

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALARINDA ANTERİOR MEdİASTİNAL YAĞIN
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİDE KALİTATİF VE KANTİTATİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. İBRAHİM ERDEM GÖKMEN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2015

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALARINDA ANTERİOR MEDIASTİNAL YAĞIN
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİDE KALİTATİF VE KANTİTATİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. İBRAHİM ERDEM GÖKMEN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. SERDAR KARAKÖSE

KONYA, 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve desteklerini gördüğüm asistan arkadaşlarıma,

Yardımlarını esirgemeyen bölüm çalışanlarına,

Ve tezimin istatistiksel çalışmalarında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim görevlisi Adnan Kabaalıoğlu'na teşekkür ediyorum...

Mayıs, 2015

Dr.İbrahim Erdem Gökmen



ÖZET

BEHÇET HASTALARINDA ANTERİOR MEDIASTİNAL YAĞIN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİDE KALİTATİF VE KANTİTATİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.İBRAHİM ERDEM GÖKMEN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2015

Amaç: Anterior mediastinum yağdan zengin olduğu için sistemik vaskülitin neden olduğu vasküler küçük değişiklikleri göstermede sensitif bir belirteç olabilir. Bu hipotezin değerlendirilmesi amacıyla Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında anterior mediastinal yağın kalitatif ve kantitatif olarak BT (bilgisayarlı tomografi) analizi yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya, 1 Ocak 2008 ve 31 Mayıs 2014 tarihleri arasında hastaneye başvuran hastalar alınmıştır. Behçet hastaları grubu ve kontrol grubu olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. BT çekilen 94 Behçet hastası ve kontrol grubu olarak alınan 90 hastanın retrospektif analizi yapılmıştır. BT morfolojisine göre, mediastinal yağ beş kategoriye ayrılmıştır. Ayrıca Behçet hastalarına ait serum inflamasyon seviyeleri ölçülmüş olup normal ve yüksek seviyelere sahip her iki gruba ait anterior mediastinal yağ BT attenüasyon değerleri ölçülmüştür.

Bulgular: Anterior mediastinal yağın BT attenüasyon değerleri Behçet hastalığı grubu (-52,2 HU) ve kontrol popülasyon (-93 HU) arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Mediastinal yağ, BT morfolojisi esas alınarak saf yağ doku, diffüz yumuşak doku, tubular yapılar, tübüler yapılar içeren yumuşak doku infiltrasyonu ve timik doku olmak üzere 5 tipe ayrılmıştır. Mediastinal tiplere göre sıklık olarak her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Bununla birlikte normal ve yüksek serum CRP seviyelerine sahip her iki grup arasında ortalama attenüasyon değerlerinde anlamlı farklılık saptanmıştır.

Sonuç: Kontrol grupla karşılaştırıldığında Behçet hastalığı grubunda anterior mediastinal yağa ait BT attenüasyon değerlerinde anlamlı yükseklik bulunmuştur. Behçet hastalarında görülen yüksek attenüasyon değerlerine, inflamatuvar anjiyogenezis ve timik hiperplazinin neden olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: sistemik vaskülit, mediastinal yağ, BT attenüasyonu

ABSTRACT

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE CT ANALYSIS OF ANTERIOR MEDIASTINAL FAT IN BEHCET'S DISEASE

DR.İBRAHİM ERDEM GÖKMEN

MASTER THESIS

KONYA, 2015

Purpose: Anterior mediastinum is rich with fat and thus it may be a sensitive marker for demonstrating minute changes in vascularity induced by systemic vasculitis. A qualitative and quantitative CT (computer tomography) analysis of anterior mediastinal fat between patients with Behcet's disease and a control group was conducted in order to evaluate this hypothesis.

Material and Method : This was a retrospective analysis of patients with Behcet's disease and a control group who were admitted to the hospital between 1 January 2008 and 31 May 2014. Ninety-four patients with Behcet's disease and ninety patients as a control population who underwent CT scan were included in this study. Mediastinal fat was classified into five categories according to CT morphology. We collected serum inflammatory levels in the Behcet's disease group and measured mean CT attenuation values for anterior mediastinal fat in two groups with normal and high levels of ESH and CRP.

Results: The mean CT attenuation values of the anterior mediastinal fat differed significantly between the Behcet's disease group (-52,2 HU) and the control population (-93 HU).

Mediastinal fat was divided into five types based on CT morphology as follows: pure fatty tissue, diffuse soft tissue, tubular structures, soft tissue infiltration with tubular structures and thymic tissue. There was a difference in frequency between two groups according to mediastinal types. Furthermore, significant difference was observed in mean attenuation values between the two groups with normal and high levels of CRP.

Conclusion: Significantly higher mean CT attenuation values of anterior mediastinal fat were detected in the Behcet's disease group compared with the control group. Inflammatory angiogenesis and thymic hyperplasia may be responsible for high CT attenuation levels in the Behcet's disease.

Keywords: systemic vasculitis, mediastinal fat, CT attenuation.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TABLolar.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
RESİMLER.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Behçet hastalığı.....	2
2.1.1 Tanım.....	2
2.1.2 Tarihçe.....	2
2.1.3 İnsidans ve epidemiyoloji.....	4
2.1.4 Etyoloji ve patogeneze.....	5
2.1.5 Klinik Bulgular.....	14
2.1.6 Radyolojik Bulgular.....	17
2.1.7 Prognoz.....	29
2.2 Bilgisayarlı tomografi fiziği.....	29
2.2.1 BT'nin tarihsel gelişimi.....	30
2.2.2 Dedektörler.....	35
2.2.3 Spiral (helikal BT).....	36
2.2.4 Spiral taramanın özellikleri.....	37
2.2. Çokkesitli BT (MDCT, multidedektör BT).....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1 Hasta Grupları.....	39
3.2. BT tekniği.....	41
3.3 Görüntülerin ve ROI (region of interest) analizi.....	41

3.4 İstatiksel analiz	43
4. BULGULAR	44
4.1 Kantitatif analiz	44
4.2 Kalitatif analiz	47
4.3 Behçet hastalığının inflamatuvar belirteçlerle olan ilişkisi	48
5. MEDİASTİNAL OLGU ÖRNEKLERİ	50.
6. TARTIŞMA	53.
7. SONUÇ	59
8. KAYNAKLAR	60



TABLÖLAR

Tablo 1. O'Duffy tanı kriterleri.....	3
Tablo 2. Dilşen kriterleri	3
Tablo 3. Uluslararası Çalışma Grubu Kriterleri.....	4
Tablo 4. Behçet hastaları ve kontrol grubunda ortalama attenüasyon değerleri	45
Tablo 5. Anterior mediastinal yağın morfolojik sınıflandırması ve ortalama attenüasyon değerleri.....	47
Tablo 6. Sedimentasyon ve CRP'ye göre anterior mediasteninin ortalama attenüasyon değerleri.....	49

ŞEKİLLER

Şekil 1. Birinci jenerasyon BT cihazlar.....	31
Şekil 2. İkinci jenerasyon BT cihazlar	31
Şekil 3. Üçüncü jenerasyon BT cihazlar	32
Şekil 4. Dördüncü jenerasyon BT cihazlar	33
Şekil 5. Altıncı jenerasyon BT cihazlar (helikal=spiral BT).....	34
Şekil 6. Çokkesitli BT (multislice BT) dedektörler	35
Şekil 7. Behçet hastalığı ve kontrol grubunun oluşturulma aşamaları.....	40.
Şekil 8 Anterior mediastinal yağın morfolojik sınıflandırması	43
Şekil 9. Behçet hastaları ve kontrol grubunda hesaplanan mediastinal ortalama attenüasyon değerleri	44
Şekil 10. Serpilme grafiğinde (scatterplot) her iki grupta anterior mediasteninin yaşa göre BT attenüasyon değerleri.....	45
Şekil 11. Behçet grubu ve kontrol grubu arasında ortalama attenüasyon değerlerinde görülen anlamlı farklılık	46
Şekil 12. Mediastinal yağ tiplerine göre her iki grupta kişi sayısına göre dağılım.....	46
Şekil 13. Kutu grafiğinde (boxplot) Behçet hastaları (mavi kolonlar) ve kontrol gruplarında (yeşil kolonlar) ortalama attenüasyon değerleri ve mediastinal yağ tipleri arasındaki ilişki.....	48

RESİMLER

- Resim 1:** Pür yağlı doku, tip A mediastene ait olgu örneği.....50
- Resim 2** Diffüz yumuşak doku alanı, tip B mediastene ait olgu örneği.....50
- Resim 3:** Tübüler yapı içeren mediasten, tip C mediastene ait olgu örneği51
- Resim 4:** . Tübüler yapılarla birlikte diffüz yumuşak doku infiltrasyonu, tip D mediastene ait olgu örneği.....51
- Resim 5.** Üçgen şeklinde timik doku, tip E mediastene ait olgu örneği.....52

SİMGELER VE KISALTMALAR

A: Ağırlıklı

BH: Behçet hastalığı

BT: Bilgisayarlı tomografi

CRP: C reaktif protein

ÇKBT: Çokkesitli bilgisayar tomografi

EBT: Elektro beam tomografi

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

FGF: Fibroblast growth factor (fibroblast büyüme faktörü)

FOV: Field of view (görüntüleme alanı)

HLA: Human leukocyte antigen

HU: Hounsfield unit

IŞP: Isı şok proteinleri

İVK: İ inferior ven kava

MDCT: Multidetector computed tomography (multidetektör BT)

MR: Manyetik rezonans

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NO: Nitrik oksit

PDGF: Platelet derived growth factor

ROI: Region of interest (ilgilene alan)

SSS: Santral sinir sistemi

TNF: Tümör nekroz edici faktör

VCAM: Vascular cell adhesion molecule (vasküler hücre adezyon molekülü)

VEGF: Vasküler endothelial growth factor (vasküler endotelial büyüme faktörü)

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Behçet hastalığı vücutta çok sayıda organı tutan, kronik, oklüzif vaskülitte karakterize sistemik inflamatuvar hastalıktır. Behçet hastalığı ilk defa 1937 yılında tanımlanmış bir hastalık olup tekrarlayan oral ve genital mukoza ülserler ve üveitle karakterizedir. Ayrıca akciğer, deri, santral sinir sistemi, gastrointestinal ve vasküler sistem tutulumu gösterebilir. Behçet hastalığının patogenezi incelendiğinde; immün bağımlı reaksiyonların, vasküler endotel hücre hasarı, anjiyogenezis ve inflamasyonda önemli rol oynadığını görmekteyiz. Bununla birlikte vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), monosit kemoatraktan protein-1 ve nitrik oksit (NO) anjiyogenezis ve inflamasyona neden olabilir. Behçet hastalığında tüm kan damarları tutulabilmektedir. Bu medyatörlerin Behçet hastalığı vaskülitinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Toraksda küçük ve büyük vasküler yapılar, akciğer parankimi, mediastinum ve plevra gibi değişik anatomik yapılar tutulabilmektedir. Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) Behçet hastalığında pulmoner ve vasküler tutulumun değerlendirilmesi için yapılmaktadır. Behçet hastalığında vasküler tutulum sıklığı % 5-30 arasında değişmektedir. Pulmoner problemlerin sıklığı geniş bir varyasyon göstermekte olup, sıklığı % 1-8 arasındadır.

Bu bilgiler ışığında; yağdan zengin mediastinumun, sistemik vaskülitin sebep olduğu küçük vasküler değişikliklerin sensitif bir göstergesi olabileceğini düşündük. Bu amaçla, elde edilen BT görüntülerde, mediastinal yağ dansitelerini ve morfolojik değişiklikleri değerlendirdik. Hipotezimizin etkinliğini değerlendirmek amacıyla, Behçet hastalığı ve kontrol grupları arasında anterior mediastinal yağın retrospektif BT analizi yapıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Behçet Hastalığı

2.1.1 Tanım

Behçet hastalığı tekrarlayan oral, genital ülserler ve göz bulgularıyla birlikte gastrointestinal ve nörolojik tutulumlarla karakterize bir vaskülitir. Histopatolojik olarak arter ve venlerde iltihabi değişiklikler görülür. Zaman zaman kendini sınırlasa da körlükle sonuçlanabilen posterior üveit, santral sinir sistemi tutulumu ve perforasyona yol açan gastrointestinal tutulumları önemli morbidite ve mortalite nedenleri olarak ortaya çıkabilir. Çeşitli genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin patogenezi rol aldığı bilinmesine rağmen hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (Ozbalkan 2006).

2.1.2 Tarihçe

Behçet hastalığına ait aftöz lezyonlar ilk olarak milattan önce beşinci yüzyılda Hipokrat tarafından tariflenmiştir (Roy 1981). 1908’de Bluthé, 1923’te Planner ve Remenovskiy, 1924’te Shigeta, 1931’de Adamantiadis ve 1934’te Whitwell tarafından üçlü semptom kompleksine uyan örnekler verilmiştir. Ancak bu semptomlar genellikle tüberküloz veya sifilize bağlanmıştır (Bas 2009).

Prof. Dr. Hulusi Behçet 1924’te rekürren aftöz stomatit, genital ülser, eritema nodozum ve görme bozukluğu olan bir hasta görmüş, 1930’da ve 1936’da benzer özelliklerde hastalarla karşılaşınca bu bulguların özgün bir hastalığa bağlı olduğunu düşünmüştür. Bu düşüncesini Türk ve Alman dermatoloji dergilerinde bilim çevrelerine duyurmuştur. Hastalık ilk defa 1937 yılında Dr. Hulusi Behçet tarafından ağız bölgesinde aft, genital bölgede ülserasyon ve gözde hipopiyonlu iridosiklitten oluşan viral olması muhtemel bir trisemptom kompleks olarak tanımlanmıştır. Bu hastalık 1947 yılında Zürih’te toplanan uluslararası dermatoloji kongresinde Profesör Mieschner’in önerisiyle “Morbus Behçet” olarak adlandırılmıştır (Satar 2009).

1986 yılında Behçet hastalığı oküler, internal, nöro ve kombine Behçet hastalığı olmak üzere 4 tipe ayrılmıştır. Behçet hastalığı tanısında 1974 yılında O’Duffy kriterleri, 1986 yılında Dilşen kriterleri kullanılmıştır (Tablo 1 ve 2). 1990 yılında Uluslararası Çalışma Grubu tarafından Behçet hastalığı tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 1. O’Duffy tanı kriterleri

Oral ülserasyonlar
Genital ülserasyonlar
Göz lezyonları a. Uveit +/- hipopyon
Deri lezyonu a. Nodüler lezyon
Artrit/artralji

O’Duffy kriterlerine göre BH tanısı için;
Oral ve genital ülserler + 2 bulgu gerekmektedir.

Tablo 2. Dilşen kriterleri

Majör bulgular	Minör bulgular	Spesifik kriter
Tekrarlayan oral ülserasyon	Periferal artrit	Deri paterji pozitifliği
Genital ülserasyon	Nöropsikiyatrik bulgular	
Göz	Gastrointestinal bulgular	
a) Anterior üveit	Plöropulmoner bulgular	
b) Posterior üveit	Arteryel bulgular	
	Orşiepididimit	
Deri		
a) Nodüler lezyon		
b) Tromboflebit		

Dilşen kriterlerine göre kesin BH tanısı için;

- Paterji pozitifliği + 1 majör veya 1 klinik minör bulgu
- Şüpheli paterji + 2 majör veya 1 majör + 1 klinik minör bulgu
- Negatif paterji + 3 majör veya 2 majör + 2 minör bulgu

Dilşen kriterlerine göre şüpheli BH tanısı için;

- Şüpheli paterji + 1 majör veya 1 klinik minör bulgu
- Negatif paterji + 2 majör veya 1 majör + 2 klinik minör bulgu

Tablo 3. Uluslararası Çalışma Grubu Kriterleri

Tekrarlayan oral ülserler	Doktor veya hasta tarafından gözlenen, 12 aylık süre boyunca en az 3 kez tekrarlayan minör, majör veya herpetiform aftlar.
Tekrarlayan genital ülserler	Doktor veya hasta tarafından gözlenen aftöz ülserasyon veya skatris.
Göz lezyonları	Anterior üveit, posterior üveit veya biyomikroskopik muayenede vitreusta hücre veya doktorun saptadığı retinal vaskülit
Deri lezyonları	Doktor veya hasta tarafından gözlenen nodüler lezyon, doktorun saptadığı psödofolikülit veya papülopüstüler lezyonlar veya steroid tedavisi almayan puberte sonrası hastalarda doktor tarafından gözlenen akneiform nodüller
Pozitif paterji testi	24-48. saatte doktor tarafından testin pozitif yorumlanması.

Uluslararası Çalışma Grubu Kriterlerine göre BH tanısı koyabilmek için hastada tekrarlayan oral ülsere ek olarak diğer kriterlerden en az ikisinin de bulunması gereklidir.

2.1.3 İnsidans ve Epidemiyoloji

Akdeniz ülkeleri, Orta Asya ve Uzak Doğu ülkelerinde sıklıkla görülen bu hastalığa bu dağılım nedeniyle “İpek Yolu Hastalığı” denilmektedir. BH özellikle Çin, Kore, Japonya, Türkiye, İran, Tunus, Ortadoğu ülkeleri ve Akdeniz ülkelerinde yüksek prevalansa görülürken, Batı Avrupa, Amerika ve Afrika kıtalarında ise oldukça nadirdir (Mollie 2002).

Türkiye’de İstanbul çevresinde yapılan bir araştırmaya göre BH prevalansı 8/10000 olarak bildirilmiştir. Ordu çevresinde yapılan araştırmaya göre BH prevalansı 37/10000 olarak bulunmuştur. Bu fark bölgesel ve etnik farklılıklarla açıklanmıştır. Diğer endemik ülkelerle kıyaslandığında Türkiye en sık (8-37/10000) prevalansa sahiptir. Hastalığın

sıklığı İran'da 1,67/10000, Irak'ta 1,7/10000, Suudi Arabistan'da 2/10000, Çin'de 1,4/10000 ve Japonya'da 2,2/10000 oranındadır (Onder 2009).

Son 20-30 yılda yapılan çalışmalar BH prevalansının arttığını göstermektedir. Buna sebep olarak hastalığın tanınabilirliğinin artması ve göçler gösterilmektedir (Kenneth 2011).

Hastalık genellikle 30 yaşı ve civarında ortaya çıkmaktadır. Doğu Asya ülkelerinde ortalama başlangıç yaşı 31.7, Arap ülkelerinde 26.5, Türkiye'de 25.6, İsrail'de 19.9, Avrupa'da 25.9 ve Amerika'da 28.3 olarak kaydedilmiştir. BH çocukluk çağında nadir görülür. Güncel çalışmalarda hastalığın erkek ve kadınlarda görülme sıklığı birbirine yakın bulunmuştur. Bununla birlikte hastalığın Arap ülkelerinde erkeklerde, Kuzey Avrupa ülkeleri, A.B.D. ve Japonya'da ise kadınlarda daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (Zouboulis 1999).

Ailesel BH olguları özellikle çocuk hastalarda daha fazla sıklıkta görülmektedir. Ailesel hastalık hikayesi hastaların %1-18'inde bildirilmiştir. Bunların çoğunluğu da Türkiye, İsrail, Kore ve Japonya kökenlidir (Zouboulis 1999). Aile hikayesi pozitifliği Türkiye ve Orta Doğu ülkelerinde ortalama %8-34 olarak bildirilmiştir. Japon hastalarda %2-3 oranında görülmektedir. Ailesel olgular bildirilmesine rağmen mendelyan geçiş söz konusu değildir. BH'nin insan kaynaklı lökosit antijen (Human leukocyte antigen: HLA) ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Endemik ülkelerde HLA-B51 görülme sıklığı da artmıştır (Yazıcı 2013).

2.1.4 Etyoloji ve Patogenez

BH etyolojisi halen tam bilinmeyen sistemik bir vaskülitir. Viral, bakteriyel bir antijen veya ısı şok proteinleri gibi otoantijenlerin tetiklediği ve genetik olarak meyilli olan kişilerde immün yanıtın ortaya çıktığı düşünülmektedir.

2.1.4.1 Genetik Faktörler

BH'de genetik faktörlerin önemli olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. 1982 yılından bu yana yapılan çalışmalarda HLA-B51 ile BH arasındaki güçlü ilişki kanıtlanmıştır. HLA-B51'in allellerinden özellikle HLA-B5101 ve HLA-B5108 ile sıkı birliktelik tespit edilmiştir. HLA-B51 geni Behçet hastalarının yaklaşık %60'ında pozitif olup normal popülasyonda bu oran %20'dir. HLA-B51 Japon ve Türk Behçet hastalarında sıklıkla görülürken İngiliz hastalarda bu oran düşmektedir (Akman 2009).

HLA-B51 posterior üveit ve santral sinir sistemi tutulumu olanlarda daha yüksek oranda görülür. HLA-B5101, HLA-B5102, HLA-B5108 ve HLA-B5109 alelleri Behçet hastalığına yatkınlık oluşturan genler olarak kabul edilmektedir (Borlu 2009).

Günümüz verileri ışığında HLA-B51'in etyopatogenezden sorumlu tek gen olmadığı ve henüz tam olarak tanımlanamamış genlerle (özellikle "HLA-Class I bölgesiyle) bağlantı dengesizliği (LD=Linkage disequilibrium) gösterdiği öngörülmektedir. Bu nedenle çok sayıda gen polimorfizmi değerlendirilmiştir. Özellikle HLA-B51'e yakın komşuluk gösteren tümör nekroz edici faktör (TNF) ve MIC-A (major histokompatibilite antijen kompleks sınıf I ilişkili) genleri üzerinde durulmuştur. MIC-A geni T hücreler için ligand olarak immün yanıtta görev almaktadır. Japon ve Ürdün kökenli hastalarda yapılan çalışmada MIC-A009 ve hastalık arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Ancak daha sonraki çalışmalarda esas şüpheli antijenin HLA-B51 olduğu, MIC-A009'un ise HLA-B51 ile güçlü bir bağlantı dengesizliği gösterdiği farkedilmiştir (Akman 2009).

2.1.4.2 Enfeksiyöz Faktörler

BH'de vertikal geçiş gösterilmişken horizontal geçiş gösterilememesi enfeksiyöz bulaşıcı bir hastalık olmadığını göstermektedir. Enfeksiyöz ajanların hastalığın tetiklenmesi ve gelişmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyöz ajanlar arasında, Streptococ spp. (S.sanguis, S.fecalis, S.pyogenes, S.salivarius), mikobakteriler, Helicobacter pylori, Borrelia burgdorferi, HSV, Human Herpes Virüs (HHV-6), parvovirus B-19, hepatit A,B,C ve E virüsleri yer almaktadır. Ancak hiçbiri BH nedeni olarak kanıtlanmış değildir. BH'nin enfeksiyöz ajanların direk etkisiyle değil, viral veya bakteriyel ajanların yol açtığı immün bozulma sonucu geliştiği düşünülmektedir (Yıldırım 2009).

Dr. Hulusi Behçet BH'nin gelişiminde viral bir ajanın rol alabileceğini düşünmüştür. Özellikle HSV-1 ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Yapılan araştırmalarda Behçet hastalarının mononükleer hücrelerinde HSV-1 genomuna ait bazı parçalar tespit edilmiştir (Eglin 1982). Başka bir çalışmada ülsere olmayan deri lezyonlarının (eritema nodozum, papülopüstüler lezyonlar ve paterji reaksiyonu alanı), ülsere lezyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek oranda parvovirüs B-19 içerdiği tespit edilmiştir (Baskan 2007).

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Behçet hastalarında daha yüksek sıklıkta serum anti-HSV-1 antikörleri ve kanda dolaşan HSV-1 antijen-immün komplekslerine rastlanmıştır. Behçet hastalarının intestinal ve genital ülserlerinde HSV DNA gösterilmiştir. Ancak oral ülserlerde gösterilememiştir (Hirohata 1998). Yapılan bir çalışmada HSV inoküle edilen farelerin %30'unda genital ülserlerin, deri ve göz lezyonlarının eşlik ettiği Behçet hastalığına benzer semptomların ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Bununla birlikte mortalitenin yüksek olduğu ve bazı sıradışı mukokütanöz lezyonların eşlik ettiği tespit edilmiştir. Sağlıklı insanlarda HSV'ye karşı kazanılmış bağışıklık sık görülmektedir ve Behçet hastalarında antiviral tedavinin terapötik etkileri üzerinde yapılan çalışmalar azdır ve sonuçlar tartışmalıdır (Lehner 1997).

Behçet hastalığı çoğunlukla oral mukozal yüzeyden başladığı için, oral bakteriyel flora ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Klinik olarak Streptokok deri destlerine hipersensitivitenin olması, dental tedavi sonrası oral klinik belirtilerde artış görülmesi ve antibakteriyel tedavilerin faydalı olması gibi sebeplerden dolayı streptokokun BH'de rolü olduğu düşünülmektedir (Sohn 2001).

Streptococcus sanguis antijeni Behçet hastalarında periferik T hücreleri vasıtasıyla IL6 ve interferon gama salınımını artırmaktadır. Bu antijene spesifik olan T hücreleri IL6, IL8 ve TNF alfa gibi proinflatuar sitokinleri salgılar. Streptokokkal antijenlere ek olarak, Escherichia coli ve Staphylococcus aureus antijenleri de IL6 ve interferon gama salgılaması için lenfositleri aktive etmektedir. Behçet hastalarının T lenfositleri sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında stafilokok süperantijenlerine (SEB ve SEC1) daha düşük dozlarda (1-10 pg/ml) cevap vermektedir. Hirohata ve Hashimoto Behçet hastalarında bakteriyel süperantijenlere karşı artmış T hücre reaktivitesini göstermişlerdir (Direskeneli 2001).

2.1.4.3 Isı Şok Proteinleri (İŞP)

Isı şok proteinleri soğuk, sitotoksik prostoglandinler, hipoksi, ultraviyole B, ısı, travma ve infeksiyonlarla indüklenebilen küçük intraselüler proteinlerdir (Maytin 1995). Isı şok proteinleri normalde çok düşük düzeyde bulunurlar ve stresle birlikte ortaya çıkarlar. İŞP hücrel proteinlere bağlanır ve onların denatürasyonunu engelleyerek stabilize eder. İnsanda bulunan İŞP ile bakteriyel İŞP belirgin benzerlik gösterir. Bakteriyel İŞP'ye yanıt veren T lenfositlerin çapraz-aktivite mekanizması ile otoreaktif T hücrelerini uyardığı öne

sürülmektedir (Al-Otaibi 2005). T hücre antijen reseptör (TCR) lenfositler ilk etap savunmada çok önemlidir. Bu lenfositler T lenfositlerin geniş bir antijen grubunu tanımasını ve T1-T2 hücrelerinin cevaplarının düzenlenmesini sağlar. İŞP stimülasyon için peptid-MHC I veya II bağlantısına gerek duymayan CD4+ ve T hücre antijen reseptör lenfositlerini tek başına aktive edebilir (Eksioglu 1999). Mikrobiyal HSP-65 ve memelilerde bunun karşılığı olan HSP-60 peptidlerindeki %60'a varan benzerlik, otoimmüniteden ve Behçet hastalarında lenfoproliferatif cevabın stimülasyonundan sorumludur (Kaneko 1997).

Son dönemde toll benzeri reseptörlerin (TLR) doğal bağışıklık sistemindeki etkilerinin keşfedilmesi ve HSP-60'ın TLR-2 ve TLR-4 için ligand gibi davranması, HSP-60'ın hızlı inflamatuvar sitokin salınımı ve yardımcı T1 hücre tipi cevabın ortaya çıkmasında endojen "tehlikeli" bir sinyal etkisinin bulunduğunu desteklemektedir (Imamura 2005).

Periferik T hücre antijen reseptör lenfositler için farklı görüşler bildirilmiş olmasına rağmen, Behçet hastalığının patofizyolojisinde İŞP'nin rolünün önemi üzerinde durulmaktadır. Çünkü Behçet hastası olan değişik etnik popülasyonlarda bu otoantijenlere karşı artmış T ve B hücre cevabı gözlemlenmiştir (Kaneko 1997). Bu hücreler ve İŞP'nin aşağıdaki nedenlerden dolayı Behçet hastalığının oküler ve mukokütanöz lezyonların oluşumunda yer aldığı düşünülmektedir (Tanaka 2000);

- Bakteriyel veya insan HSP-60 retinal antijenlerle çapraz reaktif reaksiyon gösterebilir.
- Ekzojen ve endojen İŞP maruziyeti, retinal antijenleri hedef alarak, oküler Behçet hastalarının periferik T lenfositlerinde proliferasyona yol açar.
- Deri lezyonları artmış miktarda HSP-60 ve T hücre antijen reseptör lenfosit içerir.
- Behçet hastalarında eritem nodozum ve mukokütanöz lezyonlar gibi epidermal bölgelerde HSP-65 transkripsiyonu artmıştır.

Bununla birlikte, aktif Behçet hastalarında inflame vitröz sıvıdan, serebrospinal sıvıdan ve bronkoalveolar lavajdan artmış sitotoksik T hücreler izole edilmiştir (Hamzaoui 1994). Ayrıca İŞP içeren peptidlerin subkutan aşılama yolu ile deneysel üveit indüklenmiştir (Hu 1998).

Bu çalışmaların sonuçları ışığında; Behçet hastalığının genetik olarak duyarlı olan kişilerde bakteriyel antijenlere artmış duyarlılıktan ortaya çıktığı düşünülebilir. Başka bir ifadeyle streptokokkal IŞP oral mukoza ülserlerine ulaştıktan sonra, inflamatuvar reaksiyonu tetikler ve böylece vücudün kendine ait HSP-60 transkripte eden genleri stimüle olur. Üretilen IŞP, inflamatuvar reaksiyonun stimülasyonunda lokal antijen gibi davranır (Stanford 1994).

2.1.4.4 İmmünolojik Mekanizmalar

Behçet hastalarında kanda hücrel bağışıklık sistemi aktive olduğu gibi, özellikle Behçet hastası olan kız çocuklarında humoral bağışıklığın da arttığı rapor edilmiştir. CD8, CD29, CD56 ve CD69(+) T lenfosit alt grupları bir çok çalışmada araştırılmıştır. Behçet hastalarında CD8(+) CD16(+) ve CD8(+) CD56(+) T lenfositler normal seviyelerde, CD4(+) CD16(+) ve CD4(+) CD56(+) T lenfosit grupları anlamlı derecede yüksek seviyelerde bulunmuştur. Bu, diğer inflamatuvar bozukluklarda olduğu gibi Behçet hastalığında da benzer T lenfosit aktivasyonu olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte gözün ön bölümünde T lenfosit infiltrasyonu, oküler Behçet hastalığında T lenfositlerin önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (Keino 2000).

1-Th1 tip lenfositler

Behçet hastalarında (BH) IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF-a ve interferon gama gibi proinflamatuvar sitokinler üreten Th1(yardımcı T1) tip lenfosit düzeyleri artmıştır (Bouloumie 1999).

TNF-a ve interferon gama salgılayan sitotoksik T lenfosit sayısının BH'deki mukokütanöz lezyonlara bağlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Bu, T lenfositlerin Th1 alt grubunun hastalığın patogenezindeki rolünü desteklemektedir. Ayrıca TH1 tip sitokin seviyelerinin BH'nin tedavisi sonrası azaldığı görülmüştür. Oküler Behçet hastalarında düşük miktarda saptanan IL-1 reseptör antagonist seviyesinin, tedavi gören kişilerde arttığı gösterilmiştir (BenEzra 1997).

2-Adenozin deaminaz (ADA)

Adenozin deaminaz, özellikle T lenfositlerde saptanan, lenfositlerin çoğalması, olgunlaşması ve farklılaşması için gerekli bir enzimdir (Bükülmez 2000). ADA

seviyelerinin, T lenfosit proliferasyonu ve aktivasyonu ile karakterize inflamatuvar hastalıklarda arttığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda ADA enzim aktivitesinin özellikle alevlenme dönemindeki BH'de arttığı rapor edilmiştir (Köse 2001). Bu bulgu T lenfositlerin hastalığının gelişimindeki katılımını göstermektedir.

3-İmmünglobulinler, immün kompleksler, antikardiyolipinler

Özellikle alevlenme döneminde oral mukozal antijenlere karşı gelişen immün kompleks cevap ve hücre kaynaklı sitotoksikite, BH'de Th1 ve Th2 tip immün cevabın varlığını desteklemektedir (Hegab 2000). Kanda dolaşan immün komplekslerin , Behçet hastalarının yarısında görülen serozal inflamasyonu alevlendirdiği düşünülmektedir (Özge 2004).

Otoantijenler, kostimülör moleküller, okside düşük dansiteli lipoprotein, immünglobulin benzeri reseptörler, tropomyozin, anti-lenfosit antikolar ve anti-kardiyolipin antikolar (özellikle IgA ve IgM izotipler) karşı gelişen inflamatuvar ve immün cevap BH'nin gelişiminde rol alır (Matsui1999). Bununla birlikte, retinal vaskülit ve anti-kardiyolipin antikolar arasında ilişki bulunmasına rağmen, vasküler komplikasyonlar ve anti-fosfolipid antikolar arasında ilişki bulunmamıştır (Batioğlu 2003). Buna ek olarak, BH'de aktif ensefalit sırasında serebrospinal sıvıda immün kompleksler ve intratekal IgA, IgM ve IgA üretiminin söz konusu olduğu rapor edilmiştir (Ghate 1999).

Anti-endotelyal hücre antikoları hem vasküler hem de non-vasküler BH'de sıklıkla görülür ve endotelyal hücrelerde endotel aktivasyonunu arttıran ICAM-1 ekspresyonunu artırır (Direskeneli 1995). ICAM-1, vasküler hücre adhezyon molekül- 1 (VCAM-1), lenfosit fonksiyonuyla ilişkili antijenler 1a ve 1b, ve E-selektin gibi hücre yüzey molekülleri BH'de regüle edilip hücre yüzeyindeki sayıları artırılır (Verity 1998). Bunlara ek olarak, sistemik immünsüpresyon tedavisinin azalmış ICAM-1 ve VCAM-1 seviyeleriyle ilişkili olması, BH patogenezisinde adhezyon moleküllerinin rolünü destekler niteliktedir. Kanda dolaşan immün kompleks seviyelerinin artmış olması ve hastaların oral mukozasında reaksiyon veren immünglobulin ve antikor seviyelerinin hastalıkla bağıntılı olması gibi nedenler BH'nin otoimmün komponentlere sahip olduğunu desteklemektedir (Ozturk 2003). Bununla birlikte BH'de anti-nükleer antikolar negatiftir.

4-Nötrofiller, Monositler ve Komplemanlar (C3-C9)

Behçet hastalık sürecinde, artmış periferel beyaz küre sayısı, aktive olmuş monositler, kütanöz ve okuler lezyonlara infiltre olan artmış nötrofil sayısı ve C3, C4, C5, IgA ve haptoglobulin gibi dolaşan proteinlerin kanda artması ile karakterize lenfosit ve nötrofil gruplarında genel bozulma söz konusudur. Aktive olmuş monositler, IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-a ve granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) gibi birtakım proinflamatuvar sitokinler salgılar. Bu sitokinler, endotel hücre-nötrofil bağlantılarını arttırarak nötrofil aktivasyonuna ve sonuçta doku hasarına neden olur. Behçet hastalığı sürecinde, periferel kanda kemotaksi, aktif oksijen üretimi, ilgili lezyon bölgesine infiltrasyon ve fagositoz gibi nötrofil fonksiyonlarının arttığı gösterilmiştir (Carletto 1997). P ve L-selektinler, mac-1 ve CD4+ gibi lökosit adhezyon moleküller, BH'de immün sistem aktivasyonunu gösteren kemotaksis ve adhezyon gibi süreçlerde rol alır (Onder 2000).

Nötrofil aktivasyonu, gelişmiş oksidasyon protein ürünlerinin (AOPP) seviyesi ve protein oksidasyonunu gösteren, oksidatif stresin biyolojik işaretleyicisi olan plazma myeloperoksidaz (MPO) aktivitesinin, özellikle BH'nin aktif döneminde arttığı bulunmuştur (Yazıcı 2004). Bu, aktive olmuş nötrofillerin BH'nin etyopatogenezdeki önemini göstermektedir. Bazı yazarlar, AOPP'yi hastalığın aktivitesi ve progresyonunu monitorize etmede biyolojik işaretleyici olarak kullanmayı amaçlamışlardır.

5-Endotelial Hücreler, Nitrik Oksit ve Diğer İnflamatuvar Moleküller

Behçet hastalığı vaskülit ve endotel hücre disfonksiyonuyla karakterize bir hastalıktır. Endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak da bilinen nitrik oksit (NO), sitokinler, interferon gama, lipopolisakkaritler ve endotoksin gibi inflamatuvar, infeksiyöz ve immünolojik stimülasyon sonrası endotelial hücreler tarafından üretilen, serbest oksijen radikalidir. NO üveal inflamasyonun önemli bir mediatörüdür. NO sentaz aktivitesi üveal dokuda deneysel olarak gösterilmiştir (Parks 1994).

NO üretiminin göstergesi olan serum nitrit ve nitrat konsantrasyonlarının Behçet hastalarında azaldığı gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda endotelial NO sentaz gen polimorfizminin BH duyarlılığıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca diğer bazı çalışmalarda serum, eritrosit ve sinovyal NO konsantrasyonlarının Behçet hastalarında arttığı ve hastalığın aktivitesiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Yine başka bir araştırmada

aquoz humorda NO seviyesinin üveitik Behçet hastalarında arttığı rapor edilmiştir (Yılmaz 2002).

Artmış serum NO seviyeleri hastalık sürecinde olaylara dahil olan bazı moleküllerle açıklanabilir. Bunlardan ilki, Behçet hastalarında yüksek oranda saptanan homosisteindir (Hcy). Hcy endotel hücrelerde NO sentezini artırır, serbest oksijen radikalleri tarafından kemoatraktanların salınımını indükler ve IL-6, IL-8 ve TNF-a gibi sitokinler için güçlü bir indüktördür. Endotelyal hücreler, nötrofiller ve makrofajlar tarafından salgılanan proinflamatuvar sitokinler hastalık sürecinde artmış seviyelerde saptanmıştır (Evans 1998).

İkincisi, diğer endotel spesifik sitokin olan vasküler endotel büyüme faktörüdür (VEGF) ve makrofajlar, aktive nötrofiller, monositler ve vasküler endotel hücreler tarafından üretilir. VEGF anjiyogenez, endotel bağımlı vazodilatasyon, vasküler ve retinal vasküler endotel hücrelerde lokalize olan reseptörleri üzerinden NO üretimini stimüle eder. VEGF ekspresyonunu indükleyen proinflamatuvar sitokinler ve VEGF, endotel hücrelerde NO üretimini ve lökosit mobilizasyonunu artırır (Bouloumie 1999). Çünkü serum VEGF seviyeleri Behçet hastalarında artmıştır ve VEGF gen polimorfizminin gösterildiği okuler hastalıkla bağlantı gösterir (Erdem 2005).

Diğer molekül ise ob genin ürünü olan leptindir. Leptin insan vasküler ve endotel hücreleri tarafından üretilir ve inflamasyonda kritik bir öneme sahiptir. Leptin replasmanı sonrası bozulmuş endotel fonksiyonun düzeldiği tespit edilmiştir. TNF insanda serum leptin seviyelerini artırır ve leptin tek başına otokrin veya parakrin modülatör rolü göstererek endotel hücrelerden NO salınımını artırır. Serum leptin seviyelerinin Behçet hastalarında olduğu gibi akut-faz cevapta da yükseldiği gösterilmiştir (Moses 2001).

6-Oksidatif Stres, Antioksidatif Savunma Elemanları

Behçet hastalarında gösterilen, aşırı superoksit anyon (O₂) üretimi, artmış ADA aktivitesi, hidrojen peroksit (H₂O₂) ve hidroksil (OH) radikali, nötrofil kaynaklı immüneyi ve özellikle alevlenme döneminde reaktif oksijen türevlerinin artmış miktarda üretildiğini göstermektedir (Erkiliç 2003). Aktif Behçet hastalarının nötrofilleri inaktif olan hastalara göre oksidatif hasara daha duyarlı ve savunmasızdır.

Diğer taraftan, superoksit dismutaz, glutasyon peroksidaz ve katalaz gibi endojen serbest radikal temizleyici enzimlerin Behçet hastalarında azaldığı tespit edilmiştir

(Kokcam 2002). Behçet hastalarında vasküler duvarda ADA, O₂, NO ve peroksinitrit anyon arasındaki bazı etkileşimler antioksidan enzimlerin azalmasına ve bu nedenle oksidatif stres olarak bilinen bozulmuş oksidan/antioksidan dengesine neden olur.

Bazı mineraller antioksidan enzimler için kofaktör fonksiyonu gösterir. Behçet hastalarında eritrosit selenyum, plazma demir ve çinko seviyeleri düşerken, plazma bakır, eritrosit çinko seviyeleri artış gösterir (Saglam 2002). Ayrıca A, C, E ve B-karoten gibi güçlü non-enzimatik antioksidan vitaminler Behçet hastalarında düşük seviyelerde bulunmuştur (Erel 2003).

2.1.4.5 Pıhtılaşma Faktörleri

Arteriyel ve venöz trombozla giden aktif hemostazis ve artmış fibrinolitik kompensatuar süreç BH'nin karakteristik klinik özelliklerindedir. Klinik olarak gözlenen oklüzif süreçlerde ve trombus formasyonunda, hemostaz aktivatörlerinden olan; trombin-antrombin-III kompleksi, plazmin-antiplazmin kompleksi, trombomodulin ve protrombin seviyeleri Behçet hastalarında artmıştır. Venöz trombusü ve retinal vazo-oklüzif hastalığı olan Behçet hastalarında protrombin gen G20210A mutasyonları ve artmış faktör V Leiden (mutant kan pıhtılaşma faktörü, G1691A) seviyelerine de bağlı olarak tromboza karşı artmış eğilim görülmektedir. Benzer olarak, BH'de trombosit glikoprotein Ia gen C807T/G873A polimorfizmi ve tromboz arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Polat 2002).

Behçet hastalarında, fibrinojen, von Willebrand faktör (vWF), vWF antijen, ristosetin, faktör 8, faktör 9, faktör 11, kolesterol ve trigliserit seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Tüm bu bulgular, özellikle oküler BH'de endotel hücre aktivasyonu ile birlikte genel bir hiperkoagülasyon durumunun olduğunu göstermektedir (Probst 2004).

Plazminojen aktivatör aktivitesi için birbiriyle örtüşmeyen sonuçlar çıkmış olmasına rağmen. BH'de bozulmuş fibrinolitik veya relatif hipofibrinolitik aktivite gösterilmiştir. Buna ek olarak, doku tip plazminojen aktivatör (t-PA) aktivitesi, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) aktivitesi ve PAI-1 antijen konsantrasyonları yükselmiş olmasına rağmen, t-PA antijen ve ürokinaz-tip plazminojen aktivatör antijen değerleri normaldir (Ozturk 2004). Ayrıca, protein Z seviyeleri, faktör 10a'nın inhibisyonunda kofaktör olarak davranan vitamin-K bağımlı plazma protein BH'de yüksek bulunmuş olup BH'nin protrombotik durumunun patobiyolojisinden sorumludur (Ozturk 2003). BH'deki

trombotik durumun altta yatan sebebi kompleks olup, bahsedilen tüm bu moleküller endotelial hasar oluşturuyor olabilir.

2.1.4.6 Hiperhomosisteinemi

Kanda veya serumda homosisteinin (Hcy) yükselmesi olan hiperhomosisteinemi, sitokin aktivasyonu, vasküler endotelial hasar, protrombotik yüzey, aterotrombogenez, tromboembolizm, sistemik ve retinal vasküler oklüzif hastalığa neden olur. Homosisteinin pıhtılaşma kaskadında, protein C'nin inaktivasyonu, koagülasyon faktör 5'in aktivasyonu ve trombomodulinin inhibisyonunda rol aldığı düşünülmektedir. Benzer olarak vazokonstriktör peptid olan endotelin-1 (ET-1) vasküler endotelial disfonksiyonun bir göstergesidir (Ianaccone 1998).

2.1.5 Klinik Bulgular

Behçet hastalığı iyileşme süresi hastalar arasında değişiklik gösteren, alevlenmeler ve remisyonlarla tanımlanan bir hastalıktır. Hastalığın ağırlığı ve aktivitesinin zamanla azalması ve stabilize olabilmesine rağmen, herhangi bir organda kronikleşebilmektedir (Ghate 1999).

Oral aft

Hafif şiddetteki vakaların büyük çoğunluğu oral mukozanın rekürren aftöz ülserasyonlarıyla tanımlanır. Genel aftlardan ayrımı yapılamamakla birlikte, BH'nin en erken ve evrensel işareti olarak kabul edilir (Gurler 1997). Ağız ülserleri öyle ağırlı olabilir ki hasta atak sırasında yemek yiyemeyebilir. Aftlar hızlı bir şekilde noktasal bir ülserden geniş ülserlere ilerleyebilir. Buna ek olarak, rekürrensler arası süre haftalar ve ayları bulabilir ve tipik olarak oküler, santral sinir sistemi ve diğer bazı sistemik bulguların başlaması yılları bulur. Sigara içenlerde oral ülser relapsı sigarayı bıraktıktan sonra görülmektedir ve bu nedenle sigara içen Behçet hastalarında nikotin replasmanı faydalı bulunmuştur (Scheid 2000).

Genital ülserler

Genital ülserler vakaların %80-90'ından görülen, ikinci sıklıkta gözlemlenebilen klinik bulgudur ve oral ülserlere benzer (Kural-Seyahi 2003). Bununla birlikte, ağız lezyonlarına

nazaran daha geniş, derinde ve hastalık sürecinde zaman zaman görülebilmektedir. Erkeklerde skrotum, kadınlarda vulvayı tutma eğilimi vardır ve geniş bir alanda skarlaşma görülebilir. Behçet hastalarına epididimit sık görülür (Rapelano 1997).

Deri lezyonları

Deri lezyonları Behçet hastalarının yaklaşık %80'inde görülür (Ghate 1999). En sık görülen bulgular papulo-veziküller, püstüler lezyonlar ve özellikle kadınlarda alt ekstremiteleri etkileyen eritema nodozum benzeri lezyonlardır (Tursen 2003). Papülopüstüler lezyonların artrit ile birliktelik gösterebilmesine rağmen, akne benzeri lezyonlar BH için spesifik değildir (Yurdakul 2004).

Eritema nodozum benzeri lezyonlar BH'de sıklıkla ortaya çıkar. Bunlar sıklıkla alt ekstremitelerde gözlenir ve ağrılı morumsu nodüllerle karakterizedir (Saylan 1999). Nodüller periferik haloyla çevrilmiş olup, ülser olmazlar, spontan iyileşirler ve hiperpigmente alanlar bırakır. Daha fazla sayıda görülebilmesine rağmen genellikle 3 ya da 4 lezyon görülür. Eritema nodozum lezyonlarının histopatolojisinde, küçük damar vaskülit ve özellikle pannikülit ile birlikte venülleri etkileyen perivasküler lenfositik infiltrasyon görülür (Chun 1989). Behçet hastalarında daha sınırlı bir alanda, nekrotik folikülit ve aft gibi diğer kütanöz lezyonlar da görülebilmektedir.

Behçet hastalığında kütanöz tutulumu coğrafik olarak farklılıklar gösterir. Ürdün ve Türkiye'de %35, Tayvan'da %95 oranında görülür (Eldem 1998).

Behçet hastalarında kütanöz lezyonların sıklığı çocuklarda ve erişkinlerde eşittir (Kone-Paut 1998). Papülopüstüler lezyonların sayısı ile hasta yaşı, cinsiyeti, hastalığın süresi ve başlangıç yaşı arasında ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte, papülo-püstüler lezyonların pozitif paterji testine sahip Behçet hastalarında görülme olasılığı daha yüksektir (Alpsoy 1998).

Behçet hastalarında minör kütanöz travmaya cevap olarak gözlenen non-spesifik hiperaktivite reaksiyonu paterji fenomeni olarak bilinir. Bu ilk kez 1937'de Blobner tarafından tanımlanmış olup daha sonra 1965'te Katzenellenbogen ve Feuerman tarafından detaylandırılmıştır. Pozitif paterji testinde, deriye iğneyle küçük miktar salin enjekte edilmesi sonrası, eritematöz haloyla çevrili 1-2mm çapında papül ortaya çıkar. Papül değişimsiz kalabilir veya 1-5mm'lik püstüle dönüşebilir. Püstül iğne enjeksiyonundan

yaklaşık 24 saat sonra belirgin hale gelir, 48 saat sonra maksimum boyuta ulaşır ve 4-5 gün sonra kaybolur. Hücrel adhezyon molekülleri arasındaki bağlantılar ve endotel proliferasyonu Behçet hastalarındaki deri lezyonlarının oluşumunda önemli bir rol oynar (Inaloz 2004).

BH'de paterji oluşum sıklığı coğrafik olarak değişiklik gösterir. Eski ipek yolu üzerindeki bölgelerde yüksek oranda görülürken, bu bölgelerin dışındaki yerlerde oran belirgin düşüktür.

Paterji fenomeni genellikle BH'nin aktif fazlarında pozitiftir. Hastalığın hafiflediği dönemlerde negatif veya zayıf pozitiftir (Fresko 1993). BH'de paterji reaksiyon pozitivite sıklığı erkeklerde kadınlara nazaran daha fazladır. BH başlangıç yaşı reaksiyonun şiddetini etkilememektedir (Yazıcı 1985). Paterji testi BH'ye spesifik olmayabilir, çünkü sağlıklı insanlarda da pozitivite görülebilmektedir (Aral 1986).

Paterji testi ile BH arasında değişken bir bağlantının olması ve sağlıklı insanlarda da pozitifliğin görülebilmesi nedeniyle tarama testi olarak kullanılmamaktadır (Yurdakul 1988).

Anormal inflamatuvar cevabı ölçmede daha kalitatif ve alternatif bir metod, monosodyum urat kristallerinin ön kola enjeksiyonu sonrası gelişen kızarıklığın değerlendirilmesidir. Normalde, eritem enjeksiyondan 24 saat sonra maksimum boyuta ulaşır ve 48 saat sonra kaybolur. Bunun aksine, BH'de inflamatuvar cevap 48 saat veya daha fazla devamlılık gösterir. Bu test diğer romatolojik hastalıklarla kıyaslandığında, BH için %61 sensitif, %100 spesifiktir (Cakir 1991).

Oküler hastalık

Göz, BH'de en sık etkilenen iç organ olmasına rağmen çoğu vakalarda tipik olarak hastalığın başladığı ilk 2-4 yıllar arasında tutulur (Sakamoto 1995). Ayrıca vakaların yaklaşık 1/5'i oküler bulgularla tanımlanır. Unilateral (%20), bilateral (%80) iridosiklit, hipopyon veya panüveitle karakterize oküler hastalığı olan Behçet hastalarının %50'sinde (özellikle erkeklerin %70-90'ında) kronikleşme ve relaps gözlemlenmiştir. Japon ve Türk hastalarda daha sık görülmekte olup kliniği bu popülasyon gruplarında daha ağır seyreder (Tursen 2003). Genelde, başlangıç alevlenme dönemlerinde unilateral, anterior segmenti

tutma eğilimindeyken, sonraki ataklarda genellikle bilateral, vitral kavite ve gözün posterior segmentini tutma eğilimi gösterir.

Anterior ve posterior üveit ayrımı tedavi ve prognostik hedefler açısından önemlidir çünkü posterior segment tutulumu ilerleyici ve kümülatif görme kaybına neden olan kronik ve persistan bir niteliğe sahiptir. Bununla birlikte vakaların büyük çoğunluğu panüveit şeklinde tanımlanır (Tugal-Tutkun 2004). Bu tür hastalar, tutulum yerine bağlı olarak değişen subjektif semptomlarla gelir.

Erişkin Behçet hastalarda görülebilen bulgular, panüveit, anterior üveit, posterior üveit, optik sinirde bilateral şişme ve retinal vaskülitir. Oküler tutulum genellikle bilateraldir ancak hastalığın şiddeti gözler arasında farklılık gösterebilir. Oküler semptomlar bulanık görmeden şiddetli ağrı ve körlüğe kadar değişkenlik gösterebilir. Oküler hastalık Behçet hastalarındaki en önemli morbidite nedeni olup 5 yıl boyunca tedavi edilmezse görme kaybına yol açabilir (Shimuzi 1979).

Çoğu çalışmada Behçet hastalarında oküler hastalık %43-%65 olarak rapor edilmiştir. İnflamatur göz hastalığı BH'deki oral ülserasyondan en az üç yıl sonra ortaya çıkar (İmai 1971). Bununla birlikte hastaların küçük bir kısmında (%7,3) oküler hastalık tamamsal aşamada ortaya çıkabilir.

Anterior ağırlıklı üveiti bulunan Behçet hastaları iyi prognoza sahiptir. Üveitin başlangıcıyla buna bağlı komplikasyonların ortaya çıkması arasındaki süre, inflamatuvar atakların sayı, sıklık ve ağırlığına bağlıdır. Genellikle erkek hastalar kadın hastalardan daha kötü prognoza sahiptir (Yazıcı 1984).

HLA-B51 varlığı oküler hastalığa duyarlılığı artırır (Nishiyama 2001). Faktör V mutasyonu özellikle retinal vazo-oklüzyon başta olmak üzere oküler hastalık gelişimi açısından risk faktörüdür (Verity 1999).

2.1.6 Radyolojik Bulgular

2.1.6.1 Nörolojik Tutulum

Behçet hastalarında radyolojik olarak nörolojik bulguların görülme oranları % 10 ile % 50 arasında değişmektedir (Akman-Demir 1999). Nörolojik tutulumun, Behçet hastalığının

başlangıcından yaklaşık 10 yıl sonraki zaman diliminde ortaya çıktığı rapor edilmiştir (Matsuo 2005). Parankimal tutulum primer olarak beyin sapı, spinal kord ve serebral hemisferleri etkiler. Nonparankimal tutulumda, kafa içi basınç artışı, aseptik menenjit, kranyal nöropati ve dural sinüs trombozu, arteryel disseksiyon, oklüzyon ve anevrizma gibi serebral bozukluklar görülmektedir (Kidd 1999).

Tipik parankimal nörobeçet hastalığı

Behçet hastalığının parankimal tutulumu nörobeçet hastalığı olarak adlandırılır. Sıklıkla beyin sapında serebral pedinküller ve pons çevresinde tutulum görülür (Willeit 1986). Benzer tutulum serebral hemisferlerde de görülebilmektedir. Lezyonlar kronikleştikçe, aşırı gliosis, atrofi ve bazı olgularda kalınlaşmış meninksler görülür (Banna 1991). Nörobeçet hastalığında bu lezyonlar, T2A (T2 ağırlıklı) MRG'de yüksek sinyalli küçük fokal alanlar şeklinde görülür. T1A (T1 ağırlıklı) imajlarda bu lezyonlar beyin parankimine göre izointens veya hipointens görülür. Lezyonlar dairesel, çizgisel, yarım ay şeklinde veya irregüler olabilir. BT ve MRG'de lezyonların oluşması ve kaybolması klinik nörolojik bozukluğun seyri ile korrelasyon gösterir (Patel 1989). Ayırıcı tanıda multipl sklerozis, beyin sapı infarktı ve dilate perivenüler boşluklar yer almaktadır (Al-Kawi 1991). Lezyonlar BT'de hipoattenüe fokal alan olarak görülür ancak BT'nin tanıya katkısı sınırlıdır. Nörobeçet lezyonlarının boyutları steroid tedavisi ile küçülebilir.

Atipik parankimal nörobeçet hastalığı

Parankimal Behçet hastalığı yer kaplayan lezyon olarak veya tek taraflı beyin tümörü benzeri görünümüyle ortaya çıkabilir. Ayırıcı tanıda lenfoma, diğer malignansi tipleri ve abse yer alır (Matsuo 2005). Nörobeçet hastalığının bu atipik formu tanı koymayı zorlaştırabilir. Klinik olarak belirsiz durumlarda steroid kullanımı tanı ve tedavide faydalı olabilir.

Nonparankimal tutulum:

Venöz tromboz

Serebral venöz tromboz sıklığı % 5-25 arasındadır. Behçet hastalığındaki klinik ve radyolojik özellikler diğer sebeplere bağlı gelişen serebral venöz trombozla aynıdır. Baş ağrısı, papilödem ve izole kafa içi basınç artışı gibi nonspesifik semptomlar nedeniyle

tanısı zor olabilir. Superior sagittal sinüs, transvers sinüs, derin serebral venler ve kavernöz sinüsler oklüzyonun en sık görüldüğü yerlerdir (Wechsler 1992). Konvansiyonel anjiyografi tutulan venlerdeki dolum defektlerini gösterebilir. BT ve MRG bulguları direk ve indirekt olarak bilgi verir. BT’de görülen boş delta işareti, kord işareti ve falks ve tentoryum başta olmak üzere dural yapılarda anormal kontrastlanmanın olması, doğrudan emboli defektini gösteren bulgulardır. Fokal hipo-hiperattenuasyon ve anormal kontrastlanma gibi venöz oklüzyona bağlı parankimal değişiklikler dolaylı yoldan emboliyi düşündüren bulgulardır (Chiras 1985).

MRG anjiyografide görülen direkt bulgular, maksimum intensite projeksiyon (MIP) imajlarda görülebilen tipik yüksek sinyalli akımın kaybolması ve rekanalizasyon sonrası sinüsdeki akım sinyalinde fırçamsı görünümün olmasıdır. MRG anjiyografide görülen indirekt bulgular, kolleteral damarların gelişmesi, medüller venlerin derininde genellikle belirgin akım sinyalinin bulunması, serebral kanama, köprü venlerin belirginleşmesi ve kafa içi basıncın arttığını gösteren değişikliklerdir (Vogl 1994).

Arteriyel anevrizma

Literatür verilerine göre, arteriyel anevrizması bulunan 8 Behçet hastası tespit edilmiştir (Nakasu 2001). Anevrizmaların çoğunluğu sakküler anevrizmaların sık orjin aldığı yerlerden gelişmektedir. 8 vakanın 5’inde multipl sayıda anevrizma tespit edilmiştir. Multipl sayıda anevrizmanın olması, anevrizmaların oluşumunda Behçet hastalığının rolü olduğu ihtimalini arttırmaktadır. Bir hastada steroid tedavisi sonrası multipl anevrizmanın gerilediği bildirilmiştir. Rüptüre olmuş anevrizmaların tedavisinde cerrahi ilk tedavi seçeneği olmasına rağmen, Behçet hastalarında rüptüre olmamış anevrizmaların tedavisinde steroid kullanımı efektif olabilir.

Arteriyel oklüzyon ve diseksiyon

Behçet hastalığının nörolojik bulgularından olan arteriyel oklüzyon venöz tromboza göre daha az sıklıkta görülür. 200 hastayı içeren bir çalışmada bir hastada vertebral arter diseksiyonu, bir hastada da orta serebral arter oklüzyonu tespit edilmiştir (Akman-Demir 1999).

Menenjit

Aseptik menenjit Behçet hastalığının sık görülmeyen bulgularından biridir. Sıklığı % 0.05 ve % 8 arasında değişmektedir (Kidd 1999). Literatürde kontrast tutulumu gösteren menenjiyel kalınlaşmaya eşlik eden dural sinüs trombozu bildirilmiştir (Guma 1998).

2.1.6.2 Sistemik Vasküler Hastalık

BH değişen boyutlarda arter ve venleri tutan nüksedici kronik vaskülit neden olur. Vasküler tutulum üçe ayrılır: venöz oklüzyon, arteryel oklüzyon ve arteryel anevrizma. En sık görüleni venöz oklüzyon olup bunu arteryel anevrizma ve oklüzyon takip eder. Özellikle pulmoner arterlerde anevrizma gelişebilmektedir (Yazıcı 1998). Dünyada görülme sıklığı olarak bazı coğrafik farklılıklar bulunmasına rağmen, BH'de vasküler tutulum siktir. Vasküler komplikasyonlar çocuklarda (%10,5-21) erişkinlere (%9-26,5) göre nispeten daha az görülür. Buna rağmen hastalık çocuklarda erişkinlere göre daha ağır seyredebilmektedir (Kone-Paut 1998).

Venöz tutulum hastalığın başlangıcından yaklaşık 5 yıl sonra ortaya çıkar (Koc 1992). Bazen hastalığın tanı aşamasında da görülebilmektedir. Embolizasyon nadir görülmesine rağmen, yüzeysel ve derin ven trombozu daha sık görülür. Bacakların rekürren tromboflebiti, staz dermatit ve bacak ülserine neden olabilir (Koc 1992). Hepatik venler ve ven kava inferiorunda trombozu olan Behçet hastalarında kötü prognoz görülmektedir (Bayraktar 1997).

Arteryel hastalık, venöz komplikasyonlardan daha nadir görülmekle birlikte, morbidite oranları arteryel hastalıkta yüksektir. En sık etkilenen damarlar, sıklık sırasına göre, pulmoner, femoral, popliteal, subklavyen ve karotid arterlerdir. Arteryel tutulum anevrizma oluşumuna zemin hazırlayabilir.

Hastanın prognozunu ciddi bir şekilde etkilediği için vasküler lezyonun tanısı önemlidir. Behçet hastalığında aort rüptürü ve arteryel anevrizmalar ani ölüme yol açabilmektedir (Koc 1992).

Venöz oklüzyon

Ekstremitelerde derin ve yüzeysel venler: Behçet hastalığında en sık görülen venöz oklüzyon çeşitleri subkütan ve superfisyal tromboflebitir (Koc 1992). İkinci en sık görülen bulgu alt ekstremitelerde görülen derin venöz trombozudur. Bunu süperior ven kava, inferior ven kava ve üst ekstremitte (aksiller, brakial, vb.) venöz trombozları takip eder. Alt ekstremitede en sık tutulan yerler popliteal ve superfisyal femoral venlerdir. Bunu kalf venleri ve daha sonra ana femoral, eksternal iliak ve ana iliak venler takip eder (Ko 2000). Venografi bulguları değişkendir: hastalık evresine göre değişir, dolma defekti içeren tramvay yolu işareti, irregülerite, skarlaşmaya bağlı daralma ve variköz genişlemeler görülebilir. BT'de halkasal kontrastlanan damar içi hipodens trombüs ve kollateral damarların eşlit ettiği oblitere derin venler görülür. Behçet hastalığında görülen venöz oklüzyonlar, antikoagülan, fibrinolitik terapi ve cerrahi tedavi gibi yöntemlerin hepsine cevap verir (Kuzu 1994).

Visseral venler: Budd-Chiari sendromu karaciğerde veya inferior ven kavada (İVK) hepatik venöz çıkış obstrüksiyonuna bağlı az sıklıkta karşılaşılan bir bozukluktur. 493 Behçet hastasıyla yapılan bir çalışmada, 14 hastada (%4.3) Budd Chiari sendromu tespit edilmiştir (Bayraktar 1997). Budd Chiari sendromu olan hastaların büyük çoğunluğunda İVK ve hepatik venlerde tutulum saptanmıştır. İnatçı asit ve hepatosplenomegali bu sendromun genel bulgularındandır. Behçet hastalarında portal ven tutulum sıklığı yaklaşık % 9.1'dir (Bayraktar 1995). Tanı anında Behçet hastalarındaki portal ven tutulumu, tromboze portal ven seyri boyunca çok sayıda tortiyoze vasküler kanallarla karakterize kavernoöz transformasyonla tanımlanırlar. Özellikle hepatik venöz tromboz da varsa, portal ven trombozlu hastalarda karaciğer parankiminde venöz infarkt görülebilir. Behçet hastasında asit ve hepatosplenomegali gelişirse portal veya hepatik venöz trombozdan şüphelenilmelidir.

Arteriyel anevrizma

Abdominal aorta anevrizmanın en sık görüldüğü yerdir, bunu pulmoner, femoral, subklavyen ve popliteal arterler takip eder (Ko 2000). Anevrizmalar nadiren visseral arterlerde ortaya çıkar (Kuzu 1994). Anevrizmalar genellikle sakkülerdir ve parsiyel trombozla birlikte anevrizma duvarında kontrastlanma ve kalınlaşma görülür. Histolojik olarak, perivasküler inflamatuvar hücresel infiltrasyon, geniş musküler arterlerin

duvarlarında transmural nekroza yol açan vaza vazoral oklüzyona yol açar. Sakküler anevrizmalar, muhtemelen mediadaki elastik fibrillerin ağır destrüksiyonu sonrası damar duvarının perforasyonuna bağlı gelişir (Matsumoto 1991). Anevrizmalar sıklıkla medikal tedaviye zayıf cevap vermektedir. Tedavisi endovasküler stent implantasyonu veya cerrahidir (Park 2001).

Arteriyel oklüzyon

Arteriyel oklüzyonlar nadir rastlanır. 192 Behçet hastasını içeren bir çalışmada, tüm vasküler tutulumların % 1.5'ini arteriyel oklüzyonlar oluşturmaktadır (Kuzu 1994). Ayrıca, geniş katımlı bir Behçet hastalığı çalışmasında, arteriyel oklüzyon sıklığı arteriyel anevrizmadan fazla bulunmuştur. Bu çalışmada, anevrizmalar büyük ve orta çaplı damarlarda, oklüzyonlar ise alt ekstremitenin distal arterlerinde daha sık saptanmıştır (Ko 2000). Küçük arterlerin lümenleri vaskülitin aktif evrelerinde oblitere olmaya eğilimlidir. Media ve adventisyada inflamatuvar hücrelerde aşırı birikim, intimada kalınlaşma ve lümende trombozun buna neden olduğu düşünülmektedir. Farklı bir çalışmada ise, arteriyel tutulumların yaklaşık % 65'ini anevrizmalar ve % 35'ini oklüzyonlar oluşturmaktadır (Park 1984). Alt ekstremitelerde distal arterlerde, koroner ve renal arterlerde multifokal stenoz ve oklüzyonlarla karşılaştığımızda, Buerger hastalığı ve fibromusküler displaziye ekarte edebiliriz (Park 1984).

2.1.6.3 Gastrointestinal Hastalık

Behçet hastalarında gastrointestinal bulgular en sık Japonlarda (%50-60) (Shimuzi, 1979), daha az İngilizlerde (%38-50), en az da Türklerde görülür (%2,7) (Gurler, 1997).

Mukozal ülserler BH'nin en sık görülen gastrointestinal bulgusudur (Krause, 1999). Ülserasyon çoğunlukla ileoçekal bölgede ortaya çıkmakla birlikte, özefagus gibi gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde de ortaya çıkabilir (Jankowski, 1992). Çocuk Behçet hastalarında erişkinlere nazaran non-spesifik gastrointestinal semptomlara eğilim vardır (Krause, 1999).

Özefagus

Behçet hastalarında özefagus tutulumu nadirdir. Tutulumun en sık görüldüğü yer özefagusun orta kesimidir (Mori 1983). Tek veya çok sayıda erozyonlar veya ülserler,

diffüz özefajit, mukozal diseksiyon, intramural hematoma, varisler ve stenoz şeklinde tutulumlar görülebilmektedir (Yashiro 1986). Histolojide ülseratif lezyonlarda lenfositik ve nötrofilik infiltrasyon görülür. Özefageal tutulumun olduğu vakaların % 19'unda perforasyon ve özefagobronşiyal veya özefagotrakeal fistül oluşumu rapor edilmiştir (Mori 1983). Steroid tedavisi alan hastalarda yeni gelişen özefageal lezyonların varlığında ayırıcı tanıda sitomegalovirüs veya herpesvirüse bağlı viral özefajit akla gelir. Behçet tutulumunu viral özefajitten ayırmak için, endoskopik fırçalama, biyopsi ve kültür gerekmektedir.

Behçet hastalığı “iniş gösteren varis” görünümüne neden olabilir. Superior ven kavının trombotik tıkanmasının neden olduğu superior ven kava (SVK) sendromu ve fibröz mediastinit nedeniyle önce özefageal ven daha sonra hepatik ven, koroner ven ve inferior ven kavaya doğru mediastinal kolleteral venlerin gelişmesi, “iniş gösteren varis” bulgusuna neden olur (Tavakkoli 2006). Bu hastalar tanısız ilk semptom olarak kanlı kusma ile başvurabilir.

İnce barsak ve ileoçekal bölge

İnce barsakta en sık görülen tutulum yeri terminal ileumdur ve genellikle eşlik eden proksimal çekum tutulumu eşlik eder (Chung 2001). İnflamasyon transmural olup serozaya kadar ulaşır. Böylelikle ülserasyon seroza veya fasyaya pentere olur. İleoçekal bölgedeki ülserler radyolojik olarak coğrafik, göreceli olarak geniş, yaka düğmesi şeklinde ve derin yerleşimli olarak tanımlanmıştır. Ülserlerin penetrasyona meyilli olması nedeniyle, perforasyon, fistül ve hemoraji gelişebilmektedir. Çift kontrastlı baryum çalışmaları tek kontrastlı tekniğe göre küçük ülserleri daha etkili göstermektedir (Iida 1993). Behçet hastalığı genellikle çekal kitle veya terminal ileumda malign tümörü taklit eden anevrizmal dilatasyon şeklinde görülebilir. Tipik ileoçekal yerleşim eğilimi göstermesi, göreceli olarak uzun segmentte katlantılarda diffüz kalınlaşmanın olması ve ağır mukozal bozulmanın görülmesi malignansiden ayırım yapmada yararlı olabilecek bulgulardır (Kim 1994). BT barsak duvar kalınlaşması, ekstralüminal değişiklikler ve perforasyon ve fistül gibi komplikasyonların erken dönem tanınmasında faydalı bilgiler sağlar (Ha 1998).

Kalın barsak

Behçet hastalarında kalın barsaklarda rektum dahil herhangi bir yerde tutulum olabilmektedir (Chung 2001). İleoçekal bölgedekinin tersine kolonda genellikle diffüz

tutulmuş gösteren çok sayıda, keskin sınırlı, zımba deliği şeklinde, derin yerleşimli penetran ülserler görölür. Küçük lezyonlar Crohn hastalığına taklit eden aftöz ülserlere benzeyebilir. Behçet hastalığı tanısı için radyolojik görünümün klinik bulgularla uyumlu olması gereklidir. Behçet hastalığı, nadiren rektumu tutması, relatif büyük ve penetran ülserlerin görölmesiyle ülseratif kolitten ayrılabilir.

2.1.6.4 Kardiyak Tutulum

Behçet hastalarında görölen kardiyak bulgular, endokardit, myokardit, perikardit, endomyokardiyal fibrozis, koroner arter hastalığı, myokardiyal infarkt, intrakardiyak trombüs, valsalva sinüs anevrizması, periaortik psödoanevrizma, kapak disfonksiyonu ve iletim sistemi bozukluklarıdır (Huong, 1997). Mitral valv prolapsus ve proksimal aortanın dilatasyonu hastaların sırasıyla %50 ve %30'unda görölmektedir (Morelli, 1997). Kardiyak tutulum, yapılan bir çalışmada hastaların % 1-5'inde görölmektedir (Huong 1997). Japonların yaptığı bir otopsi çalışmasında, hastaların % 16.5'inde kardiyak tutulum tespit edilmiştir (Lakhanpal 1985). Kardiyak semptomlar az sıklıkla karşımıza çıkmakla birlikte, kardiyak tutulum ciddi klinik problemlere neden olabilir.

Endomyokardiyal fibrozis

Endomyokardiyal fibrozis, Behçet hastalığında nadir görölen kardiyak bulgularındandır. Bu durumda, endokard, myokard veya her ikisini birden tutan vasküler sekel değişiklikler görölür. 10 vakadan oluşan endomyokardiyal fibrozis çalışmasında, çoğunlukla sağ ventrikölün tutulduğu tespit edilmiştir. Endomyokardiyal fibrozisin patofizyolojisi anlaşılmıştır. Ancak arterit, valvülopati, endomyokardiyal fibrozis ve intraventriküler trombüs arasındaki ilişki net değildir. Görüntüleme bulguları şunlardır: kalsifikasyon olsun veya olmasın intraventriküler dolma defekti, ekokardiyografide parlak eko, myokard boyunca BT'de düşük attenüasyon, triküspit ve mitral kapak yapraklarında deplasman ve sağ atriumda genişleme ve/veya ventriküllerde daralma. Bazı vakalarda, anormal triküspit kapak Ebstein anomalisini taklit edebilir (Huong 1997). Histolojide inflamatuvar infiltrasyona bağlı dens fibröz doku ve endokardiumda sayısız vasküler yapıların görölmesi tanıyı doğrular. Çoğu vakada cerrahi gereklidir ve cerrahi sonrası steroid, immünsüpresif ajan veya antikoagulan verilir.

İntrakardiyak trombüs

Literatürde 50 civarında intrakardiyak trombüs vakası bildirilmiştir. İntrakardiyak trombüs genellikle kalbin sağ tarafını tutar ve sıklıkla pulmoner arteriyel tromboembolizm, venöz tromboz ve endomyokardiyal fibrozis eşlik eder (Mogulkoc 2000). Trombüs oluşum mekanizması net değildir. Ayırıcı tanıda, miksona gibi primer kardiyak tümör ve geniş boyutlu vejetasyon bulunmaktadır ve tanı, otopsi veya cerrahi ile konur. BT veya MRG gibi görüntüleme yöntemleri, ventriküldeki dolma defektini ve buna eşlik edebilen pulmoner arteriyel tromboembolizm veya akciğer parankim lezyonu gibi bulguları gösterebilir. İntrakardiyak trombüs için ilk tedavi seçeneği trombolitik terapidir (Mogulkoc 2000).

Periaortik psodoanevrizma

Behçet hastalığının kardiyak tutulumunun bir parçası olan aortit, aort kökünü tutar ve kapakçık destrüksiyonuna bağlı aort regurjitasyonuna yol açar. Sıklığı nadir değildir (Ando 1999). Ekokardiyografik bulgular infektif endokarditi taklit edebilir. Çünkü periaortik düşük ekolu alan (psodoanevrizma) ve/veya aortik ve mitral kapak vejetasyon bulguları görülebilmektedir (Song 2003). Behçet hastalığında kültür ve serolojik testler negatiftir ve immünsüpresif tedaviye cevap görülür. Kardiyak BT, aort kapağı çevresindeki anormal kontrast dolan yapıları tespit etmede ve cerrahi öncesi 3 boyutlu bilgilerin elde edilmesinde faydalıdır.

Akut kalp yetmezliği tehlikesi nedeniyle, periaortik psodoanevrizma ve aort kaçağı olan çoğu vakada cerrahi gerekmektedir. Paravalvüler kaçak ve kapak ayrışması gibi postoperatif komplikasyonların sıklığı, Takayasu arteriti gibi diğer nedenlere bağlı olarak gelişen aortite oranla Behçet hastalarında daha fazladır (Song 2003). Postoperatif süreçte, paravalvüler kaçak ve kapak ayrışmasının ortaya çıkması tanı için yeterlidir. Postoperatif komplikasyonları önlemek için, güçlendirmek amacıyla özel dikiş ipleri ve modifiye cerrahi teknik önerilmektedir (Ando 1999). Postoperatif güçlü immünsüpresif tedavi gerekmektedir (Lee 2002).

Valsalva sinüsünün rüptürü

Valsalva sinüs anevrizması konjenital veya kazanılmış olabilir. Ancak vakaların çoğunluğu konjenitaldir. Valsalva sinüs anevrizmaları çoğunlukla (% 94) sağ koroner

sinüsden, % 6'sı nonkoroner sinüsden köken alır. Hemen hemen tüm anevrizmalar sağ atrium veya sağ ventriküle projekte olur. Literatürde, Behçet hastalığıyla ilişkili olan sadece 7 valsalva sinüs anevrizma vakası bildirilmiştir, bunların 2'sinde rüptür gelişmiştir (Koh 1994). Aortun aktif inflamasyonu, anevrizma rüptürü olarak kabul edilebilir. Rüptüre olmamış valsalva sinüs anevrizmasının tanısı zordur. Bununla birlikte hemen hemen tüm hastalar asemptomatiktir. Valsalva sinüs anevrizması, Behçet hastalığının aktif dönemiyle ilişkili olup progresif olarak büyümeye müsaittir. Bu nedenle rüptür riski yüksektir. Tanı koymada, transtorasik ekokardiyografiye göre transözefageal ekokardiyografi daha faydalıdır. Kardiyak MRG kolaylıkla anevrizmayı gösterebilir. Ardışık MR sekansları özellikle kalp boşluklarına rüptüre olan anevrizmayı göstermede faydalıdır. Valsalva sinüs anevrizması rüptüre olan hastalarda akut kalp yetmezliği tablosu ortaya çıkar ve bu hastalara acil cerrahi onarım gerekmektedir. Steroid tedavisi, paravalvuler kaçak gibi postoperatif komplikasyonların önlenmesinde önemli bir role sahiptir.

2.1.6.5 Torasik Tutulum

Behçet hastalığının torasik tutulum prevalansı %1-8 olarak rapor edilmiştir (Erkan 2001). Toraksda değişik anatomik yapılar tutulabilmektedir. Bunlar : sistemik ve pulmoner dolaşıma ait küçük ve büyük arter ve venler (aorta, pulmoner arter, brakiosefalik arter, SVK ve brakiosefalik ven), akciğer parankimi, mediastinum ve plevradır.

Arteriyel tutulumda, aort anevrizması, pulmoner arteriyel anevrizma veya tromboembolizm ve bronşiyal arter oklüzyonu görülür. SVK'de tromboza eşlik eden fibröz mediastinit, Behçet hastalığının özgün bulgularından biridir. Pulmoner infarkt, hemoraji ve rekürren pnomoni, pulmoner arteriyel anevrizma veya tromboembolizmle komplike olabilir. Pleura ve perikardiyumun vaskülitini nadiren ortaya çıkar. Sık görülen semptomlar hemoptizis, dispne, plörotik ağrı ve öksürüktür.

Sistemik arter

Toraksda arteriyel tutulum, asendan torasik aortta ve arkus aortada, ayrıca koroner arter ve subklayen arterde görülür (Chiras 1985). Anevrizma oluşumu arteriyel oklüzyondan daha siktir. Aortit histolojik olarak iki evreye ayrılır: aktif ve kronik skar. Media ve adventisyada inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ve vazo vazorumların proliferasyonu aktif aortitin histolojik bulguları arasındadır. Media tabakasında elastik ve kas fibrillerinde

kayıp olması duvar bütünlüğünde bozulmaya yol açar. Kronik evrede, intima ve adventisyada fibröz kalınlaşma görülür (Matsumoto 1991). Aort duvarında zayıflama, rüptüre ve ölümcül kanamaya yol açabilen, sakküler ve daha az sıklıkla fuziform anevrizmalara neden olabilir. Aortun trombozu ve kalsifikasyonu az sıklıkta görülür (Tunaci 1995).

BT, torasik aorttaki anevrizmaların tanısında ve preoperatif tedavi planlamasında güvenilir bir tanı aracıdır. Behçet hastalarında ani ölüme yol açabilen sebep, aortik veya arteryel büyük boyutlu anevrizmanın rüptürüdür. Cerrahi girişim mecburi olmasına rağmen, teknik zorlukların bulunması ve postoperatif yalancı anevrizmaların gelişme olasılığı nedeniyle cerrahi tartışılan bir yöntem haline gelmiştir. Cerrahi onarım sonrası ortaya çıkabilen komplikasyonları önlemek amacıyla stent veya greftin endovasküler yerleştirilmesi alternatif tedavi olarak kabul edilmektedir (Park 2001).

Pulmoner arter

Toraks radyolojisinde Behçet hastalarında sık görülen bulgulardan biri de, pulmoner arter anevrizmasına bağlı akciğerde kitlesel lezyondur. Pulmoner arter, ikinci sıklıkta arteryel tutulum yeri iken aort birinci sıradadır. Anevrizmalar tromboemboliden daha sık görülür (Erkan 2001). Behçet hastalığı pulmoner arter anevrizmalarının en sık sebebidir (Hiller 2004). Tunika media vaza vazorumundaki inflamasyon, medianın elastik fibrillerinde destrüksiyona ve lümenin genişlemesine yol açar. Anevrizmalar genellikle psodoanevrizma şeklindedir ve genellikle mural trombüs eşlik eder. En sık sağ alt lobar arterde görülür. Bunu sağ ve sol ana pulmoner arterler takip eder (Erkan 2001). Bilateral tutulum nadir değildir ve anevrizma çapları değişkendir. En sık görülen semptom, erode bronş ve anevrizma rüptürü nedeniyle meydana gelen hemoptizidir (Hiller 2004). Pulmoner arter anevrizmaları, steroid veya immün süpresif ajan tedavisi sonrası regrese olabilmektedir. 46 regrese olmuş anevrizma vakasından oluşan bir çalışmada, öncelikle periferik kısımların tromboze olduğu tespit edilmiştir.

Behçet hastalığında pulmoner arterler sıklıkla trombüs tarafından oblitere olur. Trombus ve embolizasyon, pulmoner tromboembolizmin olası mekanizmalarıdır. Behçet hastalığındaki hiperkoagülasyon durumu derin ven trombozu ve daha sonra pulmoner arter tromboembolizmine neden olur. BT, Behçet hastalarında pulmoner arter tutulumunun tanısı ve takibinde etkili bir görüntüleme modalitesidir.

Sistemik ven

Behçet hastalığının iyi bilinen radyolojik bulgularından birisi, SVK'nin trombozuna bağlı mediastinal genişleme ve eşlik eden mediastinal ödemdir (Ahn 1995). Brakiosefalik, subklavyen ve aksiller venlerin trombozu, SVK oklüzyonuna eşlik edebilir. Kronik evrede, SVK trombozu, boyun ve göğüs duvarında kolleteral venlerin gelişimine neden olan total obliterasyona neden olur. BT'de, SVK'de intralüminal dolma defekti, duvar kalınlaşması ve SVK obliterasyonuna eşlik eden mediastinal yağda infiltrasyon ve yumuşak doku ödemi gösterilebilir.

Akiğer parankimi

En sık görülen parankimal değişiklik, pulmoner tromboembolizme bağlı pulmoner infarkta ait alanlar olarak değerlendirilen, subplevral yerleşimli, kama şeklinde, kötü sınırlı, artmış opasitelerdir (Hiller 2004). Hemoptizi ile birlikte kötü sınırlı, buzlu cam dansitesinde opasiteler ve konsolidasyon, pulmoner arter anevrizmasına bağlı gelişen hemorajiyi temsil eder. Kronik pulmoner tromboembolizmde akciğer parankimi, kronik nonhomojen perfüzyon durumunu yansıtan, mozaik patern şeklinde görülür. Rekürren pnomoni, immünsüpresif tedavinin komplikasyonu olarak gelişebilir (Ahn 1995).

Sonuç olarak, Behçet hastalığı gastrointestinal, nörolojik, kardiyovasküler ve torasik sistemleri tutabilen ve geniş spektrumlu radyolojik anormallikler gösteren bir hastalıktır. Değişik radyolojik bulguların tespitini sağlamak için, görüntüleme modalitelerinin iyi seçilmiş ve optimize edilmiş olması gerekir. Çift kontrast tekniğinde baryum çalışmaları, tek kontrast tekniğine göre barsak anslarındaki küçük ülserleri daha iyi gösterebilir. Gastrointestinal sistemde BT, ekstralüminal değişiklikler ve komplikasyonların erken tespiti gibi ek faydalı bilgiler sağlayabilir. BT veya MRG anjiyografi, vasküler tutulumun değerlendirilmesinde konvansiyonel anjiyografiye göre daha güvenilirdir. Çünkü arteriyel ve venöz kateter, trombozu ve anevrizma gelişimini indükleyebilir. BT, pulmoner arteriyel tutulum ve eşlik eden parankimal anormallikleri gösteren noninvazif görüntüleme modalitesidir. Kardiyak BT veya MRG periaortik psodoanevrizmaları ve kardiyak boşluklara olası rüptürü kolaylıkla gösterir. Ayrıca cerrahi öncesi 3 boyutlu detaylı bilgiler sağlar. Behçet hastalığının komplikasyonlarını erken tanımlamak için, kardiyovasküler ve torasik sistemlerin yakın takibi ve değerlendirmesi önerilmektedir.

2.1.7 Prognoz

BH öngörülemeyen alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden, zamanla hastalığın alevlenme sıklığı ve ağırlığı azalabilen kronik bir süreç gösterir. Hastalığın başlangıcından itibaren 4 yıl içerisinde ilerleyen veya stabil bir hastalık seyri izlenir. 4 dekad sonrasında uzun aralıklı rekürrenslerle birlikte hastalık şiddetinde ve komplikasyonlarda azalma görülür (Bardak, 1999). Bu yüzden başlangıçtaki kötü kliniğin hafiflemesiyle BH'nin prognozu olumlu seyrederek (Yazici, 2002). Bununla birlikte, hastalık sürecinin 5-10. yılları arasında ortaya çıkabilen SSS tutulumu ve büyük damar hastalıkları bunun haricinde tutulmuştur (Kural-Seyahi, 2003).

Başlangıç yaşı prognostik faktör olarak görülmekte olup, 40 yaşından sonra başlayanlara göre, 25 yaşından önce başlayanlarda daha kötü prognoz görülür (Yazici, 1984). Erkek cinsiyet ve erken yaş başlangıcın, vasküler tromboz, oküler, gastrointestinal (GİS) ve SSS tutulumlarını içeren, ağır klinik bulgularla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Bang, 2003). Bununla birlikte hastalar arasında belirgin farklılıklar görülmektedir. Mukokütanöz bulguları olan bazı hastalarda zamanla artan ve azalan şiddette dalgalı bir klinik görülürken, diğerlerinde önemli bir morbiditeye yol açabilen üveit ve oklüzif damar hastalığı gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir (Koc, 1992).

Morbiditesi yüksek oküler ve nörolojik tutulumlar, belirgin fonksiyon kaybına neden olabilmekte ve hayat kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir (Yazici, 2002).

Özellikle major damar hastalığı, nörolojik tutulum ve perforans barsak ülserlerine bağlı mortalite gelişmekte olup mortalite oranı %9,8 olarak kaydedilmiştir (Kural-Seyahi, 2003). Vasküler tutulum BH'deki major ölüm nedenidir (Kural-Seyahi, 2003).

HLA-B51 pozitifliği prognozu ve tedaviye cevabı genellikle etkilemez. Türkiye ve İngiltere'de yapılan mukayeseli çalışmalarda, HLA-B51 pozitifliği ve hastalığın şiddeti arasında ilişki bulunamamıştır (Dundar, 1997).

Son iki dekaddır BH'nin oftalmik ve mukokütanöz lezyonlarının tedavisinde kayda değer ilerleme olmuştur. Ancak ne yazık ki bu, mortalitenin yüksek olduğu vasküler-trombotik ve nörolojik lezyonlar için geçerli değildir (Yazici, 2002).

2.2 BT Fiziği

Tomografi, Yunanca tomos (kesit) ve graphia (görüntü) kelimelerinden oluşmaktadır ve kesitsel görüntü anlamına gelmektedir. Bilgisayarlı tomografi kolime edilmiş X ışını

kullanılarak kesitsel görüntü oluşturma yöntemidir. Kolime edilmiş X ışını demetinin objeyi geçen kısmı, tüpün karşısına yerleştirilmiş detektörler tarafından saptanarak görüntüye dönüştürülmektedir.

2.2.1 BT'nin Tarihsel Gelişimi

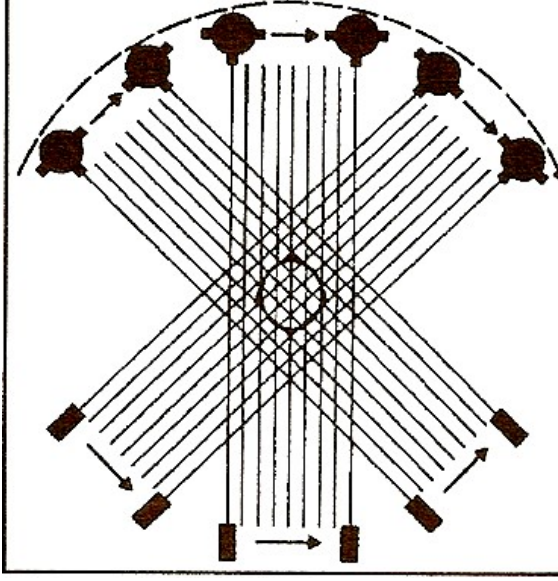
İlk olarak 1963 yılında Amerikan fizikçi Allan MacLeod Cormack (1924-1998) tarafından teorik olarak bilgisayarlı tomografi düşünülmüş ve İngiliz elektrik mühendisi Sir Godfrey Nohold Hounsfield 1967-1971 yılları arasında prototip BT yapmıştır. Prototip BT klinik olarak ilk defa Londra'da Atkinson Morley hastanesinde kullanılmıştır. Bu BT'de beyin görüntüleri elde edilmiştir. Bu BT'de bir kesit için tarama 4.5 dakika ve bu kesitten görüntü oluşumu 20 dakika sürmüştür. Ancak sürenin uzun olması nedeniyle solunum, intestinal peristaltizm gibi kısıtlayıcı faktörler BT'nin toraks, batin gibi uygulama alanlarında kullanılmasını engellemiş ve geciktirmiştir. Cormack ve Hounsfield 1979 yılında başarılı buluşları nedeniyle Nobel Tıp ödülünü kazanmışlardır.

Türkiye'de ise ilk defa 1976 yılında Hacettepe Üniversitesinde kurulmuş ve beyin tetkiki olarak kullanılmıştır. Başlangıçta bir kesitin çekim ve görüntülenmesi için 20-25 dakika gerekli iken günümüzde tüm vücut saniyeler içinde görüntülenebilmektedir.

BT aygıtları kullanım aşamalarında bir dizi değişim geçirmiştir ve halen gelişmeye devam etmektedir.

2.2.1.1 Birinci Jenerasyon Cihazlar

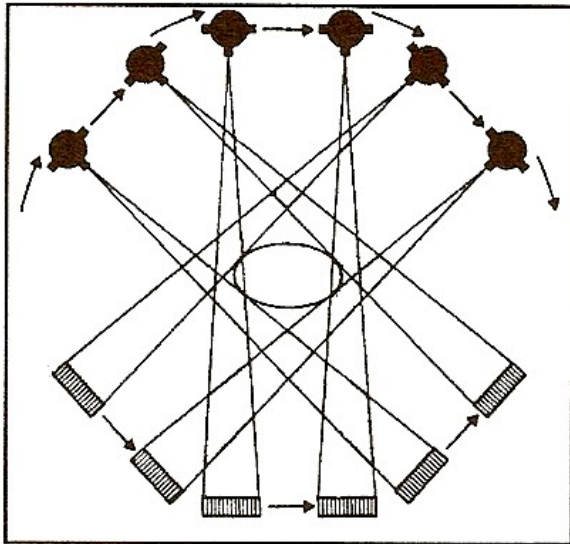
BT aygıtlarında ince bir ışın demeti (pencil beam) kullanılmıştır. Karşılığında tek bir detektörün bulunduğu bu cihazlar translate-rotate prensibi ile çalışmaktadır. İncelenecek olan , lineer bir doğrultuda bir uçtan diğerine tamamen tarandıktan sonra tüp 1 derecelik bir açı ile döner ve obje tekrar lineer olarak taranır (Şekil 1). Projeksiyonlar birer derece ara ile 180 dereceye kadar tekrarlanır. Her BT kesiti $180 \times 160 = 28.800$ ışın ölçümü ile yapılır. İlk jenerasyon cihazlarda bu nedenle görüntü elde edilmesi oldukça uzundur.



Şekil 1. Birinci jenerasyon BT cihazlar

2.2.1.2 İkinci Jenerasyon Cihazlar

Birinci jenerasyonda olduğu gibi yine translate-rotate tekniği söz konusudur. Fark ışın geometrisinde ve detektör sayısındadır. Tek detektör yerine lineer dizilmiş 30 kadar detektör kullanılmış ve x ışını huzmesi pencil beam yerine detektör genişliğine göre yelpaze biçiminde (fan-beam) genişletilmiştir. Tüp hareketi 10 derecelik açılarla 180 dereceye tamamlanır (Şekil 2).

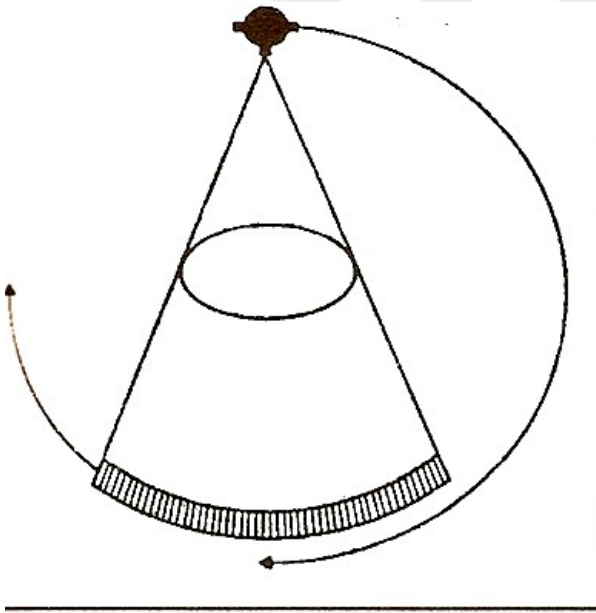


Şekil 2. İkinci jenerasyon BT cihazlar

2.2.1.3 Üçüncü Jenerasyon Cihazlar

Bu cihazlarda ise rotate-rotate prensibi söz konusudur. Işın yelpazesi genişlemiş ve dedektör sayısı artmıştır. Bu cihazlar, x ışın kaynağı ve bunun karşısına dizilmiş konveks dedektörlerden oluşmaktadır. X ışını demeti tüm görüntüleme alanını kapsayacak şekilde genişlemiş böylelikle tarama (translasyon) ortadan kalkmıştır. Her projeksiyonda tüm ölçümler aynı anda yapılır. Tüp ve dedektörler 1 ve 2. jenerasyon cihazlardan farklı olarak, incelenecek obje etrafında 360 derece dönerek veri toplar (Şekil 3).

Dedektörlerin kenarına yerleştirilmiş referans dedektörler ışın yelpazesinin içinde ama görüntü alanının dışındadır. Hastayı geçen ışın değerleri referans dedektörlerin ölçtüğü değerlerle karşılaştırılarak zayıflama değeri hesaplanır. Bu cihazlarda dedektör kalibrasyonları yeterli olmadığında, arızalı dedektörün oluşturduğu halka şeklinde (ring) artefaktları ortaya çıkabilmektedir. Teknolojinin ilerlemesiyle dedektör kalibrasyonu artmış ve artefaktlar azalmıştır ancak dedektörlerin pahalı olması sistemin dezavantajıdır.



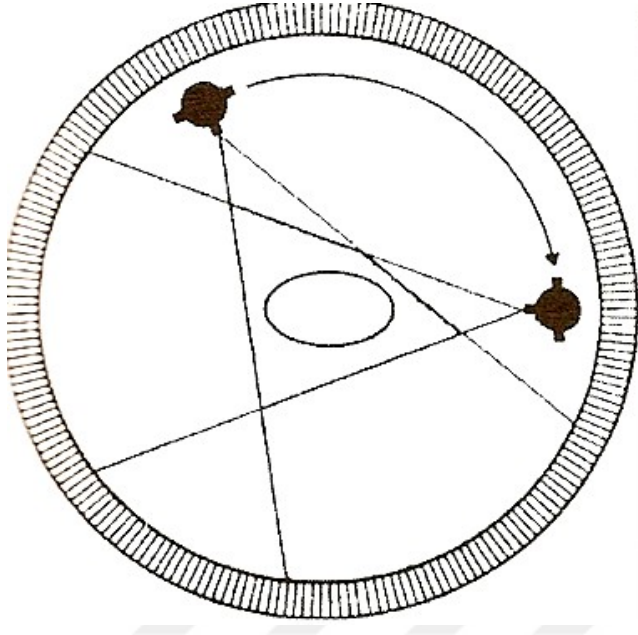
Şekil 3. Üçüncü jenerasyon BT cihazlar

2.2.1.4 Dördüncü Jenerasyon Cihazlar

Bu sistemde sadece X ışını kaynağı hareketli olup rotate-stationary tekniği olarak adlandırılır. X ışını kaynağı hasta etrafında 360 derece dönerken, dedektörler gantry açıklığı boyunca dizilmiştir ve sabittir (Şekil 4). Referans ölçümü ve transmisyon

ölçümünü aynı dedektör yapar. Bu yüzden ring artefaktı gelişmez. Tüpten çıkan ışın yelpaze şeklindedir.

3 ve 4. Jenerasyon cihazlarda BT tüplerini besleyen yüksek voltaj kabloları tüpün rahat dönüşünü sınırlar. Bu sorun slip ring teknolojisi ile çözülmüştür. Tüpü besleyen kablolar ortadan kaldırılmıştır. Böylelikle kesitler daha kısa sürede alınabilmektedir.



Şekil 4. Dördüncü jenerasyon BT cihazlar

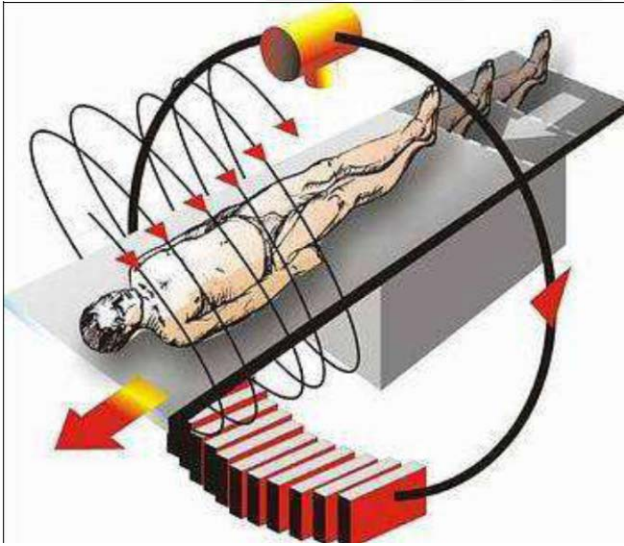
2.2.1.5 Beşinci Jenerasyon Cihazlar (Elektro Beam tomografi – EBT)

Ultrafast BT olarak adlandırılmakta olup spesifik olarak kalp görüntülemesi yapılır. Dedektörler sabit olduğu gibi X ışın kaynağı da sabittir. Bu yapıların hareketlerine bağlı gelişebilecek artefaktlar ortadan kaldırılmıştır. X ışını tüpü ve gantry yerine tungsten hedef anotlu elektron ışını kullanılmaktadır. Sabit kaynaktan çıkan elektron demeti koiller tarafından saptırılarak hastanın etrafında dönen tungsten anot üzerine düşürülür. Sistem elektron demetli tarayıcı olarak isimlendirilir. Anoddan yelpaze şeklinde X ışını elde edilir. Tüp ısınmasına bağlı çekimin durması, kesitler arası bekleme gibi konvansiyonel tomografide ortaya çıkan sorunlar bu çekim tekniğinde yoktur. Hareketli yapılar bulunmadığı için ve X ışını çok odaklı elektron demeti şeklinde uygulandığı için çok hızlı kesit alınabilmektedir. Sistemdeki parçalar sabit olduğu için stationary-stationary olarak adlandırılır. Kalbin çalışırken kesit görüntüleri canlı olarak izlenebilir (sine-BT).

EBT ile kardiyak incelemeler, 130 kV, 630 mA ekspozur faktörleri kullanılarak 2.5 mm kesit kalınlığında karinadan diyafragmaya 40-60 kesit alınır. Kalp ve koroner arterler için farklı rekonstrüksiyon metodları kullanılır. EBT asemptomatik ve orta-ileri kardiyovasküler risk taşıyanlarda, semptomatik ve orta-ileri koroner arter hastalık (KAH) riski taşıyanlarda ve KAH'ı bilinen olgularda progresyon ve regresyon değerlendirmesinde kullanılır.

2.2.1.6 Altıncı Jenerasyon Cihazlar (Helikal BT)

Helikal BT'de slip ring teknolojisi kullanılmakta olup tüp devamlı dönerken hasta masası eş zamanlı kayar. Tüp dairesel dönerken hasta masası kaydığı için x ışını helikal yol izlemiştir (Şekil 5). Tarama süresi çok kısadır. Hareket artefaktları ve verilen kontrast madde miktarları minimuma indirilmiştir. Bu teknolojiye, abdomen 30 saniye sürede taranabilmektedir. Helikal BT'lerde 3. jenerasyon teknolojisi tercih edilir. 4. jenerasyon cihazlar maliyetinin yüksek olması nedeniyle üretilmemektedir.

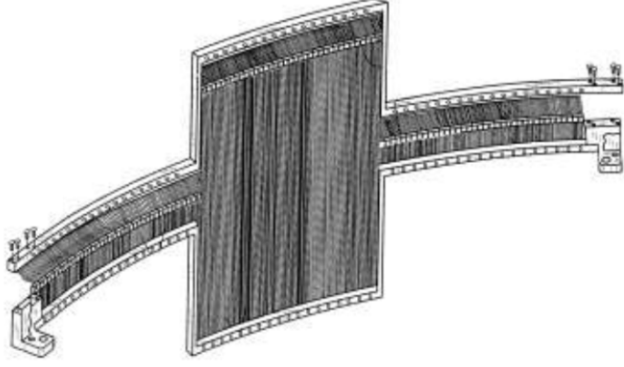


Şekil 5. Altıncı jenerasyon BT cihazlar (helikal=spiral BT)

2.2.1.7 Yedinci Jenerasyon Cihazlar(Multidetektör Sıralı BT- Multiple Detector Array, Multislice BT)

Helikal BT'den farklı olarak birden çok dedektör sırası kullanılır. Önceleri 4 sıra halinde olan dedektörler, daha sonra 16 sıra haline getirilmiş, son çıkanlarda ise 128 veya daha fazla sıralı olanları yapılmıştır (Şekil 6). Böylelikle görüntülerin çözünürlüğü artmış ve 20 saniyenin altında nefes tutmayla BT inceleme yapılabilir hale gelmiştir. Aynı anda

çok sayıda kesit alması önemlidir. Kesit kalınlığını x ışını kollimasyonu değil, dedektör açıklığı belirler (Oyar 2003).



Şekil 6. Çokkesitli BT (multislice BT) dedektörler

2.2.2 Dedektörler

BT’de sintilasyon ve gaz dedektörleri kullanılmaktadır.

Sintilasyon dedektörleri:

1-Fotomultiplier dedektör: Özellikle 1 ve 2. Jenerasyon BT’lerde kullanılmıştır. Sodyum iyodür (NaI), kalsiyum florür (CaF₂) ve bizmut germanat gibi solid sintilasyon kristallerinden oluşturulmuştur. Bu kristaller üzerine x ışını düştüğünde ışık salınımına neden olur. Bu ışık fotokatod üzerine düşerek elektronik sinyallere dönüştürülür. Bu sinyaller fotomultiplier ile amplifiye edilir.

2-Fotodiyot multiplier: Fotomultiplier sistemden farklı olarak, fotomultiplier yerine silikon fotodiyot vardır. Boyut, stabilite ve maliyet açısından daha avantajlıdır.

Gaz dedektörler:

X ışınları xenon gazı atomlarında iyonizasyon meydana getirir. İyonize xenon gazı miktarı ile x ışını foton sayısı doğru orantılıdır. Sintilasyon dedektörlerine göre daha ucuzdur.

Dedektörlerin oluşturduğu zayıf sinyaller DAS'a gelir. DAS analog sinyalleri güçlendirir, bilgisayarlarca anlaşılabilen dijital sinyallere çevirir.

2.2.3 Spiral (Helikal) BT:

Spiral BTler ilk kez Kalender ve arkadaşları tarafından 1980 yılında kullanılmıştır. Daha sonra buna slip-ring teknolojisi eklenmiştir. X ışını kaynağı ve dedektörler sürekli rotasyon halindeyken hasta masası gantry içine doğru hareket eder. Böylelikle x ışınının izlediği yörünge spiral oluşturmaktadır. Volümetrik tarama alanının artması nedeniyle hareket, solunum artefaktlarının önüne geçilmiştir. Çok düzlemler görüntüleme, dinamik çalışmalar, sanal endoskopi ve BT anjiyografi gibi teknikler geliştirilmiştir.

Spiral BT'de üç ana teknik geliştirilmiştir: 1-Slip-ring gantry, 2- dedektör etkinliğinin artırılması, 3- tüp soğuma kapasitesinin artırılması (Tuncel 2007, Oyar 2003).

2.2.3.1 Slip Ring Gantri ve Dedektör Teknolojisi

Bu teknolojiyle birlikte, sürekli x ışını oluşması ve sürekli masa hareketi sağlanarak kesit aralarında kaybolan azaltılmıştır. Sürekli rotasyonu engelleyen yer bağı elektrik kabloları yerine, multipl paralel slip ringler kullanılmıştır.

Dedektör teknolojisindeki gelişmelere bağlı olarak, radyasyon dozu azaltılmış ve daha çabuk ve yüksek kalitede görüntü elde edilmiştir. İki tip dedektör kullanılmaktadır (solid state dedektörler ve xenon gaz dedektörler).

2.2.3.2 İnterpolasyon ve Noise (Gürültü)

Hacimsel olarak elde edilmiş bilgidan aksiyel görüntü elde etmek için interpolasyon algoritması kullanılır. Matematiksel düzenleme olmadan yapılırsa hasta hareketi nedeniyle artefaktlar ortaya çıkabilir. En basit yaklaşım spiral projeksiyon veri setleri arasındaki lineer interpolasyondur.

Gürültü, homojen inceleme alanında (ROI= region of interest) piksel değerlerinin standart deviasyonudur. 360 derece lineer interpolasyon kullanıldığında gürültü, 180 derece lineer interpolasyona göre azalmaktadır. Ancak parsiyel volüm etkisi artmaktadır.

2.2.4 Spiral Taramanın Özellikleri

X ışın kaynağı ve dedektörün sürekli rotasyonu ve hastanın eş zamanlı gantry içerisine ilerlemesi sonucu spiral çekim oluşur. X ışını yörüngesi, hasta çevresinde spiral geometri göstermektedir.

Tetkik süresi kısaldığı için ve hacimsel veri toplanmasına bağlı olarak spiral BT’de artefaktlar ve yanlış veri kaydı önlenir. Dinamik, fazik incelemeler ve BT anjiyografi işlemleri yapılabilir. Veri hacimsel olduğu için taranan hacmin herhangi bir yerinden görüntü rekonstrüksiyonu yapılabilir. Paranasal sinüs ve intervertebral disklere yönelik incelemelerde, hasta ve gantriye açısı vermeksizin tarama yapılarak, daha sonra istenilen açıda ve alanda görüntü oluşturulabilir. Sanal bronkoskopi ve endoskopi yapılabilir. Z ekseninde çözümlenmelerin iyileşmesi nedeni ile yüksek kalitede 3 boyutlu rekonstrüksiyonlar yapılabilir. Kısa mesafelerde ve hasta nefesini tutabilirse, ince kesit (1 mm) ve pitch değeri 1 seçilerek izotropik rekonstrüksiyonlara yakın görüntüler elde edilebilir. Uzun mesafelerde pitch ve/veya kollimasyon artırılmalıdır. Ancak bu çözünürlüğün azalmasına neden olur (Oyar 2003).

2.2.5 Çokkesitli BT (MDCT, Multidedektör BT):

X ışınları daha etkin kullanılarak daha uzun mesafeler taranabilir. Bu amaç doğrultusunda çoğul sıralı dedektörler geliştirilmiştir. Tüp- dedektör donanımı 3. Jenerasyon ve helikal BT’de olduğu gibi x ışın tüpü ve kurvilineer dedektör dizisinden oluşur. Helikal BT’den farkı, dedektörlerin tek sıra değil, 2 veya daha fazla (4-256) sıra halinde dizilmiş olmasıdır. Her biri 500-900 solid state yapıda dedektör elemanından oluşan iki boyutlu matris yapısındadır. Her bir dedektör sırası bir veri algılama sistemine bağlanılarak, veri alma kapasitesi artırılmıştır. Daha kısa görüntüleme süresi, daha uzun görüntüleme mesafesi ve daha ince kesit kalınlığı sağlanmıştır. Dedektör sıra sayısı kesit sayısından daha fazladır.

Dedektör tasarımları 3 gruba ayrılır (matris, adaptif ve hibrid dedektörler). Matris dizilimde z ekseni boyunca dedektör elemanlarının boyutları eşittir. Adaptif tasarımda merkezden periferik doğru kalınlaşır. Periferik oblik gelen x ışını azaltılarak geometrik doz etkinliği artırılmıştır. Dedektör sıra sayısı arttıkça x ışını kullanım etkinliği arttığı için radyasyon dozu azalır.

2.2.5.1 Kesit Kalınlığı Seçimi ve Görüntü Rekonstrüksiyonu

Kesit kalınlığı hasta öncesi ve sonrası kolimasyon ve dedektör sıra sayısınca belirlenir. Örneğin ; 4 kesitli BT’de 4x5 mm, 4x2,5 mm, 4x1 mm ve 2x0,5 mm kalınlıkta kesitler almak mümkündür. Minimum kesit kalınlığı, en küçük dedektör elemanının z eksenindeki genişliğiyle belirlenir.

Helikal BT’de olduğu gibi aksiyel kesitler elde etmek için veri interpolasyonu gereklidir. Dedektörlere belirli bir açıyla gelen ışın demeti gantri merkezinin periferinde koni açısı nedeniyle artefaktlara yol açabilir. Ayrıca pirtche bağlı olarak dedektör sırasının verileri üst üste binebilir. Bunları önleme için helikal BT’de kullanılan lineer interpolasyonlar değil karmaşık algoritmalar kullanılmaktadır.

Çok –kesitli lineer interpolasyon (ÇLİ): 4 kesitli BT’lerde kullanılır ve helikal BT’de kullanılan algoritmanın analogudur. Her bir projeksiyon açısı için görüntü düzlemine en yakın 2 projeksiyon verisi kullanılır.

Z filtre interpolasyonu: 4 ve 8 kesitli BT’lerde kullanılan bu yöntemde sadece görüntü düzlemine en yakın iki projeksiyon değil çok sayıda projeksiyon kullanılır. Sonra bunlar görüntü düzlemine olan uzaklıklarına göre değerlendirilir.

Koni demeti interpolasyonu: Z filtre interpolasyonun ışınlar paralel farzedilmektedir. Özellikle 16 ve daha çok kesitli BT’lerde ışınların diverjans göstermesi nedeniyle, santraldeki dedektör ekseninin dışında kalan alanlarda (koni açısı) artefaktlar ortaya çıkar. Bunu düzeltmek için , daha karmaşık koni demeti algoritmaları kullanılmaktadır.

2.2.5.2 Çokkesitli BT’nin Avantajları

Helikal BT’ye göre daha uzun mesafeler, daha ince kesitlerle daha kısa sürede taranabilir. Multifazik, dinamik çalışmalar ve fonksiyonel BT daha etkin yapılabilir. Multiplanar rekonstrüksiyon, MİP (maksimum intensite projeksiyon), hacimsel gösterim (volume rendering), BT anjiyografi, BT endoskopi kalitesi helikal BT’ye göre daha yüksektir. Uzun mesafelerin taranabilmesi özellikle travma hastalarında, çocuk ve bilinç durumu kötü olan hastalarda hareket artefaktlarını minimuma indirir. Açılı inceleme gerektiren yapılarda, hastaya ve gantriye açı vermeden tarama yapıp, daha sonra istenilen açıda görüntü oluşturulabilir (Tuncel 2007, Oyar 2003).

3. GEREÇ ve YÖNTEM:

Bu retrospektif çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır.

3.1 Hasta Grupları

Çalışmamızda, Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesinde 1 Ocak 2008 ve 31 Mayıs 2014 tarihleri arasında Behçet hastalığı tanısı alan hastalarla, kontrol grubu bireylerin bilgisayar tomografi (BT) bulguları kalitatif ve kantitatif yönlerden karşılaştırılmıştır. Hastalara uluslararası çalışma grubunun belirlemiş olduğu Behçet hastalığı kriterlerine göre tanı konuldu. Bu tarihler arasında 386 kişi Behçet hastalığı tanısı aldı ve bunların arasında 119 hastaya vasküler tutulumun değerlendirilmesi amacıyla kontrastlı toraks BT incelemesi yapıldı. 119 Behçet hastasından 25'i aşağıdaki nedenlerden çalışma dışına çıkarıldı:

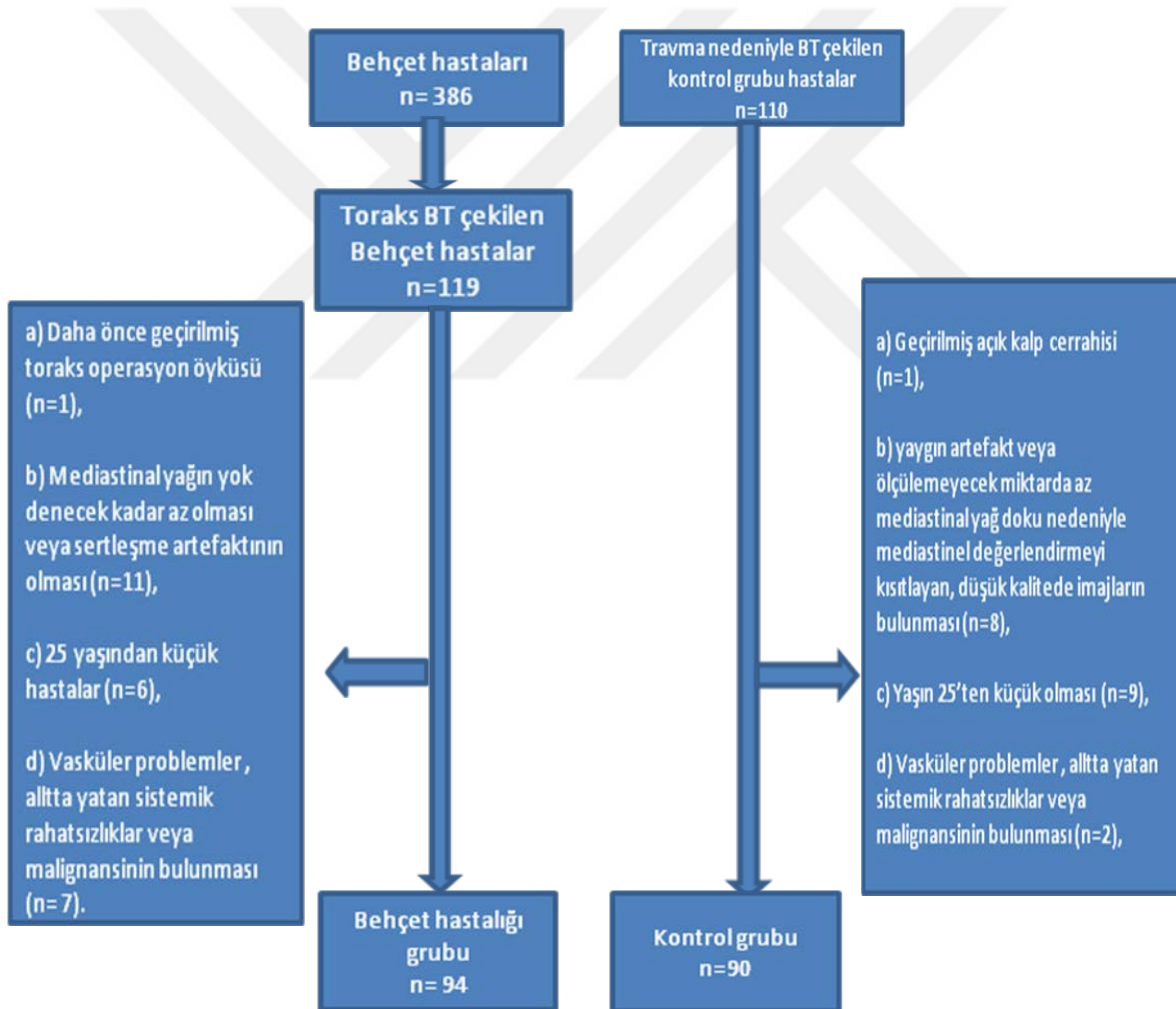
- a) Daha önce geçirilmiş toraks operasyon öyküsü (n=1),
- b) Mediastinal yağın yok denecek kadar az olması veya sertleşme artefaktının olması (n=11),
- c) 25 yaşından küçük hastalar (n=6),
- d) Büyük damar hastalığı veya akciğer hastalığı ve malignansi gibi rahatsızlıkların eşlik etmesi (n= 7).

Kontrol grubunun oluşturulması amacıyla, PACS sistemi ve bilgisayar sistemindeki kayıtlar gözden geçirildi. 1 Ocak 2008 ve 31 Mayıs 2014 tarihleri arasında acil departmanında travma nedeniyle kontrastlı toraks BT çekilen toplam 110 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunların arasından 20 hasta yine bazı dışlanma kriterleri nedeniyle çalışmadan çıkartıldı. Bu kriterler;

- a) Geçirilmiş açık kalp cerrahisi (n=1),
- b) Yaygın artefakt veya ölçülemeyecek miktarda az mediastinal yağ doku nedeniyle mediastinel değerlendirmeyi kısıtlayan, düşük kalitede imajların bulunması (n=8),
- c) Yaşın 25'ten küçük olması (n=9),

d) Akciğer hastalığı veya vena kava obstrüksiyonu, pulmoner arter tutulumu gibi vasküler problemler veya konjestif kalp yetmezliği, alltta yatan sistemik rahatsızlıklar veya malignansinin bulunması (n=2),

Bu çalışmada Behçet hastalığı grubundan toplam 94 hasta, kontrol grubundan toplam 90 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. BH grubunda 39 kadın, 55 erkek ve kontrol grubunda 37 kadın, 53 erkek olmak üzere hastaların 76'sı kadın, 108'i erkekti. Hastaların 76'sı kadın, 108'i erkekti. Behçet hastalığı grubunda, hastaların yaşları 25-69 arasında değişmekte olup ortalama yaş 60 olarak saptandı. Kontrol grubunda ise, hastaların yaşları 30-87 arasında olup, ortalama yaş 57 olarak saptandı. Behçet hastaları ve kontrol gruba ait akış şeması şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7. Behçet hastalığı ve kontrol grubunun oluşturulma aşamaları

3.2 BT Tekniği:

Behçet hastalarında vasküler tutulumun, kontrol grup hastalarında mediastinal yapıların değeriendirilmesi amacıyla yapılan ÇKBT (çok kesitli bilgisayar tomografi) incelemeleri 64 detektörlü BT (Somatom Sensation Siemens) cihazı ile yapıldı.

BT taramaları hastaya supin pozisyonda nefes tutturularak yapıldı. Ayrıca artefakt oluşumunu engellemek için her iki kol baş hizasına getirilerek pozisyon verildi. Görüntüler boyun alt kısmı ve diyafragma seviyesi arasını alacak şekilde elde edildi. Çekim parametre kriterleri 120 kVp, 100 mAs, 1.2 mm kollimasyon, pitch değeri 1.4 ve 5 mm kesit kalınlığında olacak şekilde ayarlandı.

50 cc non-iyonik kontrast madde otomatik enjektör aracılığıyla 4 ml/sn hızında olacak şekilde verildi.

Bolus takibi metoduyla, desendan aortta arteriyel kontrastlanmanın pik yapmasından 5 sn sonra görüntüler elde edildi.

Görüntüler yumuşak dokuların ve damarsal yapıların değeriendirilebilmesi için yumuşak doku algoritması kullanılarak rekonstrükte edildi.

3.3 Görüntülerin ve ROI Analizi:

PACS sisteminden iş istasyonuna (Leonardo Workstation) BT görüntüleri transfer edildi. Hastaların tanısı ve klinik bilgisinden haberdar olmayan tek bir radyolog tarafından, mediastinal yağın morfolojik ve kantitatif değeriendirmeleri yapıldı. Anterior mediastinal yağın ortalama dansite ölçümü (attenüasyon) için üç farklı aksiyel görüntü kullanıldı.

Anterior mediastinal yağ ölçülen alan, ROI (region of interest) yöntemine göre manuel elde edildi. Yağ içerisindeki ortalama dansite veya attenüasyon değeri HU (hounsfield unit) ölçüm birimiyle hesaplandı. Sertleşme artefaktı (beam-hardening artifact) ve parsiyel volum etkisinin (partial volume averaging effect) önüne geçmek amacıyla, manuel ROI yöntemiyle akciğer ve büyük damarsal yapılara ait mediastinal kenardan en az 2 mm uzak olacak şekilde, mediastinal yağ içeren, mümkün olan en geniş alanın sınırları çizildi. Lenf nodları ve perikardiak resesler gibi olası mediastinal yapılar bu alanın haricinde tutuldu.

ROI yöntemiyle çizilen alanın ortalama attenüasyon değeri HU olarak hesaplandı. Asendan aortun merkezinde sirküler alan (ROI) çizilerek, aksiyel 3 BT imajında ölçüm yapıldı. Pencere ayarları, mediastinal pencere olarak düzenlendi.

Anterior mediastinal yağ bölgesinin kantitatif değerlendirmesine ek olarak, mediastinal yağ bölgesinin kalitatif değerlendirmesi de yapıldı. BT görüntüleri hastaların klinik bilgisi ve tanısından haberdar olmayan tek bir radyolog tarafından değerlendirildi. Bu amaçla anterior mediastinal yağ alanı 5 ayrı tipte sınıflandırıldı (tip A, B, C, D, E).

Tip A) Mediastende pür yağ dansitesi saptananlar,

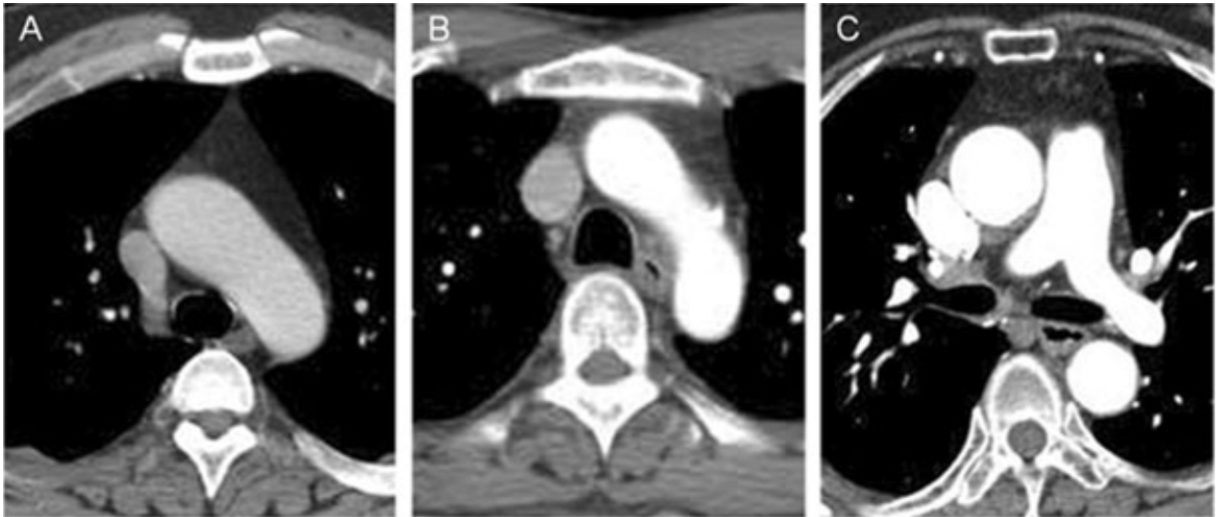
Tip B) Diffüz yumuşak doku infiltrasyonu görünümünde olanlar,

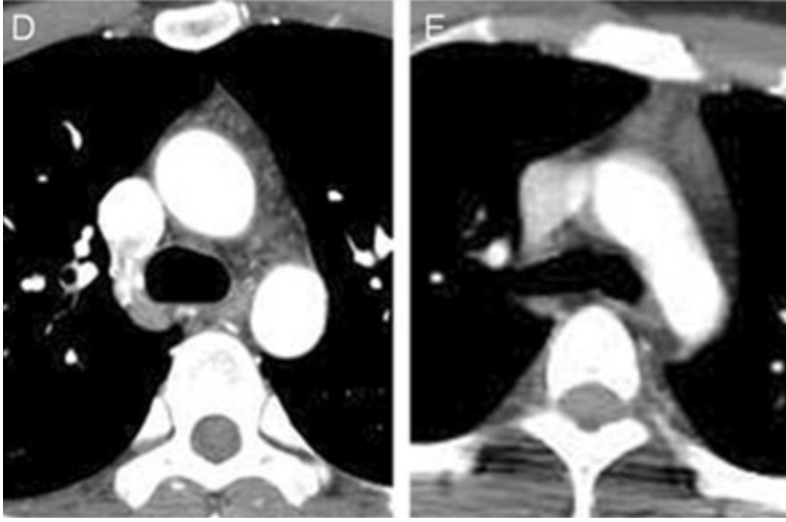
Tip C) Tubular yapılar içerenler,

Tip D) Tubuler yapılarla birlikte yumuşak doku infiltrasyonuna bağlı değişiklikler içeren karışık tipler,

Tip E) Morfolojik olarak aşikar timik doku içerenler.

Aksiyel BT imajlarda anterior mediastende, üçgen veya ok başı şeklindeki yumuşak doku dansiteleri timik doku olarak tanımlandı. Mediastinal yağın morfolojik sınıflandırması şekil 8’de gösterilmiştir.





Şekil 8. Anterior mediastinal yağın morfolojik sınıflandırması A: pür yağ doku, B: diffüz yumuşak doku infiltrasyonu, C: tübüler yapılar içeren doku, D: diffüz yumuşak doku infiltrasyonu + tübüler yapı içeren doku, E: timik doku

Anterior mediasteninin radyolojik tipleri ile serum inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla, retrospektif olarak Behçet hastalarına ait eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve insan serum C-reaktif protein (CRP) seviyelerine ait bilgiler elde edildi. 94 kişiden oluşan Behçet hastalığı grubunda 87 hastanın serolojik sonuçları değerlendirildi. CRP için 5 mg/dl, eritrosit sedimentasyon hızı için 20 mm/sn'nin üzeri yüksek olarak kabul edildi.

3.4 İstatiksel Analiz:

Tüm istatistiksel analizler ve görüntülemeler için SPSS 17.00 paket programı kullanıldı. Ortalama attenüasyon ve grupların karşılaştırılması amacıyla Student t testi kullanıldı. Küçük gruplar sedimentasyon (≤ 20 ve > 20 mm/s) ve CRP (≤ 5 ve > 5 mg/dl) seviyelerine göre sınıflandırıldı. Mediastinal yağ tipine göre iki grup arasındaki sıklık farklarının analizinde ki-kare testi kullanıldı. Yaş ve ortalama mediastinal yağ dansitesi (HU) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla korrelasyon ve doğrusal regresyon testi kullanıldı. Az sayıda verinin parametrik incelenmesinin mümkün olmadığı durumlarda kolmogorov-smirnov testi kullanıldı. Tüm analizlerde p değeri $< 0,05$ olduğunda aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

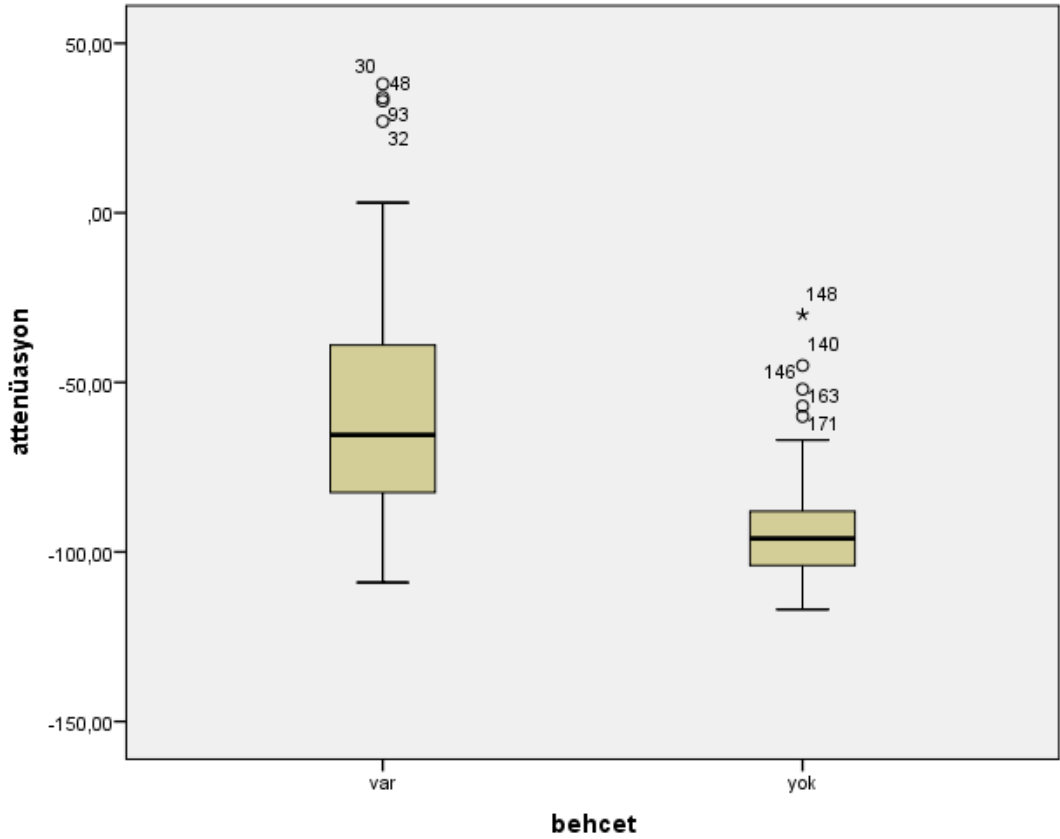
4. BULGULAR

4.1 Kantitatif Analiz

Her iki grupta asendan aortun ortalama dansitelerinde anlamlı farklılık saptanmadı (Behçet hastalığı grubunda $227,4 \pm 55,1$, kontrol grubunda $186 \pm 31,1$).

Anterior mediasteninin ortalama attenüasyon değerleri (HU) ve standart sapmaları Behçet hastalığı grubunda $-52,6 \pm 38,9$ HU, kontrol grubunda $-93 \pm 15,3$ HU olarak saptandı (Tablo 4).

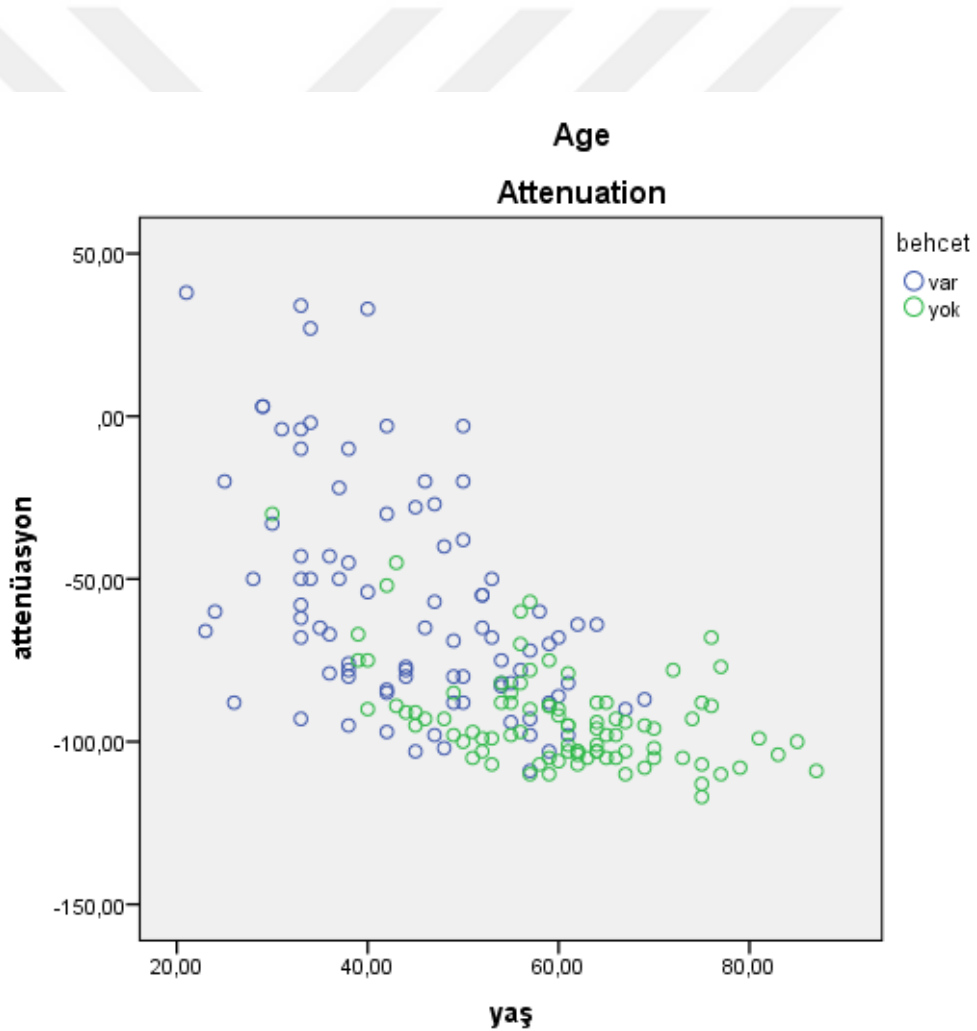
Her iki grup arasında ortalama attenüasyon değerleri anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0,05$) (Şekil 9 ve 11). Ayrıca her iki grupta yaşla birlikte attenüasyon değerlerinde düşme saptanmıştır (Şekil 10).



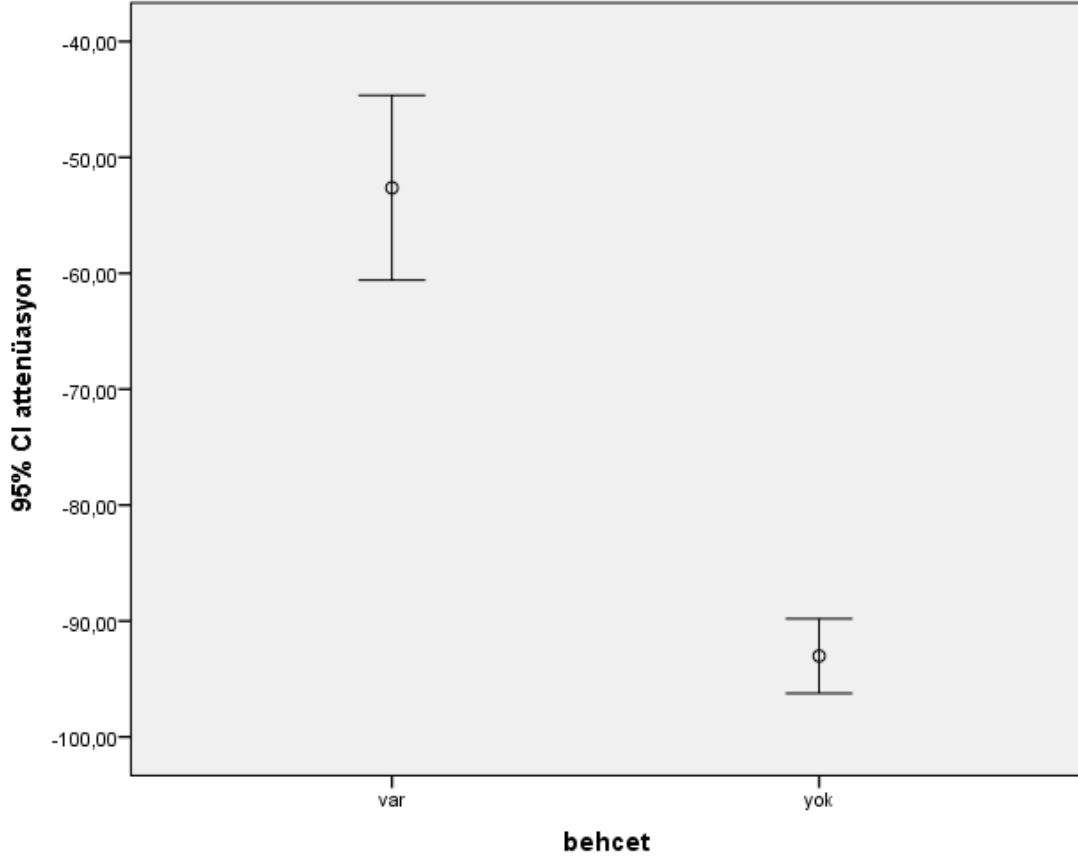
Şekil 9. Behçet hastaları ve kontrol grubunda hesaplanan mediastinal ortalama attenüasyon değerleri

Tablo 4. Behçet hastaları ve kontrol grubunda ortalama attenüasyon değerleri

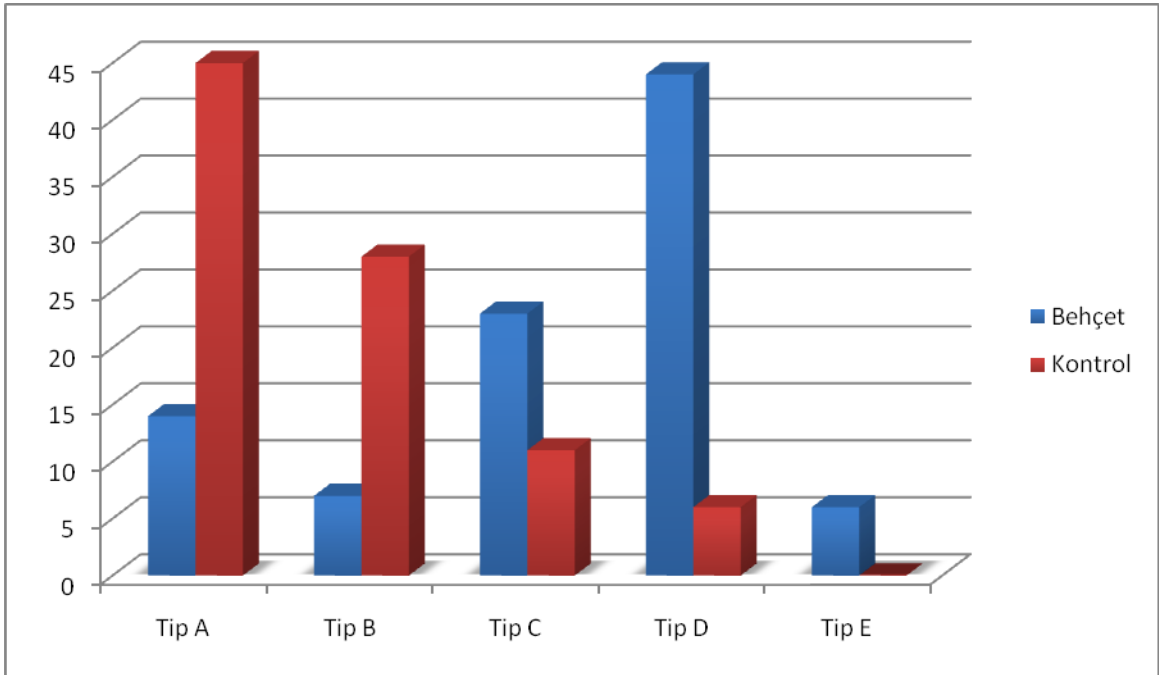
Attenüasyon	Sayı	Ortalama attenüasyon değeri	Standart sapma
Behçet grubu	94	-52,6	38,9
Kontrol grubu	90	-93	15,3



Şekil 10. Serpilme grafiğinde (scatterplot) her iki grupta anterior mediasteninin yaşa göre BT attenüasyon değerleri. Behçet hastalığı grubunun, kontrol gruba göre daha yüksek attenüasyon değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir. BT attenüasyon değerlerinin genel olarak yaşla birlikte düştüğü izleniyor.



Şekil 11. Behçet grubu ve kontrol grubu arasında ortalama attenüasyon değerlerinde görülen anlamlı farklılık.



Şekil 12. Mediastinal yağ tiplerine göre her iki grupta kişi sayısına göre dağılım

Tablo 5. Anterior mediastinal yağın morfolojik sınıflandırması ve ortalama attenüasyon değerleri

Mediastinal yağ tipi	Behçet hastalığı		Normal referans	
	Kişi sayısı SD	Ort.attenüasyon ±	Kişi sayısı	Ort.attenüasyon ± SD
A	14	-96,5 ± 7,10	45	-101,55 ± 6,78
B	7	-77,42 ± 15,52	28	-88,85 ± 12,39
C	23	-74,56 ± 11,41	11	-89,54 ± 8,55
D	44	-32,68 ± 31,88	6	-54,83 ± 16,79
E	6	-16,50 ± 27,19	0	

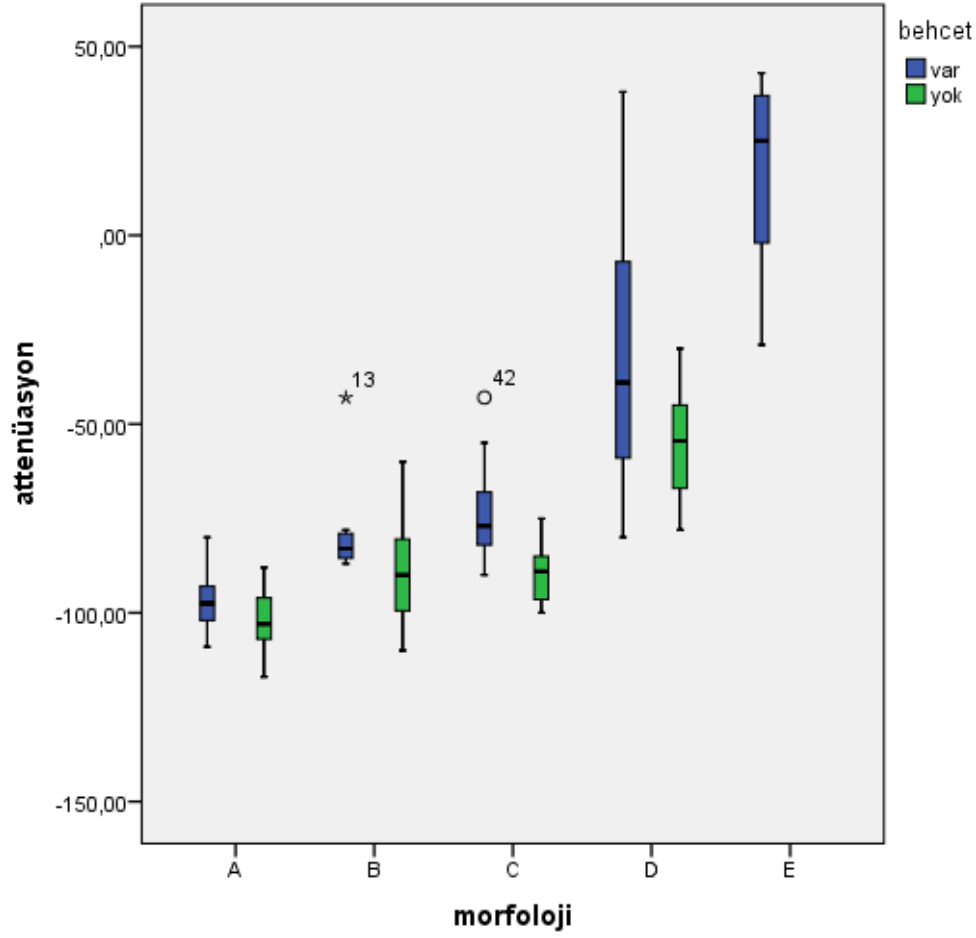
Mediastinal yağ tipi: A = pür yağ doku, B = diffüz yumuşak doku infiltrasyonu, C = infiltrasyonun eşlik etmediği tubular yapılar, D = infiltrasyonun eşlik ettiği karışık tübüler yapılar, E = timik doku.

4.2 Kalitatif Analiz

Behçet hastalığı grubunda, tübüler yapılar (tip C) (23 kişi, % 24) ve infiltrasyonun eşlik ettiği karışık tübüler yapılar (tip D) (44 kişi, % 46) en sık görülen mediastinal yağ tipleriydi. Kontrol grubunda en sık görülen tipler ise pür yağ doku (tip A) (45 kişi, % 50) ve diffüz yumuşak doku infiltrasyonuydu (tip B) (28 kişi, %31) (Şekil 12, Tablo 5).

Mediastinal tiplere (tip A, B, C, D ve E) göre frekansa her iki grupta anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$) (Şekil 4). Ayrıca Behçet hastalığı grubunda tüm mediastinal tipler arasında attenüasyon değerleri arasında anlamlı farklılık bulundu (Tablo 5) ($p<0.05$).

Tüm mediastinal tiplerde attenüasyon değerleri Behçet hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Behçet hastaları grubunda ortalama attenüasyon değerleri, mediastinal tip A'dan E'ye doğru artma göstermektedir (Şekil 13).



Şekil 13. Kutu grafiğinde (boxplot) Behçet hastaları (mavi kolonlar) ve kontrol gruplarında (yeşil kolonlar) ortalama attenüasyon değerleri ve mediastinal yağ tipleri arasındaki ilişki. Mediastinal yağın ortalama attenüasyon değerleri kontrol grupla karşılaştırıldığında özellikle Behçet hastalarının B,C,D ve E gruplarında yüksektir. Tip E mediasten, rezolusyona uğramamış timik dokuyu temsil ediyor.

4.3 Behçet Hastalığının İnflamatuvar Belirteçlerle Olan İlişkisi

CRP değeri yüksek olan (>5 mg/dl) Behçet hastalarında ortalama attenüasyon değeri $-41,11 \pm 3$ HU, düşük olanlarda (≤ 5 mg/dl) $-52,11 \pm 3$ HU olarak bulundu. Sedimentasyon hızı yüksek olan (>20 mm/s) Behçet hastalarında bu değer, $-53,42 \pm 3$ HU, düşük olanlarda (≤ 20 mm/s) $-51,12 \pm 4$ HU olarak bulundu. Buna ek olarak Behçet hastalığı grubunda, normal ve yüksek CRP seviyelerine sahip subgruplar arasında mediastinal attenüasyon değerlerinde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 6).

Laboratuvar Bulgular	Mediastinal yağ tipi (dansite HU ± SD)					Ortalama	
	Tip A	Tip B	Tip C	Tip D	Tip E		
CRP (mg/dl)							
	≤5	-97,57±10,08 (n=7)	-74±20,89 (n=4)	-67±14,15 (n=6)	-38,28±30,49 (n=20)	+21±20,42 (n=3)	-52,11±3 (n=40)
	>5	-75,83±2,13 (n=6)	-62±3,60 (n=3)	-38±8,92 (n=15)	-22,35±32,13 (n=21)	+24±36,06 (n=2)	-34,72±3 (n=47)
Sedimentasyon (mm/s)							
	≤20	-98,42±9,36 (n=8)	-81,66±4,72 (n=3)	-69,85±9,26 (n=7)	-31,28±33,23 (n=20)	+17,5±27,57 (n=2)	-51,12±4 (n=40)
	>20	-94,83±3,86 (n=5)	-74,25±20,87 (n=4)	-76,57±12,6 (n=14)	-29,70±31,38 (n=21)	+7±4,74 (n=3)	-53,42±3 (n=47)

Tablo 6. Sedimentasyon ve CRP'ye göre anterior mediasteninin ortalama attenüasyon değerleri

5. OLGU ÖRNEKLERİ-MEDİASTİNAL TİPLERİN MORFOLOJİK SINIFLANDIRMASI



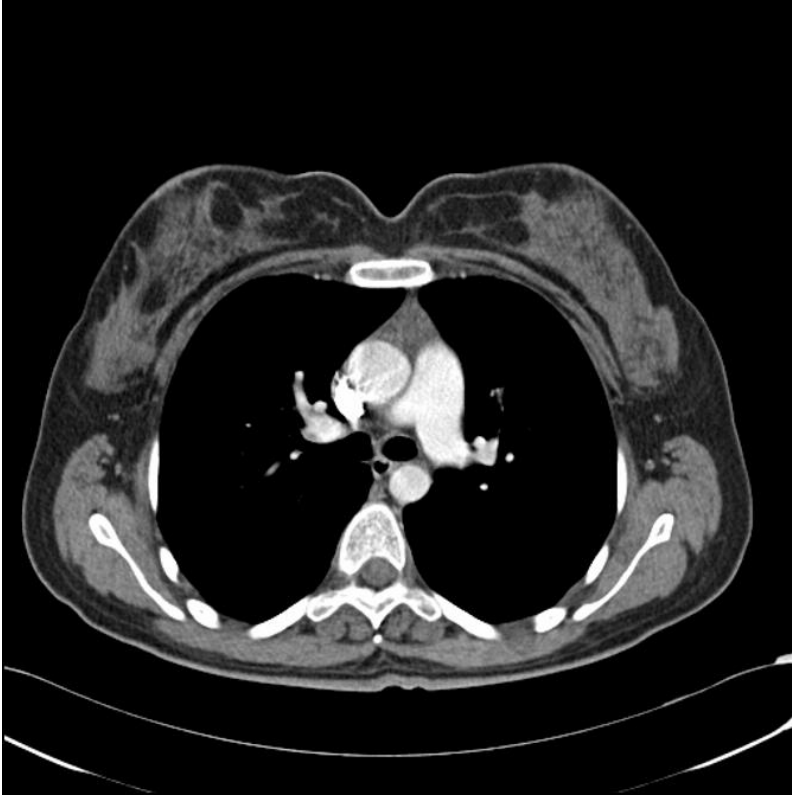
Resim 1. Pür yağlı doku, tip A mediastene ait olgu örneği.



Resim 2. Diffüz yumuşak doku alanı, tip B mediastene ait olgu örneği.



Resim 3. Tübüler yapı içeren mediasten, tip C mediastene ait olgu örneği.



Resim 4. Tübüler yapılarla birlikte diffüz yumuşak doku infiltrasyonu, tip D mediastene ait olgu örneği.



Resim 5. Üçgen şeklinde timik doku, tip E mediastene ait olgu örneği.

6. TARTIŞMA

Behçet hastalığı rekürren oral aft, genital ülser ve üveit triadı ile karakterize, nedeni bilinmeyen ve ataklarla seyreden kronik bir hastalıktır. İlk kez 1937 yılında dermatolog Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır. Klinik olarak tekrarlayıcı oral ve genital ülserler, deri bulguları (eritem nodozum, papülopüstüler lezyonlar), üveit, artrit, gastrointestinal, kardiyak, nörolojik, vasküler ve pulmoner tutulum görülebilmektedir. Hastalığa genetik yatkınlık daha çok Türkiye ve Japonya’da rapor edilmiştir (Alpsoy 2007).

Hastalığın prevalansı Japonya, Güney Asya, Orta Doğu ve Güney Avrupa (Akdeniz ülkeleri) bölgelerinde yüksektir. Ortalama görülme zamanı üçüncü dekad olmakla birlikte genellikle dördüncü dekada tanı konulmaktadır (Bang 1997).

Etyolojisi tam olarak aydınlatılamasa da, genetik olarak yatkın olan bireylerde, enfeksiyöz ajanlar, inflamatuvar mediatörler, oksidatif stres faktörleri, İŞP, lipid peroksidasyon ürünleri ve çevresel faktörlerle ortaya çıkan düzensiz bir immün yanıtın neden olduğu tıkayıcı bir vaskülit olduğu düşünülmektedir. Behçet hastalığında vazo vazorumların vaskülit ile sonuçlanan küçük arter ve venlerin inflamasyon ve trombozu görülür. Behçet hastalarında kanda immünglobulinler, immün kompleks, kompleman ve akut faz proteinlerinin arttığı gösterilmiştir. Klinik bulguların ortaya çıkışında nötrofil ve endoteldeki anormalliklerin sorumlu olabileceği rapor edilmiştir (Evereklioglu 2002). Humoral ve hücrel immün sistem aktive olup etkilenen bölgeleri kanda dolaşan T ve B hücreleri infiltre eder ve bunu nötrofil kemotaksisi takip eder. İnflamasyonun Th1 hücrelerinden salgılanan sitokinlerle yürütüldüğü düşünülmektedir. Nitekim Behçet hastalarında kanda IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda VEGF gibi anjiyogenetik faktörlerin de arttığı rapor edilmiştir (Sakane 1997).

Mediastinal yağ doku pür yağ dokudan meydana gelirse, BT attenüasyonu yaklaşık -100 HU olarak ölçülmektedir. Anterior mediastende vasküler yapı veya yumuşak doku oranlarında artış olması BT attenüasyonunu artırır. Anterior mediastinal yağın, inflamatuvar ve vasküler küçük değişikliklere duyarlı bir pencere olabileceğini düşündüğümüz için çalışmamızda, mediastinal yağın morfolojik ve niceliksel retrospektif analizi yapılmıştır. Nitekim güncel çalışmalarda adipoz doku endokrin bir organ olarak kabul edilmektedir ve adipoz dokuda adiponektin ve resistinin yanısıra TNF alfa, IL-6 ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) gibi inflamatuvar mediatörler salgınmaktadır.

Bunlara adipositokin adı verilmektedir. TNF-a ve IL-6 proinflamatuvar adipokinlerdir. TNF-a ve IL-6 karaciğerde CRP sentezini düzenlemektedir.

Literatürde benzer retrospektif bir çalışma Lee ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Toraks BT çekilen 43 Behçet hastası ve 55 kontrol grubu hasta ile yaptıkları çalışmada, her iki grup arasındaki attenüasyon farkını değerlendirmişlerdir. Her iki gruba farklı çekim protokolleri uygulandığı için (toraks BT anjiyografi ve üst ekstremitte BT anjiyografi) standardizasyonu değerlendirmek amacıyla aorttan yaptıkları ölçümlerde anlamlı farklılık bulmamışlar (sırasıyla $324 \pm 78,5$ HU ve $317,7 \pm 55,7$ HU). Bu çalışmada Behçet hastaları ($-48,5 \pm 33,5$ HU) ve kontrol grubu ($-67,7 \pm 18,7$ HU) arasında anterior mediasten attenüasyon değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p= 0,01$). Ayrıca bu çalışmada radyolojik olarak timik doku tespit edilen hastalar, her iki gruptan çıkartılmış ve tekrar yapılan değerlendirmelerde her iki grup arasında belirgin anlamlı farklılık bulunmuştur. Behçet hastalarında bu değer $-54,6 \pm 27,8$ HU iken, kontrol grubunda $-83,8 \pm 17,2$ HU olarak bulunmuştur. Radyolojik olarak timik doku görülen hastaların çıkartılmasıyla daha doğru ortalama attenüasyon değerleri elde edilmiştir (Lee 2013).

Çalışmamıza daha fazla hasta katılmış olup toplam 184 hastanın verileri değerlendirilmiştir. 94 Behçet hastası ve 90 kontrol grubu hastanın toraks BTleri karşılaştırılmıştır. Çekim protokolleri aynı olmakla birlikte her iki gruba ait toraks BT'de ortalama aort dansitelerinde anlamlı farklılık görülmemiştir. Aort attenüasyonları Behçet hastalığı grubunda $227,4 \pm 55,1$ HU, kontrol grubunda $186 \pm 31,1$ HU olarak ölçülmüştür. Yine bizim çalışmamızda da Behçet hastaları ($-52,6 \pm 38,9$) ve kontrol grubu ($-93 \pm 15,3$) arasında anterior mediastinal yağ attenüasyon değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$). Çalışmaya katılan 184 hastanın, 6'sında radyolojik olarak timik doku saptanmış olup, bunların hepsi Behçet hastalığı grubundadır. Bazı çalışmalarda Behçet hastalığına sekonder timik hiperplazi gelişebileceği rapor edilmiştir (Morgenstern 1973). Bu nedenle radyolojik olarak timik doku tespit edilen ve morfolojik açıdan tip E grubunda yer alan hastalar çalışmamızdan çıkartılmamıştır.

Lee ve arkadaşları anterior mediasteni morfolojik açıdan 5 gruba ayırmıştır (tip : saf yağ dansitesi, tip B: diffüz yumuşak doku dansitesi, tip C: tübüler yapılar, tip D: tübüler yapı + yumuşak doku dansitesi, tip E: timik doku). Bu çalışmada, Behçet hastaları grubunda mediastinal yağda morfolojik olarak en sık görülen özellikler tübüler yapı (tip C, % 21) ve yumuşak doku infiltrasyonu ile birlikte tübüler yapıdır (tip D, % 42). Kontrol

grubunda ise en sık saf yağ doku (tip A, % 31) ve diffüz yumuşak doku dansitesi (tip B, % 29) görülmüştür. Mediastinal tip A, B, C ve D’de her iki grup arasında sıklık bakımından anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,001) (Lee 2013).

Çalışmamızda, benzer olarak Behçet hastalığı grubunda tübüler yapılar (tip C, % 24) ve infiltrasyonun eşlik ettiği karışık tübüler yapılar (tip D, % 46) en sık görülen mediastinal yağ tipleriydi. Kontrol grubunda da en sık yağ doku (tip A, % 50) ve diffüz yumuşak doku infiltrasyonu (tip B, % 31) saptanmıştır. Çalışmamızda tüm mediastinal tiplerde (tip A, B, C, D ve E) her iki grup arasında sıklık bakımından anlamlı farklılık saptanmıştır. Mediastinal yağın ortalama dansiteleri kontrol grupla karşılaştırıldığında Behçet hastalarında, özellikle mediastinal tip B, C ve D’de yüksek bulunmuştur.

Behçet hastalarında ortalama mediastinal yağ dansitesinde görülen bu artış, 2 mekanizma ile açıklanabilir. Olası ilk hipotez, otoimmün hastalığın indüklediği reaktif timik hiperplazidir. Nitekim Behçet hastalarında, otopsi ile de doğrulanan reaktif timik hiperplazinin olduğu gösterilmiştir (Morgenstern 1973). Ayrıca diğer otoimmün hastalıklarda da benzer değişikliklerin olduğu rapor edilmiştir (Kobayashi 2009).

Baron ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, timus BT’de sıklıkla proksimal asendan aorta, pulmoner çıkış yolu ve distal superior ven kava anteriorunda olmak üzere anterior mediastende lokalize bilobe üçgen şeklinde yapı olarak tanımlanmıştır (Baron 1982). Timusun lenf nodu ve perikardiyumun superior sinüsü gibi diğer yapılardan ayrımı zor olabilmektedir. Bu nedenle yaş durumuna göre normal timusun büyüklüğü, şekli ve yerini bilmek önemlidir (Baron 1982). Çalışmamızda anterior mediastinal morfolojinin kalitatif değerlendirmesinde, anterior mediastende özellikle asendan aort ve pulmoner çıkış traktı anteriorunda lokalize üçgen veya ok başı şeklinde olan yumuşak doku alanları rezidü timik doku olarak tanımlanmıştır.

Diğer olası mekanizma neoanjiyogenezisdir. Patolojik olarak teyid edilememesine rağmen, mediastinal yağda diffüz infiltrasyon ve vasküler yapıların varlığı, tek başına reaktif timik hiperplaziyle açıklanamamaktadır. Muhtemelen yeni gelişen küçük vasküler yapıların etkisine bağlıdır.

Anjiyogenezis, var olan damarlardan yeni kılcal damarların gelişmesi demektir. Anjiyogenezis sürecinde, iyi programlanmış birden fazla aşama görülür (Risau 1997). Anjiyogenik faktörler endotel hücreleri aktive eder ve matriks metalloproteinazlar ve

plazminojen aktivatörleri gibi bazal membranı ve perivasküler dokuyu parçalayan enzimler salgılanır. Endotel hücrelerin çoğalması ve perivasküler alana göç etmesi sonrası lümenizasyon, kapiller lup ve yeni damar oluşumu gerçekleşir. Anjiyogenezis VEGF, FGF, PDGF, TGF- alfa ve beta, TNF-alfa, interlökin ve kemokinler gibi bir çok faktör tarafından regüle edilir (Pepper 1997).

Kronik inflamatuvar hastalıklarda (romatoid artrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, primer bilyer siroz ve vaskülitler) anjiyogenezis anahtar rol oynamaktadır. Bian ve arkadaşlarına göre hücrel infiltrasyon ve anjiyogenezis iskemi ve artmış metabolik aktiviteye karşı gelişen kompensatuar cevaptır (Bian 2004). VEGF, monosit ve lenfosit gibi inflamatuvar hücrelerin ekstraselüler matrikse göçünü yönetir. Ayrıca VCAM-1 ve ICAM-1 gibi adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve vasküler geçirgenliği artırır. FGF-1 ve FGF-2 endotel hücrelerden proteolitik enzimlerinin salgılanmasını artırır. TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 ve IL-18 gibi diğer faktörler de bu sürece katkıda bulunur (Buckley 2000).

Behçet hastalığının patogenezi hala bilinmemektedir, bununla birlikte anjiyogenezis Behçet hastalığı ve diğer otoimmün vaskülitlerdeki inflamatuvar sürecin major prezentasyonu olarak kabul edilmektedir (Savage 1993). Vasküler endoteldeki otoimmün inflamatuvar süreç, lümeninde oklüzyon ve distal dokuda iskemiye yol açabilen, myo-intimal proliferasyon, fibrozis ve trombüs oluşumuyla karakterizedir (Maruotti 2008). Anjiyogenezisin iskemi ve artmış metabolik aktiviteye karşı gelişen kompensatuar cevap olabileceğini düşünmekteyiz. Patolojik olarak teyidi gerekse de, çalışmamızda Behçet hastalarında tespit edilen yüksek mediastinal yağ attenuasyon değerleri ($-52,6 \pm 38,9$ HU) anjiyogenezisi yansıtır olabilir. Kontrol grubunda dansite değerleri ($-93 \pm 15,3$) daha düşük bulunmuştur.

Literatürde, otoimmün hastalıklarda anjiyogenezise yönelik çalışmaların genellikle moleküler veya genetik düzeylerde olduğunu görmekteyiz. Çoğu çalışmada Behçet hastalarında VEGF ve NO bağımlı anjiyogenezisten bahsedilmiştir (Nam 2005). Bu çalışmalardan bazısında, serum VEGF seviyesi ve hastalık aktivitesi arasında pozitif korrelasyon bildirilmiştir (Ozdamar 2009). Bu sonuçlar, Behçet hastalarındaki BT bulgularına dayanarak düşündüğümüz neoanjiyogenezis hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamızda, mediastinal yağ dansiteleri 40 yaşındaki Behçet hastalarında -90 ve $+50$ arasında iken, kontrol grubunda -50 ve -90 arasında değişmektedir. 60 yaşındaki

Behçet hastalarında yağ dansitesi -40 ve -100 arasında değişiyorken, aynı yaşta kontrol grubunda ise -75 ve -110 arasındadır. Her iki grupta da hastanın yaşına bağlı olarak ortalama attenüasyonda azalma tespit edildi. Bu azalma daha önce yapılan çalışmalarda da gösterildiği gibi yaşla birlikte timik dokunun yağlı involüsyonuyla açıklanabilir (Moore 1983). Timusun infant döneminde vücut ağırlığına oranla en büyük boyuta ulaştığı gerçeği ilk defa Galen tarafından tespit edilmiştir (May 1968). Timus doğumdan sonra puberteye kadar gelişimine devam eder ve puberte döneminde ağırlık olarak en büyük boyuta ulaşır. Puberte sonrası timusun involüsyonu ve yağ dokunun infiltrasyonuna bağlı olarak heterojen alanlar şeklinde görülür. 40 yaşından sonra hastaların yarısından fazlasında timusun total yağlı involüsyonu rapor edilmiştir (Shimosato 1997). Bahsedilen bulgulara dayanarak, 25 yaşından küçük olan hastalar çalışmamızdan çıkartılmıştır.

Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Behçet hastalarında ve kontrol grubunda benzer olarak hastanın yaşı arttıkça ortalama mediastinal yağ attenüasyonlarında azalma tespit edilmiştir (Lee 2013).

Akut faz reaktanlarından olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) çoğu inflamatuvar durumda artar. Behçet hastalığının aktif dönemlerinde akut faz reaktanlarında artış görülmektedir (Evereklioglu 2002). Bu nedenle akut faz reaktanları, Behçet hastalığının aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Farklı çalışmalarda ESH, Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (Kwon 2006). Ancak bu çalışmalarda aktif ve inaktif Behçet hastaları arasında ESH seviyelerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Behçet hastaları grubunda ortalama ESH seviyesi $-39,5 \pm 30,3$ mm/s bulunmuştur. Behçet hastalarında, ESH seviyesi düşük (≤ 20 mm/s) ve yüksek olanların (>20 mm/s) ortalama mediastinal attenüasyon değerleri (sırasıyla, $-52,6 \pm 32,3$ ve $-41,5 \pm 32,7$ HU) arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Lee 2013).

Bizim çalışmamızda Behçet hastaları grubunda ortalama mediastinal attenüasyon değerleri ESH seviyesi düşük (≤ 20 mm/s) olanlarda $-51,12 \pm 4$ HU, yüksek (>20 mm/s) olanlarda $-53,42 \pm 3$ HU bulunmuştur. Behçet hastalığı grubunda, ESH seviyeleri ile mediastinal yağ attenüasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

CRP (C-reaktif protein) karaciğerde sentezlenen akut faz reaktanlarından biridir. Akut faz cevaptaki küçük değişikliklere CRP sedimentasyona göre genellikle daha sensitiftir. Serum CRP düzeyi çeşitli inflamatuvar durumlarda, infeksiyonlar ve travmada artmaktadır.

Aterosklerozda inflamasyona bağlı arttığı bilinen CRP kardiyovasküler hastalıklar için risk belirteci olarak kabul edilmektedir (Melbye 2006). Köse ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 68 Behçet hastası ve 17 kontrol grubu hasta karşılaştırıldığında, Behçet hastalarında serum CRP düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte aktif Behçet hastalarında serum CRP düzeyleri inaktif durumda olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (Kose 2006). Yine Bekpınar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Behçet ve romatoid artrit hastaları serum CRP düzeyleri açısından kontrol grubuyla karşılaştırılmış. Serum CRP düzeyi hem Behçet hem de romatoid artrit hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Bekpınar 2003). Ancak Güllü ve arkadaşlarının yapmış olduğu 33 Behçet hastası 40 kontrol grubu hastadan oluşan çalışmada her iki grup arasında serum CRP düzeyleri benzer bulunmuştur (Güllü 2006).

Lee ve arkadaşları Behçet hastalarında CRP seviyesi ile radyolojik değişikliklerin korrelasyon gösterip göstermediğini araştırmışlardır. Yapılan alışmada Behçet hastalarında ortalama CRP seviyesi $3,4 \pm 6,5$ mg/dl bulunmuştur. Buna ek olarak, Behçet hastalarında, CRP seviyesi normal ($\leq 0,8$ mg/dl) ve yüksek olan ($> 0,8$ mg/dl) grupların ortalama attenüasyon değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,016$). CRP seviyesi normal olanlarda bu değer $-61 \pm 30,4$ HU olup, yüksek olanlarda $-34,7 \pm 29,9$ HU olarak kaydedilmiştir (Lee 2013).

Çalışmamızda Behçet hasta grubunda CRP seviyesi normal (≤ 5 mg/dl) olanların ortalama attenüasyonu $-52,11 \pm 3$ HU iken, yüksek (> 5 mg/dl) olanlarda bu değer $-34,72 \pm 3$ HU olarak bulunmuştur. Her iki grubun ortalama attenüasyon değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).

7. SONUÇ

Sonuç olarak, anterior mediastinal yağın ortalama attenüasyon değerleri Behçet hastalığı grubunda kontrol grubuna nazaran anlamlı yüksektir. Her iki grup arasında mediastende morfolojik olarak da farklılıklar bulunmuştur. İnflamatuvar neovaskülarizasyon veya Behçet hastalığının indüklediği minimal timik hiperplazinin belirgin attenüasyon farkının sebebi olduğu düşünülmektedir, ancak bu histolojik veya mikroskopik olarak kanıtlanmamıştır.

Akut faz reaktanlarından CRP ve ESH seviyeleri, travma, infeksiyon ve Behçet hastalığı gibi otoimmün hastalıklarda ve vaskülitlerde artmaktadır. Behçet hastalarında serum CRP seviyeleri ile radyolojik değişikliklerin korelasyonu vardır. ESH seviyeleri ile mediastinal değişiklikler arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

8. KAYNAKLAR

- Ahn JM, Im JG, Ryoo JW, Kim SJ, Do YS, Choi YW, et al. Thoracic manifestations of Behçet syndrome: radiographic and CT findings in nine patients. *Radiology*. 1995;194:199-203.
- Akman A, Alpsoy E. Behçet Hastalığı: Etiyopatogenezde Güncel Bilgiler Behçet's Disease: Current Aspects in the Etiopathogenesis Continuing Medical Education. *Turk J Dermatol*. 2013;7:41-5
- Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain*. 1999;122:2171-82
- Al-Kawi MZ, Bohlega S, Banna M. MRI findings in neuro-Behçet's disease. *Neurology*. 1991;41:405-8
- Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TWJ. Behçet's disease: A Review. *J Dent Res*. 2005;84:209-22
- Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol*. 1998;37:839-42
- Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Med J*. 2007;48:573-85.
- Ando M, Kosakai Y, Okita Y, Nakano K, Kitamura S. Surgical treatment of Behçet's disease involving aortic regurgitation. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:2136-40.
- Bas Y. Behçet hastalığında klinik ve demografik bulgular [uzmanlık tezi]. İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2009. 73s.
- Bang D, Yoon KH, Chung HG, Choi EH, Lee ES, Lee S. Epidemiological and clinical features of Behçet's disease in Korea. *Yonsei Med J*. 1997;38:428-36.
- Bang DS, Oh SH, Lee KH, Lee ES, Lee SN. Influence of sex on patients with Behçet's disease in Korea. *J Korean Med Sci*. 2003;18:231-35.
- Banna M, el-Ramahl K. Neurologic involvement in Behçet disease: imaging findings in 16 patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991;12:791-96.
- Bardak Y. Effects of age and sex on Behçet's disease. *J Rheumatol*. 1999;26:1008-9.
- Baron RL, Lee JK, Sagel SS, Peterson RR. Computed tomography of the normal thymus. *Radiology*. 1982;142:121-5.
- Baskan EB, Yilmaz E, Saricaoglu H, et al. Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32:186-90.

- Batioğlu F, Atmaca LS, Karabulut HG, Beyza Sayin D. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in ocular Behçet disease. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003;81:283–5,
- Bayraktar Y, Balkanci F, Kansu E. Cavernous transformation of the portal vein: a common manifestation of Behçet's disease. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:1476-79.
- Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M, Calguneri M . Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behçet's disease. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:858-62.
- Bekpınar S, Koçak H, Ünlüerçi Y, Genç S, Akdağ-Köse A, Göğüs F. The evaluation of C-reactive protein, homocysteine and vitamin B6 concentrations in Behçet and rheumatoid arthritis disease. *Clin Chim Acta.* 2003;329:143-5.
- BenEzra D, Maftzir G, Barak V. Blood serum interleukin-1 receptor antagonist in pars planitis and ocular Behçet disease. *Am J Ophthalmol.* 1997;123:593–8.
- Bian XW, Chen JH, Jiang XF, Bai JS, Wang QL, Zhang X, et al. Angiogenesis as an immunopharmacologic target in inflammation and cancer. *Int Immunopharmacol.* 2004;4:1537-47.
- Bouloumie´ A, Schini-Kerth VB, Busse R. Vascular endothelial growth factor up-regulates nitric oxide synthase expression in endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 1999;41:773–80.
- Buckley CD, Amft N, Bradfield PF. Persistent induction of the chemokine receptor CXCR4 by TGF-beta 1 on synovial T cells contributes to their accumulation within the rheumatoid synovium. *J Immunol.* 2000;165:3423-9.
- Bükülmez G, Akan T, Ciliv G. Serum adenosine deaminase levels in patients with psoriasis: a prospective case-control study. *EurJ Dermatol.* 2000;10:274–6.
- Cakir N, Yazici H, Chamberlain MA, Barnes CG, Yurdakul S, Atasoy S, et al. Response to intradermal injection of monosodium urate crystals in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1991;50:634-6
- Carletto A, Pacor M, Biasi D. Changes of neutrophil migration without modification of in vitro metabolism and adhesion in Behçet's disease. *J Rheumatol.* 1997;24:1332–6.
- Chiras J, Bousser MG, Meder JF, Koussa A, Bories J. CT in cerebral thrombophlebitis. *Neuroradiology.* 1985; 27:145-54.
- Chun SI, Su WP, Lee S, Rogers RS. Erythema nodosum-like lesions in Behçet's syndrome: a histopathologic study of 30 cases. *J Cutan Pathol.* 1989;16:259-65.
- Chung SY, Ha HK, Kim JH. Radiologic findings of Behçet syndrome involving the gastrointestinal tract. *Radiographics.* 2001;21:911-24.

- Direskeneli H, Keser G, D'Cruz D. Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behcet's disease. *Clin Rheumatol.* 1995;14:55–61.
- Direskeneli H. Behçet's disease: infectious etiology, new autoantigens, and HLA-B51. *2001;60(11):996-1002.*
- Dundar VS. Behçet hastalığında endotel fonksiyon bozuklukları. *Aktüel tıp dergisi.* 1997;2:70-1.
- Eglin RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH. Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behcet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet.* 1982;2:1356-61.
- Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H, Ergun T. Increased CD4_CD56 T cell subsets in Behcet's disease. *Rheumatol Int.* 1999;19:23–6.
- Eldem B, Onur C, Ozen S. Clinical features of pediatric Behçet's disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1998;35:159-61.
- Erdem F, Gundogdu M, Kiki I. Vascular endothelial and basic fibroblast growth factor serum levels in patients with Behcet's disease. *Rheumatol Int,* 2005;25(8):599-603.
- Erel A, Ozsoy E, Biberoglu G. Serum levels of vitamins A, C and E, beta-carotene, selenium, and zinc in patients with Behcet's disease: a controlled study. *Biol Trace Elem Res.* 2003;95:97–106.
- Erkan F, Gul A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behçet's disease. *Thorax.* 2001; 56:572-78.
- Erkilic K, Evereklioglu C, Cekmen M. Adenosine deaminase enzyme activity is increased and negatively correlates with catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in patients with Behcet's disease: original contributions/clinical and laboratory investigations. *Mediators Inflamm.* 2003;12:107–16.
- Evans CA, Jellis J, Hughes SP. Tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-8 secretion and the acute phase response in patients with bacterial and tuberculous osteomyelitis. *J Infect Dis.* 1998;177:1582–7.
- Evereklioglu C, Ünalöz HS, Kırtak N, Doğanay S, Bülbül M, Otlu B, et al. Serum leptin concentration is increased in patients with Behçet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol.* 2002;147:331-6.
- Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, Cekmen M. Serum levels of TNF- α , sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm.* 2002;11:87-93.

- Fresko I, Yazici H, Bayramicli M, Yurdakul S, Mat C. Effect of surgical cleaning of the skin on the pathergy phenomenon in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:619-20.
- Ghate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:1-18.
- Guma A, Aguilera C, Acebes J, Arruga J, Pons L. Meningeal involvement in Behçet's disease: MRI. *Neuroradiology*. 1998;40:512-5.
- Güllü H, Çalışkan M, Erdogan D, Yilmaz S, Dursun R, Ciftci Ö, et al. Impaired coronary microvascular functions in patients with Behçet disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:586-97.
- Ha HK, Lee HJ, Yang SK. Intestinal Behçet syndrome: CT features of patients with and patients without complications. *Radiology*. 1998;209:449-54.
- Hiller N, Lieberman S, Chajek-Shaul T, Bar-Ziv J, Shaham D. Thoracic manifestations of Behçet disease at CT. *Radiographics*. 2004;24:801-8.
- Hirohata S, Hashimoto T. Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behçet's disease (BD). *Clin Exp Immunol*. 1998;112:17-24.
- Hu W, Hasan A, Wilson A. Experimental mucosal induction of uveitis with the 60-kDa heat shock protein derived peptide. *Eur J Immunol*. 1998;28:2444-55.
- Huong DL, Wechsler B, Papo T, de Zuttere D, Bletry O, Hernigou A, et al. Endomyocardial fibrosis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:205-8.
- Iannaccone A, Letizia C, Pazzaglia S. Plasma endothelin-1 concentrations in patients with retinal vein occlusions. *Br J Ophthalmol*. 1998;82:498-503.
- Imai Y. Studies on prognosis and symptoms of Behçet's disease in long term observation. *Jpn J Clin Ophthalmol*. 1971;25:661-94.
- Imamura Y, Kurokawa MS, Yoshikawa H. Involvement of Th1 cells and heat shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behçet's disease. *Clin Exp Immunol*. 2005;139:371-8.
- Jankowski J, Crombie I, Jankowski R. Behçet's syndrome in Scotland. *Postgrad Med J*. 1992;68:566-70.
- Kaneko S, Suzuki N, Yamashita N. Characterization of T cells specific for an epitope of human 60-kD heat shock protein (hsp) in patients with Behçet's disease (BD) in Japan. *Clin Exp Immunol*. 1997;108:204-12.
- Keino H, Sakai J, Nishioka K. Clonally accumulating T cells in the anterior chamber of Behçet disease. *Am J Ophthalmol*. 2000;130:243-5.

- Kenneth T, Calamia MD, Floranne C, Wilson, MD, Murat I, Cynthia S, et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of Behçet's Disease in the US: A Population-Based Study. *Arthritis Rheum.* 2011;61(5):600-4.
- Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain.* 1999;122(Pt 11):2183-94.
- Ko GY, Byun JY, Choi BG, Cho SH. The vascular manifestations of Behçet's disease: angiographic and CT findings. *Br J Radiol.* 2000;73:1270-4.
- Kobayashi H, Ozeki Y, Aida. Pulmonary and thymic lymphoid hyperplasia in primary Sjögren's syndrome. *Jpn J Radiol.* 2009 27(2):107-10.
- Koc Y, Gullu I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol.* 1992;19:402-10.
- Koh KK, Lee KH, Kim SS, Lee SC, Jin SH, Cho SW. Ruptured aneurysm of the sinus of Valsalva in a patient with Behçet's disease. *Int J Cardiol.* 1994;47:177-9.
- Kokcam I, Naziroglu M. Effects of vitamin E supplementation on blood antioxidants levels in patients with Behçet's disease. *Clin Biochem.* 2002;35:633-9.
- Köse K, Yazici C, Ascioğlu O. The evaluation of lipid peroxidation and adenosinedeaminase activity in patients with Behçet's disease. *Clin Biochem.* 2001;34:125-9.
- Köse O, Arca E, Akgül Ö, Erbil K. The level of serum neopterin in Behçet's disease-Objective marker of disease activity. *J Dermatol Sci.* 2006;42:128-30.
- Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N. The long-term mortality and morbidity of Behçet's syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine.* 2003;82:60-76.
- Kuzu MA, Ozaslan C, Koksoy C, Gurler A, Tuzuner A. Vascular involvement in Behçet's disease: 8-year audit. *World J Surg.* 1994;18:948-53.
- Kwon SR, Lim MJ, Park SG, Moon YS, Park W. Decreased protein S activity is related to the disease activity of Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 2006;27:39-43.
- Lakhanpal S, Tani K, Lie JT, Katoh K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T. Pathologic features of Behçet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data. *Hum Pathol.* 1985; 16:790-5.
- Lee CW, Lee J, Lee WK. Aortic valve involvement in Behçet's disease. A clinical study of 9 patients. *Korean J Intern Med.* 2002;17:51-6.
- Lee SY, Lee J, Lee HJ, Choi SJ, Hahm MH, Yoon SW. Anterior mediastinal fat in Behçet's disease: qualitative and quantitative CT analysis. 2013;29(2):119-26.
- Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and auto-immune agents in the aetiology of Behçet's disease. *Int Rev Immunol.* 1997;14:21-32.

- Maruotti N, Cantatore FP, Nico B, Vacca A, Ribatti D. Angiogenesis in vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(3):476-83.
- Matsumoto T, Uekusa T, Fukuda Y. Vasculo-Behçet's disease: a pathologic study of eight cases. *Hum Pathol*. 1991;22:45-51.
- Matsuo K, Yamada K, Nakajima K, Nakagawa M. Neuro-Behçet disease mimicking brain tumor. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26:650-3.
- Maytin EV: Heat shock proteins and molecular chaperones: implications for adaptive responses in the skin. *J Invest Dermatol*. 1995;104:448–55.
- Melbye H, Stocks N. Point of care testing for C-reactive protein - a new path for Australian GPs. *Aust Fam Physician*. 2006;35:513-7.
- Mishima S, Masuda K, Izawa Y. Behçet's disease in Japan. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1979;77:225.
- Mogulkoc N, Burgess MI, Bishop PW. Intracardiac thrombus in Behçet's disease: a systematic review. *Chest* 2000;118:479-87.
- Mollie MC, Tania P. Behçet's Disease: a clinical review disclosures wounds. 2002;14(8):232-7.
- Moore AV, Korobkin M, Olanow W, Heaston DK, Ram PC, Dunnick NR, et al. Age-related changes in the thymus gland: CT-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 1983;141(2):241-6.
- Morelli S, Perrone C, Ferrante L, Sgreccia A, Priori R, Voci P, et al. Cardiac involvement in Behçet's disease. *Cardiology*. 1997;88:513-7.
- Morgenstern NL, Shearn MA. Thymic hyperplasia in Behçet's syndrome. *Lancet*. 1973;1(7801):482.
- Mori S, Yoshihira A, Kawamura H, Takeuchi A, Hashimoto T, Inaba G. Esophageal involvement in Behçet's disease. *Am J Gastroenterol*. 1983;78:548-53.
- Moses AG, Dowidar N, Holloway B. Leptin and its relation to weight loss, ob gene expression and the acute phase response in surgical patients. *Br J Surg*. 2001;88:588–93.
- Nakasu S, Kaneko M, Matsuda M. Cerebral aneurysms associated with Behçet's disease: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70:682-4.
- Nam EJ, Han SW, Kim SU, Cho JH, Sa KH, Lee WK, et al. Association of vascular endothelial growth factor gene polymorphisms with behcet disease in a Korean population. *Hum Immunol*. 2005;66(10):1068-73.
- Nishiyama M, Nakae K, Umehara T. A study of familial occurrence of Behçet's disease with and without ocular lesions. *Jpn J Ophthalmol*. 2001;45:313-6.

- Onder M. Epidemiology of Behcet's Disease. *Türkderm.* 2009;43(2):28-31.
- Oyar O, Gülsoy UK. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği.* 2003.
- Ozbalkan Z, Bilgen SA. Behçet hastalığı. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2006;37:14-20.
- Ozdamar Y, Berker N, Bahar G, Soykan E, Bicer T, Ozkan SS, et al. Inflammatory mediators and posterior segment involvement in ocular Behcet disease. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19(6):998-1003.
- Ozge C, Calikoglu M, Yildiz A. Bilateral pulmonary artery aneurysms with protein C and protein S deficiency in a patient with Behcet's disease. *Scand J Rheumatol.* 2004;33:52-4.
- Ozturk MA, Ozbalkan Z, Onat AM. Decreased protein Z concentrations complicating the hypercoagulable state of Behcet's disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2003;9:259-63.
- Ozturk MA, Ertenli I, Kiraz S. Plasminogen activator inhibitor-1 as a link between pathological fibrinolysis and arthritis of Behcet's disease. *Rheumatol Int.* 2004;24:98-102.
- Park JH, Han MC, Bettmann MA. Arterial manifestations of Behçet disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1984;143:821-5.
- Park JH, Chung JW, Joh JH. Aortic and arterial aneurysms in Behçet disease: management with stent-grafts-initial experience. *Radiology.* 2001;220:745-50.
- Parks DJ, Cheung MK, Chan CC, Roberge FG. The role of nitric oxide in uveitis. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:544-6.
- Patel DV, Neuman MJ, Hier DB. Reversibility of CT and MR findings in neuro-Behçet disease. *J Comput Assist Tomogr.* 1989;13:669-73.
- Pepper MS. Manipulating angiogenesis: from basic science to the bedside. *Arter Thromb Vasc Biol.* 1997;17:605-19.
- Polat G, Eskandari G, Kaya TI. Association of the platelet glycoprotein Ia C870T/G873A gene polymorphism and thrombosis in Behcet's patients. *Haematologia.* 2002;32:121-8.
- Probst K, Fijnheer R, Rothova A. Endothelial cell activation and hypercoagulability in ocular Behcet's disease. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:850-7.
- Rapelanoro R, Lamarque P, Rousseau L. Epididymitis in Behcet disease. *Presse Med.* 1997;26:1385.
- Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature.* 1997;386:671-4.
- Roy SR. Recurrent Aphthous Stomatitis and Behçet's Syndrome. *Immunodermatology comprehensive immunology.* 1981;7:345-53.

- Saglam K, Serce AF, Yilmaz MI. Trace elements and antioxidant enzymes in Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 2002;22:93–6.
- Sakamoto M, Akazawa K, Nishioka Y. Prognostic factors of vision in patients with Behçet's disease. *Ophthalmology.* 1995;102:317–21.
- Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behçet's disease: Immunological aspects. *Yonsei Med J.* 1997;38:350-8.
- Satar G. Hulusi Behçet ve Behçet hastalığının tıp literatürüne giriş süreci [uzmanlık tezi] Adana: Çukurova üniversitesi; 2009. 183 s.
- Savage CO, Cooke SP. The role of the endothelium in systemic vasculitis. *J Autoimmun.* 1993;6(2):237-49.
- Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoglu M. Behçet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol.* 1999;17:209-23.
- Scheid P, Bohadana A, Martinet Y. Nicotine patches for aphthous ulcers due to Behçet's syndrome. *New Engl J Med.* 2000;343:1816–7.
- Shimosato Y, Mukai K. Tumors of the thymus and related lesions. *Armed Forces Institute of Pathology,* 1997;5:158–68.
- Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, Hayashi K. Behçet disease (Behçet syndrome). *Semin Arthritis Rheum.* 1979;8:223-60.
- Sohn S, Lee ES, Kwon HJ, Lee SI, Bang D, Lee S. Expression of Th2 cytokines decreases the development of and improves Behçet's disease-like symptoms induced by herpes simplex virus in mice. *J Infect Dis.* 2001;183: 1180–6.
- Stanford MR, Kasp E, Whiston R, et al: Heat shock protein peptides reactive in patients with Behçet's disease are uveitogenic in Lewis rats. *Clin Exp Immunol.* 1994;97:226–31.
- Tanaka T, Suzuki J, Yamakawa N, Usui M. Molecular biological analysis of retinal and streptococcal heat-shock protein 60. *Jpn J Ophthalmol.* 2000;44:692.
- Tavakkoli H, Asadi M, Haghghi M, Esmaili A. Therapeutic approach to esophageal varices bleeding due to superior vena cava syndrome in Behçet's disease: a case report. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:43.
- Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan Yacyoglu R. Uveitis in Behçet's disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:373–80.
- Tunaci A, Berkmen YM, Gokmen E. Thoracic involvement in Behçet's disease: pathologic, clinical, and imaging features. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;164:51-6.
- Tuncel E. *Klinik Radyoloji.* 2. baskı. 2007.

- Tursen U, Gurler A, Boyvat A: Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol.* 2003;42:346–51.
- Verity DH, Wallace GR, Seed PT. Soluble adhesion molecules in Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 1998;6:81–92.
- Vogl TJ, Bergman C, Villringer A, Einhaupl K, Lissner J, Felix R. Dural sinus thrombosis: value of venous MR angiography for diagnosis and follow-up. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;162:1191-8.
- Wechsler B, Vidailhet M, Piette JC. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease: clinical study and long-term follow-up of 25 cases. *Neurology.* 1992;42:614-8.
- Willeit J, Schmutzhard E, Aichner F, Mayr U, Weber F, Gerstenbrand F. CT and MR imaging in neuro-Behçet disease. *J Comput Assist Tomogr.* 1986;10:313-5.
- Yashiro K, Nagasako K, Hasegawa K, Maruyama M, Suzuki S, Obata H. Esophageal lesions in intestinal Behçet's disease. *Endoscopy.* 1986;18:57-60.
- Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdogan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1984;43:783-9.
- Yazici H, Tuzun Y, Tanman AB, Yurdakul S, Serdaroglu S, Pazarli H, et al. Male patients with Behçet's syndrome have stronger pathergy reactions. *Clin Exp Rheumatol.* 1985;3:137-41.
- Yazici H, Basaran G, Hamuryudan V, Hizli N, Yurdakul S, Mat C, et al. The ten-year mortality in Behçet's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1996;35:139-41.
- Yazici H. Behçet's syndrome: where do we stand? *Am J Med.* 2002;112:75-6.
- Yazici C, Kose K, Calis M. Increased advanced oxidation protein products in Behçet's disease: a new activity marker? *Br J Dermatol.* 2004;151:105–11.
- Yazıcı A. Behçet Hastalığı'nın Etiopatogenezi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2013;39 (2) 131-6.
- Yıldırım M, Kılınç Y, Ceyhan AM. Behçet hastalığı patogenezindeki yenilikler. *SDÜ Tıp Fak. Derg.* 2009;16(3):29-34.
- Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's Disease. 1999;150(6):488-98..

