

Behçet Hastalığında Plazma Vitamin D3 düzeylerinin Hastalık Aktivitesi ve İnflamasyon Belirteçleri ile ilişkisi

The Relation Between Plasma 25-Hydroxy Vitamin D3 Levels, Disease Activity and Inflammatory Markers in Behçet Disease

Veysel Sucu* Müberra Vardar**
Ralfi Singer** Mustafa Durmuşcan*** Okan Dikker****

- * Gümüşhane Devlet hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Gümüşhane, Türkiye
** Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İstanbul, Türkiye
*** Adana Halk Sağlığı Laboratuvarı, Tıbbi Biyokimya, Adana, Türkiye
**** Tıbbi Biyokimya Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Başvuru Tarihi: 10 Ocak 2019

Kabul Tarihi: 11 Mart 2019

ÖZET

Amaç: Otoimmünite, Behçet Hastalığı patogenezinde son yıllarda üzerinde durulan önemli bir faktördür. Son çalışmalarda Vitamin D'nin immün sistem fonksiyonu için de önemli olabileceği gösterildi. Serum 25-Hidroksi Vitamin D₃ ölçümü vücuttaki vitamin D durumunun en iyi belirteci olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada, aktif ve inaktif Behçet hastalarında 25- Hidroksi Vitamin D₃ düzeylerini karşılaştırarak, 25-Hidroksi Vitamin D₃'ün hastalık aktivitesiyle ve inflamasyon belirteçleriyle ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Mart 2016- Haziran 2016 tarihleri arasında Hastanemizin Dermatoloji polikliniğine başvurup tanısı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri esas alınarak konulan 28 aktif, 39 inaktif Behçet hastası ile 32 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 95 olgu dahil edildi. Serum C-reaktif protein düzeyleri turbidimetrik; eritrosit sedimentasyon hızı Westergren, 25- Hidroksi Vitamin D₃ ise likit kromatografi tandem düşük spektrometri yöntemi ile ölçüldü. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 17.0.1 paket programı ile yapıldı.

Bulgular: Plazma 25-Hidroksi Vitamin D₃ düzeyi Aktif Behçet hastalarında ortalama 13,25±8,8 ng/mL, inaktif Behçet hastalarında ortanca 11,06 ng/mL ve kontrol grubunda 21,99±6 ng/mL bulundu. Aktif Behçet ve İnaktif Behçet hasta grubunda plazma 25-Hidroksi Vitamin D₃ konsantrasyonları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu.(p<0,001) Aktif Behçet hasta grubu ile inaktif Behçet hasta grubu arasında 25- Hidroksi Vitamin D₃ konsantrasyonları bakımından anlamlı farklılık

Veysel Sucu : <https://orcid.org/0000-0002-9303-778X>
Müberra Vardar : <https://orcid.org/0000-0002-2376-6696>
Ralfi singer : <https://orcid.org/0000-0002-1395-5960>
Mustafa Durmuşcan : <https://orcid.org/0000-0001-5960-2848>
Okan Dikker : <https://orcid.org/0000-0002-9153-6139>

Yazışma adresi: Veysel Sucu
Gümüşhane Devlet hastanesi Tıbbi
Biyokimya, Gümüşhane, Türkiye
E-mail: drveyselsucu@hotmail.com

bulunamadı. ($p>0,05$) İnaktif Behçet hastalarında 25 Hidroksi Vitamin D₃ düzeyi ile CRP ve Eritrosit Sedimentasyon hızı arasında negatif korelasyon bulundu. (CRP için $r = -0,426$ $p=0,007$, ESR için $r = -0,340$ $p=0,034$)

Sonuç: Çalışmamızda plazma 25 Hidroksi Vitamin D₃ düzeylerini Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptadık. Bu sonuç Vitamin D eksikliğinin Behçet Hastalığı için predispozan faktör olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca Behçet hastalarında 25 Hidroksi Vitamin D₃ düzeyi ile hastalık aktivitesi ve inflamasyon belirteçleri arasında ilişki bulunamadı.

Anahtar kelimeler: Behçet Hastalığı; 25 Hidroksi Vitamin D₃; Otoimmünite

ABSTRACT

Objective: Autoimmunity is an important factor in the pathogenesis of Behcet Disease emphasized in recent years. In recent studies, Vitamin D has been demonstrated to play a significant role in immune system functioning. The measurement of plasma 25-hydroxyvitamin D₃ levels, is accepted as a clinical indicator of vitamin D status. This study aimed to investigate plasma levels of 25-hydroxyvitamin D₃ in patients with Behcet disease and to evaluate their relationship to disease activity and inflammatory markers.

Material and Methods: Twenty eight active Behcet Disease and forty eight inactive Behcet Disease patients diagnosed according to the International Study Group Criteria for Behcet Disease and forty two healthy volunteers as control group were included in this study. They were recruited from the inpatient and outpatient clinics of Dermatology of Okmeydanı educational and researching hospitals in the period between March 2016 and June 2016. The erythrocyte sedimentation rate (ESR) was determined according to the Westergren method and C-reactive protein (CRP) by turbidimetric method. 25-hydroxyvitamin D₃ levels were determined by Liquid chromatography tandem mass spectrometry. Statistical analysis of data was performed with SPSS 17.0.1 package program.

Results: Plasma 25-hydroxyvitamin D₃ levels of active, inactive patients and controls were $13,25 \pm 8,8$ ng/mL, $11,06$ ng/mL and $21,99 \pm 6$ ng/mL respectively. In patients with Behcet's Disease, 25-hydroxyvitamin D₃ values were significantly lower than those of the healthy controls ($p<0,001$). There were no significant differences between active Behcet Disease and inactive Behcet Disease groups regarding 25-hydroxyvitamin D₃ ($p>0,05$). Significant negative correlations of plasma 25-hydroxyvitamin D₃ levels with ESR and CRP were found in the inactive Behcet Diseases (CRP $r = -0,426$ $p=0,007$, ESR $r = -0,340$ $p=0,034$).

Conclusion: As the result of this study, plasma levels of 25-hydroxyvitamin D₃ were significantly low in Behcet Disease patients compared to control groups. On account of our study suggests that deficiency of 25-hydroxyvitamin D₃ may be predisposition factor for Behcet Disease. However, associations were not found between 25-hydroxyvitamin D₃ levels and disease activity as well as ESR and CRP in the Behcet Disease patients.

Keywords: Behcet Disease; 25-Hydroxyvitamin D₃; Autoimmunity

GİRİŞ

Behçet hastalığı ataklarla birlikte uzun süreli bir seyir gösteren ve çok sayıda organı tutabilen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Hastalık deri ve mukoza belirtilerine ek olarak göz, eklem, kan damarları, gastrointestinal, kardiyak ve nörolojik sistem tutulumları gösterebilmektedir. Behçet Hastalığı tarihi "İpek yolu" üzerindeki ülkelerde daha sık olmakla birlikte hastalığın prevalansının en yüksek olarak bildirildiği ülke Türkiye'dir (2). Her iki cinsiyeti yaklaşık eşit oranda tutan hastalık en sık 20-40 yaşlarında ortaya çıkar.

Erkek cinsiyet ve hastalığın erken yaşta çıkması kötü prognoz nedenleri olarak kabul edilir (3). Hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bugün için üzerinde en çok durulan hipotez; hastalığın viral, bakteriyel vb. gibi çevresel bir antijenle ve/veya ısı şok proteinleri (İŞP) gibi otoantijenlerle tetiklenen ve genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren bireylerde ortaya çıkan düzensiz bir bağışıklık yanıtı olduğu yönündedir (4). İmmün sistemin yapısının ve fonksiyonlarının daha iyi tanınmasıyla birlikte immün sistemin hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmeye başlanmıştır. İnflamasyonda

rol alan pek çok sitokin ve kemokinin Behçet hastalığında arttığı tespit edilmiştir. Tümör nekroze edici faktör alfa (TNF- α), interferon gama (IF- γ), IL-1, IL-2, IL-8, IL-12, solubl IL-2R, IL-18 serum düzeylerinde artış saptanan başlıca sitokin, kemokin ve sitokin reseptörleridir (5). Hastalığın patogeneğinde T lenfositleri ve T lenfositleri tarafından salınan sitokinler de etkili görünmektedir. Behçet hastalığında Th 1 aktivitesinde ve oluşturduğu sitokinlerde artış saptanırken, Th2 aktivitesinde ve salgıladığı sitokinlerde azalma saptanmıştır. Özellikle mukokutanöz lezyonlarda Th-1 tipindeki inflamasyona yol açan IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF alfa, IF gama gibi sitokinlerin arttığı tespit edilmiştir (6).

Uzun yıllar D vitamininin kalsiyum homeostazi ve kemik metabolizması üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Ancak, son 20-25 yılda yapılan çalışmalar bu bilinen fonksiyonları dışında D vitamininin daha birçok fonksiyonu olduğunu göstermiştir. Bugün, otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi ve kalp hastalıklarının oluşmasında D vitamini eksikliğinin rolü olduğu bilinmektedir (7-11). İmmün sistem hücrelerinde Vitamin D reseptörü keşfi ve aktive dendritik hücrelerde D vitamini üretiminin gösterilmesi ile D vitamininin immün regülatör olarak rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (12). D vitamininin immün sistemde oluşturduğu etki sadece immünregulasyon olmayıp immünsupresyon da yapabilmesi vitamin D nin otoimmün hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde onu çekici kılmaktadır. (13,14).

Behçet hastalığına spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Hastalarda Eritrosit Sedi-mantasyon Hızı (ESH) ve C-Reaktif Protein (CRP) yüksekliği tespit edilebilmekle beraber; bu yükseklikler klinik aktiviteyle her zaman paralellik göstermemektedir (15). Dolayısıyla remisyon ve alevlenmeler ile seyreden Behçet hastalığında hastalık aktivitesiyle uyumlu laboratuvar belirteçlerine ihtiyaç vardır (16).

Bu çalışmada, aktif ve inaktif Behçet hastalarında 25 Hidroksi vitamin D₃ düzeylerini karşılaştırarak, 25 Hidroksi Vitamin D₃'ün

hastalık aktivitesiyle ve inflamasyon belirteçleriyle ilişkisini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mart 2016 - Haziran 2016 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu İstanbul İli Beyoğlu Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapıldı. Çalışma, SB Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığının 23/02/2016 tarih ve 428 sayılı kararına göre etik açıdan uygun bulunmuştur.

Çalışmaya Mart 2016- Haziran 2016 tarihleri arasında Hastanemizin Dermatoloji polikliniğine başvurup tanısı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri esas alınarak konulan 28 aktif, 39 inaktif Behçet hastası ile 32 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 99 olgu dahil edildi. Katılımcılara çalışmamıza dair bilgi verildi ve kendilerinden yazılı onam alındı. Çalışma kapsamında oluşturulan gruplar;

1. Grup: Aktif Behçet Hastaları
2. Grup: İnaktif Behçet Hastaları
3. Grup: Kontrol Grubu

Oral aft başta olmak üzere, genital ülser, deri bulguları, eklem, göz, nörolojik ve GİS tutulumu bulgularından en az ikisi pozitif olan gönüllü Behçet hastaları aktif grubu oluştururken inaktif Behçet olgularını ise aktif bulgusu olmayan gönüllü Behçet hastaları oluşturdu.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18-45 yaş arası Aktif Behçet Hastalığı olan gönüllü kadın ve erkekler
- 18-45 yaş arası İnaktif Behçet Hastalığı olan gönüllü kadın ve erkekler
- 18-45 yaş arası Behçet Hastalığı olmayıp Dermatoloji polikliniğine başvuranlar

Dışlama Kriterleri

Kronik Hastalık Öyküsü olanlar, Menopoza girmiş kadınlar, son altı ay içinde D vitamini tedavisi alanlar, kalsiyum ve kemik metabolizmasını etkileyen ilaç kullananlar, steroid

kullananlar, gebelik, sedanter yaşam, malignite, Serum kalsiyum, fosfor ve ALP yüksekliği olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalardan alınan kanlar vakumlu jelli sarı tüp, EDTA tüp ve sitratlı tüpe alındı. Kalsiyum, fosfor ve CRP ölçümü toplanan vakumlu jelli sarı tüplerden elde edilen serumda aynı gün çalışıldı. Eritrosit Sedimentasyon hızı toplanan sitratlı tüplerde aynı gün çalışıldı. Hastalardan toplanan EDTA tüpteki örnekler 4000 devirde 10 dakika santrifüj sonrası elde edilen plazma örnekleri -80 derecede saklanıp çözdürüldükten sonra Plazma 25 Hidroksi Vitamin D₃ çalışıldı.

Kalsiyum ölçümü cobas 8001 otoanalizöründe (Roche/Germany) çalışılmış olup 376 nm dalga boyunda fotometrik olarak ölçüldü. Fosfor ölçümü cobas 8001 otoanalizöründe (Roche/Germany) yapılmış olup 700 nm'de absorbanstaki artış fotometrik olarak ölçüldü. ALP ölçümü cobas 8001 otoanalizöründe (Roche/Germany) yapılmış olup kolorimetrik ölçüme dayanmaktadır. 480 nm'de absorbanstaki artış ölçülerek tayin edilir. CRP ölçümü cobas 8001 otoanalizöründe (Roche/Germany) yapılmış olup 552 nm'de turbidimetrik olarak tayin edildi. WBC ölçümü Sysmex XE-2100 cihazında optik saçılım yöntemiyle tayin edildi. ESR ise ALS-100 (ALARIS/TÜRKİYE) cihazında Modifiye Westergren yöntemi ile ölçüldü. Plazma 25 Hidroksi Vitamin D₃ Ölçümü Likit Kromatografi- tandem mass spektrometri (LC-MS/MS) analiz kiti kullanılarak Zivak ASP-200 Multitasker cihazında ölçüldü.

Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Aktif Behçet Hasta grubu parametrik test gerekliliklerini sağlayamadığından tüm değişkenler ortanca ve minimum-maksimum değerler şeklinde gösterildi. Parametrik test gerekliliklerini sağlayamayan ikiden fazla grubun istatistiksel karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi kullanılıp farklılığa neden olan grubun tespitinde Bonferroni düzeltmesi uygulanarak Mann-Whitney U testi kullanıldı. Benferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile yapılan çoklu karşılaştırmalarda istatistiksel anlam-

lılık 3 grup için $p < 0.017$ düzeyinde değerlendirildi. Değişkenler arasındaki korelasyonlar, normal dağılım varsayımların sağlanması durumunda Pearson korelasyon katsayısı (r) ile, normal dağılımayan veya parametrik test gerekliliklerinin sağlanamaması durumunda Spearman korelasyon katsayısı (r_s) ile karşılaştırıldı. Sonuçların anlamlılığı $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Aktif Behçet Hastalığı, İnaktif Behçet Hastalığı ve Kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler Yaş ($p < 0,001$), 25 OH Vitamin D₃ ($p < 0,001$), Sedimentasyon ($p = 0,002$), WBC ($p = 0,046$) ve ALP ($p < 0,001$) idi. Post hoc karşılaştırmalarda Aktif ve İnaktif Behçet hastalığı olan grubun Yaş ortanca değerleri Kontrol grubuna göre istatistiksel önemde anlamlı derecede yüksek olduğu (sırasıyla, $p = 0,007$; $p < 0,001$); Aktif ve İnaktif Behçet hastalığı olan grubun 25-OH Vitamin D₃ ortanca değerleri Kontrol grubuna göre istatistiksel önemde anlamlı derecede düşük olduğu (sırasıyla, $p < 0,001$; $p < 0,001$); Aktif ve inaktif Behçet grupları arasında 25-OH Vitamin D₃ açısından anlamlı fark olmadığı ($p > 0,05$); Aktif Behçet hastalığı olan grubun Sedimentasyon ve WBC ortanca değerleri Kontrol grubuna göre istatistiksel önemde anlamlı derecede yüksek olduğu (sırasıyla, $p = 0,001$; $p = 0,011$); Aktif ve İnaktif Behçet hastalığı olan grubun ALP ortanca değerleri Kontrol grubuna göre istatistiksel önemde anlamlı derecede yüksek olduğu (sırasıyla, $p = 0,007$; $p < 0,001$) saptandı (Tablo 1).

Aktif Behçet Hastalığı grubunda pozitif yönde orta derece istatistiksel önemde korelasyonlar CRP ile WBC ($r = 0,614$; $p = 0,001$), CRP ile ALP ($r = 0,552$; $p = 0,002$), Sedimentasyon ile WBC ($r = 0,517$; $p = 0,005$), Sedimentasyon ile ALP ($r = 0,467$; $p = 0,012$), WBC ile ALP ($r = 0,549$; $p = 0,003$), pozitif yönde iyi derece istatistiksel önemde korelasyon CRP ile Sedimentasyon ($r = 0,711$; $p < 0,001$) arasında saptandı (Tablo 2).

İnaktif Behçet Hastalığı grubunda negatif yönde zayıf derece istatistiksel önemde kore-

lasyon 25 OH Vitamin D₃ ile Sedimentasyon (r = -0,340; p = 0,034), negatif yönde orta derece istatistiksel önemde korelasyon 25 OH Vitamin D₃ ile CRP (r = -0,426; p = 0,007), pozitif yönde zayıf derece istatistiksel önemde korelasyonlar CRP ile Sedimentas-

yon (r = 0,369; p=0,021) ve CRP ile WBC (r = 0,337; p=0,036) arasında saptandı (Tablo 2).

Aktif Behçet Hastaları, İnaktif Behçet Hastaları ve Kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan değişkenlerinin grafik üzerinde gösterimi (Şekil 1).

Tablo 1. Aktif Behçet Hastalığı, İnaktif Behçet Hastalığı ve Kontrol gruplarına ait değişkenlerin karşılaştırması

Değişkenler	Aktif Behçet Hastalığı Grubu (n=28, %28,3)		İnaktif Behçet Hastalığı Grubu (n=39, %39,4)		Kontrol Grubu (n=32, %32,3)		p
	Ortanca	Min.-Maks.	Ortanca	Min.-Maks.	Ortanca	Min.-Maks.	
Yaş (Yıl)	*39 ^a	19-45	*42 ^b	18-46	29,5	19-42	<0,001
25 OH Vitamin D ₃ (ng/mL)	*13,5 ^c	2,49-33,2	*11,06 ^d	4,26-45,90	22,41	8,3-36,56	<0,001
CRP (mg/L)	4,35	3,14-194,0	3,38	3,14-59,2	3,38	3,27-15,9	0,704
Sedimentasyon (mm/saat)	*21,5 ^e	8,0 - 92,0	14,0	5,0-47,0	11,0	2,0 - 20,0	0,002
WBC (x10 ³ / mm ³)	*7,58 ^f	3,90-14,67	6,37	3,50-19,77	6,1	3,64-9,25	0,046
Kalsiyum (mg/dL)	9,69	9,07-10,10	9,80	9,02-10,70	9,57	8,61-10,28	0,202
ALP (U/L)	*60,5 ^g	19-116	*75 ^h	40-152	50,5	32-83	<0,001
Fosfor (mg/dL)	3,24	2,70-4,60	3,54	2,42-4,76	3,48	2,35-4,53	0,258

p değerleri Kruskal-Wallis testi kullanılarak hesaplandı.

* p değerleri Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplandı.

^a p=0,007 (Kontrol grubuna göre), ^{b,c,d,h} <0,001 (Kontrol grubuna göre)

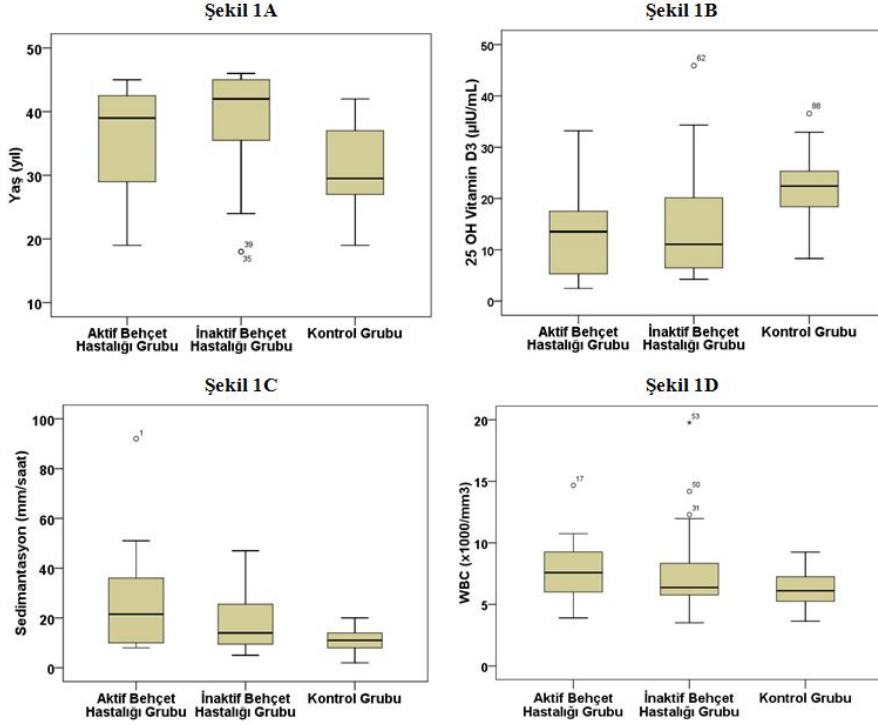
^e p= 0,001 (Kontrol grubuna göre), ^f p= 0,011 (Kontrol grubuna göre)

^g p= 0,007 (Kontrol grubuna göre)

Tablo 2. Aktif Behçet Hasta grubu, İnaktif Behçet Hasta grubu ve Kontrol grubu değişkenleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar.

Değişkenler		Aktif Behçet Hastalığı Grubu (n=28)		İnaktif Behçet Hastalığı Grubu (n=39)		Kontrol Grubu (n=32)	
		r veya r _s	P	r veya r _s	p	r veya r _s	P
Yaş (yıl)	Sedimentasyon (mm/saat)	-	-	-	-	r = 0,480	0,005
	Fosfor (mg/dL)	-	-	-	-	r = -0,373	0,035
25 OH Vitamin D ₃ (ng/mL)	CRP (mg/L)	-	-	r _s = -0,426	0,007	-	-
	Sedimentasyon (mm/saat)	-	-	r _s = -0,340	0,034	-	-
	ALP (U/L)	-	-	-	-	r = 0,505	0,003
CRP (mg/L)	Sedimentasyon (mm/saat)	r _s = 0,711	<0,001	r _s = 0,369	0,021	-	-
	WBC (x10 ³ / mm ³)	r _s = 0,614	0,001	r _s = 0,337	0,036	-	-
	ALP (U/L)	r _s = 0,552	0,002	-	-	-	-
Sedimentasyon (mm/saat)	WBC (x10 ³ / mm ³)	r _s = 0,517	0,005	-	-	-	-
	Kalsiyum (mg/dL)	-	-	-	-	r = -0,370	0,037
	ALP (U/L)	r _s = 0,467	0,012	-	-	-	-
WBC (x10 ³ / mm ³)	ALP (U/L)	r _s = 0,549	0,003	-	-	-	-

(r) Pearson korelasyon katsayısı, (r_s) Spearman korelasyon katsayısı



Şekil 1. Değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması. 1a: Yaş 1b:25 Hidroksi Vitamin D3 düzeyi 1c:Sedimantasyon düzeyi 1d: WBC düzeyi

TARTIŞMA

İmmün sistem hücrelerinde Vitamin D reseptörünün keşfi ve aktive dendritik hücrelerde D vitamini üretiminin gösterilmesi ile D vitamininin immün regülatör rol oynadığı iddia edilmiştir (12). D vitamininin immün sistemde oluşturduğu etkinin sadece immünregulasyon olmayıp immünsupresyon da yapabilmesi otoimmün hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde onu çekici kılmaktadır. (13,14). Biz de bu sebeple otoimmün bir vasculit olan Behçet hastalığında, Vitamin D'nin hastalık aktivitesi üzerine etkisini ve inflamasyon belirteçleri ile olan ilişkisini inceledik.

Çalışmamıza 28 aktif, 39 inaktif Behçet hastası ve 32 sağlıklı kontrol dahil ettik. Çalışmamızdan elde edilen bulgular değerlendirilirken çalışmamızın bazı kısıtlılıkları dikkate alınmalıdır. Bunlar; çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, vitamin D düzeyini etkileyen faktörlerden beslenmenin, güneş etkilerinin ve giyim tarzının tam olarak değerlendirilememesi,

alınan kan örneklerinden VDR genetik varyantlarının incelenmemesi, hastaların takip edilerek mevsimsel değerlendirmelerin yapılmaması, vitamin D eksikliği olanlara vitamin takviyesi sonrası yeniden değerlendirme yapılmamasını sayabiliriz. 25-Hidroksi Vitamin D₃ ortanca değerleri, aktif Behçet hastalarında 13,5 ng/mL, inaktif Behçet hastalarında 11,06 ng/mL ve sağlıklı kontrol grubunda 22,41 ng/mL saptandı. Aktif Behçet hastalarıyla inaktif Behçet hastaları arasında 25-Hidroksi Vitamin D₃ düzeyi arasında anlamlı farklılık bulunmazken, Aktif Behçet ve inaktif Behçet hastaları ile kontrol grubu arasında 25-Hidroksi Vitamin D₃ düzeyi karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla p<0,001, p<0,001). Çalışmamıza benzer şekilde Hamzoui, Karatay, Ganep, Kabbazi ve Faezi Behçet hastalarında 25-Hidroksi Vitamin D₃ düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (17-21). Epidemiyolojik çalışmalar yetersiz vitamin D düzeyinin multiple skleroz, inflamatuvar barsak ve

romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların gelişme riskini arttırdığı sonucuna varmıştır (22-25). Biz de otoimmün bir hastalık olan Behçet Hastalarında yetersiz vitamin D düzeyi saptadık. Otoimmün hastalıklarda D vitamini eksikliğinin rolü olduğunu gösteren çalışmalar çoğalmasına rağmen hem otoimmün hastalıklarda hem de Behçet hastalığında vitamin D eksikliğinin mekanizması hala belirsizliğini korumaktadır. Do ve arkadaşları Vitamin D'nin Behçet hastalarının monositlerinde TLR (Toll Like Receptor) ekspresyonunu suprese ettiğini ve Vitamin D'nin TLR2 ve TLR 4 üzerinden inflamasyonu baskılamak için tedavide kullanabileceğini rapor etmişlerdir (26). Vitamin D'nin bilinen özelliklerinden biri ise iyi bir immünomodülatör olduğudur.

Biz çalışmamızda hastalık aktivitesiyle D vitamin düzeyi arasında anlamlı farklılık bulamadık. Hastalık aktivitesi ile vitamin D düzeyi arasında araştırmalar arasında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Hamzoui (17) ve Do (26) aktif Behçet hastalarıyla inaktif Behçet hastaları arasında vitamin D düzeyini anlamlı farklı bulurken Chabbazi (20) ile Karatay ve arkadaşları (18) hastalık aktivitesi ile D vitamin düzeyi arasında anlamlı fark bulamadı. Otoimmün bir hastalık olan Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)'da azalmış vitamin D düzeyinin hastalık aktivitesiyle korele olduğu rapor edilmiştir (27). SLE hastalığı olan hayvanlarda yapılan çalışmalarda Vitamin D alan hayvanlarda hastalık aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (28). Vitamin D, otoimmün hastalık olan Romatoid artrit de hastalık aktivitesiyle ilişkilendirilmekte olup vitamin D düzeyleri hastalık aktivitesi ile negatif korele bulunmuştur (29).

Vitamin D reseptörlerinin T ve B hücrelerinin yüzeyinde saptanmasından sonra, otoimmün hastalıkların patogenezinde bu vitaminin rolü önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Kuzey ülkelerinde insanların güneşe daha az maruziyeti ve neticesinde gelişen düşük Vitamin D düzeyi ile artmış otoimmün hastalık sıklığı bu hastalıkların etiolojisinde Vitamin D'nin rolünü önemli oranda destekleyen bir klinik gözlemdir (30).

Günümüze kadar gelen çalışmalarda Vitamin D düzeyi otoimmün hastalık olan SLE, romatoid artrit, sistemik sklerozis, tiroid hastalıkları, diabetes mellitus ve Crohn'da sağlıklı bireylere nazaran belirgin oranda düşük bulunmuştur (31-36). Bütün bu hastalıklar arasında, Multipl skleroz Vitamin D'nin rolünün ve patogenezdeki öneminin en iyi açıklanabildiği hastalıktır. Multipl Sklerozlu hastalarda düşük serum Vitamin D düzeyi, artmış demiyelizasyon ve gliozisle karakterizedir. Ayrıca Vitamin D düşük olan multipl skleroz hastalarında relaps ve tedaviye bağımlılık daha fazla oranda görülmektedir (37).

Ayrıca çalışmamızda inaktif Behçet hastalarında D vitamin düzeyi ile CRP ve ESR arasında orta seviyede negatif korelasyon saptanırken aktif Behçet hastalarında CRP ve ESR ile D vitamini arasında korelasyon bulunamadı. Çalışmamızda aktif Behçet hastalarında CRP ve ESR düzeyiyle vitamin D düzeyinin korele olmamasını, aktif Behçet sayımızın düşüklüğüne bağlıyoruz. Çünkü aktif Behçet hastalarında CRP ve ESR ortanca değerlerimiz kontrol grubuna göre yüksek düzeyde bulunmasına rağmen istatistiksel olarak fark bulunamadı. Hamzoui (17) ve Ganeb (19) CRP ve ESR düzeyiyle D vitamin düzeyi arasında negatif korelasyon bulurken Karatay (18) ve arkadaşları CRP ve ESR düzeyiyle D vitamini arasında korelasyon bulamamıştır. Hamzoui ve arkadaşlarının (17) örneklem grubu daha geniş olduğu için bizim çalışmadan farklı bir sonuç çıkmış olabileceğini düşünüyoruz.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde Behçet Hastalarında 25-Hidroksi Vitamin D₃ düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. Diğer çalışmalardan farklı olarak hastalık aktivitesi ile vitamin D düzeyleri arasında bir ilişki saptayamadık. Dolayısıyla D vitamini düzeyi ile hastalık aktivitesi ilişkisini tespit etmek için daha kapsamlı bir örneklem grubuyla ve D vitamini düzeyini etkileyen faktörler göz önüne alınarak çok merkezli çalışmalar yapılabilir. Bununla birlikte D

vitamini replasmanı ile yeterli serum düzeylerine ulaşıldıktan sonra hastalık aktivasyonu

nunun değişimini değerlendirmek daha etkili bir çalışma olabilir.

KAYNAKLAR

1. Alpsoy E. Behçet's disease: treatment of mucocutaneous lesions: Clin Exp Rheumatol 2005;23:532-9.
2. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. Int J Dermatol 2003;42:803-6.
3. Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. Yonsei Med J 1997;38:423-7.
4. Akman A, Alpsoy E. Behçet's Disease: Current Aspects in the Etiopathogenesis. Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology 2009;43(Suppl.2):32-8.
5. Akman A, Alpsoy E. Behçet Hastalığı: Etiyopatogeneizde Güncel Bilgiler. Türkderm 2009; 43 Özel Sayı 2: 32-38
6. Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellaği K, Louzir H. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. Arthritis Rheumatism 2004; 50: 2291-2295.
7. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004; 80(6 suppl): S1678-88.
8. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. CMAJ 2005; 172:769- 70.
9. Holick MF. The Vitamin D epidemic and its health consequences. J Nutr 2005; 135:2739-48.
10. Heaney RP. Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. Am J Clin Nutr 2003; 78: 912- 9.
11. Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. South Med J 2005; 98: 1024- 7.
12. Tetlow LC, Smith SJ, Mawer EB, Woolley DE. Vitamin D receptors in the rheumatoid lesion: expression by chondrocytes, macrophages and synoviocytes. Ann Rheum Dis 1999;58:11821.
13. Cantorna MT, Yu S, Bruce D. The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. Mol Aspects Med 2008;29:369-75.
14. Van EE, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. J Steroid Biochem Mol Biol 2005;97:93-101.
15. Müftüoğlu AU, Yazıcı H, Yurdakul S, Tüzün Y, Pazarlı H, Güngen G, et al, Behçet's Disease. Relation of Serum C- reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rates to Disease Activity. Int J Dermatol 1986;25:235-239.
16. Bayazıt N, Yılmaz M, Oral B, Tokgöz N, Yücel A, Sarıcaoğlu H, Tunali Ş: Behçet Hastalığında immünolojik aktivasyon belirteçleri. Türk Dermatoloji Dergisi 2008;2 (2): 34-8.
17. Hamzaoui K, Ben Dhifallah I, Karray E, Sassi FH, Hamzaoui A. Vitamin D modulates peripheral immunity in patients with Behçet's disease. Clinical and experimental rheumatology 2009;28(4 Suppl 60): S50-7.
18. Karatay S, Yildirim K, Karakuzu A, Kiziltunc A, Engin RI, Eren YB, Aktas A. Vitamin D status in patients with Behçet's Disease. Clinics 2011; 66(5): 721-723.
19. 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.
20. Khabbazi A, Rashtchizadeh N, Ghorbanihaghjo A, Hajjaliloo M, Ghojazadeh M, Taei R, Kolahi S. 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.
21. Faezi ST, Ansari N, Paragomi P, Akhlaghi M, Ghanavat M, Davatchi F. Vitamin D deficiency in patients with Behçet's. J Diabetes Metab Disord 2014; 13:18.
22. Cutillas-Marco E, Morales-Suárezvarela MM, Marquina-Vila A, Grant WB. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with cutaneous lupus erythematosus in a Mediterranean region. Lupus 2010; 19:810-4.
23. Cutolo M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases, Rheumatology (Oxford) 2009; 48: 210-212.
24. Armon Y, Amital H. and Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations, Ann Rheum Dis 2007; 66: 1137-1139.
25. Pappa HM, Grand RJ, Gordon CM. Report on the vitamin D status of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease. Inflamm Bowel Dis 2006; 12: 1162-74.
26. Do JE, Kwon SY, Park S, Lee ES. Effects of vitamin D on expression of Toll-like receptors of monocytes from patients with Behçet's disease. Rheumatology (Oxford) 2008; 47:840-8.
27. Thudi A, Yin S, Wandstrat AE, Li QZ, Olsen NJ. Vitamin D levels and disease status in Texas patients with systemic lupus erythematosus. Am J Med Sci 2008;335:99-104.
28. Abe J, Nakamura K, Takita Y, Nakano T, Irie H, Nishii Y. Prevention of immunological disorders in MRL/l mice by a new synthetic analogue of vitamin D3: 22-oxa-1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 1990; 36:21-31.

29. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Serio B. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2007;7:59-64.
30. Oren Y, Shapira Y, Agmon-Levin N, Kivity S, Zafrir Y, Altman A, et al. Vitamin D insufficiency in a sunny environment: a demographic and seasonal analysis. *Isr Med Assoc J*. 2010;12:751-6
31. Arnsen Y, Amital H, Agmon-Levin N, Alon D, Sanchez-Castanon M, Lopez-Hoyos M, ve ark. Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: a retrospective cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2011 Jun;10(8):490-4.
32. Hajas A, Sandor J, Csathy L, Csipo I, Barath S, Paragh G, ve ark. Vitamin D insufficiency in a large MCTD population. *Autoimmun Rev*, 2011;10:317-324.
33. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, Shapira Y, Nagy EV, Danko K, ve ark. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol* 2011 May; 8(3): 243-7. Papiha SS, Pal B. Gc (vitamin D binding protein) subtypes in rheumatoid arthritis. *Hum Genet* 1985;70(3):278-80.
34. Agmon-Levin N, Kivity S, Tzioufas A.G, Hoyos Lopez M, Rozman B, Efes I, ve ark. Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjogren's syndrome. *J Autoimmun* 2012;39:234-239.
35. Eloranta J.J, Wenger C, Mwinji J, Hiller C, Gubler C, Vavricka S.R ve ark. Association of a common vitamin D-binding protein polymorphism with inflammatory bowel disease. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21:559-564.
36. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006;296:2832-8.