

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

**BEHÇET VE NÖROBEHÇET TANISI OLAN OLGULARIN FAZ-
KONTRAST BOS AKIM MR İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr.SERKAN ÜNLÜ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Metin DOĞAN**

MALATYA- 2014

TEŞEKKÜR

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

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

Tezimin istatistiksel analizinde yardımcı olan Prof. Dr. Saim Yoloğlu’na
Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma;

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

Hayatım boyunca ve eğitimimin her aşamasında bana destek sağlayan aileme;

Daima yanımda olan desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşime ve neşemiz olan biricik kızıma teşekkür ederim.

Dr. Serkan ÜNLÜ

MALATYA 2014

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
GRAFİKLER.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ.....	54
7. ÖZET.....	55
8. SUMMARY.....	57
9. KAYNAKLAR.....	59
10. EKLER	73
10.1. Etik Kurul Onayı	73
11. 10.2. Sağlıklı Gönüllü Onam Formu	73
12. 10.3. Hasta Onam Formu.....	74

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BOS	: Beyin omurilik sıvısı
EKG	: Elektrokardiyografi
FK-MRA	: Faz kontrast Manyetik Rezonans Anjiyografi
FK-MRG	: Faz kontrast Manyetik Rezonans Görüntüleme
FSE	: Fast spin eko
FLAIR	: Fast fluid attenuated inversion recovery
IgG	: İmmünglobulin G
MRA	: Manyetik Rezonans Anjiyografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
RF	: Radyofrekans
ROI	: Region of Interest
SSS	: Santral sinir sistemi
STIR	: Short-tau inversion recovery
TOF	: Time of Flight
TSE	: Turbo spin eko
T1A	: T1 ağırlıklı
T2A	: T2 ağırlıklı
Venc	: Velocity Encoding
BH	: Behçet Hastalığı
NBH	: Nörobeçet Hastalığı
KiBAS	: Kafa içi basınç artışı sendromu
SSS	: Santral sinir sistemi
MS	: Multiple Skleroz
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
HLA	: Human Lenfosit Antigen
MIC	: MHC Class I –chain related gene
TNF	: tumor nekroze edici factor
ISP	: Isı Şok Proteini
KIR	: Killer İnhibitör Regulator Gene
NK	: Naturel Killer
NO	: Nitrik Oksit

HSV	: Herpes Simplex VİRÜS
ADA	: Adenozin deaminaz
IL	: İnterLökin
Treg	: T regulator
OA	: Oral Aft
PPL	: Papüllopüstüloz Lezyon
RA	: Romatoid Artrit
RAS	: Renal Arter Stenoza
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
FLAIR	: Fluid Attenuated Inversion Recovery
SLE	: Sistemik Lupus Eritamatosiz
TOF	: Time of Flight
Venc	: Velocity Encoding
ROI	: Region of interest
SD	: Standart Deviasyon
LSD	: En Küçük Anlamalı Fark Yöntemi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Normal kişilerde serebral hemisferlerin sistolik ekspansiyonudışa doğru kortikal venöz yapılara ve içe doğru ventriküler sisteme kuvvet uygulayarak hem venöz akımı, hem de akuaduktustan antegrad BOS akımını artırır.....	2
Şekil2: Behçet Hastalığı' nın immünopatogenezi.....	11
Şekil3: Sagittal planda normal akuaduktusun şematik görünümü. Oklar akuaduktusun proksimal ve distal uçlarını göstermektedir.....	20
Şekil4 : Orta hat sagittal T2 ağırlıklı görüntüde, serebral akuaduktusun anatomik seviyesinde sagittal düzlemlı 'lokalizer' konumları.....	20
Şekil5 : İntrakraniyal alanda BOS'un akım yolu ve yönleri.....	21
Şekil 6: a,b,c: Normal İntrakraniyal Hidrodinamiklerinşematik görünümü. Arterlerdeki okların göreceli kalınlığı basınçın büyüklüğünü,venöz sistemdeki okların görecelikalınlığı akımın büyüklüğünü göstermektedir.....	25
Şekil7: 3D Faz kontrast MRA yöntemi ile damarsal yapılarıngörüntüleme aşamaları şematize edilmiştir.....	29
Şekil 8: Hız Kodlama duyarlılığı (venc=velocity encoding)taramalar arasında +/- 180 derecelik faz şifti oluşturan hızlanmasına gelmektedir. Maksimum ileri hız maksimum beyaz piksel (+4096), maksimum geri akım maksimum siyah piksel (-4096), sıfır hız (durağan) gri pixel(0) olarak kodlanır.....	30
Şekil 9: FKS-MRG ile refaz (a), magnitud (b) ve faz (c) görüntüler.....	30
Şekil 10: Serebral akuaduktusta kraniokaudal (a) vekaudo-kraniyal (b) akımın faz görüntüleri.....	31
Şekil 11: Prospektif tetiklemenin şematik görünümü.....	32
Şekil 12: Retrospektif tetiklemenin şematik görünümü.....	32
Şekil 13: Serebral akuaduktusa tam denk gelecek şekilde ROI çizimi.....	34
Şekil 14: Akuaduktustan dik olarak geçen yarı aksiyelplanın belirlenmesi.....	34
Şekil 15: BOS akım dinamiğinin hız/ zaman grafiğinde şematik anlatımı. Kraniokaudal akım (-), kaudo-kranial akım (+).....	35
Şekil 16: Ortalama hız-zaman (a) ve pik hız-zaman grafiği (b).....	36
Şekil 17: Akım-zaman (a) ve net akım-zaman grafiği (b).....	36

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo I: Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun Tanımladığı Tanı Kriterleri.....	11
Tablo II: Gruplara göre cinsiyet dağılımı.....	41
TabloIII: Tek yönlü varyans analizi.....	42



GRAFİKLER

Grafik 1: Aquaduktus çapının grublar arası karşılaştırılması.....	43
Grafik 2: Peak hızın grublar arası karşılaştırılması.....	43
Grafik 3: Ortalama hızın grublar arası karşılaştırılması.....	44
Grafik 4: İleri akım hızın grublar arası karşılaştırılması.....	44
Grafik 5: Geri akım parametresinin grublar arası karşılaştırılması.....	45
Grafik 6: Net ileri Akım parametresinin grublar arası karşılaştırılması.....	45
Grafik 7: Debi parametresinin grublar arası karşılaştırılması.....	46



1. GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH) ilk kez 1937 yılında İstanbul Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından 3 olguda gözlenen rekürren ağız aftları, genital ülserasyonlar ve üveit triadı olarak adlandırılmıştır (1).

BH, özellikle genç yaş grubunu etkileyen; mukokutanöz lezyonlar, üveit atakları, sinir sistemi tutulumu, fatal olabilen major damar hastalıkları, kas-iskelet sistem problemleri, gastrointestinal tutulum ve bunun gibi pek çok organ ve sistem tutulumuna yol açabilen relapslarla seyreden, nedeni bilinmeyen vasküler-inflamatuvar özellikli kronik bir süreçtir (2).

BH'nin nörolojik tutulumu NöroBehçet (NBH) olarak adlandırılmakta olup; NBH ilk olarak 1941 yılında Knapp tarafından tanımlanmıştır. Beyin sapı tutulumu, hemisferik bulgular, spinal kord lezyonları ve meningo-ensefalik prezentasyonları içeren parankimal tutulum ve dural sinus trombozu, arteriel oklüzyon/anevrizmaları içeren non-parankimal tutulum olmak üzere ikiye ayrılır(3, 4). NBH %4-49 oranında görülmekte ve en sık başlangıç belirtisi baş ağrısı, kuadriparezi, psödobulber felç, kraniyal sinir tutulumu, ataksi, periferik sinir lezyonları ve çeşitli vasküler sendromlar ile prezente olmaktadır (5, 6).

NBH akut fokal veya multifokal santral sinir sistemi (SSS) disfonksiyonu ile bulgu verir ve klinik olarak multiplskleroz (MS) ile karıştırılabilir (7, 8). Bir kısım NBH “relapsing remitting”, bir kısım sinsi başlangıçlı, bazıları primer progresif SSS disfonksiyonu, bir başka grup ise kafa içi basınç artışı sendromu (KiBAS)’a yol açan dural sinüs trombozuna bağlı semptomlarla ortaya çıkar (9). NBHetiopatogenezinde vaskulit ön plandadır (10). Vasküler tutulum hem arterleri hem de venleri içermekte olup tüm boyutlardaki vasküler yapılar etkilenebilir (11).

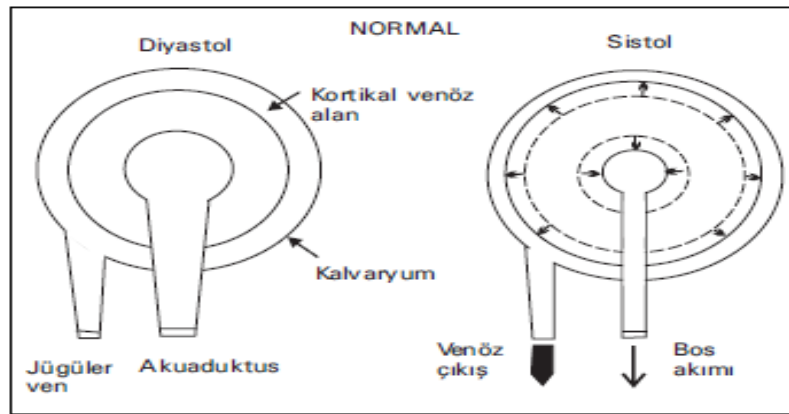
NBH'nin tanısında BOS incelemesi, uyandırılmış potansiyeller, serebral anjiyografi yer alsa da en yardımcı inceleme yöntemi kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'dir (12, 13)

Litaratürde BH'larında diffüzyon ve perfüzyon MRG ile yapılan çalışmalarda beyin parankiminde konvansiyonel yöntemler ile gösterilebilen yapısal değişiklikler olmadan subklinik nörolojik tutulumun olabileceğini ileri sürmüşlerdir (14, 15).

Faz kontrast MR tetkiki bir kardiyak siklus boyunca intraventriküler ya da seçilen subaraknoid mesafedeki beyin omurilik sıvısının (BOS) hareketinin görüntülenmesidir. Bu tetkik kullanılarak BOS'un yön ve hız bilgisi, fizyolojisi ve fizyopatolojisi hakkında noninvaziv bilgiler elde edilebilir (16).

Litaratürde FK-MR tekniği Multiple Skleroz Hastalığında, Normal Basıncılı Hidrosefali (NBH) ve Atrofik Beyin ayırıcı tanısında, Sinüs Ven Trombozunda (SVT) Chiari I hastalarının değerlendirme, komminike–nonkomminike hidrosefali ayırıcı tanısında, hidrosefalide obstrüksiyon seviyesinin belirlenmesinde, araknoid kistin subaraknoid aralıkla ilişkisinin ortaya konmasında, araknoid kist–subaraknoid alan ayırımında ve nöroendoskopik üçüncü ventrikülostomonin değerlendirilmesinde kullanılmıştır (17, 18, 19, 20, 21).

Bu çalışmanın amacı; BH'ını FK-MR ile değerlendirerek hastalığın BOS akım dinamiklerini nasıl değiştirdiğini ve Nörobeçet–Behçet hastalığı ayırıcı tanısına katkısı olup olmadığını araştırmaktır.



Şekil 1: Normal kişilerde serebral hemisferlerin sistolik ekspansiyonu dışı doğru kortikal venöz yapılar ve içe doğru ventriküler sisteme kuvvet uygulayarak hem venöz akımı, hem de akuaduktustan antegrad BOS akımını artırır (16).

2. GENEL BİLGİLER

2.1 BEHÇET HASTALIĞI

2.1.1 Tanım

Behçet hastalığı(BH) ilk kez 1937 yılında İstanbul Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr.Hulusi Behçet tarafından 3 olguda gözlenen rekürren ağız aftları, genital ülserasyonlar ve üveit triadı olarak adlandırılmıştır (1).

BH, özellikle genç yaş grubunu etkileyen; mukokutanöz lezyonlar, üveit atakları, sinir sistemi tutulumu, fatal olabilen major damar hastalıkları, kas-iskelet sistem problemleri, gastrointestinal tutulum ve bunun gibi pek çok organ ve sistem tutulumuna yol açabilen relapslarla seyreden, nedeni bilinmeyen vasküler-inflamatuvar özellikli kronik bir süreçtir. BH’da alevlenmeler ve remisyonlar görülür. Ataklar genellikle tam bir remisyonla sonuçlanır fakat sekelde bırakabilir (2).

2.1.2 Tarihçe

Behçet hastalığı (BH), ilk kez 1937 yılında bir türk dermatoloğu olan Dr. Hulusi Behçet tarafından oral ve genita ülserle birlikte hipopiyonlu üveitten oluşan üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlanmıştır. Sonraki çalışmalar hastalığın bu üç bölge ile sınırlı kalmayıp sistemik bir seyir göstererek eklemeleri, pulmoner, gastrointestinal, ürogenital, kardiyak, ve santral sinir sistemini tutabileceğini ortaya çıkarmıştır (22).

BH 2400 yıl önce hipokrat tarafından yaygın oral aftları (canker sores) “aphtai” olarak adlandırılmış ve belki de ilk behçet hastalığı tarif edilmiştir (23). BH ile benzer bulgular daha sonar 1908 yılında Blöthe 1923’te Plammer ve Remenoskey, 1931 yılında Benedik Adamantiades tarafından bildirilmiştir. Fakat hastalığın klasik bulguları Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında “Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi” adlı makale ile Dermatologische Wahenschrift adlı dergide yayınlanmıştır (24). 1947’de Cenevrede düzenlenen Uluslararası Tıp Kongresinde bu tablo “Morbus Behçet” olarak adlandırılmıştır. Günümüzde ise BH terimi kullanılmaktadır (25).

2.1.3 Epidemiyoloji

Türkiye, Japonya, İran, Tunus başta olmak üzere Akdeniz Ülkeleri, daha az olarak İngiltere, Kuzey Avrupa ve Amerika’da görülmektedir (26). Ancak hastalık sadece bu bölgeye sınırlı değildir ve hemen hemen her ırkta görülebilmektedir (27).

Epidemiyolojik faktörler, hastalığın sıklığını etkilemeleri yanında, klinik gidişe ve organ tutulumuna da etki etmektedir. Örneğin; Türkiye’deki olgularda GİS tutulumu oldukça nadir görülmekte iken, Japonya’daki BH olgularında sık görülmekte ve ciddi sorunlara yol açmaktadır (28, 29).

2.1.4 Prevalans

BH hemen hemen tüm dünyada görülmekle birlikte özellikle Türkiye, İsrail, Yunanistan ve Kıbrıs gibi Akdeniz ülkeleri, Ortadoğu ülkeleri ve Japonya, Kore gibi uzakdoğu ülkelerinde diğer ülkelere göre daha sık görülmektedir. Yapılan araştırmalarda Japonya’da prevalans 1/10.000 iken İngiltere’de 1/100.000’den daha az olarak saptanmıştır. Türkiye’de ise hastalığın prevalansı ile ilgili çalışmalarda; 4-37/10.000 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (22).

2.1.5 Yaş ve Cinsiyet

BH tanısı genellikle 3. dekada konulur. Litarütüre göre tanı anındaki yaş aralığı 25-35 yaş arasında değişmektedir. Çocukluk çağında BH nadir olarak görülür (30). Önceleri hastalığın erkeklerde daha sık olduğu söylenirken, son dönemde

kadınlarda da hastalığın erkeklere benzer sıklıkta rastlandığı bildirilmiştir (31). Türkiye’ de yapılan farklı çalışmalarda erken yaşta hastalık başlangıcı ve erkek cinsiyetin daha şiddetli hastalık seyri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (32).

2.1.6. Behçet Hastalığının Patogenezi ve Immunopatoloji

BH’ında immünolojik faktörlerin, enflamasyon mediatörlerinin, streptokok ve herpes gibi enfeksiyon ajanlarının, organik fosfat yapısındaki pestisitlerin patogeneze rol aldığı savunulmuş ancak tam olarak rolleri açıklanamamıştır. Birçok sistemi tutabildiği için hastalığın oluşumunda altta yatan immünolojik bozukluğun rolü olabileceği düşünülmektedir (33).

Hastalığın gelişiminde bugün için üzerinde en çok durulan hipotez; viral, bakteriyel vb. gibi çevresel bir antijenle ve/veya ısı şok proteinleri (İŞP) gibi oto antijenlerle tetiklenen ve genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkan düzensiz bir immün yanıt olduğu yönündedir (34).

2.1.6.1 BEHÇET HASTALIĞINDA GENETİK FAKTÖRLER

BH’ nın özel bir coğrafi dağılım göstermesi sınıf I HLA antijenleri ile birlikteliğinin ne ailesel yatkınlığın olması BH’nında genetik faktörlerin rol oynadığı hipotezini desteklemektedir (35).

Major histokompalite kompleksi (MHC) 6.kromozomun kısa kolunda yer alır ve T hücreleri antijen sunumunda görevli çok sayıda HLA’nın kodlanmasından sorumludur (36). BH ile HLA B51 arasındaki ilişki ilk defa 1982 yılında Ohno ve ark.tarafından tanımlanmıştır. HLA B51 geni BH’nın yaklaşık %60’ında pozitif olarak bulunmuştur (37). BH olsun yada olmasın HLA B51 taşıyan kişilerin nötrofilleri aşırı fonksiyon göstermektedir. HLAB51 hastalığın şiddetli formları ve göz tutulumu ile sık birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (38).

Gül ve ark. HLA-B bölgesi ile BH arasındaki bağlantıyı göstermişler, ancak bu bölgenin hastalığa olan genetik yatkınlıktaki rolünün %12-19 düzeyinde olduğu hesaplamışlar ve veriler ışığında HLA B51 in tam olarak tanımlanmamış gen veya genlerle (özellikle HLA Class I bölgesiyle) dengesiz bağlantı (Linkage disequilibrium) gösterdiğini bildirmişlerdir (37).

Son yıllarda BH için çok sayıda gen polimorfizmi değerlendirilmiştir. Bu genler içerisinde HLA B51'e yakın komşuluk gösterenlerden özellikle tümör nekroze edici faktör (TNF) ve MIC (MHC Class I – chain related gene) genleri ile ilgili polimorfizmler üzerinde durulmaktadır (38). TNF(α), kaşektin olarak adlandırılan ve 17-70 ka Da ağırlığında bir sitokindir. TNF (α), özellikle makrofajlar ve monositler olmak üzere fibroblast, endotel hücreleri ve B hücreleri gibi bir çok hücre tarafından üretilmektedir. TNF α IL1 ve IL6 ile birlikte inflamatuvar olaylarda sitokin kaskadını harekete geçirir ayrıca lipid metabolizması, koagülasyon, insulin direnci ve endotel üzerine etki eder (40). 1992 yılında TNF gen polimorfizmi, önce Japonya sonra Orta Doğu'lu hastalarda BH ile TNF promotor bölgesindeki aleller arasında ilişki bildirilmiştir (35).

MICA geni 6 kromozomun üzerinde bulunan HLA B51 aleli ile TNF (α) geni arasında lokalizedir (35). Epitelyal hücrelerde ISP ile uyarımı sonucu MICA moleküllerinin ekspresyonunda artış ve T hücrelerinin bakteriyel peptitlerinin sunumunda ligand olarak görev almaktadır (35, 38).

2.1.6.2 Killer İnhibitör Reseptör Geni (Kir)

KIR başlıca NK ve $\gamma\delta$ T hücrelerinde sentezlenir ve bu hücrelere bağlı toksisiteyi engeller. KIR sentezlenmesinde MHC klass I haplotiplerinin rol oynadığı düşünülmektedir (39). BH'ında NK hücrelerinde KIR sentezlenmesinde defekt olduğu bildirilmiştir (40).

2.1.6.3 Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz (Enos) Geni

Nitrik Oksit (NO) vazodilatasyona neden olan trombosit ve lökosit adezyonunu önleyen böylece trombozun önlenmesinde rol oynar. (e) NOS un fonksiyon bozukluğu NO'nin azalmasına neden olur. BH'larında NO seviyesinde aktif dönemde azalma saptanmıştır. Düşük NO düzeyinin BH'ında tromboz eğilimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (41).

2.1.7. MİKROBİYAL ETKENLER

Behçet hastalığında viral etyoloji ilk olarak Dr. Hulusi BEHÇET tarafından ileri sürülmüştür (34). Tetikleyici olduğu düşünülen enfeksiyöz ajanların başında Herpes Simpleks tip1 virüsü (HSV), bazı streptokok suçları (S.Pyogenes, S.Oralis, S.Sangius, S. Faecalis, S. Salivarius), Hepatit A,B,E virüsleri, helicobacter pylori, parvovirus B19, borelia burgdorgferi, mikobakteriler bu enfeksiyöz ajanların ortak yönü antijenik yapıların benzerliğidir (43, 44).

BH'ı 1980 yılında HSV proliferasyonuna karşı bir interferans olduğu bildirilmiş ve sonraki yıllarda PCR ile HSV-1 DNA fragmenti tespit edilmiştir. Bugün için BH' da HSV'nin rolü virüsün direk etkisinden daha çok T hücre immün regülasyonuna olan etkisiyle açıklanmaktadır (45).

BH, etyolojisinde suçlanan streptokoklar rolü üzerine çalışmalar yapılmıştır. BH'lıların lenfositlerin streptokokal antijenlerle inokülasyonu ile interferon gamma, IL1, IL6, IL8 gibi PMNL aktive eden faktörlerin salgılandığı tespit edilmiştir (45).

Bugün için genel giriş BH'nın direkt olarak enfeksiyon sonucunda ortaya çıkan bir hastalık olmadığı ancak viral veya bakteriyel antijenlerin etkisiyle oluşan immün disregülasyona bağlı olabileceği yönündedir (35).

2.1.8 Isi Şok Proteinleri (İŞP)

İŞP, bakteri hücreleri dahil maya ve protozoonlardan insana kadar hemen her canlı hücrede yaygın olarak bulunan moleküllerdir (30). İŞP, ısı dışında anoksi, ağır metal iyonlar hidrojen peroksit ile karşılaşma, virusler ve streptokokal ajanlar İŞP yapımını artırmaktadır (35, 38).

Behçet hastalığının etyolojisinde suçlanan streptokok ve mikobakteriler gibi mikroorganizmalar ile ortak antijenik epitoplara sahiptirler. Etyopatolojide suçlanan streptokokların 65kDA İŞP içerdiğinin belirlenmesi Behçet hastalarının serumlarında mikobakterial 65kDA İŞP'ye karşı IgG ve IgA tipi antikorların gösterilmesi ve mikrobiyal 60kDA İŞP arasında çapraz reaksiyonlarının saptanması İŞP'lerin BH'nın patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (35, 37, 38).

Günümüzde bu bulgular mikrobiyal ve insan IŞP'leri arasındaki çapraz reaksiyonun infeksiyon ile otoimmünite arasındaki bağlantıya sebep olduğu düşünülmektedir (35).

2.1.8.1 $\alpha\beta$ Kristalin

$\alpha\beta$ kristalin beyin,lens, çizgili kas ve böbrek gibi dokulardan salgılanan stress proteinidir.Nörolojik tutulumu olan Behçet hastalarında parankimal tutulumu gösteren $\alpha\beta$ kristaline karşı serum ve BOS'da IgG antikor seviyelerinde artış gösterilmiştir (36, 43, 46).

2.1.8.2 Self Antijenler

Retinal S antijeni protein yapıda olup üveit ile ilgili en potent antijendir. Bu proteine karşı immune yanıtın sadece uveite bağlı doku hasarından sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir. BH'ında ve benzer bir çok üveitte S antijenine karşı T hücre yanıtı vardır (36, 46).

2.1.9 Hücresel ve Humoral Immunoloji

BH ile ilgili yapılan çalışmalarda immunsistemdeki değişikliklerin sadece hücresel değil humoral değişikliklerle de ilişkili olduğu göstermektedir.Thücre bozukluğuna ait bilgiler özellikle Th1/Th2 oranında değişiklik ve Th1 immunsistem cevabının oluşturduğu bir sitokin salınımı ve doku infiltrasyonu olduğunu açıklamaktadır (43).

2.1.9.1 Hücresel Immun Sistem:

BH'da hem periferik kanda hem de doku örneklerinde T hücre aktivasyonu T lenfositlere bağlı immun yanıtın önemli olduğunu düşündürmektedir (26, 35).BH'ın patogenezinde T hücre bozukluğuna ait bilgiler özellikle Th1/Th2 oranında değişiklik olup, aktif hastalarda Th1 lenfosit cevabında artış olduğu düşünülmektedir (35, 43, 47).

T hücre büyüme faktörü (TCGF) de denilen IL-2, T lenfositlerin hücre siklusunda G1 evresinden S evresine ilerlemesine etkili olan sitokindir (44).

IL-2, IL-2 reseptörüne bağlanarak etkisini göstermektedir. IL-2R'ü, IL-2'yi inhibe eder ve Behçet hastalarındaki kullanılan bir çok ilaın hedefidir. Aktif BH'larında IL-2 seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur ve hastalığın patogeneğinde yer alabileceği düşünölmüştür (44, 47).

IL-6, CD8+ hücelere etki ederek CD8+ hücre proliferasyonuna, poliklonal B hücre aktivasyonuna ,nötrofil hiperaktivasyonuna neden olmaktadır.Aktif nörobeçetli hastalarda serebrospinal sıvıda da IL-6 düzeyinde artış saptanmıştır (43, 44).

IL-8, nötrofilleri aktive eden bir kemokindir. İnfeksiyöz ajanların ve IL-1B ve TNF α gibi diğer sitokinlerin uyarımı ile monosit, makrofaj, lenfosit gibi hücelerden salgılanır. Nötrofillerin endotel hücelere aşırı adezyonu ve bunu izleyen inflamasyon sürecinde rol oynar (47).BH'ın aktif döneminde IL-8 düzeyinde artış izlenmiştir (38, 47).

IL-12, başlıca antijen sunan hücelerden salgılanan ve Th1 cevabını yönlendirilmesinde ve TH1 hücelerinin apoptozisden korunmasında etkilidir (26, 38). Aynı şekilde IL-18 de Antijen sunan hücelere'den salgılanmakta ve IL-12 varlığında TH1 sayısında artışında artışa neden olmaktadır (35).

Son yıllarda, Th1 ve Th2 hücelerine ek olarak IL-17 üretimi yapan Th17 hücre alt grubu tanımlanmıştır. IL-17, monositlerden, stromal, epitel ve endotel hücelerinden TNF, IL-1, IL-6, IL-8 ve Cxc ligand1'in salgılanmasını sağlar. BH'larında Th17 ve salgıladıkları IL17 seviyesinde özellikle aktif üveitli hastalarda artış izlenmiştir (38).

IL-21 BH'ında Th17 yanıtını ve regulator Thücre baskılanmasını teşvik eder. IL-21 düzeyi aktif BH'ında artmıştır. IL-21 ve IL-17 üreten T hücelere BH'larının beyin lezyonlarında artmış olarak bulunmuştur (39).

T hücelere taşıdıkları reseptörlere göre α - β ve γ - δ olarak ayrılır.BH'larında γ - δ T hücelerinin oranı artmıştır. İŞP'nin T hücre proliferasyonunu γ - δ reseptörleri üzerinden sağlanmaktadır.BH'ında γ - δ tipte resöptör taşıyan T hücelerinin mitokondriyal insan İŞP' ye karşı reaksiyon verdiği saptanmıştır (38).

BH ile ilişkili Th1 sitokinler tarafından çıkarılan reaksiyonlara yanıt veren Th2 lenfositler ve sitokinler bulunmaktadır (35). Th2 grubunda olan ve Th1 üzerinde inhibisyon görevi yapan IL-10 ve IL-12 düzeylerinde artış bulunmuş ve IL-10 düzeyinin artmış Th1 sitokinlerine karşı cevap olarak arttığı düşünölmüştür (43).

T regulator (Treg) hücrelerin otoimmün hastalıkların baskıladıkları, hatta bazı hastalıklarda tedavi edici olduğu ileri sürülmüştür. Foxp-3 adı verilen transkripsiyon faktörünün timusta Treg yönlendirilmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca Foxp-3 Cd4+ hücrelerden IL-2 üretimini baskılanmaktadır. BH'larının aktif fazında Treg hücrelerinin sayısında artış bildirilmiştir (44).

2.1.9.2 Humoral Immunité

BH'larının %44-60'ının serumunda IgG, IgM ve IgA tipi immün kompleksler mevcuttur. BH'larında saptanan poliklonal B hücre aktivasyonu sonucunda oluşan immün komplekslerin nötrofil hiperaktivasyonuna neden olarak doku hasarı oluşturabileceği ileri sürülmüştür (35).

Oral ve genital lezyonların klinikte ön planda olması etyopatogeneizde IgA'nın rol oynayabileceği düşündürmüştür. Serumda IgA seviyesi yüksek bulunurken, tükürükte IgA seviyesi düşük bulunmuştur. Lokal IgA eksikliğinin antijenik uyarıların vucuda girişi için açık kapı oluşturabileceği düşünülebilir (43).

2.1.10 Nötrofil Aktivasyonu

BH'larında nötrofillerin kemotaksis fagositoz, serbest oksijen radikali yapımı ve miyeloperoksidaz ekspresyonu gibi fonksiyonlarında artış gösterilmiştir (49).

2.1.11 Endotel Hücreleri ve Vasküler Endotelial Disfonksiyon

BH'larının etyopatogenezinde damar duvarındaki hasarın oluşumunda serbest oksijen radikalleri suçlanmıştır. BH'larında artmış oksidatif stresin göstergesi olarak süperoksitler, ADA (adenozin deaminaz), hidrojen peroksit düzeyinde artış, antioksidatif fonksiyonlarda azalmanın bir göstergesi olarak süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz ve katalazın azaldığı bildirilmiştir (43). BH'ında tüm tip ve ebatlarda vasküler tutulum gözlenmesine rağmen venöz tutulum hastalığın belirgin özelliğidir ve başlıca venöz tutulum ve tromboza eğilim ile diğer vaskülitlerden ayrılmaktadır (35, 49). BH'ındaki vaskülit endotel harabiyeti ve endotel fonksiyonlarına sekonder olarak gelişmektedir (50).

2.1.13 Klinik Bulgular:

2.1.13.1 Mukokutanöz Lezyonlar:

2.1.13.1.1 Oral Aftlar (OA):

OA, BH'nın tanısı için olması zorunlu bir semptomdur (53). Vakaların %98-100'ünde görülür. Hastaların %66-76'sında ilk semptom olarak görülmektedir (54).

OA, BH'nın en sık karşılaşılan semptomudur. Tipik olarak eritemli bir zeminde başlayan, merkezinde ülser oluşan ve üzeri psödomembran ile kaplı, ağrılı ülserlerdir. En sık dudak ve yanak mukozası, ağız tabanı ve dilin yan-alt kısımlarında yerleşir (55).

Minör, major ve herpetiform olmak üzere üç klinik morfoloji gösterebilir. Minör ülserler, BH'da en sık görülen aft tipidir. Çapları 1 cm'den küçük, yüzeysel, gri membran ile örtülü, eritemli ve ödemli halo ile çevrili ve 1-2 hafta içerisinde skarsız iyileşen ülserlerdir. Major ülserler daha nadir görülür ve tüm aftların yaklaşık %10'u morfolojik olarak minör ülserlere benzer, fakat 1 cm'den büyük, derin ve daha ağrılıdır. 10-30 gün içerisinde, sıklıkla skarla iyileşirler. Herpetiform ülserler, 1-2mm boyutlarında, yaklaşık 10-100 adet, sarımsı, birleşme eğiliminde, skarla iyileşebilen ülserlerdir. Ülserler sıklıkla travma alanlarında ortaya çıkarlar. BH'da görülen oral ülserleri, şiddeti, sıklığı ve süresi bakımından rekürren aftöz stomatit ülserlerinden ayırmak zordur (56).

2.1.13.1.2 Genital Ülserler

Hastaların %60-80'inde görülür. Kadınlarda daha çok vulva, vajina, serviks, erkeklerde ise prepusyum ve skrotumda yerleşirler. İnguinal, perineal ve perianal bölgelerde de görülebilir. Oral ülserlere benzerler, fakat daha derindirler ve skar bırakma eğilimindedirler (57).

2.1.13.1.3 Eritema Nodozum Benzeri Lezyonlar

Eritema nodozum benzeri lezyonlara BH'larının yaklaşık yarısında rastlanmaktadır (58). Klinik olarak ağrılı, mor renkli nodüllerle karakterizedir. Kadınlarda daha sıktır. En sık alt ekstremitelere yerleşmekle birlikte kalçalar, kollar ve yüz de tutulabilir. Nodüler lezyonlar ülserleşmez ve ortalama 2-3 haftada skatris bırakmadan iyileşir. Bazı olgular ise pigmentasyon bırakma eğilimindedir (59).

2.1.13.1.4 Papülopüstüler Lezyonlar (PPL)

Sık görülen deri bulgularından olan PPL eritemli zeminde folikülit veya akne benzeri lezyonlarla karakterize olup, papül halinde başlayıp 24-48 saat içinde püstüle dönüşürler. Sıklıkla erkeklerde görülmektedir. En sık lokalizasyonları sırt, yüz ve göğüs ön yüzüdür (60). Yapılan bir çalışmada PPL'in duyarlılığı %96, özgüllüğü %11 olarak bulunmuş ve bu çalışma sonucunda PPL'in BH için spesifik bir belirti olmadığı vurgulanmıştır (61).

2.1.13.2 Paterji Reaksiyonu

Derinin iğne ile delme gibi basit bir travmaya karşı olusan hiperaktivite reaksiyonudur. Travmadan 24-48 saat tipik olarak çapı 2mm'den büyük aseptik eritematöz nodül yada püstül izlenir. Histolojik olarak deri biyopsilerinde nötrofilik vasküler reaksiyon yada lökositoklastik vaskülit görülmektedir. Jorizzo ve arkadaşları pozitif histolojik paterji testi ile BH arasında çok güçlü bir ilişki bulmuşlardır. BH arasında paterji sıklığı coğrafik degisiklik göstermektedir. Türk ve Japon hastalarda %60-70 pozitiflik varken, Kuzey Avrupa ve Amerika'da nadiren görüldüğü belirtilmektedir (62, 63).

Paterji testi duyarlılığı son yıllarda steril iğnelerin daha az irritan olması nedeniyle % 30-50 civarına inmiştir. Negatif paterji testi tanıyı dışlamaz. Test aktif hastalık dönemlerinde daha yüksek pozitiflik göstermektedir. Ancak RAS, stomatit, EN, piyoderma gangrenozum, RA, spondiloartropatiler ve kronik miyelositik lösemide de pozitif bulunabilir (64).

2.1.13.3 Oküler Tutulum

BH'ında göz tutulumu % 66-85 arasında bildirilmekte olup, morbiditenin en önemli sebeplerinden bir tanesidir (65). Göz tutulumu hastaların %50'sinde görülür ve yaklaşık olarak %20 olguda da ilk bulgu olarak ortaya çıkmaktadır. Genç ve erkek hastalarda bu oran %70-80'e kadar yükselirken ileri yaşlarda ve özellikle kadın hastalar arasında oran %30'a kadar inmektedir (66).

Hastalığın gözdeki seyri alevlenmeler ve iyileşmeler şeklindedir. Başlangıçta alevlenmeler tek gözde ve ön segmentte olma eğilimliyken tekrarlayan ataklarda çift taraflı tutulum ve arka segment tutulumu görülmeye başlar. Her iki segmentin tutulduğu panüveit tablosu gelişebilir. Akut dönemde, ön segmenttutulumunda bulanık ve az görmenin yanında göz etrafında ağrı, fotofobi ve lakrimasyon görülür. Kronik dönemde ise ön üveitli hastalarda yüzen cisimlergörülməsi ve fotofobinin eşlik ettiği kırmızı göz bulgularına rastlanır (46). Arka segment tutulumu ön segment tutulumuna göre daha şiddetli seyreder ve kötü prognozludur. BH'nın en çok korkulan komplikasyonu retinada oluşanvaskülitik ataklardır. En yaygın arka segment bulguları vitritis ve perivaskülitir. Perivaskülit arterlerden ziyade venleri tutar (67).

2.1.13.4 Eklem Tutulumu

Artrit, Avrupa ve Amerika'da Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerinden daha sık görülmektedir (68). Gezici olmayan, destrüksiyon yapmayan, remisyon verelapslar ile seyreder.Sıklıkla simetrik, tekrarlayıcı seronegatif ve oligoartiküler şekilde bulgu verir. Diğer reaktif artritlerin tersine sakroiliak tutulum nadir olarak görülür (69). Ayrıca en sık dizlerin etkilendiği monoartiküler tablo şeklinde de görülebilir (70). Dizler, el ve ayak bilekleri, dirsekler küçük eklemlerden daha sık etkilenmektedir (71).

2.1.13.5 Gastrointestinal Sistem (GIS) Tutulumu

GİS tutulumunun sıklığı etkilenen populusyona göre farklılık göstermektedir. Japonya'da BH'nın 1/3'ünde GİS tutulumu izlenmektedir. Ülkemizde ve Akdeniz ülkelerinde nadirdir.Klinik olarak semptomların geniş bir yelpazesi bulunmaktadır.

İştahsızlık, kolik tarzda karın ağrısı, zaman zaman kanlı ishal, bulantı, disfaji, şişkinlik hissi gibi yakınmalar görülebilir. En sık ilioçekal bölge tutulur. İnflamasyon Crohn hastalığındaki gibi segmental mukozal inflamasyon ve ülser lezyonlar şeklinde izlenir. Histopatolojik olarak granülom oluşumu, Crohn hastalığını BH'dan ayırmada önemlidir. BH'da GİS tutulumu ilioçekal bölgedeki ülserlerin perforasyon riski kötü prognoz göstergesidir (72).

2.1.13.6 Genitoüriner Sistem Tutulumu

BH'nda böbrek tutulumu görülebilmektedir. Glomerülonefrit, renal vasküler tutulum, sekonder amiloidoz, tubülointerstisyel tutulum şeklinde olmaktadır. En sık karşılaşılan lezyon glomerulonefrittir. Genellikle tesadüfen saptanır. Bir çok tip glomerülonefrit olabilir. Kresentrik glomerülonefrit ve IgA nefropatisi en sık rastlanan tiptir (73). Sekonder amiloidoz önemli bir komplikasyondur. AA-tip amiloid fibrillerin birikimi izlenir. En sık vasküler tutulum arteriyel anevrizmadır. İntrarenal anevrizma, renal arter stenozu ve renal ven trombozu gösterilmiştir (74).

2.1.13.7 PULMONER TUTULUM

BH'nda pulmoner tutulum sıklığı %1-7,7 arasında görülmektedir (75). Pulmoner arteriyel vaskülit BH'nın hayatı tehdit edici major komplikasyonlarından biridir. Çoğunluğu erkek hastalar oluşturur (76). Pulmoner arter anevrizmaları, arteriyel ve venöztromboz, pulmoner infarkt, tekrarlayan pnömoni, bronşiolitis obliterans, organize pnömoni ve plörezi pulmoner tutulumun klinik olarak ortaya çıkış şekilleridir (75).

2.1.13.8 Kardiak Tutulum

Kardiyak tutulum perikardit, miyokardit, endokardit, mitral valv prolapsusu, kapak lezyonları, intrakardiyak tromboz, endomiyokardiyal fibrozis, miyokardiyopati, koroner arter lezyonları şeklinde bulgu verebilir (76, 77).

2.1.13.9. Santral Sinir Sistem Tutulumu (Nörobeçet)

BH'de nörolojik tutulum oranı %4-49 arasında bildirilmesine rağmen bu oranın ülkemiz için yaklaşık %5 ve erkek/kadın oranının ise 3,4/3,82 olduğu belirtilmiştir (78). Nörolojik tutulum BH tanısından yaklaşık 4-6 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (79).

Nöro-Behçet (NBH) hastalığı iki majör formda sınıflandırılır. Birincisi fokal veya multifokal SSS parankim tutulumu ile seyreden küçük venlerin inflamatuvar hastalığıdır ve hastaların çoğu bu gruptadır. Santral sinir sistemi Nöro-Behçet sendromu veya intraaksiyal NöroBehçet sendromu olarak adlandırılır (80). Beyin sapı, bazal ganglion, diensefalik yapılar, internal kapsül en sık tutulan bölgelerdir. Spinal, serebellar ve kortikal tutulum da görülmektedir. Hastaların %63'ünde nörolojik tutulum sıklıkla atak şeklinde başlarken, geriye kalan %37'lik grupta ise yavaş yavaş yerlesen klinik tablo hakimdir. Kliniğin yavaş yerleştiği grubun %23'ünde izlemde ataklar olabilmektedir. MS'e benzer şekilde primer progresif veya sekonder progresif olarak adlandırılmaktadır (81). Parankimal nörolojik tutulumda beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları tanıya yardımcıdır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise SSS'deki lezyonları saptamada önemli bir araçtır (80).

İkinci tip tutulum ise non-parankimal veya vaskülo-Behçet olarak da adlandırılan klinik tablodur (78). Non-parankimal tutulum (ekstra-aksiyal); ise %20 oranında görülmektedir. Patolojik süreç esas olarak nöral parankimde değildir. Ancak damar oklüzyonu, anevrizma veya hemoraji gibi nedenlere ikincil parankimal tutulum olabilir. Eğer parankimal lezyon varsa ve arteriyel tutulumla ilgili ise lezyon damar sulama alanlarında yerleşmiştir. Venöz tutulum durumunda lezyon belirli bir arter sulama alanını izlemeyecektir (82). Non-parankimal tutulum, hastaların hemen hemen hepsinde atak şeklinde başlar. İntrakraniyal basınç artışı ve buna bağlı nörolojik bulgular da görülmektedir. Bu basınç artışı sıklıkla dural sinüs trombozuna bağlıdır. Nadiren vena cava superior oklüzyonu, eksternal karotid arter anevrizması gibi nedenleri de olabilir (81).

Vaskülit Behçet hastalığının esas patolojik temeli olarak düşünülmeyle birlikte, vaskülitik proses SSS'nde genellikle gösterilemeyebilir. SSS tutulumunun patoloji çalışmalarında düşük grade kronik lenfositik veya nötrofilik meningoensefalit ve

ağırlıklı olarak beyin sapı ve bazal ganglionlarda multifokal nekrotik odaklar olduğu gösterilmiştir (81).

SSS vaskülit ve vaskülopati sıklıkla benzer klinik ve radyolojik özellikler gösterir. Her ikisi de iske mi veya infarkt ile sonuçlanır. Lezyonların MRG de reversibl veya ırreversibl olduğu tutulmuş damarların boyutları, lokalizasyonu ve iskeminin ciddiyeti ile ilişkilidir. Büyük, orta ve küçük boy arterleri tutan oklüzyon ve stenozlar temel olarak infarkt ile sonuçlanır. Arteriol, kapiller, venül veya venler tutulduğunda vazojenik ödem veya gliosis meydana gelir. Multifokal ve multisistemik iske mi SSS vaskülitinin karakteristik özelliğidir. BH'ı orijini bilinmeyen multisistem vaskülitidir. Lezyonların parankimal dağılımı, özellikle küçük damarvaskülitini ve ağırlıklı venülleri tutarak mezodiensefalik bölgede yoğunlaşmaktadır (83). Nörobe hçetolgularının yaklaşık yarısında Beyin Omurilik Sıvısında (BOS) anormallik vardır. En sık görülen değişiklikler hücre ve proteinde ılımlı artıştır. Polimorfonükleer hücrelerde artış, bazen de lenfositlerde artış görülebilir. IgG indeksi genelde yüksektir (84).

2.1.13.10 Nörobe hçet'te Radyolojik Görüntüleme

SSS tutulumu vakaların %4-49 unda meydana gelir ve bu değişiklikler Nörobe hçet hastalığı olarak tanımlanır.SSS hastalığı minör kriter olmasına rağmen, fonksiyonel bozukluk ve ölüm gibi ciddi sonuçlar için potansiyeldir.Hastalık sıklıkla üçüncü dekatta ve erkeklerde dört kat sıklıkla izlenir (85).

SSS tutulumunda görüntülemeye, sıklıkla beyin sapı tutulumu, diensefalona uzanım ve daha az sıklıkla periventriküler ve subkortikal beyaz cevher lokalizasyonunda lezyonlar izlenmektedir. En sık mezodiensefalik bileşke etkilenmekte olup, bunu pontobulber bölge tutulumu takip etmektedir. Hipotalamotalamik bölge, bazal ganglionlar, serebral hemisferler, serebellum ve spinal kord daha az sıklıkla tutulmaktadır. Hemisferik lezyonlar sık görülmemekle birlikte, daima diensefalik ve beyin sapı lezyonları ile birliktelik gösterir. Görüntülemenin sık aralıklarla yapılması, lezyonların boyutunda gerileme veya rezolüsyonu göstermekle birlikte, klinik semptom vermeyen sessiz lezyonları saptamada da yardımcı olacaktır (3).

2.1.13.10.1 MRG

Santral sinir sisteminde küçük venüller arterlerden daha sık etkilenmekte olup, perivasküler hücre infiltrasyonu ile birlikte damar çevresinde enfarktlar, myelin kaybı ve gliozise yol açmaktadır. Saptanan lezyonlar FLAIR-T2 ağırlıklı kesitlerde küçük irregüler sinyal artışları şeklinde gözlenir. T1 ağırlıklı kesitlerde bu alanlar düşük sinyal özelliği göstermekte olup, tüm lezyonları saptayabilmek olası değildir. Kronik dönemde lezyonların boyutu azalarak, görünürlüğü T1 sekanslarda belirgin azalmaktadır. Aktif inflamatuvar lezyon düşünülen olgularda T2A görüntülerde lezyon saptanmazken bile kontrast madde enjeksiyonu sonrası belirgin kontrast tutulumu izlenmiştir. Kontrast tutulumunun aktif inflamasyon sonucu kan beyin bariyerinin yıkımı sonucu olduğu ve bariyerin restorasyonu sonucu kaybolduğu bilinmektedir (86).

Nöro-Behçet hastalığında MRG bulguları nonspesifiktir. Diğer vaskülitlerde, MS, iskemi-enfarkta ve sarkoidozda benzer özellikler içerir. MS ve NB dissemine ve demyelinizan inflamatuvar hastalık olmalarıyla benzer özellikler göstermekle birlikte MS primer beyaz cevher hastalığı olup, NBH'ı beyaz ve gri cevheri birlikte tutmaktadır. Çalışmalar, NBH'de periventriküler beyaz cevher tutulumu olmaksızın bazal ganglion ve talamus tutulumu ile pons tutulumunun yaygın olduğunu göstermektedir. NBH'ında MRG bulguları, SLE gibi diğer vaskülitlerle benzerlik göstermekte, beyin sapı tutulumu SLE'de nadir olup, hemisferik lezyonlar subkortikal yerleşim göstermektedir (85, 86).

Hemisferik beyaz cevher lezyonlarının saptanmasında, özellikle jukstokortikal beyaz cevher yerleşimli olanlarda, FLAIR görüntülerin sensitivitesinin yüksek olduğu düşünülmektedir. SSS arter ve venlerindeki oklüzyonlar ve hastalığın her çaptaki venlerde tromboza olan eğiliminin artmış olması nedeni ile venöz sinüs trombozu görülebilir. Venöz sinüs trombozuna % 6-13 oranında rastlanabilmekte olup hastaların baş ağrısı şikayeti vardır. NBH'larında beyin sapı atrofi tanımlanmıştır.

Sık olmamakla birlikte, özellikle serebral atrofi olmaksızın beyin sapı atrofi görülmesi BH için oldukça spesifiktir. Kortikospinal traktın Wallerian dejenerasyonu, aksonal/nöronal hasar yansımaları, NBH'ında görülebilir (27).

2.1.13.11 Behçet Hastalığının Tedavisi

BH'nın standart bir tedavi şeması bulunmamaktadır. Tedavide önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen hiçbir ilaç hastalığın tüm belirtilerini ortadan kaldırmamakta ve bazıları ciddi yan etkiler gösterebilmektedir. Tedavi tutulan organa ve tutulum şiddetine, hastanın yaş ve cinsiyetine göre değişmektedir. Tedavide temel amaç hastalığın kalıcı organ hasarına yol açmasını engellemektir. Hastaların yakın takibi, erken ve uygun tedavisi BH'nın seyrini olumlu yönde etkileyerek morbidite ve mortalitesini azaltabilir. Hastalığın tedavisini topikal ve sistemik tedavi yaklaşımları olarak ikiye ayırmak mümkündür. Ayrıca bazı komplikasyonlarda cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulabilir (87).

2.2.1 Ventriküler Sistem Embriyolojisi

3'üncü haftanın başında ektoderm yaprağı sefalik bölgede geniş, kaudalde daha dar, yassı bir disk biçimindedir. Notokordun gelişmesi ve indüktif etkisiyle, notokordun üzerinde bulunan kısımda ektoderm kalınlaşıp nöral plağı oluşturur. Terlik biçimindeki nöral plak zamanla genişleyip primitive çizgiye doğru uzanır. Üçüncü haftanın sonlarına doğru nöral plağın lateral kenarları daha fazla büyüyüp yükselerek nöral katlantıları oluşturur. Nöral katlantılar arasında kalan çukur bölge ise nöral oluk olarak adlandırılır. Nöral katlantılar daha sonra birbirlerine doğru yaklaşarak orta hatta birbirleri ile kaynaşırlar. Kaynaşma gelecekte boynun oluşacağı dördüncü sommit bölgesinden başlar, sefalik ve kaudal yönde devam eder. Bu olayın sonucunda nöral tüp oluşur. Ancak embriyonun kaudal ve kranial uçlarında kaynaşma daha geç meydana geldiğinden kranial ve kaudal nöroporlar yoluyla amniyon boşluğu ile nöral tüp arasında geçici bir ilişki kurulur. Kranial nöropor 25.gün dolaylarında ve kaudal nöropor 27.gün dolaylarında kapanır (88).

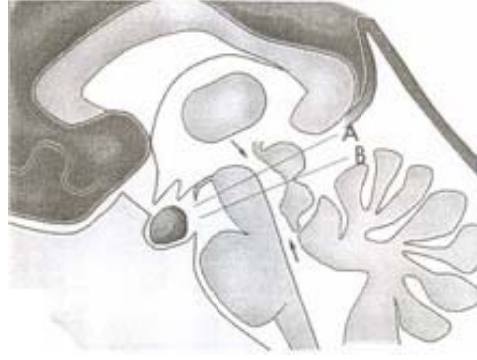
Nöral tüpün sefalik ucunda primer beyin vezikülleri adı verilen üç dilatasyon ortaya çıkar: (a) prozensefalon veya önbeyin, (b) mezensefalon veya orta beyin, (c) rombensefalon veya arka beyin. Embriyo 5 haftalık olduğunda prozensefalon, telensefalon ve diensefalon olmak üzere iki bölümden ibarettir. Rombensefalon da metensefalon ve myelensefalon olmak üzere iki parçadan oluşur. Beyin hemisferleri

içindeki boşluklar lateral ventriküller, diensefalon boşluğu 3.ventrikül, rombensefalon boşluğu da 4.ventrikül adıyla bilinir. Üçüncü ve dördüncü ventriküller birbirlerine mezensefalonun lümeni aracılığı ile bağlıdırlar. Bu lümen daha sonra giderek daralır ve bundan sonra akuaduktus serebri (Sylvii) adını alır. Lateral ventriküller de 3.ventriküle foramen Monro ile bağlanırlar (88).

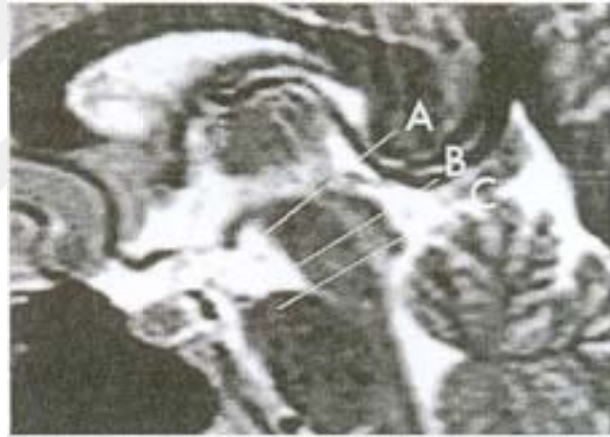
Nöral tüpün kapanmasından kısa bir süre sonra koroid pleksus mezenşimal kökenli epitelyal dokunun serebral ventrikül oluşma noktalarında, nöral tüp içerisine doğru invajinasyonu şeklinde oluşmaya başlar. Koroid pleksus öncelikle 4.ventrikülde daha sonra da sırasıyla lateral ventriküllerde ve 3.ventrikülde oluşur (89). Hemisfer duvarının diensefalon tavanına bitişik olduğu bölgede nöroblast gelişimi olmaz ve bu bölge oldukça ince kalır. Burada hemisferin duvarı, üzeri vasküler mezenşimle kaplı tek sıralı bir ependimal hücre tabakasından oluşur ve bu iki yapı birlikte koroid pleksusu meydana getirir. Koroid pleksusun aslında hemisfer tavanını oluşturması gerekirken, hemisferin değişik bölümlerinin orantısız olarak büyümeleri sonucu bu gerçekleşmez ve koroid pleksus, koroidal fissür olarak adlandırılan bir çizgiyi izleyerek lateral ventrikül içerisine girer. Diensefalon ve myelensefalon tavan plaklarının üzeri de vasküler mezenşimle kaplı tek sıralı bir ependimal hücre tabakasından oluşur. Bu iki yapı bir araya gelerek 3.ve 4.ventrikülün koroid pleksusunu yapar (88).

2.2.1.1 AKUADUKTUS ANOTOMİSİ

Akuaduktus Sylvii, üçüncü ve dördüncü ventrikülleri birbirine bağlayan, corpora quadrigemina ve tementa arasında yer alan, yaklaşık 15 mm uzunluğunda dar bir kanaldır. Transvers düzlemdeki yapısı, değişik düzeylerde değişik görünüm verir: üst kısımda üçgen ya da T şeklinde orta kesimi (ampulla) ise oval yapıdadır. Santral kısım hafif dilate görünümde olup, Retzius tarafından 'orta beynin ventrikülü' şeklinde tariff edilmiştir. En alt kısmı ise pars posterior olarak adlandırılmıştır (90).



Şekil:3 sagittal planda normal akuaduktusun şematik görünümü. Oklar akuaduktusun proksimal ve distal uçlarını göstermektedir. Çizgiler ise (A): superior colliculus'un ortası ve (B): intercollicular sulcus seviyesi), akuaduktusun kraniyokaudal yönde pars anterior (inlet girim), ampulla ve pars posterior olmak üzere uç bölüme ayırır. En geniş çaplı bölüm ampulla, en dar çaplı bölüm ise pars posteriordur (90).



Şekil 4: Orta hat sagittal T2 ağırlıklı görüntüde, serebral akuaduktusun anatomik seviyesinde sagittal düzlemlili 'lokalizer' konumları. (A: Pars anterior (inlet-girim) B: Ampulla C: Pars posterior). Her seviyede 'lokalizer' çizgileri akuaduktusun aksına tam dik olacak şekilde yerleştirilmiştir (90).

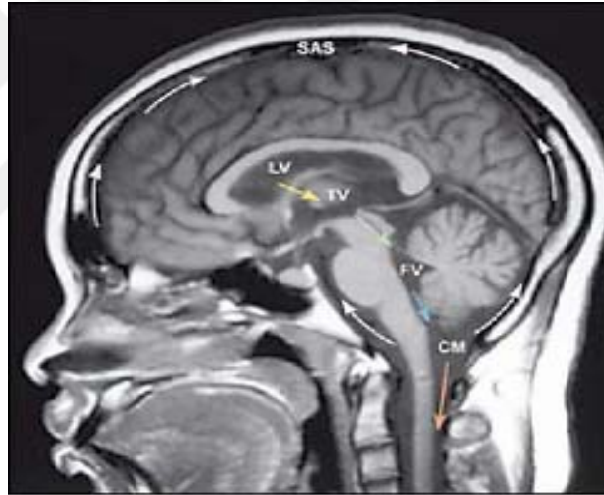
2.2.2 Bos Fizyolojisi:

BOS, koroid pleksus sekresyonları ile birlikte parankimal kapillerlerden vehucresel metabolik işlemler sonucu oluşan intersitisyel sıvının karışımıdır. Erişkinde toplam 150 cc BOS bulunmaktadır. Bunun 75 ml'si spinal kordçevresinde, 25 ml'si ventrikuler sistem içerisinde, 50 ml'si ise kortikal sulkuslar çevresinde ve sisternler

içerisinde bulunmaktadır. Yaşlılarda intrakraniyal BOS miktarı bayanlarda 75 ml'den 150 ml'ye, erkeklerde ise 190 ml'ye çıkmaktadır (91).

Erişkinde BOS dakikada 0,3–0,4 ml salgılanmakta olup günlük BOS üretiminin sabit ve yaklaşık 500 ml kadar olduğu düşünülmektedir. Ancak kantitatif MRG teknikleri BOS üretiminin periyodik (sirkadiyan) ritim gösterdiğini, üretimin sabaha karşı saat 02.00'da maksimum, öğleden sonra saat 18.00'da ise en az olduğunu ve günlük BOS üretiminin yaklaşık 650 ml olduğunu göstermektedir (92).

Lateral ventriküller içerisinde oluşan BOS foramen Monro aracılığıyla 3. ventriküle ve buradan da akuaduktus Sylvii aracılığıyla 4.ventriküle ulaşmaktadır. Foramen Magendi ve Luschka'lar ile BOS 4.ventrikulden sisternlere ve servikal subaraknoid aralığa geçmektedir (Şekil 5).



Şekil5: İntrakraniyal alanda BOS'un akım yolu ve yönleri.

BOS'un ventrikulosisternal hareketi ilk yapılan çalışmalarda "bulk flow" teorisi ile açıklanmıştır. "Bulk flow"teorisi 1960'lı yıllarda Welch ve Friedman'in araknoid granülasyonların mekanik valf görevi gördüklerini ortaya atmasıyla çıkmıştır (93).

Bu teoriye göre BOS koroid pleksuslarda yapılmakta ve araknoid granülasyonlarda emilmektedir ve BOS'un ventriküler sistemden araknoid granülasyonlara hareketini ve emilimini sağlayan güç BOS'un üretildiği yerdeki basınçın emildiği yerdeki basınçtan hafifçe yüksek olmasıdır (94).

Ancak akıma duyarlı MRG çalışmaları BOS akımının pulsatil özellikle olduğunu, sistolda arteriyel kan akımı ile birlikte BOS'un kranioyokaudal yönde,

diastolde ise kaudokraniyal yönde hareket ettiğini göstermektedir (83). Kardiyak siklus boyunca net akım kraniyokaudal yönde olmaktadır (95). BOS'un %60'ı koroid pleksus tarafından üretilmektedir. BOS'un %40'ının ise beyin kapillerleri veya ependim tarafından üretildiği tahmin edilmektedir. Koroid pleksus başlıca lateral ventriküllerin atrial duvarlarının ependymal yüzeyleri boyunca, 3.ventrikül tavanında ve 4.ventrikülün posterior-inferior duvarı boyunca yerleşim göstermektedir (94). Üretim fenestre koroid pleksus kapiller endotelinden ultrafiltrasyon ve koroid pleksus epitelini tarafından regüle edilen aktif sekresyon ile olmaktadır (92).

BOS sekresyonu primer olarak aktif sodyum (Na^+) transportuna bağlıdır. Epitelin ventriküler BOS ile temas halindeki yüzeyinde (apikal membran) Na^+/K^+ pompası bulunmaktadır. Pompa sodyumu hücre dışına atarak hücre içi sodyum seviyesini düşürür ki bu da epitelin plazmaya bakan yüzünde (bazolateral membran) aktif Na^+/H^+ değişimi ile sonuçlanmaktadır. Aynı zamanda bazolateral membranda $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ değişimi olur. Koroid pleksus içine alınan Cl^- apikal membrandan kanallar aracılığı ile salgılanır. Apikal membrandan sodyumun atılması ile BOS hipertonic özellik kazanır. Ancak suyun koroid epitelinden aquaporin kanalları ile veya beyin parankiminden ventriküler ependim aracılığı ile ventriküle geçmesi ile BOS izotonik özellik kazanır. Na^+/K^+ pompa inhibitörü olan kardiyak glikozidler, HCO_3^- üzerine etkili olan karbonik anhidraz BOS üretimini azaltmaktadır (92).

Klasik bilgilere göre BOS'un emilim yeri olarak araknoid granülasyonlar gösterilse de BOS başlıca koroid pleksuslar olmak üzere santral sinir sisteminin kapiller sisteminde üretilmekte ve araknoid granülasyonlarla birlikte diffüz olarak santral sinir sisteminin kapiller yatağında emilmektedir (93, 94, 96).

Yapılan çalışmalarda fetus döneminde araknoid villus veya granülasyonlar izlenmemiştir. Doğumla birlikte araknoid projeksiyonlar durada görülmeye başlar ve bunlardan bazıları venler ile ilişkilidir. İnfant dönemde araknoid villus ve granülasyonların sayısı artmaya başlar (97).

Bu nedenle gelişimin erken dönemlerinde BOS emilimini araknoid granülasyonlarla açıklamak mümkün değildir. Ayrıca araknoid granülasyonlarda hiçbir mekanik valf gösterilememiştir. Lomber subaraknoid aralığa verilen radyoaktif işaretli albumin birkaç dakika içerisinde kanda saptanır. Enjekte edilen radyoizotopun %80-90'ı spinal kanaldan emilir ki spinal kanalda araknoid granülasyon bulunmamaktadır. 24

saatlik bölümlerde radyoizotop maksimum konveksitede ve lumbosakral bölgede saptanmıştır ve bu da bu alanlarda BOS döngüsünün azalmış olduğunu düşündürmektedir (93).

Neonatal dönemde araknoid granülasyonların yeni oluşmaya başlaması BOS emiliminde alternatif yolların olduğunu düşündürmektedir. Papoiconomou ve arkadaşlarının koyunlar üzerinde yaptığı çalışma neonatal dönemde BOS emiliminde ekstrakraniyal lenfatiklerin rolü olabileceğini göstermektedir. Santral sinir sistemi parankimi lenfatik damar içermemektedir. Ancak hayvan deneylerinde BOS'na enjekte edilen işaretlenmiş radyoaktif proteinler ekstrakraniyal lenfatiklerde saptanmıştır. Enjekte edilen moleküller kranyumu bazı sinirlerin etrafındaki subaraknoid aralık aracılığıyla terk etmektedir. En önemli yol olarak ise kribriform tabakayı geçen olfaktör sinir gözükmektedir. Olfaktör sinir aracılığıyla nazal mukozaya gelen BOS burada lenfatik damarlar tarafından emilmekte ve boyundaki lenf nodları aracılığı ile plazmaya dönmektedir. Ayrıca BOS'un kranyumu başka sinirler aracılığı ile de terk ettiği düşünülmektedir. Bu görüş radyoaktif maddenin optik sinir ve vagus sinirinde de saptanmasıyla desteklenmektedir (97).

Beynin BOS içerisinde yüzüyor olması onun ağırlığını %97 oranında azaltmakta ve beyni mekanik hasarlardan korumaktadır. BOS ayrıca mikrobisleyicilerin, elektrolitlerin ve moleküllerin beyin parankimine taşınmasında görev almaktadır (92, 98).

BOS beyin volüm regülasyonu için ozmolit kaynağıdır ve ekstrasellüler aralıkta iyon değişimi için tampon görevi görmektedir. Ayrıca BOS'nın temizleme fonksiyonu olduğu da bildirilmiştir. Buna örnek olarak serotonin ve dopamin yıkım ürünleri olan 5-OH-indolik asetik asit ve homovalinik asitin koroid pleksus tarafından absorbe edilmesi ve araknoid villuslar tarafından temizlenmesi gösterilebilir (92).

2.2.3 Normal Intrakranial Hidrodinamik

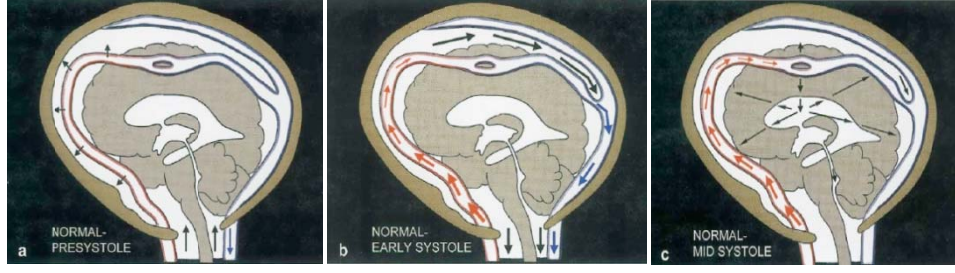
Monro-Kelly yasasına göre dört temel intrakraniyal bileşenin (beyin, BOS, arteriyel ve venöz kan) hacimleri toplamı sabittir. Bir bileşendeki hacim artışı diğer bileşenlerde hacim azalmasına neden olur (99).

Sistolde intrakraniyal arterlerin ekspansiyonu, venöz kanın dural venöz sinüslere, BOS'un da foramen magnumdan spinal kanala geçişi meydana gelir. İntrakraniyal hidrodinamikler spinal dural kesenin kompliyansına ve köprü venlerinin çıkım noktalarında basılabilirliğine bağlıdır. Kompliyans bir tampon sistemin hacim değişikliğine uyum kapasitesidir ve hacim/basınç değişikliği (dV/dP) ile ifade edilir. Erken sistolik dönemde sistolik basınç arterlerde ekspansiyona neden olur. Kompliyant özellikteki arterler arteriyel puls basıncını zayıflatır. Basınç tüm subaraknoid mesafeye yayılır (Şekil 6 a, b).

İntrakraniyal dinami ile ilgili en önemli olay genişleyen ekstraserebral arterlerden venlere ve spinal kanala, beyin ve kapillerlerini atlayarak doğrudan puls dalgası hacim iletiminin sağlanmasıdır. İletilen puls basıncı köprü venlerin çıkımında (dural sinüse katıldığı noktada) basıya neden olarak venöz sinüslerde sistolik bir akım oluşturur. Basıya uğrayan venöz çıkımlardan kaynaklanan venöz geri basınç kapillerlerin venöz tarafında genişlemeye neden olur. Aynı zamanda arteriyel puls dalgası kapillerlerin arteriyel tarafını açar. Bu şekilde beyin kapillerleri açık tutulur ve total serebral vasküler direnç azalır (100).

Ayrıca kompliyant spinal dural keseden gelen geri basınç da venöz çıkımlarda hafif bir kompresyona neden olarak kapillerlerin diastolde de yani tüm kardiyak siklus boyunca açık kalmasını sağlar. Sistol ortasında ise zayıflamış arteriyel puls basıncı beyin kapillerlerine iletilir ve bunun sonucu ventriküllere doğru beyin ekspansiyonu ve normal büyüklükte transmante basınç gradiyenti (transmante basınç stresi) oluşur. Sistol sırasındaki ventriküllere doğru olan beyin ekspansiyonu ventriküller üzerinde basıya neden olur ve intraventriküler puls basıncı artar (100).

Ventriküler sıvı sıkıştırılmaz özelliktedir ve Paskal yasasına göre beyin parankiminin yaptığı basıya aynı ölçüde karşılık vererek parankimal kompresyona neden olur. Transmante basınç stresi her sistol sırasında beyin ventriküller karşısında kompresyonu olarak açıklanabilir (Şekil 6c) (100).



Şekil.6 a, b, c: Normal İntrakraniyal Hidrodinamiklerin şematik görünümü. Arterlerdeki okların göreceli kalınlığı basınçın büyüklüğünü, venöz sistemdeki okların göreceli kalınlığı akımın büyüklüğünü göstermektedir.

a: Presistol. Beyinde basınç gradienti yoktur.BOS, spinal kanaldan kraniyal boşluğa doğru akışı görülmektedir.

b: Erken sistol. Sistolik puls dalgası aterlerde ekspansiyona ve eşlik eden arteriyel puls basıncında önemli bir azalmaya neden olur.Basınç doğrudan doğruya bütün subaraknoid mesafeye iletilir. Arterlerin ekspansiyonu venöz sinusdeki sistolik kan akımının artışı ve kortikal venlerin çıkış noktasının komprese edilmesi ile büyük bir volum iletimine yol açar. Arteriyel ekspansiyon eş zamanlı olarak spinla kanala BOS'un geniş sistolik atımına neden olur.

c: Midsistol. Hafif bir gecikme sonrası (60ms) arterdeki (ince oklar) küçük ve azalmış puls akımı beyin kapillerlerine iletilir.Bu hafif düzeyde beyinekspsiyonu ve normal büyüklükte 'transmantle strese' neden olur (100).

Arterler kompliant özellikte olup elastik bir rezervuar gibi davranır. Sistolik puls dalgası ile genişleyen arteriyel duvar puls dalgasındaki hidrolik enerjinin bir kısmını absorbe eder. Daha sonra bu enerji diastolde tekrar salınarak sabit kapiller akım sağlanır. Bu "Windkessel" mekanizması olarak bilinir.Bu mekanizma ile pulsatil arteriyel akım sürekli hemen hemen pulsatil özelliği olmayan kapiller akıma dönüşür.Arterlerin ekspansiyonuna izin veren intrakraniyal kompliance, Windkessel mekanizması için vazgeçilmez bir zorunluluktur.Windkessel mekanizması büyük ölçüde arteriyel ekspansiyon ve hemen yok denecek düzeyde kapiller (beynin ekspansiyonu) ekspansiyon ile karakterizedir (100).

2.2.4 Bos Akimini Etkileyen Faktörler ve Görüntüleme

Ventriküler sistem ve subaraknoid boşluk içindeki BOS sirkülasyonunun; üretim-emilim arasında oluşan basınç gradyentinden, pulsatil arteryel kan akımı ve beyin ekspansiyonu vasıtasıyla oluşturulan basınç dalgalarından, endotelial silia tarafından ileriye doğru hareketinden, koroidal pulsasyondan, solunumsal değişikliklerden ve vücut pozisyonundaki farklılıklardan kaynaklandığı ileri sürülmüştür. BOS dolanımında iki komponent ayırt edilebilir. Bunlar “bulk-flow” ve “pulsatile-flow” dur (101, 102, 103).

3. ventrikül BOS’un hareketini sağlayan pompa olarak ifade edilmiştir. Monroe-Kellie-Burrows doktrinine göre kan, beyin ve BOS’un hacimleri toplamı sabittir. Bir bileşendeki hacim artışı diğer bileşenlerde hacim azalmasına neden olur. Sistolde intrakraniyal arterlerin ekspansiyonu, venöz kanın dural venöz sinüslere, BOS’un da foramen magnumdan spinal kanala geçişi meydana gelir. Arteryel ve venöz akımlar arasındaki farkın meydana getirdiği serebral kan hacmindeki değişimler BOS akımını oluşturmaktadır. Arteryel kompartmanda intrakraniyal kan hacmindeki değişiklikler; sistemik intrakraniyal kan basınç değişiklikleri ve arterlerin elastisitesi ile yakından ilişkilidir. Venöz kompartmanda ise intrakraniyal kan hacmindeki değişiklikler transmural basınç ve vaskülyatın venöz tarafındaki kompliyans ile ilişkilidir (104).

Kraniyal kompartmanın rijit yapısı nedeniyle kan, beyin ve BOS arasında senkronize bir ilişkinin mevcut olduğu görülmektedir. BOS basıncındaki kardiyak siklus ilişkili dalgalanma, kraniyospinal aks içindeki BOS’un ileri-geri salımı ile birliktedir. Sistolde arteryel kanın net bir şekilde kraniuma akması ve beyin sapı ile diensefalonun kaudal pulsatil hareketine neden olan bir basınç dalgasının oluşmasından dolayı kapalı bir sistem olan kalvaryum içindeki BOS basıncı artar ve sistolde doğal olarak kraniokaudal yönde bir BOS akımı oluşur. Diastolde ise venöz kanın kalvaryum dışına çıkması nedeni ile BOS basıncı azalır ve diastolde kaudokranial yönde bir BOS akımı meydana gelir. Bu akıma diensefalonun kontraksiyonu ve dura materin elastikiyetine bağlı subaraknoid boşluğun diastol esnasında bir geri tepme reaksiyonu göstermesi de katkıda bulunur. İşte BOS’un temelde kardiyak siklusdan kaynaklanan ve kardiyak siklusla senkronize bir şekilde subaraknoid boşlukta foramen magnumdan spinal kanal içine doğru ileri-geri hareketine “pulsatile-flow” adı verilir (105, 106).

BOS'un merkezde koroid pleksuslarda üretildiği yerden periferde absorbe olacağı Pacchioni granülasyonlarına doğru olan akımına "bulk-flow" adı verilir. Temelde bu hareket BOS'un üretimi ve emilimi ile oluşan basınç gradiyentinden kaynaklanır. Bu düşük hızlı ileri doğru olan bulk-flow, kardiyak siklusla ilişkili olan pulsatile-flow ile üst üste örtüşür. Çok yavaş olmasından ve net akımın küçük bir komponentini oluşturmasından dolayı Faz Kontrast Sine MR ile gösterilen bulk-flow değil pulsatile-flowdur (107).

İnspiryum esnasında epidural venler kollabe olarak venöz dönüş artar, dolayısıyla inspiyum kraniokaudal BOS akımının ilerlemesine katkıda bulunur. Ekspiryum esnasında ise, epidural venlerin distansiyonu sonucu zıt yönde, kaudokraniyale doğru BOS akımında bir artış söz konusudur. BOS sirkülasyonunun kardiyak siklusla ilişkili olarak senkronize bir şekilde hareket ettiği myelografi, ventrikülografi ve pnömoensefalografi gibi invaziv teknikler ile gösterildikten sonra Faz Kontrast Sine MR sekanslar EKG tetiklemeli kullanılarak BOS dolanımındaki normal ya da anormal değişiklikler gösterilmeye başlanmıştır. Bu çalışmalarda subaraknoid boşluktaki BOS'un yaklaşık olarak %60'ının sistol esnasında foramen magnum'dan servikal subaraknoid boşluk içerisine doğru yer değiştirdiği gösterilmiştir (107).

2.2.5. Faz Kontrast Sine - MR Görüntüleme

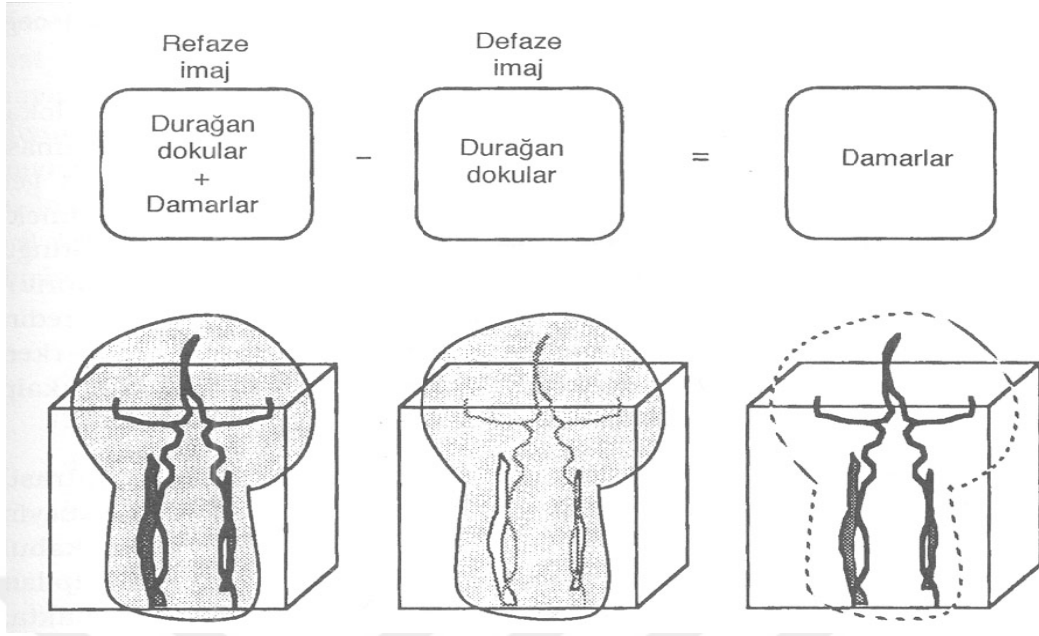
MR Anjiyografi (MRA) esas olarak anatomiye değil, hareket eden yapının fizyolojisini gösterir. Temelde hareketli yapılar Spin Eko sekansında hipointens, buna karşın Gradyent Eko sekansında hiperintens olarak görülmektedir. Bundan dolayı MRA görüntüsünün elde edilmesinde Gradyent Eko sekansları kullanılmaktadır (108).

Sinyal kontrastı, incelenen hacimdeki duran ve hareketli protonların manyetizasyon farkından elde edilir. Bu amaçla temelde Time of Flight MRA (satürasyon yöntemi) ve Faz Kontrast MRA (çıkartma yöntemi) olmak üzere iki yöntem kullanılmaktadır. Time of Flight (TOF) tekniğinde sinyalin temelini daha önceden uyarılmış ve sinyal gücü baskılanmış durağan dokular ile sinyal kaydı anında inceleme alanına giren yeni spinler arasındaki longitudinal manyetizasyon farkı oluşturur. Çok kısa TR ve TE değerleri kullanılarak ardı ardına RF pulsu uygulandığından kesitteki

tüm protonlar longitudinal manyetizasyonlarını tamamlamakta, bir başka deyişle satüre olmaktadır. Ancak hareketli yapı ile birlikte kesite giren yeni protonlar satüre olamayacaklarından, sabit dokuların düşük sinyal özelliğine karşın, hareketli yapılardan yüksek sinyal kaydedilmektedir. Akım nedeni ile hareketli protonlar sürekli tazelandığından satüre olmayacaklar, bu nedenle de eğilebilecek daha büyük longitudinal manyetizasyona sahip olacaklardır. Bu durum akıma bağlı parlaklaşma (flow related enhancement) olarak da adlandırılmaktadır. Ortaya çıkan bu farkın büyüklüğü vasküler sinyalin gücünü belirler (109, 110, 111).

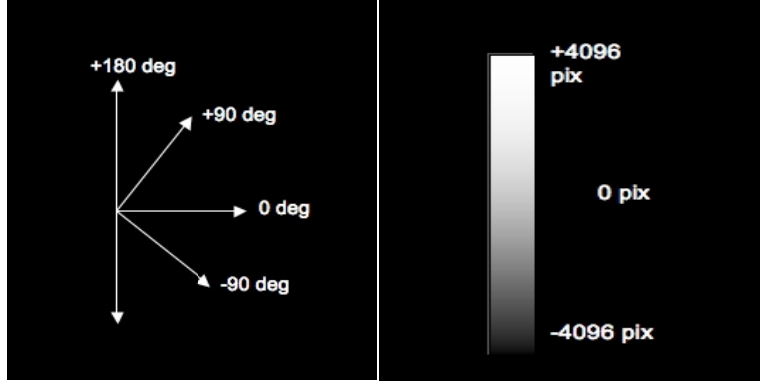
Kesiti terk edip başka bir keside giren protonlar, bir önceki kesitte aldıkları uyarılar nedeniyle, yeni kesit içerisindeki diğer oluşumlara göre faz farklılığı gösterecektir. Bir manyetik alan gradiyenti boyunca hareket eden protonların fazları değişkendir. Gradyent boyunca akmakta olan protonlar arasında hıza bağlı gelişen transvers manyetizasyondaki faz değişikliği, Faz Kontrast MRA tekniğinin temelini oluşturmaktadır (109, 110, 111).

Bu teknik çift eko esasına dayanmaktadır. Görüntüler zıt yönde bir çift manyetik alan gradiyenti çalışırken çiftler halinde alınır, ilk eko harekete bağlı kaybı ifade eden "dephasing" dir. Bunun etkisi sonucu hareketli spinlerden sinyalsiz görüntüler elde olunur. İlk ekonun sonrasında aynı bölgeye birincinin simetriğinde ikinci bir selektif puls uygulanarak, bu sefer hareketli spinlerdeki faz değişikliği sinyalli olarak kaydedilir. Yani hareketli spinler transfers manyetizasyonda faz şifti gösterirler. Bu ikinci işleme ise "rephasing" adı verilir. Böylece ilk 90°'lik RF pulsunu takiben, bipolar puls ile kesit içerisindeki dipollerin fazları belirlenir. Kaydedilen refaze ve defaze görüntüler bilgisayar yardımı ile birbirinden çıkarılır. Yani akımın kompanse edildiği faz görüntülerinden, akıma duyarlı faz görüntüleri çıkartılarak net faz şifti elde edilir. Sonuç olarak, üzerinde sadece incelenecek olan akımının (faz farklılığı gösteren yapıların) bulunduğu, sabit (faz farklılığı göstermeyen) yapıların ise silindiği görüntüler elde edilir. Bu net faz şifti, akım hızı ile doğru orantılıdır (109, 110, 111) (Şekil7).



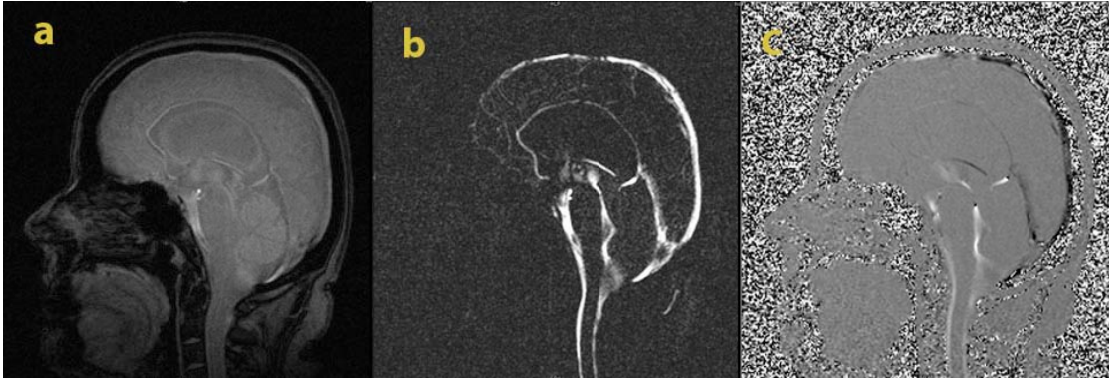
Şekil7: 3D Faz kontrast MRA yöntemi ile damarsal yapıların görüntüleme aşamaları şematize edilmiştir.

Faz-Kontrast MRA tekniğinin en önemli bir özelliği de, sekansın belirli bir hız aralığına duyarlı olmasıdır. Akımı kodlayan bipolar gradient pulsları öyle dizayn edilmeli ki, akımdaki maksimum hızın oluşturacağı faz değişikliği 180 derecenin altında olsun. Bu değere hız kodlama değeri denilmektedir (Velocity Encoding; Venc) (Şekil8). Seçilen Venc değeri incelenen bölgedeki maksimum akımdan yüksek olmalıdır. Seçilen Venc görüntülerdeki en yüksek akım hızını gösterir. Akım hızı daha fazla ise faz görüntülerde ters yönde küçük intensiteler şeklinde kodlanır (Aliasing etkisi). Dolayısıyla maksimum akım hızı ile yaklaşık olarak aynı değerdeyse maksimum sinyal kaydı alınır. Akım hızı Venc'in iki katıysa o vokselden sinyal alınmaz. Sonuç olarak damarlarda kesintiler oluşur. Venc çok yüksek seçilirse diferansiyel sinyal büyüklüğü çok düşük kalır ve sinyal gürültü oranı düşer (109, 110, 111).



Şekil 8: Hız Kodlama duyarlılığı (venc=velocity encoding) taramalar arasında ± 180 derecelik faz şifti oluşturan hız anlamına gelmektedir. Maksimum ileri hız maksimum beyaz piksel (+4096), maksimum geri akım maksimum siyah piksel (-4096), sıfır hız (durağan) gri pixel (0) olarak kodlanır.

BOS akım dinamiği en iyi kardiyak tetiklemeli iki boyutlu faz kontrast sineMR görüntüleme ile değerlendirilmektedir. İnceleme retrospektif veya prospektif kardiyak tetiklemeli olarak elde edilebilir. Her iki teknikte de elde edilen veri “ortalama modulus image” (Refaz görüntü), “magnitude of complex difference image” (Magnitud görüntü) ve “directional phase difference image” (Faz görüntü) olarak ayrı ayrı görüntülenebilir ve bu görüntüler sine olarak izlenebilir (109, 110, 111) (Şekil 9).

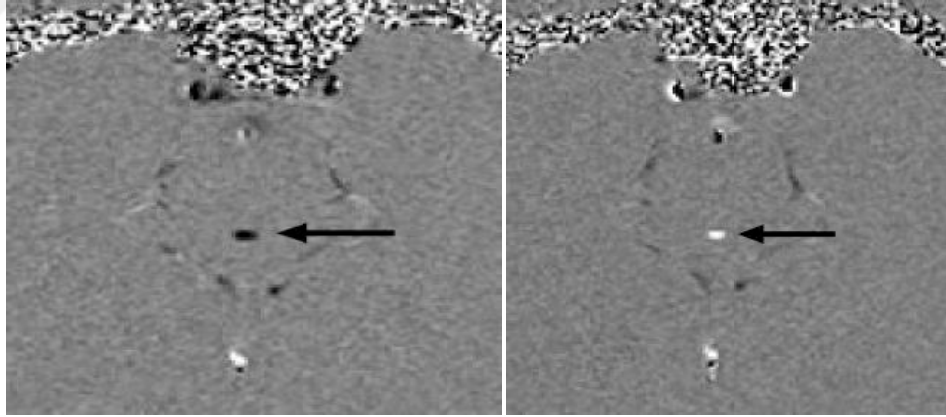


Şekil 9 :FK-MRG ile refaz (a), magnitud (b) ve faz (c) görüntüler.

“Ortalama modulus” görüntü (Refaz görüntü); yüksek kaliteli, akım kompenzasyonlu, yalnızca in-flow (magnitude) bilgisi içeren gradiyent eko T1 ağırlıklı görüntülerdir. Faz bilgisi içermezler. Anatomik yapının değerlendirilmesi için kullanılır (109, 110, 111).

“Magnitude of complex difference” görüntü (Magnitud görüntü); 3ortogonal primer kompleks çıkarma görüntüsünün birleştirilmesi ile elde edilir. Her bir görüntü bir vasküler yapıda akım olup olmadığı konusunda bilgi verir. Bu arka planın tamamen suprese olması ve akım olan her pikselde mutlakasıfırdan büyük bir sinyal ölçülmesi ile gerçekleştirilir. Burada akım içermeyen dokulardan gelen sinyal tamamen baskılanmış olup sinyal alınan tüm pikseller akımı temsil etmektedir ancak bu görüntülerde akımın yönünü ya da büyüklüğünü söylemek olası değildir (109, 110, 111).

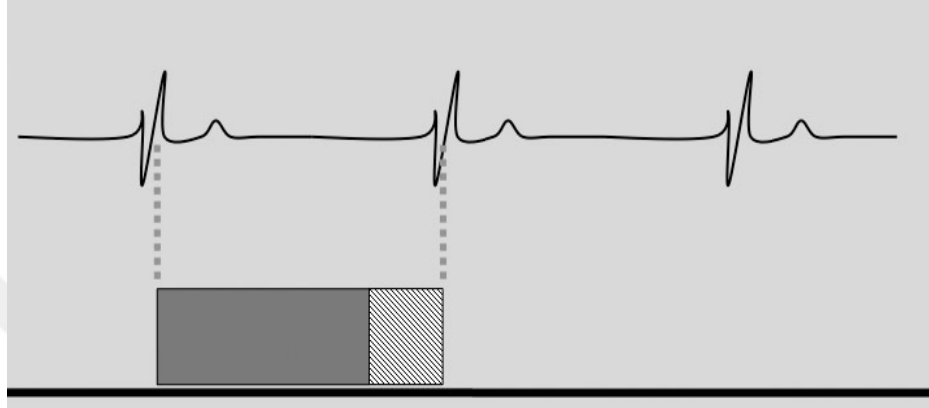
“Directional phase difference” görüntü (Faz görüntü); ham verilerin işlenmesiyle elde edilir. Seçilen yönle aynı yöndeki akım hiperintens (beyaz), ters yöndeki akım ise hipointens (siyah) olarak kodlanır. Akım olmaması ara intensite (gri) ile karakterizedir (Şekil10). Görüntünün net olmamasının sebebi sinyalin büyüklüğünden çok fazını göstermesindendir. Bu görüntü tipi aliasing’e çok duyarlıdır ve uygun kodlama yapılmazsa yanlış sonuçla akım yönü ters algılanabilir. Elde edilen hız ve yön bilgileri kullanılarak hem sayısal hem de grafiksel sonuçlar elde edilir. Dolayısıyla faz görüntüler diğer sekanslara göre daha fazla bilgi verir (109, 110, 111).



Şekil 10: Serebral akuaduktusta kraniokaudal (a) ve kaudokraniyal (b) akımın faz görüntüleri.

Her iki yöntemde de kardiyak tetikleme EKG veya parmak pletismograf ile gerçekleştirilebilir. Ancak kardiyak siklus fazına göre BOS akımının fazı kullanılan yöntemle göre değişir. Parmak pletismograf ile parmakta sistolkalpdeki sistolden 400-500 msn sonra izlenmektedir. Bu nedenle her iki tetikte zamana karşı BOS hız eğrisi 180 derece out of phase göstermektedir (109, 110, 111).

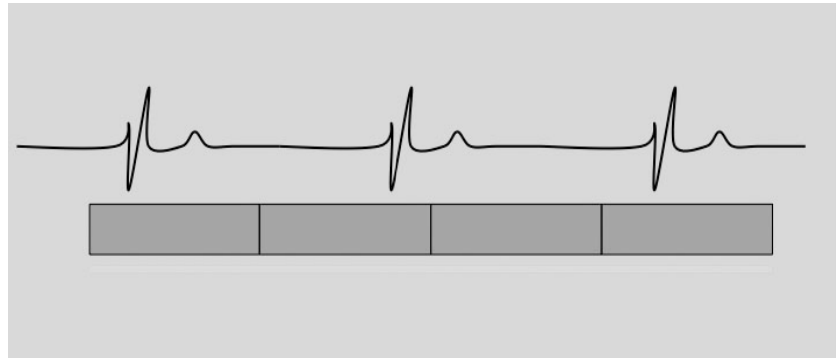
Prospektif tetikleme; sinyal toplanması EKG'deki R dalgası ile başlar, yaklaşık 50-75 msn surer ve bir sonraki R dalgasından 200 msn önce biter (Şekil 11). TR ve dolayısıyla sine görüntü sayısı, R-R arasındaki sureye bağlıdır. R-R arasındaki son 200 msn'lik sure boyunca BOS akımı değerlendirilemez. Bu prospektif ölçümün dezavantajlarından birisidir. Bu sure boyunca BOS akımı kraniyal yöndedir. Elde edilen görüntüler sistol ağırlıklıdır.



Şekil 11: Prospektif tetiklemenin şematik görünümü

Retrospektif tetikleme; tarama başlatılmadan önce hastanın ortalama kalp hızı belirlenir. Tarama yapıldıktan sonra elde edilen görüntüler retrospektif olarak hastanın kalp atım hızına göre bir kardiyak siklus boyunca yerleştirilir (Şekil 12) .

Her siklus için yapılan ölçüm sayısı operatör tarafından belirlenebilir. TR, R-R suresinden bağımsızdır ve tüm kardiyak siklus boyunca görüntüleme imkanı vardır. Bir kardiyak siklus boyunca net akımın sıfır olduğu varsayılır ve bu da arka plan faz hesaplamasının diğer tekniğe göre daha doğru bir şekilde olmasını sağlar. Sıfır akım varsayımı akuaduktustaki strok volum hesaplamasında %5 hataya neden olmaktadır (112, 113).



Şekil 12: Retrospektif tetiklemenin şematik görünümü

Faz Kontrast Sine MR ile akım hakkında hem kalitatif (görsel) hem de kantitatif (sayısal) veriler elde edilmektedir. Bunun için in-plane ve throughplane olmak üzere iki farklı sekans geliştirilmiştir. Kalitatif incelemede (in-plane) sadece akımın olup olmadığı, akım varsa hangi yönde olduğu hakkında bilgi elde edilir. Ancak ortaya çıkan intensiteden akımın hızı hakkında rölatif bilgi elde edilebilir.

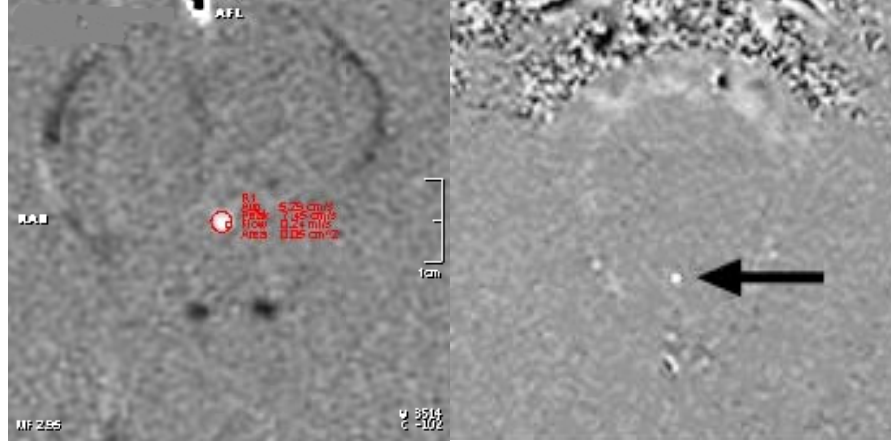
Kalitatif inceleme sekansı; Araknoid kistlerde bağlantı olup olmadığının araştırılmasında, Chiari 1 malformasyonu bulunan olgularda posterior fossa yapılarındaki BOS akım patolojilerinin belirlenmesinde, üçüncü ventrikülostomilerin açıklığının değerlendirilmesinde, endoskopik akuaduktoplasti sonrası akuaduktal BOS akımının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Kantitatif incelemede ise (through-plane) maksimum akım hızı ve ortalama volüm gibi değerler elde edilebilir. Bu sekans özellikle kraniyal MR incelemelerinde serebral akuaduktus akımı hakkında bilgi edinmek için kullanılmaktadır. Akımın kantifikasyonu için kullanılan sekans kalitatif inceleme için kullanılan sekandan daha uzundur.

Akuaduktustan geçen akım normalde bifaziktir. Her kardiyak siklusa hem kraniyal hem de kaudal akım vardır. EKG tetiklemesi anında yani grafiğin zaman komponenti sıfırdan akım kraniyal yöne doğrudur. Bundan hemen sonra kraniyal yönde pik yapar, daha sonra kaudale doğru yer değiştirir ve kaudal yönde pik yapar. Siklusun sonuna doğru tekrar kraniyal yönde akım olur.

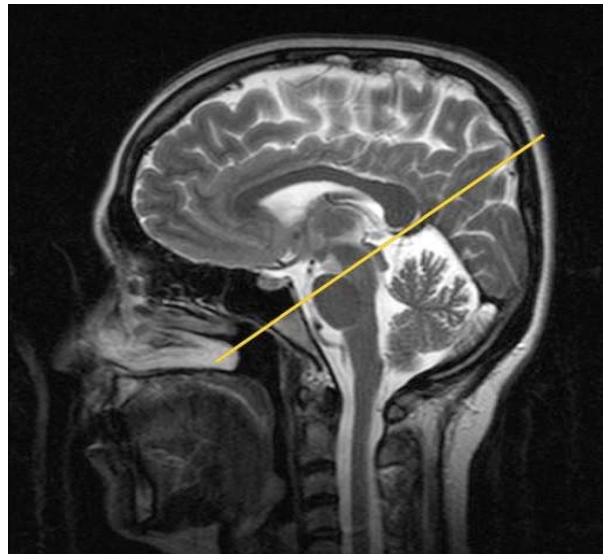
Normal şartlarda net kraniyal ve kaudal akım neredeyse birbirine eşittir, aradaki fark sadece birkaç mikrolitredir. Ancak bu durum patolojik şartlarda değişiklik gösterebilir (114).

BOS akım analiz programına aktarılan faz, refaz ve magnitud görüntüleri sayesinde akım, aksiyel planda hem kalitatif hem de kantitatif olarak değerlendirilir. Kalitatif çalışmada pozitif yön kaudokraniyal olduğu için bu yöndeki akım yüksek, aksi yöndeki akım ise düşük sinyalde izlenir. Kantitatif çalışmada ise görüntüler akuaduktusun yerini daha iyi belirlemek amacıyla uygun boyutta büyütülerek tam akuaduktusa denk gelecek ve beyin dokusu alan dışı bırakılacak şekilde ROI (region of interest) çizilir (Şekil 13).



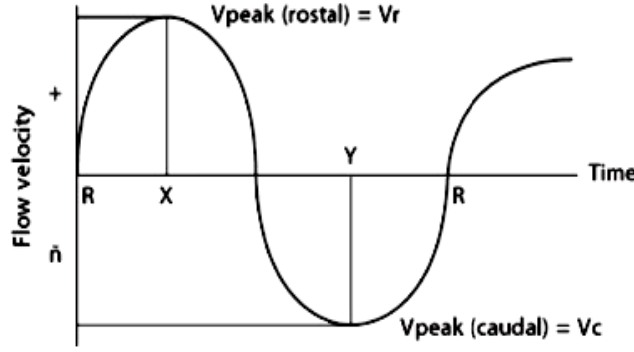
Şekil 13: Serebral akuaduktusa tam denk gelecek şekilde ROI çizimi

Serebral akuaduktus dar bir yapı olduğundan ROI çizimiyle ilgili teknik güçlükler yaşanabilmektedir. Eğer alan sadece akımın olduğu piksellerden seçilmeyip statik beyin dokusu da alana dahil edilirse normalden düşük piksistolik akım hızı sonuçları elde edilir. Aynı durum ROI'nin gerekenden küçük seçildiği durumlar için de söz konusudur. Buna ek olarak akuaduktus stenozu bulunan hastalarda akuaduktusun proksimal kesimi daha dar iken distal kesimi göreceli olarak korunmuş izlenir. Dolayısıyla akım ölçümlerinde standart olarak en geniş kesim olan ampulla bölgesinin kullanımı ortaya çıkabilecek hataların azaltılması ve BOS dinamiklerindeki normal ve patolojik değişikliklerin anlaşılması açısından önemlidir (115). Bunun için bu kesimden akuaduktusa dik olarak geçen yarı aksiyel faz görüntüleri elde edilir (Şekil 14).



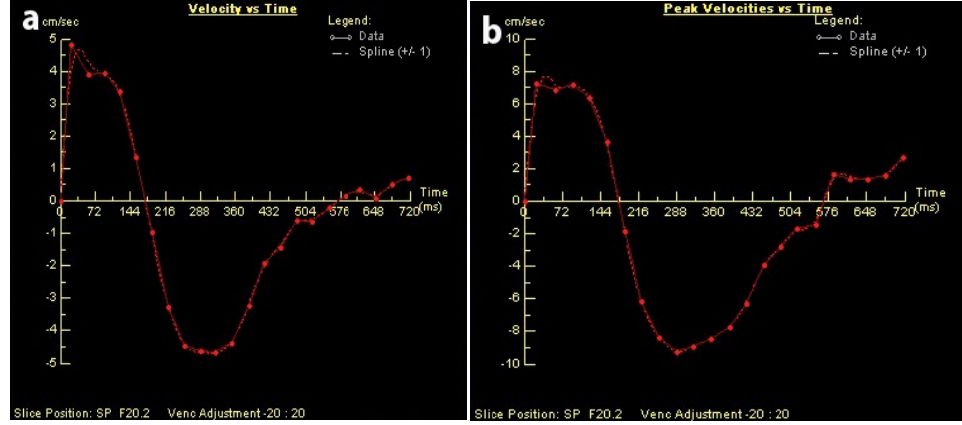
Şekil 14: Akuaduktustan dik olarak geçen yarı aksiyel planın belirlenmesi

Her kesit için bu amaca yönelik olarak ayrı ayrı ROI belirlemek doğru sonuçların elde edilebilmesi açısından önemli bir noktadır. ROI çizildikten sonra kaudal ve rostral yönler doğrultusunda BOS akımının bir kardiyak siklus boyunca zamana karşı ortalama hız, pik hız, akım ve net akım grafikleriyle birlikte veri tablosu elde edilir. Grafiklerde horizontal aksın üstünde kalan alan pozitif (kaudokraniyal), altında kalan alan ise negatif (kraniyokaudal) olarak değerlendirilir. Buna göre bir kardiyak siklus boyunca akuaduktusal BOS akımının uç aşamasının olduğu belirlenebilir. Kalp sistolünde kraniyokaudal, kalp diastolünde kaudokraniyal ve diastol sonunda tekrar kraniyokaudal BOS akımı vardır (Şekil 15) (116).



Şekil 15: BOS akım dinamiğinin hız/ zaman grafiğinde şematik anlatımı. Kraniyokaudal akım (-), kaudokraniyal akım (+). BOS'un pik kraniyokaudal hızı (Kardiyak sistolik siklus sırasında) V_c , pik kaudokraniyal hızı (Kardiyak diastolik siklus) V_r olarak tanımlandı (116).

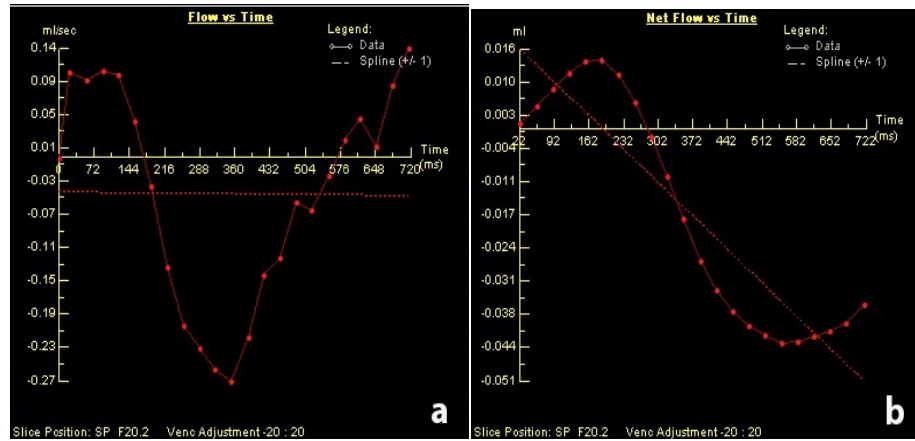
Ortalama hız-zaman grafiği (Şekil 16.a) serebral akuaduktusta belirlenen kontur içindeki alanda ortalama hızı verir. Normal akuaduktusta siklusun başında hız hiçbir zaman sıfır değildir ve siklusun sonunda başlangıç değerine döner. Hem pozitif hem de negatif (kaudal ve kraniyal) komponentleri vardır.



Şekil 16: Ortalama hız-zaman (a) ve pik hız-zaman grafiği (b).

Pik hız-zaman grafiği (Şekil 16.b) yine serebral akuaduktusta belirlenen kontur içindeki maksimum hızı verir. Akımın turbulan olduğu durumlarda pik hızortalama hızdan belirgin şekilde yüksek olabilir ancak laminar akım varlığında genelde her ikisi de birbirlerine yakın değerlerdedir. Pik hız eğrisi seçilen Vencdeğerinin gerçek pik hıza ne kadar uyduğunu göstermesi açısından önemlidir. Eğer Venc belirgin şekilde düşük seçilmişse pik hız eğrisi artefaktlı olur. Eğrinin tam tepe noktasında ani bir düşüş görülür.

Akım-zaman grafiği (Şekil 17.a) serebral akuaduktusta belirlenen kontur içindeki alanda ml/sn cinsinden akımı gösterir. Bu eğri; ortalama hız eğrisinin çizilen akuaduktus alanı ile çarpılması sonucu ortaya çıkar. Eğrinin pozitif kısmında kalan alan tek bir kardiyak sıklusta kaudokraniyal yöndeki BOSvolumunu gösterirken, altta kalan alan kraniyokaudal yöndeki net volumunu verir. Bu egride verilen değerler ml/sn cinsinden olduğu için değerleri literatürde kullanılan ml/dk cinsine çevirmek için 60 ile çarpmak gerekmektedir (114).



Şekil 17: Akım-zaman (a) ve net akım-zaman grafiği (b).

Akım-zaman grafiğine ortalama hız-zaman grafiği entegre edilerek net akım grafiği (Şekil 17.b) elde edilir. Diğer tüm grafiklerin aksine bu eğri başladığı noktada sonlanmaz. Bu eğrinin son noktası akuaduktusun lümeninden birsiklusta geçen toplam volümü verir. R-R intervalinin süresi de dikkate alınarak dakikadaki atım sayısı ile bir atımdaki volüm çarpılıp dakikadaki volümün ne kadar olduğu hesaplanabilir (114).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Turgut Özal Tıp Merkezi Dermatoloji Anabilim Dalına başvuran Behçet Hastalığı ile takipli 18 Behçet Hastası (grup I) (9erkek, 9 kadın) ve Nöroloji Anabilim Dalı'na başvuran Nörobeçet tanılı (grup II) 16 Nörobeçet Hastası (9 erkek, 7 kadın) Temmuz 2012 - Kasım 2013 tarihleri arasında başvuran ve çevremizdeki sağlıklı gönüllülerden (grup III) seçtiğimiz 15 (5 erkek, 10 kadın) kontrol grubunu kapsamaktadır.

Bu çalışma öncesinde fakülte etik kurulundan izin alınmıştır (Bkz. EK 10.1).Her hasta MR çekimi öncesi bilgilendirilmiş ve inceleme öncesinde onam formu (Bkz. EK 10.2 ve EK 10.3) imzalatılmıştır.

MRG incelemesi

Hastalarımıza T2A ve FLAIR MRG ve FK-MRG çekimi yapılmıştır.

BOS akımının kantitatif olarak değerlendirilmesi bölümümüzde bulunan 1,5 Tesla MR cihazında (Magnetom Avanto, Siemens), standart 'head coil' kullanılarak 2D Q FLOW faz kontrast MR anjiyografi tekniği ile aksiyal planda elde olunan görüntüler üzerinden yapılmıştır.

Her bir hasta için FK-MRG çekim süresi yaklaşık olarak 5 dk olup öncelikle orta hattan sagittal, koronal ve aksiyel T1A öncü görüntüler elde olunmuştur. Daha sonra sagittal plan üzerinden serebral akuadukta dik olacak şekilde alınan yarı aksiyal planda 'Ortalama modulus görüntü (Refaz görüntü), Magnitude of complex difference" görüntü (Magnitüd görüntü) ve "Directional phase difference" görüntü (Faz görüntü) imajlar elde edilmiştir. Aksiyel planda görüntüler için TR: 31,25 msn, TE: 8,06 msn,

kesit kalınlığı 5,5 mm, NSA:1, FOV:16x10 cm, matriks 128x256, sapma açısı 10° olan, kalp hızına göre 14-30 arasında değişen kardiyak fazda kesitler elde edilmiştir.

Kardiyak tetikleme parmak pletismograf ile prospektif olarak yapılmıştır. Akım duyarlılığı (Venc) 20 cm/sn olarak belirlenmiştir. Kaudokranial yöndeki akım negatif, kraniokaudal yöndeki akım ise pozitif olarak belirlenmiştir.

MRG Analizi

Leonardo (Magnetom Avanto, Siemens) iş istasyonundabulunan ARGUS, ventriküler volüm ve kan ile BOS akımını görsel olarak sine modda ve sayısal olarak değerlendirmede kullanılan otomatize edilmiş görüntü analiz programıdır. Bu program hem büyük, hem de küçük damarlarda olduğu kadar, akımın düzenli olduğu akuaduktus gibi yapılarda da ortalama ve maksimum hız, ortalama ileri ve geri akımlar gibi akım ve hız parametrelerinin hesaplanmasında kullanıldı. Sonuçlar grafik ve tablolar halinde elde edildi.

FLASH through-plane ve in-plane sekansıyla elde edilen görüntüler, Leonardo (Magnetom Avanto, Siemens) iş istasyonunda bulunan ARGUS görüntü analizi programına aktarılıp, yarı aksiyel ve sagittal planda faz, refaz ve magnitüd görüntüler elde edildi. Tüm olgularda BOS akımı önce görsel olarak değerlendirildi. Faz ve magnitüd görüntülerde serebral akuaduktus içindeki akım, tüm kesitlerde yüksek sinyalde izlenirken, faz görüntülerde kraniyal yöndeki akım yüksek, kaudal yöndeki akım ise düşük sinyal intensitesinde izlendi. Akuaduktus optimal derecede görülecek şekilde görüntüler büyütüldü.

Faz ve magnitüd görüntülerde akuaduktus içindeki akım ve çevre beyin dokusuyla kontrast daha belirgin olduğundan, bu iki tip seriden birinde, akuaduktus sınırlarını aşmayacak biçimde her kesite teker teker daire şeklinde ROI yerleştirildi. Bu şekilde, BOS akım parametrelerinin bir kardiyak siklus boyunca zamana karşı değişimi, tüm akım değerlerini içeren veri tabloları ve grafiklerle elde edildi. Bu grafiklerde sıfır değerinin üstünde kalan bölüm kraniyale, altında kalan bölüm ise kaudale doğru olan akımı temsil ediyordu. Siemens kullanıcı konsolunda elde edilen yarı aksiyel görüntülerde tüm akuaduktusu kaplayacak şekilde ROI yerleştirilerek bir kardiyak siklus ile değişkenlik gösteren hız (cm/sn), akım (ml/sn) değerleri ve hız-zaman eğrisi elde edildi. Elde olunan tablodan dakikadaki ortalama BOS debisi hesaplandı.

İstatiksel Analiz

İstatiksel değerlendirmede; SPSS windows for 13-programı ile yapılmış olup hız değerlerinde negatif değerler yön belirttiği için mutlak değer olarak alınmıştır. Parametreler ortalama değer olarak ifade edilmiştir. Üç grub arasında akuadukt çapı, peak hız, ortalama hız, ileri akım, geriakım, net ileri akım ve debi karşılaştırılmıştır. Shapiro Wilk Normallik Testi' ne gore normal dağılım göstermiştir. Gruplar arasında Tek Yönlü Varyans Analizi (p: 0.005) ve LSD (En Küçük Önemli Fark Yöntemi) (p: 0.005) testleri çalışıldı.



4. BULGULAR

Çalışmamızda nörolojik tutulumu olamayan BH'ın(grup I) yaşları 22-55 arasında (ortalama $38,88 \pm 10,47$) değişen 18 hasta (9 kadın, 9 erkek), NB hastalarının (grup II) yaşları 25-54 arasında (ortalama $37,62 \pm 8,66$) değişen 16 hasta (7 kadın, 9 erkek) ve yaşları 22-49 arasında (ortalama $33,46 \pm 8,69$) değişen 15(10 kadın, 5 erkek) kontrol grubu (grup III) olmak üzere toplam 3 gruptan oluşmaktadır. Gruplar arasında yaş açısından belirgin bir fark yoktur ($p=0,244$).

Tablo II: Gruplara göre cinsiyet dağılımı

	Grup I		Grup II		Grup III	
CİNSİYET	n	%	n	%	n	%
ERKEK	9	%50	9	%56,25	5	%33,33
BAYAN	9	%50	7	%43,75	10	%66,66
TOPLAM	18	%100	16	%100	15	%100

Grup I: Behçet Hastalığı, Grup II: Nörobeçet Hastalığı Grup III:Kontrol

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

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

- Konnektif doku hastalığı,
- Herhangi bir vaskülit olması (Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus)
- Ek sistemik bir hastalığı varlığı, olarak belirlendi.

Üç grup arasında Tek Yönlü Varyans Analizi ve LSD testleri çalışmış olup, Tek Yönlü Varyans Analizine göre aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Kontrol grubunda akuaduktus alanı $3 \pm 1,18\text{mm}^2$, peak hız $4 \pm 0,82 \text{ cm/sn}$, ortalama hız $0,37 \pm 0,21 \text{ cm/sn}$, ileri akım $0,019 \pm 0,079 \text{ ml}$, geri akım $0,012 \pm 0,006 \text{ ml}$, net ileri akım $0,006 \pm 0,003 \text{ ml}$ ve debi $0,54 \pm 0,23 \text{ ml/dk}$ olarak bulunmuştur(Tablo II).

Behçet Hastalarında akuaduktus alanı $4,3 \pm 1,6\text{mm}^2$, peak hız $3,4 \pm 0,9 \text{ cm/sn}$, ortalama hız $0,44 \pm 0,21 \text{ cm/sn}$, ileri akım $0,023 \pm 0,011 \text{ ml}$, geri akım $0,009 \pm 0,059 \text{ ml}$, net ileri akım $0,013 \pm 0,006 \text{ ml}$ ve debi $1,17 \pm 0,66 \text{ ml/dk}$ olarak bulunmuştur (Tablo II).

Nörobeçet Hastalarında akuaduktus alanı $4,3 \pm 1,09\text{mm}^2$, peak hız $5,8 \pm 2,3 \text{ cm/sn}$, ortalama hız $0,70 \pm 0,38 \text{ cm/sn}$, ileri akım $0,041 \pm 0,017 \text{ ml}$, geri akım $0,021 \pm 0,012 \text{ ml}$, net ileri akım $0,019 \pm 0,011 \text{ ml}$ ve debi $1,73 \pm 1,05\text{ml/dk}$ olarak bulunmuştur (Tablo II).

Üç grup arasındaki parametrelerin Tek Yönlü Varyans Analizi ile karşılaştırılmasında gruplar arasında tüm parametrelerde istatistiksel ($p<0,05$)olarak anlamlı fark saptandı.

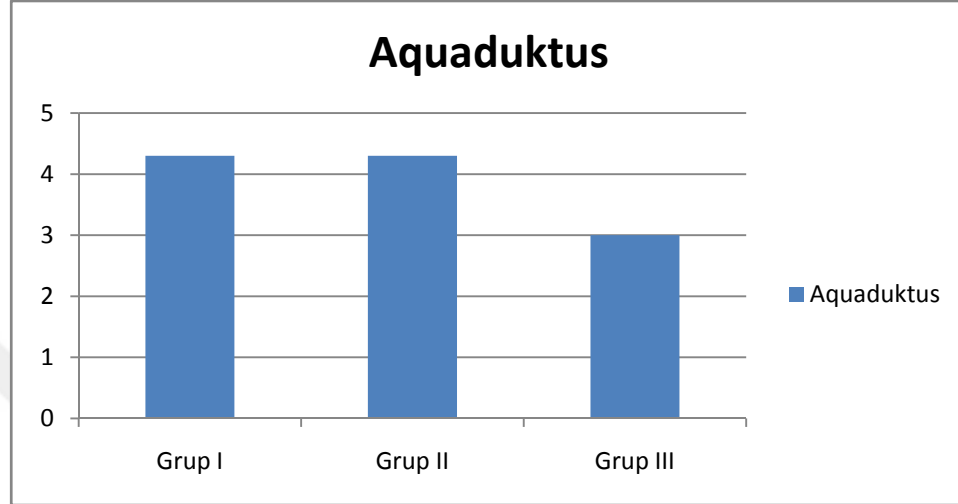
Tablo III: Aquaduktus düzeyinden elde edilen akıma ait parametrelerin tek yönlü varyans analizi ve p değerleri

	Grub I (X$\pm$SD) (n=18)	Grub II (X$\pm$SD) (n=16)	Grub III X$\pm$SD) (n=15)	P
Aquaduktus	4,3 $\pm$ 1,6a	4,3 $\pm$ 1,09b	3 $\pm$ 1,18ab	0,012
Peak hız	3,4 $\pm$ 0,9a	5,8 $\pm$ 2,3abx	4 $\pm$ 0,82b	0,001
Ortalama hız	0,44 $\pm$ 0,21a	0,70 $\pm$ 0,38abx	0,37 $\pm$ 0,21b	0,005
İleri Akım	0,023 $\pm$ 0,011a	0,041 $\pm$ 0,017abx	0,019 $\pm$ 0,079b	0,001
Geri Akım	0,009 $\pm$ 0,059a	0,021 $\pm$ 0,012abx	0,012 $\pm$ 0,006b	0,001
Net İleri Akım	0,013 $\pm$ 0,006a	0,019 $\pm$ 0,011abx	0,006 $\pm$ 0,003b	0,001
Debi	1,17 $\pm$ 0,66a	1,73 $\pm$ 1,05abx	0,54 $\pm$ 0,23b	0,001

a: grub 1 ile grub 2 kıyaslandığında, **b:** grub 2 ile grub 3 kıyaslandığında, **c:** grub1 ile 3 kıyaslandığında x: farklılık grub 2 kaynaklı

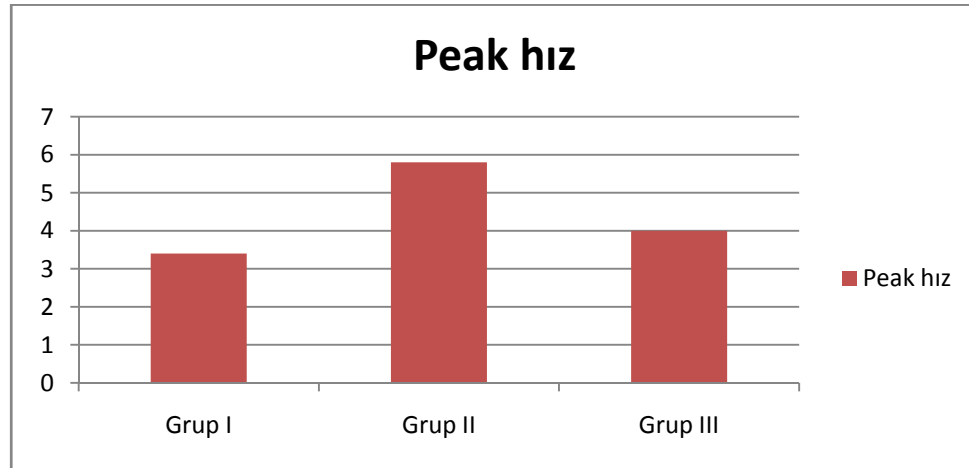
LSD (En Küçük Anlamlı Fark Yöntemi) testine göre yapılan istatistik testine göre aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

Akuaduktus çaplarına göre Behçet (grup I) ve Nörobeğçet (grup II) hastaları arasında anlamlı fark yok iken Kontrol (grup III) grubuna göre akuaduktus çapında anlamlı artış saptandı.



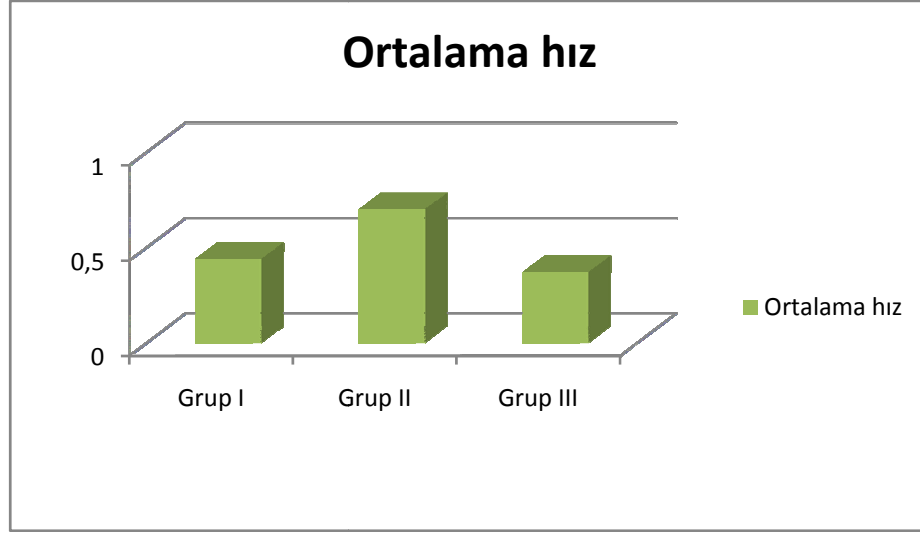
Grafik 1: Aquaduktus çapının gruplar arası karşılaştırılması(p:0,012)

Peak hız parametresinde; Behçet (Grup I) ve Kontrol (Grup III) grubu arasında anlamlı fark bulunmazken, Nörobeğçet (grup II) hastalarında Kontrol ve Behçet hastalarına göre artış saptanmıştır.



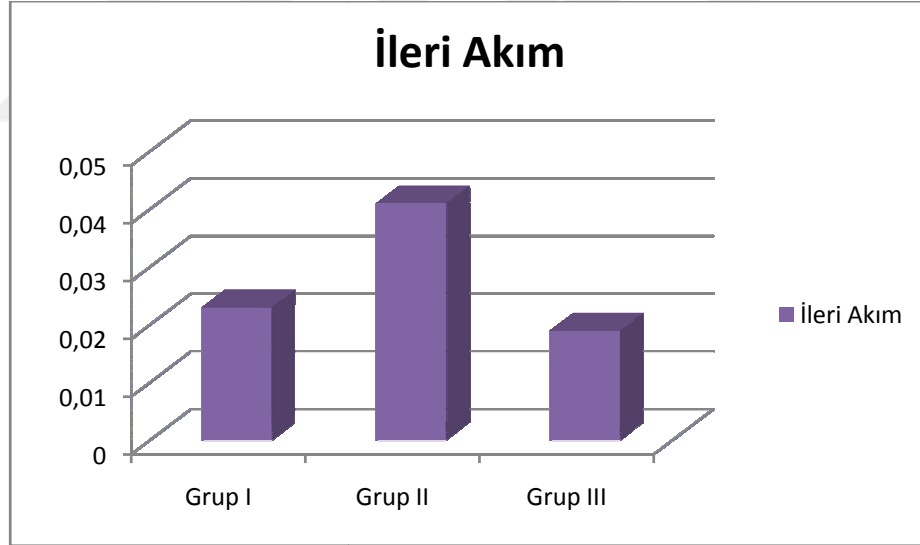
Grafik 2: Peak hızın gruplar arası karşılaştırılması (p: 0,001)

Ortalama hız parametresinde; Behçet (Grup I) ve Kontrol (Grup III) grubu arasında anlamlı fark bulunmazken, Nörobeğçet (grup II) hastalarında Kontrol ve Behçet hastalarına göre artış saptanmıştır.



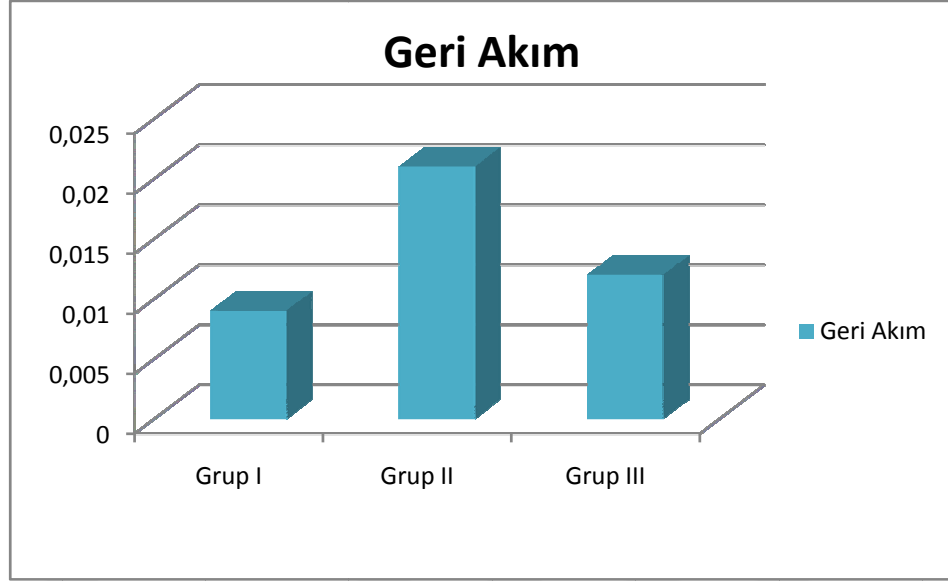
Grafik 3: Ortalama hızın gruplar arası karşılaştırılması (p:0,005)

İleri akım parametresinde; Behçet (Grup I) ve Kontrol (Grup III) grubu arasında anlamlı fark bulunmazken, Nörobeçet (grup II) hastalarında Kontrol ve Behçet hastalarına göre artış saptanmıştır.



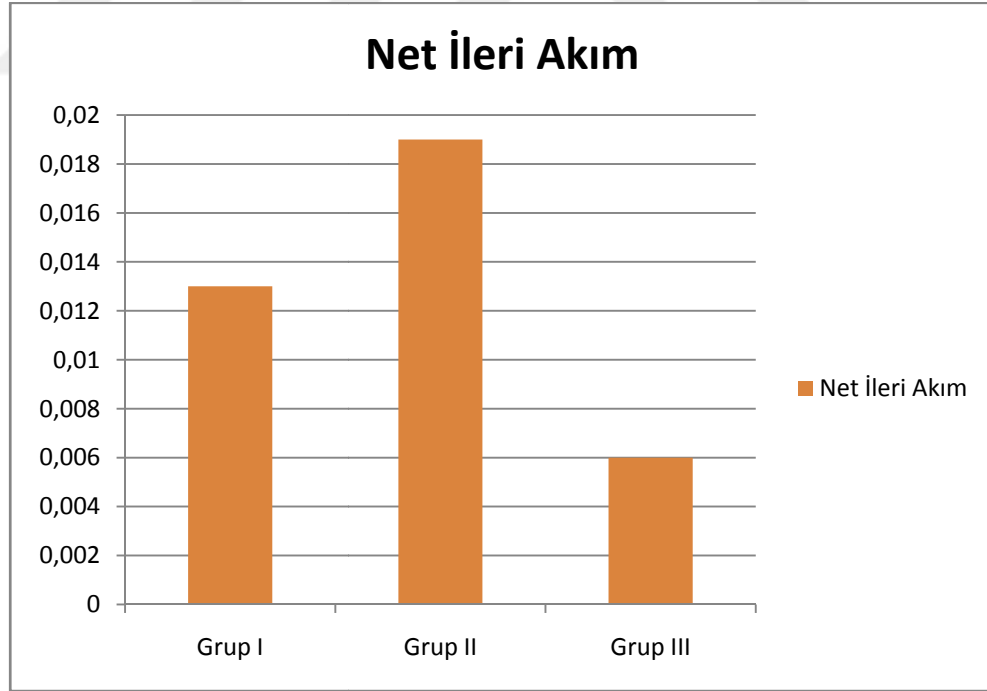
Grafik 4: İleri akım hızın gruplar arası karşılaştırılması

Geri akım parametresinde; Behçet (Grup I) ve Kontrol (Grup III) grubu arasında anlamlı fark bulunmazken, Nörobeçet (grup II) hastalarında Kontrol ve Behçet hastalarına göre artış saptanmıştır.



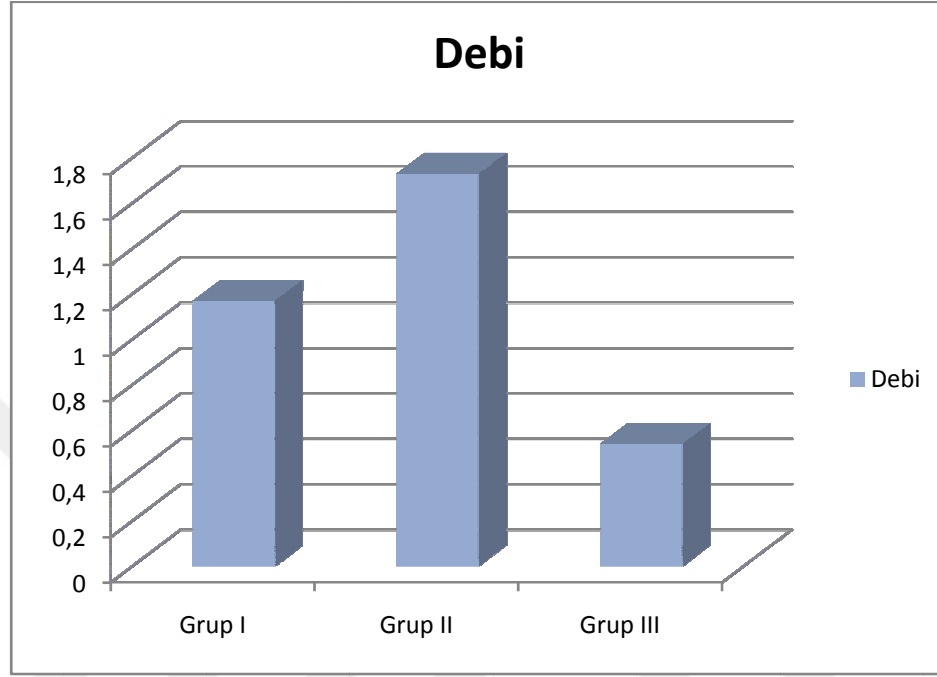
Grafik 5: Geri akım parametresinin gruplar arası karşılaştırılması (p: 0,001)

Net-ileri akım parametresinde; Behçet (Grup I) ve Kontrol (Grup III) grubu arasında anlamlı fark bulunmazken, Nörobeçet (grup II) hastalarında Kontrol ve Behçet hastalarına göre artış saptanmıştır.



Grafik 6: Net ileri Akım parametresinin gruplar arası karşılaştırılması (p: 0,001)

Debiparametresinde; Behçet (Grup I) ve Kontrol (Grup III) grubu arasında anlamlı fark bulunmazken, Nörobeğçet (grup II) hastalarında Kontrol ve Behçet hastalarına göre artış saptanmıştır.



Grafik 7: Debi parametresinin gruplar arası karşılaştırılması (p: 0,001)

Bizim çalışmamızda Nörobeğçet grubunda 4 hastada periventriküler, 3 hastada beyaz cevher, 1 hasta talamusta, 1 hastada kaudat nükleusta, 1 hastada serebral pedinkülde ve ponsta, 1 hastada mezensefelonda T2A ve FLAİR sinyal artışları saptadık.

5. TARTIŞMA

Behçet hastalığı (BH) ilk kez 1937 yılında İstanbul Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr.Hulusi Behçet tarafından 3 olguda gözlenen rekürren ağız aftları, genital ülserasyonlar ve üveit triadı olarak adlandırılmıştır (1). Özellikle genç yaş grubunu etkileyen; mukokutanöz lezyonlar, üveit atakları, sinir sistemi tutulumu, fatal olabilen major damar hastalıkları, kas-iskelet sistem problemleri, gastrointestinal tutulum ve bunun gibi pek çok organ ve sistem tutulumuna yol açabilen relapslarla seyreden, nedeni bilinmeyen vasküler-inflamatuvar özellikli kronik bir süreçtir(2).

BH'nin nörolojik tutulumu NöroBehçet (NBH) olarak adlandırılmakta olup NBH ilk olarak 1941 yılında Knapp tarafından tanımlanmıştır. Beyin sapı tutulumu, hemisferik bulgular, spinal kord lezyonları ve meningo-ensefalik prezentasyonları içeren parankimal tutulum ve dural sinus trombozu, arteriel oklüzyon/anevrizmaları içeren non-parankimal tutulum olmak üzere ikiye ayrılır(3, 4). NBH %4-49 oranında görülmekte ve en sık başlangıç belirtisi baş ağrısı, kuadriparezi, psödobulber felç, kraniyal sinir tutulumu, ataksi, periferik sinir lezyonları ve çeşitli vasküler sendromlar ile prezente olmaktadır ve nörolojik tutulum BH tanısından yaklaşık 4-6 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (5, 6, 79).

BH'de damar tutulumu etyopatogenezinde vaskulit ön plandadır (10). Vasküler tutulum hem arterleri hem de venleri içermekte olup tüm boyutlardaki vasküler yapılar etkilenebilir (11). BH'de nörolojik tutulum oranı %4-49 arasında bildirilmesine rağmen bu oranın ülkemiz için yaklaşık %5 ve erkek/kadın oranının ise 3,4/3,82 olduğu belirtilmiştir (78). NBH iki majör formda sınıflandırılır. Birincisi fokal veya multifokal SSS parankim tutulumu ile seyreden küçük venlerin inflamatuvar hastalığıdır ve

hastaların çoğu bu gruptadır (71). Beyin sapı, bazal ganglion, diensefalik yapılar, internal kapsül en sık tutulan bölgelerdir. Spinal, serebellar ve kortikal tutulum da görülmektedir (72). Sang Hoon Lee ve ark. yaptıkları bir araştırmada 18 hastada beyin sapı, 9 hastada beyaz cevher, 9 hastada bazal gangliyon, 7 hastada internal kapsül ve 6 hastada talamus tutulumu saptamışlardır (117). Bizim çalışmamızda Nörobeğçet grubunda 4 hastada periventriküler, 3 hastada beyaz cevher, 1 hasta talamusta, 1 hastada kaudat nükleusta, 1 hastada serebral pedinkülde ve ponsta, 1 hastada mezensefelonda T2A ve FLAİR sinyal artışları saptadık. İkinci tip tutulum ise non-parankimal veya vaskülo-Behçet olarak da adlandırılan klinik tablodur (78). Non-parankimal tutulum (ekstra-aksiyal); ise %20 oranında görülmektedir. Patolojik süreç esas olarak nöral parankimde değildir. Ancak damar oklüzyonu, anevrizma veya hemoraji gibi nedenlere ikincil parankimal tutulum olabilir. Eğer parankimal lezyon varsa ve arteriyel tutulumla ilgili ise lezyon damar sulama alanlarında yerleşmiştir. Venöz tutulum durumunda lezyon belirli bir arter sulama alanını izlemeyecektir (82).

Görüntülemenin sık aralıklarla yapılması, lezyonların boyutunda gerileme veya rezolüsyonu göstermekle birlikte, klinik semptom vermeyen sessiz lezyonları saptamada da yardımcı olacaktır (3). SSS'ndeki küçük venüller arterlerden daha sık etkilenmekte olup, perivasküler hücre infiltrasyonu ile birlikte damar çevresinde enfarktlar, mielin kaybı ve gliozise yol açmaktadır. Saptanan lezyonlar FLAIR-T2 ağırlıklı kesitlerde küçük irregüler sinyal artışları şeklinde gözlenir. T1 ağırlıklı kesitlerde bu alanlar düşük sinyal özelliği göstermekte olup, tüm lezyonları saptayabilmek olası değildir. Kronik dönemde lezyonların boyutu azalarak, görünürlüğü T1 sekanslarda belirgin azalmaktadır. Aktif inflamatuvar lezyon düşünülen olgularda T2A görüntülerde lezyon saptanmazken bile kontrast madde enjeksiyonu sonrası belirgin kontrast tutulumu izlenmiştir. Kontrast tutulumunun aktif inflamasyon sonucu kan beyin bariyerinin yıkımı sonucu olduğu ve bariyerin restorasyonu sonucu kaybolduğu bilinmektedir (86). NBH'nda MRG bulguları nonspesifiktir. Diğer vaskülitlerde, MS, iskemi-enfarkta ve sarkoidozda benzer özellikler içerir. MS ve NBH dissemine ve demyelinizan inflamatuvar hastalık olmalarıyla benzer özellikler göstermekle birlikte MS primer beyaz cevher hastalığı olup, NBH beyaz ve gri cevheri birlikte tutmaktadır. Çalışmalar, NBH'nda periventriküler beyaz cevher tutulumu olmaksızın bazal ganglion ve talamus tutulumu ile pons tutulumunun yaygın olduğunu göstermektedir. NBH'da MRG

bulguları, SLE gibi diğer vaskülitlerle benzerlik göstermekte, beyin sapı tutulumu SLE’de nadir olup, hemisferik lezyonlar subkortikal yerleşim göstermektedir (85, 86).

G.Akman-Demir ve ark.NBH’ında BOS analizi çalışması yapmışlar ve 4 hastada BOS bulguları normalken 20 hastada basınçda artış saptamışlardır (119). Özer A. ve ark.yapmış oldukları retrospektif çalışmada NBH tanısı alan 22 hastaların BOS analizlerini incelemişler. Parankimal tutulumu olan 14 hastanın BOS basıncını 267 ± 12.3 mm H₂O, non-parankimal tutulumu olan 7 hastalarda 278 ± 19.6 mm H₂O ve karma tipte 1 hastada 273 mm H₂O olarak bulmuşlar. Sonuç olarak NBH’larında BOS basıncı artmış olarak bulunmuş ve bunun baş ağrısı semptomuna yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir.Bu yüzden baş ağrısı kliniğiyle baş vuran BH’larına BOS analizi ve basınç ölçümünün yararlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (120). NBH’larının yaklaşık yarısında lomber ponksiyon ile yapılan BOS incelemelerinde hücre ve proteinde ılımlı artış saptanmıştır (84).

Bizde bu bilgilerden yola çıkarak, noninvazif bir yöntem olan FK-MR ile NB ve Behçet hastalarında BOS akım parametrelerindeki değişiklikleri çalıştık. FK-MR da aquadukt çapı hariçinde, özellikle akımın değerlendirildiği, peak hız, ortalama hız, ileri akım, geri akım, net ileri akım ve debi gibi tüm BOS akım dinamiklerinde GrubII (NBH), GrubI (BH) ve GrubIII (kontrol grubu) ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı artış ($p < 0.05$) saptadık.

Periventriküler venlerden ultrafiltrasyon ile BOS oluşur ve lateral ventriküllere geçer lateral ventriküllerden 3.ventriküle, aquaduktus sylvius yoluyla 4.ventriküle geçer. Buradanda subaraknoid boşluklara geçip araknoid villilerle venöz sisteme reabzorbe olur (118).

Monroe-Kellie-Burrows doktrinine göre kan, beyin ve BOS’un hacimleri toplamı sabittir. Arteriyel ve venöz akımlar arasındaki farkın meydana getirdiği serebral kan hacmindeki değişimler BOS akımını oluşturmaktadır (104). SSS’inde NBH’ında küçük venüller arterlerden daha sık etkilenmektedir (86). Litaratürde BH’larında İntrakarnial Hipertansiyon görülebileceği bildirilmiştir (137,138). Bizde NBH’larında venöz kompartmanda tutulum olması arteriyel tarafta basınç artışına; BOS’un ultrafiltrat olarak daha fazla üretilmesine, bu üretimin BOS akım dinamiklerinden; ileri akım, geri akım, net ileri akım, debi, ortalama hız ve özellikle peak sistolik hız gibi parametrelerde gördüğümüz artışın arteriyel sistemde meydana gelen basınç artışından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Ascaso FC ve ark. ları NBH'larında ilk belirti olarak intrakranial hipertansiyon bulguları görülebileceğini bildirmişlerdir (134). Bizim çalışmamızdaki BOS akım değerlerindeki yükselmenin, basınç artışına ve intrakranial hipertansiyona yol açtığını düşünmekteyiz.

FK MR incelemesinin en çok Normal Basıncılı Hidrosefali (NPH) hastalarda kullanımıdır. Çalışmalarda akuaduktal BOS debisinin bu hastalarda çok belirgin derecede arttığı, saptanmıştır (122,135). Litaratürde NBH'larında yapılan LP ile BOS analizinde BOS debisi yüksek ölçülmüştür (119, 120). Bizim çalışmamızda NBH'larında BH'larına ve normal gruba göre debi yüksek bulunmuş olup buna artan intrakranial basınça sekonder BOS üretimindeki artışın neden olduğunu düşünmekteyiz.

Varoğlu ve ark. ları NBH'larında yapmış oldukları çalışmada parankimal tutulum olmadan kortikal ve serebellar atrofiyi MRG ile göstermişlerdir (133). Bizim çalışmamızda aquadukt çapı BH'larında ve NBH'larında normal gruba göre artmış olup bunun kortikal veya serebellar atrofiye sekonder olarak gelişen bir değişim olduğunu düşünmekteyiz.

Litaratürde BH'larında diffüzyon ve perfüzyon MRG ile yapılan çalışmalarda beyin parankiminin konvansiyonel yöntemler ile gösterilebilen yapısal değişiklikler olmadan subklinik nörolojik tutulumun olabileceğini ileri sürmüşlerdir (14, 15). Yine litaratürde LP ile yapılan BOS analizi çalışmalarının subklinik tutulumu göstermede faydalı olabileceğini bildirmişler (119, 136). Çalışmamızda, FK-MR ile BH'larında ve NBH da BOS akım desenlerinde değişiklik olduğunu, FK-MR'ın bunu non-invaziv olarak gösterdiğini ve NBH'larının BH'larından BOS akım parametrelerinde ki artışın gösterilerek ayırıcı tanıda yararlı olduğunu saptadık.

Ançak çalışmamızı sınırlayan bazı faktörler vardı. Hız, akım ve zamana bağlı parametrelerdeki geniş fizyolojik değişiklikler gösterir. Normal kabul edilen varyasyonlar, esas olarak BOS mesafelerinin boyutları ve anatomisi, kan damarlarının boyutları, sistolik ve diastolik kan basıncı, kalp hızı, juguler venöz akım, çevre beyin dokularının kompliyansı ve solunum gibi pek çok faktörlere bağlı olarak oluşmaktadır (123, 124).

Zamana bağılı sistolik parametrelerde, diastolik parametrelere göre daha az değişim izlenir. Bunun nedeni diastol, temel olarak R-R intervalindeki değişimlerden etkilenmektedir. Günümüzde yüksek rezolüsyonlu görüntüleme üniteleri kullanılmasına rağmen halen hızla ilgili verilerde hatalar olabilmektedir. Bunun sebebi gradiyentlerin lineer olmaması, eddy akımlar, parsiyel volüm etkileri ve ROI'nin yanlış yerleştirilmesi sayılabilir (125). Nilsson ve ark.yaptıkları bir çalışmada akuaduktustaki net akımdan yola çıkarak BOS üretiminin günlük varyasyonlarını saat 02.00 civarında maksimum üretim (42 ± 2 ml/sa) ve saat 18.00 civarında da minimum üretim (maksimum değerlerin %30'u) olduğunu bildirmişlerdir (126). Biz MR çekimlerini 08.00-17.00 saatleri arasında yaptık.

Eddy akımlar, gradiyent profilinde distorsiyonlara sebep olmaktadır. Eddy akımların etkisini azaltmak için ROI'nin mümkün olduğunca küçük seçilmelidir (126). Akuaduktusun çok dar olduğu kişilerde, gürültü ve zayıf kontrast nedeniyle ROI yerleştirilmesi zor olduğundan bu durum hataya neden olabilir. Anlamlı sayısal değerlendirme yapılabilmesi için, akuaduktus çapının en az 1,5mm² olması gerektiği ileri sürülmüştür. Bizim olgularımızda akuaduktus çapı 1.5 mm'nin üzerinde idi.

Önceki bazı araştırmalarda BOS akım dinamikleri serebral akuaduktusun değişik seviyelerinden ölçülmüştür (121, 125, 128). Enzmann ve ark.ların yapmış oldukları çalışmada en doğru ölçümün, akuaduktusun en dar yeri olan inferior colliculus'tan elde edildiğini bildirirken (121), bir başka çalışmada Barkhof F. ve ark. , akım kodlama aksisiyle olan açıyı en aza indirmek ve parsiyel volüm etkilerini ortadan kaldırmak için akuaduktus dördüncü ventrikül bileşkesinden ölçüm yapılması gerektiğini öne sürmüşlerdir (125). Ancak Lee ve arkadaşları, üç değişik seviyeden ölçüm yapmalarına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulamamışlar (128). Biz çalışmamızda aquaduktusun en geniş yeri olan ampulla bölgesinden ölçümümüzü yaptık. Çalışmamızda akuaduktusta yüksek sinyalli pikselleri içeren ve çevredeki statik beyin dokusunun ölçüm yapılan alan içinde kalmamasına dikkat edilerek ROI yerleştirilmiştir. Hız kodlama (Venc), akıma karşı duyarlılığı gösteren bir parametredir. Sekans için seçilen Venc değeri, görüntülerde lümen içi maksimal akım hızını gösterir. Örneğin, Venc 10 cm/sn seçilmişse, bu hızda gradiyent doğrultusunda akan protonlar görüntülerde en parlak sinyal intensitesini gösterirler. Daha yavaş protonların hızları bu değere göre hesaplanır. Tahmin edilen maksimum pik hızın biraz üstünde Venc değeri

seçilmesi sonuçların doğruluğunu artırmaktadır. Ancak pik hızdan küçükdeğerler seçilmesi halinde, fazdaki aliasing artefaktları ölçülen hızın, gerçekte olduğundan daha küçük çıkmasına neden olacaktır. Akuaaduktusta yapılan BOS akım ölçümlerinde genelde seçilen değer 15 veya 20 cm/sn'dir (125, 129).Luetmer ve ark.yapmış oldukları çalışmada Venc'i 20 cm/sn olarak seçtiklerinde, hiçbir olguda aliasing artefaktı izlenmediğini bildirmişlerdir (130). Biz de çalışmamızda litarütürdeki bilgilere dayanarak Venc'i 20 cm/sn olarak belirledik. Ançak, peak hızın bu değerden daha yüksek olduğundan şüphelinilen durumlarda Venc değerini daha yüksek tutmak gerekebilir. Çalışmamızda böyle bir durumla karşılaşmadık.

Kardiyak tetikleme, retrospektif ve prospektif olmak üzere iki şekildeydir. Günümüzde kullanılan cihazlarda genellikle yararlanılan tetikleme prospektif şekilde yapılandır (129). Biz de çalışmamızda prospektif tetikleme yöntemi kullandık. Prospektif tetiklemenin, retrospektif tetiklemeye göre dezavantajlarından biri, ölçüm süresinin daha uzun olmasıdır (131). Diğer bir dezavantaj da, bir sonraki atımın doğru şekilde ölçümü için, veri alımının bir sonraki R dalgasından yaklaşık 200 ms önce durması nedeniyle, diastolik fazın tüm uzunluğu boyunca ölçülememesidir (129, 132). Bir kalp atımının yaklaşık 600-1000 msn olduğu düşünülürse, bu durumda bir atımın üç –beşte biri değerlendirilememektedir. Prospektif olarak yapılan çalışmamızın en önemli sınırlılığı ise küçük örneklem boyutu idi.

6. SONUÇ

Çalışmamızda noninvazif bir yöntem olarak kullanılan FK-MR incelemenin, BOS parametrelerindeki değişikliklerini saptayarak BH ve NBH’ında, ayırıcı tanı ve tedavisinin yönlendirilmesinde, faydalı olduğunu gösterdik. Bunun daha geniş ve kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

7.ÖZET

BEHÇET VE NÖROBEHÇET HASTALIĞI TANISI OLAN OLGULARINFAZ-KONTRAST BOS AKIM MR İLEDEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Behçet hastalığının etiyopatogenezinde vaskulit ön planda olup vasküler tutulum hem arterleri hem de venleri içermekte olup tüm boyutlardaki vasküler yapılar etkilenebilmekte ancak venöz tutulum daha ön plandadır. Bu çalışmanın amacı; BH'ını FK-MR ile değerlendirerek hastalığın BOS akım dinamiklerini nasıl değiştirdiğini ve Nörobeğçet–Behçet hastalığı ayırıcı tanısına katkısı olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Turgut Özal Tıp Merkezi Dermatoloji Anabilim Dalına başvuran Behçet Hastalığı ile takipli 18 Behçet Hastası(grubI) (9erkek, 9 kadın) ve Nöroloji Anabilim Dalı'na başvuran Nörobeğçet tanılı(grub II) 16 Nörobeğçet Hastası (9 erkek, 7 kadın) Temmuz 2012 - Kasım 2013 tarihleri arasında başvuran ve çevremizdeki sağlıklı gönüllülerden (grub III) seçtiğimiz 15 (5 erkek, 10 kadın) kontrol grubunu kapsamaktadır.

BOS akımının kantitatif olarak değerlendirilmesi faz kontrast MR anjiyografi tekniği ile akuaduktus düzeyinden aksiyal planda elde olunan görüntüler üzerinden 2 radyolog tarafından yapılmıştır. Üç grup arasında akuduktustan geçen akımın pik hız (cm/sn), ortalama hız (cm/sn), ileri akım volümü (ml), geri akım volümü (ml), net ileri akım volümü (ml), debi (ml/dk) değerleri ve akuaduktus alanları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Üç grub arasında Tek Yönlü Varyans Analizi ve LSD testleri çalışmış olup, Tek Yönlü Varyans Analizine göre aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

Kontrol grubunda akuaduktus alanı $3 \pm 1,18\text{mm}^2$, peak hız $4 \pm 0,82 \text{ cm/sn}$, ortalama hız $0,37 \pm 0,21 \text{ cm/sn}$, ileri akım $0,019 \pm 0,079 \text{ ml}$, geri akım $0,012 \pm 0,006 \text{ ml}$, net ileri akım $0,006 \pm 0,003 \text{ ml}$ ve debi $0,54 \pm 0,23 \text{ ml/dk}$ olarak bulunmuştur.

Behçet Hastalarında akuaduktus alanı $4,3 \pm 1,6\text{mm}^2$, peak hız $3.4 \pm 0,9 \text{ cm/sn}$, ortalama hız $0,44 \pm 0,21 \text{ cm/sn}$, ileri akım $0,023 \pm 0,011 \text{ ml}$, geri akım $0,009 \pm 0,059 \text{ ml}$, net ileri akım $0,013 \pm 0,006 \text{ ml}$ ve debi $1,17 \pm 0,66 \text{ ml/dk}$ olarak bulunmuştur (Tablo II).

Nörobeçet Hastalarında akuaduktus alanı $4,3 \pm 1,09\text{mm}^2$, peak hız $5.8 \pm 2.3 \text{ cm/sn}$, ortalama hız $0,70 \pm 0,38 \text{ cm/sn}$, ileri akım $0,041 \pm 0,017 \text{ ml}$, geri akım $0,021 \pm 0,012 \text{ ml}$, net ileri akım $0,019 \pm 0,011 \text{ ml}$ ve debi $1,73 \pm 1,05\text{ml/dk}$ olarak bulunmuştur.

LSD (En Küçük Anlamlı Fark Yöntemi) testine göre yapılan istatistik testine göre aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

Akuaduktus çaplarına göre Behçet ve Nörobeçet hastaları arasında anlamlı fark yok iken Kontrol grubuna göre akuaduktus çapında anlamlı artış saptandı.

Peak hız, ortalama hız, ileri akım, geri akım, net-ileri akım ve debi parametrelerinde; Behçet ve Kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmazken, Nörobeçet hastalarında Kontrol ve Behçet hastalarına göre artış saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda noninvazif bir yöntem olarak kullanılan FK-MR incelemenin, BOS parametrelerindeki değişikliklerini saptayarak BH ve NBH’ında, ayırıcı tanı ve tedavisinin yönlendirilmesinde, faydalı olduğunu gösterdik. Bunun daha geniş ve kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelime: Behçet, Nörobeçet, FK-MR, BOS akım

8. SUMMARY

EVALUATION BEHÇET AND NEUROBEHÇETDİSEASE WITH PHASE-CONTRAST CSF FLOW MRI:

Objective: Behçet's disease in the etiopathogenesis of vasculitis in the foreground and vascular involvement and arteries as well as veins comprise all sizes vascular structures may be affected but the venous involvement than the foreground. Purpose of this study is, in Behçet's Disease CSF flow dynamics PC-MRI evaluating disease etiopathogenesis try to understand and PC-MRI contribution to the differential diagnosis of the disease is to investigate whether.

Materials and Methods: This study Turgut Ozal Medical Center Dermatology Department admitted to 18 Behçet (9 males, 9 females) and the Department of Neurology admitted to neurobehçet's disease Patient 16 neurobehçet's disease, diabetes (9 men, 7 women) July 2012 - November 2013 between the applicant and our environment healthy we selected 15 volunteers (5 men, 10 women) covers the control group. Quantitative analysis of CSF flow phase contrast MR angiography technique aquaductus be obtained in the axial plane at the level of images by two radiologists. Between the three groups akuduktus current passing through the peak velocity (cm / sec), the average velocity (cm / sec), forward flow volume (mL), back flow volume (mL), net forward flow volume (mL), flow rate (mL / min) values and were compared aquaductus areas

Results: One- way analysis of variance between the three grub and has worked LSD tests , variance analysis according to the following results were obtained:

3 ± 1.18 mm² in the control group aquaductus area , peak velocity 4 ± 0.82 cm/sec, average speed 0.37 ± 0.21 cm / sec , forward current 0.019 ± 0.079 mL, 0.012 ± 0.006 mL reflux , net forward current 0.54 ± 0.23 0.006 ± 0.003 mL and flow rate ml / min respectively.

Aquaductus 4.3 ± 1.6 mm² area in Behcet's Disease , peak velocity 3.4 ± 0.9 cm / sec, average speed 0.44 ± 0.21 cm / sec , forward current 0.023 ± 0.011 mL, 0.009 ± 0.059 mL reflux net forward current flow of 0.013 ± 0.006 ml and 1.17 ± 0.66 ml / min, respectively (Table II).

Neurobehçet's disease in patients aquaductus 4.3 ± 1.09 mm² area , peak velocity of 5.8 ± 2.3 cm / sec, average speed 0.70 ± 0.38 cm / sec , forward current 0.041 ± 0.017 mL, 0.021 ± 0.012 mL reflux , net forward current 0.019 ± 0.011 ml and 1.73 ± 1.05 flow ml / min respectively.

LSD (Least Significant Difference Method) test performed according to statistical test, the following results were obtained according to:

Aquaductus according to the diameter and neurobehçet's disease Behcet's patients while there was no significant difference between the control group were significantly increased compared to the aquaductus wide.

Peak speed, average speed, forward current,back in the flow,net- forward current and flow parameters; Behcet's and there was no significant difference between the control group, neurobehçet's disease and in patients with Behcet's disease patients compared to the control were increased.

Conclusion: In our study, FK-M is used as a method of noninvasive examination, BH and NBH, the differential diagnosis and get treatment in directing, by detecting changes in CSF parameters showed that it is helpful. It must be supported by broader and more comprehensive study believe that.

Keywords : Behcet, neurobehçet's disease , PC-MRI, CSF flow

9. KAYNAKLAR:

1. Behcet H. Über residivierende, aphtöse durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. Derm Wschr 1937; 105: 1152-7.
2. Krause I, Mader R, Sulkes J, Paul M, Uziel Y, Adawi M, Weinberger A. Behcet disease in Israel : The Influence of Ethnic Origin on Disease Expression and Seveity , The Journal of Rheumatology 2001;28:5
3. Siva A, Altintas A, Saip S. Behçet's syndrome and the nervous system. Curr Opin Neurol. 2004 Jun;17(3):347-57.
4. Knapp P. Beitrag zur Symptomatologie und Therapie der rezidivierenden Hypopyoniritis und der begleitenden apthösen Schleimhauterkrankungen. Schweiz Med Wochenschr 1941; 71: 1288-90
5. Al Kawi MZ, Bohlea S, Banna M. MRI findings in neuro-Behçet's disease. Neurology 1991;41:405-8.
6. Serdaroğlu P. Behçet's disease and the nervous system. J Neurol 1998;245:197-205
7. Morrissey SP, Miller DH, Hermaszewski R, et al. Magnetic resonance imaging of the central nervous system in Behçet's disease. Eur Neurol 1993; 33: 287-93.
8. Siva A, Saip S, Kantarcı O, et al. Neuro-Behçet syndrome (NBS): Clinical and imaging features. Neurology 1997;48(Suppl 1): A362 (Abstract).
9. Wechsler B, Vidailhet N, Piette JC, et al. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease: Clinical study and long-term follow-up of 25 cases. Neurology 1992; 42: 614-8.

10. Koç Y, Güllü I, Akpolat T, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992;19:402-10.
11. Saba D, Saricaoglu H, Bayram AS, et al. Arterial lesions in Behcet's disease. *Vasa* 2003; 32:75-81.
12. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B, the Neuro-Behçet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain*. 1999; 122:2171-81.
13. Gülşen Akman-Demir et al, Behçet Hastalığında Nörolojik Tutulum: Klinik Özellikler, Tanı ve Tedaviye Yaklaşım, *Journal of Neurological Sciences*, 2006, Volume 23, Number 1, Page(s) 003-007
14. Baysal T, Dogan M, Karlıdag R et al, Diffusion-weighted imaging in chronic Behcet patients with and without neurological findings, *Neuroradiology* (2005) 47: 431-437
15. Alkan A et al, Brain Perfusion MRI Findings in Patients with Behcet's Disease, *The Scientific World Journal* Volume 2012,
16. Cila A, Normal Basınçlı Hidrosefali Tanısında Sine-MR ve BOS Akım MR Kullanımı, *Demans Dergisi* 2001 ;1: 79-84
17. P.Zambonni, E.Menegatti B Weinstock-Guttman et al, CSF dynamics and brain volume in multiple sklerosiz are associated with extracranial venous flow anomalies: a pilot study, *International Angiology*, vol.29 No.2, 2010
18. Ihab I. Baker, M.D.; Naglaa M. Elsayed et al Brain Atrophy Versus Normal Pressure Hydrocephalus by CSF Flow Measurement at MRI, *Med. J. Cairo Univ.*, Vol. 77, No. 1, March: 19-26, 2009

19. ElSankari S, Czosnyka M, Lehmann Pett all, Cerebral Blood and CSF Flow Patterns in Patients Diagnosed for Cerebral Venous Thrombosis – An Observational Study, Journal of Clinical Imaging Science Vol. 2 Issue 3 July-Sept 2012
20. Forner J CSF circulation alterations in Chiari I patients :evaluation with phase-contrast MRI before and after surgery, 10.1594, ecr2013, C-0994
21. Battal B, Kocaoglu M, Bulakbası N ett all ,Cerebrospinal fluid flow imaging by using phase-contrast MR technique, The British Journal of Radiology, 84 (2011), 758–765
22. Alpsoy E, Behçet Hastalığının Deri ve Mukoza Belirtileri, Türkderm 2003; 37: 92-99
23. Baş Y, Behçet Hastalığında Dermagrafik Bulgular, Uzmanlık Tezi İstanbul 2009
24. Dilşen N, Behçet Hastalığının Tarihçesi, Aktüel Tıp Dergisi, Behçet Hastalığı Sayısı 1997;2: 62-5.
25. Saylan T. Live story of Dr. Hulusi Behçet. Yonsei Med J 1997; 38:327-332.
26. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Zakraoui L, ett all. Expression of Bcl-2 in inflammatory sites from patients with active Behcet's disease. Mediators Inflamm. 1999;8:101-6.
27. Poon W, Verity DH, Larkin GL, ett all Behçet's disease in patients of west African and Afro-Caribbean origin. BrJ Ophtalmol 2003; 87(7):876-8
28. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H. ett all Behçet syndrome. Curr Opin Rheumatol 2004; 16(1): 38-42

29. Kötter I, Vonthein R, Müller CA, et al. Behçet's disease in patients of German and Turkish origin living in Germany: a comparative analysis. J Rheumatol 2004;31(1):133-9
30. Marshall SE, Behçet's Disease . Best Prac Res Clin Rheumatol 2004; 18(3) : 291-311
31. Yurdakul S, Günaydın Y, Tüzün Y, et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in Northern Turkey. J Rheumatol 1988;15(5):820-2
32. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H. et al Behçet syndrome. Curr Opin Rheumatol 2004;16(1):38-42
33. Borlu M, Behçet Hastalığında Etiyopatogenez, Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences) 16(1) 63-72, 2007
34. Akman A, Alpsoy E, Behçet's Disease: Current Aspects in the Etiopathogenesis, Türkderm 2009; 43: 32-8
35. Yıldırım M, Kılınç Y, Ceyhan M A, ark. Behçet Hastalığı patogenezindeki yenilikler, SDU Tıp Fak. Derg. 2009;16(3)/29-34
36. Pay S, Behçet Hastalığı: Etiyoloji ve Patogenezi T Klin J Int. Med Sci: 2005; 1:10
37. Alpsoy E, Behçet Disease: An Update in Etiopathogenesis, Turk J Dermatol 2013; 7:41-5
38. Akman A, Behçet's Disease : Current Aspects in the Etiopathogenesis, Türkderm 2009, 43 özel sayı 2: 32-8

39. Taheri S, Borlu M, Taşdemir Ş., ark., Tümör nekroz faktör gen polimorfizminin Behçet Hastalığının Aktif ve inaktif fazlarında araştırılması, Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences) 21(2) 75-81, 2012
40. Mingari MC, Moretta A, Moretta L, et al Regulation of KIR expression in Human Tcells: a safety mechanism that may impair protective T cell responses. Immunol Today 1998; 19(4): 153-7
41. Verity DH, Wallace GR, Vaughen RW, et al Stanford MR, Behçet 's Disease: From Hippocrates to the third millennium , Br J Ophthalmol 2003; 87(9):1175-83
42. Salvarani C, Bolardi L, Casali B et al, Endotelial nitric oksite synthase gene polymorphism in Behçet's Disease J Rheumatol 2002;29(3) : 535-40
43. Borlu M, Behçet Hastalığında Etyopatogenez, Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Science) 16(1) 63-72,2007
44. Aytuğar E, Behçet Hastalığı, Journal Of Marmara University Institute Of Health Sciences Volume (1) 2011; 1(1) :65-73
45. Arca E, Gür AR, Behçet Hastalığı, T Klin J Med Sci 2003,23:261-26
46. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. SuruOphtolmol 2005; 50: 297-350
47. Inanir I, Onur E, Pırıldar T et all.,IL-2R,IL-6 and IL-8 Levels in Behçet's Disease, Turkderm 2010; 44:213-5
48. Geri G, Critical role of IL-21 in modulating Th17 and regulatory Tcell in Behçet Disease, J. ALLERGY Clin. Immunol 2011; 128:655-64
49. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S et all. Immunology and funktional genomics of Behçet's Disease, Cell. 60(2003) 1903-1922

50. Öztürk MA, Behçet Hastalığında Labratuar Bulguları, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi; 1(25); 55-58
51. Keskin F, Behçet Hastalığının Patogenezinde IL-18 Gen Polimorfizmin Önemi, Uzmanlık Tezi, GATA- Ankara 2007:42
52. Alpsoy E., Behçet Hastalığının Deri ve Mukoza Belirtileri, Türkderm 2003; 37:92-99
53. Lancet International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. 1990;335:1078–1080
54. Al-Mutawa SA, Hegab SM. Behcet's disease. Clin Exp Med. 2004; 4(3):103-31.
55. Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex hthosis J Am Acad Dermatol. 1999; 40(1):1-18; quiz 19-20
56. Nishiura K, Kotake S, Ichiisi A, et all. Familial occurence of Behcet's disease. Jpn J Ophthalmol 1996; 40: 225-229.
57. Onder M, Gurer MA The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. J Eur Acad Dermatol Venereal 2001;15: 126-136.
58. Kalayciyan A, Arzuhal N. Deri ve Mukoza Belirtileri. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 19–23.
59. Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TW.et all Behçet's disease: a review. J Dent Res 2005; 84: 209–22.
60. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GEet all. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. Yonsei Med J. 2007 Aug 31; 48(4): 573-85

61. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, et al. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol*. 1998 Nov; 37(11): 839-42.
62. Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 20:1-18
63. Tsuyoshi S, Mitsuhiro T, Noburu S, et al. Behçet's Disease. *N Engl J Med* 1999; 341:1284-1294
64. Lin P, Behçet's disease *J Rheumatol* 2006; 12:282-286
65. Saadoun D, Cassoux N, Wechsler B, et al Ocular manifestations of Behcet's disease. *Rev Med Interne* 2010, 31(8):545–550.
66. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, et al Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *American Journal of Ophthalmology*, 2004, 138(3):373-380.
67. Evereklioglu C, İlhan Ö. Okular Behçet Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 21
68. Amer PRJ, Steuer A, Pap A, et al Thrombosis in Behcet's disease: retrospective survey from a single UK centre. *Rheumatology* 2001; 40: 652-655
69. Katz AM. Behcet's disease: Summary notes. *J Cutan Med Surg* 1998; 3: 88-101.
70. Onder M, The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereal* 2001;15: 126-136.
71. Lee SK, Behcet's disease: a rheumatological perspective. *Yonsei Med J*1997; 38 (6): 395-400.

72. Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30:144-54
73. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, et al Renal Behçet's disease: a cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31:317–337
74. Odabas AR, Ozen S. Renal Behçet's disease: a cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31:317–337.
75. İtil BO. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: pulmoner Behçet. *Tu rkiye klinikleri Journal of Medicine Science*, 2007, 3:40-43
76. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, et al Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. *American Journal of Medicine*, 2004, 117(11): 867-870.
77. Gurgun, C., Cardiovascular involvement in Behcet's disease. *Jpn Heart J* 2002; 43(4): 389-98.
78. Akdal G. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: N ro-Behçet. *T Klin J Int Med Sci* 2007; 3:33-35.
79. Serdaroglu P. Behcet's disease and the nervous system. *J Neurol* 1998;245:197-205.
80. Siva A, Altınta  A, Saip S.et al Behçet's syndrome and the nervous system. *Current Opinion in Neurology* 2004; 17:347-57.
81. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B,et al the Neuro-Behçet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain.* 1999; 122:2171–81.
82. Serdaroglu P. Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol.* 1998 Apr; 245(4): 197-205. Review

83. Moritani T, Hiwatashi A, Shrier DA, et al PLA. CNS vascülitis and vasculopathy efficacy and usefulness of diffusion-weighted echoplanar MR imaging. Journal of Clinical İmaging 2004; 28:261-70.
84. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçı B et al. Neurological involment in Behçet's Disease. Seventh International Conference on Behçet's Disease (1996. Tunis). Revue Du Rheumatisme. 1996;63: Supplement:549
85. Talı ET, Atilla S, Keskin T, Simonson T, IÇık S, Yuh WTC. MRI in neuro-Behçet's disease. Neuroradiology 1997;39:2-6.
86. Cılız D, Sakman B, Fettahoğlu EF, ark.. Nöro-Behçet hastalığında kranyal MRG bulguları. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2001;7:452-9.
87. Alpsy E, Akman A. Behcet's disease: an algorithmic approach to its treatment. Archives for Dermatological Research, 2009, 301(10):693-702
88. Sadler TW. Santral sinir sistemi. Langman's medical embriyoloji, 7. Baskı Williams and Wilkins. 358-396, 1995
89. Dziegielewska KM, Ek J, Habgood MD, Saunders NR.et all Development of thechoroid plexus. Microscopy Research and Technique 2001;52:5-20
90. May C, Kaye JA, Attack JR, Schapiro et all. Cerebrospinal fluid production is reduced in healthy aging. Neurology 1990; 40:500-503
91. Grossman RI,. Cranial anatomy. Neuroradiolgy 2nd ed. Elsevier Inc, 2003; 37-96
92. Begsneider M. Evolving concepts of cerebrospinal fluid physiology. Neurosurgery Clinics of North America 2001; 36:632-638.
93. McComb JG. Recent research into the nature of cerebrospinal fluidformation and absorption. J Neurosurg 1983; 59:369-383.

94. Mc Comb JG. Cerebrospinal fluid physiology of the developing fetus. *AJNR* 1992; 12:595-599.
95. Bradley WG, Scalzo D, Queralt J, et al Normal pressure hydrocephalus: evaluation with cerebrospinal fluid flow measurements at MR imaging. *Radiology* 1996; 198:523-529.
96. Greitz D. Radiological assessment oh hydrocephalus: new theories and implications of therapy. *Neurosurg Rev* 2004; 27:145-165
97. Papaiconomou C, Bozanovic-Sosic R, Zakharov A, et al Does neonatal cerebrospinal fluid absorption occur via arachnoid projections or extracranial lymphatics? *Am J Physiol* 2002; 283:869-876
98. Silverberg GD, Mayo M, Saol T, et al Alzheimer's disease, normal pressure hydrocephalus and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. *The Lancet Neurol* 2003; 2:506-511.
99. Grossman RI, Yousem DM. Neurodegenerative diseases and hydrocephalus. In: Grossman RI, Yousem DM. *Neuroradiology*. 2nd ed. Elsevier Inc 2003; 369-409
100. Greitz D. Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. *Acta Radiol* 1993; 34:1-23.
101. Schroth G, Klose U. Cerebrospinal fluid flow. Part I Physiology of cardiac-related pulsation. *Neuroradiol.* 1992; 35:1-9.
102. Schroth G, Klose U. Cerebrospinal fluid flow. Part II Physiology of respiration-related pulsations. *Neuroradiol.* 1992; 35:10-5.
103. Schroth G, Klose U. Cerebrospinal fluid flow. Part III Pathological cerebrospinal fluid pulsations. *Neuroradiol.* 1992; 35:16-2

104. Hoffmann O. Integration of pulsatory components and autregulation into a mathematical model. In: IshiiS, Nagai H, Brock M, eds. CSF dynamics. Vol 5, Intracranial pressure. Springer. 169-173, 1983, Berlin
105. Begsneider M. Evolving concepts of cerebrospinal fluid physiology Neurosurgery Clinics of North America. 36:632-638, 2001
106. Greitz D. Radiological assessment oh hydrocephalus: new theories and implications of theraphy. Neurosurg Rev. 27:145-165, 2004
107. Yıldız H. intrakranial araknoid kistlerin subaraknoid bosluk ile baglantısını göstermede BOS flow MR inceleme. Radyoloji Uzmanlık Tezi, Uludag Üniversitesi. 2001, Bursa
108. Yu Qun E, Kong X. Differential diagnosis of arachnoid cyst from subarachnoid space enlargement by phase-contrast cine MRI, Chin Med J 2003; 116:116-120.
109. Bradley WG. Flow phenomena. Magnetic Resonance Imaging 1999; 1:231-255.
110. Gülbahar F. Normal basınçlı hidrosefali olgularında faz kontrast MRG ile BOS akımının kantitatif olarak değerlendirilmesinin ayırıcı tanı ve takibe katkıları. Radyoloji Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi. 2006, İzmir
111. Kartum A. Cinsiyet ve yaşın normal BOS akımına etkisinin faz contrast MRG ile değerlendirilmesi. Radyoloji Uzmanlık Tezi, Yüzüncüyıl Üniversitesi. 2005, Van
112. Bradley WG, Quencer RM. Hydrocephalus and cerebrospinal fluid flow., Magnetic Resonance Imaging 1999; 3:1483-1506.
113. Nilsson C, Stahlberg F, Thomsen C, et all variation in human cerebrospinal fluid produetion measured by magnetie resonance imaging, Am J Physiol 1992; 262: R20-R24

- 114.** Mc Neal G, Johnson K. MRI flow quantification techniques. Siemens Magnetom FLASH. April, 2002; 90-100.
- 115.** Lee JR, Lee HK, Kim JK, et all. CSF flow quantification of the cerebral aqueduct in normal volunteers using phase contrast cine MR imaging, Korean Journal of Radiology 2004; 5:81-86.
- 116.** Dong-Seok K, Joong-Uhn C, Ryoong H. Quantitative assessment of cerebrospinal fluid hydrodynamics using a phase-contrast cine MR image in hydrocephalus, Child's Nerv Syst 1999; 15:461-46
- 117.** Lee SH, Yoon PH, Park SJ, et all. MRI Findings in Neuro-Behçet's Disease. Clinical Radiology 2001; 56:485-94.
- 118.** P.Zambonni, E.Menegatti Park SJ et all, CSF dynamics and brain volume in multiple sklerosiz are associated with extracranial venous flow anomalies: a pilot study, International Angiology, vol. 29 No.2 ,2010
- 119.** G.Akman-Demir et all, Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. Brain (1999), 122, 2171-2181
- 120.** Özer A., Yıldırım N., Başmak H., Nörobeçet Hastalığının Görölme Oranı ve Klinik Bulguları, T Oft. Gaz. 39, 491-495, 2009
- 121.** Enzmann DR, Pelc NJ. Normal flow patterns of intracranial and cerebrospinal fluid defined with phase-contrast cine MR imaging, Radiology 1991; 178:467-474.
- 122.** Bradley WG, Scalzo D, Queralt J, Nitz et all. Normal pressure hydrocephalus: evaluation with cerebrospinal fluid flowmeasurements at MR imaging. Radiology. 198: 523-529, 1996

123. Bradley WG. Cerebrospinal fluid dynamics and shunt responsiveness in patients with normal-pressure hydrocephalus. *Mayo Clinic Proc* 2002; 77:507-8.
124. Schroth G, Klose U. Cerebrospinal fluid flow. Part II Physiology of respiration-related pulsations. *Neuroradiol* 1992; 35:10-15.
125. Barkhof F, Kouwenhoven M, Scheltens P, et al. Phase-contrast cine MR imaging of normal aqueductal CSF flow. Effect of aging and relation to CSF void on modulus MR. *Acta Radiol* 1994; 35:123-130.
126. Nilsson C, Stahlberg F, Thomsen C, et al. Circadian variation in human cerebrospinal fluid production measured by magnetic resonance imaging. *Am J Physiol* 1992; 262:R20-R24.
127. DuBoulay GH. Pulsatile movements in the CSF pathways. *BrJ Radiol* 1966; 39:255-262.
128. Lee JR, Lee HK, Kim JK, et al. CSF flow quantification of the cerebral aqueduct in normal volunteers using phase contrast cine MR imaging. *Korean Journal of Radiology* 2004; 5:81-86.
129. Nitz WR, Bradley GB, Watanabe AS, et al. Flow dynamics of cerebrospinal fluid: Assessment with phase contrast velocity MR imaging performed with retrospective cardiac gating. *Radiology* 1992; 183: 395-405.
130. Luetmer LH, Huston J, Park SJ, et al. Measurement of cerebrospinal fluid flow at the cerebral aqueduct by use of phase-contrast magnetic resonance imaging: Technique validation and utility in diagnosing idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2002; 50:534-542.
131. Hoffmann E, Warmuth-Metz M. Phase-contrast MR imaging of the cervical CSF and spinal cord: Volumetric motion analysis in patients with Chiari 1 malformation. *AJNR* 2000; 21:151-158.

- 132.** Kolbitseh C, Sehoeke M. Phase-contrast MRI measurement of systolic cerebrospinal fluid peak velocity in the aqueduct of Sylvius: A noninvasive tool for measurement of cerebral capacity, *Anesthesiology* 1999; 90:1546-1550.
- 133.** Varoglu AO., Cortical and cerebellar atrophy, but no lesion in a patient with neuro Behçet's disease, *Wien Klin Wochenschr.* 2013 Jun;125(11-12):326-7
- 134.** Ascaso FJ, Rodriguez A, Cristóbal JA.et all, Cranial hypertension as first manifestation of Behçet's disease, *Doc Ophthalmol*, 2002 Nov; 105 (3): 291-9.
- 135.** Luetmer PH, Houston J, Friedman JA, et all. Measurement of cerebrospinal fluid flow at the cerebral aqueduct by use of phase-contrast magnetic resonance imaging: technique validation and utility in diagnosis idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery.* 50(3): 534-543, 2002
- 136.** Hirohata S. Clinical characteristics of neuro-Behçet's disease in Japan:a multicenter retrospective analysis, *Mod Rheumatol* (2012) 22: 405–413
- 137.** Öğretmen Z ,İntrakraniyal Hipertansiyonla SeyredenBir Behçet Olgusu, *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 1999;9(3):155-8
- 138.** Tunalı G, Behçet Sendromunda Bening İntrakranial Hipertansiyon, *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 5 (3) 421-426 1988

10.EKLER:

EK 10-2 BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU ÖRNEĞİ (İlaç-dışı Araştırmalar için)

ÖRNEK: 1

GÖNÜLLÜ SAĞLIKLI (Veli/Vasi) BİLGİLENDİRME FORMU

Bu klinik çalışmanın amacı Behçet hastalığında (BH) faz kontrast Manyetik Rezonans Görüntüleme isimli tıbbi uygulamanın etkinliğini değerlendirmektir. Bu tıbbi uygulamanın, MS hastalığının nedenlerini anlamada ve ayırıcı tanı yapmada katkıda bulunma olasılığı söz konusudur. Bu tıbbi uygulama ile ilgili herhangi bir yan etki bulunmamaktadır. Fakültemiz Etik Kurulu tarafından, bu çalışmanın Helsinki Deklerasyonu'nda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır. Çalışma öncesinde bu tıbbi uygulama ile ilgili Manyetik Rezonans (MR) çekilmesini istediğinize dair bir evrak imzalamanız gerekmektedir. Bu çalışmaya katılmakta karar tamamen size aittir (özgürsünüz). Başlangıçta kabul edip, daha sonra fikir değiştirip, hiç gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ilgili tıbbi özende bir değişiklik olmayacaktır.

ÖRNEK : 2

GÖNÜLLÜ SAĞLIKLI (Veli/vasi) RIZA FORMU

Aşağıda imzası bulunan ben, Manyetik Rezonans adlı tıbbi uygulamayla yapılması planlanan klinik çalışma hakkında, Dr. Serkan ÜNLÜ'den tam olarak bilgi aldığımı beyan ederim. Bu tıbbi uygulamanın etik açısından Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun kurallarına uygun olarak incelendiğini ve insanlara uygulanmasının sakıncalı olmayacağı bana anlatıldı.

Ayrıca bana, bu çalışmanın tıbbi olarak geçerli olduğu ve en son bilimsel yöntemlere uygun olarak yapılacağı bildirildi. Bunun açık bir çalışma olduğu bana anlatıldı. Son dört haftadır herhangi bir çalışmada yer almadım. Aşağıda imzası bulunan

doktordan bu bilgileri aldıktan sonra ben, yapılması planlanan çalışmanın özelliklerini ve sonuçlarını anlıyorum.

Bana verilen bu bilgiler temelinde, istediğim herhangi bir zaman, hiç bir sakınca olmadan, çalışmadan çekilebileceğimi teyid ediyorum.

Gönüllü No:

Gönüllünün Adı, Soyadı / İmzası:

Gönüllü Doğum tarihi:

(Gerekli veya zorunlu durumlarda) Gönüllünün veli/vasisinin Adı, Soyadı / İmzası:

Doktorun İmzası:

Tanığın Adı, Soyadı / İmzası:

Tarih:

EK 10-3. BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU ÖRNEĞİ (İlaç-dışı Araştırmalar için)

ÖRNEK: 1

GÖNÜLLÜ HASTA (Veli/Vasi) BİLGİLENDİRME FORMU

Bu klinik çalışmanın amacı Behçet hastalığında (BH) faz kontrast Manyetik Rezonans Görüntüleme isimli tıbbi uygulamanın etkinliğini değerlendirmektir. Bu tıbbi uygulamanın, BH hastalığının nedenlerini anlamada ve ayırıcı tanı yapmada katkıda bulunma olasılığı söz konusudur. Bu tıbbi uygulama ile ilgili herhangi bir yan etki bulunmamaktadır. Fakültemiz Etik Kurulu tarafından, bu çalışmanın Helsinki Deklerasyonu'nda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır. Çalışma öncesinde bu tıbbi uygulama ile ilgili Manyetik Rezonans (MR) çekilmesini istediğinize dair bir evrak imzalamanız gerekmektedir. Bu çalışmaya katılmakta karar tamamen size aittir (özgürsünüz). Başlangıçta kabul edip, daha sonra fikir değiştirip, hiç gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ilgili tıbbi özende bir değişiklik olmayacaktır.

ÖRNEK : 2

GÖNÜLLÜ HASTA (Veli/vasi) RIZA FORMU

Aşağıda imzası bulunan ben, Manyetik Rezonans adlı tıbbi uygulamayla yapılması planlanan klinik çalışma hakkında, Dr. Serkan ÜNLÜ den tam olarak bilgi aldığımı beyan ederim. Bu tıbbi uygulamanın etik açısından Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun kurallarına uygun olarak incelendiğini ve insanlara uygulanmasının sakıncalı olmayacağı bana anlatıldı. Ayrıca bana, bu çalışmanın tıbbi olarak geçerli olduğu ve en son bilimsel yöntemlere uygun olarak yapılacağı bildirildi. Bunun açık bir çalışma olduğu bana anlatıldı. Son dört haftadır herhangi bir çalışmada yer almadım. Aşağıda imzası bulunan doktordan bu bilgileri aldıktan sonra ben, yapılması planlanan çalışmanın özelliklerini ve sonuçlarını anlıyorum. Bana verilen bu bilgiler temelinde, istediğim herhangi bir zaman, hiç bir sakınca olmadan, çalışmadan çekilebileceğimi teyid ediyorum.

Gönüllü No:

Gönüllünün Adı, Soyadı / İmzası:

Gönüllü Doğum tarihi:

(Gerekli veya zorunlu durumlarda) Gönüllünün veli/vasisinin Adı, Soyadı / İmzası:

Doktorun İmzası:

Tanığın Adı, Soyadı / İmzası:

Tarih: