

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**BEHÇET HASTALIĞI TANISI ALAN OLGULARDA  
VERTEBRAL ARTERİN DOPPLER USG VE MR  
ANJİOGRAFİ İLE BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Sevgi DEMİRÖZ TAŞOLAR  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç.Dr. Metin DOĞAN**

**MALATYA- 2012**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki ve bilimsel yönden katkıları olan değerli hocalarım Prof.Dr. Kaya Saraç, Prof.Dr. Tamer Baysal, Prof.Dr. Ramazan Kutlu, Prof.Dr. Ahmet Sığırıcı, Prof.Dr. Alpay Alkan, Doç.Dr. Gülnur Erdem, Yrd. Doç.Dr. Zeynep Özdemir, Yrd. Doç.Dr. Ayşegül Kahraman'a;

Tez çalışmamda, tezimin hazırlanışında bana yol gösteren, yardımını esirgemeyen hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç.Dr. Metin Doğan'a;

Tezimin istatistiksel analizinde yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Ali Özer'e;

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma;

Birlikte çalıştığım, ortak dertleri ve sevinçleri paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca ve eğitimimin her aşamasında bana en büyük desteği sağlayan aileme;

Daima yanımda olan sevgili eşime teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>ii</b>
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
A- BEHÇET HASTALIĞI.....	3
B- VERTEBRAL ARTER ANATOMİSİ.....	17
C-DOPPLER ULTRASONOGRAFİ.....	18
D- MANYETİK REZONANS ANJİYOĞRAFİ.....	26
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>29</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>34</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>42</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>48</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>49</b>
<b>8. SUMMARY.....</b>	<b>51</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>53</b>

## 1. GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH), rekürren oral aft, genital ülser ve üveit triadı ile karakterize multisistem bir vaskülitir. Mukokütanöz tutulum ile birlikte nörolojik, ürogenital, vasküler, intestinal ve pulmoner belirtiler ile romatizmal şikayetlerle seyreden sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Etiyolojide genetik kombinasyonlar, infeksiyöz ajanlar, immun disregülasyon ve inflamatuvar mediatörler, ısı şok proteinleri, oksidatif stres, lipid peroksidasyon ile çevresel faktörlerin yer aldığı düşünülmektedir (2-5).

Hastalığın nörolojik tutulumu, nöro-Behçet hastalığı (NB) olarak adlandırılmaktadır. NB uzun dönemde morbidite ve mortalitenin en ciddi nedenlerindedir. NB'de sık görülen semptomlar diplopi, psödobulber paralizi, kraniyal sinir paralizileri, serebellar ataksi, serebral ve spinal duyu-motor bozukluklarıdır. NB ataklarla seyrederek ve sekonder olarak progresif hale dönüşür, daha az hastada ise başlangıçtan itibaren progresif bir seyir göstermektedir. BH çoğu ülkede nörolojik klinik pratikte nadir bir neden olsa da çoğu inflamatuvar ve demiyelinizan hastalığın ayırıcı tanısında düşünülmelidir (6).

BH'de damar tutulumu etiopatogenezinde vaskülit ön plandadır. BH vakalarında damar tutulumu bölgelere göre farklılık göstermektedir ve %7,7-27 arasında değişen oranlarında bildirilmiştir (7). BH olgularında vasküler tutulum hem arterleri hem de venleri içermekte olup tüm boyutlardaki vasküler yapılar etkilenebilir. Tutulum arteriyel oklüzyondan anevrizmaya, yüzeysel trombozdan süperior vena kava oklüzyonuna kadar uzanan geniş bir spektrumu içine almaktadır. Arteriyel tutulum nadirdir fakat daha ciddi seyir göstermektedir (8).

Bugüne kadar BH'lerde ana karotid arter (CCA), internal karotid arter (ICA), orbital arter (OA), santral retinal arter (SRA) , temporal posterior siliar (TASA) ve nasal posterior siliar arter (NASA) (9), süperior (SMA) ve inferior mezenterik arter (IMA) (10), ovarian stromal arter (11) tutulumuna dair çalışmalar yapılmıştır.

Bahar ve ark. bildirmiş oldukları bir olguda BH'de spontan VA diseksiyonunu göstermişlerdir (12). Itoh ve ark. ise BH olan bir olguda VA'nın disekan anevrizmasına bağlı medullar infarkt geliştiğini bildirmişlerdir (13). Diğer bir olguda ise BH olan bir hastada spontan VA psödoanevrizması geliştiği saptanmıştır (14). Bildiğimiz kadarı ile literatürde BH'de VA tutulumu ile ilgili bu olgu bildirimleri varken herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Biz de çalışmamızda BH'lerde vaskulitik zeminde gelişebilecek olası vertebral arter tutulumunu doppler ultrasonografi ve magnetik rezonans anjiyografi ile değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### A-BEHÇET HASTALIĞI

#### Tanım

BH rekürren oral aft, genital ülser ve üveit triadı ile karakterize, nedeni bilinmeyen ve ataklarla seyreden kronik bir hastalıktır. Mukokütanoz tutulum ile birlikte nörolojik, ürogenital, vasküler, intestinal ve pulmoner belirtiler, romatizmal şikayetlerle seyreden sistemik inflamatuvar bir vaskulittir (1).

#### Tarihçe ve Epidemiyoloji

İlk kez 1937 yılında dermatolog Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır. Benzer bulgular ilk kez Hipocrates tarafından, daha sonra 1908 yılında Blöthe ve 1931 yılında Benedict Adsamantiades tarafından tariflenmiştir. Fakat hastalığın klasik triadı ilk defa Dr.Hulusi Behçet tarafından, 1937’de tanımlanmış ve ilgili makale “Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi” ile “Dermatologische Wochenschrift” dergilerinde yayınlanmıştır. 1947’de Cenevre’de düzenlenen Uluslararası Tıp Kongresi’nde Behçet hastalığı/Behçet sendromu olarak kabul görmüştür (15).

Dünyanın bütün bölgelerinden BH bildirim yapılmaya rağmen hastalık en çok İpek Yolu üzerindeki ülkelerde görülmektedir. Hastalığa sıklıkla Uzak Doğu (Kore, Japonya vb.), Orta Doğu (İsrail, Suudi Arabistan, Suriye, İran vb.) ve Akdeniz ülkelerinde (Türkiye, İtalya, Fas, Tunus vb.) rastlanmaktadır. Ülkemizde ise görülme sıklığının 8-37/10.000 arasında olduğu bilinmektedir (16).

Genellikle genç popülasyonu etkilemektedir. Daha önce yapılmış birçok çalışmada ortalama başlangıç yaşının 20-35 yaş olduğu bildirilmiştir. Çocuklarda erişkinlere göre çok nadirdir. Erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (17). Erkeklerde daha erken yaşta başlaması, göz, nörolojik ve kardiyovasküler tutulum

riskinin daha yüksek olması, kliniğin daha kötü ilerlemesi nedeniyle daha ciddi seyir gösterir (18,19).

### **Etyoloji, Patogenez ve İmmunopatoloji**

Etiyopatogenezinde genetik kombinasyonlar, infeksiyöz ajanlar, immün regülasyon bozukluğu ve inflamatuvar mediatörler, ısı şok proteinleri, oksidatif stres, lipid peroksidasyon ile çevresel faktörlerin yer aldığı düşünülen BH'nin etyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir (2-5).

Günümüzde üzerinde durulan hipotez genetik yatkınlığı olan kişilerde, klinik semptomların viral, bakteriyel vb. gibi çevresel bir antijenle ve/veya ısı şok proteinleri gibi otoantijenlerle değişen immün yanıt ve bunun sonucu olarak gelişen immün komplekslerin artması, lenfosit kemotaksisi ve aşırı B hücre stimülasyonu ile ortaya çıktığıdır (4,20).

### **Genetik Faktörler**

Yapılan çalışmalarda BH'de kalıtsal geçiş gösterilememesine rağmen hastalığın belirli etnik gruplarda ve coğrafyalarda daha fazla görülmesi, ailesel olguların varlığı ve BH olan ailelerde kardeşlerde hastalık gelişme riskinin daha yüksek olması genetik yatkınlığın önemini ortaya koymaktadır. BH ile bazı Human Leukocyte Antigen/İnsan lokosit antijeni (HLA) gruplarının ilişkisi bilinmektedir. Bugüne kadar en kuvvetli ilişki kromozom 6p21'de yer alan HLA B51 ile ortalama %60-80 vakada gösterilmiştir. Bu oran Asya ülkelerinde %80'den fazla iken, batı ülkelerinde %15 civarındadır. Ancak HLA-B51'in hastalığa yatkınlık mı oluşturduğu yoksa hastalığın şiddetine mi etkili olduğu konusu net olmamakla birlikte bu konuyla ilgili geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir (20). Yakın zamanda HLA-B5101, HLA-B5102, HLA-B5108, HLA-B5109 haplotiplerinin de BH'ye yatkınlık oluşturduğu kabul edilmekle birlikte, posterior üveiti ve progresif SSS tutulumu olan hastalarda bu haplotiplere daha sık olarak rastlanmaktadır (3). Ayrıca HLA-DR1 ve HLA-DQw1 pozitif kişilerde ise BH'ye karşı direnç olduğu düşünülmektedir. Hastalığın genetik etyolojisinde HLA B51 dışında başka alellerin de rol oynayabileceği düşünülmektedir (21).

MICA alleli, MHC Class I-ilişkili gen A ailesinin bir üyesidir. MICA molekülleri bakteriyel peptidleri T hücrelere sunabilir. Japonya'da ve Fransa'da MICA6 alelinin BH ile anlamlı beraberliği gösterilmiştir. Hughes ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise MICA9 ile BH birlikteliği anlamlı bulunmuştur (22). Literatür gözden geçirildiğinde, BH etiopatogenezinde tek gen polimorfizmlerinin de etkili olabileceğini

bildiren raporlar vardır. Sallakci ve ark.'nın (23) Türkiye'de yaptığı bir çalışmada BH'de CTLA-4 (Sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen- 4), gen 49 A/G polimorfizmi saptanmıştır. CTLA-4, T helper-1 hücre proliferasyonunu inhibe ederek inflamatuvar etkisini gösterir. CTLA-4 polimorfizmi ile bu fonksiyon azalarak, artmış inflamasyonda etkili olabileceği düşünülmüştür.

Bugün için BH'de, HLA B51'nin patogeneizde doğrudan rol oynamakta mı olduğu yoksa HLA-B lokusu çevresinde yer alan başka bir genle bağlantı dengesizliği nedeni ile mi hastalarda yüksek oranda pozitif bulunduğu sorusunun cevabı henüz belli değildir (24).

### **İnfeksiyöz Ajanlar**

BH, Prof.Dr. Hulusi Behçet tarafından ilk tanımlandığında etiyolojisinde viral bir hastalık olabileceği üzerinde durulmuştur. Bunun üzerine yapılan bazı çalışmalarda göz ve beyin dokularında virüs izole edildiği bildirilmiş ancak sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar alınamamıştır (4). Günümüze kadar BH etiyopatogeneizinden sorumlu olabileceği öne sürülen ajanlar; herpes virüsler (tip1,2,6), streptokoklar (S. sangius, S. feacalis, S. pyogenes, S salivarius), parvovirus B19, helicobacter pylori, borrelia burgdorgferi, staphylococcus aureus, escherichia coli ve hepatit A,B,C,E'dir (2-4,20,25).

### **Viral Enfeksiyonlar**

BH etyolojisinde hepatit virüsleri, Parvovirus B19 ve herpes simpleks virüsü (HSV) içine alan bazı virüsler saptanmıştır. Bununla birlikte, sadece HSV ile ilgili kanıtlar olası bir ilişkiyi desteklemektedir. Herpes simpleks virüs (HSV) Tip 1 genomu, antikorları ve immun kompleksleri BH'de kontrol grubuna göre yüksek oranda saptanmıştır (26,27). 1982 yılında HSV Tip 1 genomu BH'lerin periferik kan mononükleer hücrelerinde in situ DNA-RNA hibridizasyon yöntemi ile gösterilmiştir. Başka bir çalışmada BH'lerin oral ülserlerinden alınan biyopsilerde virüse özgü DNA saptanmamıştır. Ancak tükürükte, genital ve intestinal ülserlerden alınan örneklerde HSV-1 DNA gösterilmiştir. BH'lerde HSV'ye karşı T hücre aracılı immun cevapta ve CD4-CD8 yanıtlarında bozukluk saptanmıştır. Selektif DNA tamir defekti bulunan kişilerde HSV'nin başlattığı anormal lenfoproliferasyonun BH patogeneizinde önemli olabileceği düşünülmektedir (27). BH patogeneizinde Hepatit C Virüsü ve Parvovirus B19 enfeksiyonunun da etkili olabileceği düşünülmekte iken bu konuda henüz yeterli veri bulunmamaktadır. BH'nin ortaya çıkmasında yukarıda sayılan enfeksiyonların



direkt etkilerinden çok infeksiyon sonrası oluşan immun sistem disfonksiyonu suçlanmaktadır (26).

### **Bakteriler**

BH'nin %70'inde ilk belirti olarak tekrarlayan oral aftların gözlenmesi, dental girişimlerden sonra oral ülserlerin artması ve benzatin penisilin tedavisinden sonra hastalık belirtilerinde azalma izlenmesi, hastalık etyopatogenezinde oral floranın rolünün olduğuna işaret etmiştir. BH'lerde dental ve periodontal parametreler bozulmuştur ve bu daha kötü prognoz ile ilişkilidir (28). Bununla birlikte, BH'lerin oral florasında atipik streptokokların daha fazla kolonize olduğu gösterilmiş olup bu antijenlerle yapılan cilt testlerinde hipersensitivite tespit edilmiştir. Stafilococcus aureus, propionibacterium acnes ve koagulaz negatif stafilokoklar, e.coli ve prevotella türleri gibi gram negatif mikroorganizmalar BH'lerin lezyon kültürlerinden üretilmiştir (29). Özellikle de oral kavitenin bakteriyel florasında bulunan streptokokkus salvarius'a karşı spesifik hipersensitivite gösterilmiştir. Ayrıca, BH'lerin oral florasında streptokokkus sanguis'in artmış olduğu bildirilmiştir. Güncel görüş ise BH'nin viral ya da bakteriyel bir infeksiyonun direkt sonucu olarak gelişmediğidir (26).

### **Isı Şoku Proteinleri (İŞP)**

İŞP tüm prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde bulunan; hipoksi, infeksiyon, travma ya da toksik ajanlara temas sonucu hücrelerden salgılanan immünreaktif proteinlerdir (30).

BH etyopatogenezinde üzerinde durulan dört farklı tip streptokokun da İŞP (65 kd) içerdiği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada 65 kDa mikobakteriyel İŞP ve 60 kDa insan İŞP'ye karşı oluşan hücrel immun cevapta BH'lerde kontrole oranla belirgin artış izlenmiştir (30). BH'de oral aft evrensel bir bulgudur. Yayınlanan bir makalede BH'lerin oral aft mukoza homojenatlarında bulunan İŞP ile oral streptokokkal İŞP çapraz reaksiyonu gösterilmiştir (31). Tüm bu bulgular, infeksiyon sırasında oluşan İŞP'ye karşı oluşan immun yanıtın self-İŞP ile çapraz reaksiyona girerek hastalığın kronik tekrarlayıcı yapısında etkili olabileceğini gösterebilir.

İŞP'nin BH'nin patogenezinde rol oynayabileceğini gösteren bulgular; BH'nin etyopatogenezinde suçlanan 4 tür streptokokta da 65 kD İŞP'nin varlığı, BH'lerde İŞP'ye karşı antikorların bulunması, mitokondriyal 65 kD İŞP ile insan mitokondriyal 60 kD İŞP arasında büyük yapısal bir benzerlik olması nedeniyle antijenik çapraz reaktivite oluşabilmesi, BH'lerde T hücrelerini spesifik olarak uyaran İŞP'nin

saptanması; İŞP'nin T hücrelerinde proliferasyona ve  $\beta$  kemokinlerin artışına neden olmaları şeklinde sıralanabilir (5, 31).

### **İmmün sistem**

**Hücrel ve Hümorale immünite:** Birçok proinflatuvar sitokin, kemokin ve özellikle T helper 1 (Th1) tipindeki sitokinlerin hastalık aktivitesi ile alakalı olduğu gösterilmiştir. TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-8, IL-12, IL-18, soluble IL-2 reseptörü ve TNF reseptörü BH'de yükselmiş olarak bulunmuştur (32). Sitokinler üzerinde yapılan çalışmalarda Th1 sitokinlerin etkisinin BH'lerde ön planda olduğu düşünülmektedir. BH'deki güçlü Th1 cevabına paralel olarak IL-12 seviyelerinde de belirgin artış saptanmıştır. Bununla birlikte hastalık aktivitesinin azalması Th1 sayısını da azaltmaktadır. T helper 2 (Th2) sitokinlerinden sadece IL-10 yüksek olarak saptanmış, ancak bu inhibitör sitokinin yüksekliğinin daha ciddi inflamatuvar reaksiyon oluşumunu engellemek için olduğu düşünülmüştür. T hücre bozukluğuna ait bilgiler özellikle Th1/Th2 oranında değişiklik, Th1 immün sistem cevabının oluşturduğu bir sitokin salınımı ve doku infiltrasyonu olduğunu açıklamaktadır. Pozitif paterji testinin histopatolojik incelenmesinde ise T lenfosit ve makrofajlardan oluşan infiltrasyon görülmektedir. T lenfositlerin büyük bölümü CD45RA+ CD4 hücrelerdir ve yarısında HLA-DR ekspresyonu kuvvetli pozitif bulunmaktadır (33).

BH'de major proinflatuvar bir sitokin olan TNF- $\alpha$  genine odaklanan çalışmalar bildirilmiştir (18). Yapılan çalışmalarda BH'den alınan kan örneklerinde  $\gamma\delta$  T hücrelerinin arttığı ve bu hücrelerin yoğun olarak IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  salgılandığı gösterilmiştir (26). TNF- $\alpha$ 'nın BH'de yüksek olarak saptanması pratikte anti-TNF- $\alpha$  tedavilerinin kullanımını getirmiştir. Literatürde TNF- $\alpha$  blokajı ile diğer immunsupresan ilaçlara dirençli BH'de başarılı sonuçlar alındığını gösteren yayınlar bulunmaktadır (34).

IL-8, IL-12, sIL-2R, TNFR-75 BH'de, hastalığın klinik aktivitesi ile korele olarak artış saptanmıştır. İnaktif hastalarda da IFN- $\gamma$  düzeyinin arttığı bildirilmiştir. BH'de bu kadar yoğun proinflatuvar sitokinlerin salınımının gösterilmesi akla genetik zeminli bir regülatuar mekanizma bozukluğunu getirirse de şimdiye kadar gösterilmiş bir sitokin gen polimorfizmi yoktur (26).

BH'de saptanan diğer bir bulgu da dolaşımda CD4+ ve CD8+ hücrelerinin büyük bir kısmının T Hücre Reseptörü (TCR) gama-delta reseptörü taşıyor olmasıdır. TCR gama-delta pozitif T hücreler sadece dolaşımda artmış bulunmamakla birlikte oral

aftlarda, mononükleer hücre infiltrasyonunda, bronkoalveolar lavajda, serebrospinal sıvıda artmış bulunmaktadır. Anti gama-delta antikoru kullanılırsa doz bağımlı olarak T hücre proliferasyonu inhibe olmaktadır (20).

Son yıllarda BH patogeneğinde dermal lenfositlerin apoptoza yönelmesinde bir azalma olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Apoptozda azalma olması BH'de efektör hücreler olan lenfositlerin zamanında ortadan kaldırılamamasına yol açabileceğini ve hastalığın kronisitesi ile tekrarlayan alevlenmelere neden olabileceğini düşündürmektedir (35).

Nötrofiller, doğumsal immunitenin önemli elemanlarından ve BH'de başrol oynayan hücreler arasındadır. BH'de tüm etkilenen dokularda nötrofil infiltrasyonu bildirilmiştir. TNF- $\alpha$ , GM-CSF ve IL-8 gibi sitokinler nötrofillerin çeşitli sitokinlere karşı daha duyarlı hale gelmelerine neden olurlar. Öyle ki bazıları BH'yi nötrofilik vaskülit olarak bile adlandırmıştır. Nötrofil hiperaktivitesi artmış kemotaksis, fagositoz, süperoksit yapımı ve hücre yüzeylerinde artmış oranda eksprese olan CD 11a, CD 10a ve CD 14 ile gösterilmiştir. Benzer şekilde NB de nöro-nötrofilik hastalık olarak adlandırılmıştır (36).

BH'de genellikle immunoglobulin düzeylerinde artış saptanmakla birlikte kompleman düzeyleri ise normal olarak kalmaktadır. BH'lerin büyük oranında IgG, IgA, IgM tipinde immün kompleksler bulunmaktadır. Ancak spesifik antijene karşı değil heterojen yapıdadırlar. Klinikte oral ve genital lezyonların ön planda olması etiyopatogeneğinde IgA'nın rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Yapılan çalışmalarda serum IgA düzeyi yüksek bulunurken tükürükte IgA salgısı düşük bulunmuştur. Mukoza epitelinde IgA reseptörü olarak görev yapan sekretuar komponent düzeyi de azalmış bulunmaktadır (36).

**Endotelial Hücreler:** Vasküler tutulum BH'nin önemli bir komponentidir ve %9-40 oranında görülmektedir. Tromboza eğilim ve bunun altında yatan prokoagulan, protrombotik durumu açıklayacak mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir. Perivasküler mikso sellüler infiltrat tüm manifestasyonların ortak bulgusudur ve immün aracılı vaskülitten kaynaklanan endotelial disfonksiyonun BH'deki tromboza eğilimin temelini oluşturduğuna inanılmaktadır (26).

BH'lerde endotelial hücre kaynaklı prostoglandinlerin sentezinde bozukluk olduğu bildirilmiştir (37). Ayrıca, antiendotelial antikolar %50 BH'de saptanmıştır. BH'lerde endotel kaynaklı akım aracılı arteriyel dilatasyon azalmış olarak bulunmuştur.

Bu akım aracılı dilatasyon endotelial nitrik oksit sentaz'a (eNOS) bağımlı bir dilatasyondur. İnaktif BH'de ise süperoksitler için yıkıcı etkisi olan süperoksit dismutaz seviyelerinin yüksek olması nitrik oksit (NO)'in patogeneze etkili olabileceğini akla getirmektedir (25).

### **Çevresel Faktörler**

Hastalık prevalansının endemik bölgelerden düşük olduğu bölgelere göç eden bireylerde, hastalığın gelişme riskinin orta düzeye inmesi BH'de çevresel faktörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir (21).

Eser elementlerin fonksiyonları antioksidan enzimlere kofaktör olmalarıdır. BH'lerde eritrosit selenyum, plazma demir, manganez ve çinko düzeyleri azalmakla beraber, plazma bakır, eritrosit çinko ve manganez düzeyleri yükselmektedir. Öte yandan vitamin A, C, E ve  $\beta$ - karoten gibi güçlü non-enzimatik antioksidanların plazma konsantrasyonu bu hastalarda düşük bulunmaktadır (3).

Hayvan çalışmalarında çeşitli kimyasalların, özellikle organofosfat, organoklorid, inorganik bakır bileşenlerinin BH'de benzer mukokütanoz sendroma yol açtığı gösterilmiştir. BH'de ataklar öncesinde serum bakır seviyelerinin yükseldiği, çinko ve selenyum seviyelerinde ise azalma olduğu saptanmıştır. Selenyum glutatyon peroksidaz enzim sisteminde görev almaktadır. BH'de artmış serbest oksijen radikallerinin temizlenmesinde selenyum eksikliği patogeneze suçlanmaktadır (27).

Sonuç olarak, BH'nin etyolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır. Genetik faktörler ya da bakteri, virüs veya diğer mikroorganizmalar gibi ekzojen antijenler ile tetiklenen immünolojik disfonksiyon BH'nin etyopatogenezini aydınlatmada önemli rol oynamaktadır.

### **TANI**

BH tanısı klinik bulgular ile konulur. Hastalığın tanısında kullanılan spesifik bir test yoktur. Bu nedenle günümüze kadar çeşitli tanı ölçütleri geliştirilmiştir. Bu tanı ölçütlerinde 3 majör özellik; oral ülser, genital ülser ve göz lezyonları bulunmaktadır. 1969 yılında Mason ve Barnes'in geliştirdiği tanı kriterlerine göre 3 veya 2 majör bulgu; oral ülserler, genital ülserler, göz lezyonları, cilt lezyonları ve 2 minör bulgu; gastrointestinal lezyonlar, tromboflebit, kardiyovasküler lezyonlar, artrit, SSS lezyonları ve aile öyküsü BH tanısı için yeterli görülmektedir (38).

1972’de Japon Araştırma Komitesi tarafından yeni tanı kriterleri tanımlanmıştır. Buna göre 4 majör semptom; oral aft, genital aft, göz lezyonları, cilt lezyonları varlığı gerekmektedir (3).

1986 yılında Londra’da Behçet Hastalığı Uluslararası Konferansı sırasında gelecekte kullanılmak üzere BH tanı kriterleri oluşturulmuş ve 1990 yılında yayınlanmıştır (tablo 1). Günümüzde bu kriterler kullanılmaktadır (16).

<b><i>Rekürren oral ülserler</i></b>	Doktor veya hasta tarafından tanımlanan, 1 yıl içinde en az 3 kez tekrarlayan minör, majör veya herpetiform ülser
<b><i>ve aşağıdaki bulgulardan en az 2’sinin eşlik etmesi;</i></b>	
<b><i>Rekürren genital ülser</i></b>	Doktor veya hasta tarafından gözlemlenen tekrarlayan aftöz veya skatrize ülserasyon
<b><i>Göz lezyonları</i></b>	Anterior/posterior üveit, Vitreusta hücre saptanması veya retinal vaskülit Doktor tarafından saptanan retinal vaskülit
<b><i>Deri lezyonları</i></b>	Doktor veya hasta tarafından tanımlanan eritema nodosum benzeri lezyonlar, kortikosteroid tedavisi almayan erişkinlerde psödofolikülit, papülopüstüler akneiform nodüller
<b><i>Pozitif paterji testi</i></b>	Ön kolda steril uç ile çizilen, 24-48 saat sonra doktor tarafından değerlendirilen 2 mm den büyük eritematöz papül

## **KLİNİK**

### **Mukokütanöz Tutulum**

#### **Oral Aft**

Tekrarlayan oral aftlar BH’nin en önemli bulgusudur. Genellikle hastalığın ilk bulgusu olarak karşımıza çıkar ve yıllarca tek bulgu olarak kalabilir. Aftlar ayda bir

veya birkaç kez tekrar edebilir. Bu lezyonlar rekürren aftöz stomatite benzer fakat daha ağrılı ve daha büyük boyutlu olup skar bırakmadan iyileşir. Sıklıkla yanak mukozasında, dilde, dişetinde ve yumuşak damakta görülür (39).

Minör, majör ve herpetiform ülserler olarak sınıflandırılmaktadır. En sık minör ülserler görülür, 2-4 mm boyuttadır ve iz bırakmadan iyileşirler. Major ülserler ise daha büyük, derin, ağrılı ülserlerdir ve iz bırakarak iyileşirler. Herpetiform ülserler en nadir görülen ülserdir. Gruplar halinde ufak ülserler seklindedir (40).

### **Genital Aft**

Genital ülserler en sık görülen ikinci semptomdur ve olguların %80-90'ında izlenirler (4). Başlangıç bulgusu olarak ortaya çıkmaları nadirdir (41).

Genital ülserler kaşıntı ile başlar zamanla eritemi takiben papülopüstüler lezyonlar oluşur ve keskin kenarlı, deriden kabarık, zimba ile delinmiş görünümü veren, ortası sarı membranla kaplı ülsere lezyonlara dönüşür. Genital ülserin görünümü ve seyri oral aftlara benzer fakat daha büyük ve derin lezyonlardır. Ayrıca oral afta göre daha az tekrarlar ve daha zor iyileşirler (42). En karakteristik özellikleri ise skar bırakmalarıdır (43). Erkeklerde en sık skrotumda (%90), daha az sıklıkla glans ve korpus peniste yerleşim gösterir. Kadınlarda ise en sık labiumlarda daha sonra vulva, vajen ve servikse yerleşim gösterirler (3,42). Erkeklerde kadınlara göre daha ağrılı seyretmektedir (44).

### **Kütanöz Lezyonlar**

Deri lezyonları eritema nodozum benzeri lezyonlar ve papülopüstüler lezyonlar olmak üzere başlıca iki şekilde görülür. Yaklaşık olarak hastaların %80'inde rastlanır (3). Ayrıca piyoderma gangrenozum, sweet sendromu, eritemamultiforme benzeri lezyonlar, palpal purpura, subungual infarktlar, hemorajik büller ve ekstragenital ülserler de tanımlanmıştır (45).

Papülopüstüler lezyonlar, klinikte en sık gözlenen deri belirtisidir. Eritemli zeminde yerleşmiş follikülit veya akneye benzer püstüllerle karakterizedir. Papül halinde başlayan lezyonlar, 24-48 saat içinde püstüle dönüşürler. Püstüllerin steril özellikte olması önemlidir. Sıklıkla sırt, göğüs, alt ekstremiteler ve yüze lokalizedirler. Akneiform lezyonların BH ile spesifik ilişkisi gösterilememiştir (3).

ENBL hastaların %50'sinde görülür, kadınlarda daha sıktır. Genellikle alt ekstremitelerin dizden aşağıda kalan kısmında yerleşirler. Lokal ısı artışı gösteren ve

ağrılı olan bu lezyonlar genellikle ülserleşmeden pigmentasyon bırakarak birkaç haftada iyileşirler (43).

Alt ekstremitelerdeki ağrılı ve eritematöz nodüllerin diğer bir nedeni yüzeysel tromboflebittir. Yüzeysel tromboflebit gezici olabilir ve klinik olarak eritema nodozumdan ayırmak gerekir (45).

### **Paterji reaksiyonu**

BH'de travma aftöz ülserasyonlar, püstüller ve follikülit benzeri belirtilere neden olabilir. BH'ye özgü bir bulgu olan paterji reaksiyonu minör bir travmayı takiben gelişen, derinin nonspesifik bir hiperreaktivite reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır. BH'nin karakteristik bir bulgusudur (43). 24-48 saat sonra gözlenen 2 mm'den büyük eritem, papül veya steril püstül pozitif reaksiyon olarak kabul edilir. Travmaya karşı gelişen inflamatuvar bir reaksiyondur ve infektif olmayan bir püstüldür (3). Hastalık şiddeti ile paterji reaksiyonu şiddeti arasında bir ilişki yoktur. Türkiye, Japonya ve Akdeniz ülkelerinde paterji reaksiyonu pozitiflik oranı %50-80 arasında iken, İngiltere, Amerika gibi ülkelerde pozitifliğe pek rastlanmaz (16).

### **Göz Tutulumu**

BH'nin %30-70'inde göz bulguları vardır. Göz bulgularının varlığı morbiditenin şiddetini arttırmaktadır (19). Göz tutulumu genellikle bilateral ve hastalığın belirtilerinin başlamasından 2-3 yıl sonra ortaya çıkmaktadır fakat daha geç de ortaya çıkabilir. Hastaların %10-20'sinde başlangıç bulgusu olarak gözlenir (46). Japonya, İran ve Türkiye'de daha sık ve daha şiddetli görülür. Paterji testi ve HLA-B5 geni pozitif hastalarda göz tutulumu daha yüksek saptanmıştır (3). Erkeklerde ve genç kişilerde göz hastalığı daha sık ve seyri daha ağırken, kadınlarda ve yaşlılarda ise daha seyrek ve daha hafiftir. Göz tutulumu sıklıkla bilateraldir (47).

En sık hipopiyon, posterior üveit, vitreusta depozitler, koroidit ve retinit şeklinde görülür. Diğer göz tutulumları ise konjonktivit, korneal ülserler, papil ödem ve arterittir. Son dönem hastalıkta retinal ve optik atrofi görülür. Görme kaybı en ciddi problemdir ve etkilenenlerin %25'inde gelişir (44).

### **Eklem Tutulumu**

Hastalığın ana yakınma ve bulgularından biri olup yapılan çalışmalarda %50-90 arasında tutulum olduğu bildirilmiştir (3). Olguların yaklaşık %16,5'inde ilk bulgu olarak görülmektedir. İnflamatuvar artralji, artrit ve sinovit oluşabilir. Tutulum deformiteye neden olmayan, noneroziv, seronegatif artrit şeklindedir (48). Artritlik

semptomlar sıklıkla asimetrik monoartrit şeklinde olmakla birlikte oligoartiküler, nadiren de poliartiküler olabilir. Diz, ayak bileği, dirsek, el bileği en sık tutulan yerlerdir (4).

### **GIS Tutulumu**

BH'nin gastrointestinal tutulumu "İntestinal Behçet Hastalığı" veya "Entero-Behçet" olarak da bilinir. BH'de ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal kanalda tutulum izlenebilir (43). BH'de gastrointestinal tutulum toplumlar arasında değişkenlik göstermekte olup İskoçya'da %50 ve Japonya'da %60 oranında görülürken Türkiye'de %2-5 oranında görülmektedir (43). Temel semptomlar karın ağrısı, diyare ve melenadır. Tutulum özefagustan anüse kadar herhangi bir yerde oluşabilen aftöz veya zımbayla delinmiş gibi derin, yuvarlak veya oval ülserler şeklindedir. En sık ileoçekal bölgede görülür. BH tutulumuna bağlı olarak perforasyon, obstrüksiyon gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (49).

### **Genitoüriner Tutulum**

BH'de genital aftöz ülserlerin yanı sıra seyrek olarak epididimit, orşit, üretrit ve rekürren sistit görülebilir (44). Epididimit hastaların yaklaşık %5'inde görülür, ataklar ağrılı veya ağrısız şişme şeklinde olabilir, tekrarlama eğilimindedir. Orşit atakları bilateral ve ağrılıdır (3,43).

### **Pulmoner Tutulum**

BH'de pulmoner tutulum sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Birçok çalışmada akciğer tutulumunun erkeklerde daha fazla olduğu gösterilmiştir. Dispne, öksürük, hemoptizi ve plöretik göğüs ağrısı sık görülen semptomlardır. Pulmoner tutulum trakeobronşiyal ülserasyonlar, pnömoni, mediastinit, parankimal fibrozis, arteriobronşiyal fistül, hiler ve mediastinal lenfadenopati, pulmoner hipertansiyon ve fibrozan alveolit şeklinde olabilir (3,42).

### **Kardiyak Tutulum**

BH'nin kardiyak tutulumları arasında perikardit, miyokardit, endokardit, sağ kalbin endomiyokardial fibrosisi, iletim sistemi anormallikleri, koroner arterit ve akut miyokardial infarktüs, endokardiyal trombus, vasküler anevrizmalar, aort yetmezliği ve darlığı, mitral kapak prolapsusu ve dilate kardiyomiopati yer almaktadır (50-52).

### **Nörolojik Tutulum - Nörobeçet**

BH'de santral sinir sistemi (SSS) tutulumunun sıklığı Türkiye'de %5,3-7,6, İsrail'de %29, Tunus'da %21 ve Lübnan'da %14 oranında bildirilmiştir. BH'de



nörolojik bulgular genellikle diğer klinik bulgulardan 2-4 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Ancak SSS tutulumu olguların %5'inde ilk semptom olarak bildirilmiştir. Erkeklerde kadınlara göre dört kat daha fazladır ve erkeklerde mortalite-morbidite oranı kadınlara oranla daha yüksek bulunmuştur (42).

Nörobeçet hastalığında (NB) sık görülen semptomlar diplopi, psödobulber paralizi, kranyal sinir paralizileri, serebellar ataksi, serebral ve spinal duyu-motor bozukluklarıdır. Hastalık ataklarla seyrederek ve sekonder progresif hale dönüşür, daha az hastada ise başlangıçtan itibaren progresif bir seyir göstermektedir (6).

SSS lezyonları genellikle venöz tutulumun ön planda olduğu vaskülit sonucu gelişmektedir. Ancak tutulum sadece vaskülit ile açıklanamamıştır, düşük "grade"li inflamasyonu, demiyelinizasyonu ve dejeneratif değişiklikleri içeren geniş bir patolojik spektrumu kapsamaktadır (53).

BH'de etkilenme parankimal (NB) ve nonparankimal (nörovasküler BH) olmak üzere iki farklı şekilde tariflenmiştir. Parankimal lezyonlar beyin sapı, hemisferal ve spinal kord tutulumu ile meningoensefalit şeklindedir. Nonparankimal tutulum ise dural sinus trombozu, arteriyel oklüzyon ve arteriyel anevrizmaları içermektedir. Bu iki tutulum farklı klinik bulgular ve prognoz göstermektedir (54). Parankimal /nonparankimal tutulum iki farklı çalışmada 162/38 (54), 44/6 (55) oranında bildirilmiştir. Parankimal ve nonparankimal tutulumun aynı anda görülmesi çok enderdir (56).

Parankimal lezyonların çoğunluğu beyaz cevherde (%70), beyin sapında (%60), talamus ve bazal gangliyonlarda (%40) olup sıklıkla küçük odaklar şeklindedir. NB'de beyaz madde lezyonları; T2 ağırlıklı görüntülerde çok sayıda, hiperintens lezyonlar şeklinde izlenmektedir (57). Beyin sapındaki lezyonlar çoğunlukla ponsa görülür. İnfratentoryal lezyonlar izole olabilirler (58).

Nonparankimal tutulum ise dural sinus trombozuna bağlı gelişen intrakraniyal hipertansiyon ile kendini gösterir. Sık etkilenen sinüsler sırasıyla, süperior sagittal sinüs, transvers sinüs, derin serebral venler ve kavernöz sinüslerdir. NB'de venöz sinüs trombozu %10-20 oranında görülür.

Arteriyel tutulum ise venöz tutulumla oranla çok nadirdir. Arteriyel tutulum stenoz, anevrizma veya diseksiyon ile ortaya çıkabilir.

Bu iki formun yanı sıra nadiren BH'nin tedavisinde kullanılan ilaçların nörotoksitesine veya diğer sistemik problemlere bağlı nöro-psiko BH ve periferik sinir sistemi tutulumu görülebilmektedir (59).

NB'de periferik sinir etkilenimi çok az vakada; Guillian-Barre sendromu, sensöri-motor polinöropati (60), mononöritis multipleks (61) ve otonomik nöropati (60) olarak bildirilmiştir.

### **Nörobeçet hastalığında Tanı-Radyolojik görüntüleme**

NB'nin tanısında BOS incelemesi, uyandırılmış potansiyeller, serebral anjiyografi yer alsa da tanıda en yardımcı inceleme kranial Manyetik Rezonans görüntüleme (MR)'dir. NB tanısında nörolojik görüntüleme çok önemlidir. Bilgisayarlı Tomografi (BT)'de kontrast tutulumu gösteren hipodens lezyonlar görülebilir. BT'nin sensitivitesi MR'ye göre çok azdır (54).

Parankimal tutulumda küçük venüller arterlerden daha sık etkilenmekte olup, perivasküler hücre infiltrasyonu ile birlikte damar çevresinde enfarktlar, miyelin kaybı ve gliosis meydana gelmektedir. Parankimal tutulumda akut dönemde kranial MR'de karakteristik olarak beyin sapı ve bazal ganglionlarda T2A, FLAIR görüntülerde hiperintens, T1A görüntülerde hipointens sinyal özelliğinde lezyonlar görülür. Jukstakortikal alanlardaki lezyonlar için FLAIR sekansı, T2A sekanslara göre daha duyarlıdır. Lezyonlar genellikle çok sayıdadır ve boyutları ortalama 4-10 mm arasındadır. NB'de en sık etkilenen bölgeler sırasıyla mezodiensefalik bileşke, serebellar pediküller, pons, medulla, bazal ganglion, internal hemisfer, serebral hemisferler ve optik sinirdir. Geç dönemde özellikle tekrarlayan ataklardan sonra belirgin beyin sapı atrofi gelişebilir (62).

Kawi ve arkadaşları NB'de üç MR evresi tanımlamışlardır. Buna göre:

1. Akut hastalık döneminde T2 ağırlıklı kesitlerde serebrumun santral kesimlerinde belirgin olmak üzere, serebellar pediküller ve ponsta yüksek sinyal intensitesinde yaygın, dağınık odaklar izlenir.

2. İyileşme evresinde bu bulguların çoğunluğu düzelme eğilimi gösterir, ancak üst beyin sapı ve periferik subkortikal beyaz cevherde yüksek sinyalli alanlar görülür. Bazen bulgular mikrohematomu düşündürür.

3. Kronik evrede ise posterior fossa yapılarında atrofi belirgin hale gelir.

NB olgularının yaklaşık %10'u Multipl Skleroz benzeri klinik bir tabloyla karşımıza gelebilir (62). Non parankimatöz lezyonlarda ise kranial MR ile birlikte MR

venografi ve nadiren MR anjiyografi gerekir. Etkilenen sinüste akım yokluğu en güvenilir bulgudur. Akut dönemde (1-5 gün) oklüde sinüs T1A kesitlerde izointens, T2A kesitlerde hipointens görünürken, subakut dönemde (5-15 gün) T1 ve T2A kesitlerde hiperintens görünümündedir (63).

### **Vasküler tutulum**

BH'de damar tutulumu etiyopatogenezinde vaskülit ön plandadır. Histopatolojik incelemesinde endotelial hücre ödemi, fibrinoid nekroz, perivasküler lökosit infiltrasyonu gözlenir. BH vakalarında damar tutulumu bölgelere göre farklılık göstermektedir ve %7,7-27 oranlarında bildirilmiştir. İlk vasküler olay sonrası diğer vasküler olaylar için de risk artmaktadır. Vasküler tutulum erkeklerde kadınlara göre daha siktir ve kötü prognoz kriterlerindedir (11).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 5970 BH'yi kapsayan retrospektif bir çalışmada %15 hastada büyük damar tutulumu saptanmıştır. Bu hastaların %87'sinde venöz (%78'inde derin ven trombozu) ve %13'ünde arteriyel tutulum gözlenmiştir. İlk vasküler olayın %76 oranında ilk 5 yılda geliştiği ve %30 oranında tanı kriterlerinden önce oluştuğu saptanmıştır (64).

BH olgularında vasküler tutulum hem arterleri hem de venleri içermekte olup, tutulum tüm boyutlardaki vasküler yapılar etkilenebilir. Tutulum arteriyel oklüzyondan anevrizmaya, yüzeysel trombozdan süperior vena kava oklüzyonuna kadar uzanan geniş bir spektrumu içine almaktadır. Arteriyel tutulum nadirdir fakat daha ciddi seyreder (8). Hem venöz hem arteriyel tutulum akciğerler de dahil olmak üzere bir çok organda izlenebilir (65).

Venöz sistem tutulumu daha sık olup vasküler tutulum vakalarının %95'ini içermektedir (7). Venöz etkilenme öncelikle tromboflebit şeklinde karşımıza çıkmaktadır. En sık bacakların yüzeysel veya derin ven tromboflebiti görülür. Vena kava superior ve inferior gibi büyük ven tutulumları da gözlenebilir. Hepatik venlerin tıkanmasına bağlı Budd-Chiari sendromu da gelişebilir (40).

BH'de sık olarak tromboz ve anevrizma şeklinde karşımıza çıkan arteriyel tutulum sıklıkla aorta, pulmoner arter, femoral ve popliteal arterler olmak üzere daha nadiren subklavian ve karotid arterde meydana gelmektedir.

BH'nin tipik vasküler tutulumu pulmoner vasküler yatak tutulumudur. Pulmoner arter, aorttan sonra BH'de en sık tutulan arterdir. Tutulum pulmoner arter anevrizması,

pulmoner arter ve ven trombozu, pulmoner infarkt şeklinde karşımıza çıkabilir. Pulmoner arter anevrizmalarının prognozu kötüdür (65).

### **TEDAVİ**

BH'de spesifik bir tedavi sistemi yoktur. Tedavi semptomaya yöneliktir. Tedavide amaç ağrı, huzursuzluk ve fonksiyonel kayıpları azaltmak, aktif inflamasyonu kontrol altına almak, rekürrensi azaltmak ve geri dönüşümsüz organ hasarını engellemektir. Tedavi lezyonların özelliğine, tutulum yerine, tutulum şiddetine göre topikal ve/veya sistemik olarak verilmektedir (1,3).

### **PROGNOZ**

BH'nin prognozunu etkileyen birçok faktör vardır ve prognozu tahmin etmek zordur. Erkek hastalarda ve başlangıç yaşı erken olgularda prognoz daha kötüdür. Ayrıca oküler ve nörolojik tutulum, majör damar trombozu, gastrointestinal perforasyon ve beyin omurilik sıvısında (BOS) artmış protein ve pleositoz kötü prognostik faktörler olarak bildirilmiştir (3,6).

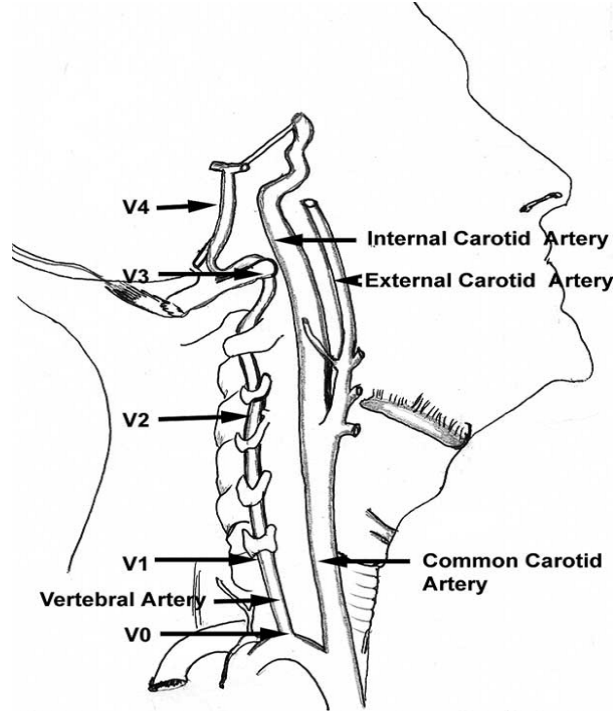
### **B. VERTEBRAL ARTER ANATOMİSİ**

VA subklavyan arterin ilk ve en kalın dalıdır (%95). Sol VA %5 direk olarak arkus aortadan orijin alır. VA çapları genelde farklılıklar göstermekte olup geniş olan arter dominant VA olarak adlandırılmaktadır. Popülasyonun %42'sinde sol VA, %32'sinde sağ VA simetriğinden geniştir. VA subklavian arterden çıktıktan sonra C1-C6 vertebraların transvers süreçlerinde yer alan transvers foramenler boyunca ilerleyerek kafa tabanına gelir. Atlasın anterior massa lateralisin arkasından içe doğru seyreder ve posterior atlanto-oksipital membranını geçerek foramen oksipitale magnumdan kraniuma girer. Duramater'i deltikten sonra VA'nın intrakranial parçası başlar. VA'lar kraniuma girdikten sonra clivus üzerinde pontobulbar sulkus hizasında orta hatta birleşerek basilar arteri oluşturur. Basilar arter birçok yan dal verdikten sonra posterior serebral arter uç dalını vererek sonlanır.

VA'nın intrakranial parçası meningeal yapıların (aa. meningei), medulla spinalis'in büyük bir kısmını (a. spinalis anterior-ASA ve aa. spinales posteriores), beyin sapı ve serebellumun alt bölümlerinin (a. inferior posterior cerebelli -PICA ve rr. medullares anteriores ve posteriores) beslenmesine katkıda bulunur.

VA geçtiği kompartmanlara göre 4 ayrı anatomik segmente ayrılmaktadır (Şekil 1).

- V1 (ekstravertebral): Subklavian arterden çıkıp C6 vertebra transvers prosesine girene kadar olan segment,  
V2 (intervertebral): C2-C6 servikal transvers prosesler içinde seyreden segment  
V3 (horizontal): C2 transvers proçesi ile kafa tabanı arasındaki ekstrakraniyal segment,  
V4 (intrakranial): Kafa tabanına girdikten sonar intrakranial segment (66,67).



Şekil 1. Vertebral arter anatomisinin şematik gösterimi

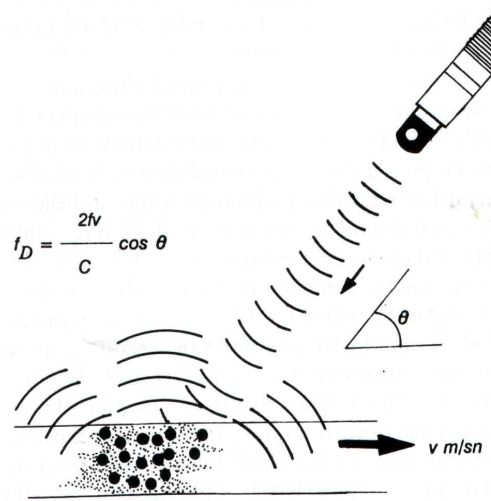
## C. DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

### TEMEL DOPPLER FİZİĞİ

Ses dalgaları bir ortamdan geçerken ortam özelliklerine bağlı değişikliklere uğrar. Bu değişikliklerin başında hareketli organların ses frekansı üzerinde yaptığı değişikliklerdir. Hareketli bir ses kaynağından yayılan sesin dinleyici pozisyona göre ses frekansı meydana getirdiği değişiklikler 1842’de Christian Doppler tarafından keşfedilmiştir. “Doppler kayması” olarak adlandırılan bu olay tıp alanında ilk kez 1942 yılında Callagan ve arkadaşları tarafından fetal kalp hareketlerinin saptanmasında ve kardiyovasküler araştırmalarda kan akımının değerlendirilmesinde kullanılmıştır (68).

Doppler kayması, ortam şartları sabit iken bir ses kaynağı ile dinleyici arasında rölatif bir hareket olduğunda dinleyici tarafından algılanan sesin frekansı ile kaynak tarafından üretilen sesin frekansındaki farklılıktır. Algılanan sesin frekansı dinleyici ile

üretici kaynağın birbirlerine yakınlaşmalarına ya da uzaklaşmalarına bağlı olarak artar veya azalır. Doppler kaymasına etki eden birçok faktör vardır. Bu faktörler frekans farklılık miktarı ( $f_D$ ), kan akım hızı ( $v$ ), ses dalgasının kaynaktan çıktığı başlangıç frekansı ( $f$ ), sesin hızı ( $c$ ), doppler açısı ( $\theta$ )'dır (Şekil 2).



**Şekil 2:** Doppler kayması

Doppler eşitliğinde diğer parametreler önceden belirlenmiş olduğundan frekans farkı ağırlıklı olarak açığa bağlı olur. Açının kosinüsü alındığı için açı  $90^\circ$ 'e yaklaştıkça sifıra eşit olduğu için doppler frekans farkı saptanamaz. Teorik olarak Doppler açısının  $0^\circ$  olması durumunda en yüksek frekans farkı elde edilecektir ( $\cos 0^\circ=1$ ). Ancak bu pratikte mümkün değildir. Bu nedenle doppler sinyallerinin sağlıklı alınabilmesi için Doppler açısının  $30-60^\circ$  arasında olması gerekmektedir.

Doppler inceleme sistemleri: “Devamlı dalga Doppler (CW), Puls dalga formu Doppler (PW), Dupleks Doppler, Renkli Doppler (RDUS) ve Power Doppler (PWD)” olarak sınıflandırılabilir.

### **CW Doppler**

Bu yöntemde iki transducer vardır. Bunlardan birisi sürekli olarak ses dalgası gönderirken diğeri sürekli olarak toplar. Ses dalgası sürekli gönderilip toplandığı için inceleme doğrultusunda tüm hareketli yansıtıcıların doppler kayması belirlenir. Frekans kaymalarına çok duyarlı olmasına rağmen, bu kaymaya sebep olan yapıyı lokalize edemez. Akıma bağlı olarak saptanan frekans değişikliği ses şeklinde verilir. Dinleyerek akımın hızı, pulsatilitesi ve türbülansı değerlendirilir. Bu nedenle obstetrikte çocuk kalp

sesleri, vasküler cerrahide periferik dolaşımı araştırmada oldukça sık kullanılmaktadır (69).

### **W Doppler**

Devamlı dalga Doppler yönteminin dezavantajlarını ortadan kaldırmak için bu sistem geliştirilmiştir. Tek bir transducer vardır. Bu yöntemle belirli bir örnekleme hacminde ses dalgaları aralıklı olarak pulslar halinde gönderilir ve bu pulslar arasında dönen yansımalar kaydedilir. Pulslar inceleme süresinin çok az bir kısmını kapsar. Sürenin büyük bölümü ekoları saptamaya ayrılmıştır. Örneklemenin doğru olması için örnekleme hızının (PRF) yüksek olması gerekir. Gönderilen dalga ile yansıyan eko arasındaki gecikme sesin hızına ve yansıtıcı yüzeyin derinliğine bağlıdır.

Pratikte B-mode görüntüleme ile integre edilerek kullanılır ve dupleks doppler yöntemi adını alır. B-mode görüntülerle anatomi ve patoloji (plak, trombus, darlık derecesi) değerlendirilir ve bu görüntülerle birlikte frekans/zaman grafiği değerlendirilir. Uygulamada frekans değerleri ses demetinin açısına göre otomatik olarak hıza çevrilir ve spektrum genellikle hız/zaman grafiği şeklindedir. Doppler grafik spektrumunda x ekseninde zaman (sn) ve y ekseninde frekans veya hız (kHz veya cm/sn) gösterilir. Akım bandı ile x ekseninde kalan boşluğa spektral pencere adı verilir. Akım içindeki hız dağılımı grafik bandının genişliğini belirler, hız çeşitlendikçe bant genişler, spektral pencere daralır.

Bu yöntemle çizdirilen grafik üzerinde akım hızları ölçümü yanı sıra akım karakteristikleri, damara ait patolojiler değerlendirilebilir. Böylece incelenen vasküler yapıda akım varlığı ve yönü, akımın arter veya vene ait olduğu, luminal darlık varlığı, varsa şiddeti belirlenebilir. Fakat yöntemin önemli bir sıkıntısı ise damarın hemen belirlenmesi güçtür ve akımın araştırılması için incelenecek alanda uzun süre gezdirilmesi gerekebilir (69,70).

### **Renkli Doppler**

Akıma ait doppler bilgisi, dokuya gönderilen bir puls çizgisi boyunca birçok örnekleme alanı (gate) alınarak elde edilir. Spektral dopplerdeki tek örnekleme alanına karşılık RDUS'de "multigate" örnekleme yapılır. Bu alanlardan gelen bilgiler yönü ve hızına göre renklendirilip, damar görüntüsünün içine yerleştirilerek görüntüler elde edilir.

Renkli doppler cihazlarında ekranın seçilen bir bölgesinden gelen ekoların tümünde doppler kayması hesaplanır. Hesaplanan frekans sapmasına göre vasküler

yapılardaki kan akım yönü ve hızı belirlenir. Renklendirme kan akımının hızına ve yönüne göre yapılmaktadır. Transdüre yaklaşan akım kırmızı renkle, uzaklaşan akım ise mavi renkle kodlanır. Aynı yöne akımlarda hızlı akımlar aynı rengin açık tonları ile yavaş olanlar ise koyu tonları ile kodlanır. RDUS genelde kantitatif değil kalitatif bir yöntemdir. Bu nedenle akımın değerlendirilmesinde ve stenozun derecelendirilmesinde mutlaka hız-zaman spektrumu ile birlikte kullanılır ve renkli dupleks Doppler veya tripleks Doppler adını alır. Açık bağımlılığı, “aliasing” artefaktı, tüm doppler spektrumunun gösterilememesi ve gürültü RDUS'nin sınırlamalarını oluşturmaktadır (69-71).

### **Power Doppler**

Renkli dopplerde görüntü oluşturulurken kullanılan ölçüt ortalama doppler kayma frekansıdır. PWD'de ise görüntü doppler sinyalinin gücü (amplitüdü) ile oluşturulur. Bu güç doppler kaymasını oluşturan eritrositlerin sayıları ile ilişkilidir. Görüntüdeki renklerin tonu ve parlaklığı doppler sinyalinin gücünü gösterir. Frekans ve faz kayması kullanılmadığı için akım hızı ve yönü bilgisi yoktur. Bu nedenle doppler açısının da etkisi yoktur. PWD'de eko sinyallerinin gücü, örnekleme hacmi (sample volume), örnekleme hacmindeki eritrosit yoğunluğu ve inceleme alanıyla transduser arasında kalan dokuların atenüasyonuna bağlıdır. Kodlama genellikle tek bir renk, kırmızı renk, kullanılmaktadır. Sinyallerin gücüne bağlı olarak parlak ve sönük tonlar şeklindedir. Yüksek amplitüdümlü renkler koyu kırmızı iken düşük amplitüdümlü sarı renklidir (69,70).

## **DOPPLER US İNCELEME PARAMETRELERİ**

**Frekans Seçimi:** Doppler kayması transduser frekansı ile doğru orantılıdır. Yüksek frekanslı transduserler akım duyarlılığını artırır fakat penetrasyonu azaltır.

**Örnekleme Hızı (PRF):** PRF transdüserde bulunan kristalin arka arkaya uyarılması sonucunda ortaya çıkan pulsların tekrarlama frekansıdır. Shannon örnekleme teorisine göre PRF doğru bir ölçüm için örnekleme hızı, saptanacak doppler kaymasının en az iki katı olmalıdır. Saptanabilecek doppler kaymasının en yüksek frekansı PRF/2'dir. Bu değere “Nyquist frekansı” denir.



Doppler frekansını arttırmak için PRF değerini, inceleme açısını arttırmak ve düşük frekanslı transduser kullanmak gereklidir. Nyquist sınırlamasını aşan hızların ters yönde veya yavaş akım şeklinde görülmesine “aliasing” denir.

**Geliş Açısı:** Doppler eşitliğinde geliş açısı doppler kaymasını etkileyen parametrelerden biri olarak kabul edilmiştir. Sonografik dalga incelenecek damara dik açı ile gelirse  $\cos \theta=0$  olacağından teorik olarak doppler kayması frekansı elde edilemeyecektir. Bu nedenle inceleme sırasında kullanılacak en uygun açı 30-60° arasında olmalıdır.

**Örnekleme Hacmi:** Uygulayıcı tarafından ayarlanabilir bir hacmi vardır. Derinliği pulsun uzunluğuna (dalga sayısına), eni ise ses demetinin kalınlığına bağlıdır. Örnekleme hacminin boyutu arttıkça hız spektrumu genişler.

**Duvar Filtreleri:** Damar duvarı yansıtıcı bir yüzeydir. Pulsasyonların bu yüzeyleri hareket ettirmesi sonucu yüksek amplitüdü, düşük frekanslı doppler kayması ortaya çıkar. Damar duvarından kaynaklanan bu etkiyi ortadan kaldırmak için duvar filtresi kullanılır. Bu filtrelerden yüksek frekanslar geçer (50-1600 Hz) .

**Çerçeve Hızı:** Görüntü oluşturma ve tekrarlama hızı olarak tanımlanmaktadır. Renkli dopplerde çalışılan alanın büyümesi çerçeve hızını düşürür. İncelenen bölgenin daha çok çizgi ile taranması (daha yüksek geometrik çözümüleme), daha uzun örnekleme süresi çerçeve hızını düşürür (69,70).

## HEMODİNAMİ

Kanın viskozitesi hematokrit ile doğrudan ilişkilidir. Akım hızı düştüğünde viskozite belirgin şekilde artar.

Kan basınç farklılığı ve damar direncine bağlı gerçekleşir.

$$Akım = \text{basınç farkı} / \text{direnc}$$

Direnç ise damarın çapı, uzunluğu ve viskozitesi ile ilişkilidir.

$$Direnc = \text{viskozite} \times \text{uzunluk} / \text{çap}^4$$

Vasküler yapılarda 3 değişik akım formu vardır:

**1.Plug akım:** Aorta ve büyük damarlarda, akımın damar kesitinin her tarafında hemen hemen eşit hızda aktığı şeklindedir. Spektral incelemede ince bant ve boş pencere ile karakterizedir. RDUS incelemede her yerde aynı renktedir.

**2.Laminer akım:** 5 mm ve daha küçük çaplı damarlarda, santralde hızlı, periferde yavaş akım vardır. Spektral incelemede bant daha kalın ve pencere açıktır.

RDUS' de santralde daha açık periferde doğru daha koyu tonda renklenen damar görünümü mevcuttur.

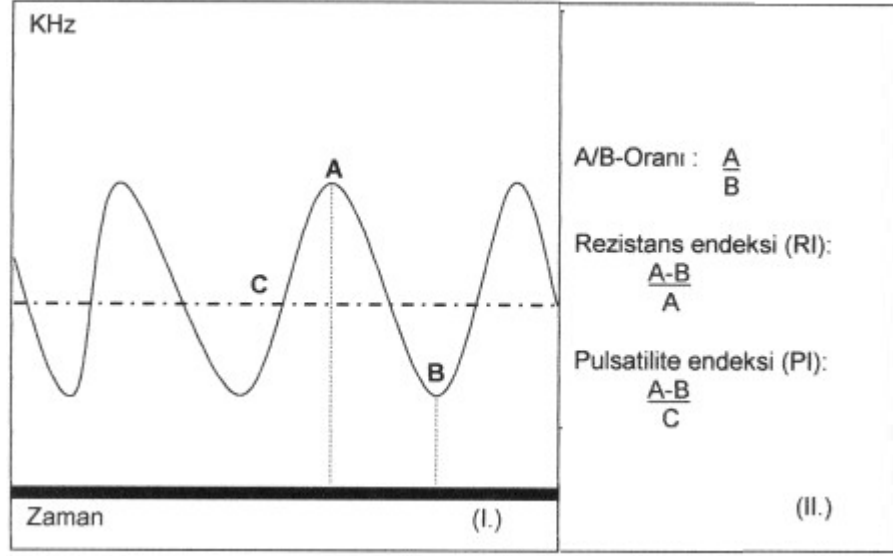
**3. Türbülant akım:** Hız dağılımı çok geniş, hatta ters akımın olduğu, üniformite akım göstermeyen akım formudur. Spektral incelemede bant genişliğinde belirgin genişleme ve boş pencere ortadan kalkması ile karakterizedir. RDUS incelemede her yerde aynı renktedir.

Doppler incelemede arteriyel ve venöz sistemde farklı akım formları gözlenmektedir. Arteriyel akım pulsatil dalga formundadır. Sistol başında dik bir çıkış ve diyastolde daha az dik bir iniş yapar. Düşük dirençli sistemleri besleyen arterlerde (internal karotis arter, renal arter, hepatik arter gibi) sistol çıkışı daha az diktir ve diyastol sonuna kadar devam eden akım vardır. Yüksek dirençli arterlerde (üst ve alt ekstremite) sistolik ve diyastolik eğriler diktir ve diyastol sonunda ya çok az akım vardır ya da yoktur.

Venöz akım daha az pulsatildir. Solunum fazı ile değişiklik gösterir. Vena kava superior ve inferior, hepatik ven akımları daha pulsatil iken portal ven akımı monoton ve hepatopedal yöndedir (69,70).

### **AKIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Doppler US ile elde edilen akım bilgileri niteliksel veya nicelikselidir. Akımdaki değişiklikleri değerlendirmek için yapılan ölçümler ise yarı nicelikselidir. Akımın olup olmadığı, yönü ve şekli niteliksel akım bilgileridir. Niceliksel akım bilgileri ise akım hızı ve akım hacmidir. Zirve sistolik akım hızı (PSV) / Diastol sonu hız (EDV), rezistif indeksi (RI), pulsatilite indeksi (PI) yarı niceliksel akım bilgileri verir (Şekil 3).



**Şekil 3.** A: Zirve sistolik akım hızı (PSV), B: Diastol sonu hız (EDV), C: Ortalama hız (Mean Velocity) (MV)

### DOPPLER US'DE GÖRÜLEN ARTEFAKTLAR

**Aliasing Artefaktı:** Yavaş örneklemeden doğar. Spektral dopplerde sıfır çizgisinin ters tarafında düşük hızlı akım spektrumu şeklinde görülür. Renkli dopplerde renk mozayigi veya her iki yöne akımı gösteren renklerin karışımı şeklindedir. Aliasingi önlemenin en kolay yolu PRF'yi artırmaktadır.

**Uygulama Açısına Bağlı Artefaktlar:** Yüksek uygulama açılarında, düşük sinyal oranları ve yüksek gain kullanıldığında doppler spektrumunda "O" (Sıfır) çizgisinin her iki tarafında da birbirinin ayna görüntüsü şeklinde hız eğrilerinin görülmesi, ayna hayali artefaktı olarak tanımlanır.

**Derinlik İkilemi Artefaktı:** PRF çok yüksek seçilirse derin dokulardan gelen sinyaller bir sonraki pulsun gönderilişinden sonra transdusere ulaşır. Geç dönen bu sinyal ikinci pulsun ekosu gibi algılanır ve sinyaller daha yüzeysel konumda lokalize edilir ve akım olmayan yerde akım varmışgibi görülmesine neden olur. Derinlik ikilemi artefaktını önlemek için uygun PRF ve yüksek frekanslı transduser kullanılmalıdır.

**B-Mode Benzeri Ayna Görüntüsü Artefaktı:** İki güçlü yansıtıcı yüzey arasında sesin yansınması bu iki yapı arasındaki ekosuz alanlarda ayna görüntüsü oluşmasına sebep olur.

**Color-Overwrite Artefaktı:** Akıma duyarlılığın artırıldığı şartlarda ortaya çıkar. Hastanın hareketi veya solunuma bağlı frekans kayması çok yavaş akımın frekans

kaymasına yakın değerde olabilir. Düşük amplitüdü frekanslar cihaz tarafından renkli olarak kodlanır (69,70).

### **DOPPLER US'NİN KULLANIM ALANLARI**

- Arteryel perfüzyonun değerlendirilmesinde,
- Venöz trombüs araştırılmasında,
- Akım yönünün saptanmasında,
- Spektral Doppler analizi ile akım hızı ve şeklinde değişiklik oluşturan patolojilerin saptanmasında,
- Doku karakterizasyonunda; malignite ve infeksiyon araştırılmasında,
- Akım volümünün belirlenmesinde,
- Tümör vaskülarizasyonunun değerlendirilmesinde,
- Vasküler yatak direnci tespitinde,
- Gebelikte plasental yetmezlik ve intrauterin gelişme geriliğinin değerlendirilmesinde kullanılır (70).

### **VERTEBRAL ARTERİN DOPPLER İNCELEME TEKNİKLERİ**

Hasta supin pozisyonunda, boynun altına küçük bir yastık konarak angulus mandibuladaki yumuşak dokular görülebilecek şekilde hiperekstansiyona getirilmelidir. Başın masa üzerinde kalan kısmı rahat bir pozisyonda olmalı ve boyun kaslarının kontraksiyonu ile ses dalgalarının penetrasyonunun engellenmesinden kaçınılmalıdır. Boynun gevşekliğini kaybetmeden baş zıt tarafa doğru çevirilir. Hastanın omuzları gevşek, kolları adduksiyon ve ekstansiyonda olmalıdır. Anatomik olarak VA orifisinin çok derinde olması, klavikula pozisyonu ve subklaviyan arterin diğer dalları ile karışabileceğinden incelemeye burdan başlamak zordur. Bu nedenle VA değerlendirmesi orta segmentten (V2) başlayarak yapılmaktadır. VA'lar ilk önce longitudinal olarak görüntülenir. CCA'nın longitudinal görüntüsü elde edildikten sonra, VA görülene kadar transduser laterale açlandırılır. (72).

İlk aşamada gri skalada arter çapı, duvar kalınlığı, intimal yüzey ve plak varlığı araştırılır. Daha sonra renkli doppler ve spektral incelemeye geçilir. VA'da akım varlığı

ve yönü belirlenir. Akım deseni düşük dirençli akım olup sistol ve diastolde devamlılık mevcuttur.

VA'da hemodinami akım varlığı, yönü ve PSV, EDV, sistolik akım deselerasyonu gibi akım dalga formuna bakılarak kantitatif olarak değerlendirilmektedir. VA kantitatif değerlendirmesinde kan akım hacmi (VF) (ml/dk) ölçümü yapılabilir. Bu ölçümün yapılabilmesi için kardiak siklus için ortalama hız ve damar lümenini çapı gerekmektedir. Bu iki ölçüm akım volümünün dakikada kaç mililitre olduğunu verir. Ölçüm, dallanma olmaması ve çapın sabit olması nedeni ile midvertebral seviyede yapılmaktadır.

US ile VA hipoplazisi tanımlanırken, farklı çap ve akım volümü değerleri VA hipoplazisi için eşik değer olarak kabul edilmektedir. Lovrencic-Huzjan ve ark. 2 mm, Schoning ve ark. 2,2 mm, Bartels ve ark. 2,8 mm, Touboul ve ark. ise 3 mm'nin altındaki damar çaplarını hipoplazik olarak değerlendirmişlerdir (73). Schoning ve ark.'ları 2,2 mm'lik çap değerini ve 30 mL/dk altındaki akım hacmi değerini eşik değer olarak kabul etmişler ve buna göre hipoplazi oranlarını %5 ve %3 olarak bildirmişlerdir. VA hipoplazisi için oran sağlıklı popülasyonda %2-9 aralığında bildirilmiştir (74).

#### **D. MANYETİK REZONANS ANJİYOĞRAFI**

Manyetik Rezonans Anjiografi (MRA), serebral ve boyun damarlarının değerlendirilmesinde sık başvurulan, noninvaziv bir yöntemdir. İki ve üç boyutlu görüntülerin kontrast madde kullanmadan, radyasyona maruz kalmadan elde edilmesi kullanım sıklığını artırmaktadır. Avantajları gibi dezavantajları da mevcuttur. Yavaş akıma bağlı saturasyon, kompleks akıma bağlı voksel içi faz dağılımı gibi nedenlerle sinyal kaybı, damar hareketleri ya da kardiak pulsasyonlarına bağlı gelişen bir çok artefakt değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Serebral ve boyun MRA'da rutin olarak faz kontrast, time of flight (TOF) ve kontrastlı MRA kullanılmaktadır.

##### **Faz Kontrast MRA**

Sabit dokulardan gelen sinyaller engellenmekte ve sadece kanın hareketine bağlı damarlardan gelen sinyallerden anjiografi oluşmaktadır. Faz kontrast görüntülerde sinyal kan akım hızı ile doğru orantılıdır. Kan akım yönü parlak (beyaz), aksi yöndeki akım siyah görülmektedir. Bu sayede arter-ven ayrımı yapılabilenekte, damar içindeki

ters akım gösterilebilmektedir. Bu görüntülerle vasküler anatomi, kan akım hızı ve yönü yanı sıra kan akım hacmi, ortalama hız ölçülebilmektedir.

Ayrıca faz kontrast MRA ile 2 boyut (2B) ve 3 boyut (3B) olmak üzere iki farklı teknik kullanılabilir (75,76).

### **TOF MRA**

Faz kontrastta olduğu gibi substraksiyon uygulanmadığından sabit dokulardan da kısmen sinyal gelmektedir. Sabit dokularda daha az manyetizasyon olması ve eksitasyon pulslarından sabit dokuların etkilenmesi sonucu, kan ile sabit dokular arasında kontrast farklılığı oluşmaktadır. Bu yöntemle sadece damar anatomisi değerlendirilirken hız veya akım hakkında sayısal bilgiler elde edilemez. TOF MRA'da kesit kalınlığı, kan hızı, damar oryantasyonu ve time repetetion (TR) önemlidir. Kesitler ince ve damara dik ise, kan hızlı akıyorsa, TR uzunsa damardan gelen sinyal artmaktadır. Fakat uzun TR dokulardan gelen sinyali de artıracığından orta düzeyde tutulmalıdır. 2B ve 3B olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır.

*2B TOF MRA:* İncelenecek damarda 2D gradiyent-eko (GE) sekansta, birden çok ince kesit veriler elde edilerek ve reformat-projeksiyon görüntülerle, vasküler yapılar longitudinal gösterilmektedir. GE sekansta saturasyonunu minimuma indirerek parlaklaşmayı artırmak için küçük sapma açısı (flip angle)(FA) değeri doğru bir şekilde seçilmelidir. FA değeri 30° düzeyinde tutulmalıdır. Büyük voksel ve uzun eko zamanı (echo time)(TE) nedeni ile 2B'de daha belirgin olmak üzere TOF MRA'da stenoza bağlı kompleks akım olan yerlerde sinyal azalması görülebilir.

Yavaş akımlarda 3B'ye göre daha duyarlıdır, bu nedenle intrakranial ve abdominal venöz yapıların gösterilmesinde kullanılır. İnceleme süresi 3B'ye göre daha az olduğu için hareket artefaktından daha az etkilenir.

*3B TOF MRA:* Küçük vokseller, kısa TE ve yüksek SNR (Sinyal Gürültü Oranı) nedeniyle intrakranial damarlar yüksek rezolüsyonda görüntülenir. Elde edilen veriler minimum intensite projeksiyon (MIP) yöntemi ile işlenerek 3B anjiyografik görüntüler elde edilir. 2B yönteminden farklı olarak görüntü tek tek kesitler yerine bir volümde toplanarak işlenmektedir. Bu yöntemle ince kesitlerden oluşan bir slab incelenecek damara dik olarak, küçük FA ile yerleştirilir.

Manyetik transfer yöntemi (MT) ile sabit dokudan gelen sinyal azaltılarak ve out faz yöntemi ile dokulardan gelen sinyal baskılanarak MRA kontrastı artırılmaktadır. Görüntü kalitesini artıran diğer bir yöntem zero filling görüntü rezolüsyonunu faz,

frekans ve aynı zamanda 3B metodlarla kesit yönünde artıran rekonstrüksiyon yöntemidir. Bu yöntemle damarda basamak şeklinde düzensizliğe neden olan stair-step etkisi azaltılarak damarlar daha düzgün görülürler. Bu yöntem intrakranial ve alt ekstremite distal arterlerinin incelenmesinde kullanılır (75,76).

### **Kontrastlı MRA**

Kontrastlı MRA tekniği TOF ve faz kontrast tekniğine göre basit ve etkin bir yöntemdir. Gadoliniumlu kontrast maddeler kullanılır. Kontrast madde kanını protonlarının T1 değerini kısaltır ve T1A görüntülerde yüksek sinyal verir. Bu yöntem kompleks akımdan kaynaklanan voksel içi faz dağılımından çok az etkilenmektedir. Aynı zamanda çok az artefakt ve sinyal kaybı olur. Bir nefes tutumunda aorttan willis poligonuna kadar uzun damarlar görüntülenmektedir.

Yöntemin uygulanması için sistemin gradiyent performansı yüksek olmalıdır. Hızlı görüntüleme teknikleri gerekmektedir. 3B T1A 'spoiling' gradiyent GRE sekansları elde edilir. İnceleme en küçük TE ve TR değerleri ile 35-40° vuruş açısı ile elde edilir. 2B ve 3B yöntemle uygulanabilir.

Satürasyon sorunu olmadığından FOV geniş tutulabilir. Kıvrımlı ve stenotik damarlar sorun teşkil etmez. Görüntüleme düzlemi istenildiği gibi seçilebilir ve damarın görüntüleme planına dik olma zorunluluğu yoktur (75,76).

### **MRA'nın klinik kullanımı**

Kontrastsız MRA akımın görüntüsüdür ve doppler yönteminin analogudur. Kontrastlı MRA ise morfolojiyi gösterir. Kontrastlı MRA'da görüntü kalitesi akıma bağlı değildir. Akım hızlı da yavaş da olsa aynı şekilde görülür. İnceleme süresi daha kısa olduğu için klinikte daha çok kontrastlı MRA kullanılmaktadır.

Aort anevrizma ve diseksiyonunda, koarktasyonunda, pulmoner arter anormalliklerini değerlendirmede, karotid arter darlıklarında kullanılabilir (75).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ocak-Temmuz 2011 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı ile Dermatoloji Anabilim Dalı işbirliğinde yürütüldü. Bu çalışmaya dermatoloji kliniği tarafından BH tanısı ile takipli olan, çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra katılmaya karar veren hastalar ve sağlıklı olan bireyler alındı. Her bir katılımcıdan onaylı yazılı izin alındı.

BH tanısı almış 45 olgu ve 29 sağlıklı gönüllü incelendi. BH olup nörolojik tutulumu olmayan hastalar grup 1, nörolojik tutulumu olan BH (Nörobeçet) grup 2, sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ise grup 3 olarak adlandırıldı. Hasta grubunun 27'si bayan, 18'i erkek olup, yaş ortalamaları  $37,5 \pm 8,1$  idi. Grup 1'de; 28 hasta, grup 2'de ise 17 hasta bulunmaktadır. Grup 3'ün ise 18'i bayan 11'i erkek, yaş ortalamaları  $36,4 \pm 5,9$  idi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- 18 yaş altı ve 65 yaş üstü olması,
- Tansiyonu 140/90 mmHg'nin üzerinde olması,
- Servikal ağrı veya sertliği olması,
- Herhangi bir nörolojik tutulumu olan hastalığı olması,
- Kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği varlığı,
- Vücut kitle indeksi 30 ve üzeri olması,
- Kalp yetmezliği ya da kardiyomyopatisi olması,
- Diabetes mellitus hastalığı,
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı,
- Konnektif doku hastalığı,

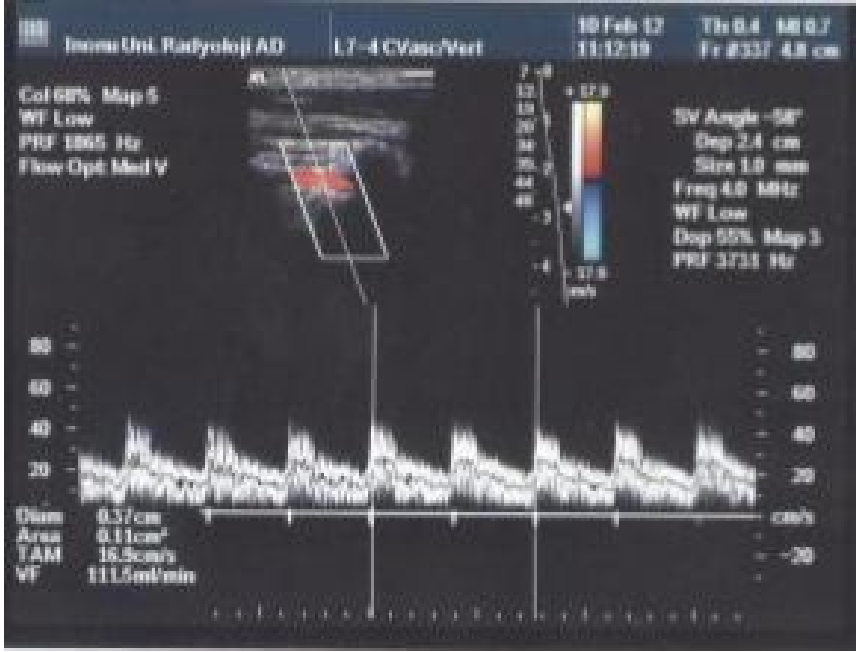


-Herhangi bir vaskülit olması (Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus v.b.)

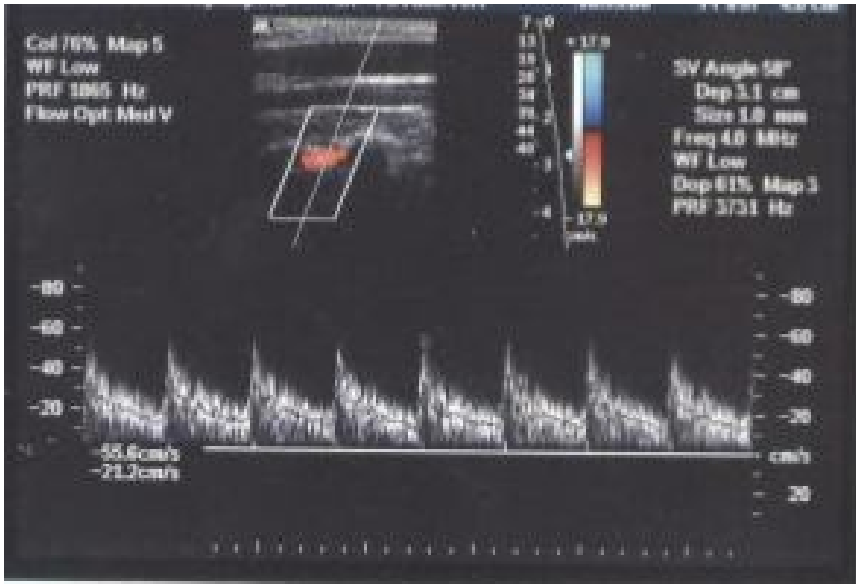
-Ek sistemik bir hastalığı varlığı, olarak belirlendi.

Çalışmaya katılan tüm hastalara kontrastlı MR, MRA ve Doppler ultrasonografi (DUS), kontrol grubuna ise DUS çekimi gerçekleştirildi.

DUS incelemeleri Siemens ATL HDI- 5000 (Borhell, Washington, USA) ultrasonografi cihazı ile yapıldı. İnceleme, tecrübeli aynı uygulayıcı tarafından yapıldı. İncelemelerde 5-13 MHz lineer prob ve VA orjinini değerlendirmek için 2.0-5.0 MHz konveks prob kullanıldı. Tüm olgular sabah saat 9- 10 arasında incelemeye alındı. Her hasta 10 dakika dinlendirildikten sonra supin pozisyonda, omuzlar aşağıda ve başı hafif ekstansiyonda incelenen tarafın tersine yaklaşık 15-30 derece çevrili duruma getirildi. VA'nın görüntülenmesi, öncelikle C4-C5 omurları arasından, CCA'nın longitudinal görüntüsünün elde edilmesinden sonra VA'nın V2 segmentinin izlenebilmesi için transducer medialden laterale doğru yer değiştirildi ve servikal vertebraların prosesus transversus'larına kadar açıldı. VA midvertebral seviyede visualize edildikten sonra damarın seyri, subklavian arterden orijin aldığı yerden itibaren kafa tabanına kadar izlenerek incelendi. İncelemede öncelikle gri skala inceleme yapıldı. Arter çapı, duvar kalınlığı, intimal yüzey ve plak varlığı değerlendirildi. Vasküler lümen çapı, doku harmonik görüntüleme ile B modda magnifiye görüntü alınarak iki ekojen intima arasındaki mesafenin lümeneye dik olarak ölçülmesi ile elde edildi. Gri skala inceleme tamamlandıktan sonra RDUS inceleme ile VA'da akım varlığı ve yönü belirlendi. Spektral inceleme midvertebral arter seviyesinde, transducer ile damar yolu arasındaki açı 60 derecenin altında tutularak yapıldı ve benzer nitelikte ardışık 3 dalga formunun elde edilmesi doğru spektrum olarak kabul edildi. Örnekleme hacmi lümenin tamamını içine alacak şekilde ayarlandı. Cihazda belirlenmiş renk ve hız skalası değerleriyle tetkike başlandı. Gerekliğinde damarın tam renk kodlama ile doluluğu ve iyi spektral örneklem için manuel manipülasyonlar yapıldı. Her bir damarın PSV (cm/sn), EDV (cm/sn), RI, PI, damar çapı (ÇAP) (cm), MV (cm/sn), kan akım hacmi (VF) (mL/dk) değerleri ölçüldü (Şekil 4,5). VF değerleri damar çapı ölçümleri yapıldıktan sonra cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Toplam VA VF, sağ ve sol VA VF'lerinin toplamıyla hesaplandı. Tüm olgular için standart inceleme protokolü kullanıldı. Tüm değerler ortalama değer ve standart sapma olarak verildi.



**Şekil 4.** Doppler US ile kan akım hacmi (VF) hesaplamının görüntülenmesi.



**Şekil 5.** Doppler US ile PSV (Pik sistolik hız), EDV (End diastolik hız) değerlerinin görüntülenmesi.

MR cihazı 1.5 T whole-body imager (Gyrosan Intera Master, Philips) ile standart kafa ve boyun koili kullanılarak çekimler yapıldı. Tüm olgulara 6 mm kesit

kalınlığında TSE (turbo spin eko) sekansı ile aksiyel T2 ağırlıklı, FLAIR ve T1 ağırlıklı konvansiyonel MR ve IV 18 G kateter ile 0,2 mmol/kg kontrast madde (gadolinium) enjeksiyonu sonrası T1A aksiyel ve sagittal görüntüler elde edildi. MR bulgularına göre NB ve nörolojik tutulumu olmayan BH olarak sınıflandırıldı.

MRA, VA'nın DUS ile inceleyemediğimiz intrakranial segmentinde ve zor visualize edilen VA orjinde herhangi bir stenoz ve oklüzyon olup olmadığını değerlendirmek ve ekarte etmek için kullanıldı (Şekil 6). Konvansiyonel MR çekimleri sonrasında boyun koil kullanılarak, 0,2 mmol/kg IV kontrast madde (gadolinium) enjeksiyonundan sonra koronal planda, aortik arktan willis poligonuna kadar TE 50 ms,TR 500 ms FFE yöntemi ile elde olundu. Maksimum yoğunluk görüntüsü (Maximum Intensity Projection) (MIP) ile değerlendirildi.



**Şekil 6.** Magnetik rezonans anjiografi ile vertebral arter görüntülenmesi

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel degerlendirmeler için “SPSS 13.0 for Windows” programından yararlanılmıştır. Veriler, aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde ifade edilmiş olup, normal dağılıma uygunluğun testi için Kolmogorov-Smirnov Testi'nden faydalanılmıştır. Normal dağılıma uyan değişkenlerin analizinde Student t Testi, One

Way ANOVA testi, Post Hoc olarak da Tukey testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan veriler karşılaştırılırken Man Whitney U testi, Kruskol Wallis testi, Post Hoc olarak da Bonferoni düzeltmesi yapılmış Man Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirilmiş ve  $p<0.05$  değeri anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Grup 1; 19'u bayan, 9'u erkek olmak üzere toplam 28 hastadan oluşmaktadır ve yaş ortalamaları  $35,8 \pm 8,6$ 'dır. Grup 2; 8'i bayan, 9'u erkek olmak üzere toplam 17 hastadan oluşmaktadır ve yaş ortalamaları  $40,3 \pm 9,9$ 'dur. Grup 3;18'i bayan 11'i erkek olmak üzere toplam 29 kişiden oluşmaktadır ve yaş ortalamaları  $36,4 \pm 5,9$ 'dur. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (  $p=0,167$ ).

Grup 1 hastalarının BH tanı ve takip süresi 1 ile 20 yıl arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi  $4,61 \pm 3,77$  yıldır. Grup 2 hastalarının BH tanı ve takip süresi 1 ile 16 yıl arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi  $6,59 \pm 4,21$  yıldır. Grup 1 ile Grup 2 arasında hastalık süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $4,61 \pm 3,77$ ;  $6,59 \pm 4,21$ ;  $p=0,097$ ). Grupların cinsiyet dağılımı, ortalama yaş ve hastalık sürelerine ait veriler Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 2:** Gruplara göre cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Grup 1		Grup2		Grup3	
	n	%	n	%	n	%
<b>Erkek</b>	9	32,1	9	52,9	11	37,9
<b>Kadın</b>	19	67,9	8	47,1	18	62,1
<b>Toplam</b>	28	100	17	100	29	100

**Tablo 3:** Grupların yaş ve hastalık süresine ait ortalamaları

	Grup 1		Grup2		Grup3	
	Ort.±S.S	Min-Max	Ort.±S.S	Min-Max	Ort.±S.S	Min-Max
<b>Yaş</b>	35,8 ± 8,6	22-58	40,3 ± 9,9	25-56	35,4 ± 5,9	21-42
<b>Hastalık süresi</b>	4,61 ± 3,77	1-13	6,59 ± 4,21	1-16	0	0

BH'lere çekilen konvansiyonel MR incelemesinde 3 hastada ponsda (Şekil 7), 1 hastada pons ve serebellar beyaz cevherde, 1 hastada pons ve mezensefalonda, 3 hastada mezensefalonda, 1 hastada serebral pedikülde, 1 hastada serebral pedikül ve serebellar hemisferde, 6 hastada periventriküler ve subkortikal beyaz cevherde ve 1 hastada da bazal gangliyonda T2A ve FLAIR sinyal artışı saptandı ve toplam 17 olgu NB olarak değerlendirildi. 3 olguda aktif tutulum lehine kontrastlanma saptandı. Lezyonlardan biri pons, biri mezensefalon, biri de periventriküler beyaz cevher yerleşimliydi (Tablo 4). Ayrıca ponsta lezyonu olan bir hastada sağ transvers sinüsde venöz tromboz tespit edildi.

**Tablo 4:** Hastalarda lezyonların dağılımı ve kontrastlanması

Lezyon Yeri	Hasta Sayısı	Kontrastlanma
<b>Beyin sapı</b>	10	
<b>Pons</b>	3	1
<b>Pons + serebellar beyaz cevher</b>	1	
<b>Pons + mezensefalon</b>	1	
<b>Mezensefalon</b>	3	1
<b>Serebral pedikül</b>	1	
<b>Serebral pedikül + serebellar hemisfer</b>	1	
<b>Bilateral-subkortikal beyaz cevher</b>	6	1
<b>Bazal ganglion</b>	1	



**Şekil 7:** Ponsda lezyonu olan nörobeyhçet hastasına ait T2A ve FLAIR görüntüleri.

Çalışmamızda BH'li hastalara yapılan MRA'da belirgin bir patolojiye rastlamadık.

Çalışmaya alınan tüm hastaların bilateral VA'ları DUS ile değerlendirildi. İncelenen olguların tümü dikkate alındığında, VA çapı sağda ortalama  $3,2 \pm 0,4$  mm, solda ortalama  $3,3 \pm 0,4$  mm bulundu. Arter çapı 44 olguda sol tarafta (%59,4), 22 olguda ise sağ tarafta (%29,7) daha geniş ölçüldü. 8 olguda sağ ve sol arter çapları eşit bulundu.

Grup 1 de arter çapı 16 olguda sol tarafta, 9 olguda sağ tarafta daha geniş olup 3 olguda her iki arter çapı eşitti. Grup 2 de arter çapı 10 olguda sol tarafta, 5 olguda sağ tarafta daha geniş olup 2 olguda her iki arter çapı eşitti. Kontrol grubunda arter çapı 18 olguda sol tarafta, 8 olguda sağ tarafta daha geniş olup 3 olguda her iki arter çapı eşitti. Gruplar arasında VA çap dominansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,345$ ).

US ile VA hipoplazisi tanımlanırken, farklı çap ve akım volümü değerleri VA hipoplazisi için eşik değer olarak kabul edilmektedir. Lovrencic-Huzjan ve ark. 2 mm, Schoning ve ark. 2,2 mm, Bartels ve ark. 2,8 mm, Touboul ve ark. ise 3 mm'nin altındaki damar çaplarını hipoplazik olarak değerlendirmişlerdir (73). Schoning ve ark.'ları 2,2 mm'lik çap değerini ve 30 mL/dk altındaki akım hacmi değerini eşik değer olarak kabul etmişler ve buna göre hipoplazi oranlarını %5 ve %3 olarak bildirmişlerdir.

VA hipoplazisi için sağlıklı populasyonda %2-9 aralığında bildirilmiştir (74). VA hipoplazisinin tanımlanmasında, arter çapının  $\leq 2,2$  mm ve/veya akım hacmi değerinin  $\leq 30$  mL/dk olarak kabul ettik ve bu kriterlere uyan 5 olguyu çalışma dışında bıraktık.

Çalışmaya dahil edilen kişilerin RDUS ile her iki VA'ya ait PSV, EDV, PSV/EDV, RI, PI, VF, MV akım parametreleri alındı. Saptanan parametrelerin gruplara göre ortalama  $\pm$  standart hata şeklinde dağılımı tablo 5'te gösterildi.

**Tablo 5:** VA'dan elde edilen akıma ait parametre ortalamaları ve p değerleri tablosu

	Grup1	Grup2	Grup3	P değeri
<b>Sağ VA</b>				
<b>Çap</b>	3,2 $\pm$ 0,4	3,2 $\pm$ 0,5	3,2 $\pm$ 0,4	0,983
<b>PSV</b>	51,52 $\pm$ 9,86 <sup>¥</sup>	48,61 $\pm$ 10,28 <sup>β</sup>	59,89 $\pm$ 10,83 <sup>β¥</sup>	0,001
<b>EDV</b>	19,21 $\pm$ 3,40 <sup>¥</sup>	16,65 $\pm$ 3,91 <sup>β</sup>	22,49 $\pm$ 4,87 <sup>β¥</sup>	<0,001
<b>PSV/EDV</b>	2,69 $\pm$ 0,31	2,94 $\pm$ 0,36	2,70 $\pm$ 0,36	0,046
<b>RI</b>	0,62 $\pm$ 0,04	0,65 $\pm$ 0,04	0,62 $\pm$ 0,05	0,052
<b>PI</b>	1,13 $\pm$ 0,26 <sup>α</sup>	1,36 $\pm$ 0,33 <sup>α</sup>	1,22 $\pm$ 0,04	0,052
<b>VF</b>	78,23 $\pm$ 33,34 <sup>¥</sup>	68,81 $\pm$ 31,43 <sup>β</sup>	102,37 $\pm$ 37,13 <sup>β¥</sup>	0,004
<b>MV</b>	29,25 $\pm$ 6,51	24,68 $\pm$ 7,98 <sup>β</sup>	31,39 $\pm$ 7,75 <sup>β</sup>	0,015
<b>Sol VA</b>				
<b>Çap</b>	3,2 $\pm$ 0,6	3,4 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,4	0,769
<b>PSV</b>	54,07 $\pm$ 11,76 <sup>¥</sup>	55,31 $\pm$ 9,38 <sup>β</sup>	62,16 $\pm$ 12,45 <sup>β¥</sup>	0,031
<b>EDV</b>	19,94 $\pm$ 4,32 <sup>¥</sup>	16,71 $\pm$ 3,72 <sup>β</sup>	22,82 $\pm$ 4,95 <sup>β¥</sup>	<0,001
<b>RI</b>	0,64 $\pm$ 0,05 <sup>α</sup>	0,70 $\pm$ 0,04 <sup>αβ</sup>	0,63 $\pm$ 0,04 <sup>β</sup>	<0,001
<b>VF</b>	92,52 $\pm$ 43,59	81,99 $\pm$ 22,52 <sup>β</sup>	112,64 $\pm$ 48,37 <sup>β</sup>	0,045
<b>MV</b>	29,77 $\pm$ 7,56	28,51 $\pm$ 8,21 <sup>β</sup>	33,39 $\pm$ 5,66 <sup>β</sup>	0,048
<b>Toplam VF</b>	170,76 $\pm$ 36,89 <sup>¥</sup>	150,80 $\pm$ 26,29 <sup>β</sup>	215,02 $\pm$ 34,91 <sup>β¥</sup>	<0,001
	Min-Mean- Max	Min-Mean- Max	Min-Mean- Max	
<b>Sol PSV/EDV</b>	2,2- 2,86 -4,3	2,6-3,44 – 5,2 <sup>x</sup>	2,1- 2,75- 4,8	<0,001
<b>Sol PI</b>	0,71-1,27 - 2,52	0,98-1,45 -2,11	0,78- 1,19-1,92	0,08

α: grup 1 ile grup 2 kıyaslandığında, β: grup 2 ile grup 3 kıyaslandığında, ¥: grup 1 ile grup 3 kıyaslandığında x: farklılık grup 2 kaynaklı, VA: Vertebral arter PSV: Pik sistolik hız, EDV: End diastolik hız, MV: Ortalama hız RI: Rezistif indeks, PI: Pulsatilité indeksi, VF: Kan akım hacmi



Gruplardan elde edilen akıma ait parametreler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

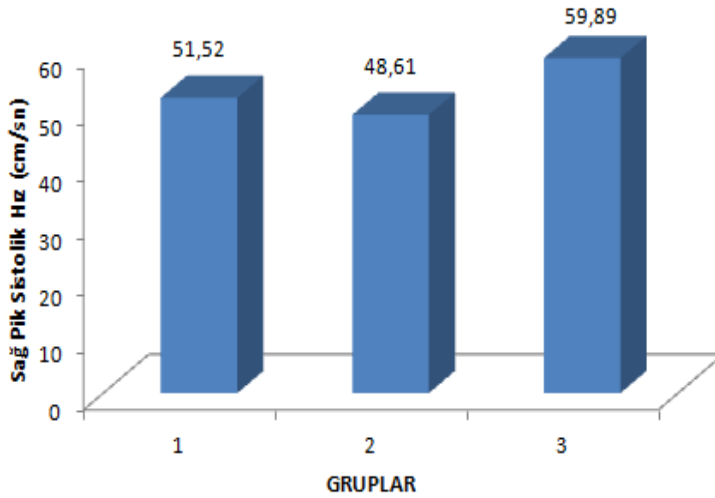
Grup 1 ile grup 2 karşılaştırıldığında, sol VA PSV/EDV ve sol RI grup 2 hastalarında yüksek saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı.

Grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında, sağ VA PSV, EDV, VF, MV; sol VA PSV, EDV, MV, VF; total VF, sağ ve sol grup 2 hastalarında düşük iken, sol VA RI, PSV/EDV yüksek olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı.

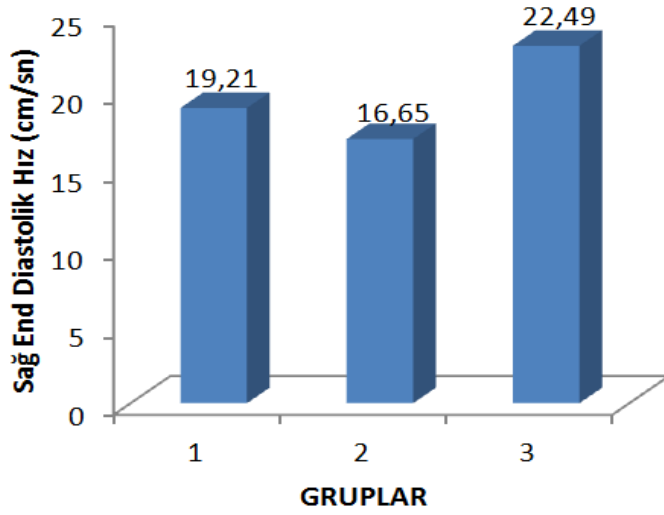
Grup 1 ile grup 3 karşılaştırıldığında, sağ VA PSV, EDV ve VF; sol VA PSV, EDV ve total VF grup 1 hastalarında düşük olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı.

Üç grup arasında sağ VA PSV/EDV, RI, PI sol VA MV açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

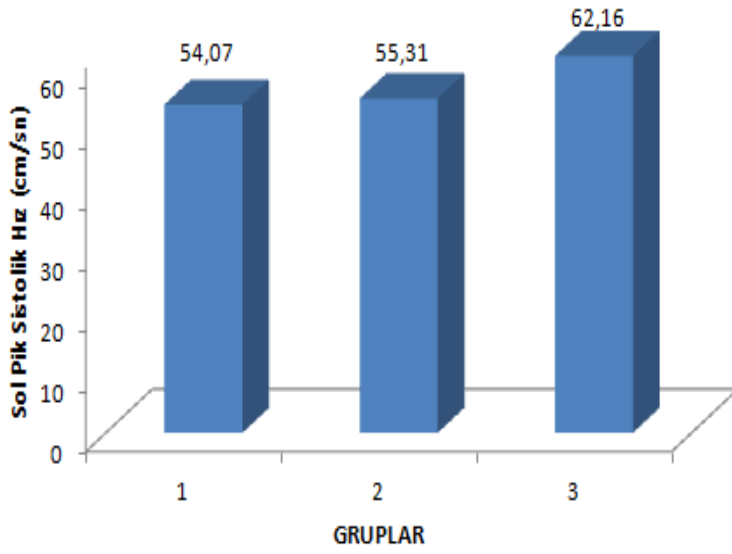
Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren değerlerin gruplar arası karşılaştırmaları aşağıdaki grafiklerde gösterilmiştir (Grafik 1-6).



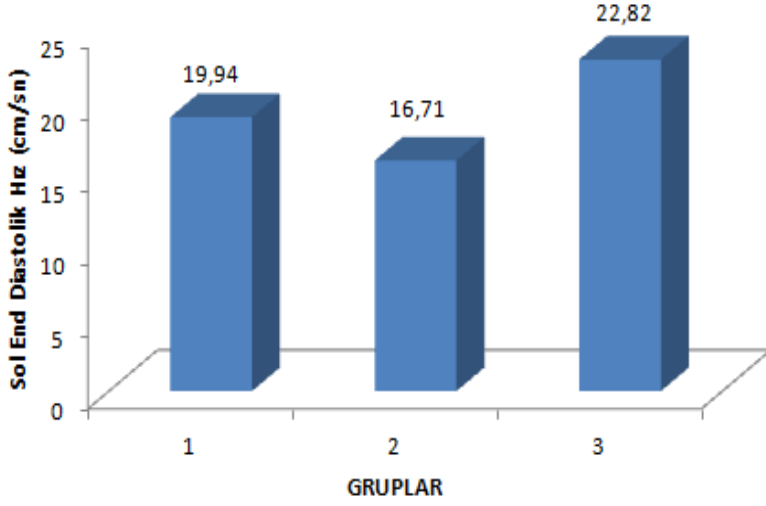
**Grafik 1:** Sağ Pik Sistolik Hız (PSV) değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması (p=0,001).



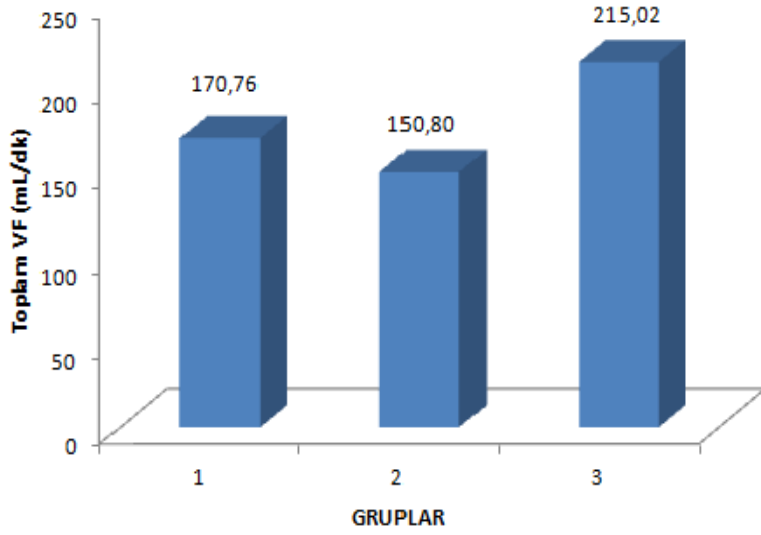
**Grafik 2:** Sağ End Diastolik Hız (EDV) değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması (p<0,001).



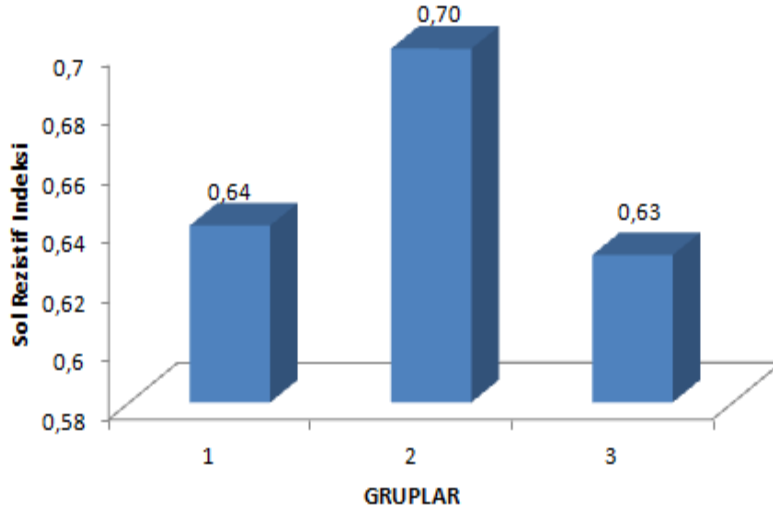
**Grafik 3:** Sol Pik Sistolik Hız (PSV) değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması (p=0,031).



**Grafik 4:** Sol End Diastolik Hız (EDV) değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması ( $p<0,001$ ).



**Grafik 5:** Vertebral arter toplam kan akım hacim (toplam VF) değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması ( $p<0,001$ ).



**Grafik 6:** Sol Rezistif İndeksi (RI) değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması ( $p < 0,001$ ).

## 5. TARTIŞMA

BH 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. Mukokütanöz tutulum ile birlikte nörolojik, ürogenital, vasküler, intestinal ve pulmoner belirtiler ve romatizmal şikayetlerle seyreden sistemik inflamatuvar bir vaskülitir (1). Etiyolojide genetik kombinasyonlar, infeksiyöz ajanlar, immun sistem bozuklukları ve inflamatuvar mediatörler, IŞP, oksidatif stres faktörleri, lipid peroksidasyon ürünleri ve çevresel faktörlerin yer aldığı düşünülmektedir (2-5). Hastalık prevalansı ipek yolu üzerindeki ülkelerde daha fazladır. Hastalığın genetik yatkınlığı ağırlıklı olarak Türkiye ve Japonya'da rapor edilmiştir (21).

BH'nin nörolojik tutulum sıklığı %5-30 arasındadır (6). BH'de nörolojik tutulum parankimal ve non parankimal tutulum şeklindedir. Parankimal tutulum en sık beyin sapı (özellikle pons), beyaz cevher, internal kapsül, bazal ganglionlar veya talamustadır. Sang Hoon Lee ve ark. (57) yaptıkları bir çalışmada 18 hastada beyin sapı, 9 hastada beyaz cevher, 9 hastada bazal ganglionlar, 7 hastada internal kapsül ve 6 hastada talamus tutulumu saptamışlardır. Yine Gerber ve ark. yaptıkları bir çalışmada, 30 hastada beyin sapında (46%), 18 hastada bazal gangliyonda (27%), 18 hastada periventriküler beyaz cevherde (27%) lezyon saptamışlardır (77). Benzer olarak bizim çalışmamızda 10 hastada pons-beyin sapı, 6 hastada periventriküler ve subkortikal beyaz cevherde ve 1 hastada da bazal gangliyonda T2A ve FLAIR sinyal artışı saptandı. 3 olguda aktif tutulum lehine kontrastlanma saptandı. Lezyonlardan biri pons, biri mezensefalon, biri de periventriküler beyaz cevher yerleşimliydi. Ayrıca ponsta lezyonu olan bir hastada sağ transvers sinüsde venöz tromboz tespit ettik.

NB olgularının yaklaşık %10'unda multipl skleroz (MS) benzeri klinik bir tablonun izlenebileceği bildirilmiştir (62). Bizim çalışmamızda da periventriküler yerleşimli sinyal artışı olan 2 hastada MS benzeri tutulum mevcuttu.

Non parankimal tutulum anevrizma ve tromboarterit, venöz tromboz ve tromboflebit şeklinde olmaktadır. Kidd ve ark. (55) bir çalışmada 46 hastada parankimal, 4 hastada non parankimal tutulum bildirmişlerdir. Yine benzer olarak Akman ve ark. (54) yaptıkları bir çalışmada 162 hastada parankimal, 38 hastada nonparankimal tutulum bildirmişlerdir. Çalışmamızda 17 NB hastasının sadece birinde pons lezyonu ile beraber sağ transvers sinüste tromboz saptandı.

BH'deki damar tutulumu etiyopatogenezinde vaskülit ön plandadır. Histopatolojik olarak endotelial hücre ödemi, fibrinoid nekroz, perivasküler lökosit infiltrasyonu izlenir (7). BH olgularında vasküler tutulum hem arterleri hem de venleri içermekte olup tüm boyutlardaki vasküler yapılar etkilenebilir. Tutulum arteriyel oklüzyondan anevrizmaya, yüzeysel trombozdan süperior vena kava oklüzyonuna kadar uzanan geniş bir yelpazede incelenmektedir. Venöz tutulum daha sık izlenirken, arteriyel tutulumda prognoz kötü seyirlidir. Sarıca ve ark. yaptığı çalışmada vasküler tutulum prevalansı %14,3 olarak tespit edilmiş ayrıca en sık vasküler tutulumun yeri olarak yüzeysel (%53,3) ve derin ven trombozları (%29,8) bildirilmiştir. Arteriyel tutulum ise %3,6 oranında saptanmıştır (78).

Arteriyel tutulum genellikle büyük damarları ilgilendirmekte olup anevrizma formasyonu, tıkaçıcı lezyonlara göre daha fazla görülmektedir. BH'de büyük arter lezyonlarının nedeninin media ve adventisyadaki inflamasyon olduğu düşünülmektedir (7). Saba ve ark. (8) yaptıkları çalışmada 534 BH'yi arteriyel tutulum açısından retrospektif olarak değerlendirmişler ve 8'inde pulmoner arter ve 13'ünde nonpulmoner arter olmak üzere toplam 21 hastada (%3,9) arteriyel lezyon tespit etmişlerdir. Saadoun ve ark. (79) yaptıkları çalışmada arteriyel tutulumu olan 101 BH'yi değerlendirmişler ve saptanan arteriyel lezyonların %47,3'ünü anevrizma, %36,5'ünü oklüzyon, %13,5'ini stenoz ve %2,7'sini aortit olarak raporlamışlardır. Olguların 25'inde aort, 23'ünde femoral arter, 21'inde pulmoner arter tutulumu saptanmıştır. Çalışmamızda hiçbir hastada arteriyel lezyon açısından MRA ve DUS'de belirgin bir bulgu saptamadık.

Bugüne kadar BH'lerde ana karotid arter (CCA), internal karotid arter (ICA), orbital arter (OA), santral retinal arter (SRA), temporal posterior siliar (TASA) ve nasal posterior siliar arter (NASA)(9) süperior (SMA) ve inferior mezenterik arter (IMA)

(10), ovariyen stromal arter (11) tutulumuna dair çalışmalar yapılmıştır. Bahar ve ark. bir olguda BH'de spontan VA diseksiyonunu göstermişlerdir (12). Itoh ve ark. ise BH olan bir olguda VA'nın disekan anevrizmasına bağlı medullar infarkt olgusu bildirmişlerdir (13). Diğer bir olguda ise BH olan bir hastada spontan VA psödoanevrizması geliştiği bildirilmiştir (14). Bildiğimiz kadarı ile literatürde BH'de VA tutulumu ile ilgili sadece birkaç olgu bildirimi varken bu konuda herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

VA ve dallarında çoğunlukla embolik olaylara, daha az sıklıkla da akım volüm değişikliklerine bağlı vertebobaziler yetmezlik gelişmektedir (80). VA'nın sık anatomik varyasyon göstermesi, birleşerek baziller arteri oluşturması, willis poligonu ve kollateral dolaşım varlığı VA stenotik hastalıklarında tanısal zorluk oluşturmaktadır (81). Vertebobaziler yetmezliğin semptomları nonspesifik ve subjektif olup en sık bulgu vertigodur (82). Normal VA akım hız dalga formu; düşük basınçlı intrakraniyal sistemi beslediği için sistolik bir tepe ve diyastol boyunca devam eden akım şeklindedir.

VA tutulumunun değerlendirilmesinde radyolojik olarak pek çok yöntem mevcuttur. DSA altın standart olarak görüntüleme yöntemi olma özelliğini korumaktadır. Ancak invaziv bir yöntem olmasının yanı sıra, maliyetinin ve tecrübeli kişilerce yapılmadığı takdirde komplikasyon oranının nispeten yüksek olması yeni görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur. DSA'ya alternatif diğer yöntemler DUS, BT anjiyografi, kontrastlı ve kontrastsız MRA'dır (83).

DUS iyonizan radyasyon içermemesi, kolay erişilebilirliği, hasta başında uygulanabilir olması, daha ucuz ve noninvaziv bir yöntem olması, hasta açısından komplikasyonlarının olmaması nedeniyle günümüzde oldukça yaygın kullanılan ve ilk başvuru olan yöntemdir. DUS, VA'ların ekstrakraniyal bölümünün hemodinamisinin değerlendirilmesinde noninvazif kolay uygulanabilen bir metoddur.

Kontrastlı MRA, VA değerlendirilmesinde BTA'ya yakın sensiviteye sahiptir. İyonizan radyasyon içermemesi ile de BTA'ya üstünlük sağlamaktadır (83). Biz de çalışmamızda VA'nın intrakranial segmentini ve daha zor görüntülenen proksimal segmentini değerlendirmek için VA'ya yönelik kontrastlı MRA tetkiki uyguladık. Çalışmamızda MRA'da VA'larda belirgin bir patoloji saptamadık.

Bu bilgilerden yola çıkarak yaptığımız çalışmada BH'de VA'nın subklinik tutulumuna bağlı olabilecek hemodinamik değişiklikleri saptayabilmek amacı ile hastaları DUS ile değerlendirdik. Akıma ait değişkenler olan PSV, EDV, MV ve

bunlardan türetilen PSV/EDV, RI ,PI gibi indeksleri her iki VA'da ölçtük.VA kan akım hızları yaş, sistemik hipertansiyon, diyabetes mellitus, kan viskozitesi değişiklikleri, sigara içiciliği, immunsupressif ilaç kullanımı gibi değişik faktörlerden etkilenir (84). Çalışmamızda bu ek faktörlere sahip hastalar çalışma dışı bırakıldığından VA akım parametrelerindeki değişikliklerin BH ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Sağlıklı bireylerde her iki VA'daki VF değerlerinin toplamının 200 mL/dk'nın altında olması durumunda vertebrobaziller yetmezlik eğilimi olacağı bildirilmiş (85) olmasına rağmen Seidel ve ark.(80) 200 mL/dk altındaki vertebral kan akımının normal sınırlar içinde olduğunu ve net VA kan akımının 100 mL/dk'nın altında olması düşük vertebral kan akımını göstereceğini bildirmiştir. Bizde çalışmamızda toplam VF değerleri açısından nörolojik tutulumu olmayan BH ve kontrol grubu karşılaştırıldığında nörolojik tutulumu olmayan BH'de, NB ve kontrol grubu karşılaştırıldığında NB'de toplam VF değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Benzer olarak Sığırcı ve ark. yaptıkları bir çalışmada BH'de IMA ve SMA VF değerinde hem semptomatik grup ile asemptomatik grup arasında hem de semptomatik grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmuşlar. Bunun da barsak duvarının inflamatuvar sürecine ikincil olarak geliştiğini öne sürmüşler (10). Biz de çalışmamızda NB ve nörolojik tutulumu olmayan BH'de saptanan toplam VF değerindeki anlamlı düşüşün BH'ye bağlı inflamatuvar vaskülit sürece bağlı olabileceğini düşündük. Ayrıca NB'de toplam VF değerleri nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber düşük saptandı. NB grubunun tamamında baş dönmesi varken BH'lerin birkaçında baş dönmesi olması da bu farklılığı açıklayabilir.

BH'lerde vasküler tutulumu belirlemek amacıyla önceki çalışmalarda OA'da kan akım hızlarının özellikle göz tutulumu varlığında belirgin azaldığı belirtilmiştir (86,87). Özdemir ve ark. göz tutulumu olan BH grubunda göz tutulumu olmayan gruba ve kontrol grubuna göre SRA ve arka siliyar arter kan akım hızlarında belirgin azalma bildirmişlerdir. Göz tutulumu olmayan grupta ise OA kan akım hızlarını kontrol grubuna göre aynı veya hafifçe düşük bulmuşlardır (87). Akçar ve ark. da yaptıkları çalışmada 76 BH'nin DUS ile TASA, NASA, SRA, CCA ve ICA'daPSV, EDV, MV'yi değerlendirmiş. Üveiti olan hasta grubunda ICA; PSV ve EDV değerleri ile SRA; PSV, EDV ve MV değerleri anlamlı olarak düşük saptanmış, aktif üveiti olan hastalarda NASA; PSV ve EDV değerlerini anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır (88). Biz de



çalışmamızda grup 1 ile grup 3'ü karşılaştırdığımızda sağ ve sol VA PSV, EDV değerlerini grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı düşük saptadık. Grup 2 ile grup 3'ü karşılaştırdığımızda sağ ve sol VA PSV ve EDV değerlerini grup 2'de istatistiksel olarak anlamlı düşük saptadık. Benzer olarak Tamaki ve ark. (89) yaptıkları bir çalışmada koroidal kan akımındaki azalmanın artmış vasküler direnç ve azalmış perfüzyon basıncına bağlı olduğunu belirtmişlerdi. Biz de kan akım hızında elde ettiğimiz bu değişiklikleri BH'ye bağlı VA tutulumu ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

RI sistemik kan basıncı değişikliklerine göre damarların genişleyebilme yeteneğini yansıtmaktadır. Metabolik durumu kötü hastalarda artmış RI, azalmış olan damar genişleyebilme yeteneğini göstermektedir. PI, RI gibi damar direncini yansıtan bir değişken olmasına rağmen, damardaki PSV değerine değil, MV'ye bağlı bir değişken olduğundan damarın ortalama direncini göstermektedir. MV'nin doku perfüzyonunu daha iyi gösterdiği bu nedenle hemodinaminin değerlendirilmesinde daha faydalı olduğu önceki çalışmalarda bildirilmiştir (90). MV'de artış genellikle vazokonstriksiyon veya darlık nedeni ile arteriyal lümen alanında daralma sonucu, daha az sıklıkla da arteriovenöz malformasyon veya kollateral dolaşım nedeni ile artan kan akımı sonucu da olabilir (91,92). Bizde çalışmamızda NB grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda sağ ve sol VA MV değerlerini NB hastalarında anlamlı olarak daha düşük saptadık.

Artan PI genellikle artmış serebral periferik aort yetmezliği ve bradikardi gibi kardiyak anormalliklere bağlı olabilir. Azalmış PI genellikle periferik direnç azalması nedeniyle veya yüksek dereceli stenoza bağlı normal kan akımı azalması sonucu olur (91-93). Yapılan bir çalışmada üveit olan BH grubunda özellikle PSV'nin OA, SRA ve ASA'da normal bireylere kıyasla azaldığını, PI ve RI değerlerinin belirgin farklılık göstermediğini bildirmişlerdir (94). Baydar ve ark. (95) OA'ya yönelik yaptıkları çalışmada SRA'daki RI değerlerinde nonretinopati grubuna göre azalma bulmuşlar ve bu azalmanın vasküler dirence karşı gelişen erken kompensasyonel cevap olduğunu düşünmüşlerdir. Bizde çalışmamızda buna benzer olarak grup 1 ile grup 2 ve grup 2 ile grup 3 arasında karşılaştırma yaptığımızda, sol VA RI ve PI değerlerini NB grubunda anlamlı olarak yüksek saptadık. Sağ VA RI ve PI değerlerinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptamadık. Sağ ve sol VA'daki farklılığın ise VA dominansının sol tarafta daha fazla olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Bu farklılığın nörolojik tutulumu ve hastalığın ilerlemesine ikincil vasküler direncin artışına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Baysal ve ark. yaptıkları çalışmalarda BH'de difüzyon ağırlıklı görüntüler (96) ve MR spektroskopi ile (97) beyin parankiminde yapısal değişiklik olmadan subklinik nörolojik tutulumun gösterilebileceğini bildirmişlerdir. Bizde çalışmamızda VA'dan elde edilen hemodinamik değişikliklerin ve VF değerlerinde saptadığımız farklılıkların VA'nın inflamatuvar vaskülit zemininde subklinik tutulumuna bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ

Behçet hastalarında VA'dan elde edilen hemodinamik değışikliklerin ve VF değerlerinde saptadığımız farklılıkların VA'nın inflamatuvar vaskülit zemininde subklinik tutulumuna bağı olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun da hastalığın prognozunun belirlenmesinde ve baş dönmesi gibi nörolojik semptomu olan Behçet hastalarında tedaviyi yönlendirmeye de katkı sağlayacağını düşünmekle birlikte, çalışmamızın daha geniş ve kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda Behçet hastalarında vaskülitik zeminde gelişebilecek olası vertebral arter tutulumunun doppler ultrasonografi ve magnetik rezonans anjiyografi ile değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Çalışmaya 45 behçet hastası (27 kadın, 18 erkek, yaş ortalamaları  $37,5 \pm 8,1$ ) ve 29 sağlıklı birey (18 kadın, 11 erkek, yaş ortalaması  $35,4 \pm 5,9$ ) alındı. Hastalar nörolojik tutulumu olmayan (grup 1) ve nörolojik tutulumu olan (grup 2) Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubu (grup 3) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Tüm hastalara vertebral arter renkli doppler ultrasonografi ve magnetik rezonans anjiyografi tetkikleri yapıldı. Doppler hemodinamik parametreleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Grup 1 ile grup 2 karşılaştırıldığında, sol vertebral arter pik sistolik hız (PSV) / end distolik hız (EDV) ve rezistif indeks sol (RI) grup 2 hastalarında yüksek saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında, sağ vertebral arter (VA) PSV, EDV, kan akım hacmi (VF), sol VA PSV, EDV, total VF, sağ ve sol ortalama hız (MV) grup 2 hastalarında düşük iken, sol VA RI, PSV/EDV yüksek olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Grup 1 ile grup 3 karşılaştırıldığında, sağ VA PSV ve EDV, VF, sol VA PSV, EDV, total VF grup 1 hastalarında düşük olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Üç grup arasında sağ VA PSV/EDV, RI, pulsatilite indeksi (PI) sol VA MV açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Behçet hastalarında vertebral arterde saptadığımız hemodinamik değişiklikler ve VF değerlerindeki farklılıkların, VA'nın inflamatuvar vaskülit zemininde gelişen

subklinik tutulumuna bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun da hastalığın prognozunun belirlenmesinde ve baş dönmesi gibi nörolojik semptomu olan Behçet hastalarında tedaviyi yönlendirmeye de katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

## 8. SUMMARY

**Aim:** In our study, it was aimed to evaluate vertebral artery involvement with doppler ultrasound and magnetic resonance angiography developed possibly on the vasculitic ground in patients with Behcet's disease.

**Method:** 45 Behçet patients (27 female, 18 male, mean age  $37.5 \pm 8.1$ ) and 29 healthy individuals (18 females, 11 males, mean age  $35.4 \pm 5.9$ ) were included in the study. Patients were divided into three groups; Behcet's patients without neurologic involvement (group 1) and Behcet's patients with neurological involvement (group 2) and healthy control group (group 3). Vertebral artery color doppler ultrasound and magnetic resonance angiography were performed to all patients. Doppler hemodynamic parameters were evaluated.

**Result:** When group 1 and group 2 compared, the left vertebral artery peak systolic velocity (PSV) / end diastolic velocity (EDV) and resistive index on the left (RI) were higher in group 2 patients and a statistically significant difference found between the two groups. When group 2 and 3 compared; while the right vertebral artery (VA) PSV, EDV, blood flow volume (VF), the left VA PSV, EDV, total VF, right and left mean velocity (MV) were lower in group 2 patients, the left VA RI, PSV/EDV were higher and a statistically significant difference demonstrated between the two groups. When group 1 and group 3 compared, right VA PSV and EDV, VF, left VA PSV, EDV, total VF was lower in group 1 patients and there was a statistically significant difference between the two groups. Among the three groups, there was a statistically significant difference in terms of the right VA PSV / EDV, RI, pulsatility index (PI) in the left VA MV.

**Conclusion:** We think that the hemodynamic changes on vertebral artery and the differences in levels of VF may have developed due to the subclinical involvement of VA on the ground of inflammatory vasculitis in Behcet's patients. We think these findings will help in determining the prognosis of this disease and in guiding therapy in patients with Behcet's and who have neurologic symptoms such as dizziness.

## 9. KAYNAKLAR

1. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI by McGraw-Hill. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6th Edition, New York, 2003; 1836-40.
2. Direskeneli H. Behçet's disease: Infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60:996-1002.
3. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet Disease. *Survey of ophthalmology* 2005;50:297-350.
4. Ghatte JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:1-18.
5. Boyvat A. Gazi Dermatoloji Günleri, Türkiye Klinikleri *J Dermatol* 2004;14(4):15-21.
6. Siva A, Altıntaş A, Saip S. Behçet's syndrome and the nervous system. *Current opinion in Neurology* 2004; 17:347-357.
7. 11. Koç Y, Güllü I, Akpolat T, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992;19:402-10.
8. Saba D, Saricaoglu H, Bayram AS, Erdoğan C, et al. Arterial lesions in Behcet's disease. *Vasa* 2003; 32:75-81.
9. Isik C, Yagci B, Yildirim C, Yaylali V, Tatlipinar S, Ozden S. Orbital color Doppler imaging in Behçet's disease with or without ocular involvement. *Int Ophthalmol*. Epub 2007 Mar 21. 2007 Feb;27(1):37-42.
10. Siğirci A, Senol M, Aydın E, Kutlu R, Alkan A, Altınok MT, Yoloğlu S, Baysal T, Saraç K Doppler waveforms and blood flow parameters of the superior and inferior mesenteric arteries in patients having Behçet disease with and without gastrointestinal symptoms: preliminary data. *J Ultrasound Med*. 2003 May;22(5):449-57.
11. Cil AP, Karabulut AA, Koçak M. Assessment of ovarian stromal artery Doppler characteristics and serum hormone levels in patients with Behçet disease. *Diagn Interv Radiol*. 2010 Dec;16(4):288-92.
12. Bahar S, Coban O, Gürvit IH, Akman-Demir G, Gökyiğit A. Spontaneous dissection of the extracranial vertebral artery with spinal subarachnoid haemorrhage in a patient with Behçet's disease. *Neuroradiology*. 1993;35(5):352-4.



13. Itoh K, Umehara F, Utatsu Y, Maruyama Y, Osame M. Rinsho Shinkeigaku. [Medullary infarction due to vertebral dissecting aneurysm in a patient with Behçet's disease].1996 Aug;36(8):986-9.
14. Gürer O, Yapici F, Enç Y, Cinar B, Ozler A. Ann Vasc Surg. Spontaneous pseudoaneurysm of the vertebral artery in Behçet's disease.2005 Mar;19(2):280-3.
15. Dilşen N. Behçet hastalığının tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi. Behçet Hastalığı sayısı 1997;2: 62-5.
16. Intenational Study Group For Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's Disease. Lancet 1990, 335 (1):1078-80.
17. James DG. Silk route disease. Postgrad Med J. 1986;62:151-3.
18. Krause I, Weinberg A. Behcet's disease. Curr Opin Rheumatol 2008,20:82-7.
19. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Goncalves O.et al. Behcet's disease- a contemporary review. J.of autoimmunity,2009(32):178-88.
20. Borlu M. Etiopathogenesis of Behçet's Disease. Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences) 2007;16(1):63-72.
21. 32. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. N Engl J Med 1999;341:1284-91.
22. Hughes EH, Collins RW, Kondeatis E, et al. Associations of major histocompatibility complex class I chain-related molecule polymorphisms with Behcet's disease in Caucasian patients. Tissue Antigens 2005;66:195-9.
23. Sallakci N, Bacanli A, Coskun M, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O. CTLA-4 gene 49A/G polymorphism in Turkish patients with Behcet's disease. Clin Exp Dermatol 2005;30:546-50.
24. Mammo L, Al-Dalaan A, Bahabri SS, Saour JN. Association of factor V Leiden with Behcet's disease. J Rheumatol 1997;24:2196-8.
25. Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Calgüneri M: Parvovirus B19 infection in Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol 1996;14:71-3.
26. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, et al. Immunology and functional genomics of Behcet's disease. Cell Mol Life Sci 2003;60:1903-22.
27. Oram O, Oram Y, Yücel E. Behçet's Disease: Etiology and pathogenesis. Journal of Turgut Özal Medical Center 1995;2:72-6.
28. Mumcu G., Ergun T., Inanc N., et al. Oral health is impaired in Behcet's disease and is associated with disease severity. Rheumatology (Oxford) 2004; 43:1028-33.

29. Mumcu G, Inanc N, Yavuz S, Direskeneli H. The role of infectious agents in the pathogenesis, clinical manifestations and treatment strategies in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*.2007; 25(4 Suppl45):S27-33
30. Direskeneli H, Eksioglu-Demiralp E, Yavuz S, et al. T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein derived peptides in Turkish patients with Behcet's disease. *J Rheumatol* 2000;27:708-13.
31. Lehner T, Lavery E, Smith R, van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behcet's syndrome. *Infect Immun* 1991;59:1434-41.
32. Mege JL, Dilsen N, Sanguedolce V, et al. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha, interleukin (IL) 6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behcet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. *J Rheumatol* 1993;20:1544-9.
33. Treudler R, Zoubolis CC, Buttner P, Detmar M, Orfanos CE. Enhanced interaction of patients' lymphocytes with human dermal microvascular endothelial cell cultures in active Adamantiades-Behcet disease. *Arch Dermatol* 1996;132 (11):1323-9.
34. Ribi C, Sztajzel R, Delavelle J, Chizzolini C. Efficacy of TNF {alpha} blockade in cyclophosphamide resistant neuro-Behcet disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1733-5.
35. Nakamura S, Sugita M, Matoba H, Tanaka S, Isoda F, Ohno S. Insufficient expression of Fas antigen on helper T cells in Behcet's disease. *Br J Ophthalmol* 1996;80:174-6.
36. K. Hisanaga, Neuro-Neutrophilic Disease: Neuro-Behcet Disease and Neuro- Sweet Disease *Intern. Med.* 2007;46(4) :153-4.
37. Kansu E, Sahin G, Sahin F, Sivri B, Sayek I, Batman F. Impaired prostacyclin synthesis by vessel walls in Behcet's disease. *Lancet* 1986;2:1154.
38. Mason, R.M. and C.G. Barnes, Behcet's syndrome with arthritis. *Ann Rheum Dis* 1969; 28(2): 95-103.
39. Main, D.M. and M.A. Chamberlain, Clinical differentiation of oral ulceration in Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1992; 31(11): 767-70.
40. Arca E, Behcet hastalığı, *T Klin Tıp Bilimleri*, 2003 23: 261-8.
41. Aktan S, \_lknur T, Behcet Hastalığı Mukokutan Bulguları, *T. Klinikleri J int MedSci*, 2007 3(9): 15-20.

42. Saylan T, Mat CM, Fresko I, Melikoğlu M. Behçet's Disease in the Middle East. *Clin Dermatol* 1999;17: 209-223.
43. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2004;18(3):291-311.
44. Kontogiannis V, Powel RJ. Behcet's disease. *Postgrad Med J* 2000; 76: 629-637.
45. Lee YJ, Kang SW, Yang JI, Choi YM, Sheen D, Lee EB, Choi SV, Song YW. Coagulation parameters and plasma total homocysteine levels in Behcet's disease. *Throm Res* 2002; 106:19-24.
46. Nobuyoshi, K., et al., Ocular features of Behçet's disease: an international collaborative study. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1579-82.
47. Yazıcı H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome:disease manifestations, management and advances in treatment. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2007;3:148-55.
48. Borhani Haghghi A. Pourmand R, Nikseresht A.R, Neuro-Behçet's disease-review. *The Neurologist* 2005;11: 80-9.
49. Yurdakul, S., et al., Gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(3): 208-10.
50. Lakhanpol 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* 1985:790-5.
51. Lewis PP. Behçet's disease and carditis. *Br Med J* 1964;1:1026-7.
52. Candan I, Erol C, Sonel A, Akaly'n H. Behçet's disease: Cardiac and pulmonary involvement. *Eur Heart J* 1986;7:999-1002.
53. Wechsler B, Dell'Isola B, Vidailheit M, et al. MRI in 31 patients with Behçet's disease and neurological involvement: prospective study with clinical correlation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:793-8.
54. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B, the Neuro-Behçet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain.* 1999;122:2171-81.
55. Kidd D, Steuer A, Denman AM, et al. Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain.* 1999;122:2183-94.
56. Nishimura M, Satoh K, Suga M, et al. Cerebral angio- and neuro- Behçet's syndrome: neuroradiological and pathological study of one case. *J Neurol Sci.* 1991;106:19-24.

57. Lee SH, Yoon PH, Park SJ, Kim DI. MRI Findings in Neuro-Behçet's Disease. *Clinical Radiology* 2001; 56:485-94.
58. Weschler B, Dell'Isola B, Vidailhet M, Dormont D, Piette JC, Bletry O, et al. MRI in 31 patients with Behçet's disease and neurological involvement: Prospective study with clinical correlation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:783-9.
59. Siva A, Kantarcı OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, et al. Behçet's disease: Diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol* 2001;248:95-103.
60. Aksoyek S, Aytemir K, Ozer N, et al. Assessment of autonomic nervous system function in patients with Behçet's disease by spectral analysis of heart rate variability. *J Auton Nerv Syst.* 1999;77:190-4.
61. Walker LJE, Swallow MW, Mirakhor M. Behçet's disease presenting with mononeuritis multiplex. *Ulster Med J.* 1990;59:206-10.
62. Gülşen Akman-Demir, Nilüfer Yeşilot, Piraye Serdaroğlu. Behçet Sendromunda nörolojik tutulum: klinik özellikler, tanı ve tedaviye yaklaşım. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)* 2006; 23: 3-7.
63. Lau KY, Au Yeung M, Tsoi TH, Roebuck DJ, Tan LTH. Acute dural sinus thrombosis: Computed tomography and magnetic resonance imaging features. *J HK Coll Radiol* 2002;5:29-34.
64. Ugurlu S, Melikolu M, Taslılar K, A.alar E, Seyahi E, Yazici H: Behçet hastalığında büyük damar tutulumu: retrospektif çalışma. 9. Ulusal Romatoloji Kongresi, pp; 2008.
65. Kırımlı Ö, Pabuçcu T, Muitsistem Tutulumlarıyla BehçetHastalığı;Kardiyovasküler Behçet, *Türkiye Klinikleri J int Med Sci*,2007 3(9): 36-9.
66. Huber P: Cerebral Arteries. Krayenbühl H, Yaşargil MG (Editors). *Cerebral Angiography. İkinci baskı* , New York: Thieme Medical Publishers, 1982: 36-152.
67. Buckenham TM, Wright A. Ultrasound of the extracranial vertebral artery. *Br J Radiol* 2004; 77:15-20.
68. Zannetti PP, Rosa G, Cavanenghi D, Sorisio Y, Amerio GM, Stillo R, Zappa A, Muneinelli M, Franco M, Cardellino S. Division of general and thoracovascular surgery. *J Cardiovasc Surg*; 38: 21-6, 1997.
69. Tuncel E, *Klinik Radyoloji*, Bursa: Nobel&Günes Tıp Kitabevi, 173-83, 2008.
70. Oyar O: *Ultrasonografi Fiziği: Tıbbi Görüntüleme Fiziği*. Editör Oyar O, Gülsoy UK. Birinci baskı , SDÜ Tıp Fakültesi, Isparta 2003: 167-230.

71. Kaya t., Temel Radyoloji Tekniği, 3.baskı, Nobel&Günes Tıp Kitabevi, 425-7, 1997
72. Balas P. et al: The value of the ultrasonic flowmeter in the diagnosis of arterial diseases. international College of angiology Rome 22-27, July 1969.
73. Arıncı K (.ev.Ed) Sobotta, İnsan Anatomisi Atlası. Beta basımevi; Istanbul
74. Schning M, Walter J, Scheel P. Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults. Stroke 25: 17-22, 1994.
75. Tuncel E, Klinik Radyoloji, Bursa: Nobel&Günes Tıp Kitabevi, 133-41,2008.
76. Erdem İ., Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları, Türk Manyetik Rezonans Derneđi, 221-33, 2008.
77. Gerber S, Biondi A, Dormont D, Wechsler B, Marsault C. Long-term MR follow-up of cerebral lesions in neuro-Behçet's disease.Neuroradiology. 1996 Nov;38(8):761-8.
78. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayaballı M, Yazganoglu KD, Disci R, Erzenđin D, Azizlerli G. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases.Int J Dermatol. 2006 Aug;45(8):919-21.
79. Saadoun D, Asli B, Wechsler B, Houman H, Geri G, Desseaux K, Piette JC, Huong DL, Amoura Z, Salem TB, Cluzel P, Koskas F, Resche-Rigon M, Cacoub P. Medicine (Baltimore). Long-Term Outcome of Arterial Lesions in Behçet Disease: A Series of 101 Patients.2012 Jan;91(1):18-24.
80. Seidel E, Eicke BM, Tettenborn B, Krummenauer F. Reference values for vertebral artery flow volume by duplex sonography in young and elderly adults. Stroke 1999; 30: 2692-6.
81. Grant EG, Wong W, Tessler F, Perella R. Cerebrovascular ultrasound imaging. Radiol Clin North Am 1988; 26(5): 1111-30.
82. Yamasoba T,Kkikuchi S, Higo R. Deafness associated with vertebrobasilar insufficiency. J Neurol Sci. 2001;187:69-75.
83. S Khan, G C Cloud, S Kerry, H S Markus, Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:1218-25.
84. Yazıcı B, Erdoğmuş B, Tugay A.Cerebral blood flow measurements of the extracranial carotid and vertebral arteries with Doppler ultrasonography in healthy adults.Diagn Interv Radiol. 2005 Dec;11(4):195-8.
85. Bendick PJ, Glover JL. Vertebrobasilar insufficiency: evaluation by quantitative duplex flow measurements. A preliminary report. J Vasc Surg 1987; 5:594-600.

86. Soylu M, İşigüzel I, Demircan N, ve ark.: Behçet hastalığının oküler tutulumunda görülen hemodinamik değişiklikler In: Kural G, Duman S, eds. XXX. Ulusal Oftalmoloji Kongre Bülteni. 1996; 130-3.
87. Özdemir H, Atilla H, Atilla S, et al.: Diagnosis of ocular involvement in Behçet's disease: Value of spectral and color Doppler sonography. *Am J Roentgenol.* 1995;164:1223-7.
88. Akçar N, Göktekin F, Ozer A, Korkmaz C. Doppler sonography of ocular and carotid arteries in Behçet patients. *J Clin Ultrasound.* 2010 Nov-Dec;38(9):486-92.
89. Tamaki Y, Nagahara M, Yamashita H, Kikuchi M. Blood velocity in the ophthalmic artery determined by color Doppler imaging in normal subjects and diabetics. *Jpn J Ophthalmol* 1993; 37: 385-92.
90. Mendivil A, Cuartero V, Mendivil MP. Ocular blood flow velocities in patients with proliferative diabetic retinopathy and healthy volunteers: a prospective study. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 413-6.
91. Ringelstein EB. A practical guide to transcranial Doppler sonography. In: Weinbenger J, ed. *Non-invasive imaging of cerebrovascular disease.* New York, NY: Liss, 1989; 75-121.
92. Spencer MP, Whisber D. Transorbital Doppler diagnosis of intracranial artery stenosis. *Stroke* 1986; 17:916-921.
93. Nelson TR, Pretonious DH. The Doppler signal: where does it come from and what does it mean? *AJR* 1988; 15 1:439-447.
94. Celebi S, Akfırat M, Celebi H, et al.: Color Doppler ultrasonography in ocular Behçet's disease. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78:30-3.
95. Baydar S, Adapınar B, Kebapcı N, Bal C, Topbas S. Colour Doppler ultrasound evaluation of orbital vessels in diabetic retinopathy. *Australas Radiol* 2007; 51: 230-5.
96. Baysal T, Dogan M, Karlidag R, Ozisik HI, Baysal O, Bulut T, Sarac K. Diffusion-weighted imaging in chronic Behçet patients with and without neurological findings. *Neuroradiology.* 2005 Jun;47(6):431-7.
97. Baysal T, Ozisik HI, Karlidag R, Sarac K, Baysal O, Dusak A, Hazneci E, Ozcan C. Proton MRS in Behçet's disease with and without neurological findings. *Neuroradiology.* 2003 Dec;45(12):860-4.