

38177-

T. C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**BEHÇET HASTALIĞINDA SÜPEROKSİT
DİSMUTAZ VE GLUTATYON PEROKSİDAZ
AKTİVİTELERİ**

UZMANLIK TEZİ

Ahmet TÜZÜN
Tbp. Yzb.

**T.C. YÜKSEKÖĐRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

ANKARA — 1994

ÖNSÖZ

Bu tez konusu Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanlığı'nın 3 Ocak 1994 tarihli emirleri ile verilmiştir.

Son zamanlarda çeşitli hastalıkların etyopatogenezinde serbest oksijen radikallerinin de rolü olduğu düşünülmektedir. Behçet Hastalığında periferik kandaki polimorfonükleer lökositlerin kemotaksis, fagositoz ve süperoksit radikali üretimi gibi çeşitli fonksiyonları artmıştır. Ayrıca bu oksidatif ürünlerin Behçet Hastalığındaki doku hasarında muhtemel mediatörler olduğu ileri sürülmüştür. Bu nedenle bu çalışmada organizmayı serbest radikal hasarına karşı koruyucu olan Eritrosit Süperoksit Dismutaz ve Glutatyon Peroksidaz enzim sistemleri ile Behçet Hastalığı arasındaki ilişki araştırıldı.

Bu araştırma konusunu tez olarak veren ve çalışmalarımı yönlendiren Prof. Dr. Çağlayan ÖZDEMİR'e, yetişmemde emeği geçen sayın hocalarım Prof. Dr. Fikri KOCABALKAN, Prof. Dr. M. Ali GÜNDOĞAN, Prof. Dr. Nurettin ÖZCAN, Prof. Dr. İ. Hakkı KOÇAR, Prof. Dr. Mustafa KUTLU, Prof. Dr. A. Önder BERK, Prof. Dr. Atilla YALÇIN, Prof. Dr. Deniz DEMİRKAN, Prof. Dr. Hikmet TANBOĞA, Doç. Dr. Selahattin ERİKÇİ, Doç. Dr. Tahir ÜNAL, Yrd. Doç. Dr. Yavuz BAYKAL, Yrd. Doç. Dr. Kenan SAĞLAM ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalının diğer tüm öğretim üyelerine saygıyla şükranlarımı sunarım. Laboratuvar aşamasında yardımcı olan Uzm. Ecz. Ahmet AYDIN, Yrd. Doç. Dr. Ecz. Ahmet SAYAL, Prof. Dr. Ecz. Aşkın İŞİMER ve tezimin çeşitli aşamalarında yardımcı olan Kim. Müh. Şakir YİĞİT, Laborant Sebahat METİN, Ord.Hem. Ayşe AKTAŞ, Dr. M.Fevzi ÖZSOY, Dr. Kürşat KAPTAN, Bil.Prog. Hülya KESKİN, Dr. Mete ÜLGEY, Sağ. Tğm. Kadriye TATAR, Uzm. Dr. Fikret ARPACI ve değerli eşim Dr. Kezban TÜZÜN ve emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Dr. Ahmet TÜZÜN

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
A. BEHÇET HASTALIĞI	2
B. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ VE ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ	13
III. GEREÇ VE YÖNTEM	22
IV. BULGULAR	25
V. TARTIŞMA VE SONUÇ	32
VI. ÖZET	36
VII. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	37
VIII. KAYNAKLAR	38

GİRİŞ

Serbest radikaller son yıllarda üzerinde önemle durulan ve araştırmaların yoğun olarak yapıldığı bir konudur. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlik sıklıkla metabolik bozukluk ve hücre ölümü ile sonuçlanan oksidatif strese yol açabilir. Oksidatif stres; antioksidanların eksikliğinden, antioksidan enzimlerin azalmış aktivitesinden veya serbest oksijen radikallerinin artmış oluşumundan ortaya çıkabilir (46). Bu reaktif serbest oksijen radikalleri DNA, lipidler, proteinler ve karbonhidratları hasara uğratabilir (5). Sonuç olarak bu değişikliklerin bir veya daha fazlası çeşitli klinik hastalıklardan sorumlu olabilir.

Hastalıkların bir çoğunda değişik derecelerde oksidatif stres görülür. Önemli olan bunun hastalık patogenezin ne kadar katkıda bulunduğudur. Pronai ve arkadaşları (ark.) (77) Behçet Hastalığındaki doku hasarında süperoksit radikali gibi oksidatif ürünlerin muhtemel mediatörler olduğunu bildirmişlerdir. Behçet hastalığı tedavisinde süperoksit radikal temizleyicisi olarak kullanılan Süperoksit Dismutaz (SOD)'ın faydalı olması bu teoriyi desteklemektedir (26, 61, 62, 66, 67, 95).

Genel olarak SOD ve Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) gibi enzimler organizmayı serbest radikal hasarına karşı koruyucu sistemlerdir. Organizmada oksidatif stresin arttığı bazı durumlarda adı geçen enzim sistemleri, aktivitelerini arttırarak koruyucu etkinliklerini sürdürmeye çalışırlar. Behçet Hastalığında, oksidatif stresde rol alan bazı enzimlerin (44,77,78) ve bunların yapısında bulunan bazı eser elementlerin (14,20) metabolizmasında değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle bu çalışmada Behçet Hastalığında oksidatif stresin rolünü belirlemek amacıyla, antioksidan etkili eritrosit enzimlerinin (SOD, GSH-Px) aktiviteleri araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

A. BEHÇET HASTALIĞI

İlk olarak 1937 yılında bir Türk Dermatoloji Profesörü olan Hulusi BEHÇET (1889-1948) tarafından tekrarlayıcı oral ve genital ülserasyon ve tekrarlayıcı göz inflamasyonu şeklinde tanımlanmıştır. Hastalık şimdilerde bir multisistem hastalığı olarak kabul edilmektedir ve klinik belirtiler deri, kardiovasküler, romatolojik, nöropsikiyatrik, gastrointestinal, hepatik, splenik, renal ve solunum sistemlerini tutmasına göre değişir. Tanıda geçerli olan klinik bulguların yaygınlığı Tablo-I'de gösterilmiştir (71).

TABLO-I: Behçet Hastalığında Organ Lezyonlarının Sıklığı

Lezyon veya Tutulma	Yüzde
Aftöz Stomatit	100
Genital Ülserasyon	75
Üveit	60-80
Sinovit	50
Deri Lezyonları	56
Santral Sinir Sistemi	10-30
Büyük Damar Tıkanması veya Anevrizmaları	10-37

Klinik olarak Behçet Hastalığı eksaserebasyonlar ve remisyonlar ile seyreder. Genellikle 20-40 yaşları arasındaki genç erişkinleri etkiler. Çocuklukta ve 50 yaş üzerinde nadir görülür (92). Belirgin bir seks eğilimi olmadığını bildiren yayınlar (43,97) olduğu gibi, erkeklerde kadınlara göre daha fazla görüldüğünü bildirenler (4) de vardır.

Hastalık erken yaşlarda daha ilerleyici (34), erkeklerde ise kadınlara göre daha ciddi seyirlidir (84,98). Aile üyeleri arasında hastalığın yaygınlığında ve internal malignitelerle birlikteliğinde artış vardır (52,89). Behçet Hastalığı Japonya (prevalans: 7-8.5/100.000) (92), Çin, Pakistan, İran, Yunanistan, Türkiye (prevalans: 370/100.000) (100), Kıbrıs, İsrail ve diğer Doğu Akdeniz ülkelerinde, Avrupa veya Kuzey Amerika (prevalans: 1/500.000) (64)'ya göre daha sık gözlenir. Asya ve Avrasya popülasyonunda 30° ve 45° kuzey enlemleri arasında sık görülmesi eski ipek yoluna rastladığından dolayı Silk Road Disease'de denmiştir (42).

Hastalığın tanısı Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (40)'nun gösterdiği kriterlere göre konur (Tablo-II).

Behçet Hastalığının tanısı için en az 14 puanın gerekli olduğu bir puanlama sistemi de ortaya atılmıştır (Tablo-III) (41,43). Bu şema Behçet Hastalığını; Sarkoidoz, Seronegatif Artritler, Multipl Sklerozis, İnflamatuar Barsak Hastalıkları, Reiter Sendromu, Stevens-Johnson Sendromu veya diğer vaskülitlerden ayırt etmede yardımcı olur. Çünkü Behçet Hastalığından başka 14 veya üzerinde puana sahip başka hastalık yoktur (42,43).

Hulusi Behçet orjinal makalesinde ülserasyonlarda viral etyolojiyi destekleyen inklüzyon cisimcikleri gördüğünü bildirmiştir. Behçetli hastalarda tonsillit, dental çürük ve periodontit anamnezinin fazla olması (61), enfeksiyonun provake edici bir faktör olabileceğini gösterebilir. Viral enfeksiyonlar (85), Streptokokkal enfeksiyonlar (65), Candida türleri (38), genetik predispozisyon (59), endotelial hücre disfonksiyonu (48), ağır metaller (çinko) ve organofosfatlı pestisidler (85), gıdalar (ceviz, çukulata, domates) (56), nötrofil hiperaktivitesi (25), seks hormonları ve çinko eksikliği (14,42), domuz veya domuzeti ile yakın temas (42), kan viskozitesinde artma (42), fibrinolizde azalma (42) ve trombosit agregasyonu (17,33) gibi çeşitli faktörler etyopatogeneizde suçlanmıştır.

TABLO-II: Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun Gösterdiği Behçet Hastalığı Kriterleri

Tekrarlayıcı oral ülserasyon	12 aylık süre içinde enaz 3 kez tekrarlayan doktor veya hasta tarafından gözlenen minör aftöz, major aftöz ve herpetiform ülserasyon
İlave olarak şu belirtilerden iki tanesi:	
Tekrarlayıcı genital ülserasyon	Doktor veya hasta tarafından gözlenen aftöz ülserasyon veya skar oluşumu
Göz lezyonları	Anterior üveit, posterior üveit, veya vitreusda hücreler; veya retinal vaskülit
Deri lezyonları	Doktor veya hasta tarafından gözlenen Eritema nodozum, Psödofolikülit veya papülopüstüler lezyonlar; veya kortikosteroid kullanmayan postadolesan hastalarda doktor tarafından gözlenen akneiform nodüller
Pozitif Paterji Testi	Doktor tarafından 24-48 saatte okunacak

TABLO-III: Behçet Hastalığı Tanısı için Puanlama Sistemi

Özellikler	Puanlar
Oral Ülserasyon	4
Genital Ülserasyon	4
Okular İnflamasyon	4
Retinal Vaskülit	2
Eritema Nodosum	2
Eklemler	2
Santral Sinir Sistemi	2
Kardiovasküler	2
Gastrointestinal	2
Böbrek	1
Akciğer	1
Dermatografi	1
Kesin Tanı	14

Behçet Hastalığında immünglobulin düzeylerinde artma, immün kompleksler, fetal oral mukozal dokulara karşı dolaşan antikolar, T-süpressör hücre disfonksiyonu, İnterlökin-2 (IL-2) aktivitesinde yetersizlik gibi çeşitli sebepler otoimmüniteyi ön plana çıkarmıştır (87).

Mukokutanöz Ülserasyon :

Kesin tanı kriteri olan oral aft; dudaklar, diş eti, dil, damak ve posterior farinkste izlenebilir. Küçük ve yüzeysel görünür, ancak ağrılıdır (43). Hiç skar bırakmadan veya az bir skarla 1-3 haftada iyileşir (17). Minör aftöz tipi en fazla 0,5 cm. çapında, majör aftöz tipi ise 0,5 cm.den büyük çaptadır. Herpetiform tipi ise çok küçük ve fazla sayıdadır (97). Aftöz ülserlerin oral mukoza lamina propria'sında ve oral epitele uzanan kan damarları çevresinde yoğun lenfomononükleer hücre infiltrasyonu izlenir (39).

Genital ülserler; penis, skrotum, vulva, serviks, vagina ve perianal deride izlenirler. Zimba ile delinmiş gibi zemini sarı-kirli beyaz renkli ülserlerdir. Genellikle ağrılı olup, 2-4 hafta içinde olguların çoğunda skarlaşma ile iyileşirler (97).

Deri :

Deri lezyonları; Eritema nodozum, Psödofollikülit veya Papülopüstüler lezyonlar ve akneiform nodüllerdir (40).

Eritema nodozum; Bacaklar, ayak bilekleri, boyun, yüz ve kalçada sık görülür. Bayanlarda eritema nodozum görülmesi çeşitli nedenlere bağlı iken, erkeklerde görüldüğü zaman Behçet Hastalığı akla gelmelidir (43). Eritema nodozum 10-14 günde kaybolmaya meyillidir, ancak sık olarak nükseder. Lezyonlar kaybolduktan sonra yerlerinde pigmentasyon kalabilir (56). Eritema nodozum benzeri lezyonlar gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonunun histolojik özelliklerini gösterir (24). Eritema nodozum lezyonlarında; immün komplekslerin, venül ve kapillerlerin duvarlarında immünglobulinlerin ve C3'ün birikmesi izlenmiştir (7).

Behçet Hastalığının püstüler lezyonlarında perivasküler nötrofilik infiltrasyon gözlenir. Bazı hastalarda gerçek bir lökositoklastik vaskülit oluşturan damar duvarı tutulumu da izlenebilir.

Paterji Cevabı (Behçetine Test) : Steril 20 Gauge (G,No:1)'lik bir iğnenin ön kol derisine batırılmasından 24-48 saat sonra ortaya çıkan 3-10 mm.lik bir nodül veya püstül'dür. Polimorfonükleer kemotaksis bu gecikmiş tipte tüberkülin benzeri cevaptan sorumlu olabilir (43). Paterji reaksiyonu hemen hemen Behçet Sendromuna özgü nonspesifik kutanöz hipersensitivite'dir (30). Testin pozitifliği hastalığın aktivitesi ile yakın ilişkilidir. Nadiren normal şahıslarda (3), inflamatuvar barsak hastalığı veya romatizmal hastalığı olan hastaların bazılarında (85) da izlenebilir. Deri paterji testine cevap Japonya ve Türkiye gibi yüksek prevalanslı ülkelerde % 25-75 oranlarında görülürken (71), Kuzey Amerika'daki hastalarda prevalans % 25'den daha azdır (17). Derinin çeşitli konsantrasyonlarda dezenfektanlarla cerrahi temizlenmesi (30), disposibl (72) ve keskin iğnelerin (22) kullanılması paterji prevalansını azaltmıştır.

Paterji cevabının nadir gözleendiği durumlarda, paterji yerine büyük damar vaskülit, meningoensefalit veya serebral vaskülit'den herhangi biri koyulabilir.

Göz :

Behçet Hastalığının göz bulguları olguların % 70-85'inde gelişen tekrarlayıcı iridosiklit, retinal vaskülit ve retinal iskemidir (15). Oral lezyonların başlamasından birkaç yıl sonra ortaya çıkabilir. Hulusi Behçet orjinal makalesinde hipopiyonlu üveit'den bahsetmiştir. Posterior üveit; makula ve disk ödemi ile birlikte vitreusun hücreli infiltrasyonu ile kendini gösterir. Choroidit, keratik infiltrasyon, Phthisis, posterior sineşi, katarakt, optik sinir atrofi, glokom, episklerit ve sklerit izlenebilen diğer göz bulgularıdır. Ancak konjunktivit, episklerit ve keratit tanımlayıcı olmayan bulgulardır.

Hastaların çoğunda görme kaybı 6-10 yıl içinde körlüğe ilerleyebilir (10). Üveit ve meningoensefalit'e bağlı körlük ve ölüm en ciddi iki belirtidir (71).

Nörolojik Tutulum (Nöro-Behçet):

Santral Sinir Sistemi (SSS) tutulumu hastaların % 15-25'inde izlenir (91). SSS bulguları; serebral infarktüs, serebellar veya beyin sapı disfonksiyonu, meningoensefalit veya kranial sinir felçleridir (85).

SSS'nin akut tutulumu halinde başağrısı, ateş ve kusma görülür (12). Başağrısı, ense sertliği, ateş, Kernig ve Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) lenfositozisi menenjitini düşündürür. Serebellar sendromlarda nistagmus, tremor ve pozisyon bozukluğu, ataksi, Piramidal sistemin tutulumuna bağlı ise spastik paralizi, Babinski pozitifliği, klonus ve konuşma bozukluğu gelişir (12).

Aktif faz sırasında BOS'da total protein artar, İmmünglobulin A (Ig A) ve İmmünglobulin G (Ig G) artar, mononükleer pleositoz ve İmmünglobulin M (Ig M) indeksi artar. Epizodlar arasında BOS normaldir (17).

Patolojik incelemede erken lezyonlarda perivenüler lenfositik infiltrasyon, geç dönemlerde multipl sklerozisi taklit eden demiyelinizasyon gözlenebilir.

Kardiovasküler Tutulum (Vaskülo-Behçet):

Vaskülo-Behçet'in üç major bulgusu tanımlanmıştır: Anevrizma oluşumu, Arteriyel Oklüzyon, Venöz Oklüzyon.

Etkilenen arterlerde başlangıçta aktif arterit gelişir, bunu media harabiyeti ve fibrozis izler. Sakkular anevrizmalar muhtemelen yoğun aktif inflamasyonla birlikte media'nın ciddi harabiyetine bağlıdır (53).

Venöz sistem, arteriyel sisteme göre daha sık tutulur. Derin ven tıkanması sıklık sırasına göre Süperior vena kava, İnferior vena kava, Femoral, Subklavian, Common İliak ve Hepatik venlerde izlenir (17). En sık tutulan arterler ise Aorta, Femoral, Ulnar, Popliteal ve Renal arterlerdir. Subklavian arter tıkanmasına bağlı Nabızsızlık hastalığı, Renal arter stenozuna bağlı Hipertansiyon, Karotid arter bloğuna bağlı Hemipleji, Femoral arter stenozuna bağlı kaput femoris'in Avasküler nekrozu ve İntermittant klaudikasyon gibi çeşitli klinik sendromlar görülür (17).

% 25-50 olguda yüzeysel ve derin tromboflebitler saptanır. Varis ülserleri de vasküler lezyonlar arasında sayılabilir. Kardiyak lezyonlar nadir olup, intraventriküler trombozis ve kalınlaşmadan oluşur. Koroner arter vaskülitleri; infarktüslere ve anevrizmalara yol açabilir (92). En ciddi venöz komplikasyonlar Vena Kava Süperior Sendromu ve Budd-Chiari Sendromu ile sonuçlanır (92).

Behçet Hastalığında en yaygın ölüm sebebi vasküler komplikasyonlara sekonderdir ve ölümlerin çoğu arteriyel komplikasyonların sonucu olarak barsak perforasyonu, anevrizma rüptürü ve serebrovasküler aksedan'dan gelişmektedir (9).

Gastrointestinal Tutulum (Entero-Behçet):

Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu Japonlarda % 30 civarındadır (97). Hastaların çoğunda kusma, karın ağrısı, diare ve konstipasyon şeklinde yakınmalar bulunur. En fazla terminal ileum ve

çekumda olmak üzere karın ağrısı ve perforasyona neden olan erozyon ve ülserasyonlar gözlenir (12).

Artrit :

Olguların çoğunda görülen, geçici olmayan seronegatif artrit'dir (43). Monoartiküler veya Oligoartiküler paternde olup, dizleri, ayak ve el bileklerini etkiler. Non-destrüktif ve non-migratuardır, ancak nadiren destrüktif olabilir. Tekrarlayıcıdır ve birkaç hafta sürebilir. Sinoviyumun yüzeysel tabakasındaki ven ve kapiller duvarlarında immünglobulin ve immün kompleks birikmesi ile birlikte venüller etrafında akut inflamatuvar reaksiyondan meydana gelir (43).

Ataklar esnasında sinoviyal sıvıda lökosit sayısı çoğunluğu Polimorfonükleer (PMN) Lökositler olmak üzere mm^3 'de 5.000-35.000' dir.

Radyografilerde sakroileit nadir ve özellikle HLA-B27'si pozitif olan hastalarda izlenir (17). Ankilozan Spondilit ile birlikteliği ise % 1-3 oranındadır (92).

Pulmoner Sistem :

Hastalar pulmoner embolizm veya pulmoner arter anevrizmasına bağlı hemoptizi, altta yatan vaskülite bağlı tekrarlayıcı pnömoni, plevral effüzyon, pulmoner fibrozis ve obstrüktif akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon, süperior ve inferior vena kava obstrüksiyonu gösterebilir (42).

Diğer :

Generalize vaskülit, sıklıkla asemptomatik fokal glomerulonefrit formunda böbrekleri tutabilir (13). Dilşen ve ark. (21) böbrek hasarının sıklıkla Amiloidoz'a bağlı olduğunu bildirmişlerdir.

Epididimit; Olguların % 4-8'inde gözlenir. Ağrı ve ödem ile birlikte ve 1-2 hafta devam eder (12).

Laboratuvar Testleri :

Behçet Hastalığı tanısı koyduran herhangi bir laboratuvar testi yoktur. Ancak globulinlerde artma, immün kompleksler, Paterji pozitifliği, HLA-B5, B12 ve B27'nin varlığı, kompleman artışı, C2'de azalma, C9'da artma, CRP'de artma, krioglobulinemi, sedimentasyon hızında artma ve OKT4/T8 oranında azalma saptanabilir (43).

Sedimentasyon hızındaki artma her zaman faydalı olmayabilir, özellikle üveitte sedim normal olabilir (17). HLA-B5'in alt grubu olan HLA-B51 (özellikle HLA B-5101 alt tipi) Behçet Hastalığında daha yaygın izlenir (59). Okular tipte HLA-B5, artrit tipinde HLA-B27, mukokutanöz tipte HLA-B12 sıklığı tesbit edilmiştir (12). HLA-B51'in yanısıra HLA-DR w52 veya HLA-DQ w3 'ünde arttığını bildirenler olduğu gibi (8), HLA Klas II antijenleri ile Behçet Hastalığı arasında ilişki olmadığını bildirenler (63) de vardır.

Dolaşan immün kompleksler hastaların yarısından fazlasında serumda bulunur ve hastalığın aktivitesi ile paralellik gösterir (17). C9 ve CRP hastalığın tüm formlarında serumda artmış olarak bulunur, serum lizozim ve α - 1 asit glikoprotein ise yalnızca okular hastalık varsa artmıştır (1). α -2 ve γ globulinler artmıştır (13). Ig A, Ig G ve Ig M'de akut dönemlerde artışlar gözlenmiştir.

Behçet Hastalığı venöz ve arteriyel trombozlara predispozan bir durumdur. Plazmin, plazminojen aktivatör, FDP ve fibrinolitik aktivitede anlamlı artma vardır (12). Bir çalışmada Behçetli hastalarda fibrinolitik aktivite Öglobulin erime zamanı ile değerlendirilmiş ve kontrollere göre anlamlı olarak uzadığı bulunmuştur (50).

Behçet Hastalığı oluşumunda İnterferon (IFN)'ların rolü olduğu da düşünülmüştür. Yazıcı ve ark. (97) hastalığın sessiz dönemlerinde IFN-C düzeyinin kontrollere göre oldukça yüksek, aktif dönemlerde ise çok fazla düşük olduğunu bildirmişlerdir. BenEzra ve ark. (11) ise IL-2 reseptör düzeylerini okular Behçetli hastalarda kontrollere göre yüksek saptamışlardır. Akoğlu ve ark. (2) Behçetli hastalarda saptadıkları Tümör Nekrozis Faktör (TNF) düzeyi artışının beklenen sonuç olmadığını, aktif hastalarda yaygın inflamatuvar sürecin varlığını gösterebileceğini bildirmişlerdir.

Çeşitli serilerde Antikardiolipin antikorlarının Behçetli hastaların % 8-50'sinde bulunduğu bildirilmiştir (102). Antifosfolipid antikorları

ise genellikle negatif bulunmuştur (49). Bir çalışmada ise Behçet hastalığının trombotik ve vasküler komplikasyonları ile antifosfolipid antikoru arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır (51).

Behçet hastalığı immünopatolojisinde farklı bulguların ortak özelliği yaygın vaskülit'dir (7,53,71). Ayrıca prostaglandin E ve F2 düzeylerinde artma, B hücre fonksiyonunda bozukluk ve Natural Killer (NK) hücrelerinde bir artma tesbit edilmiştir (43). T hücre anormallikleri, azalmış NK hücre aktivitesi ve PMN Lökositlerin artmış aktivitesi de diğer immünolojik anormalliklerdir. Hamzaoui ve ark. (37) aktif Behçetli hastalarda NK hücrelerindeki artmanın, özellikle immatür NK hücrelerinde gelişmesi nedeniyle öldürücü aktivitenin azaldığını belirtmişlerdir.

Behçet Hastalığında histopatolojik vaskülitik değişiklikler tüm tutulan organlarda yaygındır (13). Özellikle skrotum veya vulvada bazı ülserlerin biopsisi, vaskülitini ortaya koyabilir. Enükle edilen gözlerde retinal ven ve arterlerin vaskülitik oklüzyonları izlenmiştir (17,71). Ayrıca Eritema Nodosum lezyonlarının histolojisi fibrinoid nekrozla birlikte lökositoklastik vaskülit (nötrofilik infiltrasyon) ile karakterizedir (76). Damar duvarı geçirgenliğinin artması ile birlikte damar duvarının önce mononükleer, daha sonra polimorfonükleer hücreler tarafından infiltrasyonu söz konusudur. İmmünfloresan çalışmalar damar duvarında immün kompleks mekanizmayı düşündüren C3 ve C9 ile birlikte Ig G, Ig M ve Ig A birikimini gösterir (32). Beyin histolojisi küçük serebral arter ve venlerin vaskülit ve perivaskülitini ortaya koyar. Pulmoner arter sistemindeki lezyonlar, anevrizma ile birlikte Tromboanjitis veya Panarteritis olabilir (17).

Tedavi :

Steroidler okular veya nörolojik tutulum için saklanmalıdır (92). Prednizon 1 mg/kg/gün veya 60-80 mg/gün dozunda kullanılır. Hastalık bulgularının çoğunu baskılamasına karşın, körlük ve ölümden koruyamaz (70). Kortikosteroidler güçlü enzim uyarıcılarıdır ve kortizolün PMN lökositlerdeki süperoksit radikal üretimini baskıladığı gösterilmiştir (99). Antiromatizmal ilaçlar da süperoksit oluşum mekanizmasını engeller, ancak süperoksit temizleyici değildir (57).

Kolşisin 1 mg/gün dozunda muhtemelen PMN lökosit kemotaksisini baskılamasına bağlı olarak nöksleri azaltır (58). Japonya'da Kolşisin hastalığın tedavisinde ilk tercih edilen ilaçtır (60).

Levamisol orogenital ülserlerin sıklığını ve ciddiyetini azaltır (19,43).

Prostasiklin intravenöz olarak trombosit agregasyonunu önleyerek, başlangıç tromboflebitin iyileşmesinde kullanılır (43).

Talidomid mukozal lezyonlarda faydalı bulunmuştur (45).

Dapson 50-100 mg/gün dozunda orogenital ülserasyonları azaltır, ancak hemolitik anemi'ye sebep olabilir (17).

Klorambusil (0,1 mg/kg/gün) (85), Siklofosfamid (1-2 mg/kg/gün) (17), Azatioprin (1-2 mg/kg/gün) (96), Metotreksat, Nitrojen mustard (101) ve Siklosporin (5-10 mg/kg/gün) (43) gibi çeşitli immünosüpressif ilaçlar göz veya SSS lezyonlarının baskılanmasında kullanılabilir.

IFN- α 2b ciddi okular tutulumlu hastalarda faydalı bulunmuştur (23).

Salazopyrin Entero-Behçet Hastalığının özellikle akut ataklarında 4-8 gr/gün dozunda kullanılabilir (12).

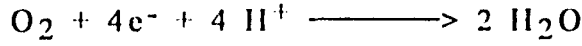
Antikoagülan ilaçlar arteriyel veya venöz trombozların tedavisinde kullanılırlar (92). Ancak barsak ülserleri veya pulmoner anevrizmaları olanlarda bu tür ilaçlar tehlikelidir.

Plazmaferezis immün kompleks birikimini azaltmak için uygulanabilir (56).

Çinko Sülfat, Indometazin (89), Azelastin, SOD kremi (62) ve lipozomal SOD enjeksiyonu (66), sistemik Asiklovir (18), Antibiyotik, Prostaglandin E1 ve Transfer Faktör (94) ise tedavide kullanılan diğer seçeneklerdir.

B. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ VE ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMİ:

Aerobik organizmalar için serbest radikallerin başlıca kaynağı moleküler oksijendir. Oksijen, elektron ilgisi yüksek olan bir elementtir. Oksijene 4 elektron ve 4 Hidrojen iyonu eklenmesi ile 2 molekül su ortaya çıkar.

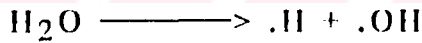


Oksijen molekülüne bir elektron nakli ile süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) oluşurken (16), 2 elektron nakli ile hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur. Yine süperoksit radikalının yer aldığı bir dizi reaksiyon sonucu hidroksil radikali ($\cdot OH$) meydana gelir.

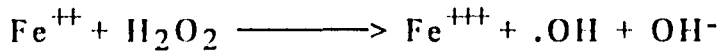


Hidroksil radikalleri;

1. İyonize radyasyonun yol açtığı suyun hidrolizi ile



2. Fenton reaksiyonunda geçiş metalleri ile etkileşerek



3. Haber-Weiss reaksiyonu yoluyla oluşur (80)



Serbest radikaller güçlü oksidan ajanlardır. Etraflarındaki moleküller ile reaksiyona girerek, elektron alıp kararlı hale geçerler. Biyokimyasal reaksiyonlar tam kontrol edildiği sürece oksijen metabolizması organizmaya zarar vermez. Normal şartlarda metabolik reaksiyonlarda kullanılan O_2 'in sadece % 5-10'undan daha azı çok toksik ara ürünlere dönüşür.

Antioksidan savunma sistemi biyolojik olarak önemli reaktif oksijen türlerini temizleyerek, onların oluşumundan koruyarak veya onların yaptığı hasarı onararak etki ederler (35).

Uzamış iskemi sonrası reperfüzyon periyodunda oluşan aşırı serbest oksijen radikalleri, görevi bunların üretimini engellemek ve reperfüzyon hasarını önlemek olan normal temizleyici sistemlerini yetersiz kılabilir.

Oksidatif stres; Antioksidanların (glutatyon, askorbat, α -tokoferol vs.) eksikliğinden, antioksidan enzimlerin (SOD, GSH-Px, Katalaz) azalmış aktivitesinden veya serbest radikal oluşumunun artmasından ortaya çıkabilir (46).

Reaktif oksijen molekülleri (Oksidanlar) iki grup altında toplanırlar.

1. Radikaller

- Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$)
- Hidroksil radikali ($\cdot OH$)
- Alkoksil radikali ($LO\cdot$)
- Peroksil radikali ($LOO\cdot$)

2. Non-Radikaller

- Hidrojen peroksid (H_2O_2)
- Lipid hidroperoksid ($LOOH$)
- Hipokloröz asit ($HOCl$)
- Singlet moleküler oksijen (1O_2)

Bunlar içinde hidroksil radikali en reaktif ve en kısa ömürlü, peroksil radikali en uzun ömürlü olanıdır (83).

Aktif oksijen radikalleri fizyolojik olarak yaşayan hücrelerde üretilirken, iyonizan radyasyona, oksitleyici ajanlara ve doğal durumlarda serbest radikal oluşturabilen ksenobiyotiklere maruz kalındığında da meydana gelebilirler (27). Tablo-IV'de hücrelerdeki serbest radikallerin endojen ve eksojen kaynakları verilmiştir (36).

TABLO-IV:Hücrelerde Serbest Radikallerin Kaynakları

Endojen Kaynaklar

Mitokondrial elektron transport sistemi

Mikrozomal elektron transport sistemi

Kloroplast elektron transport sistemi

Oksidan enzimler

- Ksantin oksidaz
- İndolamin dioksijenaz
- Triptofan dioksijenaz
- Galaktoz oksidaz
- Siklooksijenaz
- Lipooksijenaz
- Monoamin oksidaz

Fagositik hücreler

- Nötrofiller
- Monositler ve makrofajlar
- Eozinofiller
- Endotelial hücreler

Oto-oksidasyon reaksiyonları (Örneğin: Fe^{++} , epinefrin)

Eksojen kaynaklar

Redoks potansiyelli maddeler (Örneğin: paraquat, diquat, alloksan, doksorubisin)

İlaç oksidasyonları (Örneğin: parasetamol, CCl_4)

Sigara

İyonize radyasyon

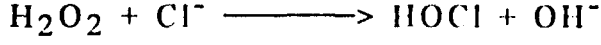
Güneş ışığı

Sıcak şoku

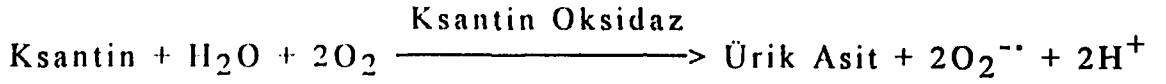
Glutasyonu okside eden maddeler

Aktive edilen fagositik hücreler süperoksit radikali üretirler. Nötrofiller tarafından kullanılan diğer bir öldürücü mekanizma ise Miyeloperoksidaz enzimi'dir. Bu enzim klorür iyonunu, güçlü bir

antibakteriyel ajan olan hipokloröz aside oksitlemek için hidrojen peroksidi kullanır.



Ksantin oksidaz enzimi de süperoksit kaynağı olarak kabul edilir. Bu enzim; oksijenin, hidrojen perokside redüksiyonu sırasında süperoksit radikalini meydana getirir (27).



Allopurinol, ksantin oksidaz'ın katalitik aktivitesini inhibe ederek etkili olur (6).

Lipooksijenaz ve siklooksijenaz gibi mikrozomal ve plazma membranına bağlı enzimler de serbest radikal açığa çıkarırlar (27).

Oksijen radikalleri etkin şekilde temizlenmezlerse; nükleik asitleri, lipidleri, karbonhidratları ve glikoproteinleri içine alan tüm biyolojik materyaller ile reaksiyona girerek reversibl veya irreversibl değişikliklere yol açarlar (36). Bu değişiklikler Tablo-V'de gösterilmiştir (29,31,36).

TABLO-V: Serbest Radikallerin Hücredeki Zararlı Etkileri

-
1. Proteinlerin zarar görmesi.
 2. Enzimlerin inaktivasyonu.
 3. Membran ve serum lipidlerinde peroksidasyon.
 4. Hücre yüzeyindeki reseptörlerde değişiklik.
 5. Na^+ - K^+ ATP az, Ca^{++} - ATP az gibi hücre iyon transport proteinlerinin tahrip olması.
 6. DNA'nın zarar görmesi.
 7. Bağ dokusu harabiyeti.
 8. Kollagenaz ve bazı proteazları da içine alan katalitik enzimlerin aktivite kazanması.
-

Sonuç olarak bu değişikliklerin bir veya daha fazlası çeşitli klinik hastalıklardan sorumlu olabilir. Serbest oksijen radikallerinin rol oynadığı klinik hastalıklar Tablo-VI'da gösterilmiştir (46).

**TABLO-VI: Serbest Oksijen Radikallerinin
Rol Oynadığı Klinik Hastalıklar**

Kardiovasküler hastalıklar	Diğerleri
- Atherosklerozis	- İnflamatuvar hastalıklar
- İskemi/Reperfüzyon hasarı	- Akciğer hasarı
- Sirkülatuar şok	- Amfizem
- Kardiyak aritmi	- Kanser ve kimyasal karsinogenezis
- Kalp yetmezliği	- Artrit
- Serebrovasküler hastalıklar	- Retrolental fibroplazi
Nörodejeneratif hastalıklar	- Alkolizm
- Parkinson hastalığı	- Radyasyon hasarı
- Alzheimer hastalığı	- Katarakt
- SSS iskemi ve ödemi	- Diabetes Mellitus
- Yaşlılık	- Musküler distrofi
- Epilepsi	- Granüloamatöz hastalık
- Şizofreni	

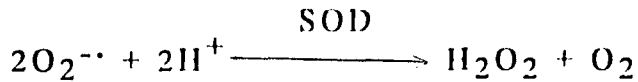
Süperoksit Dismutaz (SOD)

Eritrosit Süperoksit Dismutaz (Hemocuprein, Eritrocuprein, EC 1.15.1.1, Süperoksit, Süperoksit oksiredüktaz) gibi çeşitli isimlerle anılmaktadır. İlk olarak McCord ve Fridovich tarafından eritrositlerde saptanıp, pürifiye edilmiş bir metalloenzimdir (54). Hücrelerde SOD'ın 2 formu vardır (86).

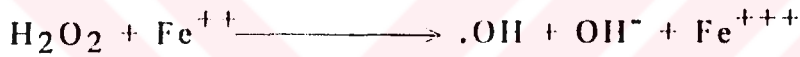
1. Primer olarak sitoplazmada bulunur, Cu ve Zn içerir (Cu,ZnSOD).

2. Mitokondride bulunur, Mn içerir (MnSOD).

Enzime aktivitesini kazandıran bu metal iyonlarıdır (29). SOD'ın fonksiyonu, endojen olarak oluşan süperoksit radikalinin toksik etkilerinden hücrelerin korunmasıdır. Bunu da süperoksit radikalinin hidrojen perokside dismutasyonunu katalize ederek sağlarlar (79,82,93).

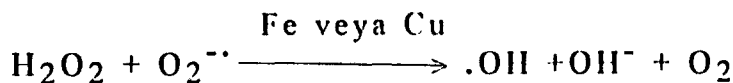


Bu reaksiyonda SOD, iki süperoksit radikalini, H_2O_2 ve O_2 'e çevirir. Açığa çıkan H_2O_2 metal iyonlarının varlığında daha reaktif olan hidroksil radikaline ($\cdot OH$) dönüşür (16).

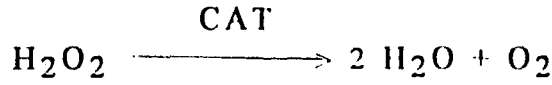


Bu nedenle H_2O_2 'in hidroksil radikaline dönüşüp, hücrelere zarar vermeden önce su ve oksijene dönüştürülmesi gerekir. Bu dönüşümde görev yapan 2. sıra enzimler GSH-Px ve Katalaz (CAT)'dır (29,36). Normal şartlarda düşük konsantrasyonlarda üretilen H_2O_2 , tercihen peroksidaz sistemi tarafından suya çevrilir (28,29).

Hücrelerin H_2O_2 ile inkübasyonu; DNA hasarı, membran yarılmaları ve proteaz ve nükleazların aktivasyonuna yol açan Ca^{++} iyonunun salınmasına sebep olur. En azından bu hasarların bazıları Fe veya Cu iyonlarının varlığında H_2O_2 'in süperoksit radikali ile reaksiyonu sonucu meydana getirilir.



Hücrede H_2O_2 konsantrasyonu yükseldikçe Redükte glutatyon (GSH) miktarı azalmakta ve CAT'ın aktivitesi ön plana çıkmaktadır (28,29). Katalaz (EC 1.11.1.6) aktif demir içeren tetramerik bir hemoproteindir. Hücrede başlıca sitoplazma ve peroksisomlarda bulunur (29). CAT H_2O_2 'in dismutasyonunu katalize eder (16).



Redükte Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (NADPH)'ın yeniden sentezi için Heksoz Mono Fosfat (HMP) şantına ve Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G-6PD) enzimine gereksinim olduğundan dolayı, Glutasyon Redüktaz (GSSG-R) ve G-6PD'da antioksidan savunma sistemi içinde değerlendirilmektedir. GSSG-R; Okside Glutasyon (GSSG)'u, GSH'a çevirirken G-6PD'da Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (NADP)'ın NADPH'ya dönüşümünü katalizler.

SOD enzim sistemi antagonist olmaktan çok, organizmayı serbest radikal hasarına karşı koruyucu bir sistemdir. Organizmada oksidatif stresin arttığı bazı klinik durumlarda aktivitesini arttırarak koruyucu etkinliğini sürdürmeye çalışır (27).

SOD pekçok klinik bozuklukta kullanım potansiyeline sahiptir. Özellikle PMN lökositler üzerinde SOD'ın antiinflamatuvar aktivitesi olduğu bildirilmiştir (55). Osteoartritde, Romatoid Artrit (RA)'de, Radyasyon kistlerinde, İnterstisyel kistlerde, Endurasyo penis plastikada ve Radyasyon hasarından korunmada SOD'ın kullanılabilceği belirtilmiştir. Ayrıca Kemik iliğindeki progenitör hücrelerin SOD tarafından korunduğu gösterilmiştir. SOD tedavisindeki en bariz ilerleme ise iskemi-reperfüzyon tedavisi ve organ naklinde ortaya çıkmıştır (46). SOD sadece antiinflamatuvar olarak değil, antiülser, antikonvülsan, antikanser ve antidiabetik ajan olarak da kullanılabilir (73). Ayrıca SOD kremi Behçet Hastalığının deri ve mukoza lezyonlarının tedavisinde etkili bulunmuştur (62,67). Niwa ve ark. (66) lipozomal SOD'ı İntestinal Behçetli hastalarda etkili bulmuşlar ve yine aynı araştırmacılar Behçetli hastalarda sıgır lipozomal SOD'ın etkinliğini araştırmışlardır.

Glutasyon peroksidaz (EC 1.11.1.9, GSH-Px)

Selenyuma bağımlı ve selenyumdan bağımsız GSH-Px olarak ikiye ayrılır. Selenyuma bağımlı olan GSH-Px her biri 21.000 molekül ağırlığında olan 4 alt üniteye sahiptir. Sitozol ve mitokondride yerleşmiştir. Aktivitesi için selenyuma ihtiyaç duyan tek insan enzimidir. Bir Selenosistein kısmı onun aktif bölgesini teşkil eder.

TABLO-VII: Antioksidanlar

A. Doğal Antioksidanlar

1. Enzimatik olanlar

- Süperoksit dismutaz
- Katalaz
- Glutatyon peroksidaz
- Sitokrom C oksidaz
- Hidroperoksidaz

2. Makromoleküller

- Serüloplazmin
- Transferrin
- Ferritin
- Hemoglobin
- Miyoglobin

3. Mikromoleküller

- E vitamini ve analogları
- C vitamini
- Thiol içerenler (Glutatyon, N-Asetil Sistein, Metionin, Kaptopril)
- A vitamini - β karoten
- Ubiquinon
- Glukoz
- Bilirubin

B. İlaçlar

- Rekombinant h-SOD
 - Ebselen
 - 21-aminosteroidler
 - Demir şelatörleri (Fenantrolin, Desferritionin, Deferoksamin, Dimetiltioüre, α -Ketohidroksipridin)
 - Sitokinler (TNF, IL-1)
 - Ksantin oksidaz inhibitörleri (Allopurinol, Oksipurinol, Tungsten)
 - Mannitol
 - Barbituratlar
 - Flavonoidler
 - Trimetazidin
 - İndapamid
-

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 3 OCAK 1994 - 20 EYLÜL 1994 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA)'nde 23'ü İç Hastalıkları, 1'i Genel Cerrahi, 2'si Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, 4'ü Deri Hastalıkları ve 3'ü de Göz Hastalıkları Kliniği'ne müracaat eden Behçet Hastalığı tanısı almış 33 kişide gerçekleştirildi. Olguların 3'ü Kadın (% 9), 30'u Erkek (% 91) idi. Olguların yaş dağılımı 21-64 ve yaş ortalaması 29.5 ± 1.65 yıl (Aritmetik Ortalama \pm Standart Hata) idi. Olguların Hastalık yaşları 5 ay ile 24 yıl arasında değişmekteydi. Olgulara "Uluslararası Behçet Çalışma Grubu" nun belirlediği kriterlere göre Behçet Hastalığı tanısı kondu (40). Çalışma anında 33 olgudan 11'i aktif hasta, 22'si inaktif hasta olmak üzere iki gruba ayrıldı. Oral ülser, genital ülser, göz lezyonları ve aktif artrit'den en az iki tanesi bulunan, CRP ve sedimentasyon hızında artma olan hastalar aktif hasta olarak kabul edildi (43). Bu 33 hastanın 24'ünde oral aft, 27'sinde genital ülser, 11'inde göz bulgusu, 18'inde deri bulgusu, 6'sında eklem tutulumu, 7'sinde tromboflebit, 2'sinde nörolojik tutulum, 1'inde gastrointestinal tutulum ve 1'inde pulmoner tutulum mevcuttu. Paterji pozitifliği 33 hastadan 3 tanesinde saptandı (% 9).

HLA tiplendirmesi yapılan 11 hastadan 3'ünde HLA B5 pozitif saptandı (%27). 2 hastanın ailesinde Behçet Hastalığı öyküsü vardı. Ancak 11 hastanın aile fertlerinde Oral aft en yaygın semptomdu. Hastalardan 8 tanesi yalnız kolşisin, 3 tanesi yalnız kortizon, 1 tanesi yalnız immünosüpressif ilaç ve 9 tanesi çeşitli ilaç kombinasyonlarını kullanmaktaydı. 12 hasta ise ilaç almıyordu.

Kontrol grubu olarak GATA Check-Up Merkezi'ne başvuran ve hastane personeli arasından sağlıklı 37 kişi seçildi. Bunların 3'ü kadın (% 8), 34'ü erkek (% 92), yaş dağılımı 18 - 62 ve yaş ortalaması 29.6 ± 1.48 yıl idi

Eritrosit Süperoksit Dismutaz (Cu,ZnSOD) ve GSH-Px aktivite düzeylerinin ölçülmesi

Kullanılan aletler:

Spektrofotometre : Philips , Pu 8630 Mod, İngiltere

Santrifüj cihazı : Nüve, Türkiye

Kullanılan kimyasal maddeler ve malzemeler :

Glutasyon peroksidaz (Sigma, No: G-4013)

Glutasyon redüktaz (Sigma, No: G-4751)

İndirgenmiş glutasyon (Sigma, No: G-4251)

İndirgenmiş nikotinamid dinükleotid fosfat (NADPH) (Sigma, No: N-6505)

Süperoksit dismutaz standart solüsyonu (Sigma, No: S-4761)

Ksantin oksidaz (Sigma, No: X-4500)

Ksantin solüsyonu (Sigma, No: X-0626)

Nitroblue tetrazolium (Sigma, No: N-6876)

Bovin serum albumin (Sigma, No: B-2518)

EDTA (Aldrich, ABD)

Sodyum azid (Sigma, No: S-2002)

Bakır klorür (Sigma, No: C-6917)

Trizma baz (Sigma, No: T-1503)

Tersiyer butil hidroperoksit (Sigma, No: B-2633)

L-askorbik asit (Aldrich, No: 25.556-4)

Triton X-100 (Merck Kat. No: 11869-1000)

Ağzı kapalı polipropilen tüpler

Otomatik pipet uçları

EDTA'lı vakumlu cam tüpler

Cam materyal

Steril disposibl, plastik enjektörler

Olgulara ait örnekler 5 aylık bir süre içinde toplandı. Kan örnekleri alındıktan sonra eritrosit ekstresinin hazırlanması işlemi GATA Eczacılık Bilimleri Merkezi ve GATA Dahiliye Kliniği Laboratuvarında yapıldı.

Kan örnekleri Na₂ EDTA'lı tüplere alınarak 6000 rpm (Rate Per Minute)'de 5 dakika süreyle santrifüj edilerek, plazma kısmı ayrıldı. Eritrosit kısmı üzerine yaklaşık üç katı serum fizyolojik ilave edildi.

Bir kere çalkalamadan ters yüz edildi. 6000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek üstteki sıvı kısım atıldı. Bu yıkama işlemi üç kez tekrarlandıktan sonra 1 ml. eritrosit kısmı alındı ve üzerine 4 ml. distile su koyularak hemoliz edildi ve vortekslendi. Elde edilen materyal polipropilen tüplere koyularak ölçüm yapılincaya kadar -25°C'da deep-freez'de saklandı.

Hasta ve kontrol grubunun kan örnekleri tamamlandıktan sonra enzim çalışması GATA Eczacılık Bilimleri Merkezinde yapıldı. Çalışmada hasta ve kontrol grubunda eritrosit SOD ve GSH-Px aktiviteleri, hasta grubunda ilave olarak venöz kan örnekleri alınarak, Tam Kan, Sedimentasyon hızı, Rutin Biyokimya (glisemi, üre, kreatinin, SGOT, SGPT, alkalen fosfataz, direkt ve indirekt bilirubin, ürik asit, total protein, albumin, kolesterol, trigliserid) ve CRP ölçümleri yapıldı.

Eritrosit GSH-Px aktivitesi tayini Pleban ve ark.nın (75), SOD aktivitesi tayini ise Sun ve ark.nın (86) tarif ettiği şekilde GATA Eczacılık Bilimleri Merkezi'nde aynı kişi tarafından ve aynı zamanda yapıldı. Sonuçlar SOD için; µg/ml., GSH-Px için; U/ml. olarak verildi.

Elde edilen rakamsal değerlerin istatistiksel hesaplamalarında olgu sayılarına uygun olarak "*İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi*" veya "*Mann - Whitney U Testi*" kullanıldı. Grupların yaş dağılımı yönünden kıyaslanması "*İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi*", cinsiyet dağılımı yönünden kıyaslanması "*Ki-Kare Testi*" ile yapıldı (88). Sonuçlar *Aritmetik Ortalama ± Standart Hata* olarak verildi.

BULGULAR

Behçet hastalarına ve kontrol grubuna ait özellikler, SOD ve GSH-Px aktivite değerlerine ait bilgiler Tablo-VIII ve Tablo-IX'da gösterilmiştir. Behçet hastaları ile kontrol grubunun SOD ve GSH-Px aktivitesi yönünden kıyaslanması Şekil-1 ve Şekil-2'de, aktif ve inaktif hastalar ile kontrol grubunun SOD ve GSH-Px aktivitesi yönünden kıyaslanması Şekil-3 ve Şekil-4'de gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarının yaş yönünden kıyaslanması Tablo-X'da, cinsiyet yönünden kıyaslanması ise Tablo-XI'de gösterilmiştir. Bu değerlendirmelere göre Behçet hastaları ile kontrol grubu yaş ve cinsiyet yönünden uyumludur.

Behçetli hastalarda SOD aktivitesi 178.65 ± 45.73 $\mu\text{g/ml.}$, GSH-Px aktivitesi 2.9427 ± 0.892 U/ml., kontrol grubunda ise SOD aktivitesi 200.92 ± 44.68 $\mu\text{g/ml.}$, GSH-Px aktivitesi 3.1052 ± 0.713 U/ml. olarak tesbit edildi. Behçetli hastalarda SOD aktivitesinde kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşüklük tesbit edildi ($p < 0.05$). Buna karşılık GSH-Px aktivitesi ise kontrol grubuna göre düşük bulundu, ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo-XII ve XIII).

Aktif Behçetli hastalarda SOD aktivitesi 173.85 ± 55.07 $\mu\text{g/ml.}$, GSH-Px aktivitesi 3.127 ± 0.982 U/ml., İnaktif Behçetli hastalarda ise SOD aktivitesi 208.32 ± 13.06 $\mu\text{g/ml.}$, GSH-Px aktivitesi 2.850 ± 0.853 U/ml. olarak bulundu. Hastalığın aktivasyon durumuna göre; aktif hastalarda SOD aktivite değeri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme tesbit edildi ($p < 0.05$) (Şekil-3). İnaktif hastalarda ise SOD aktivitesi; kontrol grubu ile kıyaslandığında yüksek saptanmasına karşın, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Şekil-3). Aynı şekilde aktif hastaların GSH-Px aktivitesi de kontrol grubu ile kıyaslandığında yüksek saptandı. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Şekil-4).

Ayrıca inaktif hastaların GSH-Px aktivitesi kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmedi ($p > 0.05$) (Şekil-4). Aktif ve inaktif hastaların, gerek SOD ve gerekse GSH-Px aktivite değerleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmedi ($p > 0.05$) (Tablo-XII ve XIII).

TABLO-VIII: Behçet Hastalarına Ait Genel Özellikler

Sıra No	Adı Soyadı	Yaş	Cins	Hastalık Yaşı (Yıl)	Oral Aft	Genital Ülser	Göz Lezyonları	Deri Lezyonları	Eklem Tutulumu	Tromboflebit	Nörolojik Tutulum	GIS Tutulumu	Pulmoner Tutulum	Aile Öyküsü	HLA-B5 Pozitifliği	Paterji Pozitifliği	Tanı Kategorisi	SOD ($\mu\text{g/ml}$)	GSH-Px (U/ml)
1	MY	30	E	13	+	+			+								A	177.65	3.484
2	HÖ	21	E	4	+	+	+			+							I	222.65	2.945
3	MA	27	E	1	+	+				+	+						A	159.54	2.252
4	YG	35	E	10		+	+										I	195.70	1.867
5	MA	25	E	4	+	+	+										I	185.46	2.175
6	SB	29	E	2		+		+		+							I	179.57	3.330
7	EY	23	E	4	+	+		+									I	163.10	2.252
8	HY	21	E	6	+	+	+	+						+			A	138.73	3.484
9	FS	28	E	4		+	+										I	120.64	2.868
10	AK	29	E	5		+	+	+									A	127.30	2.252
11	MS	21	E	1	+	+	+	+	+								A	324.37	1.944
12	HD	25	E	7	+	+		+									A	166.56	3.253
13	AE	54	E	24	+					+							I	267.30	3.176
14	ŞB	35	E	12				+									I	177.65	3.099
15	HA	43	K	11		+											I	189.49	5.486
16	NÖ	21	E	1	+	+	+	+									A	208.74	5.178
17	EÜ	26	E	0.67	+		+	+									I	181.51	2.714
18	MK	29	E	5	+	+		+									I	204.30	4.331
19	ZA	30	E	11	+	+	+	+		+							I	256.05	1.944
20	MK	64	E	1	+	+											I	124.59	2.329
21	OA	39	E	10	+												I	143.28	2.406
22	BA	29	E	10	+	+		+			+	+	+				A	159.54	3.330
23	İY	21	E	5	+	+	+		+					+	+		I	156.15	1.790
24	YA	27	E	2		+											I	131.47	2.329
25	MC	26	K	4	+			+	+					+			A	135.78	4.177
26	SB	21	E	10	+	+								+		+	I	140.23	3.022
27	AY	30	E	2		+		+	+	+							I	151.19	3.330
28	AD	25	E	6	+	+		+									I	234.94	2.791
29	ÖG	32	E	10	+	+											I	143.28	3.484
30	GÇ	22	E	0.4	+	+		+									A	173.87	2.098
31	VK	35	E	4		+			+	+							I	225.06	2.945
32	AE	21	E	6	+	+		+								+	A	140.23	2.945
33	AY	31	K	7	+			+						+			I	189.49	2.098

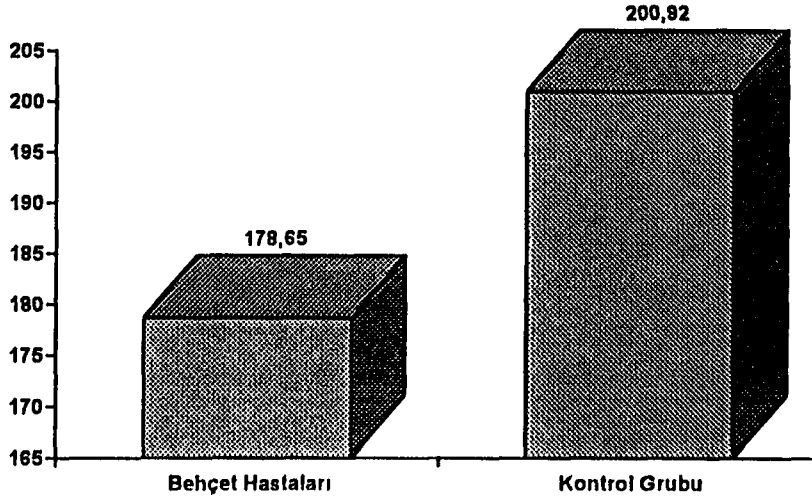
SOD : Süperoksit Dismutaz
GSH-Px : Glutatyon Peroksidaz

A: Aktif
I: İnaktif

Tablo-IX: Kontrol Grubuna Ait SOD ve GSH-Px Aktivite Değerleri

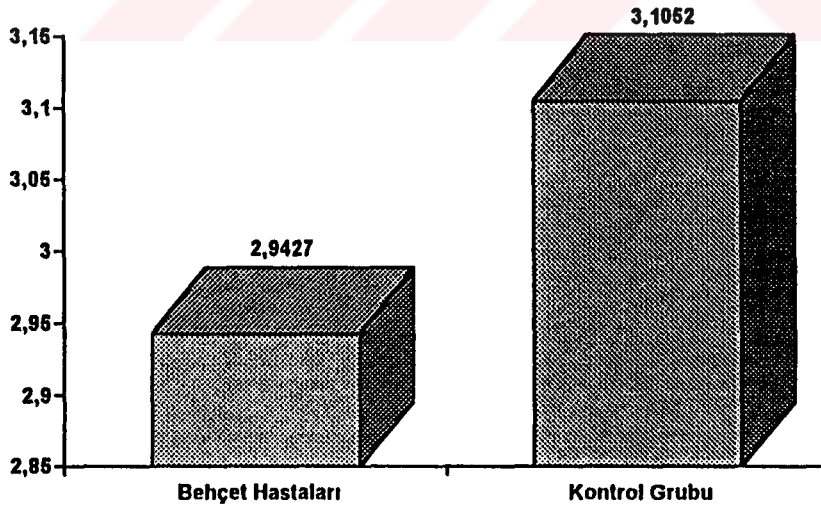
No	Adı Soyadı	Yaş	Cins	SOD ($\mu\text{g/ml}$)	GSH-Px (U/ml)
1	T.B.	30	E	143.52	2.637
2	C.D.	21	E	181.51	3.330
3	H.F.Y.	27	E	206.51	2.868
4	A.C.	34	E	96.90	1.867
5	M.C.	26	E	208.74	3.484
6	M.K.	30	E	199.95	3.099
7	M.A.	23	E	227.49	2.714
8	V.P.	21	E	285.11	2.714
9	A.K.	28	E	234.94	3.099
10	M.Y.	29	E	225.06	3.176
11	S.İ.	21	E	307.39	2.868
12	F.D.	25	E	202.12	3.715
13	İ.E.	53	E	163.59	2.714
14	F.A.	36	E	294.45	3.022
15	H.G.	43	K	245.49	4.177
16	M.S.	21	E	173.87	3.099
17	A.U.	38	E	193.61	4.485
18	A.E.	26	E	240.05	2.252
19	A.A.	30	E	202.12	2.483
20	E.Ö.	30	E	177.65	2.637
21	H.D.	62	E	174.66	1.867
22	F.U.	40	E	264.44	4.562
23	H.A.	29	E	253.31	3.176
24	A.T.	32	E	137.25	4.254
25	S.M.	21	E	187.46	2.791
26	C.H.	27	E	217.91	2.791
27	D.Ç.	27	K	183.48	3.099
28	M.D.	21	E	170.17	2.406
29	N.G.	30	E	187.47	3.099
30	M.A.H.	25	E	164.77	4.023
31	M.A.	32	E	163.01	2.791
32	İ.K.	21	E	222.65	4.177
33	F.Ç.	34	E	143.28	2.868
34	C.K.	21	E	181.51	2.868
35	H.K.	32	K	181.51	3.022
36	S.Ö.	31	E	213.28	2.098
37	S.H.	18	E	177.65	4.562

$p < 0.05$

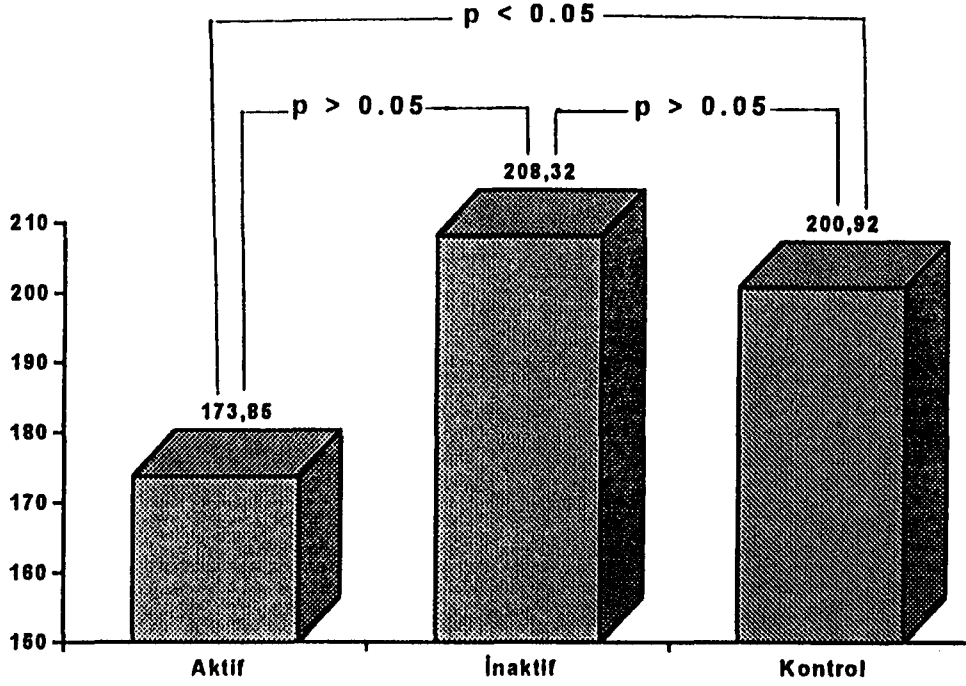


Şekil-1: Behçet Hastaları ile Kontrol Grubunun SOD Aktivitesi (µg/ml) Yönünden Karşılaştırılması

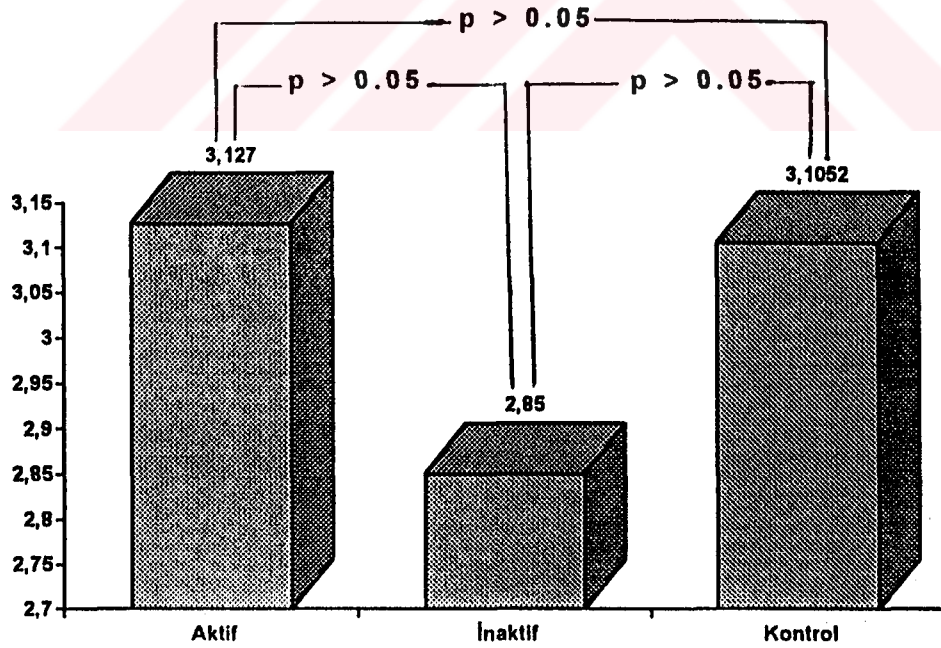
$p > 0.05$



Şekil-2: Behçet Hastaları ile Kontrol Grubunun GSH-Px Aktivitesi (U/ml) Yönünden Karşılaştırılması



Şekil-3: Aktif ve İnaktif Behçet Hastaları ile Kontrol Grubunun SOD Aktivitesi (µg/ml) Yönünden Karşılaştırılması



Şekil-4: Aktif ve İnaktif Behçet Hastaları ile Kontrol Grubunun GSH-Px Aktivitesi (U/ml) Yönünden Karşılaştırılması

Tablo-X: Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş Yönünden Kıyaslanması

Grup	Olgu Sayısı	Yaş Dağılımı	Yaş Ortalaması	t	p
Behçet Hastaları	33	21-64	29.5±1.65	0.027	> 0.05
Kontrol Grubu	37	18-62	29.6±1.48		

Değerlendirme *İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik (t) Testi* ile yapılmıştır.

Değerler *Aritmetik Ortalama ± Standart Hata* olarak verilmiştir.

Tablo-XI: Hasta ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Yönünden Kıyaslanması

Grup	Erkek	Kadın	Toplam	χ^2	p
Behçet Hastaları	30	3	33	0.327	>0.05
Kontrol Grubu	34	3	37		
Toplam	64	6	70		

Değerlendirme *İki Grup Arasındaki Farkın Önemlilik (Ki-kare) Testi* ile yapılmıştır.

TABLO-XII: Hasta ve Kontrol Gruplarının SOD Aktivitesi Yönünden Kıyaslanması

	OLGU SAY.	SOD AKTİVİTESİ	t	p
AKTİF HAST.	11	173.85±55.07	Behçet x kontrol :- 2.0558 Aktif x inaktif : 0.2288	< 0.05 > 0.05
İNAKTİF HAST.	22	208.32±13.06		
BEHÇET HAST.	33	178.65±45.73		
KONTROL	37	200.92±44.68		

TABLO-XIII: Hasta ve Kontrol Gruplarının GSH-Px Aktivitesi Yönünden Kıyaslanması

	OLGU SAY.	GSH-Px AKTİVİTESİ	t	p
AKTİF HAST.	11	3.127±0.982	Behçet x kontrol :- 0.8355 Aktif x inaktif : 0.3687	> 0.05 > 0.05
İNAKTİF HAST.	22	2.850±0.853		
BEHÇET HAST.	33	2.9427±0.892		
KONTROL	37	3.1052±0.713		

Değerler SOD aktivitesi yönünden µg/ml., GSH-Px aktivitesi yönünden U/ml. olarak verilmiştir.

Değerler "Aritmetik Ortalama ± Standart Hata" olarak verilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

İnsan vücudunda serbest radikaller ve diğer reaktif oksijen türleri devamlı olarak oluşurlar. Bunların çoğu faydalı fizyolojik fonksiyonlara sahiptir, ancak aşırı üretildikleri zaman toksik olabilirler. Özellikle Fe ve Cu gibi metallerin varlığında bu toksisite artmaktadır. Oldukça reaktif olan serbest oksijen radikalleri; nükleik asitler, proteinler, aminoasitler, lipidler, lipoproteinler, karbonhidratlar ve çeşitli doku makromoleküllerini içine alan birçok biyokimyasal reaksiyonu reversibl ve irreversibl olarak etkilemektedir (36). Serbest radikaller maruz kalınan miktar ve süreye bağlı olarak hücre fonksiyonlarını bozarlar (29,36). Artmış oksidanların hücre üzerinde yaptıkları zararlı etkiler aşağıda özetlenmiştir.

Artmış Oksidanların Zararlı Etkileri:

- Hücre organelleri ve membranındaki lipid ve protein yapısını bozarlar.
- Hücre içi yararlı enzimleri etkisizleştirirler.
- DNA'yı tahrip ederler.
- Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar.
- Litik enzimleri aktive ederler (Elastaz, Proteaz, Fosfolipaz, Lipooksijenaz, Siklooksijenaz, Ksantin Oksidaz, İndolamin, Deoksijenaz, Triptofan Deoksijenaz, Galaktoz Oksidaz).
- Hücrenin potasyum kaybını arttırırlar.
- Trombosit agregasyonunu arttırırlar.
- Dokulara fagositlerin toplanmasını arttırırlar.
- Hücre dışındaki kollagen doku komponentlerini, savunma enzimlerini (Antiproteaz vs.) ve transmitterleri yıkarlar.
- Kapiller geçirgenliği bozarlar.

Sonuç olarak bu biyokimyasal değişikliklerin bir veya daha fazlası çeşitli klinik hastalıklardan sorumlu olabilir. Hastalıkların çoğunda az veya çok oksidatif stres mevcuttur. Önemli olan bu stresin hastalık patogenezin ne kadar katkıda bulunduğudur. Antioksidan savunma sistemi biyolojik olarak önemli reaktif oksijen radikallerini temizleyerek, onların oluşumundan koruyarak veya onların yaptığı hasarı onararak etki ederler (35). Genel olarak SOD ve GSH-Px gibi enzim sistemleri organizmayı serbest radikal hasarına karşı koruyucu sistemlerdir. Organizmada oksidatif stresin arttığı bazı durumlarda adı geçen enzim sistemleri, aktivitelerini arttırarak koruyucu etkinliklerini sürdürmeye çalışırlar.

Serbest oksijen radikalleri ve Antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlik sıklıkla metabolik bozukluk ve hücre ölümü ile sonuçlanan oksidatif strese yol açabilir. Oksidatif stres; Glutasyon, Askorbat ve α -tokoferol gibi antioksidanların eksikliğinden, SOD, GSH-Px ve CAT gibi antioksidan enzimlerin azalmış aktivitesinden veya serbest oksijen radikallerinin artmış oluşumundan ortaya çıkabilir (46).

Behçet hastalığının ataklar esnasında histolojik olarak karakteristik bulgusu nötrofillerin lezyon içine invazyonu olmasına karşın, hastalığın etyopatogenezi bilinmemektedir. Ancak virüsler, otoimmünite ve toksik faktörler sıklıkla suçlanan sebeplerin başında gelmektedir (85). Hulusi Behçet orjinal makalesinde bu hastalığın sebebi olarak viral etyoloji'den bahsetmiştir. Etnik grup, HLA afinitesi, T hücre ve otonomik dengesizlik, dolaşan immün kompleksler, otoimmünite, kan viskozitesi, fibrinolizde azalma, çinko eksikliği ile birlikte bir Herpes virüsün tetikleyici faktör olduğu da iddia edilmiştir (42).

Behçet hastalığında oksidatif streste rol alan bazı enzimlerin (44,77,78) ve bunların yapısında bulunan bazı eser elementlerin (14,20) metabolizmasında değişiklikler olduğu, nötrofiller de dahil fagositlerin lizozomal enzimleri ve aktif oksijenleri daha fazla ürettiği (26,47,55,69,77,95) bilinmektedir. Son zamanlarda Behçetli kişilerin nötrofil ve NK hücrelerinde yapılan incelemelerle lizozomal enzim sentezinde ve lizozomal enzim aktivitesinde artma, kemotaktik aktivitede artma ve oksijen radikal oluşumunda artma gösterilmiştir (81). Behçet hastalarında PMN hücrelerin kemotaksis, fagositoz ve

süperoksit radikal oluşumu gibi çeşitli fonksiyonların artmasının endotelial doku hasarı oluşumunda muhtemel mediatörler olduğu ileri sürülmüştür (69). Bu radikal teoriyi süperoksit radikalinin potent temizleyicisi olan SOD'ın Behçet hastalığı tedavisinde faydalı olması desteklemektedir (26,61,62,66,67,95,).

Niwa ve ark. (69) Behçet hastalığında oksijen radikallerinin doku hasarına katkısının lizozomal enzimlerden daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Pronai ve ark. (77,78) Behçetli hastalarda PMN lökositlerin Süperoksit Temizleyici Aktivitesi (STA)'ni sağlıklı kişilere göre anlamlı derecede daha düşük bulmuşlar ve azalmış STA'nın süperoksit salınımının artmasından sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir.

Jiang ve ark. (44) aktif Sistemik Lupus Eritematozus'lu hastalarda aşırı olarak üretilen serbest radikallerin patogeneze önemli bir rol oynabildiğini, bunun ise muhtemelen SOD aktivitesinin azalmasına bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Niwa ve ark. (68) olgulardan üçünün Behçet'e bağlı Eritema Nodosum olduğu çeşitli deri hastalıklarında lipid peroksid düzeylerini yüksek ve 15 hastada SOD aktivitesini hafif artmış bulmuşlardır.

Youssef ve ark. (99) RA'li hastaların PMN lökositlerinde SOD aktivitesini yüksek, Tarp ve ark. (90) RA'li hastalarda eritrosit GSH-Px aktivitesini düşük bulmuşlardır.

Görüldüğü gibi literatürde Behçet hastalığında eritrosit SOD ve GSH-Px aktiviteleri ile ilgili fazla çalışma bildirilmemiştir. Bu nedenle bu çalışmada Behçet hastalığında oksidatif stresin indirekt belirleyicisi olarak serbest radikal temizleyici enzimlerden SOD ve GSH-Px aktiviteleri araştırıldı. Çalışmamızda Behçetli hastalarda, SOD aktivitesi kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Buna karşılık GSH-Px aktivitesi, kontrol grubuna göre düşük saptandı, ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Aktif ve İnaktif Behçetli hastaların gerek SOD ve gerekse GSH-Px aktivite değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmedi. Görüldüğü gibi SOD ve GSH-Px düzeyleri hastalıkla veya hastalık evreleri ile uyumlu olarak değişmemektedir. Bu nedenle hastalığın tanısında yada aktivite takibinde kullanıma uygun değildir.

Sonuç olarak; Behçet Hastalığında serbest oksijen radikalleri artmasına karşın SOD'ın relatif yetersizliği veya serbest oksijen radikalleri artsın veya artmasın SOD yapımında bir yetersizlik olabilir. Bizim çalışmamız ikinci görüşü destekler mahiyettedir. Ancak hangi mekanizmanın daha etkili olduğu konusunda kesin bilgiler edinebilmek için geniş serili, değişik parametreleri de içeren çalışmalara gerek vardır. Bu çalışma sadece eritrositlerdeki enzim çalışmasını içermektedir. Aynı çalışmanın bu enzimlerin esas etkili olacağı plazmada da yapılması ve ilgili enzimlerin yapısında bulunan eser elementlerle ilişkisinin de araştırılması gerekmektedir.



ÖZET

Son zamanlarda çeşitli hastalıkların patogeneğinde aşırı miktarda oluşan serbest oksijen radikallerinin de rol oynadığı kabul edilmektedir.

Bu çalışmada Behçet Hastalığı etyopatogeneğinde oksidatif stresin rolünü tayin amacıyla eritrositlerde SOD ve GSH-Px aktiviteleri ölçüldü. Çalışma Behçet Hastalığı olan 33 hastada ve 37 yaş ve cinsiyet uygun kontrolde yapıldı.

Behçetli hastalarda SOD aktivitesinde ($178.65 \pm 45.73 \mu\text{g/ml}$), kontrol grubuna göre ($200.92 \pm 44.68 \mu\text{g/ml}$) istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük tesbit edildi ($p < 0.05$). Bu hastalarda GSH-Px aktivitesi ($2.9427 \pm 0.892 \text{ U/ml}$) kontrol grubuna ($3.1052 \pm 0.713 \text{ U/ml}$) göre düşük tesbit edilmesine rağmen, bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Aktif ve İnaktif Behçetli hastaların SOD ve GSH-Px değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmedi.

Sonuç olarak; aşırı miktarda oluşan serbest oksijen radikalleri Behçet Hastalığı etyopatogeneğinden sorumlu olabilir veya en azından katkıda bulunabilir. Bu durum muhtemelen SOD aktivitesindeki azalmaya bağlıdır. Buna karşılık Behçet Hastalığı etyopatogeneğinde SOD ve GSH-Px aktivitelerinin kesin rolünü tayin etmek için daha geniş çaplı araştırmalara gereksinim vardır.

SUMMARY

Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase in Behçet's Disease

It has recently been suggested that excessively generated free oxygen radicals also play a role in the pathogenesis of various diseases.

In this study, Superoxide Dismutase (SOD) and Glutathione Peroxidase (GSH-Px) activities were measured in erythrocytes in order to find out the role of oxidative stress in the etiopathogenesis of Behçet's Disease.

The study was performed on 33 patients with Behçet's Disease and age and sex-matched 37 healthy control subjects.

It was found that the SOD activity in patients with Behçet's Disease was significantly lower than controls ($178.65 \pm 45.73 \mu\text{g/ml}$ vs. $200.92 \pm 44.68 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.05$). Although the GSH-Px activity in those patients was lower than those in the control group, this did not differ significantly ($2.9427 \pm 0.892 \text{ U/ml}$. vs. $3.1052 \pm 0.713 \text{ U/ml}$., $p > 0.05$)

When SOD and GSH-Px values are compared in active and inactive patients with Behçet's Disease, there was no significant difference statistically.

Consequently, excessive amount of free oxygen radicals may be responsible for the etiopathogenesis of Behçet's Disease or at least they may contribute to it. This is possibly due to diminished SOD activity but further studies are required to find out the exact role of SOD and GSH-Px activities in the etiopathogenesis of Behçet's Disease.

KAYNAKLAR

1. Adinolfi, M., Lehner, T.: Acute Phase Proteins and C9 in Patients with Behçet's Syndrome and Aphthous Ulcers. *Clin.Exp.Immunol.* 25:36-39, 1976.
2. Akoğlu, T.F., Direskenell, H., Yazıcı, H., Lawrence, R.: TNF, Soluble IL-2R and Soluble CD-8 in Behçet's Disease. *J.Rheumatol.* 17(8):1107-1108, 1990.
3. Altaç, M., Tüzün, Y., Yurdakul, S., Binyıldız, P., Yazıcı, H.: The Validity of the Pathergy Test (Non-Specific Skin Hyperreactivity) in Behçet's Disease. A Double Blind Study by Independent Observers. *Acta.Derm.Venereol. (Stockh).* 62: 158-159, 1982.
4. Archard, H.O.: Disorders of the Mucocutaneous Integument. *Dermatology in General Medicine.* (Eds) Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z., Wolff, K., Freedberg, I.M., Austen, K.F., Third Edition, New York, St. Louis, San Francisco, Auckland, Bogota, Hamburg, Johannesburg, Lisbon, London, Madrid, Mexico, Milan, Montreal, New Delhi, Panama, Paris, San Juan, McGraw-Hill Book Company. 1987, 1152-1240.
5. Aruoma, O.I., Kaur, K., Halliwell, B.: Oxygen Free Radicals and Human Diseases. *J.R.Soc.Health.* 111(5)(Eng.Abstr.):172-177, 1991.
6. Baker, G.L., Corry, R.J., Autor, A.P.: Oxygen Free Radical Induced Damage in Kidneys Subjected to Warm Ischemia and Reperfusion. *Ann.Surg.* 628-641, 1985.

7. Bang, D., Honma, T., Saito, T., Nakagawa, S., Ueki, H., Lee, S.: The Pathogenesis of Vascular Changes in Erythema Nodosum Like Lesions of Behçet's Syndrome: An Electron Microscopic Study. *Hum.Pathol.* 18:1172-1179, 1987.
8. Baricordi, O.R., Sensi, A., Pezzi, P.P., Perrone, S., Balboni, A., Catarinelli, G., Filippi, F., Melchiorri, L., Moncada, A., Mattiuz, P.L.: Behçet's Disease Associated with HLA-B51 and DRw52 Antigens in Italians. *Hum. Immunol.* 17:297-301, 1986.
9. Bartlett, S.T., McCarthy, W.J., Palmer, A.S., Flinn, W.R., Bergan, J.J., Yaro, J.S.: Multiple Aneurysms in Behçet's Disease. *Arch.Surg.* 123:1004-1008, 1988.
10. BenEzra, D., Cohen, E.: Treatment and Visual Prognosis in Behçet's Disease. *Br.J.Ophthalmol.* 70:589-592, 1986.
11. BenEzra, D., Maftzir, G., Kalichman, I., Barak, V.: Serum Levels of Interleukin-2 Receptor in Ocular Behçet's Disease. *Am.J.Ophthalmol.* 115:26-30, 1993.
12. Berk, A.Ö., Koçar, İ.H.: Behçet Hastalığı. İç Hastalıkları Tanı ve Tedavisi, II. Cilt. Ankara, GATA Basımevi. 1990, 613-617.
13. Berkow, R., Fletcher, A.J.: Behçet's Syndrome. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.* 15 th. Edition, Merck Sharp & Dohme Research Laboratories. Rahway, N.J., USA, 1987, 1256-1257.
14. Cengiz, K., Gürkaynak, F.: Serum Zinc, Copper and Magnesium in Behçet's Disease. *Mater.Med.Pol.* 3(67):190-193, 1988.
15. Charteris, D.G., Champ, C., Rosenthal, A.R., Lightman, S.L.: Behçet's Disease: Activated T Lymphocytes in Retinal Perivasculitis. *Br.J.Ophthalmol.* 76:499-501, 1992.
16. Cheeseman, K.H., Slater, T.F.: An Introduction to Free Radical Biochemistry. *Br.Med.Bull.* 49(3):481-493, 1993.

17. Conn, D.L., Hunder, G.G., O'Duffy, J.D.: Vasculitic Syndromes. Textbook of Rheumatology, (Eds) Kelley, W.N., Harris, E.D., Ruddy, S., Sledge, C.B., 4 th. Edition, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, W.B. Saunders Company. 1993, 2:1077-1102.
18. Davies, U.M., Palmer, R.G., Denman, A.M.: Treatment with Acyclovir Does Not Affect Orogenital Ulcers in Behçet's Syndrome.: A Randomized Double-Blind Trial. Br.J.Rheumatol. 27:300-302, 1988.
19. De Merieux, P., Spitter, L.E., Paulus, H.E.: Treatment of Behçet's Syndrome with Levamisole. Arthritis Rheum. 24(1):64-70, 1981.
20. Delilbaşı, E., Turan, B., Yücel, E., Şaşmaz, R., Işimer, A., Sayal, A.: Selenium and Behçet's Disease. Biol.Trace Elem.Res. 28:21-28, 1991.
21. Dilşen, N., Koniçe, M., Aral, O., Erbençi, T., Uysal, V., Koçak, N., Özdoğan, E.: Behçet's Disease Associated with Amyloidosis in Turkey and in the World. Ann.Rheum.Dis. 47:157-163, 1988.
22. Dilşen, N., Koniçe, M., Aral, O., Öcal, L., İnanç, M., Gül, A.: Comparative Study of the Skin Pathergy Test with Blunt and Sharp Needles in Behçet's Disease: Confirmed Specificity but Decreased Sensivity with Sharp Needles. Ann.Rheum.Dis. 52:823-825, 1993.
23. Durand, J.M., Kaplanski, G., Telle, H., Soubeyrand, J., Paulo, F.: Beneficial Effects of Interferon- α 2b in Behçet's Disease. Arthritis Rheum. 36(7):1025-1026, 1993.
24. Dvorak, H.F., Galli, S.J., Dvorak, A.M.: Cellular and Vascular Manifestations of Cell-Mediated Immunity. Hum.Pathol. 17:122-125, 1986.

25. Efthimiou, J., Addison, I.E., Johnson, B.V.: In vivo Leucocyte Migration in Behçet's Syndrome. *Ann.Rheum.Dis.* 48:206-210, 1989.
26. Emerit, J., Jeny, C., Emerit, I., Le Hoang, P., Caen, O.L., Pelletier, S., Mollet, M., Congy, F.: Preliminary Study of the Therapeutic Effect of Superoxide Dismutase in 7 Cases of Behçet's Disease. *C.R.Acad.Sci.III.* 302(7)(Eng.Abstr.):243-246, 1986.
27. Erden, M.: Serbest Radikaller. *T.Klin.Tıp Bilimleri.* 12:201-207, 1992.
28. Farber, C.M., Kanganis, D.N., Liebes, L.F., Silver, R.: Antioxidant Enzymes in Lymphocytes from Normal Subjects and Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia: Increased Glutathione Peroxidase Activity in CLL Lymphocytes. *Br.J.Haematol.* 72:32-35, 1989.
29. Freeman, B.A., Crapo, J.D.: Biology of Disease. Free Radicals and Tissue Injury. *Lab.Invest.* 47:417-426, 1982.
30. Fresko, I., Yazıcı, H., Bayramiçli, M., Yurdakul, S., Mat, C.: Effect of Surgical Cleaning of the Skin on the Pathergy Phenomenon in Behçet's Syndrome. *Ann.Rheum.Dis.* 52:619-620, 1993.
31. Fujii, S.: The Role of Glutathione Peroxidase in the Antioxidant System of Erythrocytes. *Br.J.Haematol.* 68:263-271, 1988.
32. Gamble, C.N., Wiesner, K.B., Shapiro, R.F., Boyer, W.I.: The Immune Complex Pathogenesis of Glomerulonephritis and Pulmonary Vasculitis in Behçet's Disease. *Am.J.Med.* 66:1031, 1979.
33. Gürbüz, A.K., Dağistan, N., Yalçın, A., Beyan, C.: Behçet Hastalığında Trombosit Agregasyon Özellikleri. *GATA Bülteni.* 35:899-906, 1993.

34. Gürler, A.: Behçet Hastalığı. Temel Tedavi. (Derleyenler) Koloğlu, S., Gedikoğlu, G., Sonel, A., Güvener, A., Çağlar, S., Onul, B., Paykoç, Z., Gürgüç, A., Akkaynak, S., Tat, L., Ankara, Fidan Kitabevi, 1983, 812-813.
35. Halliwell, B.: Reactive Oxygen Species in Living Systems: Source, Biochemistry and Role in Human Disease. *Am.J.Med.* 91(Suppl.3C):14S-22S, 1991
36. Halliwell, B., Borish, E.T., Pryor, W.A., Ames, B.N., Saul, R.L., McCord, J.M., Harman, D.: Oxygen Radicals and Human Disease. *Ann.Intern.Med.* 107:526-545, 1987.
37. Hamzaoui, K., Ayed, K.H., Hamza, M., Tourarine, J.L.: Natural Killer Cells in Behçet's Disease. *Clin.Exp.Immunol.* 71:126-131, 1988.
38. Hayasaka, S., Noda, S., Setogawa, T.: Increased D-Arabinitol/Creatinine Ratio in Sera of Patients with Behçet's Disease during an Active Phase. *Br.J.Ophthalmol.* 77:39-40, 1993.
39. Honma, T., Bang, D., Saito, T., Nakagawa, S., Ueki, H., Lee, S.: Ultrastructure of Lymphocyte-Mediated Fat-Cell Lysis in Erythema Nodosum-Like Lesions of Behçet's Syndrome. *Arch.Dermatol.* 123:1650-1654, 1987.
40. International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for Diagnosis of Behçet's Disease. *Lancet.* 335:1078-1080, 1990.
41. James, D.G.: Behçet's Disease. *Dermatology in General Medicine*, (Eds) Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z., Wolff, K., Freedberg, I.M., Austen, K.F., Third Edition, New York, St. Louis, San Francisco, Auckland, Bogota, Hamburg, Johannesburg, Lisbon, London, Madrid, Mexico, Milan, Montreal, New Delhi, Panama, Paris, San Juan, McGraw-Hill Book Company. 1987, 2:1239-1244.

42. James, D.G.: Silk Route Disease (Behçet's Disease). *West.J.Med.* 148:433-437, 1988.
43. James, D.G.: Behçet's Disease. *BJCP.* 44(9):364-368, 1990.
44. Jiang, X., Chen, F.: The Effect of Lipid Peroxides and Superoxide Dismutase on Systemic Lupus Erythematosus: A Preliminary Study. *Clin.Immunol.Immunopathol.* 63(1) (Eng.Abstr.): 39-44, 1992.
45. Jorizzo, J.L., Schmalstieg, F.C., Solomon, A.R., Cavallo, T., Taylor III, R.S., Rudloff, H.B., Schmalstieg, E.J., Daniels, J.C.: Thalidomide Effects in Behçet's Syndrome and Pustular Vasculitis. *Arch.Intern.Med.* 146:878-881, 1986.
46. Kalra, J., Mantha, S.V., Prasad, K.: Oxygen-Free Radicals: Key Factors in Clinical Diseases. *Lab.Medica.International.* 16-21, Mar-Apr., 1994.
47. Kaneoka, H., Kariyone, A., Furukawa, H., Takeno, M., Hiquchi, M., Takiuchi, M., Mizushima, Y., Sakane, T.: Hyperfunction of Peripheral Blood Neutrophils from Patients with Behçet's Disease and from HLA-B51 Transgenic Mice. *Arthritis Rheum.* 36(Suppl.9):S91, 1993.
48. Kansu, E., Şahin, G., Şahin, F., Sivri, B., Sayek, I., Batman, F.: Impaired Prostacyclin Synthesis by Vessel Wall in Behçet's Disease. *Lancet ii.*: 1154, 1986
49. Karmochkine, M., Boffa, M.C., Wechsler, B., Piette, J.C., Godeau, P.: Absence of Antiphospholipid Antibodies in Behçet's Disease. *Ann.Rheum.Dis.* 52:623, 1993.
50. Kocaman, A.L.: Behçet Hastalığında Fibrinolitik Aktivitenin Öglobulin Erime Zamanı ile Değerlendirilmesi. *GATA İç Hastalıkları Bilim Dalı Uzmanlık Tezi.* Ankara, 1986.

51. Koç, B.: Behçet Hastalarında Antifosfolipid Antikor Düzeyleri. GATA İç Hastalıkları Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 1993.
52. Lakhanpal, S., Tani, K., Lie, J.T., Katoh, K., Ishigatsubo, Y., Ohokubo, T.: Pathologic Features of Behçet's Syndrome: A Review of Japanese Autopsy Registry Data. *Hum.Pathol.* 16:790-795, 1985.
53. Matsumoto, T., Uekusa, T., Fukuda, Y.: Vasculo-Behçet's Disease: A Pathologic Study of Eight Cases. *Hum.Pathol.* 22(1):45-51, 1991.
54. McCord, J.M., Fridovich, I.: Superoxide Dismutase: An Enzymatic Function for Erythrocyte Hemoglobin (Hemoglobin). *J.Biol.Chem.* 244:6049-6055, 1969.
55. McCord, J.M., Fridovich, I.: The Biology and Pathology of Oxygen Radicals. *Ann.Intern.Med.* 89:122-127, 1978.
56. Michelson, J.B., Friedlaender, M.H.: Behçet's Disease. *Int.Ophthalmol.Clin.* 30(4):271-278, 1990.
57. Minta, J.O., Williams, M.D.: Interactions of Antirheumatic Drugs with the Superoxide Generation System of Activated Human Polymorphonuclear Leukocytes. *J.Rheumatol.* 13(3):498-504, 1986.
58. Miyachi, Y., Taniguchi, S., Ozaki, M., Horio, T.: Colchicine in the Treatment of the Cutaneous Manifestations of Behçet's Disease. *Br.J.Dermatol.* 104:67-69, 1981.
59. Mizuki, N., Inoko, H., Ando, H., Nakamura, S., Kashiwase, K., Akaza, T., Fujino, Y., Masuda, K., Takiguchi, M., Ohno, S.: Behçet's Disease Associated with One of the HLA-B51 Subantigens, HLA-B5101. *Am.J.Ophthalmol.* 116:406-409, 1993.

60. Mizushima, Y., Matsumura, N., Mori, M., Shimizu, T., Fukushima, B., Mimura, Y., Saito, K., Sugiura, S.: Colchicine in Behçet's Disease. *Lancet* ii.1037, 1977.
61. Mizushima, Y.: Recent Research into Behçet's Disease in Japan. *Int.J.Tissue React.* 10(2):59-65, 1988.
62. Mizushima, Y., Hoshi, K., Yanagawa, A., Takano, K.: Topical Application of Superoxide Dismutase Cream. *Drugs Exp.Clin.Res.* 17(2):127-131, 1991.
63. Moore, S.B., O'Duffy, J.D.: Lack of Association between Behçet's Disease and Major Histocompatibility Complex Class II Antigens in an Ethnically Diverse North American Caucasoid Patient Group. *J.Rheumatol.* 13:771- 773, 1986.
64. Moutsopoulos, H.M.: Behçet's Syndrome. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, (Eds) Wilson, J.D., Braunwald, E., Isselbacher, K.J., Petersdorf, R.G., Martin, J.B., Fauci, A.S., Root, R.K., 12 th Edition, New York, St. Louis, San Francisco, Colorado, Auckland, Bogota, Caracas, Hamburg, Lisbon, London, Madrid, Mexico, Milan, Montreal, McGraw-Hill Inc. 1991, 2:1455-1456.
65. Namba, K., Ueno, T., Okita, M.: Behçet's Disease and Streptococcal Infection. *Jpn.J.Ophthalmol.* 30:385-401, 1986.
66. Niwa, Y., Somiya, K., Michelson, A.M., Puget, K.: Effect of Liposomal-Encapsulated Superoxide Dismutase on Active Oxygen-Related Human Disorders. *Free Radic.Res.Commun.* 1(2) (Eng.Abstr.):137-153, 1985.
67. Niwa, Y.: Lipid Peroxides and Superoxide Dismutase (SOD) Induction in Skin Inflammatory Diseases and Treatment with SOD Preparations. *Dermatologica.* 179(Suppl.1):101-106, 1989.

68. Niwa, Y., Kanoh, T., Sakane, T., Soh, H., Kawai, S., Miyachi, Y.: The Ratio of Lipid Peroxides to Superoxide Dismutase Activity in the Skin Lesions of Patients with Severe Skin Diseases: An Accurate Prognostic Indicator. *Life Sci.* 40(10):921-927, 1987.
69. Niwa, Y., Miyake, S., Sakane, T., Shingu, M., Yokoyama, M.: Autooxidative Damage in Behçet's Disease-Endothelial Cell Damage Following the Elevated Oxygen Radicals Generated by Stimulated Neutrophils. *Clin.Exp.Immunol.* 49:247-255, 1982.
70. O'Duffy, J.D.: Behçet's Syndrome. *N.Eng.J.Med.* 322(5):326-327, 1990.
71. O'Duffy, J.D. : Vasculitis in Behçet's Disease. *Rheum.Dis.Clin.N. Am.* 16(2):423-431, 1990.
72. Özarmağan, G., Saylan, T., Azizlerli, G., Övül, C., Aksungur, V.L.: Re-evaluation of the Pathergy Test in Behçet's Disease. *Acta.Derm.Venereol. (Stockh)* 71:75-76, 1991.
73. Parnham, M.J., Graf, E.: Seleno-Organic Compounds and the Therapy of Hydroperoxide-Linked Pathological Conditions. *Biochem.Pharmacol.* 36(19):3095-3102, 1987.
74. Picot, I.C., Trivier, J.M., Nicole, A., Sinet, P.M., Thevenin, M.: Age-Related Modifications of Copper-Zinc Superoxide Dismutase and Glutathione-Related Enzyme Activities in Human Erythrocytes. *Clin.Chem.* 38(1):66-70, 1992.
75. Pleban, P.A., Munyani, A., Beachum, J.: Determination of Selenium Concentration and Glutathione Peroxidase Activity in Plasma and Erythrocytes. *Clin.Chem.* 2:311-316, 1982.
76. Powell, R.J., Dunstan, S.: Immunopathology of Behçet's Disease. *Postgrad.Med.J.* 67:503-505, 1991.

77. Pronai, L., Ichikawa, Y., Nakazawa, H., Arimori, S.: Enhanced Superoxide Generation and the Decreased Superoxide Scavenging Activity of Peripheral Blood Leukocytes in Behçet's Disease-Effects of Colchicine. *Clin.Exp.Rheumatol.* 9:227-233, 1991.
78. Pronai, L., Ichikawa, Y., Nakazawa, H., Arimori, S.: Superoxide Scavenging Activity of Leukocytes in Rheumatoid Arthritis and Behçet's Disease. *Tokai.J.Exp.Clin.Med.* 15(2-3)(Eng.Abstr.):93-97, 1990.
79. Rangan, U., Bulkley, G.B.: Prospects for Treatment of Free Radical-Mediated Tissue Injury. *Br.Med.Bull.* 49(3):700-718, 1993.
80. Robbins, L.S., Cotran, R.S., Kumar, V.: Cell Injury and Adaptation & Inflammation and Repair. Pocket Companion to Robbins Pathologic Basis of Disease, An HBJ International Edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company. 1991, 1-30.
81. Saga, T., Matsuda, H., Aso, S.: Microtubules in Neutrophils of Patients with Behçet's Disease-Immunofluorescence Microscopic Study. *Jpn.J.Ophthalmol.* 31:315-323, 1987.
82. Scott, M.D., Eaton, J.W., Kuypers, F.A., Chiu, D., Lubin, B.H.: Enhancement of Erythrocyte Superoxide Dismutase Activity: Effects on Cellular Oxidant Defense. *Blood.* 74(7):2542-2549, 1989.
83. Sies, H.: Oxidative Stress : From Basic Research to Clinical Application. *Am.J.Med.* 91(Suppl.3C):31S-38S, 1991.
84. Snyderman, R.: Behçet's Disease. Cecil Text Book of Medicine, (Eds) Wyngaarden, J.B., Smith, L.H., 18 th Edition, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, W.B. Saunders Company. 1988, 2:2048-2049.

85. Snyderman, R.: Behçet's Disease-Provocative Clues. *West.J.Med.* 148:438-439, 1988.
86. Sun, Y., Oberley, L.W., Li, Y.: A Simple Method for Clinical Assay of Superoxide Dismutase. *Clin.Chem.* 34(3):497-500, 1988.
87. Suzuki, N., Sakane, T., Ueda, Y., Tsunematsu, T.: Abnormal B Cell Function in Patients with Behçet's Disease. *Arthritis Rheum.* 29(2):212-219, 1986.
88. Sümbüloğlu, K., Sümbüloğlu, V.: *Bioistatistik, Yenilenmiş 4. Baskı*, Ankara, Özdemir Yayıncılık, 1993.
89. Şimşek, H., Dündar, S., Telatar, H.: Treatment of Behçet's Disease with Indomethacin. *Int.J.Dermatol.* 30(1):54-57, 1991.
90. Tarp, U., Pedersen, K.S., Hansen, J.C., Thorling, E.B.: Glutathione Redox Cycle Enzymes and Selenium in Severe Rheumatoid Arthritis: Lack of Antioxidative Response to Selenium Supplementation in Polymorphonuclear Leucocytes. *Ann.Rheum.Dis.* 51:1044-1049, 1992.
91. Tervaert, J.W.C., Kallenberg, C.: Neurologic Manifestations of Systemic Vasculitides. *Rheum.Dis.Clin.North Am.*, (Ed) Elkon, K.B. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, W.B. Saunders Company, 19(4):913-940, 1993.
92. Wechsler, B., Piette, J.C.: Behçet's Disease. *BMJ.* 304:1199-1200, 1992.
93. Winterbourn, C.C., Hawkins, R.E., Brian, M., Carrel, R.W.: The Estimation of Red Cell Superoxide Dismutase Activity. *J.Lab.Clin.Med.* 85(2):337-341, 1975.
94. Wolf, R.E., Fudenberg, H.H., Welch, T.M., Spitler, L.E., Ziff, M.: Treatment of Behçet's Syndrome with Transfer Factor. *JAMA* 238:869-871, 1977.

95. Yamada, M., Shichi, H., Yuasa, T., Tanouchi, Y., Mimura, Y.: Superoxide in Ocular Inflammation: Human and Experimental Uveitis. *J.Free Radic.Biol.Med.* 2(2)(Eng.Abstr.):111-117, 1986.
96. Yazıcı, H., Pazarlı, H., Barnes, C.G., Tüzün, Y., Özyazgan, Y., Silman, A.: A Controlled Triad of Azathioprine in Behçet's Syndrome. *N.Engl.J.Med.* 322(5):281-285, 1990.
97. Yazıcı, H., Yurdakul, S., Tüzün, Y., Özyazgan, Y., Mat, C., Hamurduyan, V.: Behçet Hastalığı. *Bilim ve Teknik.* 317:24-29, 1994.
98. Yazıcı, H., Tüzün, Y., Pazarlı, H., Yurdakul, S., Özyazgan, Y., Özdoğan, H., Serdaroğlu, S., Ersanlı, M., Ülkü, B.Y., Müftüoğlu, A.Ü.: Influence of Age of Onset and Patients Sex on the Prevalence and Severity of Manifestations of Behçet's Syndrome. *Ann.Rheum.Dis.* 43:783-789, 1984.
99. Youssef, A.A.R., Baron, D.N.: Leucocyte Superoxide Dismutase in Rheumatoid Arthritis. *Ann.Rheum.Dis.* 42:558-562, 1983.
100. Yurdakul, S., Günaydın, İ., Tüzün, Y., Tankurt, N., Pazarlı, H., Özyazgan, Y., Yazıcı, H.: The Prevalance of Behçet's Syndrome in a Rural Area in Northern Turkey. *J.Rheumatol.* 15:820-822, 1988.
101. Zelenski, J.D., Capraro, J.A., Holden, D., Calabrese, L.H.: Central Nervous System Vasculitis in Behçet's Syndrome: Angiographic Improvement after Therapy with Cytotoxic Agents. *Arthritis Rheum.* 32(2):217-220, 1989.
102. Zoubolis, Ch.C., Büttner, P., Tebbe, B., Orfanos, C.E.: Anticardiolipin Antibodies in Adamantiades-Behçet's Disease. *Br.J.Dermatol.* 128:281-284, 1993.

T.C. YÜSEKÖĞRETİM KÜLTÜR
BÖLGE MÜDÜRLÜĞÜ
DOKÜMANTASYON BİRİMİ