

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ A.D.**

**BEHÇET HASTALIĞINDA SKROTAL DOPPLER
ULTRASONOGRAFİ**

Dr. Ünal AKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

2010-KIRIKKALE

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ A.D.**

**BEHÇET HASTALIĞINDA SKROTAL DOPPLER
ULTRASONOGRAFİ**

Dr. Ünal AKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Çağrı ŞENYÜCEL

2010-KIRIKKALE

Uzmanlık öğrencisinin adı: *Dr. Ünal AKTAŞ*

Çalışmanın Başlığı: Behçet Hastalığında Skrotal Doppler Ultrasonografi

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde “Radyoloji Uzmanlık Eğitimi” çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıda belirtilen jüri üyeleri tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: .. / 10 / 2010

İmza

Ünvanı, Adı ve Soyadı

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Çağrı ŞENYÜCEL

İmza

Ünvanı, Adı ve Soyadı

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Üye

Yrd. Doç. Dr. Sevdâ YILMAZ

İmza

Ünvanı, Adı ve Soyadı

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Üye

Yrd. Doç. Dr. R. Barış CÖMERT

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iv
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER.....	vi
TABLOLAR.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Behçet Hastalığı	3
2.2. Behçet Hastalığı ve Vasküler Tutulum.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Etik Kurul Onayı	20
3.2. Çalışma Grubunun Seçimi.....	20
3.3. Kullanılan US Yöntemleri	20
3.4. İstatistiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	34
7. KAYNAKLAR.....	35

ÖNSÖZ

*Bugünlere gelmemde desteđini esirgemeyen babama,
Sevgisini –şefkatini esirgemeyen anneme,
Maddi-manevi limanlarım abime ve kardeşlerime,
Ayrıca, stresli uzmanlık eğitimimde yanıbaşımda olan güzel eşim ve canım oğlum
S.DOĐUKAN'a binlerce teşekkürler...
Tezimin hazırlanışında bana yol gösteren, desteği ve büyük emeği olan hocam Çağrı
ŞENYÜCEL 'e,
Uzmanlık eğitimimde bilgilerini esirgemeyen bölüm hocalarıma,
Neşeleri ve arkadaşlıkları ile gönlümdeki asistan arkadaşlarıma,
4 senelik Kırıkkale maceramda bana katlanan, tezimin basımını gerçekleştiren
dostum Hakan AKKOÇ'a teşekkürler...*

Dr. Ünal AKTAŞ

Eylül 2010

KISALTMALAR

APC	:	Antijen Sunan Hücreler
BH	:	Behçet Hastalığı
BOS	:	Beyin Omurilik Sıvısı
DOO	:	DeneySEL Otoimmün Orşitte
EDV	:	Diyastol Sonu Hacmi
eNOS	:	Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz
HLA	:	Genetik ve Human Lökosit Antijen
HSP65	:	Isı Şok Proteini 65
ICAM-1	:	İntrasellüler Adezyon Molekülü-1
IFN- γ	:	İnterferon γ
IL	:	İnterlökin
MHC	:	Majör Histokompatibiliti Kompleks
MRI	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PI	:	Pulsatilite İndeksi
Rİ	:	Rezistif İndeksi
SSS	:	Santral Sinir Sistemi
TNF- α	:	Tümör Nekrozis Faktör- α

ŞEKİLLER

- Şekil 4.1** Behçet Hastalığı ve kontrol grubundaki bireylerin testis (sağ ve sol birlikte) hacim (cm³) ortalamaları
- Şekil 4.2.** Çalışmaya katılan bireylerin sağ ve sol testis hacim (cm³) ortalamalarının nokta grafiği.
- Şekil 4.3.** Behçet Hastalığı ve kontrol grubundaki bireylerin testis (sağ veya sol) hacim (cm³) ortalamalarının nokta grafiği.
- Şekil 4.4.** Behçet Hastalığı ve kontrol grubundaki bireylerin testiküler arter “rezistif indeks” (sağ ve sol birlikte) ortalamalarının nokta grafiği.
- Şekil 4.5.** Çalışmaya katılan bireylerin testiküler arter “rezistif indeks” ortalamalarının nokta grafiği.
- Şekil 4.6.** Behçet Hastalığı ve kontrol grubundaki bireylerin testiküler arter “rezistif indeks” (sağ veya sol) ortalamalarının nokta grafiği.

TABLÖLAR

- Tablo 4.1** Behçet Hastalığı ve kontrol grubundaki bireylerin testis (sağ ve sol birlikte) hacim (cm³) ortalamaları
- Tablo 4.2.** Çalışmaya katılan bireylerin sağ ve sol testis hacim (cm³) ortalamaları.
- Tablo 4.3.** Behçet Hastalığı ve kontrol grubundaki bireylerin testis (sağ veya sol) hacim (cm³) ortalamaları.
- Tablo 4.4.** Behçet Hastalığı ve kontrol grubundaki bireylerin testiküler arter “rezistif indeks” (sağ ve sol birlikte) ortalamaları
- Tablo 4.5.** Çalışmaya katılan bireylerin testiküler arter “rezistif indeks” ortalamaları.
- Tablo 4.6.** Behçet Hastalığı ve kontrol grubundaki bireylerin testiküler arter “rezistif indeks” (sağ veya sol) ortalamaları.
- Tablo 4.7.** Behçet Hastalığı grubunun yaş, hastalık yaşı ve RDUS parametrelerinin birbirleri ile ilişkileri.
- Tablo 4.8.** Kontrol grubunun yaş ve RDUS parametrelerinin birbirleri ile ilişkileri.

ÖZET

Aktaş Ü. Behçet Hastalığında Skrotal Doppler Ultrasonografi , Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2010.

Behçet hastalığı vaskülit ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. İlk olarak Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında tariflenmiştir. Tekrarlayan oral-genital ülserler ve üveit triadı ile meydana çıkar. İlk tariflenişinden bu yana cilt, santral sinir sistemi, gastrointestinal ve pulmoner tutulum gibi farklı organ tutulumları bildirilmiştir.

Bu çalışmada; Behçet hastalarında testiküler Doppler parametrelerini ve testis volümlerini değerlendirmeyi, kontrol grubu ile karşılaştırmayı ve testislerde Behçet hastalığına sekonder ortaya çıkması olası değişiklikleri ortaya koymayı amaçladık.

Yaşları 25-62 arasında değişen 20 Behçet hastasına ve yaşları 25-60 arasında değişen, geçirilmiş veya mevcut skrotal patolojisi bulunmayan 20 sağlıklı gönüllüye testiküler Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS) yapıldı. İşlem sırasında her bir testis için testis volümü ve rezistif indeks (RI) ölçüldü ve bulgular kaydedildi. Testis hacmi ve testiküler arter “rezistif indeksi”nin, grup (Behçet Hastalığı/Kontrol) ve testis taraf (sağ/sol) arasındaki karşılaştırmaları *çok değişkenli varyans analizi*” (MANOVA) ile yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler *“Pearson Korelasyon Analizi”* ile her grup için ayrı ayrı incelendi.

Behçet hastalarının RI değerleri kontrollerin değerlerinden anlamlı düzeyde yüksekti (F (1)=5.410, p=0.023, $\eta^2=0.066$). Testis volümleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (F (1)=0.121, p=0.729, $\eta^2=0.002$). Behçet grubunda hastalık süresiyle sağ testis volümü arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p=0.009, r=0.568). Sol testisle hastalık süresi arasında anlamlılığa eğilimli düzeyde pozitif korelasyon gösteriyordu (p=0.052, r=0.440).

Behçet hastalığının testiküler arteri etkilediği, dirençte artmaya neden olduğu sonucuna vardık. Testis volümleri açısından gruplar arasında fark olmamasına karşın, Behçet hastalarında hastalık süresi arttıkça testis volümleri arasındaki ilişki dikkat çekicidir.

Anahtar Sözcükler: Behçet Hastalığı; testis; Doppler ultrasonografi

ABSTRACT

Aktaş Ü. Scrotal Doppler Ultrasonography in Behcet's Disease. Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Radiology. Thesis of Speciality, Kirikkale, 2010.

Behcet's disease (BD) is a multisystem disorder characterized by vasculitis. It was first described by Hulusi Behçet in 1937 and consists of a triad of recurrent ulcers of the oral and genital mucosa with relapsing uveitis. Since its first description, involvement of other organs has been described. Skin, central nervous system, gastrointestinal and pulmonary involvement are among those reported.

In this study, we aimed at evaluating hemodynamic parameters of testicular artery and testicular volume of subjects with Behcet's Disease, comparing these data with those of controls and indicating probable changes in the testicles secondary to Behcet's Disease.

Testicular Color Doppler Ultrasonography (CDUS) was performed in 20 Behcet's patients between the ages of 25 and 62 years and 20 healthy volunteers without history or presence of scrotal pathology between the ages of 25 and 60 years. During the CDUS examination, testicular volumes and resistive indices of the testicular arteries were measured and recorded. Comparisons of continuous variables such as testicular volumes and resistive indices of testicular arteries between groups (Behcet's Disease/Control) and side of the testicles (right/left) were performed by "*multivariate analysis of variance*" (MANOVA). Correlation between the variables were analyzed separately for each group by using "*Pearson's correlation*".

Resistivity Index values in the patients were significantly higher than those in the healthy subjects ($F(1)=5.410$, $p=0.023$, $\eta^2=0.066$). There was no significant difference between the groups for the testicular volume ($F(1)=0.121$, $p=0.729$, $\eta^2=0.002$). In Behcet group, a significant positive correlation was determined between the volume of right testicle and the disease duration ($p=0.009$, $r=0.568$). The correlation between the volume of left testicle and the disease duration showed a positive value, with tendency to significance ($p=0.052$, $r=0.440$).

We concluded that Behcet's Disease has impacts on testicular artery and these effects cause increasing in RI of the artery. Although there was no significant

differences between the groups for testicular volume, it was notable that the testicular volume of Behcet patients was correlated with disease duration.

Key Words: Behcet's disease; testis; Doppler ultrasonography.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Behçet Hastalığı (BH), enfeksiyöz veya çevresel ajanların genetik olarak yatkın bireylerde otoimmün süreçleri tetiklemesi ile başladığı ileri sürülen [1, 2] çeşitli klinik görünümde karşımıza çıkan otoimmün vasküitle karakterize bir sendromdur [3]. Bu sendrom genç erişkin erkeklerde daha sıktır [4]. Arterler venlerden daha az sıklıkta etkilenmektedir [5, 6]. Ancak, BH'deki vaskülit her boyuttaki arter ve venleri etkileyebilmektedir [7]. Bu nedenle, testiküler arterler de BH'de etkilenmesi olası damarlardandır.

Literatürde, BH olgularında testiküler arterin hemodinamisini değerlendiren çalışma olmamasına karşın, göz ile ilişkili arterler üzerine yapılan çok sayıda çalışma vardır. BH'de retrobulber arterlerin rezistif indeks (Rİ) ve diğer hemodinamik parametrelerinde kötüleşme olduğu bulunmuştur [8]. Diğer bir çalışmada, BH'deki oküler tutulumun posterior silier arterde Rİ artışına neden olduğu gösterilmiştir [9].

Rİ'deki artışın altında yatan mekanizmalar açık değildir. BH'de endotel hücre aktivasyonuna eşlik eden vaskülitin varlığına dair histolojik kanıtlar bulunmuştur [10]. Endotel işlev bozukluğu ile aterogenez süreci arasındaki ilişki, endotel işlev bozukluğu ile karotid intima medya kalınlığı arasındaki belirgin ilişkinin gösterilmesi ile desteklenmiştir [11]. BH'de de karotid arter intima media kalınlığının arttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi [12], karotid arter intima media kalınlığının sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını bildiren çalışmalar da vardır [13, 14]. Rİ artışı söz edilen aterosklerotik değişime bağlı olarak ortaya çıkıyor olabilir.

BH'de de saptanan Anti-Heat Shock Protein (HSP)60 antikorunun [15] neden olduğu endotel hücre aktivasyonu ve kompleman bağımlı endotel hücre lizisinin [16] aterosklerozis sürecini tetiklemesi ve sürdürmesi [17, 18], BH'de ateroskleroza yatkınlığın altında yatan mekanizmalardan biri olabilir. Ayrıca, TNF- α (Tümör Nekrozis Faktör- α) ve IFN- γ (İnterferon- γ) gibi ateroskleroz oluşumunda rol alan çeşitli sitokinlerin serum düzeyleri de BH'de artmıştır [19, 20]. BH'de aterosklerozla ilişkili çalışmaların bulguları genel olarak BH'de ateroskleroza yatkınlığın varlığını destekler niteliktedir. Bu nedenle testiküler arterinde aterosklerozdan etkilenebileceği ileri sürülebilir.

Çalışmanın amacı, Behçet Hastalığı olgularında, testiküler arterlerin rezistans indeksinin ve testis hacminin araştırılması, sağlıklı kontrollerin bu parametreleri ile karşılaştırılması olarak değerlendirilmesidir.

Bu çalışmada, BH olgularının testiküler arter rezistans indekslerinin kontrollerden daha yüksek olacağı hipotez edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi

Behçet Hastalığı (BH) oral aftöz ülserler, genital ülserler, deri lezyonları, oküler lezyonlar ve diğer manifestasyonlarla (vasküler, gastrointestinal, nörolojik) karakterize, etyolojisi bilinmeyen, sistemik inflamatuvar bir vaskülitir. Hastalığın başlangıcında çeşitli organ katılımları gözlenebilir. Belirgin morbidite ve mortaliteye sahiptir. Türkiye, hastalığın prevalans hızının en yüksek olduğu ülkedir. Maliyet analizlerinde, bu hastalığın hem direkt hem de indirekt maliyetlerinin oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. “Eski İpek Yolu Hastalığı” olarak da bilinen BH’nin ilk tanımı milattan önce (MÖ) 5.yy da Hipokrat tarafından “Third book of endemic diseases” (Endemik Hastalıklarının Üçüncü Kitabı) de yapılmıştır [21].

BH’ye benzer belirti ve bulguların kümelendiği hastaların 18.yy dan günümüze kadar çeşitli araştırmacılar tarafından bildirildiği gözlenmektedir [22].

Bir Türk Dermatologu olan Hulusi Behçet, 1937 yılında 3 majör bulgu (tekrarlayan oral aftlar, genital ülserasyonlar ve tekrarlayan hipopiyon üveit) tanımlamış ve bu 3 majör bulguyu bir klinik antite olarak gruplamıştır. Sonuçlarını 1937 ve 1938 yıllarında sırasıyla bir Alman [23] ve bir Fransız [24] dergisinde yayınlamıştır. Daha sonra 1939 ve 1940 yıllarında bu üç bulgu “üçlü belirti kompleksi” olarak adlandırılmıştır [25, 26].

Bu tanımlamalardan sonra, dünyanın farklı bölgelerinden yayınlar yapılmıştır. Danimarkalı bir doktor olan Jensen, 1941 yılında yayınladığı iki yazısından birincisinde “Behçet” sözcüğünü ilk kez kullanmıştır (“Sur les ulcerations aphteuses de la muqueuse de la bouche et de la peau genitale combines avec les symptoms oculaires (“Syndrome Behçet” and “Ulcerous haemorrhagic colitis associated with Behçet’s syndrome”). Daha sonra birçok yazar “Behçet Sendromu” veya “Behçet Hastalığı” eponimlerini sık olarak kullanmışlardır. 1947 yılında İsviçre’nin Cenevre kentinde yapılan Uluslararası Tıp Kongresinde, Zürih Tıp Fakültesi profesörü Mischner’in önerisi ile bu hastalık “Morbus Behçet” olarak adlandırılmıştır [27, 28].

Bu hastalık, zaman zaman Adamantiades-Behçet Hastalığı olarak anılmakla birlikte, Uluslararası Behçet Birliği ve Topluluğu tarafından “Behçet Hastalığı” adının kullanılması önerilmektedir [22].

2.1.2. Epidemiyoloji

BH, 30° ve 45° kuzey enlemleri arasındaki Asya ve Avrasya topluluklarında sık olarak görülmektedir. Bu bölge Akdeniz’den Ortadoğu’ya ve Uzakdoğu’ya uzanan antik ticaret yolu olarak bilinen eski İpek Yolu ile uyumludur . Eski İpek Yolu’nda tahmin edilen prevalansı 1/1000 and 1/10.000 arasındadır. En yüksek prevalans Türkiye’dedir (80-420/100000). Bu prevalans coğrafi bölgelere bağlıdır. Örneğin, Japonya’da 7-8.5/10000 dır. Asya’da bildirilen prevalansı 13.5-20/100000 dir. Batı ülkelerinde ise, 0.12-0.64/100000 aralığındadır (Kuzey Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri) [22].

Endemik bölgelerden, hastalığın prevalansının düşük olduğu bölgelere göç eden bireylerde ve sonraki kuşaklarda hastalığın gelişme riskinin orta düzeyde olduğu bildirilmiştir (örneğin Almanya’da yaşayan Türkler ve Hawaii ve California’da yaşayan Japonlar) [29, 30].

BH, erkeklerde hafifçe daha sık ve daha kötü bir klinik gidişe sahiptir (erkeklerde göz katılım riski daha yüksek, görme kaybı, kardiyovasküler ve nörolojik katılım riski daha yüksek, hastalığın başlangıç yaşı daha erken ve klinik özelliklerin ilerleyişi daha kötüdür). Bu hastalık, genellikle yaşamın 3. ve 4. dekatları arasında başlar. Nadiren ergenlikten önce veya 50 yaşından sonra da görülebilir [22]. Erken başlangıç yaşına sahip bireylerde hastalık genellikle daha şiddetli seyredir. Ancak, yakın zamanda yapılan çalışmalar (Kore ve Türkiye’den yapılan bir çalışma) bu bulguları desteklememektedir [22].

Hastaların %1–18’nde ailesel kümelenme izlenmektedir (özellikle Türkiye, İsrail ve Kore orijinli ailelerde). Ayrıca ailesel kümelenmenin juvenil başlangıçlı BH olgularında daha sık olduğu da bildirilmiştir [31, 32].

2.1.3. Patogenez

BH’nin nedeni bilinmemektedir. Enfeksiyöz veya çevresel ajanların genetik olarak yatkın bireylerde otoimmün süreçleri tetiklediğine inanılmaktadır (olasılıkla lokal ve/veya coğrafik bölgelerde) [1, 2].

Genetik ve human lökosit antijen (HLA) tipi

Türkiye’de yapılan bir çalışmada kardeşler için risk oranı 11.4-52.5 olarak tahmin edilmiştir. Aileler tarafında paylaşılan çevresel faktörlerin, ailesel kümelenmeyi etkileyebileceği düşünülmeye karşın, bu risk oranı üzerine bir etkisi olmadığı düşünülmektedir. Kardeşler için saptanan bu risk oranının, güçlü genetik zemini desteklediği ileri sürülmektedir [32].

HLA-B51 alleli MHC (majör histokompatibilite kompleks) lokusunda yerleşmiştir. Bu lokus 6. kromozomun kısa kolunda (6p) bulunmaktadır. HLA-B51 alleli eski İpek Yolu boyunca uzanan yörelerdeki BH hastalığı için en güçlü risk faktörü olarak gösterilmektedir. Bu güçlü risk faktörü, Türk ve Japon hastalarda Kafkas ırkındakilere göre daha güçlü bir ilişki ortaya koymaktadır [33]. Tümör nekrozis faktör (TNF) polimorfizmini değerlendiren bir çalışmada HLA-B5701’in Kafkas ırkında Birleşik Krallık’taki bireylere göre hastalık yatkınlığı ile daha ilişkili olduğu bildirilmiştir [34].

MHC lokusunda bulunan diğer genlerle ilgili çalışmalar (MICA) (MHC class I related gen ve TNF genleri) bu genlerin hastalığın patogenezinin katkısının HLA-B51 geni ile birlikte bağlantı eşitsizliğinden (linkage disequilibrium) kaynaklandığını düşündürmektedir [35].

BH patogenezinin katıldığı ileri sürülen MHC lokusu dışındaki çeşitli diğer genler interlökin-1 (IL-1), koagülasyon faktör V, intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve endotelyal nitrik oksit sentetaz (eNOS) genleridir [22].

Çevre (enfeksiyöz ajanlar, ısı şok proteinleri) ve self antijenler

Endemik bölgelerden hastalığın prevalansının düşük olduğu bölgelere göç eden bireylerde, hastalığın gelişme riskinin orta düzeye inmesi BH’de çevresel faktörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir [29, 30].

Herpes simpleks virüs-1 ve *Streptococcus sanguis* gibi çeşitli mikroorganizmalar BH’nin etiyolojisinde suçlanmıştır [22]. Ancak, günümüze kadar tek bir mikroorganizmanın özgül etiyolojik bir ajan olarak BH’ye katkısı olduğunu destekleyen herhangi bir bilgi yoktur.

Enfeksiyöz ajanların rolü ile ilgili olarak en yaygın kabul gören kuram, Mikobakteriden elde edilen mikroorganizma antijenlerinden birinin ısı şok proteini

65 (HSP65) ile homoloji göstererek çapraz reaksiyonun immün yanıtta dönüşmesi çerçevesinde ele alınmaktadır [36, 37].

Retinal S antijeni retinada yerleşmiştir ve HLA-B51 ve HLA-B27 ile homoloji göstermektedir; fakat, bu antijene immün aracılı yanıtın üveitin neden olduğu göz hasarından sonra ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir [36].

Sitokinler ve İmmün Sistem Hücreleri

IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-18 ve TNF- α yı içeren çeşitli sitokinlerin serum düzeyleri BH hastalarında yüksektir [1, 38]. Bir çalışmada, aktif BH hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) IL-15 düzeylerinin, remisyondaki BH hastalarının ve sağlıklı kontrollerin düzeylerinden daha yüksek olduğu belirlenmiştir [39].

BH de Th1-tip polarizasyonu olduğu gösterilmiştir. Polarizasyonun yoğunluğu hastalık aktivitesi ile koreledir [2]. BH ile ilgili bir çalışmada, BH olgularında CXCR3⁺ CD3⁺ T hücrelerinde tip 1 üreten hücrelerin baskın olduğu belirlenmiştir [40].

$\gamma\delta$ T lenfositleri, enfeksiyonlara immün yanıtta ve bakteri kaynaklı ve otolog antijenlerin tanımlanması ile ortaya çıkan otoimmünite de rol almaktadır. BH olgularında $\gamma\delta$ T hücrelerinin dolaşımdaki sayıları artmıştır. Ayrıca, mukozal lezyonlarda da bu hücrelerin sayılarının arttığı gözlenmiştir [41]. Diğer bir çalışmada, BH hastalarının intraoküler sıvısında $\gamma\delta$ T hücrelerinin bir alt tipi olan v $\gamma 9V\delta 2$ sayısında artış olduğu bildirilmiştir [42].

$\gamma\delta$ T lenfositler BH olgularında aktive fenotiptir (bu hücreler CD 25, CD 29 ve CD 69 gibi aktivasyon markerlarını ekspres ederler) ve IFN- γ , TNF- α ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokinleri üretirler [2]. BH hastalığında elde edilen $\gamma\delta$ T lenfosit kültürleri mikobakteriyel HSP kaynaklı peptitlere ve oral ülserlerdeki mikroorganizmaların ürünlerine yanıt olarak prolifer olurlar [41, 43]. $\gamma\delta$ T lenfositler IL-12 varlığında prolifer olurlar. BH hastalarında IL-12'nin serum düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu artışın BH hastalarında Th 1-tip polarizasyonda IL-12'nin rolü olduğunu telkin etmektedir [44].

Antijen sunan hücreler (Antigen presenting cells (APC)) IL-12 üretmektedir. Bu bulguya dayanarak IL-12'nin BH hastalarında Th 1-tip polarizasyona

katılmasının olası olduğu düşünülebilir. Ayrıca APC'ler IL-18'de üretmektedirler. IL-18 üretimi, nötrofil işlevlerinde artışın göstergesidir [2].

BH hastalarında nötrofillerin hiperaktif oldukları bildirilmiştir (kemotaksiz, fagositoz, süperoksit üretimi ve myeloperoksidaz üretimi ve IL-12 gibi çeşitli sitokinlerin üretimi) [45, 46]. Nötrofil hiperaktivitesinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılammakla birlikte T hücrelerinin nötrofil aktivasyonunda temel bir rol üstlendiği düşünülmektedir [2].

Günümüzde, BH'nin patogeneğinde T hücreleri, nötrofiller ve APC arasındaki karmaşık etkileşimlerin rolü olduğuna inanılmaktadır [2].

2.1.4. Klinik Özellikler

BH bedenin neredeyse bütün sistemlerini etkileyebilmektedir. Hastalık remisyonlar ve relapslarla seyretmektedir. Hastalığın görünümü ve ilerleyişi etnik, coğrafik ve bireysel farklılıklardan etkilenmektedir. BH'nin üç anahtar özelliği vardır; rekürren oral ülserler, genital ülserler ve oküler hastalık.

Rekürren Oral Ülserler (Aftöz benzeri)

ISG ölçütlerine göre rekürren oral ülserler BH'nin olmazsa olmaz bir özelliğidir [47].

Bu bulgu genellikle hastalığın en erken gözlenen bulgusudur (hastaların %47-86'sında). Diğer belirtilerin başlamasında uzun yıllar önce ortaya çıkabilir [22].

Bu lezyonlar genel oral aftöz ülserlere benzemektedir. Ancak, BH'de gözlenen ülserler daha ağrılı ve daha büyük boyutludur. Bu ülserler disk biçimlidir ve keskin eritamatöz sınırları vardır (punched-out), yüzeyleri gri beyaz renkli pseudo-membranla veya merkezi yerleşimli sarımsı fibrinöz zeminle kaplıdır. Bu ülserler skar bırakmadan iyileşmektedir. Ülserlerin en sık gözlendiği bölgeler jingival veya bukkal mukoza, dil ve dudaklardır. Ancak, yumuşak ve sert damakta farinks ve tonsiller üzerinde de ülserler gözlenebilir [48]. Bu lezyonlar lokal travma veya dental girişimlerden sonra ortaya çıkabilir.

Oral ülserler aşağıdaki gibi sınıflandırılır: [49]

- Minör (en sık):1-5 adet, çapı <1cm den küçük, sığ eritamatoz bir halo ile çevrili, orta şiddette ağrılı, skar bırakmaksızın 4-14 gün içinde iyileşen,
- Majör (daha az sıklıkta): 1-10 adet, >1cm büyük, daha ağrılı, daha dirençli ve 2-6 hafta içinde skarla iyileşebilir,
- Herpetiform (en nadir görüleni): çok sayıda küçük (2-3mm), ağrılı ülserlerdir birleşme eğilimi gösterirler.

Genital Ülserler

Hastaların %57-93'ünde görülür [22]. Ülserler daha büyük boyutlu, daha düzensiz sınırlı ve genellikle skarla iyileşme eğilimi göstermekle birlikte (beyaz veya pigmente skarlar) oral lezyonların morfolojisi ile benzerlik göstermektedir.

Skrotum lezyonları erkeklerde en sık gözlenen lezyonlardır (%90). Epididimitisde gözlenmekle birlikte penil lezyonlar sık değildir. Üretrit BH'nin bir özelliği değildir. Kadınlarda vulvar, vajinal ve servikal lezyonlar olabilir. Derin vajinal lezyonlar fistülizasyon ile mesaneye ulaşabilir. Perineal, perianal ve kasık bölgesi lezyonları her iki cinsiyette de ortaya çıkabilir [49].

Oküler Hastalık

BH olgularının %30-70'ninde göz bulguları da vardır. Göz bulgularının varlığı morbiditenin şiddetini arttırmaktadır. Oküler hastalığı olanların yaklaşık %25'i tedaviye rağmen kör olmaktadır. Modern immünoşüpresif tedaviye ve agresif tedavi stratejilerine rağmen prognozda iyileşme sağlanmakta ancak, oküler hastalıkla ilgili bu sonuç çok belirgin şekilde değiştirilememektedir [22]. Oküler hastalık erkekte daha sık ve daha şiddetli seyretmektedir [50-52].

Oküler hastalık genellikle bilateral ve BH belirtilerinin başlamasından 2-3 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Hastaların %10-20'sinde başlangıç bulgusu olarak gözlenir [50, 51]. Tipik oküler katılım kronik, tekrarlayan, bilateral, nangranülomatoz üveit ile karakterizedir. Anterior segment ve posterior segment veya her ikisi birden (panüveitis) saptanabilir. Rekürrens ve bilateral olması her iki cinsiyette de benzer orandadır. Ancak, kötü prognoz göstergesi olarak bilinen panüveitisin insidansı erkeklerde daha yüksektir [45, 50].

Hipopiyonlu anterior üveit inflamatuvar eksudatın ön kamerada oluşturduğu görülebilir hücre tabakasıdır ve oküler BH'nin karakteristik bir bulgusudur. Bu bulgu, hastaların sadece 1/3'ünde gözlenir [35].

İridosklit, keratit, episklerit, sklerit, vitrit, vitröz hemoreji, retinal vaskülit, retinal ven oklüzyonu, retinal neovaskülarizasyon ve optik nörit gibi oküler manifestasyonları da vardır [47, 53].

Klinik belirti ve bulgular, bulanık görme, fotofobi, lakrimasyon, hiperemi, periorbital veya global ağrıyı kapsamaktadır [54].

Tekrarlayan inflamasyon atakları posterior ve/veya periferik anterior sineşi, iris atrofi, inflamasyon ve/veya tedaviye bağlı katarak oluşumu, sekonder glokom, atrofik retina, optik atrofi, maküler ödem, maküler dejenerasyon, retinal ven oklüzyonu, koryo retinal skarlar ve/veya proliferatif vitreo retinopati ile sonuçlanır [22].

Cilt Lezyonları

Hastaların %38-99'unda cilt lezyonları izlenir. Papülopüstüller lezyonlar (%28-96) ve akne benzeri lezyonlar en sık karşılaşılan kutanöz manifestasyonlardır. Bu akne lezyonlarının dağılımı, adölesan aknesinden daha geniştir, yüzü, ekstremiteleri, gövdeyi ve kalçaları tutmaktadır [22].

Özellikle kadınlarda olmakla birlikte eritema nodozum lezyonları sıktır (%15-78). Alt ekstremiteleri sık olarak tutar. Ancak, yüzde, boyunda ve kalçalarda da gözlenir. Bu lezyonlar ülser değildir ve rezidüel pigmentasyon bırakarak iyileşebilirler [31, 49].

Kutanöz ülserler hastaların yaklaşık %3'ünde oluşur. Aftöz ülserlere benzemektedir ve tekrarlayıcıdır. Genellikle skarla iyileşirler. Bu lezyonlar boyunda, memede, aksillada, inguinal bölgede, bacaklarda, ayak parmakları arasındaki deride ortaya çıkabilir [49].

Histolojik olarak cilt lezyonları vaskülit ve trombozla karakterizedir. Erken lezyonlar lökositoklastik vaskülit veya nötrofilik vasküler reaksiyon gösterir. Eski lezyonlarda ise lenfositik vaskülit izlenmektedir [22].

Nörolojik Tutulum

Nörolojik hastalık ilk kez 1941 yılında tanımlanmıştır ve hastaların %5-10'unda ortaya çıkmaktadır. Bu durum yüksek morbidite ile ilişkilidir [29, 55]. Genellikle hastalığın başlangıcından sonraki 5 yıl içinde oluşur ve erkeklerde daha siktir. Santral sinir sistemi (SSS) periferel sinir sisteminden daha sık olarak etkilenmektedir [55, 56]. Parankimal beyin hastalığı (Nöro Behçet) daha siktir (yaklaşık %80). Parankimal beyin hastalığı özellikle beyin sapını ve/veya bazal gangliaları etkilemektedir. Bu bölgelerin etkilenmiş olması kötü prognoz göstergesidir. Nanparankimal hastalıkta dural sinüs trombozu arterial vaskülit ve aseptik menenjit gözlenir [55].

Klinik belirtiler bilateral piramidal bulgular, ekstrapiramidal bulgular, hemiparezis, davranış değişiklikleri, sfinkter bozuklukları, kranial sinir felçleri ve baş ağrısıdır [55, 57].

BOS sıklıkla normaldir. Ancak, BOS basıncında, nötrofil ve/veya lenfosit sayısında ve protein içeriğinde artış saptanabilir [55].

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) bazal ganglia, beyin sapı veya derin ak madde bölge lezyonları sıklıkla izlenmektedir [29, 55].

Vasküler Hastalık

BH her boyuttaki arter ve venleri etkileyen sistemik bir vaskülitir. Vasküler katılım ilk kez 1946 yılında tanımlanmıştır. Kardiyovasküler manifestasyonlar hastaların %7-49'unda gözlenmektedir. BH başlangıcında 3-16 yıl sonra ortaya çıkabilir ve erkeklerde daha siktir [22].

Venler daha sık olarak etkilenmektedir. Hastaların %30-40'ında yüzeysel tromboflebit ve derin ven trombozu oluşmaktadır [35, 58].

Süperior ve inferior vena kava trombozu (%0.2-9), dural sinüs trombozu ve suprahepatik ven trombozu (Budd-Chiari sendromu-hastaların %2-3.2'sinde) ve pulmoner arter anevrizması (%1) oluşabilir. Söz edilen bulgular kötü prognoz göstergesidir [22]. BH de gözlenen trombozun patogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır [58].

Kardiyak Hastalık

Kardiyak katılım perikardit, miyokardit, endokardit, mitral valv prolapsusu, kapak lezyonları, intrakardiyak tromboz, endomiyokardiyal fibrozis, miyokardiyopati, koroner arter lezyonları biçiminde gözlenebilir [59, 60].

Gastrointestinal Hastalık

Gastrointestinal hastalık farklı popülasyonlarda değişik oranlarda gözlenmektedir (%3-26). Japonlarda, Ortadoğu ve Akdeniz toplumlarından daha sık olarak karşılaşılmaktadır [22].

İştahsızlık, kusma, dispepsi, diyare, abdominal ağrı sık karşılaşılan belirtilerdir. Gastrointestinal kanal boyunca mukozal inflamasyon ve ülserler oluşabilir. Bu ülserler ve inflamasyon bölgeleri ileoçekal bölgede daha sıktır. Kolon ve rektumda ise daha az sıklıkta görülür [61, 62].

Eklem Tutulumu

Hastaların %45-60'ını etkilemektedir. Olguların yaklaşık %16.5'inde hastalığın ilk manifestasyonudur. İnflamatuvar artralji, artrit ve sinovit oluşabilir. En sık manifestasyon non-eroziv non-deforme edici oligoartraljidir. Tipik olarak diz el ve ayak bilekleri etkilenir [63].

Paterji

Minör bir travmayı takiben ciltte gözlenen özgül olmayan hipersensitivite reaksiyonudur ve hastalığa özgü bir durumdur.

Paterji testinde avasküler ön kol cildinin fleksör yüzüne 5mm'lik iğnenin oblik olarak ve salin enjeksiyonu yapılmaksızın sokulmasıyla gerçekleştirilir. 48 saat içinde endüre eritamatöz küçük papül veya püstül oluşumu testin pozitif olduğunu düşündürür. Test pozitifliği coğrafi yerleşime göre farklılık göstermektedir. Ortadoğudaki BH olgularının %60'ında, Kore'deki hastaların %15'inde ve Kafkasların %5'inde bu testin pozitif olduğu gözlenmiştir [22].

Bir çalışmada, işlem öncesi cilt temizliği yapılmasının test pozitifliğini azalttığı gösterilmiştir [64].

BH'nin çocuklardaki klinik spektrumu erişkin hastalığındakine benzerdir. Perianal aftöz lezyonlar ve artralji çocuklarda daha sık olmasına karşın, genital

ülserler ve vasküler tutulum daha az sıklıktadır. Oral ülserasyonlar hastaların çoğunda ilk belirtidir. Göz tutulumunun bildirilen sıklığı çalışmalara göre değişkenlik göstermektedir. Ancak, üveitin gidişi çocuklarda genellikle daha ağırdır [65, 66].

2.1.5. Tanı Ölçütleri

BH için herhangi bir patognomonik, klinik veya laboratuvar bulgusu saptanamamakla birlikte yıllar boyunca çeşitli tanı ölçütleri geliştirilmiştir. Bu tanı ölçütü setlerinin tümünde 3 majör özellik (oral ülser, genital ülser ve göz lezyonları) genellikle bulunmuştur.

Mason ve Barnes (1969) BH tanısı için 3 majör ölçüt veya 2 majör ve 2 minör ölçüt önermişlerdir. Majör ölçütler: oral ülserler, genital ülserler, göz lezyonları (üveit, korneal ülserasyon, retrobulbar nörit) ve cilt lezyonları (püstül, ülser, eritema nodosum, eritema multiforme). Minör ölçütler: gastrointestinal lezyonlar, tromboflebit, kardiyovasküler lezyonlar, artrit, SSS lezyonları ve aile öyküsü [67].

Behçet Hastalığı Japon Araştırma Komitesi 1972'de yeni tanı ölçütleri tanımlamıştır. Bu tanı ölçütleri 1987'de ve 2003'te gözden geçirilmiştir. 4 majör ölçüt varlığında tam hastalık (complete disease), 3 majör özellik varlığında; 2 majör ve 2 minör özellik varlığında veya tipik rekürren oküler belirtiler ile birlikte 1 majör veya 2 minör özellik varlığında tam olmayan hastalık (incomplete disease) düşünülür. Hastaların 1 veya 2 majör belirtisi varsa şüpheli hastalıktan söz edilmektedir. Majör ölçütler: oral mukozada rekürren aftöz ülserler, cilt lezyonları (subkutan tromboflebit, folikülit, akne benzeri lezyonlar, kutanöz hipersensitivite), göz lezyonları (iridosiklit, koryoretinit, retino üveit, koryoretinit veya retino üveit öyküsü) genital ülserler. Minör özellikler: deformite veya ankiloz olmaksızın artrit, ileoçekal ülserlerle karakterize gastrointestinal lezyonlar epididimit, vasküler lezyonlar SSS belirtileri [68, 69].

1974 yılında O'Duffy, oral veya genital ülserlerin tanısız olduğunu, diğer iki özellik ve biyopsi örneğinde vaskülitin tanıyı desteklediğini ileri sürmüştür. Majör ölçütler: oral ülserasyon, genital ülserasyon, üveit, dermal vaskülit (eritema nodosum). Minör ölçütler: artrit, SSS tutulumu, kolit, flebit, büyük damar arteriti [70].

1980 yılında Zhang, 3 majör veya 2 majör artı 2 minör ölçütün tam hastalığın varlığını, 2 majör özellik veya 1 majör ve 2 minör özellik varlığının tam olamayan hastalığı tanımladığını ileri sürmüştür. Majör ölçütler: oral ülser, genital ülser, üveit. Minör ölçütler: cilt (eritema nodozum, eritema multiforme, paterji), artrit, vaskülit (tromboflebit, arterit, anevrizma), akciğer (hemoptizi, akciğer infiltrasyonu, interstisiyel fibrozis), gastrointestinal lezyonlar (ülser, kanama, perforasyon), böbrek (renal hasar, mesane ülseri, hematüri, epididimit) nörolojik özellikler [71].

1986 yılında Londra'da Behçet Hastalığı Uluslararası Konferansı sırasında (4.) gelecekte kullanılmak üzere Behçet Hastalığı tanı ölçütleri oluşturulmuştur. Bu kriterler 1990 yılında yayınlanmıştır. Bu ölçütlere göre BH tanısı koyulması için rekürren oral ülserlerle birlikte diğer iki özellik yeterlidir. Ölçütler; rekürren oral ülserler (minör aftöz, majör aftöz herpetiform ülserasyon), rekürren genital ülser (aftöz ülser veya skar), göz lezyonları (anterior üveit, posterior üveit, yarıklı lamba muayenesinde vitroz medyumunda hücreler, retinal vaskülit), cilt lezyonları (eritema nodozum, pseudofolikilit, papülopüstüler lezyon, akneiform nodüller), pozitif paterji testi (24-48 saat arasında) [47].

2.1.6. Laboratuvar Çalışmaları

BH için özgül bir laboratuvar bulgusu yoktur. C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, periferik lökosit ve platelet sayısı hastalığın aktif fazında ölçülebilir. TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 gibi çeşitli sitokinlerin serum düzeyleri yükselebilir. Kronik hastalık anemisi saptanabilir. Anti nükleer antikorlar ve romatoid faktör gibi oto antikorlar genellikle yoktur [22].

2.1.7. Tedavi

Tedavinin ana hedefleri, belirtileri yatıştırmak ve inflamasyonun hızlıca gerilemesini sağlamaktır. Böylece, doku hasarı önlenir veya sınırlanabilir. Atakların sıklığının ve şiddetinin azaltılması ve komplikasyonlardan kaçılması temel amaçlar arasındadır [72]. Uygulanacak tedavinin saptanması hangi organların etkilendiğine ve tutulumun yaygınlığı ve şiddetine bağlıdır.

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler oküler BH, gastrointestinal, nörolojik, kardiyovasküler tutulum ve mukokutenaz hastalık varlığında kullanılmaktadır [73]. Topikal (oküler

ve mukokutanöz hastalık), perioküler kortikosteroid enjeksiyonu (oküler hastalık) ve/veya sistemik (oral prednisolone 1mg/kg/gün) veya intravenöz metil prednisolone pulse uygulaması şeklinde kullanılabilir [54].

Akut inflamasyon başarılı bir şekilde yatıştırılmasına karşın kortikosteroidler tek başlarına kullanıldıklarında relapsları önlemekte yetersiz kalırlar. Bu nedenle, sıklıkla diğer ilaçlarla kombine edilerek kullanılırlar. Kombine tedavi yaklaşımları aynı zamanda kortikosteroid dozlarının azaltılmasına da olanak tanır [54].

İntraoküler basınç artışı, katarak, gastrointestinal ülser, hipertansiyon diabetes mellitus, elektrolit düzensizlikleri, osteoporez, enfeksiyonlara azalmış direnç ve ay dede yüzü görünümü gibi yan etkileri vardır [74, 75].

Kolşisin

Kolşisin, mikrotübül formasyonunda girişime neden olarak nötrofil göçünü inhibe eden antiinflatuar bir bitki alkaloididir [54]. Kutanöz ve artiküler tutulumu kontrol etmekte etkilidir. Genellikle 1-2 mg/gün dozunda iyi tolere edilmektedir [76].

En sık görülen yan etkileri, gastrointestinal yan etkilerdir (bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı). Alopesiye ve kemik iliği süpresyonuna neden olabilir [77].

Alkileyici Ajanlar

Alkileyici ajanlar, DNA replikasyonuna etkirlir. Lenfositlerin proliferatif ve işlevlerini bozarlar. Refrakter göz hastalığı ve SSS tutulumu tedavisinde kortikosteroidlerle birlikte kombine olarak kullanılırlar [54]. Ancak doz bağımlı yan etkileri nedeni ile diğer tedavilere dirençli olan olgularda uygulanmalıdır [74].

Klorambusil tedavisinin kısa süreli olarak uygulandığı refrakter üveit BH olgularında, olguların 2/3'ündeki oküler tutulumun iyileştiği ve atakların sayısının azaldığı gösterilmiştir [78]. Yan etkiler, kemik iliği süpresyonu, hepatotoksisite, sekonder malignensiler ve infertilitedir [35]. Günümüzde sklofosfamid nörolojik veya kardiyovasküler tutulum varlığında kullanımı önerilen bir ajandır [73].

Metotreksat

Metotreksat, bir folat analogudur. SSS tutulumu ve şiddetli mukokutanöz yardımcıdır. Anterior üveit olgularında da kullanımı önerilmektedir [54, 79].

Kalsinörin İnhibitörleri

Kalsinörin inhibitörleri, T lenfositlerin aktivasyonunu ve döngülerini etkilemektedir. Sklosporin A, bu grup ilaçlardan en sık olarak kullanılan olmasına karşın özellikle refrakter göz hastalığı olgularında etkilidir. Sklosporin A kortikosteroidlerle kombine olarak kullanıldığında, kortikosteroid dozunun daha düşük tutulmasını sağlamaktadır [54]. Nörotoksisite, hepatotoksisite, nefrotoksisite, hipertansiyon, hırşutizm, parestezi, gastrointestinal manifestasyonlar ve jinjival hiperplazi gibi yan etkileri vardır [54].

Azatioprin

Azatioprin, 6-merkaptopürine dönüşen bir ön ilaçtır. 6-tioguanin nükleotidlerine dönüşerek pürin halka sentezini inhibe eder ve DNA ve RNA sentezi gerçekleşemez. Ayrıca, T ve B lenfositlerin proliferasyonunuda önlemektedir [80]. İştahsızlık, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal tolerans belirtileri yanında, kemik iliği süpresyonu ve infeksiyonlara duyarlılık gibi yan etkileri vardır [81].

Talidomid

Talidomid, glutamik asitin siklik bir türevidir. İmmünomodülatuar etkileri vardır [82]. Oral ve genital ülserlerde etkilidir. Papülopüstüler deri lezyonları, nörolojik ve gastrointestinal tutulumda kullanılmaktadır [22]. Yan etkileri nedeni ile birinci sıra tedavi yöntemi olarak kullanılmamaktadır. Teratojenisite, periferal nöropati, sedasyon, baş dönmesi, bal ağrısı, bulantı ve kilo alımı gibi yan etkileri vardır [83].

Sulfasalazin

Sulfasalazinin antiinflamatuvar ve immünosüpresif özellikleri vardır [84]. Özellikle gastrointestinal tutulumlu olan hastalarda kullanılmaktadır [35].

Dapson

Dapson, antiinflamatuvar özelliklere sahip antienfektif bir ilaçtır. Çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda oral, genital ve kutanöz lezyonların iyileşmesini sağladığı gösterilmiştir [54, 85].

Pentoksifilin

Pentoksifilin, TNF- α gibi çeşitli sitokinlerin sentezini inhibe etmekte ve oral ve genital ülserlerin tedavisinde kullanılmaktadır [86].

İnterferon- α (IFN- α)

IFN- α immüno-modülotuar özelliklere sahip doğal bir sitokindir [54, 87]. Oküler lezyonlarda yüksek yanıt oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir. Artrit, genital ve papülopüstüler lezyonların sıklığında ve oral ülserlerin süresinde azalma sağladığı gösterilmiştir. Nörolojik ve vasküler tutulumun düzelmesi/rezolüsyonunda etkili olduğu gösterilmiştir [22]. Yan etkileri, tedavi başlangıcında nezle benzeri hastalık, lökopeni, trombositopeni, alopesi, pruritus ve depresyonu kapsamaktadır. Otoantikör üretimi ortaya çıkabilir. IFN- α genellikle iyi tolere edilmesine karşın yan etkiler de doz azaltımı ile birlikte düzelmeye veya ortadan kalkma izlenebilir [88, 89].

Anti-TNF- α Tedavileri

TNF- α , inflamatuvar yanıtın oluşturulması ve sürdürümünde temel bir sitokindir. Günümüzde üç TNF- α inhibitörü vardır, infliksimab, adalimumab, ve atenersept. Bu ilaç grubu, üveit ataklarında, dirençli mukokutanöz, gastrointestinal ve SSS tutulumu olan olgularda artriti ve pulmoner anevrizması olan BH hastalarında etkili bulunmuştur [22].

2.1.8. Prognoz

BH, relaps ve remisyonlarla karakterize, değişken gidiş gösteren bir hastalıktır. Prognoz klinik tutulumla bağlıdır. Görme keskinliğinin kaybı ve nörolojik hastalık, morbidite ve yeti yitiminin majör nedenleridir. BH'nin prognozu son dekatta, modern immünsüprasif tedavilerin kullanımı ve daha agresif tedavi stratejileri ile düzelmeye göstermiştir [22]. Hastalık erkeklerde Doğu ve Akdeniz bölgelerinde genellikle daha ağır seyretmektedir. Erişkin olgularda ki mortalite oranları seriden seriye değişkenlik göstermekle birlikte en yüksek oran Türkiye'den bildirilmiştir (%9.8). Mortalite, büyük damar vaskülitlerine bağlıdır [65, 90]. Hastalığın gidişi geçen zamanla birlikte mortalite oranlarında bir düşmeyle seyrederek [54]

2.2. Behçet hastalığı ve vasküler tutulum

2.2.1. Oküler

BH olgularında, oküler tutulum varlığında ölçülen retrobulber hemodinamik parametrelerin düzeyleri, oküler tutulumu olmayan BH hastaları ve sağlıklı kontrollerden farklıdır [91, 92].

Göz tutulumu olan BH olgularının tüm retrobulber arterlerinde “diyastol sonu hız” (End-diastolic velocity-EDV) düzeyleri göz tutulumu olmayan BH hastalarına ve sağlıklı kontrollere göre daha düşük; rezistans indeksi (RI) ve pulsatilite indeksi (PI) düzeyleri daha yüksek olarak ölçülmüştür [8]. Ek olarak, diğer bir çalışmada BH olgularının *oftalmik arter* ve *santral retinal arter* akım hızları sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu belirlenmiştir [93]. Soylu ve arkadaşları (1998), *posterior silier arter* ve *santral retinal arter* EDV düzeylerinin BH'deki oküler aktivasyondan bağımsız olarak kontrollerin düzeylerinden daha düşük olduğu belirlenmiştir. Diğer yandan bu çalışmada, BH olgularının aktif ve inaktif gözlerindeki retrobulber kan akım hızları arasında fark olmadığı gözlenmiştir [94]. Oküler tutulumu olan BH olgularının *posterior silier arter* EDV düzeylerinin, oküler tutulumu olmayan BH olgularından ve sağlıklı kontrollerden daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada, BH'deki oküler tutulumun *posterior silier arterin* RI'nin artışına neden olduğu gösterilmiştir [95]. Şiddetli retina tutulumu olan BH olgularında *santral retinal arter* kan akım hızının, hafif veya orta şiddette vaskülit olguları ve sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu saptanmıştır [96]. Ancak, BH'deki *santral retinal ven* akım hızında farklılık olmadığını bildiren çalışmalar olduğu gibi [8], ağır vaskülit olan BH olgularında *santral retinal ven* akım hızının azaldığını gösteren çalışmalar da vardır [96].

2.2.2. SSS

BH'nin gidişi sırasında nörolojik tutulum, nöral parankimal tutulum (primer) veya majör vasküler tutulumla sekonder olabilir [97, 98]. Vasküler BH olan bireylerde, temel vasküler sorunlara bağlı olarak gözlenebilir lezyonlar ve klinik durumlar ortaya çıkabilir. Histopatolojik değişiklikler doku perfüzyonunu etkileyebilir ve doku yıkımına neden olabilir. Vaskülit BH'de sık görülen ve patolojik süreçlerin çoğunda rol alan bir durum olmasına karşın, vasküler sistemdeki patolojik değişiklikler ile ilgili bilgimiz sınırlıdır. Bazı olgularda, çoklu segmentler

şeklinde stenoz ve oklüzyonlarla karakterize tipik arterit görünümü ile karşılaşılrken [99, 100], vasküler BH hastalarını değerlendiren bir otopsi çalışmasında vasküler media ve adventisiya tabakalarında inflamasyon ve yıkım olduğu bulunmuştur [101]. Adventisiyadan intimaya uzanan lenfosit infiltrasyonu, olasılıkla trombus formasyonu ile sonuçlanır [102]. Kısmen aktive endotel hücreleri ve aktive plateletler ile gerçekleşen hiperkoagülabiliteye süperimpoze olan vasküler hasar BH'nin karakteristiğidir. Majör venler ve arterlerdeki oklüzyonlar sıklıkla kanama, infarkt veya organ yetmezliği ile sonuçlanır. BH'deki immünolojik mekanizmalarla mikrotrombusların oluşması ve distal vasküler sistemde embolizasyonla sonuçlanması olasıdır. Büyük veya orta büyüklükteki damarların BH'deki tutulumu, geçici iskemik atak, vasküler trombozis, serebral arter oklüzyonu, inme, pseudotümör serebri ve ölüm gibi nörolojik anormallikler ile sonuçlanır [103, 104].

Otoimmün hastalık durumlarında, serumda anti-endotel hücre antikoru saptanmıştır [105]. Bu otoantikolar, endotel hücrelerini aktive ediyor ve sitotoksisite veya apoptotik süreçleri tetikliyor olabilir [106]. Endotel hücreleri indüklenerek HSP60'ın hücre yüzeyi ekspresyonu artırılabilir [107, 108]. Anti-HSP60 antikorumun da endotel hücre sitotoksisitesinde veya apoptozisinde rol aldığına dair kanıtlar vardır [108, 109]. Ayrıca, anti-HSP60 antikoru endotel hücre aktivasyonuna ve kompleman bağımlı endotel hücre lizisine neden olmakta [16]; bu bağlamda aterosklerozisin başlaması, devam etmesi ve şiddetlenmesine katkıda bulunabilmektedir [17, 18].

2.2.3. Otoimmün orşit

Otoimmün orşit, köpek [110] ve vizonlarda [111] kendiliğinden; tavşanlarda vazektomi sonrasında oluşabilir [112]. İnsanlarda, otoimmün orşite benzer çeşitli idiyopatik hastalıklar tanımlanmıştır [113]. Homolog testis antijeni enjekte edilen hayvanlarda da otoimmün orşit gelişmektedir [114].

Deneyssel otoimmün orşitte (DOO) proinflamatuvar sitokinlerin rolü olduğu gösterilmiştir. TNF'yi nötralize eden antikolar, DOO'nun etkilerini gidermektedir. Ayrıca, DOO oluşturulan farelerden elde edilen T-lenfosit klonlarının normal farelerde otoimmün orşiti indüklediği bulunmuştur [115]. DOO'in transferi T-lenfositlerin CD4+ alt grubu ile gerçekleştirilmektedir ve bu lenfositler TNF- α , IL-2 ve IFN- γ sitokinlerini salgılayabilmektedirler [115].

Suescun ve arkadaşları (2003) tarafından yapılan bir çalışmada, DOO oluşturulan ratlarda TNF- α pozitif testiküler makrofajların sayısında belirgin artış olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada, DOO oluşturulan hayvanlardan izole edildikten sonra kültüre edilen testiküler makrofajlardan salgılanan TNF- α miktarının normal kontrol hayvanlardan izole edilen makrofajların salgıladığı miktardan daha yüksek olduğu bulunmuştur [116]. Ek olarak, DOO sırasında TNFR1 pozitif germ hücrelerinin sayısındaki artış, DOO oluşturulan hayvanlarda germ hücre apoptozisinde TNF- α 'nın olası rolüne işaret ediyor olabilir [116]. İnflamasyonla giden insan testiküler patolojilerinde gözlenen makrofaj sayısındaki ve testiküler makrofajlardan TNF- α salgılanmasındaki artış, TNF- α 'nın testiküler inflamasyondaki rolünün bir göstergesi olabilir [117].

2.2.4. Behçet ve Aterosklerozis

Kronik inflamasyonla ilişkili hastalıklarda prematür ateroskleroz gelişmektedir. Benzer şekilde vaskülitlerde de subklinik ateroskleroz saptanabilir. Behçet Hastalığı, bir multisistem vaskülitidir. Her boyuttaki damarı etkileyebilmektedir. Büyük ölçekli klinik çalışmalarda, koroner arter hastalığı ve serebrovasküler olayların Behçet Hastalığı'nda daha sık olarak gözlenmediği sonucuna ulaşılmıştır [118, 119]. Seyahi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Behçet Hastalığı ve sağlıklı kontrollerde karşılaşılan subklinik ateroskleroz sıklığının benzer olduğu bulunmuştur [120]. Karotid arter intima media kalınlığı ile ilgili çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir. Behçet Hastalığında, hem karotid arter intima media kalınlığının hem de plak sıklığının arttığını bildiren çalışmalar [121, 122] yanında, karotid arter intima media kalınlığının sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını bildiren çalışmalar da vardır [13, 14].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 15.12.2009 tarihinde 2009/216 numarası ile yazılı onay alınmıştır.

3.2. Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışma etik kurul onayı alındıktan sonra Ocak 2010–Ağustos 2010 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik A.D. ile Dermatoloji A.D. işbirliği ile yürütüldü. Çalışmanın hasta grubuna (18-65 yaş), polikliniğe başvuru sırasına göre randomize edilen, klinik ve laboratuvar yöntemlere dayanarak Behçet Hastalığı tanısı konan ve aktif dönemde olmayan 20 Behçet hastası; kontrol grubuna 20 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundaki bireylere çalışmaya katılmadan önce çalışma hakkında bilgi verildi. Gönüllü olan bireyler, ayrıntılı bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak çalışmaya dahil edildi.

Dışlama Kriterleri:

-18 yaş altı hastalar

-65 yaş üstü hastalar

-Diğer sistemik bir kronik hastalığı olanlar (Diabetes Mellitus, Hipertansiyon vs.).

3.3. Kullanılan US Yöntemleri

3.3.1. Testis hacminin ölçümü

Testisin her üç koordinat düzlemindeki boyutları (A, B ve C) gri-skala skrotal ultrasonografi ile ölçüldükten sonra, “prolate ellipse” için kullanılan formül ($A \times B \times C \times 0.523$) ile testis yaklaşık hacmi hesaplandı (13).

3.3.2. Rezistif indeks ölçümü

RDUS incelemesi sırasında hastalar supin pozisyondaydı ve skrotum gergin bir kumaşla desteklendi. Değerlendirmelerimizin tümü sıcaklığı standart bir odada gerçekleştirildi. Değerlendirme sırasında, bir US aletine (General Electric Logiq 9) bağlı 12 MHz yüzeysel prob kullanıldı. Uygun “transducer” seçimine ek olarak, testiküler damarlardaki düşük-hız (low-velocity) ve düşük-hacim akımı (low-volume flow) değerleri saptanırken optimizasyon sağlamak üzere diğer ayarlamalar da yapıldı. Renk eşik ayarı (color gain/threshold), aşırı renk gürültüsüne engel olmak

amacıyla (optimal sensitivite için) maksimumda tutuldu. Yavaş akım duyarlılığını maksimuma çıkartmak için, doppler skalası (gösterilebilen Doppler frekans kaymalarının aralığı) en alt değerine düşürüldü. Spektral dalga formlarından faydalanarak rezistif indeks hesaplandı.

Rezistif indeks: Rezistif indeks, açısal düzeltmenin gerektirmemesi ve damar boyutlarının bilinmesinin zorunlu olmaması nedeniyle avantajlıdır. Bu parametre, küçük ya da hareket halindeki damarların incelenmesinde çok önemlidir. Bu indeks, vasküler akıma karşı direncin gösterilmesinde ve organ perfüzyonunun değerlendirilmesinde oldukça önemli bilgiler vermektedir. RI; anormal dalga şekillerinin ayırımında da daha duyarlıdır [*Rezistif İndex = (Sistolik kan akım tepe hızı - en düşük diastolik kan akım hızı)/(Sistolik kan akım tepe hızı)*] [123].

Normal bireylerin rezistif indeks değerleri:

-Suprategistiküler damarların rezistans indeksi 0.63-1.00 (ortalama, 0.84)

-Kapsüler damarlardan ölçülen rezistans indeksi 0.46-0.78 (ortalama, 0.66)

-İntrateistiküler damarlardan (sentripetal ve rekürren dalları) ölçülen rezistans indeksi 0.48-0.75 (ortalama, 0.62) olarak saptanmıştır [124].

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Scienses (SPSS) 11.5 (Inc.,Chicago,İllinois,USA) istatistiksel analiz ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildikten sonra, Behçet Hastalığı ve kontrol grubunun yaş değerlerinin karşılaştırılması için “Student t testi” kullanıldı. Testis hacmi ve testiküler arter “rezistif indeksi”nin, grup (Behçet Hastalığı/Kontrol) ve testis taraf (sağ/sol) gibi nominal değişkenler ile ilişkileri “Çok Değişkenli Varyans Analizi” (MANOVA) ile değerlendirildi. Yaş, hastalık yaşı, sağ ve sol testis hacmi, sağ ve sol testiküler arter rezistif indeks verilerinin ilişkileri “Pearson Korelasyon Analizi” ile değerlendirildi. Uygulanan tüm analizlerde, anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

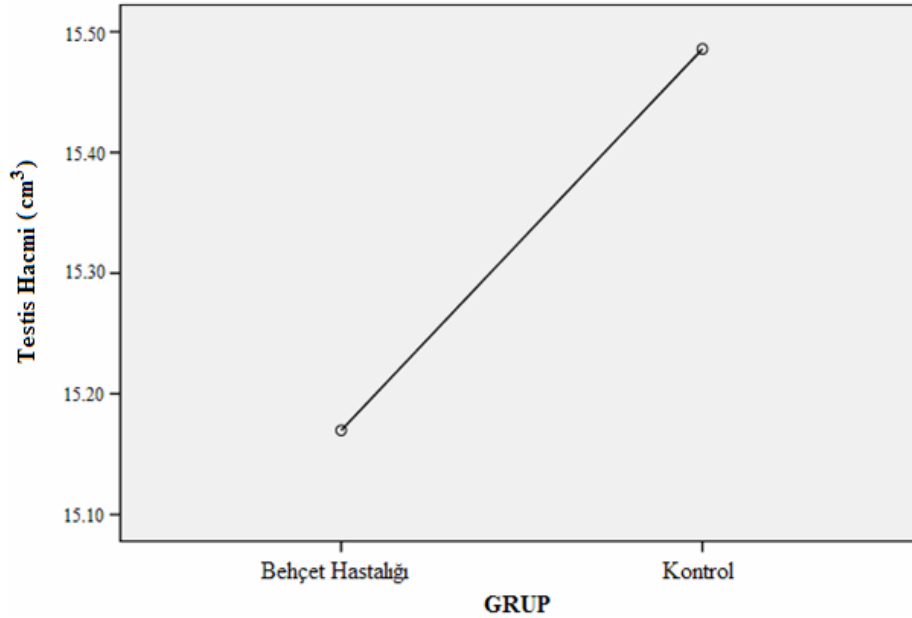
4. BULGULAR

Behçet Hastalığı ve kontrol grubunun yaş değerleri normal dağılıma uymaktaydı (sırasıyla $p=0.566$ ve 0.891 , *Kolmogorov Smirnov Testi*) ve iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.835$, *Levene's Test*; $p=0.841$, *Student t Test*).

4.1. Çok Değişkenli Varyans Analizi Sonuçları [(Grup, Testis Taraf ve Grup*Testis Taraf (Bağımlı Değişkenler: Testis Hacmi ve Testiküler Arter Rezistif İndeksi)]

Her iki bağımlı değişken hata varyanslarının eşitliği varsayımını karşılıyordu (Testis hacmi ve rezistif indeks için sırasıyla $p=0.626$ ve 0.430 , *Levene'nin Hata Varyanslarının Eşitliği Testi*). “Çok Değişkenli Varyans Analizi” sonuçlarına göre, grup (Wilks' $\lambda=0.934$, $F(2,75)=2.670$, $p=0.076$, $\eta^2=0.066$) değişkeninin modele katkısı anlamlılığa eğilim düzeyindeydi. Testis taraf (Wilks' $\lambda=0.991$, $F(2,75)=0.363$, $p=0.704$, $\eta^2=0.009$) ve grup ile testis taraf arasındaki etkileşimin (Wilks' $\lambda=0.992$, $F(2,75)=0.304$, $p=0.739$, $\eta^2=0.008$) model üzerine etkisi yoktu.

4.1.1. Testis Hacmi



Şekil 4.1. Behçet Hastalığı ve kontrol grubundaki bireylerin testis (sağ ve sol birlikte) hacim (cm³) ortalamaları.

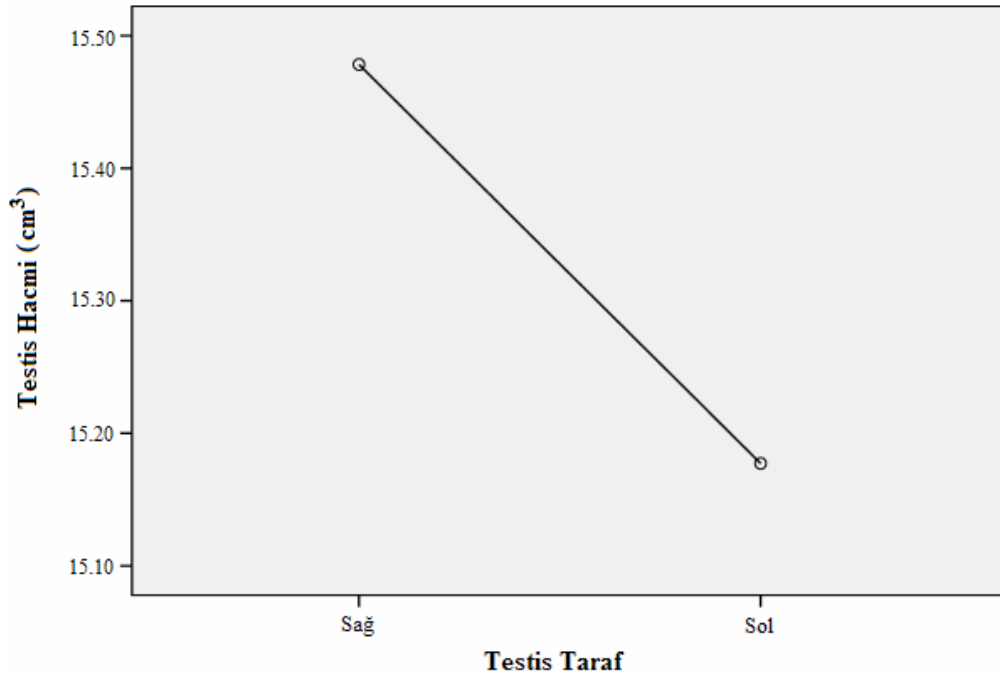
Tablo 4.1. Behçet Hastalığı ve kontrol grubundaki bireylerin testis (sağ ve sol birlikte) hacim (cm³) ortalamaları.

GRUP	Ortalama	Standart Hata	% 95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Behçet Hastalığı	15.17	0.64	13.89	16.45
Kontrol	15.49	0.64	14.21	16.77

Behçet Hastalığı ve kontrol gruplarının testis hacim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu (F (1)=0.121, p=0.729, $\eta^2=0.002$) (Tablo 4.1, Şekil 4.1).

Tablo 4.2. Çalışmaya katılan bireylerin sağ ve sol testis hacim (cm³) ortalamaları.

TESTİS TARAF	Ortalama	Standart Hata	% 95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Sağ testis	15.48	0.64	14.20	16.76
Sol testis	15.18	0.64	13.90	16.46

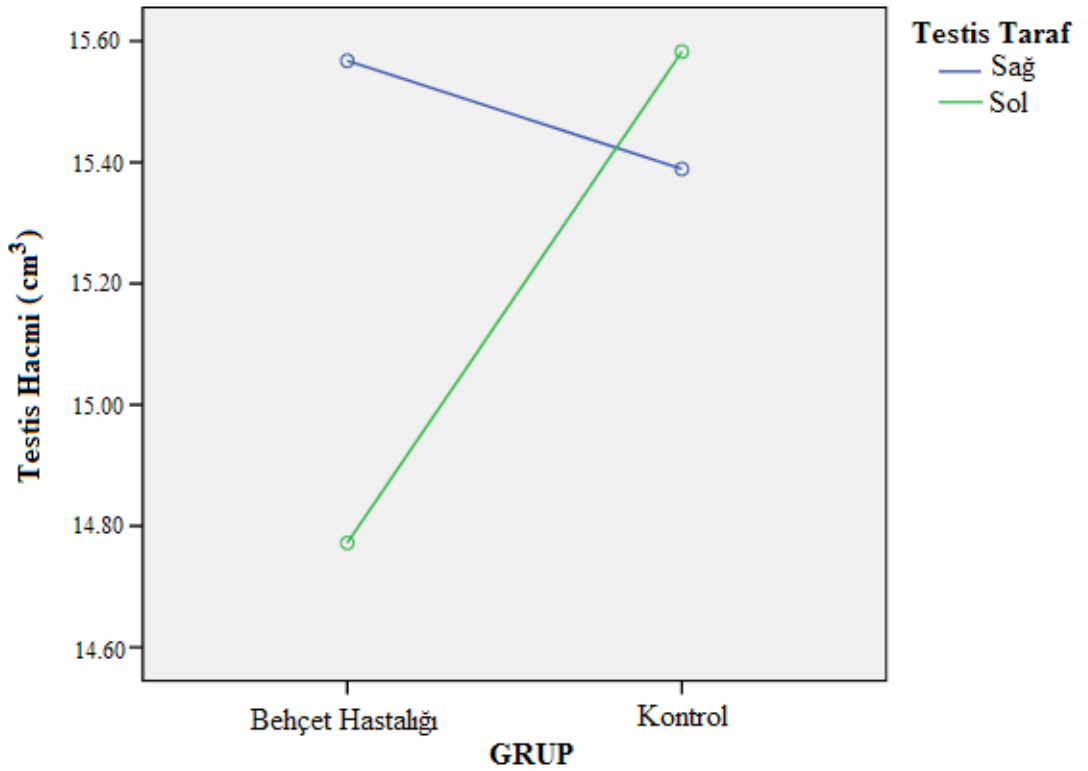


Şekil 4.2. Çalışmaya katılan bireylerin sağ ve sol testis hacim (cm³) ortalamalarının nokta grafiği.

Çalışmaya katılan bireylerin sağ ve sol testis hacim ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı ($F(1)=0.110$, $p=0.741$, $\eta^2=0.001$) (**Tablo 4.2**, **Şekil 4.2**).

Tablo 4.3. Behçet Hastalığı ve kontrol grubundaki bireylerin testis (sağ veya sol) hacim (cm^3) ortalamaları.

GRUP	TESTİS TARAF	Ortalama	Standart Hata	% 95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Behçet Hastalığı	Sağ	15.57	0.91	13.76	17.37
	Sol	14.77	0.91	12.96	16.58
Kontrol	Sağ	15.39	0.91	13.58	17.20
	Sol	15.58	0.91	13.77	17.40



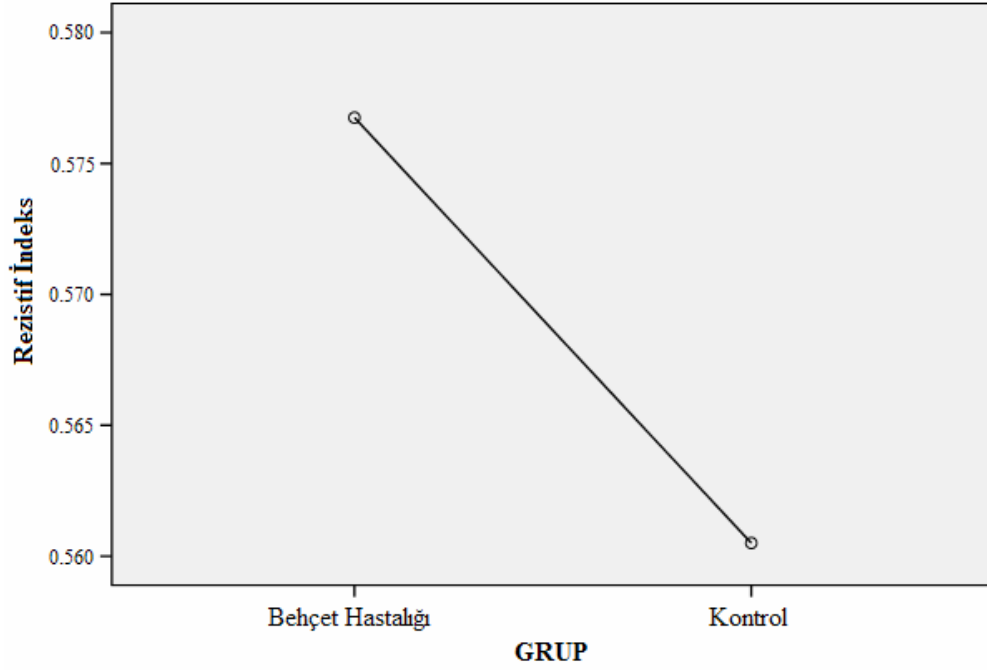
Şekil 4.3. Behçet Hastalığı ve kontrol grubundaki bireylerin testis (sağ veya sol) hacim (cm^3) ortalamalarının nokta grafiği.

Behçet Hastalığı ve kontrol grubundaki bireylerin sağ ve sol testis hacim ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark gözlenmedi ($F(1)=0.296$, $p=0.588$, $\eta^2=0.004$) (**Tablo 4.3**, **Şekil 4.3**).

4.2.1. Testiküler Arter Rezistif İndeksi

Tablo 4.4. Behçet Hastalığı ve kontrol grubundaki bireylerin testiküler arter “rezistif indeks” (sağ ve sol birlikte) ortalamaları.

GRUP	Ortalama	Standart Hata	% 95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Behçet Hastalığı	0.577	0.005	0.567	0.587
Kontrol	0.561	0.005	0.551	0.570



Şekil 4.4. Behçet Hastalığı ve kontrol grubundaki bireylerin testiküler arter “rezistif indeks” (sağ ve sol birlikte) ortalamalarının nokta grafiği.

Behçet Hastalığı ve kontrol gruplarının testiküler arter “rezistif indeks” ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardı ($F(1)=5.410$, $p=0.023$, $\eta^2=0.066$) (Tablo 4.4, Şekil 4.4).

Tablo 4.5. Çalışmaya katılan bireylerin testiküler arter “rezistif indeks” ortalamaları.

TESTİS TARAF	Ortalama	Standart Hata	% 95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Sağ testis	0.566	0.005	0.556	0.576
Sol testis	0.572	0.005	0.562	0.581

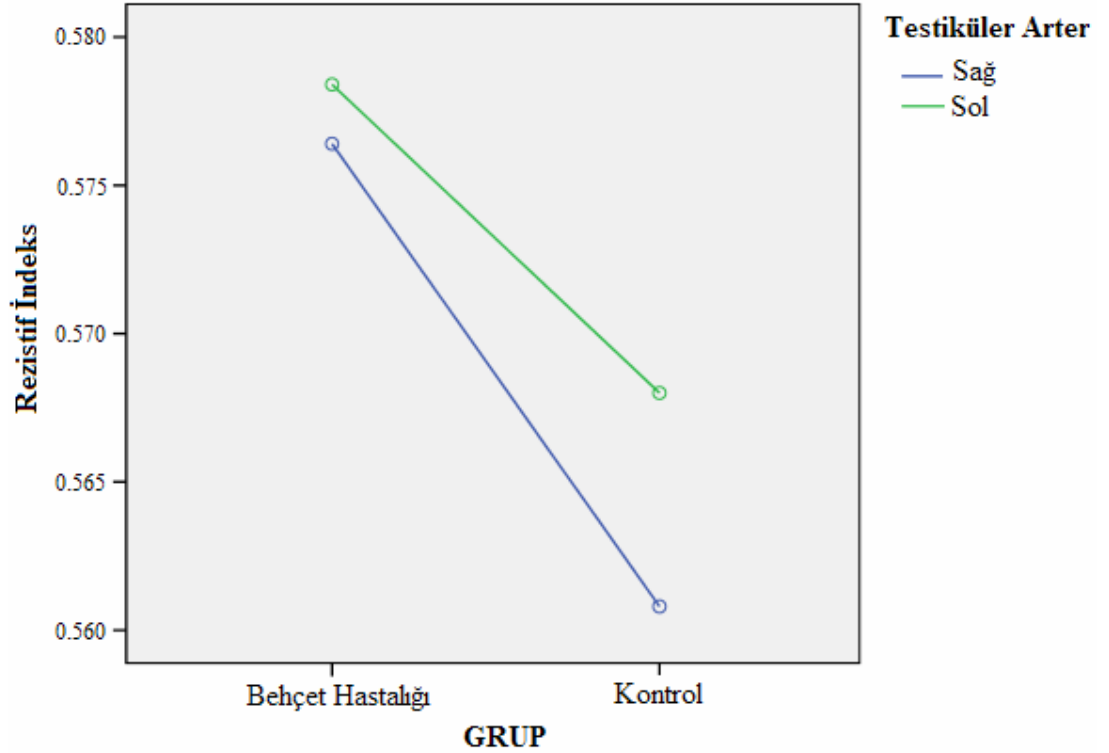


Şekil 4.5. Çalışmaya katılan bireylerin testiküler arter “rezistif indeks” ortalamalarının nokta grafiği.

Çalışmaya katılan bireylerin sağ ve sol testiküler arter “rezistif indeks” ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı ($F(1)=0.677$, $p=0.413$, $\eta^2=0.009$) (**Tablo 4.5, Şekil 4.5**).

Tablo 4.6. Behçet Hastalığı ve kontrol grubundaki bireylerin testiküler arter “rezistif indeks” (sağ veya sol) ortalamaları.

GRUP	TESTİS TARAF	Ortalama	Standart Hata	% 95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Behçet Hastalığı	Sağ	0.576	0.007	0.562	0.589
	Sol	0.578	0.007	0.564	0.592
Kontrol	Sağ	0.556	0.007	0.542	0.570
	Sol	0.565	0.007	0.551	0.579



Şekil 4.6. Behçet Hastalığı ve kontrol grubundaki bireylerin testiküler arter “rezistif indeks” (sağ veya sol) ortalamalarının nokta grafiği.

Behçet Hastalığı ve kontrol grubundaki bireylerin sağ ve sol testiküler arter “rezistif indeks” ortalamaları ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark gözlenmedi ($F(1)=0.216$, $p=0.643$, $\eta^2=0.003$) (Tablo 4.6, Şekil 4.6).

4.3. RDUS Parametrelerinin Birbirleri ile İlişkileri

Behçet Hastalığı ve kontrol grubunun yaş (sırasıyla $p=0.566$ ve 0.891), sağ testis hacmi (sırasıyla $p=0.884$ ve 0.815), sol testis hacmi (sırasıyla $p=0.583$ ve 0.808), sağ testiküler arter rezistif indeksi (sırasıyla $p=0.573$ ve 0.642) ve sol testiküler arter rezistif indeksi (sırasıyla $p=0.878$ ve 0.712) değerleri; Behçet Hastalığı grubunun hastalık başlangıç yaşı değerleri normal dağılıma uymaktaydı (*Kolmogorov Smirnov Testi*).

Tablo 4.7. Behçet Hastalığı grubunun yaş, hastalık yaşı ve RDUS parametrelerinin birbirleri ile ilişkileri.

		Yaş	Hastalık Yaşı	Sağ Testis Hacmi	Sol Testis Hacmi	Sağ Testiküler Arter (Rİ)
Hastalık Yaşı	r	0.500				
	p	0.025				
Sağ Testis Hacmi	r	0.043	0.568			
	p	0.859	0.009			
Sol Testis Hacmi	r	-0.080	0.440	0.933		
	p	0.739	0.052	<0.001		
Sağ Testiküler Arter (Rİ)	r	0.074	0.169	-0.219	-0.246	
	p	0.758	0.477	0.354	0.295	
Sol Testiküler Arter (Rİ)	r	-0.038	0.250	0.018	-0.007	0.892
	p	0.872	0.288	0.941	0.978	<0.001

Behçet Hastalığı grubunun hastalık yaşı ile yaş değerleri ($r=0.500, p=0.025$) ve sağ testis hacmi ile hastalık yaşı değerleri ($r=0.568, p=0.009$) arasında pozitif orta düzey ilişki, sol ve sağ testis hacim değerleri arasında ($r=0.933, p<0.001$) pozitif çok yüksek ilişki, sol ve sağ testiküler arter rezistif indeks değerleri ($r=0.892, p<0.001$) arasında pozitif yüksek ilişki saptandı. Hastalık yaşı ile sol testis hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlılığa çok yakın pozitif korelasyon izlendi ($p=0.052$) (*Pearson Korelasyon Testi*) (**Tablo 4.7**).

Tablo 4.8. Kontrol grubunun yaş ve RDUS parametrelerinin birbirleri ile ilişkileri.

		Yaş	Sağ Testis Hacmi	Sol Testis Hacmi	Sağ Testiküler Arter (Rİ)
Sağ Testis Hacmi	r	-0.419			
	p	0.066			
Sol Testis Hacmi	r	-0.344	0.876		
	p	0.138	<0.001		
Sağ Testiküler Arter (Rİ)	r	0.177	-0.247	-0.416	
	p	0.457	0.294	0.068	
Sol Testiküler Arter (Rİ)	r	0.248	-0.242	-0.256	0.453
	p	0.292	0.303	0.277	0.045

Kontrol grubunun sol ve sağ testis hacim değerleri arasında ($r=0.876, p<0.001$) pozitif yüksek ilişki, sol ve sağ testiküler arter rezistif indeks değerleri ($r=0.453, p=0.045$) arasında pozitif zayıf ilişki saptandı (*Pearson Korelasyon Testi*) (**Tablo 4.8**).

5. TARTIŞMA

BH, çeşitli organ ve sistemleri etkileyen, etyolojisi bilinmeyen, sistemik inflamatuvar bir vaskülitir [21]. Kardiyovasküler manifestasyonlar, hastaların % 7-49'unda, hastalığın başlangıcından 3-16 yıl kadar sonra gözlenmekte ve erkeklerde daha sık olarak karşılaşılmaktadır [22]. Arterlerin venlerden daha az sıklıkta etkilendiği bilinmekle birlikte [5, 6], bir multisistem hastalığı olan BH'deki vaskülit her boyuttaki arter ve venleri etkileyebilmektedir [7]. Vaskülit BH'de sık görülen ve patolojik süreçlerin çoğunda rol alan bir durum olmasına karşın, vasküler sistemdeki patolojik değişiklikler ile ilgili bilginiz sınırlıdır. Ayrıca, "rezistif indeks"teki değişikliklerin testis hacmi üzerine etkili olabileceğine dair kanıtlar vardır [125]. Çalışmamızda, BH grubunun testiküler arter "rezistif indeks" değerlerinin kontrol grubunun değerlerinden anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu. Behçet Hastalığı ile kontrol grubundaki bireylerin testis hacimleri arasında ise anlamlı düzeyde fark yoktu.

BH'nda testiküler arter hemodinamik parametrelerini değerlendiren çalışma bulunmamasına karşın, göz tutulumu olan BH olgularının tüm retrobulber arterlerinde "diyastol sonu hız" (End-diastolic velocity-EDV) düzeyleri göz tutulumu olmayan BH hastalarına ve sağlıklı kontrollere göre daha düşük; rezistans indeksi (RI) ve pulsatilite indeksi (PI) düzeyleri daha yüksek olarak ölçülmüştür [8]. Diğer bir çalışmada, BH olgularının *oftalmik arter ve santral retinal arter* akım hızları sağlıklı kontrollerden daha düşük olarak bulunmuştur [93]. Bir çalışmada, *posterior silier arter ve santral retinal arter* EDV düzeylerinin BH'deki oküler aktivasyondan bağımsız olarak kontrollerin düzeylerinden daha düşük olduğu belirlenmiştir. Ancak bu çalışmada, BH olgularının aktif ve inaktif gözlerindeki retrobulber kan akım hızları arasında fark bulunamamıştır [94]. Oküler tutulumu olan BH olgularının *posterior silier arter* EDV düzeylerinin, oküler tutulumu olmayan BH olgularından ve sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu ve BH'deki oküler tutulumun *posterior silier arterin* RI'nin artışına neden olduğu gösterilmiştir [95]. Şiddetli retina tutulumu olan BH olgularında *santral retinal arter* kan akım hızının, hafif veya orta şiddette vaskülit olguları ve sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu gösterilmiştir [96]. Ancak, BH'deki *santral retinal ven* akım hızında farklılık olmadığını bildiren çalışmalar olduğu gibi [8], ağır vaskülitli olan BH olgularında *santral retinal ven* akım hızının azaldığını gösteren çalışmalar da vardır [96]. Arterlerle ilgili

hemodinamik parametreleri değerlendiren çalışmaların sonuçları, bizim çalışmamızın Rİ ile ilgili sonuçlarını destekler niteliktedir.

Pourcelot'a göre "rezistif indeks", duvar esnekliğini ve ilişkili vasküler direnci lokal olarak değerlendirmemize olanak sağlayan hemodinamik bir parametredir [126-128]. Artan "rezistif indeks" düzeyleri ile ateroskleroz risk faktörleri ve manifestasyonları arasında açık bir ilişki vardır [129]. Örneğin, renal arter "rezistif indeks" düzeyleri ile sistemik ateroskleroz arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [130].

Kronik inflamasyon, aterosklerozisin patogenezinde önemli olduğu kabul edilen bir risk faktörüdür [131]. Ayrıca, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosus gibi gibi inflamatuvar hastalıklarda aterosklerozun hızlandığı bilinmektedir [132, 133]. Takayasu arteriti [134] ve Wegener Granülomatosisi [135] gibi hastalıklarda izlenen vaskülitin aterogeneze önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. BH'daki vasküler lezyonların oluşumuna aracılık eden patojenik mekanizmalar açıklığa kavuşturulamamakla birlikte, endotel işlev bozukluğunun bu süreçte önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Endotel hücre aktivasyonuna eşlik eden vaskülitin varlığına dair histolojik kanıtlar BH'nin karakteristik bir özelliğidir [10]. Endotel işlev bozukluğunun aterogenez sürecinin ilk bulgusu olduğu yaygın olarak kabul edilen bir görüştür. Endotel işlev bozukluğu ile karotid intima medya kalınlığı arasında belirgin bir ilişki olduğu gösterilmiştir [11] ve BH'de de karotid arter intima media kalınlığının arttığı gösterilmiştir [12]. Vasküler hasarın güvenilir göstergelerinden biri olan arteriyel katılık (arterial stiffness) da BH olgularında kontrollerden daha yüksek bulunmuştur [136]. Büyük ölçekli klinik çalışmalarda, koroner arter hastalığı ve serebrovasküler olayların Behçet Hastalığı'nda daha sık olarak gözlenmediği sonucuna ulaşılmıştır [118, 119]. BH hastalarını değerlendiren bir otopsi çalışmasında vasküler media ve adventisiya tabakalarında inflamasyon ve yıkım olduğu bulunmuştur [101]. Seyahi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Behçet Hastalığı ve sağlıklı kontrollerde karşılaşılan subklinik ateroskleroz sıklığının benzer olduğu bulunmuştur [120]. Karotid arter intima media kalınlığı ile ilgili çalışmaların sonuçları da çelişkilidir. Behçet Hastalığında, hem karotid arter intima media kalınlığının hem de plak sıklığının arttığını bildiren çalışmalar [121, 122] yanında, karotid arter intima media kalınlığının sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını bildiren çalışmalar da vardır [13, 14]. Bu bulgular

ışığında, BH'de ateroskleroza yatkınlık beklenen bir durum olmakla birlikte, Rİ'in morfolojik değil, hemodinamik sonuçların bir yansıması olarak ele alınması gerekliliği elde ettiğimiz sonuçları doğrudan ateroskleroza bağlamamızı güçleştirmektedir. Rİ, aterosklerozun doğrudan bir belirleyicisi olarak düşünüldüğünde, BH olgularının testis hacimleri ile Rİ değerleri arasında bir ilişki bulunması beklenebilirdi. Biz çalışmamızda, Rİ değerleri ile testis hacimleri arasında bir ilişki saptamadık. Bu durumun nedeni Rİ değerlerindeki anlamlı farklılığın aterosklerozdan ziyade inflamatuvar süreçle ilişkili olması olabilir. Ayrıca geçirilmiş orşit hikayesi olmayan Behçet hastalarında testislerde zaman içinde yineleyen subklinik inflamasyon ataklarının testis hacimlerine etkisi de bir neden olabilir. Çalışmamızda hastalık süreleri ile sağ testis hacmi arasında anlamlı pozitif korelasyon, sol testis hacimleri arasında anlamlılığı çok yakın pozitif korelasyon izlenmesi de tekrarlayan subklinik inflamasyonların testis hacmini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Elde ettiğimiz sonuçların aterosklerozun hemodinamiye etkisinden ve/veya vasküler işlevleri doğrudan değiştiren inflamatuvar süreçlerden kaynaklanabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır.

Otoimmün hastalık durumlarında, serumda anti-endotel hücre antikoru saptanmıştır [105]. Bu otoantikorlar, endotel hücrelerini aktive ediyor ve sitotoksikite veya apoptotik süreçleri tetikleyebilir [106]. Endotel hücreleri indüklenerek HSP60'ın hücre yüzeyi ekspresyonu artırılabilir [107, 108]. BH'de de bu antikoru varlığı gösterilmiştir [15]. Anti-HSP60 antikoru da endotel hücre sitotoksitesinde veya apoptozisinde rol aldığına dair kanıtlar vardır [108, 109]. Ayrıca, anti-HSP60 antikoru endotel hücre aktivasyonuna ve kompleman bağımlı endotel hücre lizisine neden olmakta [16]; bu sayede aterosklerozun başlaması, devam etmesi ve şiddetlenmesine katkıda bulunabilmektedir [17, 18]. BH'de vasküler oluşumların nasıl etkilendiğine dair net bilgiler bulunmamakla birlikte, bir vaskülit olarak BH'da ateroskleroza yatkınlık şaşırtıcı olmayan bir durumdur. Rİ ile ateroskleroz arasındaki pozitif ilişki göz önüne alındığında bizim çalışmamıza dahil edilen BH olgularının Rİ düzeylerinin yüksek çıkması beklenen bir durumdur. Bu durumda, aterosklerozun başlamasına aracılık eden tüm süreçlerin (endotel hasarı vs.) ve kronik inflamasyonun BH'de aterosklerozun gidişini hızlandırması olasıdır.

Antifosfolipid sendromu, dermatomiyozit ve lupus gibi otoimmün hastalıkları olan olgularda testiküler vaskülit saptanmıştır [137]. Bir olgu bildiriminde, sistemik

vaskülit olmaksızın testiküler vaskülitin olabileceği gösterilmiş, aynı olgunun testis boyutları arasında fark olmadığı, ancak Doppler incelemesinde sol testis kan akımının sağdan hafif yüksek olduğu saptanmıştır [138]. Çalışmamızda, BH olgularının sağ ve sol testiküler arter “rezistif indeks” düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Otoimmün orşit, köpek [110] ve vizonlarda [111] kendiliğinden; tavşanlarda vazektomi sonrasında oluşabilir [112]. İnsanlarda, otoimmün orşite benzer çeşitli idiyopatik hastalıklar tanımlanmıştır [113]. Homolog testis antijeni enjekte edilen hayvanlarda da otoimmün orşit gelişmektedir [114]. Deneysel otoimmün orşitte (DOO) proinflamatuvar sitokinlerin rolü olduğu gösterilmiştir. TNF’yi nötralize eden antikolar, DOO’nun etkilerini gidermektedir. Ayrıca, DOO oluşturulan farelerden elde edilen T-lenfosit klonlarının normal farelerde otoimmün orşiti indüklediği bulunmuştur [115]. DOO’in transferi T-lenfositlerin CD4+ alt grubu ile gerçekleştirilmektedir ve bu lenfositler TNF- α , IL-2 ve IFN- γ sitokinlerini salgılayabilmektedirler [115]. Suescun ve arkadaşları (2003) tarafından yapılan bir çalışmada, DOO oluşturulan ratlarda TNF- α pozitif testiküler makrofajların sayısında belirgin artış olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada, DOO oluşturulan hayvanlardan izole edildikten sonra kültüre edilen testiküler makrofajlardan salgılanan TNF- α miktarının normal kontrol hayvanlardan izole edilen makrofajların salgıladığı miktardan daha yüksek olduğu bulunmuştur [116]. Ek olarak, DOO sırasında TNFR1 pozitif germ hücrelerinin sayısındaki artış, DOO oluşturulan hayvanlarda germ hücre apoptozisinde TNF- α ’nın olası rolüne işaret ediyor olabilir [116]. İnflamasyonla giden insan testiküler patolojilerinde gözlenen makrofaj sayısındaki ve testiküler makrofajlardan TNF- α salgılanmasındaki artış, TNF- α ’nın testiküler inflamasyondaki rolünün bir göstergesi olabilir [117].

BH’de TNF- α ’nın serum düzeyleri yükselmiştir [139]. Ayrıca, Behçet hastalarının kanlarında $\gamma\delta$ T hücrelerinin arttığı ve bu hücrelerin yoğun olarak IFN- γ ve TNF- α salgılandığı gösterilmiştir [46]. TNF- α , IFN- γ dışında IL-1, IL-8, IL-12, IL-18, soluble IL-2 Reseptörü (sIL-2R) ve 75 kDa TNF Reseptörü (TNFR-75) düzeyleri BH’de artmıştır [19, 20]. Flowsitometrik yöntem ile intrasitoplazmik sitokin ekspresyonu incelendiğinde, IL-2 ve IFN- γ üreten T hücrelerinin aktif Behçet hastalarında artmış olduğu gösterilmiştir [46]. DOO modellerindeki inflamatuvar süreçlerde rol alan sitokinlerin BH’de de saptanmış olması ilginçtir. Bu inflamatuvar

süreçlerin orşite ve ardından doku yıkımına katkıda bulunması beklenebilir. Bizim çalışmamıza dahil edilen BH olgularının atak sayısı ve atak süreleri bilgileri olmadığından, bu parametrelerle testis hacmi arasında ilişki kurmak olanaklı görünmemektedir.

Epididimo-orşit, BH’de nadir görülen bir durum değildir. BH tanısı konan 57 erkeğin dahil edildiği bir çalışmada, 7 olguda epididimo-orşit saptanmıştır. Bu 7 olgunun 5’inde bu durumun tekrarlayıcı olduğu bildirilmiştir [140]. Genel olarak, BH olgularının % 12-19’unda epididimo-orşit ile karşılaşmaktadır [141, 142]. Literatürde, BH’de testis hacimlerini değerlendiren bir çalışma ile bulunamamıştır. Örneğin, kabakulak orşitinin etkilenen testiste atrofiye (% 25) neden olduğu bildirilmiştir [143]. Yukarıda söz edilen sitokinlerin BH’ye eşlik eden orşitin etyopatogenezinde rol alıp almadığı halen açıklığa kavuşmamıştır. Bizim çalışmamızda BH olgularının testis hacimlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da kontrol grubundaki bireylerin testis hacimlerinden daha düşüktü. Ancak, çalışmamıza dahil edilen bireylerden hiçbirinde testis atrofisi (<12 cm³) yoktu [144]. Hastalık başlangıç yaşı, hastalık aktivitesi ve atak sıklığı gibi parametrelerin testis hacmindeki azalma ile ilişkili olması beklenebilir. Ayrıca, BH’de orşitin tekrarlayıcı doğası dikkate alındığında, çalışmamıza sadece BH’ye orşitin eşlik ettiği olguların dahil edilmemiş olması BH olgularının testis hacimlerinin kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemesini açıklayabilir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1-Behçet Hastalığı grubunun testiküler arter “rezistif indeks” ortalamaları kontrol grubunun ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

2-Behçet Hastalığı ve kontrol gruplarının testis hacim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu.

3-Çalışmaya katılan bireylerin sağ ve sol testis hacim ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı.

4-Behçet Hastalığı ve kontrol grubundaki bireylerin sağ ve sol testis hacim ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark gözlenmedi.

5-Behçet Hastalığı ve kontrol grubundaki bireylerin sağ ve sol testiküler arter “rezistif indeks” ortalamaları ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark gözlenmedi.

6-Behçet Hastalığı grubunun sağ testis hacmi ile hastalık yaşı değerleri arasında pozitif orta düzey ilişki, sol testis hacmi ile hastalık yaşı değerleri arasında anlamlılığa çok yakın pozitif ilişki saptandı.

7- Behçet hastalığı grubunun sol ve sağ testis hacim değerleri arasında pozitif çok yüksek ilişki, sol ve sağ testiküler arter rezistif indeks değerleri arasında pozitif yüksek ilişki Kontrol grubunun sol ve sağ testis hacim değerleri arasında pozitif yüksek ilişki, sol ve sağ testiküler arter rezistif indeks değerleri arasında pozitif zayıf ilişki saptandı.

Bu çalışma, BH olgularında testiküler arter Rİ değerini değerlendiren ilk çalışmadır. Biz bu çalışmada, BH olgularında testiküler arter Rİ değerinin kontrollerin Rİ değerlerinden daha yüksek olduğunu bulduk. BH, bir vaskülit olarak ele alındığında, testiküler arterdeki bu hemodinamik değişimin altında yatan mekanizmaların, hem BH'deki ateroskleroza yatkınlıkla hem de vasküler işlevleri bozabilecek inflamatuvar süreçlerle açıklanması olası gibi görünmektedir. Ayrıca hastalık süreleri ile sağ testis hacmi arasında anlamlı pozitif korelasyon, sol testis hacmi ile anlamlılığa çok yakın pozitif korelasyon izlenmesinin nedenleri de geçirilmiş orşitli Behçet hastaları ile bizim BH grubumuz gibi geçirilmiş orşiti bulunmayan hastaların karşılaştırılması ile daha net ortaya konabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Kulaber, A., et al., Pro-inflammatory cellular immune response in Behcet's disease. *Rheumatol Int* 2007; **27**(12): 1113-8.
2. Pay, S., et al., Immunopathogenesis of Behcet's disease with special emphasize on the possible role of antigen presenting cells. *Rheumatol Int* 2007; **27**(5): 417-24.
3. Marzban, M., et al., Cardiac and great vessel involvement in "Behcet's disease". *J Card Surg* 2008; **23**(6): 765-8.
4. Calamia, K.T., et al., Epidemiology and clinical characteristics of Behcet's disease in the US: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2009; **61**(5): 600-4.
5. Koc, Y., et al., Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992; **19**(3): 402-10.
6. Tohme, A., et al., Vascular manifestations of Behcet's disease. Eighteen cases among 140 patients. *Joint Bone Spine* 2003; **70**(5): 384-9.
7. Lie, J.T., Vascular involvement in Behcet's disease: arterial and venous and vessels of all sizes. *J Rheumatol* 1992; **19**(3): 341-3.
8. Duranoglu, Y., et al., Color Doppler imaging of the orbital vessels in Behcet's disease. *Ophthalmologica* 2001; **215**(1): 8-15.
9. Kadioğlu, A., H. Erol, and S. Tellaloğlu, Testis Mikrosirkülasyonunun Moleküler Biyolojik Temelleri. *Türk Üroloji Dergisi* 2000; **26**(1): 6-11.
10. Chambers, J.C., D.O. Haskard, and J.S. Kooner, Vascular endothelial function and oxidative stress mechanisms in patients with Behcet's syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**(2): 517-20.
11. Juonala, M., et al., Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation* 2004; **110**(18): 2918-23.
12. Hong, S.N., et al., Carotid artery intima-media thickness in Behcet's disease patients without significant cardiovascular involvement. *Korean J Intern Med* 2008; **23**(2): 87-93.
13. Caliskan, M., et al., Cardiovascular prognostic value of vascular involvement in Behcet's disease. *Int J Cardiol* 2007; [**Epub ahead of print**].
14. Rhee, M.Y., H.K. Chang, and S.K.I. Kim, Intima-media thickness and arterial stiffness of carotid artery in Korean patients with Behcet's disease. *J Korean Med Sci* 2007; **22**: 387-92.
15. Alard, J.E., et al., Modulation of endothelial cell damages by anti-Hsp60 autoantibodies in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2007; **6**(7): 438-43.
16. Schett, G., et al., Autoantibodies against heat shock protein 60 mediate endothelial cytotoxicity. *J Clin Invest* 1995; **96**(6): 2569-77.
17. Xu, Q., Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; **22**(10): 1547-59.

18. Perschinka, H., et al., Cross-reactive B-cell epitopes of microbial and human heat shock protein 60/65 in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; **23**(6): 1060-5.
19. Mege, J.L., 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**(9): 1544-9.
20. Oztas, M.O., et al., Serum interleukin 18 and tumour necrosis factor-alpha levels are increased in Behcet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2005; **30**(1): 61-3.
21. Feigenbaum, A., Description of Behcet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *Br J Ophthalmol* 1956; **40**(6): 355-7.
22. Mendes, D., et al., Behçet's disease. *Journal of Autoimmunity* 2009; **32**: 178-188.
23. Behçet, H., Über rezidivierende, aphthöse, durch ein virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937; **105**: 1152-7.
24. Behçet, H., Considerations sur les lesions aphteuses de la bouche et des parties genitales, ainsi que sur les manifestations oculaires d'origine probablement virutique et observations concernant leur foyer d'infection. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1938; **45**: 420-33.
25. Behçet, H., Einige Bemerkungen zu meinen Beobachtungen über den Tri-Symptomenkomplex. *Med Welt* 1939; **35**: 1222-7.
26. Behçet, H., Some observations on the clinical picture of the so-called triple symptom complex. *Dermatologica* 1940; **81**: 73-83.
27. Evereklioglu, C., The migration pattern, patient selection with diagnostic methodological flaw and confusing naming dilemma in Behcet disease. *Eur J Echocardiogr* 2007; **8**(3): 167-73; author reply 174.
28. Erdemir, A.D. and O. Oncel, Prof.Dr. Hulusi Behcet (a famous Turkish physician) (1889-1948) and Behcet's disease from the point of view of the history of medicine and some results. *J Intl Soc Hist Islamic Med* 2006; **5**(51-63).
29. Sakane, T., et al., Behcet's disease. *N Engl J Med* 1999; **341**(17): 1284-91.
30. Zouboulis, C.C., et al., Epidemiological features of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997; **38**(6): 411-22.
31. Zouboulis, C.C., Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. *Ann Med Interne (Paris)* 1999; **150**(6): 488-98.
32. Gul, A., et al., Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000; **59**(8): 622-5.
33. Verity, D.H., et al., Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999; **54**(3): 213-20.

34. Ahmad, T., et al., Mapping the HLA association in Behcet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms? *Arthritis Rheum* 2003; **48**(3): 807-13.
35. Marshall, S., Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; **18**: 291-311.
36. Direskeneli, H., Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001; **60**: 996-1002.
37. Ergun, T., et al., HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; **45**(6): 904-9.
38. Musabak, U., et al., Serum interleukin-18 levels in patients with Behcet's disease. Is its expression associated with disease activity or clinical presentations? *Rheumatol Int* 2006; **26**(6): 545-50.
39. Hamzaoui, K., et al., Levels of IL-15 in serum and cerebrospinal fluid of patients with Behcet's disease. *Scand J Immunol* 2006; **64**(6): 655-60.
40. Houman, H., et al., Abnormal expression of chemokine receptors in Behcet's disease: relationship to intracellular Th1/Th2 cytokines and to clinical manifestations. *J Autoimmun* 2004; **23**(3): 267-73.
41. Bank, I., M. Duvdevani, and A. Livneh, Expansion of gammadelta T-cells in Behcet's disease: role of disease activity and microbial flora in oral ulcers. *J Lab Clin Med* 2003; **141**(1): 33-40.
42. Verjans, G.M., et al., Vgamma9Vdelta2 T cells recovered from eyes of patients with Behcet's disease recognize non-peptide prenyl pyrophosphate antigens. *J Neuroimmunol* 2002; **130**(1-2): 46-54.
43. Hasan, A., et al., Role of gamma delta T cells in pathogenesis and diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1996; **347**(9004): 789-94.
44. Frassanito, M.A., et al., Th1 polarization of the immune response in Behcet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. *Arthritis Rheum* 1999; **42**(9): 1967-74.
45. Verity, D.H., et al., Behcet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol* 2003; **87**(9): 1175-83.
46. Zierhut, M., et al., Immunology and functional genomics of Behcet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003; **60**(9): 1903-22.
47. International Study Group, f.B.s.D., Criteria for diagnosis of Behçet's *Lancet* 1990; **335**: 1078-80.
48. Main, D.M. and M.A. Chamberlain, Clinical differentiation of oral ulceration in Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1992; **31**(11): 767-70.
49. Alpsyoy, E., C.C. Zouboulis, and G.E. Ehrlich, Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Yonsei Med J* 2007; **48**(4): 573-85.
50. Nobuyoshi, K., et al., Ocular features of Behçet's disease: an international collaborative study. *Br J Ophthalmol* 2007; **91**: 1579-82.
51. Tugal-Tutkun, I., et al., Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004; **138**(3): 373-80.

52. Tursen, U., A. Gurler, and A. Boyvat, Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol* 2003; **42**(5): 346-51.
53. Kump, L.I., et al., Behcet's disease: comparing 3 decades of treatment response at the National Eye Institute. *Can J Ophthalmol* 2008; **43**(4): 468-72.
54. Evereklioglu, C., Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. *Surv Ophthalmol* 2005; **50**(4): 297-350.
55. Akman-Demir, G., P. Serdaroglu, and B. Tasci, Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. *Brain* 1999; **122 (Pt 11)**: 2171-82.
56. Pearce, J.M., Neurological symptoms of Adamantiades-Behcet's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**(8): 956-7.
57. Benamour, S., et al., [Neurological involvement in Behcet's disease. 154 cases from a cohort of 925 patients and review of the literature]. *Rev Neurol (Paris)* 2006; **162**(11): 1084-90.
58. Ghorbel, I.B., et al., Budd-Chiari syndrome associated with Behçet's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; **32**: 316–20.
59. Atzeni, F., et al., Behcet's disease and cardiovascular involvement. *Lupus* 2005; **14**(9): 723-6.
60. Gurgun, C., et al., Cardiovascular involvement in Behcet's disease. *Jpn Heart J* 2002; **43**(4): 389-98.
61. Hassard, P.V., et al., Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy for gastrointestinal Behcet's disease: a case report. *Gastroenterology* 2001; **120**(4): 995-9.
62. Yurdakul, S., et al., Gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1996; **55**(3): 208-10.
63. Badi, M.A.A., et al., Les manifestations articulaires de la maladie de Behçet. A propos de 79 cas. *Rev Med Interne* 2007; **29**: 277–82.
64. Fresco, I., et al., Effect of surgical clearing of the skin on the pathergy phenomenon in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1993; **52**: 619–20.
65. Kone-Paut, I., et al., Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 1998; **132**: 721–5.
66. Guillaume-Czitrom, S., et al., Efficacy and safety of interferon-alpha in the treatment of corticoid-dependent uveitis of paediatric Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2007; **46**(10): 1570-3.
67. Mason, R.M. and C.G. Barnes, Behcet's syndrome with arthritis. *Ann Rheum Dis* 1969; **28**(2): 95-103.
68. Mizushima, Y., Recent research into Behcet's disease in Japan. *Int J Tissue React* 1988; **10**(2): 59-65.
69. Suzuki, K. and N. Suzuki, Behçet disease. *Clin Exp Med* 2004; **3**: 10-20.

70. O'Duffy, J.D., Criteres proposes pour la diagnostic maladie Behçet et notes the rapeutiques. *Rev Med Interne* 1974; **36**: 2371-9.
71. Rigby, A.S., M.A. Chamberlain, and B. Bhakta, Behcet's disease. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995; **9**(2): 375-95.
72. Gul, A., Standard and novel therapeutic approaches to Behcet's disease. *Drugs* 2007; **67**(14): 2013-22.
73. Hatemi, G., et al., EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis* 2008; **67**(12): 1656-62.
74. Okada, A.A., Drug therapy in Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2000; **8**(2): 85-91.
75. Up, T., 16.3 Prednisolone Drug Information. 2008.
76. Yurdakul, S., et al., A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; **44**(11): 2686-92.
77. Up, T., 16.3 Colchicine Drug Information. 2008.
78. Mudun, B.A., et al., Short-term chlorambucil for refractory uveitis in Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2001; **9**(4): 219-29.
79. Hirohata, S., H. Suda, and T. Hashimoto, Low-dose weekly methotrexate for progressive neuropsychiatric manifestations in Behcet's disease. *J Neurol Sci* 1998; **159**(2): 181-5.
80. Yatscoff, R.W. and L.J. Aspeslet, The monitoring of immunosuppressive drugs: a pharmacodynamic approach. *Ther Drug Monit* 1998; **20**(5): 459-63.
81. Up, T., 16.3 Azathioprine Drug Information. 2008.
82. Shek, L.P. and D.L. Lim, Thalidomide in Behcet's disease. *Biomed Pharmacother* 2002; **56**(1): 31-5.
83. Up, T., 16.3 Thalidomide Drug Information. 2008.
84. Up, T., 16.3 Sulfasalazine and 5-aminosalicylates in the treatment of inflammatory bowel disease. 2008.
85. Sharquie, K.E., R.A. Najim, and A.R. Abu-Raghif, Dapsone in Behcet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol* 2002; **29**(5): 267-79.
86. Yasui, K., et al., Successful treatment of Behcet disease with pentoxifylline. *Ann Intern Med* 1996; **124**(10): 891-3.
87. Treusch, M., et al., Influence of human recombinant interferon-alpha2a (rhIFN-alpha2a) on altered lymphocyte subpopulations and monocytes in Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2004; **43**(10): 1275-82.
88. Stanford, M.R., Behcet's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2003; **87**(4): 381-2.
89. Alpsoy, E., et al., Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002; **138**(4): 467-71.

90. Kural-Seyahi, E., et al., The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003; **82**(1): 60-76.
91. Celebi, S., et al., Color Doppler ultrasonography in ocular Behcet's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; **78**(1): 30-3.
92. Ozdemir, H., et al., Diagnosis of ocular involvement in Behcet's disease: value of spectral and color Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1995; **164**(5): 1223-7.
93. Seckin, D., et al., Ophthalmic and central retinal artery flow velocities in patients with Behcet's disease. *Eur J Ophthalmol* 1996; **6**(2): 215-6.
94. Soyulu, M., et al., Haemodynamic changes in ocular Behcet's disease. *Br J Ophthalmol* 1998; **82**(9): 1090-1.
95. Yilmaz, S. and C. Akarsu, Changes in cerebral and ocular hemodynamics in Behcet's disease assessed by color-coded duplex sonography. *Eur J Radiol* 2006; **58**(1): 102-9.
96. Ucakhan, O., et al., Color Doppler ultrasound in ocular Behcet's disease. *Eur J Ophthalmol* 1997; **7**(3): 256-61.
97. Mizukami, K., et al., CNS changes in neuro-Behcet's disease: CT, MR, and SPECT findings. *Comput Med Imaging Graph* 1992; **16**(6): 401-6.
98. Serdaroglu, P., Behcet's disease and the nervous system. *J Neurol* 1998; **245**(4): 197-205.
99. Iragui, V.J. and E. Maravi, Behcet syndrome presenting as cerebrovascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; **49**(7): 838-40.
100. Zelenski, J.D., et al., Central nervous system vasculitis in Behcet's syndrome: angiographic improvement after therapy with cytotoxic agents. *Arthritis Rheum* 1989; **32**(2): 217-20.
101. Matsumoto, T., T. Uekusa, and Y. Fukuda, Vasculo-Behcet's disease: a pathologic study of eight cases. *Hum Pathol* 1991; **22**(1): 45-51.
102. Totsuka, S., T. Hattori, and M. Yazari, Clinico-pathology of neuro-Behcet's syndrome, in Behcet's disease. Clinical and immunological features, T. Kehner and C.G. Barnes, Editors. 1979, Academic: London. p. 133-96.
103. Park, J.H., M.C. Han, and M.A. Bettmann, Arterial manifestations of Behcet disease. *AJR Am J Roentgenol* 1984; **143**(4): 821-5.
104. Urayama, A., F. Sakai, and Y. Imai, [Behcet's disease associated with vascular lesions (Angio-Behcet's syndrome) (authors' transl)]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1973; **77**(9): 1461-7.
105. Meroni, P.L. and P. Youinou, Autoantibodies, in Endothelial cell antibodies, J.B. Peter and Y. Shoenfeld, Editors. 1996, Elsevier: Amsterdam. p. 245-52.
106. Bordron, A., et al., The binding of some human antiendothelial cell antibodies induces endothelial cell apoptosis. *J Clin Invest* 1998; **101**(10): 2029-35.
107. Cicconi, R., et al., Expression of 60 kDa heat shock protein (Hsp60) on plasma membrane of Daudi cells. *Mol Cell Biochem* 2004; **259**(1-2): 1-7.

108. Jamin, C., et al., Induction of endothelial cell apoptosis by the binding of anti-endothelial cell antibodies to Hsp60 in vasculitis-associated systemic autoimmune diseases. *Arthritis Rheum* 2005; **52**(12): 4028-38.
109. Mayr, M., et al., Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of *Escherichia coli* and *Chlamydia pneumoniae*: immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infection and atherosclerosis. *Circulation* 1999; **99**(12): 1560-6.
110. Fritz, T.E., et al., Pathology and familial incidence of orchitis and its relation to thyroiditis in a closed beagle colony. *Exp Mol Pathol* 1976; **24**(2): 142-58.
111. Tung, K.S., et al., The black mink (*Mustela vison*). A natural model of immunologic male infertility. *J Exp Med* 1981; **154**(4): 1016-32.
112. Bigazzi, P.E., et al., Immune complex orchitis in vasectomized rabbits. *J Exp Med* 1976; **143**(2): 382-404.
113. Tung, K.S.K. and C.Y. Lu, Immunologic basis of reproductive failure, in *Pathology of Reproduction Failure*, F.T. Kraus, I. Damjanov, and N. Kaufman, Editors. 1989, Williams & Wilkins: Baltimore. p. 308-333.
114. Tung, K.S.K. and A.C. Menge, Sperm and testicular autoimmunity, in *The Autoimmune Diseases*, N.F. Rose and I.R. Mackay, Editors. 1985, Academic Press: New York. p. 537-590.
115. Yule, T.D. and K.S. Tung, Experimental autoimmune orchitis induced by testis and sperm antigen-specific T cell clones: an important pathogenic cytokine is tumor necrosis factor. *Endocrinology* 1993; **133**(3): 1098-107.
116. Suescun, M.O., et al., Involvement of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis of autoimmune orchitis in rats. *Biol Reprod* 2003; **68**(6): 2114-21.
117. Frungieri, M.B., et al., Macrophages in the testis of infertile men: number, distribution pattern and identification of expressed genes by laser-microdissection and RT-PCR analysis. *Fertil Steril* 2002; **78**: 298-306.
118. Kaklamani, V.G., G. Vaiopoulos, and P.G. Kaklamanis, Behcet's Disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998; **27**: 197-217.
119. Koc, Y., et al., Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992; **19**: 402-10.
120. Seyahi, E., et al., Atherosclerosis in Behçet's Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2008; **38**: 1-12.
121. Keser, G., et al., Increased thickness of the carotid artery intima-media assessed by ultrasonography in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2005; **23**(4 Suppl 38): 71-6.
122. Ozturk, M.A., et al., Morphologic evidence of subclinical atherosclerosis obtained by carotid ultrasonography in patients with Behcet's disease. *Rheumatol Int* 2006; **26**: 867-72.
123. Şen, T.V., Vasküler Nedenli İmpotansın Değerlendirilmesinde Renkli Doppler Ultrasonografi'nin Yeri, in T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği. 2006: İstanbul.

124. Horstman, W.G., et al., Color Doppler US of the Scrotum. *RadioGraphics* 1991; **11**: 941-957.
125. Mihmanli, I., et al., Testicular size and vascular resistance before and after hydrocelectomy. *AJR Am J Roentgenol* 2004; **183**(5): 1379-85.
126. Frauchiger, B., et al., Comparison of carotid arterial resistive indices with intima-media thickness as sonographic markers of atherosclerosis. *Stroke* 2001; **32**(4): 836-41.
127. Frauchiger, B., et al., The value of different resistance parameters in distinguishing biopsy-proved dysfunction of renal allografts. *Nephrol Dial Transplant* 1995; **10**(4): 527-32.
128. Pourcelot, L., Applications cliniques de l'examen Doppler transcutan, in *Velocimetrie Ultrasonore Doppler*, P. P., Editor. 1975, INSERM: Paris,France.
129. Staub, D., et al., Prediction of cardiovascular morbidity and mortality: comparison of the internal carotid artery resistive index with the common carotid artery intima-media thickness. *Stroke* 2006; **37**(3): 800-5.
130. Ohta, Y., et al., Increased renal resistive index in atherosclerosis and diabetic nephropathy assessed by Doppler sonography. *J Hypertens* 2005; **23**(10): 1905-11.
131. Danesh, J., et al., Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; **321**(7255): 199-204.
132. Bacon, P.A., et al., Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2002; **1**(6): 338-47.
133. Manzi, S., et al., Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; **42**(1): 51-60.
134. Seyahi, E., et al., Atherosclerosis in Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis* 2006; **65**(9): 1202-7.
135. de Leeuw, K., C. Kallenberg, and M. Bijl, Accelerated atherosclerosis in patients with systemic autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2005; **1051**: 362-71.
136. Chang, H.K., et al., Arterial stiffness in Behcet's disease: increased regional pulse wave velocity values. *Ann Rheum Dis* 2006; **65**(3): 415-6.
137. Pannek, J. and G. Haupt, Orchitis due to vasculitis in autoimmune diseases. *Scand J Rheumatol* 1997; **26**(3): 151-4.
138. Raj, G.V., K.S. Ellington, and T.J. Polascik, Autoimmune testicular vasculitis. *Urology* 2003; **61**(5): 1035.
139. Lee, E.B., et al., TNF and TNF receptor polymorphisms in Korean Behcet's disease patients. *Hum Immunol* 2003; **64**(6): 614-20.
140. Kaklamani, V.G., et al., Recurrent epididymo-orchitis in patients with Behcet's disease. *J Urol* 2000; **163**(2): 487-9.
141. Bullock, K.N. and J.M. Hunt, The intravenous urogram in acute epididymo-orchitis. *Br J Urol* 1981; **53**(1): 47-9.

142. Cetinel, B., et al., Urologic screening for men with Behcet's syndrome. *Urology* 1998; **52**(5): 863-5.
143. Bartak, V., Sperm count, morphology and motility after unilateral mumps orchitis. *J Reprod Fertil* 1973; **32**(3): 491-4.
144. Colli, A.S., E.S. Berquió, and R.M. Marques, Volume testicular, in *Crescimento e desenvolvimento pubertário em crianças e adolescentes brasileiros*, A.S. Colli, E.S. Berquió, and R.M. Marques, Editors. 1984, Brasileira de Ciências: São Paulo. p. 1-34.