

■ Orjinal Makale

Behçet hastalarında pulmoner arter sertliğinin değerlendirilmesi

Evaluation of pulmonary artery stiffness patients with Behcet's disease

Hayriye Şahinli¹ , Mustafa Gökhan Vural² , Göksal Keskin³ 

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara/Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Allerji ve İmmünoloji ABD, Ankara/Türkiye

³Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardioloji ABD, Sakarya/Türkiye

ÖZ

Amaç: Behçet hastalığı her boyda arter ve venleri etkileyen sistemik bir vaskülitir. Behçet hastalığında, aort ve pulmoner arter anevrizması en önemli mortalite nedenlerindedir. Anevrizmanın histopatolojisinde, damar duvarında tam kat düzensiz fibröz kalınlaşma rol oynamaktadır. Büyük damarlardaki sertliğin artmasıyla kardiovasküler mortalite ve morbiditenin arttığı bulunmuştur. Behçet hastalarında pulmoner arter elastisite özelliklerini invaziv olmayan yöntemlerden biri olan ekokardiografi (EKO) ile değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 27 Behçet hastası (18 kadın, 9 erkek) ve 21 sağlıklı kontrol grubu (9 kadın, 12 erkek) alındı. Pulmoner arter, ekokardiografi ile değerlendirildi. Pulmoner elastisite parametreleri olarak pulmoner strain, beta indeksi ve distensibilite alındı.

Bulgular: Çalışmaya 27 Behçet olgusu ile 21 sağlıklı kontrol grubu alındı. Kontrol grubuna göre, Behçet hastalığı grubunda pulmoner arter strain ve pulmoner arter distensibilite değeri anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$, $p<0,001$). Pulmoner arter beta indeksi ise anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,022$).

Sonuç: Behçetli hasta grubunda pulmoner sertliğin, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı sonucuna varılmıştır. Erken dönemde, pulmoner arter anevrizmasının tesbitinde, pulmoner arter sertliğinin ekokardiografi ile değerlendirilmesi kullanılabilir bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı; pulmoner arter anevrizması; pulmoner arter sertliği

Sorumlu Yazar*: Hayriye Şahinli, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara/Türkiye

E-posta: dr.hayriye@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-1561-9346

Gönderim: 13.06.2018 Kabul: 07.08.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.433615

ABSTRACT

Aim: Behçet's disease is a systemic vasculitis affecting arteries and veins in every dimension. Aortic and pulmonary artery aneurysms are the most important causes of mortality in Behçet's disease. In the histopathology of the aneurysm, full-thickness irregular fibrous thickening plays a role in the vessel wall. Cardiovascular mortality and morbidity were found to increase with increasing stiffness in the large vessels.

We aimed to evaluate the pulmonary artery elasticity in patients with BD with Echocardiography (ECO) which is one of the non-invasive methods.

Material and Methods: Twenty seven (18 female, 9 male) Behçet' patients and twenty one healthy controls (9 female, 12 male) are included to the study. Pulmonary artery is evaluated with ECO. Pulmonary strain, beta index, distensibility are used as pulmonary elasticity parameters.

Results: Twenty seven Behçet' patients and twenty one healthy controls are included to the study. Pulmonary artery strain and pulmonary artery distensibility values of the Behçet's group were observed to be significantly lower than the control group ($p<0,001$, $p<0,001$); where as pulmonary artery beta index was significantly higher ($p=0,022$).

Conclusion: Pulmonary stiffness is significantly increased in patients with Behçet's disease compared to healthy control group. For identification of pulmonary artery aneurysm in an early echocardiographic examination of pulmonary artery stiffness can be used.

Keywords: Behçet's disease; pulmonary artery aneurysm; pulmonary artery stiffness

Giriş

Behçet hastalığı etiyolojisi tam olarak bilinmeyen; oral ve genital ülserler, artrit, kutanöz lezyonlar, göz lezyonları ve vasküler tutulum ile karakterize, kompleks multisistem bir hastalıktır [1]. Altta yatan patoloji arter ve venleri içine alan iltihabi yanıttır, hemen her organın her boyuttaki arterlerini ve venlerini tutabilir [2]. Epidemiyolojik bulgular genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin hastalığın patogeneğinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak kesin etiyoloji ve patogenezi bilinmemektedir.

Behçet hastalığında arteriyel lezyonlar, arterlerde tıkanıklık ve anevrizma oluşumuna yol açabilir. Anevrizmalar en sık aortada, takiben pulmoner arterlerde gelişir ve en önemli mortalite nedenlerindedir. Behçet hastalarında anevrizmanın histopatolojisinde damar duvarında tam kat düzensiz fibröz kalınlaşma, perivasküler lenfositik infiltrasyon, medial elastik fibrillerin kaybı ve vazo vazorum proliferasyonu görülür [2,3].

Büyük damarlardaki sertliğin artmasıyla kardiovasküler mortalite ve morbitenin arttığı bulunmuştur. Santral damarlardaki sertliğin artışının arteriyel mekanikleri ve akım dinamiklerini etkileyerek, sağ ventrikülün her kasılmasında ihtiyaç duyduğu enerji gereksinimini artırdığı, sonuç olarak ventrikül performansını kötüleştirdiği bildirilmiştir [4].

Pulmoner arterin mekanik özelliklerinin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi, subklinik sağ ventrikül yetmezliğinin

ve pulmoner arter anevrizmasının erken belirteci olarak kullanılabilir [5]. Çalışmamızda, Behçet hastalarında pulmoner arter elastisite özelliklerini invaziv olmayan yöntemlerden biri olan ekokardiografi ile değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya 2009-2010 yılları arasında uluslararası çalışma grubunun tanı kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı almış ve halen tedavi altında olan 27 hasta (18 kadın, 9 erkek yaş ortalaması $38,1 \pm 8,3$) ve 21 (9 kadın, 12 erkek yaş ortalaması $43,9 \pm 7,9$) sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi ve onamları alındı.

Daha önce bilinen kardiovasküler hastalığı, morbid obesitesi, ağır dislipidemi, karaciğer ve böbrek yetmezliği, diyabet ve hipertansiyonu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kor pulmonale tanısı olan Behçet hastaları çalışmaya dahil edilmedi.

Pulmoner elastisite parametreleri olarak; pulmoner strain, beta indeksi ve distensibilite alındı. Bu parametrelerin hesaplanmasında aşağıdaki formüller kullanıldı.

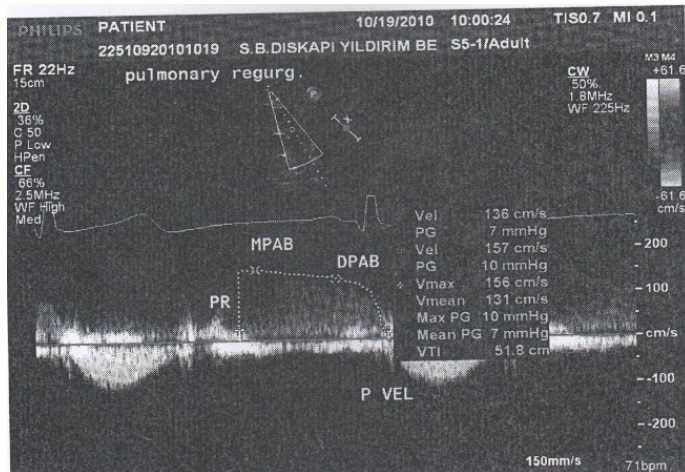
Pulmoner strain (%) = $\frac{\text{sistol sonu pulmoner arter çapı} - \text{diastol sonu pulmoner arter çapı}}{\text{diastol sonu pulmoner arter çapı}} \times 100$

Pulmoner stiffness beta indeksi = $\ln \left(\frac{\text{sPAB}}{\text{dPAB}} \right) / \text{pulmoner strain}$. "n" doğal logaritma.

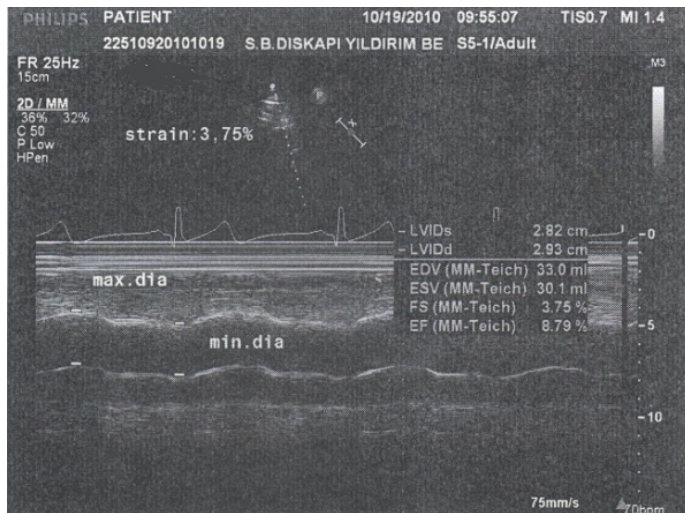
sPAB (sistolik pulmoner arter basıncı)

Distensibilite ($\text{cm}^2 / \text{dyn}^{-1}$) = $2 \times (\text{pulmoner strain}) / (\text{sPAB} - \text{dPAB})$.

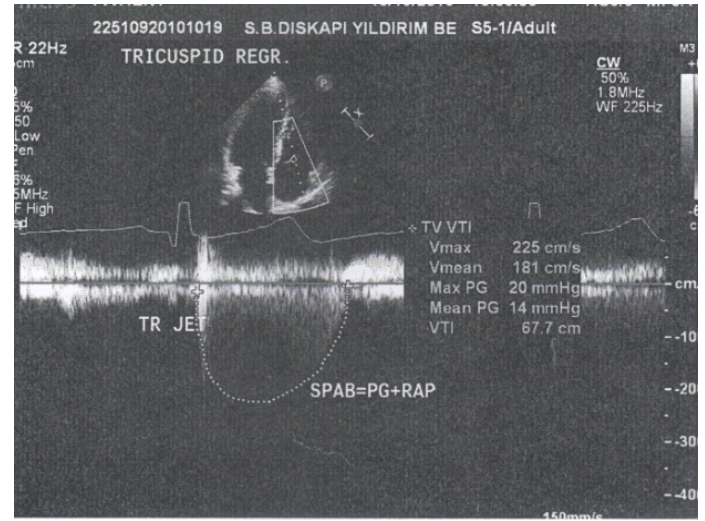
Tüm ekokardiografik değerlendirmeler senkronize elektrokardiografi (EKG) eşliğinde Philips ile 33 ekokardiografi ile yapıldı. 2,5-3,5 Mhz transtorasik prob kullanılarak ölçümler alındı. Sistol sonu çapı ve diastol sonu çapları şekil 1.1 deki şekilde tespit edildi ve pulmoner arter gerilimi daha önce belirlenen formüllere göre hesaplandı. Parasternal kısa aks görüntüden pulmoner kapak yetmezliği akımı şekil 1.2 deki gibi tespit edildi ve şekil 1.3 de görüldüğü gibi bu akım üzerinden mPAB (ortalama pulmoner arter basıncı) ve dPAB (diastolik pulmoner arter basıncı) daha önce belirlenen yöntemlere göre belirlendi. mPAB ve dPAB değerleri kullanılarak pulmoner arter esnekliği ve beta indeksi önce belirlenen formüllere göre hesaplandı. Konvansiyonel ölçümler aynı seansta sol lateral dekübitis pozisyonunda alındı. Tüm ölçümler ekspiryum sonunda alındı ve ardışık üç kardiyak atım ortalama değerleri alındı. Ölçümler tek doktor tarafından yapıldı.



Şekil 1.1: Pulmoner kapak yetmezliği akımı üzerinden mPAB ve dPAB hesaplanması (Ölçülen gradyente sağ atrium basıncı eklenerek bulunur).



Şekil 1.2: Pulmoner arter sistol sonu ve diastol sonu çaplarının ölçülmesi



Şekil 1.3: Triküspid kapak yetmezliği akımı üzerinden sPAB hesaplanması (Ölçülen gradyente sağ atrium basıncı eklenir).

İstatiksel analiz

Verilerin analizi SPSS Windows 11.5 paket programları ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama +standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle incelendi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle araştırıldı. Kategorik değişkenler Pearson Ki-Kare testiyle incelendi. Her bir değişkene ait regresyon katsayısı, %95 güven aralıkları hesaplandı. Strain ve beta indeks ölçümleri normal dağılmadığında regresyon analizlerinde logaritmik dönüşüm yapıldı. P küçüktür 0.05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Kontrol grubuna göre Behçet grubunda dPAB ve sPAB ortalamaları istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$, $p = 0,051$).

Tablo 1. Gruplara Göre Olguların Laboratuvar Ölçümleri

Değişkenler	Kontrol Grubu	Behçet Grubu	p-değeri
DPAP	10,2±1,12	16,5±3,19	<0,001
SPAP	28,6±6,92	32,2±5,15	0,051

Kontrol grubuna göre Behçet grubunda diastol sonu pulmoner arter çapı, sistol sonu pulmoner arter çapı, pulmoner arter

beta indeksi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,022$).

Kontrol grubuna göre Behçet grubunda pulmoner arter strain ve pulmoner arter distansibilite değeri anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$, $p<0,001$).

Tablo 2. Gruplara Göre Olguların Klinik Ölçümleri

Değişkenler	Kontrol Grubu	Behçet Grubu	p-değeri
PA diastol sonu çapı	1,7±0,24	2,3±0,21	<0,001
PA sistol sonu çapı	2,1±0,28	2,5±0,26	<0,001
PA Strain	21,5 1,70	9,4 4,51	<0,001
PA Distansibilite	2,7±1,15	1,6±0,95	<0,001
PA Beta İndeksi	4,8 1,38	10,3 11,24	0,022

Tüm olgular içerisinde dPAB ile PA strain arasında, PA diastol sonu çapı ile PA strain arasında, PA sistol sonu çapı ile PA strain arasında, sPAB ile PA distansibilite arasında, PA diastol sonu çapı ile distansibilite arasında ters yönlü korelasyon bulundu (sırasıyla $r=-0,675$ ve $p<0,001$, $r=-0,705$ ve $p<0,001$, $r=-0,375$ ve $p=0,011$, $r=-0,646$ ve $p<0,001$, $r_{-0,361}$ ve $p=0,017$).

Tablo 3. Tüm Olgular İçerisinde Yaş, dPAB, sPAB, PA diastol sonu çapı ve PA sistol sonu çapı ile PA Strain, PA Distansibilite ve PA Beta İndeksi Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

	Strain İndeks		Distansibilite		Beta İndeks	
	R	p	r	P	R	p
Yaş	0,289	0,054	0,251	0,105	-0,161	0,326
DPAB	-0,675	<0,001	-0,192	0,218	0,047	0,778
SPAB	-0,132	0,398	-0,646	<0,001	0,479	0,002
PA diastol sonu çapı	-0,705	<0,001	-0,361	0,017	0,258	0,113
PA sistol sonu çapı	-0,375	0,011	-0,198	0,203	0,024	0,883

sPAB ile PA beta indeks arasında aynı yönlü korelasyon bulundu ($r=0,479$ ve $p=0,002$).

Tartışma

Behçet hastalığının intratorasik tutulum örnekleri çok zengindir. Vena cava süperior ve/veya diğer mediastinal venlerin trombozu, aort, pulmoner arter, koronar arter ve sol ventrikül anevrizmaları, pulmoner infarkt ve hemoraji, plevral efüzyon, pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, perikardit, endokardit, miyokardit, miyokard infarktüsü, endomiyokardiyal fibrozis ve intrakardiyak trombus şeklindedir [6].

Akciğer tutulumunun başlıca histolojik özelliği tüm çaptaki arter ve venleri etkileyebilen nonspesifik vaskülitir. Vaskülit üç farklı formu ortaya çıkarır: venöz oklüzyon ve varis formasyonu, arteriyel oklüzyon ve arteriyel anevrizma formasyonudur [6,7].

Behçet hastalarında anevrizmanın histopatolojisinde damar duvarında tam kat düzensiz fibröz kalınlaşma, fokal anevrizmal dilatasyon, mediyal elastik fibrillerin kaybı, internal elastik membranın sağlam kaldığı perivasküler lenfositik infiltrasyon ve vazo vazorum proliferasyonu görülür [8,9]. Anevrizmalar en sık aortada, takiben pulmoner arterlerde gelişir ve önemli mortalite nedenlerindedir. Vasküler tutulum olduğunda hastaların %20'si buna bağlı komplikasyonlardan kaybedilmektedir [1].

Behçet hastalığında endoteli etkileyen faktörlerin en önemlileri perivasküler yerleşimli mononükleer hücrelerden salınan sitokinler ve nötrofillerden salınan serbest oksijen radikalleridir. TNF-alfa, IL-1 beta, IL-2, IL-6, IL-8 behçet hastalığında artmıştır. Bu sitokinler metalloproteinaz üretimini arttırmaktadır ve bunun sonucunda arter fonksiyon bozukluğu ve dilatasyona neden olmaktadır [10,11,12].

Büyük damarlardaki sertliğin artmasıyla kardiovasküler mortalite ve morbiditenin arttığı bulunmuştur. Santral damarlardaki sertlik artışının, arteriyel mekaniklerin (pulsatif aşındırıcı baskı) ve akım dinamiklerini etkileyerek, sağ ventrikülün her kasılmada ihtiyaç duyduğu enerji gereksinimini artırdığı, sonuç olarak ventrikül performansının kötüleştiği bildirilmiştir [4].

Yapılan çalışmalar ventrikül yüklenmesinde pulmoner arteriyel stiffness'ın (PAS) majör belirleyici olduğunu ve pulmoner koplisansın sağ ventrikül yükünün sol kalbe iletilmesinde önemli rol oynadığını desteklemektedir. Bu yüzden kardiovasküler sistem performansını belirlemede çok önemlidir [5].

İnsanlardaki in vivo çalışmalarda anjiyografi, manyetik rezonans ve ekokardiografi, aort kompliyans ve sertliğini değerlendirmede kullanılmıştır. Ekokardiografi ile elde edilen parametrelerle invaziv olarak elde edilenlerin benzer olduğu gösterilmiştir [7].

Tunç ve ark. yapmış oldukları çalışmada, Behçet hastalarında aortik strain ve distansibilite değerlerinin önemli düzeyde düşük, beta indeksinin yüksek; sonuç olarak aortik stiffness'ın arttığını tespit etmişlerdir [13].

Duman ve arkadaşları, sistemik lupus eritamatozuslu (SLE) hastalarda ekokardiografik yöntem ile pulmoner arteriyel stiffness değerlendirmesi yapmışlar ve pulmoner arteriyel stiffness'ın lupus hastalarında arttığını tespit etmişlerdir. SLE'li hastalarda sağ ventrikül global fonksiyonunun bozulmasını öngörmede PAS'ın bağımsız bir değişken olduğunu göstermişlerdir [14].

Biz de çalışmamızda, Behçet hastalığında pulmoner arter sertliğinin arttığını tespit ettik. Yavuz ve ark. yapmış olduğu çalışmada Behçet hastalığında sağ ventrikül (RV) ve sol ventrikül (LV) diastolik disfonksiyonu olduğunu tespit etmişler [15]. Yapılan çalışmalar doğrultusunda, Behçet hastalığında

pulmoner arter kompliyansındaki azalmanın subklinik sağ ventrikül disfonksiyonunu öngörmeye kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca kardiovasküler sistem performansını belirlemede PAS önemli bir parametre olarak kullanılabilir.

Çalışmamız sonucunda pulmoner sertliği değerlendirmede kullanılan pulmoner stiffness beta indeksi ve distensibilite parametreleri üzerine en etkili bağımsız değişkenler çoklu regresyon analizi ile değerlendirildiğinde diastol sonu pulmoner arter çapı, sistol sonu pulmoner arter çapı, sistolik pulmoner arteriyel basınç ve diastolik pulmoner arteriyel basınç ölçümleri ön plana çıkmaktadır.

Biz çalışmamızda, Behçet hastalığında pulmoner arteriyel sertlik değerlendirme parametrelerinden pulmoner arter strain ve pulmoner arter distensibilite değerlerini sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı düşük, pulmoner arter beta indeksi değerini ise anlamlı olarak yüksek saptadık. Pulmoner sertlik değerlendirme parametreleri üzerine etkili olan başlıca bağımsız değişkenleri ise diastol sonu pulmoner arter çapı, sistolik pulmoner arteriyel basınç ve diastolik pulmoner arteriyel basınç olarak bulduk. Pulmoner sertlik özellikle anevrizmayla ilgili olabilir. Çünkü pulmoner arter anevrizmasının patolojisinde vaso vasorum etrafındaki infiltrasyonlar, elastik laminadaki dejeneratif değişikliklerin yol açtığı intimal kalınlaşma, trombotik oklüzyonlar, rekanalizasyon ve trombüsün de yeri vardır. Arteriyel stiffness'daki artışta, elastik laminadaki dejeneratif değişikliklerin bir göstergesidir. Bunun sonucu olarak, pulmoner stiffness'ın değerlendirilmesinin, anevrizmanın erken tanısında kullanılabileceğini düşündürmektedir. Behçet hastalığında pulmoner arter anevrizması en önemli mortalite nedenlerinden birisi olduğu için erken tanısı çok önemlidir. Erken dönemde pulmoner arter anevrizma tespitinde ve subklinik sağ ventrikül yetmezliğinin saptanmasında pulmoner arter sertliğinin ekokardiografi (EKO) ile değerlendirilmesi kullanılabilir.

Daha önce ekokardiografi yöntemi ile Behçet hastalarında pulmoner arteriyel stiffness değerlendirilmesi hakkında yapılmış bir çalışma yoktur. Daha çok hasta ile yapılacak çok sayıda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

Kaynaklar:

1. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 996-1002
2. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm* 2003; 37: 92-99

3. Saylan T. Live story of Dr. Hulusi Behçet. *Yonsei Med J* 1997; 38: 327-32
4. Li JK. *The arterial circulation: physical principles and clinical applications*. Totowa NJ, Humana Press: 2000
5. Eidem BW, Tei C, O'Leary PW, Cetta F, Seward JB, Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11: 849-51
6. Rougin A, Edute Y, Milo S et al. A fatal case of Behçet's disease associated with multiple cardiovascular lesions. *Int J Cardiol* 1997; 59: 267-73
7. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H et.al. Distensibility of ascending aorta comparison of invasive and noninvasive techniques in healthy men and women with coronary artery disease. *Eur heart j* 1990; 11: 990-96
8. Fukuda Y, Watanabe I, Hayashi H ve ark. Pathological studies on Behçet's disease. *Ryumachi*. 1980; 20: 268-75
9. Matsumoto T, Uekusa T, Fukuda Y. Vasculo-Behçet's disease: a pathologic study of eight cases. *Hum pathol* 1991; 22: 45-51
10. Musabak U, Pay S, Erdem H et al. Correlation of serum IL-18 levels with disease activity and clinical presentation in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 97
11. Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F. Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1967-74.
12. Sugi-Ikai N, Nakazawa M, Nakamura S, Ohno S, Minami M. Increased frequencies of interleukin-2- and interferon-gamma-producing T cells in patients with active Behçet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 996-1004.
13. Tunç S.E, Doğan A, Gedikli Ö, Arslan Ç, Şahin M. Assessment of aortic stiffness and ventricular diastolic functions in patients with Behçet disease. *Rheumatol Int* 2005; 25: 447-51
14. Duman D, Masatlıoğlu S, Demirtunç R, Karadağ B. Increased pulmoner artery stiffness and its relation to right ventricular function in patients with systemic lupus erythematosus. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2008; 36: 82-89
15. Yavuz B, Şahiner L, Akdoğan A et al. Left and right ventricular function is impaired in Behçet's Disease. *Echocardiography* 2006; 23: 723-28