control study (pilot study). *Int J Rheum Dis*. 2010; 13(3): 246–252.
71. Boyvat A. Behçet Hastalığında Deri ve Mukoza Belirtileri. 43(Supp:2): 42–47.
72. Nakamura K, Tsunemi Y, Kaneko F, Alpsoy E. Mucocutaneous Manifestations of Behçet's Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 7.
73. DAVATCHI F, SHAHRAM F, CHAMS-DAVATCHI C, SHAMS H, NADJI A, AKHLAGHI M, et al. Behçet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. *Int J Rheum Dis*. 2010; 13(4): 367–373.
74. Seyahi E. Phenotypes in Behçet's syndrome. *Intern Emerg Med*. 2019; 14(5): 677–689.
75. Kaneko F, Togashi A, Nomura E, Nakamura K. A New Diagnostic Way for Behçet's Disease: Skin Prick with Self-Saliva. *Genet Res Int*. 2014; 2014: 1–10.
76. Vitale A, Berlingiero V, Caggiano V, Barneschi S, Mourabi M, Sota J, et al. The diagnostic role of pathergy test in patients with Behçet's disease from the Western Europe. *Intern Emerg Med*. 2023; 18(1): 77–83.
77. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol*. 2018; 14(2): 107–119.
78. Yalçındağ FN, Özdal PC, Özyazgan Y, Batioğlu F, Tugal-Tutkun I. Demographic and Clinical Characteristics of Uveitis in Turkey: The First National Registry Report. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018; 26(1): 17–26.
79. Demiroğlu H, Barişta İ, Dündar S. Risk Factor Assessment and Prognosis of Eye Involvement in Behçet's Disease in Turkey. *Ophthalmology*. 1997; 104(4): 701–705.
80. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: An analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. 2004; 138(3): 373–380.
81. Çakar Özdal P. Behçet's Uveitis: Current Diagnostic and Therapeutic Approach. *Turk J Ophthalmol*. 2020; 50(3): 169–182.
82. Onal S, Tugal-Tutkun I. Behçet Disease. In: *Uveitis: An Update*. New Delhi: Springer India; 2016. pp. 17–31.
83. Tugal-Tutkun I. Behçet's uveitis. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2009; 16(4): 219.

84. Onal S, Tugal-Tutkun I, Neri P, P Herbort C. Optical coherence tomography imaging in uveitis. *Int Ophthalmol*. 2014; 34(2): 401–435.
85. Ozyazgan Y, Ucar D, Hatemi G, Yazici Y. Ocular Involvement of Behçet's Syndrome: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015; 49(3): 298–306.
86. Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J*. 1997; 38(6): 423.
87. Kim HA, Choi KW, Song VW. Arthropathy in Behcet's Disease. *Scand J Rheumatol*. 1997; 26(2): 125–129.
88. Fatemi A, Shahram F, Akhlaghi M, Smiley A, Nadji A, Davatchi F. Prospective study of articular manifestations in Behçet's disease: five-year report. *Int J Rheum Dis*. 2017; 20(1): 97–102.
89. Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, et al. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol*. 2001; 248(2): 95–103.
90. Serdaroğlu P. Neurologic Involvement in Behçet's Syndrome. *Arch Neurol*. 1989; 46(3): 265.
91. Uygunoğlu U, Siva A. Nervous system involvement in Behçet's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2019; 31(1): 32–39.
92. Cheon JH, Kim WH. An update on the diagnosis, treatment, and prognosis of intestinal Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2015; 27(1): 24–31.
93. Ebert EC. Gastrointestinal Manifestations of Behçet's Disease. *Dig Dis Sci*. 2009; 54(2): 201–207.
94. Jung YS, Cheon JH, Park SJ, Hong SP, Kim T Il, Kim WH. Clinical Course of Intestinal Behcet's Disease During the First Five Years. *Dig Dis Sci*. 2013; 58(2): 496–503.
95. Jung YS, Yoon JY, Lee JH, Jeon SM, Hong SP, Kim T Il, et al. Prognostic factors and long-term clinical outcomes for surgical patients with intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17(7): 1594–1602.
96. Ozguler Y, Hatemi G, Cetinkaya F, Tascilar K, Hamuryudan V, Ugurlu S, et al. Clinical course of acute deep vein thrombosis of the legs in Behçet's syndrome. *Rheumatology*. 2020; 59(4): 799–806.
97. Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, Hamuryudan V, Ozer H, Hatemi G, et al. Pulmonary Artery Involvement and Associated Lung Disease in Behçet Disease. *Medicine*. 2012; 91(1): 35–48.
98. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, Caglar E, Yazici H. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology*. 2014; 53(11): 2018–2022.
99. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The Long-Term Mortality and Morbidity of Behçet Syndrome. *Medicine*. 2003; 82(1): 60–76.

100. Akpolat T, Dilek M, Aksu K, Keser G, Toprak Ö, Cirit M, et al. Renal Behçet's Disease: An Update. *Semin Arthritis Rheum.* 2008; 38(3): 241–248.
101. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, Dilek M, Odabas AR, Ozen S. Renal Behçet's disease: A cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2002; 31(5): 317–337.
102. Gürgün C, Ercan E, Ceyhan C, Yavuzgil O, Zoghi M, Aksu K, et al. Cardiovascular Involvement in Behçet's Disease. *Jpn Heart J.* 2002; 43(4): 389–398.
103. Arida A, Vaiopoulos G, Markomichelakis N, Kaklamanis P, Sfikakis PP. Are clusters of patients with distinct clinical expression present in Behçet's disease? *Clin Exp Rheumatol.* 2009; 27(2 Suppl 53): S48-51.
104. Seyahi E. Phenotypes in Behçet's syndrome. *Intern Emerg Med.* 2019; 14(5): 677–689.
105. Diri E. Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60(11): 1074–1076.
106. Yazici H, Ugurlu S, Seyahi E. Behçet Syndrome: Is It One Condition? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012; 43(3): 275–280.
107. McHugh J. Different phenotypes identified for Behçet syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2021; 17(4): 188–188.
108. Lawton G. The Behçet's Disease Activity Index. *Rheumatology.* 2004; 43(1): 73–78.
109. Hamuryudan V, Fresko I, Direskeneli H, Tenant MJ, Yurdakul S, Akoglu T, et al. Evaluation of the Turkish translation of a disease activity form for Behçet's syndrome. *Rheumatology.* 1999; 38(8): 734–736.
110. Simsek I, Meric C, Erdem H, Pay S, Kilic S, Dinc A. Accuracy of recall of the items included in disease activity forms of Behçet's disease: comparison of retrospective questionnaires with a daily telephone interview. *Clin Rheumatol.* 2008; 27(10): 1255–1260.
111. Neves FS, Moraes JCB, Kowalski SC, Goldenstein-Schainberg C, Lage L V., Gonçalves CR. Cross-cultural adaptation of the Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF) to Brazilian Portuguese language. *Clin Rheumatol.* 2007; 26(8): 1263–1267.
112. Lee E-S, Kim HS, Bang D, Yu HG, Chung H, Shin DH, et al. Development of Clinical Activity Form for Korean Patients with Behçet's Disease. In: Adamantiades-Behçet's Disease. Boston: Kluwer Academic Publishers; . pp. 153–156.
113. Tugal-Tutkun I. Imaging in the Diagnosis and Management of Behçet Disease. *Int Ophthalmol Clin.* 2012; 52(4): 183–190.
114. Jones NP, Sala-Puigdollers A, Stanga PE. Ultra-widefield fundus fluorescein angiography in the diagnosis and management of retinal vasculitis. *Eye.* 2017; 31(11): 1546–1549.
115. Mesquida M, Llorenç V, Fontenla JR, Navarro MJ, Adán A. USE OF ULTRA-WIDE-FIELD RETINAL IMAGING IN THE MANAGEMENT OF ACTIVE BEHÇET RETINAL VASCULITIS. *Retina.* 2014; 34(10): 2121–2127.

116. Gedik Ş, Akova YA, Yilmaz G, Bozbeyoğlu S. Indocyanine Green and Fundus Fluorescein Angiographic Findings in Patients with Active Ocular Behçet's Disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2005; 13(1): 51–58.
117. KLAEGER A, TRAN T V., HIROZ C-A, MORISOD L, HERBORT CP. INDOCYANINE GREEN ANGIOGRAPHY IN BEHCET's UVEITIS. *Retina.* 2000; 20(3): 309–314.
118. Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol.* 2003; 21(11): 1361–1367.
119. Tugal-Tutkun I, Ozdal PC, Oray M, Onal S. Review for Diagnostics of the Year: Multimodal Imaging in Behçet Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017; 25(1): 7–19.
120. Kang HM, Koh HJ, Lee SC. Spectral domain optical coherence tomography as an adjunctive tool for screening Behçet uveitis. *PLoS One.* 2018; 13(12): e0208254.
121. Ossewaarde-van Norel J, Camfferman LP, Rothova A. Discrepancies Between Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography in Macular Edema in Uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2012; 154(2): 233–239.
122. Tran THC, de Smet MD, Bodaghi B, Fardeau C, Cassoux N, Lehoang P. Uveitic macular oedema: correlation between optical coherence tomography patterns with visual acuity and fluorescein angiography. *British Journal of Ophthalmology.* 2008; 92(7): 922–927.
123. Kim BH, Shin JY, Yu HG. Discrepancy in Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Findings of Macular Edema in Intermediate Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016; 24(6): 653–659.
124. Atmaca LS, Batioglu F, Müftüoğlu O. Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography in Ocular Behçet's Disease. In: Adamantiades-Behçet's Disease. Boston: Kluwer Academic Publishers; . pp. 355–360.
125. Kempen JH, Sugar EA, Jaffe GJ, Acharya NR, Dunn JP, Elner SG, et al. Fluorescein Angiography versus Optical Coherence Tomography for Diagnosis of Uveitic Macular Edema. *Ophthalmology.* 2013; 120(9): 1852–1859.
126. Coskun E, Gurler B, Pehlivan Y, Kisacik B, Okumus S, Yayuspayı R, et al. Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography Findings in Behçet Disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013; 21(6): 440–445.
127. Ishikawa S, Taguchi M, Muraoka T, Sakurai Y, Kanda T, Takeuchi M. Changes in subfoveal choroidal thickness associated with uveitis activity in patients with Behçet's disease. *British Journal of Ophthalmology.* 2014; 98(11): 1508–1513.
128. Kim M, Kim H, Kwon HJ, Kim SS, Koh HJ, Lee SC. Choroidal Thickness in Behçet's Uveitis: An Enhanced Depth Imaging-Optical Coherence Tomography and Its Association With Angiographic Changes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2013; 54(9): 6033.
129. Onal S, Uludag G, Oray M, Mengi E, Herbort CP, Akman M, et al. QUANTITATIVE ANALYSIS OF STRUCTURAL ALTERATIONS IN THE CHOROID OF PATIENTS WITH ACTIVE BEHÇET UVEITIS. *Retina.* 2018; 38(4): 828–840.

130. Ji K-B, Hu Z, Zhang Q-L, Mei H-F, Xing Y-Q. Retinal microvasculature features in patients with Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 752.
131. Kone-Paut I, Barete S, Bodaghi B, Deiva K, Desbois A-C, Galeotti C, et al. French recommendations for the management of Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16(S1): 352.
132. Masuda K, Urayama A, Kogure M, Nakajima A, Nakae K, Inaba G. DOUBLE-MASKED TRIAL OF CYCLOSPORIN VERSUS COLCHICINE AND LONG-TERM OPEN STUDY OF CYCLOSPORIN IN BEHÇET'S DISEASE. *The Lancet.* 1989; 333(8647): 1093–1096.
133. Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, Tuzun B, Iscimen A, Tuzun Y, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial. *British Journal of Ophthalmology.* 1992; 76(4): 241–243.
134. Hamuryudan V, Özyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tüzün Y, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome. Effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(4): 769–774.
135. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Özyazgan Y, Silman A, et al. A Controlled Trial of Azathioprine in Behçet's Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 1990; 322(5): 281–285.
136. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Fresko Y, Mat C, Yurdakul S, Yazici H. Interferon alfa combined with azathioprine for the uveitis of Behçet's disease: an open study. *Isr Med Assoc J.* 2002; 4(11 Suppl): 928–30.
137. Saenz A, Ausejo M, Shea B, Wells G, Welch V, Tugwell P. Pharmacotherapy for Behçet's syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 1998(2): CD001084.
138. Leccese P, Ozguler Y, Christensen R, Esatoglu SN, Bang D, Bodaghi B, et al. Management of skin, mucosa and joint involvement of Behçet's syndrome: A systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 48(4): 752–762.
139. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Advances in the Treatment of Behçet's Disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2021; 23(6): 47.
140. Kötter I, Günaydin I, Zierhut M, Stübiger N. The use of interferon α in behçet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2004; 33(5): 320–335.
141. Hasanreisoglu M, Cubuk MO, Ozdek S, Gurelik G, Aktas Z, Hasanreisoglu B. Interferon Alpha-2a Therapy in Patients with Refractory Behçet Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017; 25(1): 71–75.
142. Diwo E, Gueudry J, Saadoun D, Weschler B, LeHoang P, Bodaghi B. Long-term Efficacy of Interferon in Severe Uveitis Associated with Behçet Disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017; 25(1): 76–84.
143. Celiker H, Kazokoglu H, Direskeneli H. Long-Term Efficacy of Pegylated Interferon Alpha-2b in Behçet's Uveitis: A Small Case Series. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019; 27(1): 15–22.

144. Abolhasani S, Hosseini F, Aziz SG-G, Alipour S. Effects of anti-TNF biologic drugs on uveitis severity in Behcet patients: systematic review and Meta-analysis. *Int J Ophthalmol.* 2022; 15(5): 813–819.
145. Zhou X, Shi X, Ren Y, Yan T, Ye Q. Anti-tumour necrosis factor-alpha agent therapy, compared with conventional therapy, reduces the relapse of uveitis in patients with behçet's disease: A systematic review of controlled trials. *Front Pharmacol.* 2022; 13.
146. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor α -Neutralizing Agent. *New England Journal of Medicine.* 2001; 345(15): 1098–1104.
147. Atzeni F, Gianturco L, Talotta R, Varisco V, Ditto MC, Turiel M, et al. Investigating the Potential Side Effects of Anti-TNF Therapy for Rheumatoid Arthritis: Cause for Concern? *Immunotherapy.* 2015; 7(4): 353–361.
148. Gueudry J, LeHoang P, Bodaghi B. Anti-Tumor Necrosis Factor- α Agents in Noninfectious Uveitis. In : ; 2012. pp. 63–78.
149. Keino H, Watanabe T, Nakayama M, Komagata Y, Fukuoka K, Okada AA. Long-term efficacy of early infliximab-induced remission for refractory uveoretinitis associated with Behçet's disease. *British Journal of Ophthalmology.* 2021; 105(11): 1525–1533.
150. Yamana S, Hasegawa E, Takeda A, Yawata N, Sonoda K-H. Long-term outcomes of infliximab in patients with Behçet's disease-associated uveitis. *Int Ophthalmol.* 2022; 43(3): 937–944.
151. Köse HC, Yalçındağ N. Clinical Follow-up of Patients with Behçet Uveitis after Discontinuation of Infliximab Therapy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022; 30(1): 203–207.
152. Kim BH, Park UC, Park SW, Yu HG. Ultra-Widefield Fluorescein Angiography to Monitor Therapeutic Response to Adalimumab in Behcet's Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022; 30(6): 1347–1353.
153. Fabiani C, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Lopalco G, Di Scala G, et al. The Presence of Uveitis Is Associated with a Sustained Response to the Interleukin (IL)-1 Inhibitors Anakinra and Canakinumab in Behçet's Disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020; 28(2): 298–304.
154. Cantarini L, Vitale A, Scalini P, Dinarello CA, Rigante D, Franceschini R, et al. Anakinra treatment in drug-resistant Behcet's disease: a case series. *Clin Rheumatol.* 2015; 34(7): 1293–1301.
155. Vegas-Revenge N, Calvo-Río V, Mesquida M, Adán A, Hernández MV, Beltrán E, et al. Anti-IL6-Receptor Tocilizumab in Refractory and Noninfectious Uveitic Cystoid Macular Edema: Multicenter Study of 25 Patients. *Am J Ophthalmol.* 2019; 200: 85–94.
156. Eser Ozturk H, Oray M, Tugal-Tutkun I. Tocilizumab for the Treatment of Behçet Uveitis that Failed Interferon Alpha and Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Therapy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018; 26(7): 1005–1014.
157. Deroux A, Chiquet C, Bouillet L. Tocilizumab in severe and refractory Behcet's disease: Four cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 45(6): 733–737.

158. Arida A, Saadoun D, Sfikakis PP. IL-6 blockade for Behçet's disease: review on 31 anti-TNF naive and 45 anti-TNF experienced patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2022; 40(8): 1575–1583.
159. Deroux A, Chiquet C, Bouillet L. Tocilizumab in severe and refractory Behçet's disease: Four cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2016; 45(6): 733–737.
160. Atienza-Mateo B, Beltrán E, Hernández-Garfella M, Valls Pascual E, Martínez-Costa L, Atanes A, et al. Tocilizumab in Behçet's disease with refractory ocular and/or neurological involvement: response according to different clinical phenotypes. *Clin Exp Rheumatol*. 2021; 39(5): 37–42.
161. Zhao C, Liu J, Song H, Shi J, Zhang M, Zheng W. Anti-interleukin 6 receptor antibody tocilizumab was not satisfactory for acute attack of Behçet's uveitis in three consecutive patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2022; 40(8): 1600.
162. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, Zierhut M, Melissa Liew SH, Bezlyak V, et al. Secukinumab in the Treatment of Noninfectious Uveitis: Results of Three Randomized, Controlled Clinical Trials. *Ophthalmology*. 2013; 120(4): 777–787.
163. Lockwood CM. Remission induction in Behçet's disease following lymphocyte depletion by the anti-CD52 antibody CAMPATH 1-H. *Rheumatology*. 2003; 42(12): 1539–1544.
164. Mohammad AJ, Smith RM, Chow YW, Chaudhry AN, Jayne DRW. Alemtuzumab as Remission Induction Therapy in Behçet Disease: A 20-year Experience. *J Rheumatol*. 2015; 42(10): 1906–1913.
165. J. Wimalawansa S. Reducing Risks from COVID-19: Cost-Effective Ways of Strengthening Individual's and the Population Immunity with Vitamin D. *Journal of Endocrinological Science*. 2020; 2(2): 5–13.
166. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D. *Dermatoendocrinol*. 2013; 5(1): 51–108.
167. Wimalawansa SJ. Infections and Autoimmunity—The Immune System and Vitamin D: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023; 15(17): 3842.
168. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018; 175: 125–135.
169. Wimalawansa S. Overcoming Infections Including COVID-19, by Maintaining Circulating 25(OH)D Concentrations Above 50 ng/mL. *Pathol Lab Med Int*. 2022; Volume 14: 37–60.
170. White JH. Regulation of intracrine production of 1,25-dihydroxyvitamin D and its role in innate immune defense against infection. *Arch Biochem Biophys*. 2012; 523(1): 58–63.
171. Zdrengeha MT, Makrinioti H, Bagacean C, Bush A, Johnston SL, Stanciu LA. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol*. 2017; 27(1): e1909.
172. Berer A, Stöckl J, Majdic O, Wagner T, Kollars M, Lechner K, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits dendritic cell differentiation and maturation in vitro. *Exp Hematol*. 2000; 28(5): 575–583.

173. Wang T-T, Dabbas B, Laperriere D, Bitton AJ, Soualhine H, Tavera-Mendoza LE, et al. Direct and Indirect Induction by 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ of the NOD2/CARD15-Defensin β 2 Innate Immune Pathway Defective in Crohn Disease. *Journal of Biological Chemistry*. 2010; 285(4): 2227–2231.
174. Skrobot A, Demkow U, Wachowska M. Immunomodulatory Role of Vitamin D: A Review. In: ; 2018. pp. 13–23.
175. Urry Z, Chambers ES, Xystrakis E, Dimeloe S, Richards DF, Gabryšová L, et al. The role of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and cytokines in the promotion of distinct Foxp3⁺ and IL-10⁺ CD4⁺ T cells. *Eur J Immunol*. 2012; 42(10): 2697–2708.
176. Alsalem JA, Patel D, Susarla R, Coca-Prados M, Bland R, Walker EA, et al. Characterization of Vitamin D Production by Human Ocular Barrier Cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014; 55(4): 2140.
177. Ma R, Gu Y, Zhao S, Sun J, Groome LJ, Wang Y. Expressions of vitamin D metabolic components VDBP, CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1, and VDR in placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2012; 303(7): E928–E935.
178. Tang J, Zhou R, Luger D, Zhu W, Silver PB, Grajewski RS, et al. Calcitriol Suppresses Antiretinal Autoimmunity through Inhibitory Effects on the Th17 Effector Response. *The Journal of Immunology*. 2009; 182(8): 4624–4632.
179. Yi X, Yang P, Sun M, Yang Y, Li F. Decreased 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ level is involved in the pathogenesis of Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) disease. *Mol Vis*. 2011; 17: 673–9.
180. Rohmer J, Hadjadj J, Bouzerara A, Salah S, Paule R, Groh M, et al. Serum 1,25(OH)₂ Vitamin D and 25(OH) Vitamin D Ratio for the Diagnosis of Sarcoidosis-Related Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020; 28(3): 341–347.
181. Aksoy H, Akçay F, Kurtul N, Baykal O, Avcı B. Serum 1,25 dihydroxy vitamin D (1,25(OH)₂D₃), 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) and parathormone levels in diabetic retinopathy. *Clin Biochem*. 2000; 33(1): 47–51.
182. Payne JF, Ray R, Watson DG, Delille C, Rimler E, Cleveland J, et al. Vitamin D Insufficiency in Diabetic Retinopathy. *Endocrine Practice*. 2012; 18(2): 185–193.
183. Chiu ZK, Lim LL, Rogers SL, Hall AJ. Patterns of Vitamin D Levels and Exposures in Active and Inactive Noninfectious Uveitis Patients. *Ophthalmology*. 2020; 127(2): 230–237.
184. Sengler C, Zink J, Klotsche J, al. et. Vitamin D deficiency is associated with higher disease activity and the risk for uveitis in juvenile idiopathic arthritis - data from a German inception cohort. *Arthritis Res Ther*. 2018; 20: 276.
185. Sobrin L, Stanwyck LK, Pan W, al. et. Association of hypovitaminosis D with increased risk of uveitis in a large health care claims database. *JAMA Ophthalmol*. 2018; 136: 548–552.
186. Grotting LA, Davoudi S, Palenzuela D, Papaliadis GN, Sobrin L. Association of lowvitamin d levels with noninfectious anterior uveitis. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135(2):

150–153. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2594012> [Accessed July 1, 2021].

187. Llop SM, Davoudi S, Stanwyck LK, Sathe S, Tom L, Ahmadi T, et al. Association of Low Vitamin D Levels with Noninfectious Uveitis and Scleritis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019; 27(4): 602–609.
188. Llop SM, Davoudi S, Stanwyck LK, Sathe S, Tom L, Ahmadi T, et al. Association of Low Vitamin D Levels with Noninfectious Uveitis and Scleritis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019; 27(4): 602–609. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29474126/> [Accessed June 29, 2021].
189. Thomas T, Chandan JS, Subramanian A, Gokhale K, Gkoutos G, Harper L, et al. Epidemiology, morbidity and mortality in Behçet's disease: a cohort study using The Health Improvement Network (THIN). *Rheumatology.* 2020; 59(10): 2785–2795.
190. Adeeb F, Stack AG, Fraser AD. New insights into Behçet's disease in Ireland: the Midwest cohort study. *Clin Exp Rheumatol.* 2018; 36(6 Suppl 115): 33–39.
191. Yalçındağ FN, Özdal PC, Özyazgan Y, Batioğlu F, Tugal-Tutkun I. Demographic and Clinical Characteristics of Uveitis in Turkey: The First National Registry Report. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018; 26(1): 17–26.
192. Omar HS, Taha FM, Fouad S, Ibrahim FA, El Gendy A, Bassyouni IH, et al. The association between vitamin D levels and oxidative stress markers in Egyptian Behçet's disease patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2022; 17(1): 264.
193. 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. *The Egyptian Rheumatologist.* 2013; 35(3): 151–157.
194. Khabbazi A, Rashtchizadeh N, Ghorbanihaghjo A, Hajjaliloo M, Ghojazadeh M, Taei R, et al. The status of serum vitamin D in patients with active Behçet's disease compared with controls. *Int J Rheum Dis.* 2014; 17(4): 430–434.
195. Zou J, Luo J, Shen Y, Cai J, Guan J. Cluster analysis of phenotypes of patients with Behçet's syndrome: a large cohort study from a referral center in China. *Arthritis Res Ther.* 2021; 23(1): 45.
196. Moraes HMV de, Silva JR de M da, Rangel MR, Riche MR, Moraes Junior HV de. Vitamin D status in active and inactive noninfectious uveitis - data from a reference university hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Arq Bras Oftalmol.* 2024; 87(4).
197. Krause I, Shraga I, Molad Y, Guedj D, Weinberger A. Seasons of the Year and Activity of SLE and Behçet's Disease. *Scand J Rheumatol.* 1997; 26(6): 435–439.
198. JE D, SY K, S P, ES L. Effects of vitamin D on expression of Toll-like receptors of monocytes from patients with Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford).* 47(6): 840–848.
199. Karatay S, Yildirim K, Karakuzu A, Kiziltunc A, Engin RI, Eren YB, et al. Vitamin D status in patients with Behçet's Disease. *Clinics (Sao Paulo).* 2011; 66(5): 721–3.

200. Adeeb F, Khan MU, Li X, Stack AG, Devlin J, Fraser AD. High Vitamin D Levels May Downregulate Inflammation in Patients with Behçet's Disease. *Int J Inflamm*. 2017; 2017.
201. Faezi ST, Ansari N, Paragomi P, Akhlaghi M, Ghanavat M. Vitamin D deficiency in patients with Behçet's disease. 2014; 25: 1–5.
202. Pitukweerakul S, Sinyagovskiy P, Prachuapthunyachart S. The association between vitamin D level and Behçet's disease: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2017; 20(12): 2217–2218.
203. Aslan N, Demirci K, Güler T, Dörtbaşı F, Kale E. The effect of vitamin D on clinical manifestations and activity of Behçet's disease. *Advances in Dermatology and Allergology*. 2017; 1: 15–20.
204. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2014; 20(2): 71–74.
205. Khabbazi A, Ghojazadeh M, Hajebrahimi S, Nikniaz Z. Relationship between vitamin D level and Behçet's disease activity: A systematic review and meta-analysis. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2020; 90(5–6): 527–534.
206. Streilein JW. Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3(11): 879–889.
207. Dadaci Z, Cetinkaya S, Oncel Acir N, Oncel M, Borazan M. Serum Vitamin D Levels in Patients with Acute Anterior Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017; 25(4): 492–496.
208. Cunningham ET, Sobrin L, Hall AJ, Zierhut M. Vitamin D and Ocular Inflammation. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020; 28(3): 337–340.
209. Lazzara F, Longo AM, Giurdanella G, Lupo G, Platania CBM, Rossi S, et al. Vitamin D3 preserves blood retinal barrier integrity in an in vitro model of diabetic retinopathy. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 971164.
210. Ghaleb RM, Said HM. Assessment of neurocognitive function in patients with Behçet's disease. *Reumatologia*. 2024; 62(3): 169–175.