

T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BEHÇET'Lİ HASTALARDA SERUM, ÇİNKO, BAKIR, MAGNEZYUM VE
KALSİYUM DEĞERLERİ ÜZERİNDE KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nagihan MÜLAZIMOĞLU

KAYSERİ — 1986

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

CD

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Giriş	2
Genel Bilgiler	3
Behçet Hastalığı ..	3
Çinko	8
Bakır	10
Magnezyum	11
Kalsiyum	12
Materyal ve Metod	13
Bulgular	19
Tartışma	24
Sonuçlar	29
Özet	30
Kaynaklar	31

GİRİŞ

Behçet hastalığı ülkemizde sık görülen, etiyoloji ve tedavisi henüz kesin olarak ortaya konulamamış bir multisistem hastalığıdır.

Çevresel kirlilik ve serum eser elementlerindeki değişiklik bazı yayınlarda etiyolojik sebep olarak öne sürülmektedir (14, 15, 26, 36, 40).

Behçet hastalığının serum eser elementleriyle ilişkisi araştırmanın esas konusu olarak alınmış ve ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

BEHÇET HASTALIĞI

Behçet hastalığı esas olarak göz, deri, ağız ve genital bölgeyi tutan, kronik tekrarlayıcı bir hastalıktır.

Etiyolojisi kesin olarak belli olmadığından Behçet Sendromu olarak da adlandırılmaktadır. Bu hastalığın bulguları daha önce bilinmekle beraber bunların tek bir hastalığa ait belirtiler olduğunu 1937'de Prof. Dr. Hulusi Behçet yayınları ile ortaya koymuş ve bu hastalık tıp literatürüne " Behçet Hastalığı " olarak geçmiştir (2).

Behçet hastalığına sıklıkla Akdeniz çevresindeki ülkeler ve Japonya'da rastlanılmaktadır.

Behçet hastalığının teşhis kriterleri şunlardır (35):

A. Majör bulgular

1. Ağızda tekrarlayan aftöz ülserasyonlar

2. Deri belirtileri

- Eritema nodosum benzeri erupsiyonlar

- Subkutan tromboflebit

- Deride hiperirritabilite (Paterji testi)

3. Göz belirtileri

- Tekrarlayan hipopiyonlu iritis veya irido - siklit

- Korioretinit

4. Genital ülserasyon

B. Minör bulgular

1. Eklem belirtileri (eklem ağrısı, şişlik, kızarıklık)

2. Vasküler belirtiler (damar tıkanıklığı, anevrizma)

3. Santral sinir sistemi belirtileri

- Beyin sapı sendromu

- Meningo-ensefalo miyelitik sendrom

- Konfüzyon

4. Gastrointestinal belirtiler (appendisit benzeri ağrı, melena)

5. Epididimit

Bir hastada klinik olarak dört majör bulgunun hepsi varsa "komplet tip" , üç majör bulgu varsa "inkomplet tip" denmektedir (35). Karakteristik bulgu sayılan hipopiyonlu iritis veya tipik korioretinit yanında bir majör bulgu daha varsa inkomplet tip olarak isimlendirilebilir (35).

Göz Belirtileri:

Genellikle ağızda aft ve genital ülserasyondan sonra ortaya çıkar. Vakaların % 80-90'ında vardır (11, 12, 35).

Ön segmentin tutulmasında silyer enjeksiyon, kornea arkasında keratik presipitatlar, ön kamerada hipopiyon , iriste neovaskülarizasyon görülebilir. Vitreusta değişik derecelerde hücre ve fibriler dejenerasans vardır. Komplikasyon olarak katarakt ve glokom ortaya çıkar.

Arka segment tutulumunda retina, damarlar ve görme sinirinde değişiklikler olur. Retinada dissemine veya difüz korioretinit odakları bulunabilir. Damarlarda periflebitik değişiklikler ve oklüzyon sık görülür. Papillite de rastlanır, sıklıkla optik atrofi ile sonuçlanır. Makülada kistik değişiklikler ve ileri devrelerde skatrisler gelişir.

Hastalık nüks ve remisyonlarla seyreder. İridosiklit krizleri esnasında hastanın görmesi tedavi ile düzeltilebilir fakat arka segmenti tutan Behçetli vakalarda görme ileri derecede düşer ve prognoz daha kötüdür.

Akut ataklar sonucu göz fitizise kadar gidebilir.

Göz bulgusu yönünden Behçet hastalığının en çok karıştığı hastalıklar Eales hastalığı, Steven-Johnson sendromu, Oküler pemfigus, Voght-Koyanagi-Harada sendromu ve kollajen doku hastalıklarıdır (35).

Behçet hastalığının patogenezi henüz kesin olarak ortaya konulamamıştır. Son zamanlarda büyük oranda heredite ve immünolojik bozukluk üzerinde durulmaktadır. Ağır metal, toksik ve meteorolojik etkenler de düşünülmektedir (14, 15, 36, 40).

Yavaş seyirli veya otoimmün olayları başlatan bir virüsün de etiyolojide rol oynayabileceği bazı yayınlarda gösterilmiştir (2, 9).

Hastalarda HLA haplotiplerinde yapılan çalışmalar HLA-B5 ve HLA-BW51 oranının yüksek olduğunu ortaya koymuştur (10, 29,30).

Plazmin, plazminojen aktivatör, fibrin yıkım ürünleri ve fibrinolitik aktivite anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (35,39).

Patogeneizde kemotaktik faktörlerden de bahsedilmektedir. Bazı yayınlarda ön kamerada kemotaktik vazotoksik faktörler tesbit edilmiştir (35, 39, 41).

Geç hipersensitivite tipinde bir otoimmün hastalık olduğunu düşündüren pek çok bulgu mevcuttur. Mast hücreleri periferik kanda artmıştır. Histolojik olarak aftöz ülserler geç hipersensitiviteye uymaktadır (16,35,39).

İmmüofloresan mikroskopik incelemelerde oral mukozada otolog Ig M, Ig G ve kompleman gösterilmiştir (35).

Behçet hastalığında periferik kan lenfositlerinin oral epitel hücreleri için sitotoksik oldukları da gösterilmiştir (39). Bir başka araştırmada da Behçetli hastalarda fütal oral mukozaya epiteline karşı hemaglutininler ve komplemanı fikse eden antikolar bulunmuştur (22,39).

Bilindiği gibi "T" hücrelerinin subtipleri immün cevabın düzenlenmesinde rol alırlar. Behçet hastalığında da T-helper hücrelerinde azalma T-süpresör hücrelerinde ise artma görülmüştür (23).

Behçet hastalığının kesin bir tedavisi henüz bulunmamıştır. Bütün tedavi şekilleri semptomların düzeltilmesine yöneliktir. Transfer faktör için kan transfüzyonu başarılı gözükmektedir. İmmünosüpressiflerden özellikle siklofosamid ve klorambusile tedavide sıklıkla başvurulmaktadır (24). Azathiopyrine ve 6-merkaptopyrine de tedavide kullanılan diğer immünosüpressif ajanlardır (26,35).

İmmünostimülan ilaçlardan levamisolün de faydalı olduğu yayınlarda belirtilmektedir (8). Antikemotaktik aktivitesinden dolayı kolşisin, fibrinolitik eksikliği düzeltmek için de fibrinolitik ilaçlar tavsiye edilmektedir(1,18,35). Kortikosteroidler ise lezyonların birçoğunda belirgin paliyatif etkileriyle yaygın olarak kullanılan bir başka ilaç grubudur.

ÇİNKO

Çinko çeşitli enzimlerin yapısında bulunan bir eser elementtir. İnsan vücudunda 100'den fazla çinkoya bağımlı metaloenzim bulunduğu bildirilmiştir (32). Bazı hipogonadal cücelikler çinko eksikliğine bağlanmıştır. Çinko eksikliği olan sıçan ve tavuklarda fötal anomalilerin bulunduğu, insanlarda eksikliğinde her türlü yara iyileşmesinin geciktiği öne sürülmüştür. Çinkolu preparatlarla lokal yara iyileşmesinin hızlandığı gösterilmiştir. İnsanlardaki idiyopatik tad ve koku duyusunun azalması çinko verilerek düzeltilmiştir (5).

Bazı enfeksiyonlar, bakteri endotoksinleri ve doku harabiyeti uyarı ile polimorfonükleer lökositlerden " lökosit endojen mediyatör " "LEM" adı verilen bir faktörün salınmasına yol açar. LEM salınmasından sonra çeşitli olaylar gelişir. Bir saat içinde karaciğere hızlı bir aminoasit akışı olur, serum demir ve çinkosu düşer. Demir

muhtemelen retiküloendotelial sistem tarafından tutulur . Çinko ise karaciğer tarafından tutulur. Takiben akut faz reaktanları sentezlenir. Sentez edilen akut faz reaktanları arasında alfa-1 asit glikoprotein, alfa-2 akut faz globulin ve haptoglobulin vardır. Seruloplazmini kapsayan alfa-2 akut faz globulin sentezinden sonra serum bakır artar. LEM'in salınımından sonra demir ve çinko düşer, serum bakır seruloplazmin artışına bağlı olarak artar(3,5).

Çinko hücre ve dokuların bütünlüğünü devam ettirmede koruyucu bir rol oynar. Çeşitli hücreler üzerinde çinkonun iki farklı etkisi vardır (7) :

1. Lenfositlerde nonspesifik mitozu artırıcı olarak görev yapar. Bunu DNA polimeraz aktivitesini artırarak yaptığı sanılmaktadır. Çinko verilmesiyle aktive edilebilen tek hücre grubu lenfositlerdir.

2. Hücre fonksiyonlarını inhibe edici etkisi mast hücreleri, trombositler, makrofajlar, polimorfonükleer lökositler ve spermatozoalar üzerinde gösterilmiştir. Bu etki çinko konsantrasyonunun yüksekliğine bağlıdır.

Serum çinkosunun normal değeri 95±10 mikrogram/dl' dir (34). Serum çinko seviyesine düşük diyebilmek için 65 mikrogram / dl 'den aşağı olması gerekir (27).

Serum çinkosu alkolik siroz, karaciğer hastalığı, aktif tüberküloz, akciğer enfeksiyonu, miyokard enfarktüsü ve üremide düşer (13).

Çinko toksisitesi nadir bir durumdur. Sıklıkla asitli gıdaların galvanizli kaplarda saklanması ve çinko klorür buharının solunması sonucu ortaya çıkar. Bulantı, kusma ve ateşle kendini gösterir (4).

Çinko elementi vucutta en yüksek konsantrasyonda deri, prostat ve koroideada bulunur (21).

BAKIR

Bakırın pigmentasyon, keratinizasyon, kemik oluşumu, spinal kord miyelinizasyonu, kardiyak fonksiyon, bağ dokusu oluşumu, büyüme ve kan yapımı için gerekli olduğu bilinmektedir (4,28). Deneysel olarak bakır eksikliği yaratıldığında demir absorpsiyon bozukluğu, hemoglobin sentezinde eksiklik, büyük damarlarda yırtılma, miyokard fibrozisi ve kalp yetmezliği oluşur (4,6,28).

Bakırın normal serum seviyesi 123 ± 23 mikrogram/dl'dir (37). Diyetle alınan bakır büyük oranda serüloplazmin ile taşınır. Serüloplazminin arttığı durumlarda da serum bakır artar. Bazı akut ve kronik enfeksiyonlar, bazı tür anemiler, romatizmal kalp hastalığı, miyokard enfarktüsü, lösemi, lenfoma, sarkoma, siroz ve diyabette serum bakır yükselir (4,37).

Serum bakır seviyesi hipoproteinemi, bakırdan eksik diyet ile beslenme, nefrotik sendrom ve Wilson hastalığında düşük bulunmuştur (4). Gıdaların çoğunda yeterli

miktarda bakır elementi bulunduğu için bakır eksikliği nadir olarak görülür (4,37). Bakır toksisitesi de nadirdir. Bakırlı rahim içi araçlarının ve bakır sülfatlı fungusit türü ilaçların uzun süre kullanımı sonucu görülebilir(4).

MAGNEZYUM (20)

Magnezyum iyonu birçok enzim sisteminin aktivasyonu için gereklidir. Esas olarak hücre içi kompartmanda bulunur, ayrıca sinaptik iletim ve membran eksitabilitesinde önemli yeri vardır.

Normal serum magnezyum seviyesi 1.7 - 3.0 mg/dl'dir.

Diyabetik asidoz, steatore, uzun süreli diüretik tedavisi ve hiperaldosteronizmde serum magnezyum seviyesi düşebilir. Malabsorbsiyon sendromları, pankreatit, porfiriya, malign osteolitik hastalıklar, büyük miktarda barsak rezeksiyonu yapılan durumlarda hipomagnezemi şansı yüksektir. Magnezyum seviyesinin kontrol mekanizması bilinmemektedir. Parathormon ve aldesteronun rol oynadığı düşünülmektedir. Hipermağnezemi ise böbrek yetmezliğinde oluşabilir.

Magnezyum kemik, karaciğer, beyin ve kasta en yüksek yoğunlukta bulunur. Kemik dokusunda kalsiyum ve fosforla bileşik halindedir. Magnezyum ile kalsiyum arasındaki ilişki sodyum ile potasyum arasındaki ilişkiye benzer. Hipomagnezemi hipokalsemi ile bir arada bulunur.

KALSİYUM (19)

Esansiyel elementlerden olan kalsiyum vucut ağırlığının % 1.5-2.2 'sini oluşturur. Vucut kalsiyumunun yaklaşık %99'u kemik ve dişlerde, geri kalanı ise damar, dokular arası ve hücre içi sıvılarda yer alır.

Kalsiyum kemik ve diş oluşumunda temel elementtir. Zar stabilize edici rolü ile hücre zarlarının taşıma fonksiyonunu etkiler. Hücre içi organellerin zarlarından iyon geçişini, sinaptik kavşakta nörokimyasal transmitterlerin salınımını ayarlar. Magnezyum ile birlikte kas kasılmasında çok önemli fonksiyonu vardır. Kan pıhtılaşmasında da rol alır. Biyolojik reaksiyonların bir çoğunda katalizör olarak görev yapar. Hormon yapımı, salgılanması ve metabolik etkilerini yerine getirmede, hücre içi ve dışı enzimlerin aktif hale gelmesi ve salınımında kalsiyum gereklidir.

D vitamini, parathormon, kalsitonin, glikokortikoidler, tiroid hormonu, büyüme hormonu ve seks hormonları kalsiyumun regülasyonunda rol alırlar.

Normal serum kalsiyum seviyesi 8.5 - 10.5 mg/dl'dir.

MATERYAL VE METOD

Bu araştırma Eylöl 1984 - Ocak 1986 tarihleri arasın-
da Erciyes Üniversitesi Tıp Faköltesi Göz Hastalıkları Ana-
bilim Dalı'nca kesin Behçet hastalığı tanısı konan 41 has-
tada, Behçet hastalığı dışında çeşitli sebeplerle oluşmuş
üveitli 31 hastada ve sağılıklı 31 kişilik kontrol grubunda
yapıldı.

Behçet hastalığı tanısı konan hastaların yaşları 12 -
58 arasında olup ortalama 33 idi. Bu hastaların 31'i erkek
10'u kadın hastaydı.

Behçet hastalığı dışındaki üveitli hastaların etiyolo-
jisi ; 8'i travma (künt, perforan, cerrahi göz travması),
4'ü sinüzit, 3'ü kornea ülseri, 2'si herpetik keratit,2'si
lens induced üveit , 1'i Fuchs'un heterokromik üveiti ve
1'i toksoplazmozis idi. On hastada ise etiyolojik neden bulu-
namadı. Üveitli grubun yaşları 6-80 arasında değışmekte olup
ortalama yaş 42 idi. Bu hastaların 18'i kadın 13'ü erkekti.

Kontrol grubunun yaşıları ise 18 - 65 arasında olup ortalama 28 idi. Bunların 13'ü kadın 18'i erkekti.

Araştırma süresi içinde Behçet'li hastalardan 26'sı göz bulgularınının hem aktif hem sakin döneminde, 5'i sadece aktif dönemde ve 10'u da sadece sakin dönemde görüldü.

Behçet'li hastalar aktif ve sakin dönem olmak üzere iki grupta değerlendirildi.

Çalışmada kullanılan tüm araçlar (tüpler, pipetler, cam baget ve cam balonlar) distile deiyonize su ile yıkanıp bir gün NHNO_3 içinde bekletildikten sonra üç kez distile deiyonize sudan geçirilerek demineralize olmaları sağlandı. Kullanılan çözeltiler de deiyonize su ile hazırlandı.

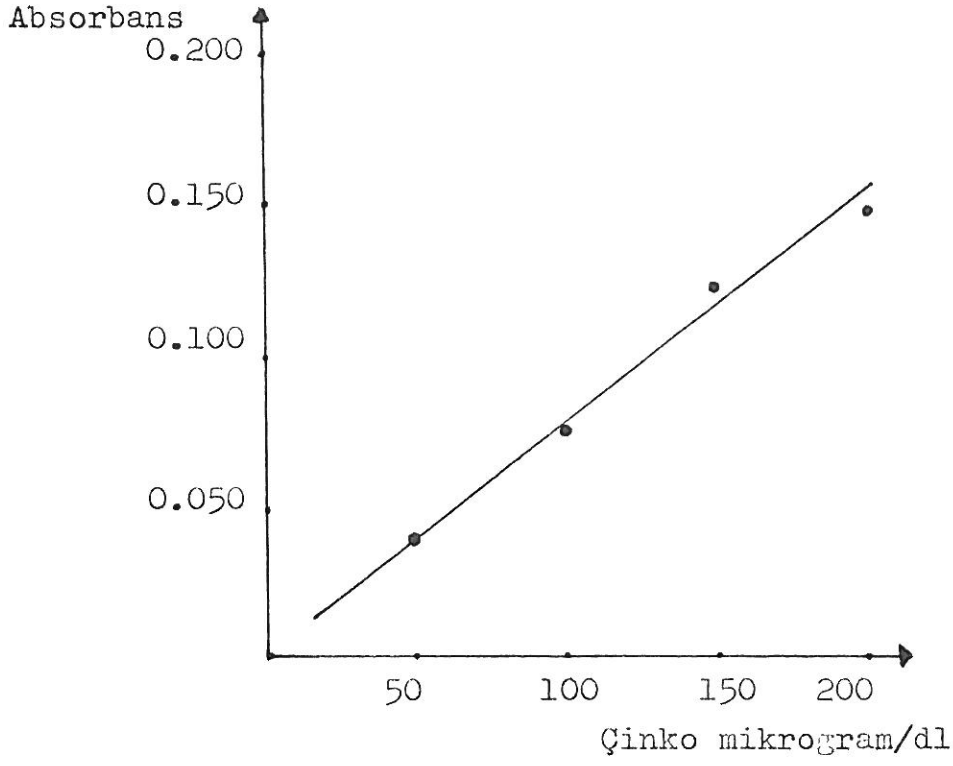
Aktif ve sakin dönemde Behçet'li hastalardan, aktif dönemdeki üveitli hastalardan ve kontrol grubundan kan örnekleri alındı. Kan ilk kez kullanılan deiyonize steril plastik enjektörlerle brakıyal venden 10 ml alınarak, demineralize tüplere kondu ve ağızları parafilimle kapatıldı. Hettich Model Universal 11 santrifüj aletinde 3500 rpm'de serum hemolizsiz olarak ayrıldı. Alınan serum çalışma gününe kadar ağızı parafilimle kapalı demineralize tüplerde - 20° C'de saklandı.

Serum çinko seviyeleri Davies ve arkadaşlarınının modifiye metodu ile ; serum bakır düzeyleri Piper ve Higgins'in modifiye metodu ile çalışıldı (42).

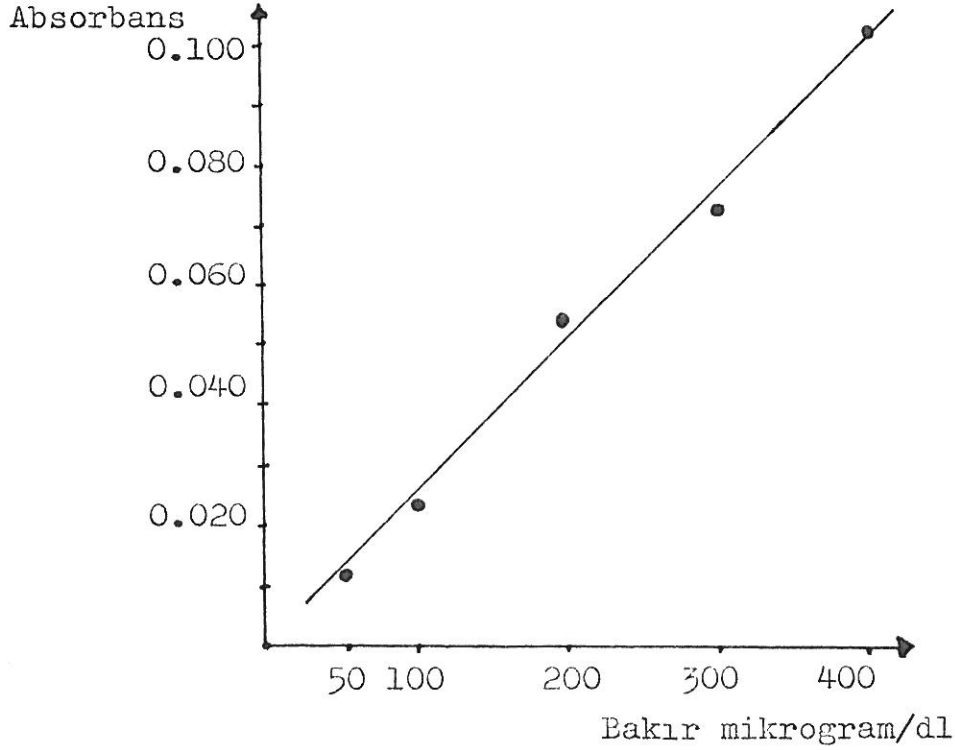
Serum örneklerinden 1 ml alınıp üzerine 1 ml %25'lik triklorikasetik asit ilave edilerek deproteinize edildi. Alet yardımı ile karıştırıldıktan sonra 4000 rpm'de sant-rifüj edilerek süzünatü deiyonize tüplere aktarıldı ve ağız-ları parafilimle kapatıldı.

Stok çinko standardı (200 mikrogram/ml) için 88 mg $ZnSO_4 \cdot 7 H_2O$ deiyonize su ile cam balonda 100 ml'ye ta-mamlandı. Stok bakır standardı (1 mikrogram/ml) 393.2 mg $CuSO_4 \cdot 5 H_2O$ deiyonize su ile cam balonda 100 ml'ye tamam-lanarak hazırlandı. Bu stok standartlar kullanılarak çinko için 50, 100, 150 ve 200 mikrogram/dl ; bakır için 50,100, 200, 300 ve 400 mikrogram/dl olacak şekilde standart so-lüsyonlar hazırlandı. Kör solüsyonu 1:1 oranında deiyonize su ile % 25'lik triklorikasetik asit kapsıyordu.

Çinko için hazırlanan standart ve örneklerin absor-bansları 214.5 nm dalga boyunda köre karşı ve bakır için hazırlanan standart ve örneklerin absorbansları 325.3 nm dalga boyunda köre karşı Model 403 Perkin-Elmer Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresinde okundu. Elde edilen stan-dart solüsyonların absorbansları ve bilinen konsantrasyon-larına göre çinko ve bakır standart eğrileri çizildi (şekil 1 ve 2). Örneklerin okunan absorbans değerleri ve standart örneklerin okunan absorbans değerleri standart eğ-rilerle karşılaştırılarak serum çinko ve bakır düzeyleri mikrogram/dl olarak hesaplandı.



Şekil 1. Çinko standart eğrisi.



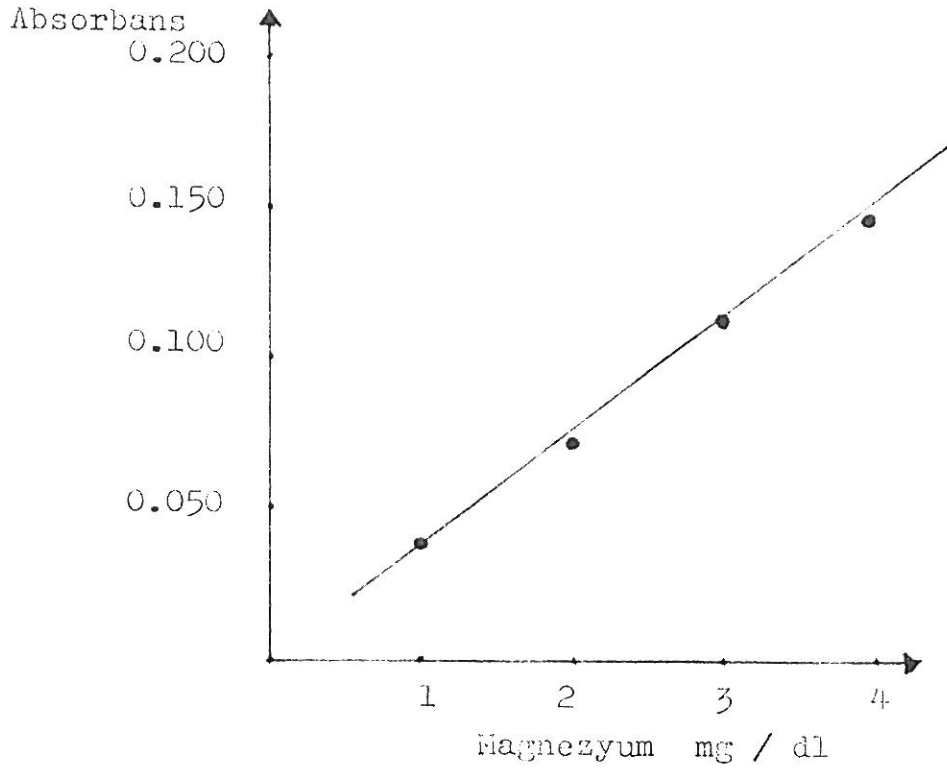
Şekil 2. Bakır standart eğrisi.

Serum magnezyum ve kalsiyum tayini için 0.2 ml serum üzerine 4.8 ml % 0.75'lik EDTA ilave edilerek örnekler hazırlandı.

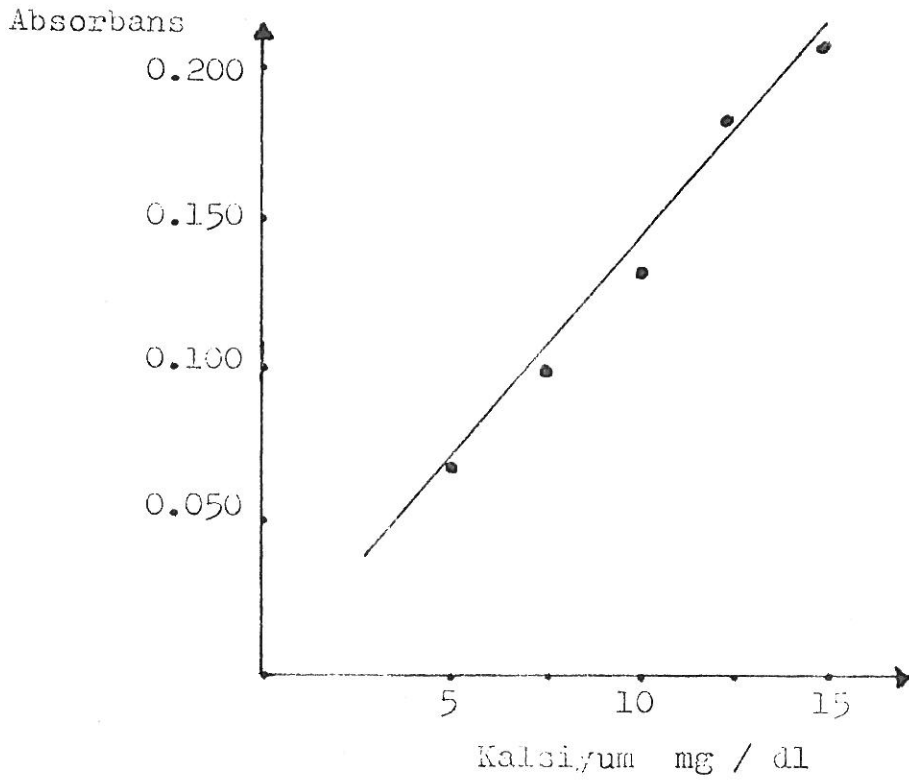
Stok magnezyum standardı 334.6 mg $MgCl_2 \cdot 6 H_2O$ distile su ile 100 ml'ye tamamlanarak ; stok kalsiyum standardı ise (200 mg/dl) 499.45 mg susuz $CaCO_3$ distile deiyonize su ile 100 ml'ye tamamlanarak hazırlandı. Magnezyum için 1,2, 3 ve 4 mg/dl kalsiyum için 5, 7.5 , 10, 12.5 ve 15 mg/dl' lik standart solüsyonlar hazırlandı. Kör solüsyonu 1:24 oranında distile deiyonize su % 0.75'lik EDTA ile karıştırılarak elde edildi.

Model 403 Perkin - Elmer Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde magnezyum 285.2 nm, kalsiyum 422.7 nm dalga boyunda köre karşı örnek ve standart solüsyonlar okundu. Bu elementler için standart solüsyonlardan elde edilen absorbans değerleri kullanılarak grafik çizildi (Şekil 3 ve 4). Örneklerden elde edilen absorbans değerleri grafikten hesaplandı (33).

Grupların serum eser elementi değerleri istatistiksel olarak " t " testi ile karşılaştırıldı (31).



Şekil 3. Magnezyum standart eğrisi.



Şekil 4. Kalsiyum standart eğrisi.

BULGULAR

Bu çalışmada kesin Behçet hastalığı tanısı konan 41 hastada (aktif ve sakin dönemde), Behçet hastalığı dışında çeşitli sebeplerle oluşmuş üveitli 31 hastada (aktif dönemde) ve sağlıklı 31 kişilik kontrol grubunda serum çinko, bakır, magnezyum ve kalsiyum seviyeleri tesbit edildi. Grupların değerleri birbiri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

TABLO I. Grupların serum çinko değerleri

Gruplar	Serum çinko (µg/dl)			
	n	x	Sx	SD
Behçet'li grup				
aktif dönem	31	100.8	4.6	25.5
sakin dönem	36	90.3	2.7	16.0
Üveitli grup	31	97.4	6.3	34.8
Kontrol grup	31	94.5	3.0	17.0

Tablo I'de görüldüğü gibi serum çinko değerleri aktif Behçet'li hastalarda ortalama 100.8 ± 4.6 µg/dl, sakın dönemdeki Behçet'li hastalarda ortalama 90.3 ± 2.7 µg/dl, üveitli grupta ortalama 97.4 ± 6.3 µg/dl ve kontrol grubunda ise ortalama 94.5 ± 3.0 µg/dl' dir. Gruplar arasında çinko değerleri yönünden istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. Bütün gruplar arasında $p > 0.05$ olarak tesbit edildi.

TABLO II. Grupların serum bakır değerleri

Gruplar	Serum bakır (µg/dl)			
	n	x	Sx	SD
Behçet'li grup				
aktif dönem	31	192.8	12.0	66.8
sakin dönem	36	172.1	8.7	52.0
Üveitli grup	31	157.6	6.3	34.8
Kontrol grup	31	113.4	6.1	34.1

Tablo II'de görüldüğü gibi serum bakır değerleri aktif dönemdeki Behçet'li hastalarda ortalama 192.8 ± 12.0 $\mu\text{g/dl}$, sakın dönem Behçet'li hastalarda 172.1 ± 8.7 $\mu\text{g/dl}$, üveitli grupta ortalama 157.6 ± 6.3 $\mu\text{g/dl}$ ve kontrol grubunda ise 113.4 ± 6.1 $\mu\text{g/dl}$ ' dir. Bu sonuçlara göre aktif ve sakın dönem Behçet'li hastalar ile üveitli grupta serum bakır değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.001$). Aktif dönemdeki Behçet'li hastaların üveitli gruba göre serum bakır değerleri önemli oranda yüksek bulunmuştur ($p < 0.02$). Behçet'li hastaların aktif ve sakın dönemleri arasında ayrıca sakın dönemdeki Behçet'li hastalar ile üveitli grup arasında serum bakır seviyelerinde istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

TABLO III. Grupların serum magnezyum değerleri

Gruplar	serum magnezyum (mg / dl)			
	n	x	Sx	SD
Behçet'li grup				
aktif dönem	30	2.2	0.1	0.5
sakin dönem	35	2.2	0.1	0.5
Üveitli grup	31	2.3	0.1	0.3
Kontrol grup	31	2.3	0.1	0.2

Tablo III'de görüldüğü gibi serum magnezyum değerleri aktif ve sakin dönem Behçet'li hastalarda ortalama 2.2 ± 0.1 mg/dl, üveitli ve kontrol grubunda ise ortalama 2.3 ± 0.1 mg/dl ' dir. Gruplar arasında serum magnezyum değerleri yönünden istatistiksel olarak fark bulunmamıştır($p > 0.05$).

TABLO IV. Grupların serum kalsiyum değerleri

Gruplar	serum kalsiyumu (mg/dl)			
	n	x	Sx	SD
Behçet'li grup				
aktif dönem	30	9.5	0.3	1.7
sakin dönem	35	9.8	0.3	1.5
Üveitli grup	31	9.8	0.3	1.5
Kontrol grup	31	9.7	0.2	1.1

Tablo IV'de görüldüğü gibi serum kalsiyum değerleri aktif dönem Behçet'li hastalarda ortalama 9.5 ± 0.3 mg/dl, sakin dönem Behçet'li hastalarda ve üveitli grupta ortalama 9.8 ± 0.3 mg/dl ve kontrol grupta ise ortalama 9.7 ± 0.2 mg/dl ' dir. Gruplar arasında serum kalsiyum değerleri yönünden de istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

TABLO V. Aynı Behçet'li hastadan aktif ve sakin dönemde alınan serum örneklerinde çinko, bakır, magnezyum ve kalsiyum değerleri farkının istatistiksel olarak karşılaştırılması

Elementler	n	t	p	sonuç
Çinko	26	2.14	0.05 > p > 0.01	önemli
Bakır	26	2.84	0.01 > p > 0.005	önemli
Magnezyum	25	1.23	p > 0.05	önemsiz
Kalsiyum	25	0.28	p > 0.05	önemsiz

Tablo V'de görüldüğü gibi aynı Behçet'li hastaların aktif dönemlerindeki serum çinko seviyeleri sakin dönemlerindeki serum çinko seviyelerine göre yüksek bulunmuştur. Serum bakır seviyesi de aktif dönemde sakin döneme göre yüksek olarak tesbit edilmiştir. Serum magnezyum ve kalsiyum seviyelerinde ise istatistiksel olarak fark bulunamamıştır.

TARTIŞMA

Behçet hastalığının etiyolojisinde pek çok sebepler öne sürülmüştür. Bu hastalarda serum eser elementlerinde de değişiklikler olduğu dikkati çekmiştir. Hastalığın etiyolojisinde eser elementlerin rolü araştırmalara konu olmuştur (14, 15, 26,36, 40). Ülkemizde de bu konuda çalışmalar vardır(17,38).

Araştırmamızda Behçet'li hastalar aktif ve sakin dönem olarak ayrıldı. Bunun amacı serum eser elementleri seviyesinin tayin edilmesinin yanında, aktif ve sakin dönem arasında farklılık olup olmadığının ortaya çıkarılmasıydı. Ayrıca Behçet'li hastalar, Behçet hastalığı olmayan diğer üveitli hastalar ve sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubuyla aynı amaçla karşılaştırıldı.

Mineshita ve arkadaşları Behçet'li hastalarda serum çinko değerlerini düşük bulmuşlar ve Behçet hastalığının çinko ile tedavisini öne sürmüşlerdir (25). Shimizu ve arkadaşları, Şaşmaz ve Kılıç Behçet hastalığında serum çinkosunda belirgin bir değişme tesbit etmemişlerdir (17,36,38).

Araştırmamızda Behçet'li hastalar, Behçet hastalığı olmayan diğer üveitli ve kontrol grubu arasında serum çinko değerleri yönünden istatistiksel bir fark bulunamamıştır (Tablo I). Ancak aynı Behçet'li hastada serum çinko seviyesi aktif dönemde sakin döneme göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($0.05 > p > 0.01$).

Diğer çalışmalarda Behçet'li hastalar aktif ve sakin dönem ayırımı yapılmaksızın serum çinko seviyeleri kontrollerle karşılaştırılmıştır (17,36,38). Biz aynı Behçet'li hastalarda aktif ve sakin dönem arasında fark olup olmadığını araştırdık. Aynı Behçet'li hastada aktif dönemde serum çinko seviyesinin sakin döneme göre yüksek çıkmasını çeşitli şekillerde yorumlayabiliriz;

Yara iyileşmesi sırasında çinkolu enzimlerin gerekliliği bilinmektedir (5). Behçet hastalığı aktif döneminde yaraların iyileşmesi sırasında metaloenzimler dolayısıyla çinko serumda artmış olabilir. Yine çinko elementinin vucutta en yüksek konsantrasyonda bulunduğu yerlerden biri olan koroideanın tutulmasına bağlanabilir (21).Behçet hastalığının aktif döneminde koroideanın tutulumu nedeniyle açığa çıkan çinko serum seviyesinde yüksekliğe neden olabilir.

Mineshita ve arkadaşlarının önerdiği Behçet'li hastalara çinko verilmesinin ; çinko eksikliğini düzelterek mi yoksa yara iyileşmesindeki rolü gereği mi etkin olduğu henüz kesin olarak ortaya konulamamıştır. Bunun açıklığa kavuşması için ileri araştırmalara gerek vardır.

Ayrıca; aktif ve sakin ayırımında olduğu gibi arka ve ön segment tutulumu olan Behçet'li hastalarda ayrı ayrı serum çinkosu tayini konuyu açıklığa kavuşturmada yardımcı olacak gibi gözükmektedir.

Shimizu ve arkadaşları serum bakır seviyesindeki yüksekliğin özellikle oküler atak sırasında olduğunu farketmişlerdir (36).

Hori ve arkadaşları çalışmalarında Behçet'li hastalarda aktif dönemden hemen önce serum bakır seviyelerini yüksek bulmuşlardır (14). Aynı çalışmada bakır verilerek deneysel ülserlerin geliştiğinin gösterilmesi araştırmacıları bakırı "tetik çekici" bir faktör olarak düşünmeğe yöneltmiştir (36). Ayrıca bakır değerindeki bu yüksekliğin teşhiste yardımcı olabileceği öne sürülmüştür(36). Ülkemizde de Başmaz ve Kılıç'ın yaptığı çalışmalarda Behçet'li hastalarda serum bakır değerleri yüksek bulunmuştur (17,38).

Yukardaki çalışmalarda serum örnekleri hastalığın aktif ve sakin devreleri göz önüne alınmaksızın değerlendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda da Behçet'li hastaların serum bakır değerleri kontrol gruba göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$) (Tablo II). Biz aynı zamanda çalışmamızda aktif dönemdeki Behçet'li hastaların serum bakır değerlerini sakin dönemdeki Behçet'li hastalara göre yüksek olarak bulduk ve bu yükseklik istatistiksel olarak da önemlilik gösteriyordu ($t: 2.84$, $p < 0.01$).

Literatürde Behçet'li hastalar ile Behçet hastalığı olmayan diğer üveitlilerin serum bakır seviyelerinin karşılaştırılmasına rastlamadık. Çalışmamızdaki üveitli grupta serum bakır kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ($p < 0.001$), ancak Behçet'li grubun sakin dönemine göre fark bulunamamıştır. Aktif dönemdeki Behçet'li hastaların serum bakır seviyeleri ise üveitli gruba göre yüksek bulunmuş ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak önemli olduğu tesbit edilmiştir ($p < 0.02$).

Bütün inflamatuvar olaylarda lökosit endojen mediatör (LEM) salınmasına bağlı olarak serum bakır yükselir(3,5). Behçet hastalığında da muhtemelen bilinmeyen bazı tetik çeken faktörlerle otoimmün olay başlayarak lökosit uyarısı ve LEM ortaya çıkmaktadır ve buna bağlı olarak serum bakır yükselmektedir.

Araştırmalarda serum bakırının yüksek bulunması Behçet hastalığındaki inflamatuvar olayların bir sonucu olarak görülebilir. Aynı şekilde üveitli hastalardaki serum bakırının da yüksek bulunması inflamatuvar olaylardaki serum bakır yüksekliği ile açıklanabilir.

Kılıç tarafından sistem bulgusu olan Behçet'li hastalarda serum magnezyum seviyesinin kontrollere göre düşük olduğu bulunmuştur (17). şaşmaz'ın araştırmasında ise fark bulunamamıştır (38). Araştırmamızda da serum magnezyum değerleri gruplar arasında fark göstermemiştir.

Literatürde Behçet hastalığında serum kalsiyumu hakkında bir çalışmaya rastlamadık. Araştırmamızda Behçet'li ve diğer üveitli hastalarda serum kalsiyumu seviyesini de araştırdık. Serum kalsiyum değerlerinde gruplar arasında fark tespit edemedik.

Biz serum eser elementlerindeki bu değişiklikleri Behçet hastalığında etiyolojik bir etken değil, daha çok hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan bir bulgu olarak yorumlamaktayız. Ancak şuna da inanmaktayız ki Behçet'li hastalarda serum eser elementlerinin daha ileri şekilde araştırılması, eser elementlerle Behçet hastalığı arasındaki ilişkiye daha da kesinlik getirecektir.

SONUÇLAR

Araştırmada elde edilen sonuçlar şunlardır :

1. Serum bakır seviyesi Behçet'li ve üveitli hastalarda kontrol gruba göre yüksek bulunmuştur. Bu da istatistiksel olarak önemlidir.

2. Behçet'li ve üveitli hastalar ile kontrol grupta serum çinko, magnezyum ve kalsiyum değerleri arasında fark bulunamamıştır.

3. Aynı Behçet'li hastada aktif ve sakin dönem serum çinko ve bakır değerleri karşılaştırıldığında aktif dönemde yüksek olduğu görülmüştür. Aynı Behçet'li hastada aktif ve sakin dönem serum magnezyum ve kalsiyum değerleri karşılaştırıldığında aktif ve sakin dönem arasında fark bulunamamıştır.

ÖZET

Behçet hastalığı olan 41, Behçet hastalığı olmayan üveitli 31 hasta ve kontrol grubunda sağlıklı 31 kişi serum eser elementleri yönünden incelendi.

Behçet'li ve diğer üveitli hastalarda serum bakır değerleri kontrol gruba göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$).

Serum çinko, magnezyum ve kalsiyum değerleri bütün gruplarda farklılık göstermedi.

Hastalardaki serum bakır değerindeki yükselme Behçet hastalığının inflamatuvar bir hastalık olmasına bağlanmıştır.

Literatürde Behçet'li hastalarda serum kalsiyum seviyesi ile ilgili yayına rastlayamadık. Biz Behçet'li hastalarda kalsiyum seviyesi tayini de yaptık. Aktif ve sakin dönemde kontrol gruba göre değişiklik olmadığını gözledik.

KAYNAKLAR

1. Aksungur L : Behçet hastalığında tedavi yöntemleri ve kaynakların gözden geçirilmesi. *Lepra Mecm.*, 8:157-165, 1977.
2. Behçet H : Über rezidivierende aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol. Wochenschr.*, 105:1152-1157, 1937.
3. Beisel W R : Trace elements in infectious process. *Med. Clin. North Am.*, 60:831-849, 1976.
4. Burch R E , Hahn H K J , Sullivan J F : Newer aspects of the roles of zinc, manganese and copper in human nutrition. *Clin. Chem.*, 24:501-520, 1975.
5. Burch R E , Sullivan J F : Clinical and nutritional aspects of zinc deficiency and excess. *Med. Clin. North Am.*, 60:675-686, 1976.
6. Burch R E , Sullivan J F : Diagnosis of zinc, copper and manganese abnormalities in man. *Med. Clin. North Am.*, 60:655 -661, 1976.

7. Chvapil M : Effect of zinc on cells and biomembranes. Med. Clin. North Am., 60:799 - 813,1976.
8. De Merieux P , Spitler L E , Paulus H E :Treatment of Behçet's syndrome with levamisole. Arthritis Rheum., 24:64-70,1981.
9. Dilşen N , Erbenği T , Koniçe M et al : Virus-like particles and tubuloreticular structures in kidney and eye of patients with Behçet's disease. In: Inaba G (ed): Behçet's Disease, Univ. Tokyo Press, 1981, 3-14.
10. Geng L , Ohno S , Wang Y-H , Higuchi M : Clinical observations on Behçet's disease in Tianjin, China. Jpn. J. Ophthalmol., 29:310 - 314,1985.
11. Gürhan N : Behçet hastalığı. Lepra Mecm.,5:129-139,1974.
12. Gürler A : Behçet hastalığında tanı kriterleri ve klinik gözlemler. Türkiye Klinikleri, 5:403 - 409,1985.
13. Halsted J A , Smith J C : Plasma-zinc in health and disease. Lancet, 14:322 - 324,1970.
14. Hori Y , Miyazawa S , Nishiyama S et al :Experimental Behçet's disease and ultrastructural X-ray microanalysis of pathological tissues. J. Dermatol., 6:31-37,1979.
15. Ishikawa S , Miyata M , Fukuda T , Suyama H : Etiological consideration of Behçet's disease. In:Inaba G (ed): Behçet's Disease, Univ. Tokyo Press, 25-31,1981.

16. Kaneko F , Kubota K , Adachi K , Miura Y : Immunocytological studies on aphthous lesions in Behçet's disease. In: Inaba G (ed): Behçet's Disease. Univ. Tokyo Press. 1981, pp:421-428 .
17. Kılıç A : Çeşitli sistem bulguları ile karakterize Behçet'li olguların serumunda iz elementlerin incelenmesi. A.Ü. Tıp Fak., Uzmanlık Tezi , Ankara, 1983.
18. Koniçe M , Dilşen N , Urgancıoğlu M , Övül C :Colchicine treatment in the Behçet's disease. Behçet's Disease, Excerpta Medica, International Congress Series, 467,1979, pp: 288-289.
19. Latner A L : Calcium and inorganic phosphate metabolism. In: Clinical Biochemistry (7th ed). Philadelphia, London, Toronto, W.B. Saunders Co., 1975, pp:279-315.
20. Latner A L : Magnesium metabolism. In: Clinical Biochemistry (7th ed). Philadelphia,London,Toronto, W.B. Saunders Co., 1975, pp: 316-318.
21. Latner A L : Trace elements. Clinical Biochemistry (7th ed). Philadelphia,London,Toronto,W.B. Saunders Co., 1975,pp: 334-338.
22. Lehner T : Immunological aspects of Behçet's syndrome. Excerpta Medica, International Congress Series, 467,1979, pp: 203-214.
23. Lim S D , Haw C R , Kim N I , Fusaro R M :Abnormalities of T-cell subsets in Behçet's syndrome. Arch. Dermatol., 119: 307-310,1983.

24. Mamo J G : Treatment of Behçet's disease with chlorambucil. Arch. Ophthalmol., 94:580 - 583, 1976.
25. Mineshita S , Ogino T , Shimizu T : Zinc therapy in Behçet's disease. Excerpta Medica, International Congress Series, 467,1979, pp:301-304.
26. Miyazawa S , Nakamura K , Hori Y et al : X-ray microanalysis of the tissues in experimental Behçet's disease. J. Clin. Electron Microscopy, 10:5-6,1977.
27. Mocan M Z. : Eser elementler ve kalp.Hacettepe Tıp / Cerrahi Bült., 16:84 - 88, 1983.
28. O'Dell B L : Biochemistry of copper.Med. Clin.North Am., 60:687-702,1976.
29. Ohno S : Immunological aspects of Behçet's and Vogt-Koyanagi-Harada's disease. Trans. Ophthal. Soc. U.K., 101:335 - 341, 1981.
30. Ohno S, Ohguchi M , Hirose S et al: Close association of HLA-BW51 with Behçet's disease. Arch. Ophthalmol., 100:1455 - 1458,1982.
31. Özdamar K : Biyoistatistik. Bilim ve Teknik Yayınevi, İstanbul, 1985, pp:290-314.
32. Prasad A S : Clinical, biochemical and nutritional spectrum of zinc deficiency in human subjects :An update. Nutrition Reviews, 41:197-208,1983.
33. Price W J : Analytical Atomic Absorbtion Spectrometry (2nd ed).London, New York, Rheine. The C.V. Mosby Co., 1974, pp:164-166.

34. Reinhold J G : Trace elements- a selective survey.
Clin. Chem., 21:476-500,1975.
35. Shimizu T , Ehrlich G E , Inaba G , Hayashi K :Behçet's disease(Behçet syndrome). Semin. Arthritis Rheum.,
8:223-260,1979.
36. Shimizu K , Ishikawa S , Miyata M et al : Relationships between the changes of serum copper levels and ocular attacks in Behçet's disease (an etiological consideration). Excerpta Medica,International Congress Series,467 ,1979, pp:61-65.
37. Sinha S N , Gabrieli E R : Serum copper and zinc levels in various pathologic conditions.Amer.J.Clin.Pathol.,
54:570 - 577,1970.
38. Şaşmaz R : Behçet hastalığında serumda iz elementler. Uzmanlık Tezi, Ank. Univ. Tıp Fak.,Ankara,1979.
39. Tulunay Ö : Behçet hastalığının patolojisi ve patogenezi. Türkiye Klinikleri, 5:398-402,1985.
40. Uga S , Ishikawa S , Wakakura M : Histopathology of the optic nerve and retina in Behçet's disease. Excerpta Medica, International Congress Series,467,1979,pp:85-89.
41. Warabi H , Yamada E , Schiffmann E , Shiokawa Y : Increased chemotactic activity of periferal blood monocytes in Behçet's disease. In: Inaba G (ed): Behçet's Disease, Univ. Tokyo Press, 1981, PP:317-322.

42. Weisman N , Pileggi V J : Inorganic ions. In:
Henry R J , Cannon D C , Winkelman J W eds: Clinical
Chemistry, Principles and Technics (2.nd ed). Harper-
Row Publishers, New York, 1974, pp:695-707.

EK TABLO I. Behçet'li hastaların cins, yaş ve serum eser elementi değerleri.

Adı	Cins	Yaş	Aktif Dönem				Sakin Dönem			
			Zn (µg/dl)	Cu	Mg (mg/dl)	Ca	Zn (µg/dl)	Cu	Mg (mg/dl)	Ca
MT	E	25	99	212	1.7	7.7	66	163	1.8	8.6
AT	E	34	109	279	2.1	10.1	80	224	2.0	9.0
TB	E	38	124	200	2.1	8.9	80	115	1.7	8.0
EK	E	31	77	115	2.0	9.0	52	121	2.2	9.5
SK	E	30	66	139	2.2	9.3	95	115	2.2	9.5
AÜ	E	36	173	145	1.9	8.2	80	163	1.7	7.6
NÖ	K	30	111	169	2.9	12.7	79	133	2.2	9.3
FG	E	33	88	218	2.4	9.6	95	139	2.1	9.6
HD	E	23	60	127	2.7	11.8	91	133	2.1	9.2
CT	E	14	76	321	1.6	7.0	72	188	2.2	10.8
RD	K	39	85	133	2.0	9.2	105	226	1.5	9.2
EB	K	41	113	242	1.9	8.9	79	254	2.3	9.5
AY	E	30	105	133	3.1	12.1	100	157	2.1	9.6
MK	E	27	77	157	1.7	8.9	84	72	1.7	8.9
KÖ	E	12	85	297	1.9	9.8	88	261	1.9	9.9
SA	K	26	149	121	2.2	9.0	113	121	1.8	8.8
AY	E	34	70	236	2.0	7.6	86	187	2.0	9.1
Mİ	E	39	136	242	1.7	7.9	107	115	2.1	9.1
AA	E	21	104	188	1.9	8.8	96	115	2.1	9.1
OA	E	42	94	183	1.8	9.6	84	196	2.2	11.9
FY	K	39	81	148	1.6	7.6	91	156	1.9	8.8
VD	E	58	104	103	2.8	10.9	118	139	2.2	8.6
AC	E	30	105	157	1.8	7.6	101	163	1.9	8.7
DÖ	E	32	102	305	3.4	9.4	89	152	3.2	12.2
AG	E	57	87	200	1.9	9.2	95	176	1.9	8.0
SK	K	35	118	163	1.9	7.6	60	122	.	.
ŞG	E	29	109	237	2.3	11.2
MS	K	21	134	226	2.6	11.9
HE	E	32	69	70	3.0	13.2
MG	K	30	92	329	2.4	11.4
EŞ	E	37	122	181
HT	E	24	92	259	3.4	9.6
İS	E	48	111	170	3.7	12.1
MC	E	31	81	152	2.5	12.1
AY	K	48	118	254	2.2	10.6
MT	E	29	100	167	3.0	13.0
HT	E	34	107	233	2.1	8.4
AK	E	49	60	297	2.3	9.9
İZ	E	31	103	181	2.3	12.5
AG	E	37	100	160	2.1	9.9
İÖ	K	36	92	215	2.9	13.4

EK TABLO II. Üveitli grubun yaş, cins ve serum eser elementi değerleri

Adı	Cins	Yaş	Çinko µg/dl	Bakır µg/dl	Magnezyum mg/dl	Kalsiyum mg/dl
SK	K	23	84	168	2.2	10.0
HS	E	58	90	137	2.2	7.3
MS	E	26	87	179	2.3	11.0
HK	K	65	64	107	1.8	9.5
İK	E	63	71	175	2.5	9.0
AG	K	30	113	179	2.2	10.2
Kİ	E	29	93	129	2.5	12.8
KK	K	57	131	137	2.7	10.3
FD	K	60	107	194	2.9	11.5
MA	E	54	110	149	2.0	8.6
KK	E	32	71	103	1.9	9.1
FA	K	36	113	160	2.5	10.0
KY	K	35	254	168	1.9	9.2
HO	E	80	92	163	2.3	9.4
NY	E	53	81	196	2.2	8.9
HD	K	6	88	170	2.4	11.9
FK	K	45	111	237	2.3	11.2
FA	K	52	116	96	1.9	7.8
ED	E	80	77	178	2.7	10.6
AC	K	45	75	181	2.3	9.3
CA	E	35	75	141	2.7	12.7
MG	K	53	126	200	2.9	13.5
RM	K	40	96	152	2.5	9.4
BD	K	26	92	107	2.1	8.9
FK	K	19	80	122	1.8	8.5
HA	K	48	71	225	3.1	8.2
NY	K	24	70	126	2.2	10.9
MÖ	E	44	134	182	1.7	8.2
MB	E	28	91	121	2.2	8.9
NK	K	38	77	152	2.2	8.2
EA	E	26	79	152	2.0	9.4

EK TABLO III. Kontrol grubun yaş, cins ve serum eser elementi değerleri

Adı	Cins	Yaş	Çinko µg/dl	Bakır µg/dl	Magnezyum mg/dl	Kalsiyum mg/dl
AÖ	E	48	88	126	2.1	8.8
SÜ	E	23	118	149	2.3	9.3
SA	E	34	69	91	2.1	8.7
HB	K	29	113	122	2.3	10.0
RD	E	47	100	122	2.3	10.0
BÖ	E	22	99	88	2.3	9.6
SA	K	42	84	118	2.4	10.6
RA	K	23	114	129	2.1	9.5
FG	K	23	101	80	2.4	11.2
HŞ	K	31	121	126	2.3	10.9
BU	K	30	96	118	2.2	10.1
KA	E	20	114	118	2.4	10.3
ŞK	K	26	89	240	2.0	8.9
HD	E	23	80	107	2.3	9.6
HY	K	34	77	88	2.0	9.5
RE	E	22	113	107	2.0	8.3
CK	E	26	100	72	2.1	9.9
HK	K	20	91	92	2.2	8.9
NA	E	20	88	103	2.3	8.9
IO	K	20	96	103	2.2	9.3
BY	E	30	57	38	2.4	9.3
ZA	E	25	81	107	2.0	8.9
NŞ	E	18	81	95	2.7	11.1
NÜ	K	21	117	133	2.7	11.9
MD	E	25	96	137	2.1	9.5
ZD	K	18	81	111	2.3	8.6
SA	E	31	84	115	2.1	8.2
MG	E	22	96	115	2.5	11.6
EC	K	65	109	170	2.3	9.2
Hİ	E	33	115	115	1.9	7.8
KY	E	22	60	80	2.6	11.8

