

Behçet Hastalığında Serum Nitrik Oksit Seviyeleri[¶]

THE LEVELS OF NITRIC OXIDE IN BEHÇET'S DISEASE

Fatma ŞAHAN*, Şevki ÖZDEMİR**, Ali KARAKUZU***, Akın AKTAŞ****, Ahmet KIZILTUNÇ*****

* Uz.Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,
** Prof.Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,
*** Yrd.Doç.Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,
**** Doç.Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,
***** Doç.Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, ERZURUM

Özet

Behçet hastalığı nedeni bilinmeyen sistemik bir vaskülitir. Damarsal patolojilerde, özellikle de vaskülitte serum nitrik oksit (NO) seviyeleri artmaktadır.

Bu görüşten yola çıkarak 1998-1999 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran 50 Behçet olgusu ile 27 sağlıklı kontrol grubu serumunda NO seviyeleri kolorimetrik yöntemle ölçüldü.

Behçet hastalarında NO'nun ortalama değeri $279,92 \pm 116,82$ mmol / L, kontrol grubunda ise $206,81 \pm 75,46$ mmol / L olarak saptandı. İstatistiksel değerlendirmede $t = 2,933$ ve $p < 0.05$ idi. NO'nun Behçet'li olgularda yüksek olduğu görüldü.

NO'nun hastalığın patogenezinde rolü olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, Nitrik oksit

T Klin Dermatoloji 2001, 11:77-80

Summary

Behçet's disease is a systemic vasculitis with an unknown etiology. In vascular pathologies, especially in vasculitis, the levels of nitric oxide (NO) are found to be increased.

In this study NO level in serum was determined by colorimetric method in 50 Behçet patients who admitted to Atatürk University Medical School Dermatology outpatient clinic between 1998-1999. Twenty-seven healthy subjects served as control.

The mean value of NO in Behçet patients was $279,92 \pm 116,82$ mmol / L and the mean value of NO in controls was $206,81 \pm 75,46$ mmol / L. In statistical analyses, $t = 2,933$ and $p < 0.05$ were detected. In Behçet's patients, NO levels were found to be higher.

In conclusion; it seems that NO may play a role in the pathogenesis of Behçet's disease.

Key Words: Behçet's Disease, Nitric oxide

T Klin J Dermatol 2001, 11:77-80

Behçet hastalığı 1937 yılında Türk Dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral aft, genital ülserasyonlar ve iritis ile karakterize trisemptom kompleksi olarak tanımlanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda bu karakteristik bulgulara ek olarak intestinal, artiküler, pulmoner, vasküler ve sinir sisteminin de tutulduğu gösterilmiştir (1,2).

Geliş Tarihi:

Yazışma Adresi: Dr. Ali KARAKUZU
Üniversite Lojmanları 10. Blok No:3
24240 ERZURUM

[¶] 26 Eylül-1 Ekim, 2000 XVIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

T Klin J Dermatol 2001, 11

Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörler, infeksiyöz ajanlar ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (3).

Nitrik oksitin akut ve kronik inflamasyonda rol oynayabileceği konusundaki kanıtlar her geçen gün artmaktadır. Damarsal patolojilerde, özellikle de vaskülitte serumda nitrik oksit seviyeleri artmaktadır (4).

Bu görüşten yola çıkarak Behçet hastalığının etyopatogenezinine ışık tutmak amacıyla serumda nitrik oksit düzeylerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Behçet Polikliniği'ne başvuran, Uluslararası

Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterlerine (5) göre Behçet hastalığı tanısı koyduğumuz 50 hasta alındı. Bu hastaların 33'ü kadın, 17'si erkek ve yaşları 18 ila 51 yaş arasında değişmekteydi. Bu kişilerde ciddi bir enfeksiyon, kronik başka bir hastalık ve malignite olmamasına dikkat edildi. Kontrol grubumuz sağlıklı 15 kadın ve 12 erkek olmak üzere 27 birey olup, yaşları 18 ila 55 yaş arasında değişmekteydi.

Hastalar ve kontrol grubunda 12 saatlik açlık dönemini takiben sabah saat 08-10 arasında 10 cc kan alınarak vakumlu biyokimya tüplerine konuldu. Alınan kan örnekleri santrifüj aletinde ortalama 5000 rpm'de 5 dakika çevrilerek serumlar ayrıldı. Serumlar -80°C'de depolandı. Çalışmamızda NO tayini, kolorimetrik metod ile Nitric Oxide Colorimetric Assay kiti kullanılarak yapıldı.

Tüm verilerin analizinde SPSS Windows 9.01 istatistik paket programı kullanıldı. Sonuçlar p ve ortalama değerlerine göre değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 50 hastanın 33'ü (%66) kadın, 17'si (%34) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 31,6±16.5 olup yaş aralığı 18-51 yıl idi. Kontrol grubunun 15'i (%55.5) kadın, 12'si (%44.5) erkek ve yaş ortalaması 31.1±17.5, yaş aralıkları 18-55 yıl idi.

Behçet hastalarında NO'nun ortalama değeri 279,92±116,82 mmol/L, kontrol grubunda ise 206,81±75,46 mmol/L olarak ölçüldü. Her iki grubun istatistiksel olarak karşılaştırılmasıyla t değeri 2,933 ve p < 0.05 bulunarak NO'nun Behçet hastalarının serumlarında anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (Tablo 1 ve Şekil 1).

Tartışma

Behçet hastalığı ilk kez 1937 yılında Dr. Hulusi Behçet tarafından ağızda aft, genital

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda NO Ortalama (X) ve Standart Sapma (SD) değerleri (X ± SD)

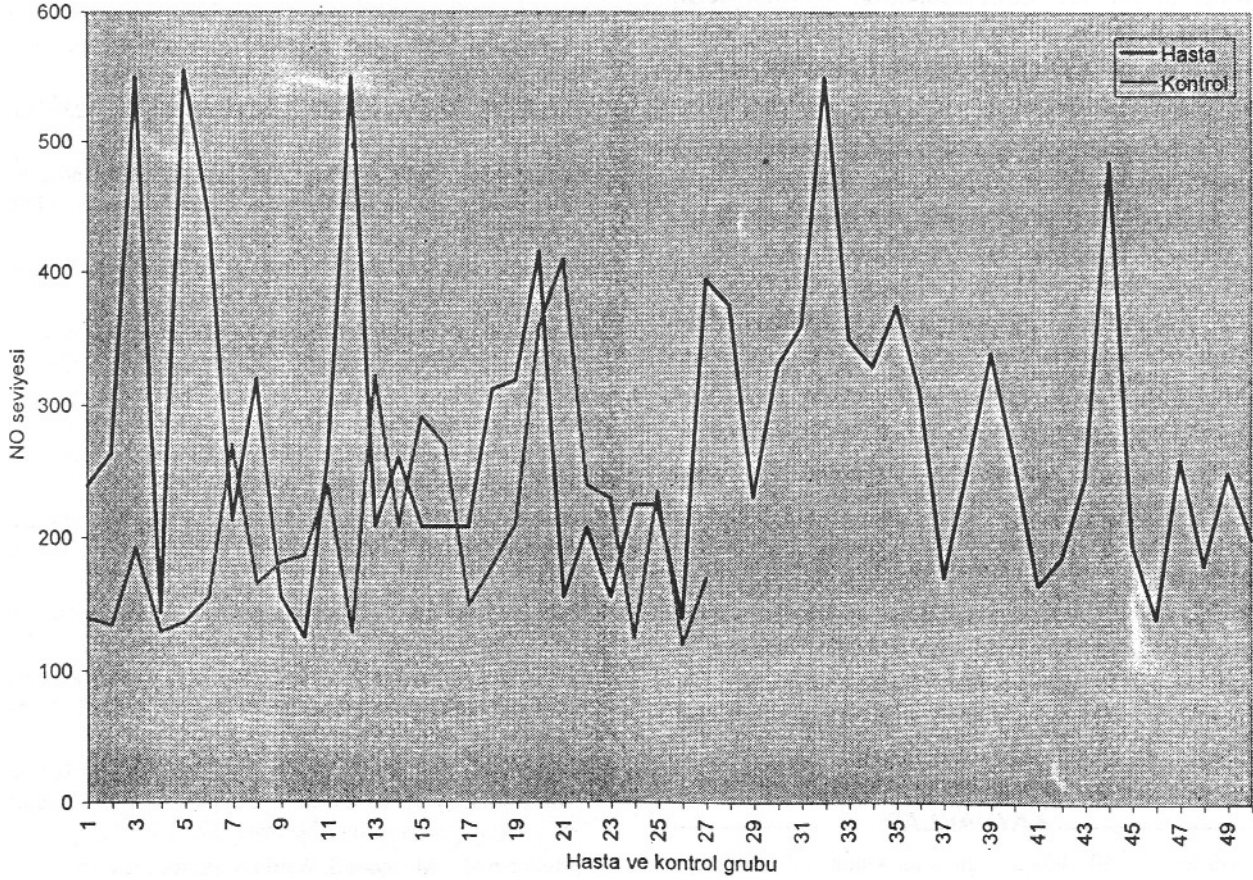
	N	X±SD	t	P
Hasta	50	279,92 ± 116,82		
Kontrol	27	206,81 ± 75,46	2,933	0,004

ülserasyon ve gözde hipopiyonlu iridosiklit bulguları ile karakterize bir trisemptom kompleksi olarak tanımlanmıştır. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar hastalığın sadece bu üç bulgu ile sınırlı olmayıp eklem, akciğerler, gastrointestinal, vasküler ve santral sinir sistemlerini de tutabileceğini göstermiştir (6). Behçet hastalığının etyo-patogenezi bilinmemesine rağmen etyolojide viral, bakteriyel, genetik, immunolojik, hematolojik ve çevresel faktörler ile kimyasal ajanlara karşı toksik cevap gibi birçok faktör rol oynamaktadır (2,3,6).

Nitrik oksit (NO) endotel hücrelerinde oluşan, damar düz kaslarına etki ederek vazodilatasyona ve kan akımının artmasına sebep olan uyarıcı molekül olarak tanımlanmaktadır (7). NO, nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından " L- arjinin- NO Metabolik Yolu" ile L- arjinin aminoasidinden sentezlenir. NOS'un üç izoformu bulunmaktadır. nNOS nöral dokuda, eNOS vasküler endotel hücrelerinde, iNOS ise makrofajlarda bulunur. iNOS temel olarak makrofajlarda eksprese edilmekle beraber aynı zamanda vasküler endotel hücrelerinde, hepatositlerde, düz kas hücrelerinde, kondrositlerde, akciğer epiteli ve kuppfer hücrelerinde de bulunur. Bu hücrelerde IFN-γ ve IL-1 gibi sitokinlerle veya bakteriyel endotoksinlerle uyarıya cevap olarak iNOS sentezlenir (8-10).

Behçet hastalığında temel patolojinin sistemik bir vaskülit olduğu düşünülmektedir. Yapılan histopatolojik incelemelerde çeşitli derecelerde lökositoklastik vaskülit bulgularının gözlenmesi (2,11) oral mukoza hücrelerine karşı antikorların gösterilmesi (2,12) dolanan immün kompleksler, sitotoksik aktivitede artma (13,14) ve CD8+ T hücrelerinde artış olduğunun gözlenmesi (13) açık bir şekilde vaskülitik patogeneze işaret eden bulgulardır. Behçet hastalığındaki vasküler bulgular, arteriyal ve venöz sistemdeki her çaptaki kan damarını ilgilendirir (15). Hipopiyon ve derideki püstüler lezyonlarda steril abse oluşturan nötrofil infiltrasyonu gözlenir (3,16,17).

Endotel hücrelerinin IL-1α, TNF ve lipopolisakkaritler ile uyarılması sonucu meydana gelen nötrofil adhezyonu Behçetli hastalarda sağlıklı bireylere göre daha fazladır (17). Hamzaoui ve arkadaşları da yaptıkları bir çalışmada IL-8 ve diğer sitokinlerin de nötrofil aktivasyonundan sorumlu olduğuna dikkat çek-



Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunda NO değerleri.

mişlerdir (18).

NO'nun inflamatuvar durumlarda rolü olduğu kanısı ile yapılan bir çalışmada, Wanchu ve arkadaşları 26 SLE hastasının serumlarında kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek serum NO değerleri saptamışlar ve NO'nun hastalığın aktivitesinin bir göstergesi olabileceğini öne sürmüşlerdir (19). Ayrıca Bruce ve arkadaşları da NO'nun sistemik vaskülitlerde aşırı miktarlarda üretildiğini belirtmektedirler (4). Mulligan ve arkadaşları, NO'nun immünkompleksler tarafından oluşturulan vasküler hasarda da görev aldığını ileri sürmüşlerdir (20).

Behçet hastalığında görülen eritema nodozum, artrit, üveit gibi klinik bulguların çoğunun patogenezi immünkomplekslere dayanmaktadır (6). Bu tip klinik bulguları olan hastalarda serumda immünkomplekslerin arttığı da gösterilmiştir (6,16,21).

Dermal endotelial ve infiltrate hücrelerdeki iNOS ekspresyonu çok büyük miktarlarda NO üretimine sebep olmaktadır. Bu olay aynı zamanda vazodilatasyonu stimüle ederek eritem ve ödem oluşumuna neden olmaktadır (9). Rowe ve arkadaşları 1997 yılında atopik dermatit, allerjik kontakt dermatit ve psoriasisli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, bu dermatozlarda iNOS ekspresyonunu gösterdiler (9).

Behçet hastalığı ve NO değerleri üzerine yapılmış çalışmalar oldukça azdır. 1999 yılında Örem ve arkadaşları 21 Behçet hastasında kontrole oranla düşük miktarlarda serum NO düzeyleri saptamışlardır (22). Ayrıca 1999 yılında ülkemizde yapılan iki ayrı çalışmada Behçet hastalarında anlamlı derecede yüksek serum NO değerleri tespit edilmiştir (23,24). Biz de yaptığımız çalışmada NO değerlerini kontrole göre yüksek saptadık.

Kliniğimizde Aktaş ve arkadaşları, patogenezinde immünolojik bozuklukların önemli yer tuttuğu atopik dermatitli hastalarda NO düzeylerini anlamlı dercede yüksek bularak, NO'nun atopik dermatitin patogenezinde önemli bir rolü olabileceğini gösterdiler (25).

Son yapılan çalışmalarda Behçet hastalığı, romatoid artrit, oküler inflamasyon, atopik dermatit, psoriasis, SLE, diyabet gibi etyopatogenezinde immünolojik bozuklukların suçlandığı durumlarda NO değerlerinin yüksek bulunması, NO'nun immün sistemdeki inflamatuvar ve sitotoksik özelliğinin bir sonucu olarak bu hastalıkların ortaya çıkmasında önemi olduğu belirtilmiştir (19,23,24, 26,27).

Behçet hastalığı bilindiği üzere patogenezi tam olarak bilinmeyen ve üzerinde çok fazla araştırma yapılan bir hastalıktır. Sonuç olarak biz Behçet hastalarında NO seviyesini anlamlı olarak yüksek bulduk ve NO'nun patogeneizde rol oynayabileceği kanısına vardık. Fakat bu konuda yeterli çalışma olmadığından, konunun aydınlatılması için farklı bölgelerde ve daha geniş serilerde çalışmalar yapılmasının uygun olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Gürler A: 250 Behçet olgusunda klinik bulgular. *Lepra Mecmuası*.1980;11(2):156-68.
2. Jorizzo JL: Behçet's Disease. *Dermatology in General Medicine*. 5th ed. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM; Austen KF (eds). Mc Graw Hill. New York, 1993;2290-4.
3. Odom RB, James WD, Berger GT. Behçet's syndrome. In: *Andrew's diseases of the skin*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2000; 1008-10.
4. Bruce IN, Harris CM, Nugent A, MaDermott BJ, Johnston GD, Bell AL. Enhanced endothelium-dependent vasodilator responses in patients with systemic vasculitis. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 318-24.
5. International Study Group For Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-80.
6. Wong RC, Ellis CN, Diaz LA: Behçet's disease. *Int J Dermatol* 1984; 23(1):25-32.
7. Kızıltunç A, Akçay F, Başoğlu M, Keleş S, Avcı B, Altuntaş İ. Tavşanlarda serum antioksidan enzimler üzerine glutamin, alkol ve bazı stresor koşulların (hipoksi ve açlık) etkisi ve nitrik oksit seviyeleri. *Biyokimya Dergisi* 1997; 4: 5-12.
8. Murray RK. Muscle. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's Biochemistry*. Twenty-fourth edition. Appleton & Lange 1996: 686-706.
9. Rowe A, Farrell AM, Buncer CB. Constitutive endothelial and inducible nitric oxide synthase in inflammatory dermatoses. *Br J Dermatol* 1997; 136: 18-23.
10. Shimizu Y, Sakai M, Umemura Y, Ueda H. Expression of endothelial nitric oxide synthase in human eccrine clear cells. *Br J Dermatol* 1997; 136: 572-4.
11. Jorizzo JL. Behçet's disease. *Arc Dermatol* 1986; 122: 556-8.
12. Rota S, Bozkurt M, Alkibay T, Kocabeyoğlu Ö, Önder M. Behçet hastalığında otoantikolar. *Lepra Mecmuası* 1990; 21: 80-6.
13. Aktaş E, Deniz G. Behçet hastalığı ve NK sitotoksitesi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1999; 4: 296-300.
14. Hamzaoui K, Ayed K, Hamza M, Touraine JL. Natural killer cells in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1988; 71: 126-31.
15. Golden BD, Goel A, Mitnick HJ. Behçet-type vasculopathy in a patient without the diagnostic features of Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1926-30.
16. Nussenblau RB, Whitcup SM, Palestine AG. Behçet's disease. In: *Uveitis. Fundamentals and Clinical Practice*. 1996: 334-53.
17. Akoğlu T. Behçet hastalığı patogenezi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 80-6.
18. Hamzaoui K, Hamza M, Ayed K. Production of TNF- α and IL-1 active Behçet's disease. *J Rheumatol* 1990; 17: 1428-9.
19. Wanchu A, Khullar M, Deodhar SD, Bamberg P, Sud A. Nitric oxide synthesis is increased in patients with systemic lupus erythematosus. *Int Rheumatol* 1998; 18: 41-3.
20. Mulligan MS, Moncada S, Ward PA. Protective effect of inhibitors of nitric oxide synthase in immune complex-induced vasculitis. *Br J Pharmacol* 1992; 107: 1159-62.
21. Ragab N, Khalil R, Kamel N. Circulating immune complexes in various forms of Behçet's disease. *Int J Dermatol* 1995; 34: 841-5.
22. Örem A, Vanizor B, Cimşit G, Kıran E, Değer O, Malkoç M. Decreased nitric oxide production in patients with Behçet's diseases. *Dermatology* 1999; 198: 33-6.
23. Koçak M, Erbaş D, Karabulut AA, Öztürk G. Behçet's disease and nitric oxide production. *JEADVQ (abstract book)* 1999; 12: 171-2.
24. Özkan Ş, Kırkalli G, Fetil E, Gezer S, Soyol C. Nitric oxide in Behçet's disease. *JEADVQ (abstract book)* 1999; 12: 173.
25. Aktaş A, Erdem T, Akdeniz N, Keleş MS, Özdemir Ş. Atopik dermatit'te nitrik oksit düzeyleri. XIV. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu Özet Kitabı 1999:43.
26. Farrell AJ, Blake DR, Palmer RM, Moncada S. Increased concentrations of nitrite in synovial fluid and serum samples suggest increased nitric oxide synthesis in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1219-22.
27. Allen JB, Keng T, Privalle C. Nitric oxide and peroxynitrite production in ocular inflammation. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 1145-9.