

## BEHÇET HASTALIĞINDA PLAZMANIN ANTİOKSİDAN POTANSİYELİ Antioxidant potential of plasma in Behçet's disease

Kader Köse<sup>1</sup>, Pakize Doğan<sup>2</sup>, Meral Aşçıoğlu<sup>3</sup>, Kuddusi Erkılıç<sup>4</sup>, Özcan Aşçıoğlu<sup>5</sup>

**Özet:** Behçet hastalığında, plazmanın antioksidan potansiyelini araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmada, 20 Behçetli hasta ve kontrol grubunun plazma örneklerinde total antioksidan aktivite (PAA), transferrin (TF), seruloplazmin (CP), bakır (Cu) ve fibrinojen (FBN) ölçümleri yapıldı. Kontrolle karşılaştırıldığında, Behçetli hastalarda plazma FBN ( $p<0.001$ ), CP ( $p<0.001$ ) ve Cu ( $p<0.02$ ) seviyelerinin yükseldiği; buna karşılık TF ( $p<0.001$ ) ile PAA ( $p<0.001$ ) değerlerinin azaldığı gözlemlendi. Bu parametreler arasında regresyon analizleri yapıldığında ise, hem hasta hem de kontrol grubunda, CP-Cu ( $p<0.001$ ), CP-FBN ( $p<0.005$ ;  $p<0.02$ ), FBN-Cu ( $p<0.001$ ;  $p<0.05$ ) arasında kuvvetli pozitif bir ilişki; buna karşılık PAA-FBN ( $p<0.001$ ), PAA-CP ( $p<0.001$ ), PAA-Cu ( $p<0.005$ ,  $p<0.05$ ) arasında kuvvetli negatif ilişkiler tespit edildi. Ayrıca, sadece Behçetli hastalarda TF-FBN ( $p<0.05$ ), TF-CP ( $p<0.02$ ), TF-Cu ( $p<0.05$ ) parametreleri arasında negatif ve PAA-TF ( $p<0.05$ ) arasında pozitif ilişkiler bulundu. Sonuç olarak, Behçetli hastalarda plazma antioksidan aktivitesinin seruloplazmin ve Cu gibi faktörlere kıyasla transferrin tarafından kuvvetle etkilendiği kanaatine varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Behçet hastalığı, Antioksidan aktivite, Seruloplazmin, Transferrin, Fibrinojen

Behçet hastalığı, birçok organı tutabilen, vaskülit ile karakterize, kronik seyirli multisistemik bir hastalıktır. 1937 yılında ilk defa Dr.Hulusi Behçet (2) tarafından üveit, oral ve genital ülserasyonlardan oluşan bir triad olarak tanımlanan bu hastalığın, eklemler, pulmoner, gastrointestinal, vasküler ve

**Summary:** Total plasma antioxidant activity (PAA), transferrin (TF), ceruloplasmin (CP), Copper (Cu) and fibrinogen (FBN) levels were measured in plasma samples of patients with Behçet's Disease and healthy controls in order to investigate antioxidant potential of plasma in Behçet's disease. There were significant increases in plasma levels of FBN ( $p<0.001$ ), CP ( $p<0.001$ ) and Cu ( $p<0.02$ ); but decreases in PAA ( $p<0.001$ ) and TF ( $p<0.001$ ) values in patients with Behçet's disease when compared to controls. When regression analysis were performed between biochemical parameters measured in plasma, significant positive correlations were found between CP-Cu ( $p<0.001$ ), CP-FBN ( $p<0.005$ ;  $p<0.02$ ), FBN-Cu ( $p<0.001$ ;  $p<0.05$ ), and significant negative correlations between PAA-FBN ( $p<0.001$ ), PAA-CP ( $p<0.001$ ), PAA-Cu ( $p<0.005$ ,  $p<0.05$ ) in both the patient and control group. In addition, there were significant negative correlations between TF-FBN ( $p<0.05$ ), TF-CP ( $p<0.02$ ), TF-Cu ( $p<0.05$ ), and positive correlation between PAA-TF ( $p<0.005$ ) in only patient's group. In conclusion, it may be suggested that plasma antioxidant activity may not be sufficient to protect patients with Behçet's disease from the harmful effects of oxygen radicals. In addition, transferrin is an important factor than ceruloplasmin and Cu in plasma antioxidant activity.

**Key Words:** Behçet's disease, Antioxidant activity, Ceruloplasmin, Transferrin, Fibrinogen

santral sinir sistemlerini de tutabildiği gösterilmiştir (21). Hastalığın etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, çevresel ve genetik faktörler, koagülopati, immunolojik bozukluklar üzerinde durulmakta; fakat hiç birisi tam olarak açıklanamamaktadır.

Bununla beraber, polimorfonükleer lökosit (PMN) aktivitesi ile hastalık atakları arasındaki ilişki, anormal kemotaksi, fagositoz, nötrofil ömrünün kısalması ve nötrofil lizozomal enzim aktivitelerinde

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ  
Biyokimya. Uzm.Dr.<sup>1</sup>, Prof.Dr.<sup>2</sup>, Fizyoloji. Uzm.Dr.<sup>3</sup>, Göz Hastalıkları. Y.Doç.Dr.<sup>4</sup>, Dermatoloji. Doç.Dr.<sup>5</sup>.

Geliş tarihi : 08 Nisan 1994

gözlenen değişiklikler, son yıllarda dikkati çeken araştırma konularıdır (18-20,31). Hatta, PMN lökositler tarafından fazla miktarda serbest oksijen radikali (SOR) üretildiği (19,20); buna karşılık, nötrofillerde (23) ve plazmada (22) serbest radikal tutucu aktivitelerin azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle, PMN (hatta plazma) antioksidan savunma sistemleri, hastalığın etyopatogenezi ile ilişkili olabilir.

Bu çalışma, Behçetli hastalarda plazma antioksidan savunma sistemlerini araştırarak, literatüre katkıda bulunmak amacıyla planlanmıştır. Son yıllarda, transferrin (TF) ve seruloplazmin (CP), plazmadaki en önemli antioksidan savunma sistemleri olarak öne sürüldüğünden (9); bu çalışmada, Behçetli hastaların plazmasındaki total antioksidan aktivite (PAA)'nın yanısıra; bakır (Cu), TF ve akut faz proteinleri olarak bilinen CP ve fibrinojen (FBN) ölçümleri yapılmıştır.

## METODLAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Dermatoloji ve Göz kliniklerinde takip ve tedavi edilen 20 Behçet hastası çalışmaya alındı. Behçet hastalığı tanısı, ISG (Uluslararası Çalışma Grubu) Kriterlerine (15) uygun olarak konuldu. Yaşları 20-43 yıl arasında değişen hastaların (ortalama±SD yaş: 28.9±8.12 yıl) 16'sı erkek (ortalama±SD yaş: 28.75±7.99 yıl) ve 4'ü kadın (median: 27.5, min-max: 20-43 yıl) idi. Hastalık süresi olarak, Behçet hastalığıyla ilişkili gözükten ilk semptomun belirmesinden, çalışma zamanına kadar geçen süre gözönüne alındı. Buna göre, Behçetli hastaların ortalama hastalık süresi 5.85±4.25 yıl (1-18 yıl) olarak bulundu. Hastaların kan örnekleri toplanırken, hastalığın aktif fazında olmasına dikkat edildi. Tıp Fakültesi öğrencileri ve personeli arasından seçilen ve hiç bir rahatsızlığı bulunmayan, 16 erkek (ortalama±SD yaş: 26.88 ± 6.22 yıl) ve 4 kadın (median:27.5, min-max:20-40 yıl) olmak üzere toplam 20 sağlıklı kişi (ortalama±SD yaş:27.25±6.53 yıl), kontrol grubunu oluşturdu.

Hasta ve kontrol gruplarından alınan kan örnekleri, FBN ölçümü için, % 3.8 sodyum sitrat içeren tüplere (4.5:0.5 v/v) aktarıldı; 2500 devirde 15 dakika

santifüjlenerek ayrılan plazma örneklerinde aynı gün, kalsiyum klorürle presipitasyonu takiben, fibrinojen tayini yapıldı (17). Diğer parametreler için, heparinli kan örneklerinden elde edilen plazma, çalışma gününe kadar -20 °C'de dondurularak saklandı. CP aktivitesi, p-fenilendiamin oksidaz yöntemi (29) ile; Cu seviyeleri, atomik absorpsiyon spektrofotometresi (Hittachi Z-8000) (30) ile belirlendi. Transferrin seviyeleri Bayer Diagnostics kiti ile immunoturbidimetrik olarak tayin edildi.

PAA tayini için, Stocks ve ark (26) tarafından geliştirilen ve Sullivan ve Newton (27) tarafından modifiye edilen metod kullanıldı: Yaklaşık 1.0 g tartılan sığır beyini, 10 ml fosfat tamponlu salin (PBS, pH 7.4) ile homojenize edildikten sonra, 2.0 ml soğuk sığır beyini homojenatı, 40 µl plazma ile karıştırıldı. Daha sonra, bu karışım, PBS ile çeşitli oranlarda (1/1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16) dilüe edilerek, bir seri dilüsyon örnekleri hazırlandı ve tüm örnekler 37 °C'de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sırasında, beyin homojenatının spontan otooksidasyonu ile oluşan malondialdehit (lipid peroksidasyonunun yıkım ürünü) miktarı tayin edildi (16). Otooksidasyonun maksimum inhibisyonu için gerekli plazma miktarı, "Dmax" olarak tanımlandı (27). Böylece, büyük Dmax değerleri, PAA'nın düşük olduğunu gösteriyordu.

Hasta ve kontrol gruplarından elde edilen veriler, Student t testi ile değerlendirildi. Ayrıca, hasta ve kontrol gruplarında çeşitli parametreler arasında korelasyon analizi yapıldı (4).

## BULGULAR

Behçetli hasta ve kontrol grubunda tayin edilen plazma FBN, TF, CP ve Cu seviyeleri ile, antioksidan aktivitenin bir göstergesi olarak ölçülen Dmax değerleri (PAA ile ters orantılı), Tablo I'de sunulmuştur. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, Behçetli hastalarda plazma FBN (p<0.001), CP (p<0.001) ve Cu (p<0.02) seviyelerinin yükseldiği; buna karşılık, TF (p<0.001) ile PAA (yüksek Dmax (µl), p<0.001) değerlerinin azaldığı gözlenmiştir.

Plazmada ölçülen bu biyokimyasal parametreler

arasında korelasyon analizleri yapıldığında, hem hasta hem de kontrol gruplarında, CP-Cu ( $p<0.001$ ), CP-FBN ( $p<0.005$ ;  $p<0.02$ ), FBN-Cu ( $p<0.001$ ;  $p<0.05$ ) arasında pozitif yönde kuvvetli bir ilişki tespit edilirken; PAA-FBN ( $p<0.001$ ), PAA-CP ( $p<0.001$ ), PAA-Cu ( $p<0.005$ ,  $p<0.05$ )

arasında negatif yönde kuvvetli ilişkiler bulunmuştur. Ayrıca sadece Behçetli hastalarda olmak üzere, PAA-TF ( $p<0.05$ ) arasında pozitif ve TF-FBN ( $p<0.05$ ), TF-CP ( $p<0.02$ ), TF-Cu ( $p<0.05$ ) arasında da negatif ilişkiler olduğu gözlenmiştir (Tablo 2).

**Tablo 1.** Behçetli Hastalarda ve Sağlıklı Kişilerde Plazma Antioksidan Aktivite ile Fibrinojen, Transferrin, Seruloplazmin ve Bakır Seviyeleri

	BEHÇETLİ HASTA KONTROL GRUBU		t	p
	(n=20) (X±SD)	(n=20) (X±SD)		
Antioksidan Aktivite (PAA)				
Dmax (µl)*	77.45±11.56	64.35±9.61	3.898	< 0.001
Fibrinojen (FBN) (g/L)	4.34±0.68	2.64±0.37	3.820	< 0.001
Transferrin (TF) (g/L)	1.83±0.42	2.86±0.51	6.972	< 0.001
Seruloplazmin (CP) (g/L)	0.49±0.10	0.30±0.07	6.961	< 0.001
Bakır (Cu) (mg/L)	1.31±0.31	1.12±0.14	2.471	< 0.02

n: denek sayısı

\*D<sub>max</sub> (µl): Otooksidasyonun maksimum inhibisyonu için, µl cinsinden gerekli plazma miktarı olarak tanımlanan D<sub>max</sub> değerleri, PAA ile ters orantılıdır.

**Tablo 2.** Behçetli Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubunda Ölçülen Biyokimyasal Parametreler Arasındaki Korelasyon

Parametreler	HASTA GRUBU (n=20)		KONTROL GRUBU (n=20)	
	r	p	r	p
PAA-FBN	0.701	< 0.001	0.737	< 0.001
PAA-TF	-0.659	< 0.005	-0.198	> 0.05
PAA-CP	0.713	< 0.001	0.688	< 0.001
PAA-Cu	0.631	< 0.005	0.465	< 0.05
FBN-TF	-0.454	< 0.05	0.066	> 0.05
FBN-CP	0.663	< 0.005	0.521	< 0.02
FBN-Cu	0.752	< 0.001	0.487	< 0.05
TF-CP	-0.544	< 0.02	-0.306	> 0.05
TF-Cu	-0.487	< 0.05	0.324	> 0.05
CP-Cu	0.870	< 0.001	0.776	< 0.001

## TARTIŞMA

İnsanlarda bakterilere karşı, başlıca selüler savunmayı sağlayan PMN lökositler, akut inflamatuvar cevabın en önemli komponentidirler (8). Son yıllarda yapılan birçok çalışmada Behçet hastalığında nötrofil fonksiyonlarında önemli bozukluklar olduğu kaydedilmiştir. Fagositoz, kemotaksisde artış, lizozomal enzim aktivitesinde yükselme, nötrofil ömrünün kısalması ve aktif oksijen radikallerinde (SOR) artış, nötrofillerin fonksiyonel bozuklukları arasında sayılabilir (18-20,23,31). Hatta, akut inflamatuvar reaksiyonlarla ilişkili olarak, Behçet hastalığında gözlenen doku harabiyeti, nötrofil lizozomal enzimlerin ekstraselüler ortama salınmasına (13,18) ve stimüle nötrofiller tarafından aşırı SOR üretilmesine (19,23) bağlanmaktadır. Üniversitemizde yapılan bir çalışmada da, PMN lökositlerin fonksiyonlarının bozulduğu ve süperoksit dismutaz (SOD), myeloperoksidaz (MPO), katalaz, glutatyonperoksidaz (GSH-Px) gibi antioksidan sistemde yer alan enzim aktivitesinin azaldığı gözlenerek, SOR üretiminin çok arttığı ve doku harabiyetine yol açtığı kanısına varılmıştır (6).

Diğer taraftan, Behçetli hastalarda aşırı SOR üretimi ve salınımının yanısıra, nötrofillerdeki SOR tutucu aktivitenin azaldığını gösteren çalışmalar da vardır (23). Hatta plazma-SOR tutucu aktivitenin de düştüğü bildirilmiş ve hastalığın şiddeti ile PAA arasında ters bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (22). Bizim çalışmamızda da Behçetli hastalarda plazmadaki total antioksidan aktivitenin düşük bulunması literatürle uyum içerisindedir.

Son yıllarda, CP gibi, demiri oksitleyebilen ve TF gibi, demiri bağlayan proteinlerin, plazmadaki en önemli antioksidan sistemler olduğu vurgulanmaktadır (9). CP'nin antioksidan etkisi, CP'nin sahip olduğu ferrokسيدaz ile askorbat oksidaz aktivitesine ve süperoksit anyonu ( $O_2^-$ )'nu tutucu aktivitesine bağlı olarak açıklanabilir (32). Bir ferrokسيدaz olarak CP,  $Fe^{+2}$ 'nin  $Fe^{+3}$ 'e oksidasyonunu katalizleyerek, TF tarafından  $Fe^{+3}$ 'ün bağlanmasını sağlamakta, böylece TF ile  $Fe^{+3}$  etkileşimini hızlandırmaktadır (14). Diğer taraftan CP,  $O_2^-$  üretimini nonenzimatik şekilde önleyerek;  $O_2^-$  ve  $OH^*$  radikallerini tutarak; lökosit-MPO sisteminden açığa çı-

kan ürünlerin, proteazlar üzerindeki oksidatif inhibisyonunu baskılayarak; ve aynı zamanda, bakırı bağlayabildiğinden, metalle katalizlenen  $OH^*$  üreten reaksiyonları da önleyerek; SOR'nun otooksidasyonuna karşı, ekstraselüler bir korunma sistemi oluşturmaktadır (11). Geç akut faz reaktanı olarak da bilinen CP'nin enflamasyondaki rolü, böylece, serbest radikalleri ve lipid peroksidasyonu oluşumunu önleyebilmesiyle açıklanabilmektedir.

Behçetli hastaların plazma CP seviyeleri, ilk defa, Üniversitemizde yapılan bir çalışmada ölçülmüş ve sağlıklı kişilere göre, çok yükseldiği bulunmuştur (6). Bu çalışmada da, plazmadaki düşük PAA değerlerine, yüksek CP seviyeleri eşlik etmekte ve PAA ile CP arasında negatif bir ilişki bulunmaktadır. Behçetli hastalarda, plazma CP seviyelerinin yükselmesi özellikle aktif nötrofillerden ekstraselüler ortama sızabilecek  $O_2^-$  'nin yapacağı hasara karşı, enzimin kısmen koruyucu olmaya ve hücre harabiyeti önlemeye çalıştığını düşündürebilir. Ayrıca, Behçet hastalığında inflamasyona bağlı olarak akut faz proteinlerinin artması, bu fraksiyonda yer alan CP'nin yükselmesini açıklayabilir. Ancak, kanımızca, Behçetli hastalarda hücre içi antioksidan mekanizmaların yeterli olmaması nedeniyle, CP aktivitesinde gözlenen yükselme, yani sadece ekstraselüler ortamdaki CP'e bağlı korunma mekanizması, yetersiz kalmaktadır. Böylece, serbest oksijen radikalleri, inflamatuvar cevabın artmasına neden olarak, daha fazla doku harabiyetine yol açıyor olabilir.

Tüm organizmada yaygın olarak bulunan Cu, birçok enzimin yapısında yer alarak, metabolik olaylarda önemli rol oynamaktadır (30). Plazmada Cu'nun % 95'i CP'e bağlı olarak taşınır. Cu elementi eşleşmemiş elektronlara sahip olduğundan, oksijenin redüksiyonunu hızlandıran ve bunu takiben  $OH^*$  radikallerini oluşturabilen önemli bir katalizördür (10). Cu'nun IgG agregatlarının oluşumunu hızlandırdığı, selüler membranların stabilitesini azaltarak doku hasarına neden olduğu gösterilmiştir (1). Enfeksiyonlar ya da inflamatuvar olaylarda akut faz reaksiyonu sırasında, granülositlerden salınan lökosit endojen mediatörü (LEM), plazmada Cu seviyelerinin yükselmesine yol açmaktadır (24). Behçetli hastalarda plazma Cu seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (3,6,24). Bu

çalışmada da Behçetli grupta, sağlıklı gruba göre daha yüksek Cu seviyeleri tespit edilmiştir. Ayrıca, hem hasta hem de sağlıklı kişilerde; Cu ile CP seviyeleri arasında kuvvetli pozitif bir ilişki; buna karşılık Cu ile PAA arasında kuvvetli negatif bir ilişki gözlenmiştir. Başka bir deyişle, Behçetli hastalarda CP ve Cu seviyeleri birlikte yükselirken, plazmadaki total antioksidan aktivite, düşmektedir. Behçetli hastalarda, Cu metabolizması henüz tam olarak anlaşılmalı değilse de, yüksek Cu seviyelerinin, OH<sup>\*</sup> radikal oluşumunu daha da arttırarak, lipid peroksidasyonunu stimüle edebileceği ve bu hastalarda görülen doku harabiyetinin artmasına katkıda bulunabileceği düşünülebilir.

Cu gibi, eşleşmemiş elektronlara sahip olan demir iyonları da, O<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile etkileşerek OH<sup>\*</sup> radikali oluşturan reaksiyonlarda katalizör rolü oynamaktadır (10). Bu nedenle, ekstraselüler ortamda bulunan demirin büyük bir kısmını bağlayabilen TF, plazmanın antioksidan savunma sisteminin başlıca komponentlerinden biridir (14). Sağlıklı kişilerde, demirle % 20-30 oranında sature halde bulunan TF, demirle katalizlenen OH<sup>\*</sup> oluşumunu ve bunu takiben lipid peroksidasyonunu önleyebilmektedir. Bununla beraber, aşırı demirle yüklenen TF'nin, tam tersine, OH<sup>\*</sup> radikali ürettiği ve lipid peroksidasyonunu başlattığını gösteren deneysel kanıtlar vardır. Ayrıca, TF, fizyolojik pH'da oksidatif degradasyona karşı dayanıklı olmasına rağmen; iskemik dokular ya da aktif fagositler ve enflamatuvar hücrelerin yakın çevresinde olduğu gibi, pH'nın 5.6'dan daha küçük olduğu ortamlarda, taşıdığı demir iyonlarını bırakabilmekte ve bu demirin yol açtığı oksidatif hasarı önleyebilmektedir (14,28).

Yapılan literatür taraması sonucunda, Behçetli hastalarda plazma TF seviyelerini gösteren bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Genel olarak inflamasyonda, farklı hızlarla arttığı bildirilen akut faz reaktantları sırasıyla; C-reaktif protein, α<sub>1</sub>-antitripsin, α<sub>1</sub>-asit glikoprotein, α<sub>1</sub>-antitripsin, haptogloblin, C<sub>4</sub>, fibrinojen, C<sub>3</sub> ve CP'dir. Bu proteinlerin hepsi 2-5 gün içinde maksimum düzeylerine ulaşırlarken, prealbumin, albumin ve transferrin düzeyleri azalmaktadır. Bu nedenle, TF negatif akut faz reaktantı olarak adlandırılır (25). Bununla birlikte, bu çalışmada, sağlıklı kişilere göre, Beh-

çet hastalarında plazma TF seviyelerinin daha düşük bulunması, literatüre katkıda bulunabilecek önemli bir bulgudur. Ayrıca, sadece Behçet hastalarında plazma TF ve CP seviyeleri arasında tespit edilen negatif ilişki, -normalde koordineli şekilde görev yapan CP ve TF arasındaki işbirliğinin, hastalık durumunda bozulmuş olabileceğini göstermesi bakımından-, diğer önemli bir bulgudur. CP, karaciğerdeki ferritin ve diğer demir depolarından demirin mobilizasyonunu ve ferrokسيدaz aktivitesiyle, bu demirin TF tarafından bağlanmasını sağladığından (10); CP'nin yüksek miktarları, karaciğerden normalin üstünde Fe<sup>+2</sup> salınımına yol açabilir. Böylece, plazmada bulunan aşırı Fe<sup>+2</sup>, TF doygunluğunu da aşacağından, Behçetli hastalarda, TF'nin oksidatif hasara karşı koruyucu etkisi iyice azalmış olabilir.

Bunların yanında, inflamasyonda CP üretiminin artması, bazı bakır-enzim havuzlarından Cu'nun boşalmasına sebep olur. Bu durumda ilk etkilenen organ karaciğerdir (5). Hasta grubumuzda izlenen düşük transferrin değerleri Cu'nun sitoplazmik ortamdaki çekilmesi, transferrin sentezini yapan sistemlerin etkilenmesine yol açabilir.

Behçetli hastaların plazmasında CP ve Cu seviyelerinin önemli ölçüde yükselmesine karşılık, PAA ve TF değerlerinin azalması, plazma total antioksidan savunma sistemi içerisinde, TF'nin CP'ye göre daha önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir.

Günümüzde, başlıca kardiyovasküler risk faktörleri arasında olduğu kabul edilen FBN, bir akut faz proteini ve pıhtılaşma faktörüdür (7). Ayrıca, platelet agregasyonunda kofaktör olması, kanın reolojik özelliklerini belirlemesi, düz kas hücre migrasyonunu ve proliferasyonunu stimüle etmesi, FBN'nin aterotromboz gelişimindeki önemini vurgulayan diğer fonksiyonlardır (7). Fibrinojenin Behçetli hasta grubumuzda artmış olması inflamasyonla yakından ilgilidir. Hasta grubumuzun akut dönemde olması bu bulgumuzun klinik ile uyum içinde olduğunu göstermektedir. Hampton ve ark (12) tarafından yapılan bir araştırmada da Behçetli hastalarda fibrinojen düzeylerinin önemli miktarlarda arttığı bildirilmektedir. Bilindiği gibi, Behçet hastalığının teşhisinde vaskülitik bozukluk

önemli bir faktördür. Bu hastalarda trombotik eğilimin artması yüksek fibrinojen düzeyleri ile ilişkili olabilir.

Sonuç olarak, Behçet hastalığında plazma antioksi-

dan aktivitesinin bozulduğu, özellikle azalan transferrin miktarlarının bu konuda önemli bir faktör olduğu ve hastalarda artan trombotik eğilimin fibrinojenin artmasıyla ilişkili olabileceği kanaatine varıldı.

## KAYNAKLAR

1. Aaseth J, Munthe E. Trace elements in serum and urine of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheum* 7:237-240,1978.
2. Behçet H. Über Residivierende aphthose, durch ein virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 105:1152-1157,1937.
3. Cengiz K, Gürkaynak F. Serum zinc, copper and magnesium in Behçet's disease. *Mater Med Pol* 20:190-193,1988.
4. Dawson-Saunders B, Trapp RG. *Basic and Clinical Biostatistics*. Appleton and Lange Connecticut 1990, pp 101-103.
5. DiSilvestro RA. Effects of inflammation on copper antioxidant enzyme levels. *Adv Exp Med Biol* 258:253-258,1989.
6. Doğan P, Soyuer Ü, Tanrikulu G, Utaş S. Serum and polymorphonuclear leukocyte antioxidant systems in Behçet's disease. *Invest Dermatol* 93:297,1989.
7. Ernst E. The Role of Fibrinogen as a Cardiovascular Risk Factor. *Atherosclerosis* 100:1-12,1993.
8. Fantone JC, Ward PA. Polymorphonuclear leukocyte-mediated cell and Tissue Injury: Oxygen metabolites and their relationship to human disease. *Hum Pathol* 16:973-978,1985.
9. Gutteridge JMC, Quinlan GJ. Antioxidant protection against organic and inorganic oxygen radicals by normal human plasma: The important primary role of iron-binding and iron-oxidising proteins. *Biochim Biophys Acta* 1156:144-150,1993.
10. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 91 (Suppl 3C):14S-22S, 1991.
11. Halliwell B, Gutteridge JMC. The antioxidants of Human Extracellular Fluids. *Arch Biochem Biophys* 280:1-8,1990.
12. Hampton KK, Chamberlein MA, Menon DK, and Davies JA. Coagulation and Fibrinolytic Activity in Behçet's disease. *Thromb Haemostas* 66:292-294,1991.
13. Hayasaki S, Hara S, Mizuno K. Lysosomal enzymes in the serum of patients with Behçet's Disease. *Graefes Arch Exp Ophthalmol* 203:139-144,1977.
14. Heffner A, Repine V. State of the art: Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Am Rev Respir Dis* 140:531-554,1989.
15. International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 335:1078-1080,1990.
16. Jain SK: Evidence for membrane lipid peroxidation during the in vivo aging of human erythrocytes. *Biochim Biophys Acta* 937:205-210,1988.
17. Lockland H. Quantitative Fibrinogen. *Lab Digest* 28-3-7,1965.
18. Namba K. Leucocytes and lysosomal enzymes in the patients with Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 25:83-89,1981.
19. Niwa Y, Miyake S, Sakane T, Shingu M, Yokoyama M. Auto-oxidative damage in Behçet's disease-endothelial cell damage following the elevated oxygen radicals generated by stimulated neutrophils. *Clin Exp Immunol* 49:247-255,1982.
20. Niwa Y, Mizushima Y. Neutrophil-potentiating factors from stimulated lymphocytes; special reference to the increase in neutrophil-potentiating factors from streptococcus-stimulated lymphocytes of patients with Behçet's disease. *Clin Exp*

- Immunol* 79:353-390,1990.
21. O'Duffy JD. Behçet's Syndrome. *N Engl J Med* 322:326-327,1990.
  22. Pronai L, Arimori S. BG-104 enhances the decreased plasma superoxide scavenging activity in patients with Behçet's disease, Sjogren's syndrome or hematological malignancy. *Biotherapy* 3:365-371, 1991.
  23. Pronai L, Ichikawa Y, Nazakawa 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.
  24. Shimizu K, Ishikawa S, Miyata M, Yoshida H, Kuba H. Relationship between the changes of serum copper levels and ocular attacks in Behçet's disease. *Excerpta Medica, Amsterdam* 1979, pp 61-65.
  25. Silverman LM, Christenson RH, Grant GH, Path FRC. Amino acids and proteins. In Tietz NW (ed): *Textbook of Clinical Chemistry*. WB Saunders Co, Philadelphia 1986, pp 559-563.
  26. Stocks J, Gutteridge JMC, Sharp RJ, Dormandy TL. The inhibition of lipid antioxidant by human serum and its relation to serum proteins and alpha-tocopherol. *Clin Sci Mol Med* 47:223-233,1974.
  27. Sullivan JL, Newton RB: Serum antioxidant activity in neonates. *Arch Dis Child* 63:748-757,1988.
  28. Sullivan JL. Iron, plasma antioxidants, and the oxygen Radical Disease of Prematurity. *AJDC* 142:1341-1344, 1988.
  29. Sunderman FW, Nomoto S. Measurement of human serum ceruloplasmin by its p-phenylenediamine oxidase activity. *Clin Chem* 16:903-910,1970.
  30. Tietz NW. *Textbook of Clinical Chemistry*. WB Saunders Co, Philadelphia 1986, pp 595-596, 981-985.
  31. Yamada M, Namba K. Lysosomal enzymes from patients with Behçet's disease. In: Inaba G (ed): *Behçet's Disease*. Jap Med Res Found Publ. No 18, pp 259-67, Japan 1981.
  32. Yamashoji S, Kajimoto G. Antioxidant effect of a ceruloplasmin on microsomal lipid peroxidation. *FEBS Lett* 152:168-170,1983.