

# Behçet Hastalığında Toplam Antioksidan Kapasite, Toplam Oksidan Durum ve Dehidroepiandrosteron Sülfat Düzeyleri

## Total Antioxidant Capacity, Total Oxidant Status and Dehydroepiandrosterone Sulphate Levels in Behçet's Disease

Ramazan YAĞCI<sup>1</sup>, Hüseyin ÖZYURT<sup>2</sup>, Ali AKBAŞ<sup>3</sup>, Bahri AYDIN<sup>4</sup>, Ekin ÖZLÜK<sup>5</sup>,  
Meral EKŞİOĞLU<sup>6</sup>, Yüksel TOTAN<sup>7</sup>

Klinik Çalışma

Original Article

### ÖZ

**Amaç:** Behçet hastalığında serum toplam antioksidan kapasite (TAK), toplam oksidan durum (TOD) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeylerinin değerlendirilmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Kırkbeş Behçet hastası ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 32 sağlıklı bireyden serum örnekleri alındı. TAK ve TOD düzeyleri spektrofotometre ile ölçülürken, DHEA-S düzeyi otoanalizör ile ölçüldü.

**Bulgular:** Behçet grubunda serum TAK, TOD ve DHEA-S düzeyleri sırasıyla  $1.69 \pm 0.53$  mmol/L,  $23.70 \pm 20.12$   $\mu$ mol/L ve  $208.77 \pm 98.71$   $\mu$ g/dl iken kontrol grubunda bu düzeyler sırasıyla  $2.79 \pm 0.39$  mmol/L,  $14.55 \pm 7.90$   $\mu$ mol/L ve  $237.08 \pm 147.39$   $\mu$ g/dl idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Behçet grubunda serum TAK seviyeleri anlamlı olarak düşükken ( $p < 0.05$ ), serum TOD seviyeleri anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0.05$ ). Serum DHEA-S düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Artmış TOD seviyeleri ve azalmış TAK seviyelerinin gösterdiği artmış oksidatif stres, Behçet hastalığının patogenezinde rol oynuyor olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Behçet hastalığı, oksidatif stres.

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate serum levels of total antioxidant capacity, total oxidant status, and dehydroepiandrosterone sulphate in Behçet's Disease.

**Materials and Methods:** Serum samples were taken from 43 patients with Behçet's disease and 41 age- and sex-matched healthy subjects. The levels of TAC and TOS were measured by spectrophotometry and the level of DHEA-S was measured by autoanalyzer.

**Results:** Serum TAC, TOS, and DHEA-S levels were  $1.69 \pm 0.53$  mmol/L,  $23.70 \pm 20.12$   $\mu$ mol/L, and  $208.77 \pm 98.71$   $\mu$ g/dl in the Behçet group, respectively. In the control group, these levels were  $2.79 \pm 0.39$  mmol/L,  $14.55 \pm 7.90$   $\mu$ mol/L, and  $237.08 \pm 147.39$   $\mu$ g/dl, respectively. The serum TAC levels were significantly lower ( $p < 0.05$ ) and the serum TOS levels were significantly higher ( $p < 0.05$ ) in the Behçet group compared with the control group. There were no significant differences in DHEA-S levels between the groups ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Increased TOD levels and decreased TAC levels indicate increased oxidative stress, which may play a role in the pathogenesis of Behçet's disease.

**Key Words:** Behçet's disease, oxidative stress.

Ret-Vit 2007;15:263-266

Geliş Tarihi : 29/08/2007

Kabul Tarihi : 01/10/2007

Received : August 29, 2007

Accepted: October 01, 2007

- 1- Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Yrd. Doç. Dr.
- 2- Gazi Osman Paşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya A.D., Tokat, Yrd. Doç. Dr.
- 3- Gazi Osman Paşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya A.D., Tokat, Asist. Dr.
- 4- Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Uzm. Öğ. Dr.
- 5- Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara, Asist. Dr.
- 6- Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara, Doç. Dr.
- 7- Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Doç. Dr.

- 1- M.D. Assistant Professor, Fatih University School of Medicine, Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY  
YAĞCI R., ramazanyagci@yahoo.com
- 2- M.D. Assistant Professor, Gaziosmanpaşa University School of Medicine, Department of Ophthalmology Tokat/TURKEY  
ÖZYURT H.,
- 3- M.D. Assistant, Gaziosmanpaşa University School of Medicine, Department of Ophthalmology Tokat/TURKEY  
AKBAŞ A.,
- 4- M.D. Assistant Professor, Fatih University School of Medicine, Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY  
AYDIN B., baydunus@yahoo.com
- 5- M.D. Assistant, Ankara Research and Training Hospital, Dermatology Clinic Ankara/TURKEY  
ÖZLÜK E.,
- 6- M.D. Associate Professor, Ankara Research and Training Hospital, Dermatology Clinic Ankara/TURKEY  
EKŞİOĞLU M.,
- 7- M.D. Associate Professor, Fatih University School of Medicine, Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY  
TOTAN Y.,

**Correspondence:** M.D. Assistant Professor Ramazan YAĞCI  
Fakülteler Mahallesi Keskin Sokak No: 9/3 Cebeci, Ankara/TURKEY

## GİRİŞ

Behçet hastalığı ilk kez 1937'de, bir Türk dermatolog olan Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış, tekrarlayan oral aft, genital ülserasyon ve hipopiyonlu iridosiklitte karakterize multisistemik bir hastalıktır.<sup>1</sup> Temel patolojisi vaskülit olan hastalık, yineleyen ataklarla kronik bir seyir izlemektedir. Hastalığın etiolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, infeksiyöz ajanlar (Herpes simpleks virus tip 1 ve bazı Streptokok suşları), damar endotel patolojileri, immünolojik ve çevresel faktörler, hormonlar ve pıhtılaşma bozuklukları gibi birçok neden suçlanmıştır. Hastalık için kesin tanı koydurucu laboratuvar ve histopatolojik bulgular olmadığından tanı klinik bulgulara dayanmaktadır. Bu amaçla kullanılan değişik tanı kriterlerinin ortak özelliği, hastalığın tanısının deri ve mukoza bulguları ve özellikle de oral ve genital ülserler, deri belirtileri ve paterji testi pozitifliğinin üzerine kurgulanmasıdır.<sup>2</sup>

Behçet hastalığı, en sık tarihi İpek Yolu coğrafyası boyunca yerleşim gösteren Akdeniz ve Doğu Asya kökenli etnik grupları etkiler ve genellikle 20-35 yaş arasında başlar. Türk ve İran olgularında hafif erkek üstünlüğü göze çarparken, Japon ve Kore Behçet olgu gruplarında oran hafifçe kadınlar lehine yükselir. Çocukluk çağına nadir görülür. Hastalığın, genç erkek olgularda daha ağır seyrettiği bilinmektedir. En yüksek hastalık insidansının ülkemizde olduğu da bilinmektedir.<sup>3</sup>

Multisistemik bir hastalık olması nedeniyle, birçok sistem, organ, doku ve hücre bu hastalıktan etkilenmektedir. Bu etkinin nedeninin hastalıkta aşırı serbest radikal üretimi sonucu artan oksidatif stres olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur.<sup>4, 5</sup> Behçet hastalığında görülen doku harabiyeti, nötrofil lizozomal enzimlerin ekstrazellüler ortama salınmasına ve stimüle nötrofiller tarafından aşırı serbest radikal üretimine bağlanmaktadır.<sup>6</sup> Vücutta, serbest radikal üretimi ile serbest oksijen radikallerindeki artışı baskılayan antioksidan savunma sistemi arasında bir denge mevcuttur. Oksidatif hasar, bu dengenin bozulduğu durumda ortaya çıkar.<sup>5</sup> Literatürde Behçet hastalığı ile oksidatif stres hastalığı arasındaki ilişkiyi gösteren farklı parametrelerin çalışıldığı yayınlar mevcuttur.<sup>6-9</sup>

Bu çalışmadaki amacımız Behçet hastalığında oksidan/antioksidan durumun göstergeleri olan toplam antioksidan kapasite (TAK), toplam oksidan durum (TOD) ile oksidatif stresle ilişkisi gösterilmiş dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S)<sup>10, 11</sup> düzeylerinin araştırılması ve hastalık ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çok merkezli, vaka-kontrol tipinde bir çalışma gerçekleştirildi. Çalışmaya Uluslararası Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri ile Behçet tanısı konulan 45 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu, herhangi bir sistemik patolojisi bulunmayan 32 olgu kontrol grubu olarak dahil

edildi. Kan örnekleri tüm hastalardan sabah aç karnına alındı. Alınan kan örnekleri santrifüj aletinde ortalama 5000 rpm'de 5 dakika çevrilerek serumlar ayrıldı. Serumlar -80°C'de depolandı.

### TAK Ölçümü

Serum TAK düzeyi Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem ile ölçüldü.<sup>12, 13</sup> Fe<sup>2+</sup> dianisidine kompleksihidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir.

### TOD Ölçümü

Serum TOD düzeyi Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem ile ölçüldü.<sup>14</sup> Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xylenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir.

### DHEA-S Ölçümü

Serum dehidroepiandrosteron sülfat düzeyi Roche E170 otoanalizörü ile ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH D68298 Mannheim for USA: US Distributor: Roche Diagnostics, Indianapolis, IN).

İstatistiksel analizler SPSS 11.5 (SPSS for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki farklılıklar student t testi ile incelendi. İstatistiksel anlamlı farklılık için sınır değer 0.05 olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 45 hastanın 33'ü (%73.3) kadın, 12'si (%26.7) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 34.5±8.7 iken, kontrol grubunun 25'i (%78.1) kadın, 7'si (%21.9) erkek ve yaş ortalaması 36±8.3 idi.

Behçet grubunda serum TAK, TOD ve DHEA-S düzeyleri sırasıyla 1.69±0.53 mmol/L, 23.70±20.12 µmol/L ve 208.77±98.71 µg/dl iken kontrol grubunda bu düzeyler sırasıyla 2.79±0.39 mmol/L, 14.55±7.90 µmol/L ve 237.08±147.39 µg/dl olarak belirlendi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak incelendiğinde Behçet grubunda TAK' nin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu (p<0.05), buna karşılık TOD'un kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu (p<0.05) bulundu. DHEA-S düzeyleri açısından ise iki grup arasında anlamlı farka rastlanmadı (p>0.05) (Tablo).

**Tablo:** Gruplarda TAK, TOD ve DHEA-S değerleri.

	Behçet (n=45)	Kontrol (n=32)
TAK (mmol/L)	1.69±0.53*	2.79±0.39
TOD (μmol/L)	23.70±20.12*	14.55±7.90
DHEA-S (μg/dl)	208.77±98.71	237.08±147.39

\*: p&lt;0.05

TAK: Toplam Antioksidan Kapasite, TOD: Toplam Oksidan Durum, DHEA-S: Dehidroepiandrosteron Sülfat.

## TARTIŞMA

Hüresel düzeyde ciddi miktarda üretilen serbest oksijen radikallerinin yol açtığı toksik etkiler vücuttaki antioksidan savunma sistemiyle yok edilmeye çalışılır. Antioksidan savunmanın yetersiz kaldığı durumlarda ortaya çıkan oksidatif stres, yaşlanma ve birçok hastalığın oluşum sürecinde önemli rol oynar.<sup>15</sup> Oksijenin kısmi indirgenmesiyle oluşan singlet oksijen, süperoksit radikali, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi aktive olmuş oksijen türleri oldukça reaktiftir ve organlarda toksik etkilere yol açar.<sup>16</sup> Serbest oksijen radikalleri, (i) hücre membranı proteinlerini yıkarak hücreleri öldürür; (ii) membran lipid ve proteinlerini yok ederek hücre membranını sertleştirip hücre fonksiyonunu engeller; (iii) çekirdek membranını yararak çekirdekdeki genetik materyale etki edip DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık hale getirir; (iv) immün sistemdeki hücreleri yok ederek immün sistemi bozar. Sonuçta, oksidatif stres DNA mutasyonları, hücre ölümleri ve hastalıkları gibi hasarlara neden olur. Moleküler, hüresel ve doku düzeyindeki oksidatif hasarın en aza inebilmesi için oksidanlar ve antioksidanlar arasında bir denge sağlanmalıdır.<sup>15</sup>

Behçet hastalığında artmış serbest oksijen radikali üretimi ve oksidatif stres sonucunda antioksidanların azaldığı bildirilmiştir.<sup>6-9</sup> Oksidan/antioksidan dengesinin bozulması Behçet hastalığındaki doku hasarından sorumlu tutulmuştur.<sup>17</sup> Kan serbest radikallerin zararlı etkilerini engelleyen birçok antioksidan molekül içermektedir. Vitamin C ve E, albümin, bilirubin, ürik asit gibi antioksidan moleküller ve süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler hücreleri oksidan ajanların zararlı etkilerinden korumaktadır.<sup>18</sup> Bu antioksidanların serum konsantrasyonları tek tek ölçülebilir ancak bu zaman alıcı ve pahalı olup daha komplike teknikler gerektirmektedir.<sup>12,13</sup> TAK ise, son zamanlarda geliştirilen bir ölçüm yöntemi olup, serumdaki enzimatik olan ve olmayan tüm antioksidanların durumunu yansıtabilmektedir.<sup>12,13</sup> Bu yöntem ile özellikle lipid, protein, DNA gibi biyomoleküllerin oksidatif hasarına yol açan serbest radikal reaksiyonlarına karşı olan TAK ölçülmektedir.<sup>18</sup> Daha önce yapılmış olan çalışmalarda Behçet hastalarında toplam antioksidan durum sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.<sup>8,19</sup> Bizde çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hasta grubundaki TAK düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulduk. Bu sonuç, Behçet hastalığında

antoksidan savunma sisteminin yetersiz ya da bozulmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Serum ya da plazmadaki oksidan moleküllerin konsantrasyonlarını ayrı ayrı ölçebilmek mümkündür. Ancak oksidan etkileri birbiri üzerine eklenebilir olan bu moleküllerin tek tek ölçülmesi pratik değildir. Bu düşünceden yola çıkılarak tüm oksidanların durumunu yansıtabilecek bir yöntem olan TOD ölçümü geliştirilmiştir.<sup>14</sup> Işık ve ark. yaptıkları bir çalışmada Behçet hastalarındaki toplam oksidan durumu ölçmek için serumda toplam peroksitleri (TP) ölçmüşler ve TP'yi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.<sup>18</sup> Bizim çalışmamızda da, Behçet grubundaki TOD düzeyi sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksekti. Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve DHEA-S, yetişkinlerde adrenal korteks tarafından en yüksek konsantrasyonda sentezlenen iki steroid hormondur. Bucolo ve ark. in vitro ortamda DHEA-S uygulamasıyla retina pigment epitel hücrelerine olan oksidatif hasarın azaltılabildiğini göstermişlerdir.<sup>10</sup> Çelebi ve ark. ratlarda oksidatif hasar oluşturarak yaptıkları bir çalışmada DHEA uygulamasının oksidatif hasar sonucu oluşan ve lipid peroksidasyonunun göstergesi olan malondialdehid düzeyini azaltırken antioksidan enzim, süperoksit dismutaz aktivitesinde artmaya yol açtığını bulmuşlardır.<sup>21</sup> Yine ülkemizden yapılan bir çalışmada da, oksidatif stresle ilişkisi gösterilmiş bir hastalık yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda DHEA-S düzeyleri sağlıklı kişilere göre düşük bulunmuştur.<sup>22</sup> Bizim çalışmamızda ise DHEA-S düzeyleri açısından Behçet ve kontrol grupları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı olabilecek bir fark saptanmadı.

Sonuç olarak elde ettiğimiz bulguların ışığında Behçet hastalığında oksidan/antioksidan dengenin oksidanlar lehine bozulmuş olduğu ve artmış oksidatif stresin hastalığın patogenezinde rol oynuyor olabileceği söylenebilir.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Behçet H: Über rezidivierende, apththöse, durch ein virus verursachte geschwüre am munt, am auge und an den genitalien. Dermatol Wochenschr 1937;105:1152-1157.
2. Alpsoy E: Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. Türkderm Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi 2003;37:92-99.
3. Özbalkan Z, Bilgen Apraş S: Behçet hastalığı. Hacettepe Tıp Dergisi 2006;37:14-20.
4. Yapışlar H, Aydoğan S, Borlu M, et al: Decreased nitric oxide and increased platelet aggregation levels in patients with Behçet's disease. Thromb Res 2007;119:461-465.
5. Yapışlar H, Aydoğan S, Aşçıoğlu Ö: Behçet hastalığında artan oksidatif stresin eritrosit deformabilitesi üzerine olan etkisi. Erciyes Tıp dergisi 2006;28:197-204.
6. Kose K, Yazici C, Cambay N, et al: Lipid peroxidation and erythrocyte antioxidant enzymes in patients with Behçet's disease. Tohoku J Exp Med 2002;197:9-16.
7. Orem A, Efe H, Deger O, et al: Relationship between lipid peroxidation and disease activity in patients with Behçet's disease. J Dermatol Sci 1997;16:11-16.
8. Orem A, Yandi YE, Vanizor B, et al: The evaluation of autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein (LDL), susceptibility of LDL to oxidation, serum lipids and lipid hydrope-

- roxide levels, total antioxidant status, antioxidant enzyme activities, and endothelial dysfunction in patients with Behçet's disease. *Clin Biochem* 2002;35:217-224.
9. Saglam K, Serce AF, Yilmaz MI, et al: Trace elements and antioxidant enzymes in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2002;22:93-96.
  10. Bucolo C, Drago F, Lin LR, et al: Neuroactive steroids protect retinal pigment epithelium against oxidative stress. *Neuroreport* 2005;16:1203-1207.
  11. Bastianetto S, Ramassamy C, Poirier J, et al: Dehydroepiandrosterone (DHEA) protects hippocampal cells from oxidative stress-induced damage. *Brain Res Mol Brain Res* 1999;66:35-41.
  12. Erel O: A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37:277-285.
  13. Erel O: A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004;37:112-119.
  14. Erel O: A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103-1111.
  15. Demircan G, Dıraman E, Demircan S: Kalp hastalıklarında oksidatif stresin rolü. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2005;33:488-492.
  16. Singal PK, Khaper N, Palace V, et al: The role of oxidative stress in the genesis of heart disease. *Cardiovasc Res* 1998;40:426-432.
  17. Dogan P, Tanrikulu G, Soyuer U, et al: Oxidative enzymes of polymorphonuclear leucocytes and plasma fibrinogen, ceruloplasmin, and copper levels in Behçet's disease. *Clin Biochem* 1994;27:413-418.
  18. Işık A, Koca S: Behçet hastalığında total antioksidan cevap ve oksidatif stres. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2006;20:415-421.
  19. Buldanlıoğlu S, Turkmen S, Ayabakan HB, et al: Nitric oxide, lipid peroxidation and antioxidant defence system in patients with active or inactive Behçet's disease. *Br J Dermatol* 2005;153:526-530.
  20. Sandıkci R, Turkmen S, Guvenen G, et al: Lipid peroxidation and antioxidant defence system in patients with active or inactive Behçet's disease. *Acta Derm Venereol* 2003;83:342-346.
  21. Celebi F, Yilmaz I, Aksoy H, et al: Dehydroepiandrosterone prevents oxidative injury in obstructive jaundice in rats. *J Int Med Res* 2004;32:400-405.
  22. Tamer C, Oksuz H, Sogut S: Serum dehydroepiandrosterone sulphate level in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:212-216.