

Glutatyon Redoks Sisteminin Behçet Hastalığının Patogenezisinde Rolü Var mı?

Necati ÇAKIR¹, Nurdan ŞENERDEM², Nezih HEKİM³

ÖZET

Amaç: Son zamanlarda glutatyon redox sisteminin kronik iltihabi hastalıkların patogenezisindeki önemi ileri sürülmektedir. Bu çalışmanın amacı, Behçet hastalığının etyopatogenezisinde bu sistemin rolünü araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Behçet Hastası (BH) olan 26 olgunun glutatyon peroxidaz(GPx) değerleri 29 romatoid artrit (RA) ve 26 sağlıklı kişiden oluşan kontrol gruplarındaki değerler ile karşılaştırıldı. GPx ölçümleri tam kanda yapıldı ve sonuçlar U/grHb olarak verildi.

Bulgular: Hem BH hem de RA grubundaki sonuçlar sağlıklı kişilere göre anamli olarak düşüktü. Fakat BH ve RA grupları arasında anamli fark yoktu. Gruplar cinse göre ayrıldığı zaman yine anamli fark yoktu.

Sonuç: Glutatyon peroksidaz sisteminin Behçet hastalığındaki etkisi diğer kronik inflamatuar hastalıklardaki gibidir.

Anahtar kelimeler : Behçet Hastalığı, romatoid artrit, glutatyon peroxidaz.

SUMMARY

DOES THE GLUTATHION REDOX SYSTEM HAS ANY ROLE IN PATHOGENESIS OF BEHCET'S DISEASE?

Aim: The role of glutathione redox system in the chronic inflammatory processes has recently been reported. In this study, we investigated the effect of this system in the ethiopathogenesis of Behçet's Disease (BD).

Methods: Twenty patients with Behçet's Disease (BD), 29 patients with rheumatoid arthritis (RA) and 26 healthy controls were studied and compared to each others for the glutathione peroxidase (GPx) activities. GPx activities was assayed in whole blood and the results expressed in U/gram Hb.

Results: A significant decrease of GPx values was found in the blood from BD and RA patients when compared to the healthy controls. No significant difference was found between BD and RA. There was also no difference in GPx activity when these groups were divided according to sex.

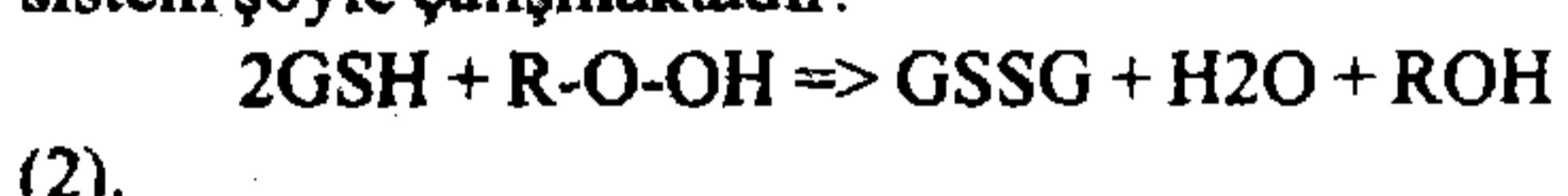
Conclusion: Glutathion peroxidase system has the same effect in Behçet' Disease as in the other chronic inflammatory disorders.

Key words : Behçet's Disease, rheumatoid arthritis, glutathione peroxidase.

GİRİŞ

Aerobik yaşamla ilgili reaksiyonların sonucu olarak oluşan serbest oksijen radikalleri reaktif ve kararsız kimyasal yapılardır. Bunlar hücrelerin organik, inorganik yapılarıyla, membranların lipid ve proteinleriyle, nükleik asitlerle reaksiyona girerek çeşitli hücre ve doku hasarına yol açabilmektedirler (1). İnfamasyon sırasında lökositler ve diğer hücreler tarafından üretilen serbest radikaller patogenezisde önemli rol oynayabilirler. Normal olarak dokularda serbest oksijen radikallerinin üretimi ile bu radikallerin toksik olmayan formlarına dönüşümü arasında bir denge vardır. Organizmada reaktif oksijen türlerinin detoksikasyonunu sağlayan mekanizmaların en önemlilerinden biri glutatyon redoks sistemidir. Bu

sistem şöyle çalışmaktadır:



Glutatyon peroksidaz (GPx) bu reaksiyonu katalize etmektedir. Reaksiyonda indirgenmiş glutatyon (GSh) dan oksitlenmiş glutatyon oluşmakta (GSSG) ve toksik radikaller toksik olmayan yapılara dönüşmektedirler. Okside olan glutatyon (GSSG) daha sonra glutatyon redüktaz tarafından indirgenir.

Oksijen kaynaklı radikallerin bir nedensel ajan olarak infamasyondaki önemi son zamanlarda anlaşılmıştır (3). İnfamasyon durumlarında lökositler ve diğer aktif immün hücreler tarafından salgılanan serbest oksijen radikallerinin savunma sistemleri tarafından uzaklaştırılarak dokunun

¹Doç. Dr. , Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Bölümü, Edirne

²Uz.Dr. , Şişli Etfal Hastanesi Fizik Tedavi Kliniği, İstanbul

³Doç. Dr. , Pakize Tarzi Laboratuvarı, İstanbul

korunduğu ileri sürülmektedir. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar serbest oksijen radikallerini romatoid artrit gibi kronik iltihabi durumlarda patogenetik bir rolü olabileceğini göstermektedir (4). RA'lı hastaların eklemlerinde aktive olmuş hücreler tarafından toksik radikallerin salgılanmasına dair deliller vardır (4,5). Ayrıca eritrositlerde ve eklem dokularında GSH seviyeleri RA aktivasyonu sırasında düşmektedir (4,6). Yine RA'da GPx aktiviteleri azalması eritrosit ve dokularda peroksid artıları ile beraber olabilmektedir (4,5). Peroksidasyon ürünlerinin yüksek seviyeleri radikallere karşı korunmanın yetersiz olduğunu düşündürmektedir (6).

Behçet hastalığında iltihabi yanıtın artmış olduğunu gösteren bazı bulgular vardır. Paterji reaksiyonu ve monosodyumürat kristallerinin intradermal injeksiyonundan sonra oluşan deri reaksiyonu bu görüşün dayandığı gözlemlerdir (7,8). Bu çalışmanın amacı glutatyon redüktaz sisteminin bu artmış cevapta bir rolü olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 26 Behçet hastası (9 kadın 17 erkek), 29 romatoid artritli hasta (22 kadın, 7 erkek), 26 sağlıklı kişi (21 kadın 5 erkek) alındı. Çalışmaya alınan hastalar ve sağlıklı kişiler SSK Göztepe hastanesinden sağlandı. Behçet hastalarının yaş ortalaması 37.7 ± 10.8 ve ortalama hastalık süresi 6.1 ± 5.7 yıl, RA'lı hastaların yaş ortalaması 51.9 ± 13.1 , ortalama hastalık süresi ise 7.4 ± 8.1 yıl olarak hesaplandı. Sağlıklı kişilerin ise yaş ortalaması 34 ± 4.5 idi. Behçet hastalarının tanımı International Study Group for Behcet's kriterlerine göre yapıldı (9).

Glutatyon peroxidaz aktiviteleri Paglia ve Valentine'nin bir modifikasyonu ile tam kanda tayin edildi (10,11). Heparinli bir tüpten $50\mu\text{l}$ alınarak üzerine $1000\mu\text{l}$ dilusyon sıvısı eklendi. 5'oda

isısında bekletildikten sonra 1000 ml Drabkin karışımından kondu ve 37°C de vortekslendi. Hazırlanan hemolizattan $20\mu\text{l}$ alınarak $1000\mu\text{l}$ belirteç ve $40\mu\text{l}$ cumen eklendi, vortekslendi ve $340\text{ nm}'de$ okundu. Hemoglobin Sigma diagnostik kiti ile kantitatif olarak ölçüldü. GPx aktiviteleri Unite/gram Hb olarak verildi.

Sonuçların karşılaştırılması bağımsız t-testine göre yapıldı.

SONUÇLAR

Tablo I, sonuçları topluca göstermektedir. Romatoid artritli hastaların GPx değerlerinin ortalaması: 36.88 ± 14.61 U/gHb. Behçet'li hastaların Gpx ortalamaları 38.17 ± 15.33 , sağlıklı kişilerin ortalamaları ise 53.63 ± 23.08 olarak bulundu. RA'lı olan hastaların değerlerinin ortalamaları normal gruptaki değerlere göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.003$). Aynı durum Behçet'li grup ile normal grup arasında da gözlandı. Behçet'li hastaların ortalama değerleri de normal grubu göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.008$). RA'lı hastaların değerleri biraz daha düşükmasına rağmen RA'lı hasta değerleri ile Behçet'li hastalarının değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.6$). Ayrıca vakalar cinslerine göre sınıflandırılıp hesaplar yapıldığında hem Behçet hem de RA'lı grupta kadınların GPx ortalamaları erkeklerinkine göre daha düşüktü. Fakat cinsler arasındaki fark her iki grupta da anlamsızdı (Tablo 2). Romatoid artritli hastalar aldığı ilaçlara göre sınıflandırıldıkları zaman GPx ortalamaları en düşük metotraxat - steroid alan grupta (30.5 ± 12.2) en yüksek değerler metotraxat - klorokin ve klorokin - steroid alan grplarda gözlandı (sırasıyla 42.2 ± 23.7 , 42.9 ± 20.6), (Tablo 3).

TARTIŞMA

Hem Behçet hastalarının sonuçları (38.2 ± 14.6) hem de romatoid artritli hastalarda alınan sonuçlar (36.8 ± 14.6), normal kontrollerden elde

TABLO.I. Çalışma gruplarında glutatyon peroxidaz (GPx) değerleri

Hasta grubu	Sayısı (n=)	GPx (Ort±SD) U/g Hb.
Romatoid artrit	29	$36.8 \pm 14.6^*$
Behçet Hastalığı	26	$38.2 \pm 15.3^{**}$
Normal kontrol	26	53.6 ± 23.1

* $p<0.008$, ** $p<0.003$, kontrol grubuna göre

TABLO.II. Hastalarda glutatyon peroxidaz (GPx) değerlerinin cinslere göre dağılımı

Hastalık	Cins	Sayı	GPx (Ort±SD) U/g Hb.
Romatoid artrit	Kadın	22	37.8 ± 14.5
Romatoid artrit	Erkek	7	33.7 ± 15.6
Behçet Hastalığı	Kadın	9	42.14 ± 16.3
Behçet Hastalığı	Erkek	17	35.7 ± 14.6

GLUTATYON REDOKS SİSTEMİNİN BEHÇET HASTALIĞININ PATOGENEZİNDeki ROLÜ VAR MI?

TABLO.III. Romatoid artritli hastaların aldığı ilaçlara göre glutatyon peroksidaz (GPx) değerlerinin dağılımı

Kullanılan ilaç	Hasta sayısı	GPx (Ort±SD) U/g Hb.
Klorakin	5	38.9 ± 3.7
Klorakin - steroid	4	42.9 ± 20.6
Metotreksat - klorakin - steroid	5	35.4 ± 15.23
Metotreksat - steroid	5	30.5 ± 12.2
Metotreksat - klorakin	5	42.2 ± 2
Salazoprin	3	32.7 ± 10.1

edilen sonuçlarla (53.6 ± 23.1 karşılaştırıldığında anamali olarak düşük bulunması (sırasıyla $p<0.008$, $p<0.008$) iltihap ortamından uzaklaştırılamayan serbest radikallerin kronik inflamasyonda önemli etkilerinin olduğu görüşünü desteklemektedir(3,6). Fakat Behçet'li hastalardaki GPx değerleri ile RA'lı grubundaki GPx değerleri arasında anamli bir farkın olmaması, glutatyon peroksidaz sisteminin Behçet hastalığının patogenezinde özel bir yeri olmadığını düşündürmektedir.

Daha önce bildirilen çalışmalarla penisillamin, altın, sulfasalazin, steroid alan RA'lı hastalarda GPx değerlerinin kullanılan ilaçlarla ilişkisi incelenmiştir. Bilebildiğimiz kadariyla bu

çalışmalarda incelenen grupların sayıları az ve bulguları çelişkilidir(4,5,12). Yalnızca altın ile GPx arasında spesifik bir etkileşmenin olduğu bildirilmiştir(13). Bizim çalışma grupperimizde altın kullanan hastalar yoktu. En düşük GPx değerleri metotraxat - steroid alanlarda (30.5 ± 12.2), en yüksek değerler klorokin - steroid ve metotraxat - klorokin alanlarda gözlendi (sırasıyla 42.9 ± 20.6 , 42.2 ± 23.7). Hastaların aldığı ilaçlara göre yapılan sınıflandırmalarda GPx değerlerinde görülen bu varyasyonların ilaç etkilerine bağlı olup olmadığını söyleyebilmek için bizim de vaka sayımız yeterli değildir. Bu nedenle daha geniş detaylı araştırmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Robbins SL: Cellular Injury and Adaptation . Pathologic Basis of Disease. W.B. Saunders Company, 4th. Edition, 1989: 10-12.
2. Stryer L :Biochemistry, 4th. Edition, 1995: 731.
3. Imada A, Terasawa K, Tosa H, Okamoto M, Torizuka K: Erythrocyte antioxidant enzymes are reduced in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1988; 15:1628-1631.
4. Chorazy PA, Schumacher HR, Edlind TD: Role of glutathione peroxidase in rheumatoid arthritis: Analysis of enzyme activity and DNA polymorphism. DNA and Cell Biology 1992; 11:221-5.
5. Vanella A, Ragusa N, Campisi A, Sorrenti V, Murabito L, Attaguille G, Giglio A, Vinci M, Di Stefano F: Antioxidant enzymatic systems in erythrocytes from patients with rheumatoid arthritis. Med. Sci. Res 1987; 15: 1181-1188.
6. Tarp U, Hansen JC, Overad K, Thorling EB, Tarp BD, Graudal H: Glutathione peroxidase activity in patients with rheumatoid and in normal subjects: Effects of long-term selenium supplementation. Arthritis Rheum. 30: 1163-1166, 1987.
7. Çakır N, Yazıcı H, Chamberlain MA, Barnes CG, Yurdakul S, Atasoy S, Akçasu A, İşçimen A: Response to intradermal injection of monosodium crystals in Behçet's Syndrome. Ann Rheum Dis 1991; 50: 634-636.
8. Hamuryudan V, Ozdoğan H, Yazıcı H: Other forms of vasculitis and pseudovasculitis. Clinical Rheumatology 1997; 11:335-355.
9. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's Disease. Lancet 1990; 335: 1078-80.
10. Paglia DE and Valentine WN: Studies on The Quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. J Lab Clin Med 1967; 70: 158-169.
11. Thomson CD, Rea HM, Doesburg VM, Robinson MF: Selenium concentrations and glutathione peroxidase activites in whole blood of New Zealand residents. Br J Nutr 1977; 37:457-460.
12. Abella A, Clerc D, Chalas C, Bauer D, Lindenbaum D: Effects of D-penicillamine treatment on antioxidant enzymes in rheumatoid arthritis. Br J Rheum. 1990; 29: 397-398.
13. Chaudiere J, Tappel AL: Interction of gold(I) with the active site of selenium - glutathione peroxidase. J. Inorg. Biochem. 1984; 20: 313-325.