



TC

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BEHÇET TANILI OLGULARDA KOGNİTİF FONKSİYONLAR İLE
BEYİN DİFÜZYON TENSOR GÖRÜNTÜLEME BULGULARI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

RADYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

DR. BAHAR ATASOY BADUR

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. HÜSEYİN TOPRAK

İSTANBUL 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince nitelikli bir eğitim alabilmemiz adına büyük özveri gösteren, tecrübe, bilgi ve deneyimleri ile bizlere ışık olan tüm hocalarıma; başta eğitime çok büyük katkıları olan ve eğitimim süresince kazandığım bakış açısına sahip olmamı sağlayan anabilim dalı başkanımız Prof Dr Alpay Alkan'a, tez yapım sürecinde her zaman yanımda olan ve bana sonsuz destek veren sevgili tez hocam Doç.Dr. Hüseyin Toprak'a, bilgi, tecrübe ve öğrenme tutkusunu bize aşılayan hocam Prof. Dr. Ayşe Aralaşmak'a, eğitime büyük katkıları olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr Hüseyin Özdemir, Doç. Dr. Mehmet Bilgin, Doç Dr. Şeyma Yıldız ve Doç. Dr Muzaffer Sağlam'a ve destek ve yardımlarını bizlerden esirgemeyen sevgili uzmanlarıma;

Birlikte bu eğitim sürecinden geçtiğimiz, güzel dostlukları ile her zaman yanımda olan sevgili asistan arkadaşlarıma;

Bugüne gelmemde en büyük pay sahibi, beni büyütüp yetiştiren, iyi bir birey olabilmem için sonsuz emek harcayan ve varlıkları ile hayatımı anlamlı kılan annem, babam ve canım kardeşime;

Ve her zaman yanımda olan en yakın arkadaşım, hayat arkadaşım biricik eşime;

Teşekkür ederim.

Dr. Bahar Atasoy Badur

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	1
İÇİNDEKİLER.....	2
KISALTMALAR.....	4
Tablo Dizini.....	7
Şekil Dizini.....	7
Resim Dizini.....	7
ÖZET.....	8
ABSTRACT.....	9
1.GİRİŞ.....	10
2.GENEL BİLGİLER.....	12
2.1. Behçet Hastalığı.....	12
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	12
2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	12
2.1.3. Etiyopatogenez.....	13
2.1.4. Klinik bulgular.....	17
2.1.5. Tanı ve prognoz.....	22
2.1.6. Tedavi.....	25
2.1.7. Behçet hastalığının kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi.....	25
2.2 Difüzyon Tensor Görüntüleme.....	27
2.2.1. Difüzyon tensor görüntüleme tarihçesi.....	27
2.2.2.Temel prensipler.....	27
2.2.3. Veri elde edilmesi.....	32
2.2.4. Görüntü elde edilmesi.....	33
2.2.5. Elde edilen dataların değerlendirilmesi.....	34
2.2.6. Traktografi.....	35
2.2.7. Region of Interest (ROI) analizleri.....	36
2.2.8. İnsan beyninin beyaz cevher anatomisi.....	37

2.3. Nörokognitif fonksiyon testleri	40
2.3.1. PASAT testi	40
2.3.2. Seçici hatırlama testi (SRT)	40
2.3.3. Uzamsal geri çağırma testi (SPART)	41
2.3.4. Sembol sayı modaliteleri testi	41
2.3.5. Kelime akıcılığı testi	41
3. MATERYAL METOD	42
3.1. Hasta seçimi	42
3.2. MRG ve DTG	42
3.3. Nörokognitif testler	42
3.4. İstatistiksel analiz	43
4. BULGULAR	47
4.1. Demografik veriler	47
4.2. Nörokognitif fonksiyonların değerlendirilmesi	47
4.3. DTG verileri	48
4.4. DTG bulguları ile nörokognitif test sonuçları arasındaki ilişki	50
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ	62
Kaynaklar	63
Ek 1. Etik Kurul Kararı	71

KISALTMALAR

ADC: Apparent Diffusion Coefficient

ACA: Antikardiyolipin Antikor

ADA: Adenozin Deaminaz

BH: Behçet Hastalığı

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BRB: Brief Repeatable Battery

CBF: Cerebral Blood Flow

CG: Singulum

CR: Korona Radiata

CST: Kortikospinal Traktus

DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

DTG: Difüzyon Tensor Görüntüleme

EPI: Ekoplanar Görüntüleme

FA: Fraksiyonel Anizotropi

FACT: Fiber Assignment by Continuous Tracking

FBC: Frontal Beyaz Cevher

GCC: Genu Korpus Kallozum

GP: Globus Pallidus

HLA: Human Lökosit Antigen

HSV: Herpes Simpleks Virus

ICAM: Intraseelluler Adhezyon Molekul

ILF: Inferior Longitudinal Fasikulus

IC Post: Internal Kapsül Posterior Bacağı

IŞP: Isı Şok Proteini

KN: Kaudat Nukleus

MD: Mean Difüsvite

MTT: Mean Transit Time

NBS: Nörobeçet Sendromu

NO: Nitrik Oksit

OCP: Orta Serebellar Pedikül

PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test

POBC: Parietooksipital Beyaz Cevher

PUT: Putamen

RA: Rölaf Anizotropi

RD: Radial Difüzivite

ROI: Region Of Interest

SBC: Serebellar Beyaz Cevher

SCC: Splenium Korpus Kallozum

SDMT: Symbol Digit Modalities Test

SE: Spin Eko

SLF: Superior Longitudinal Fasikulus

SNR: Sinyal Gürültü Oranı

SP: Serebral pedikül

SPART: Spatial Recall Test

SPECT: Single Photon Emission Tomografi

SRT: Selective Reminding Test

SSS: Santral Sinir Sistemi

TAL: Talamus

TNF: Tumor Necrosis Factor

TTP: Time to Peak

STT: Santral Tegmental Trakt

VR: Volume Ratio

VST: Venöz Sinus Tromboz

WLG: Word List Generation

Tablo Dizini

Tablo 1. Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) Tanı Kriterleri-1990

Tablo 2. ICBD BH Tanı Kriterleri 2006

Tablo 3. ICBD Puan-Skor Sistemi-2013

Tablo 4: Behçet tanılı olgular ve sağlıklı kontrol grubunda beyin 19 farklı lokalizasyonundan elde edilen FA, ADC, MD ve RD ölçümlerinin ortalama değerleri

Tablo 5: Nörolojik semptomu bulunan, bulunmayan olgular ve sağlıklı kontrol grubunda beyin 19 farklı lokalizasyonundan elde edilen FA, ADC, MD ve RD ölçümlerinin ortalama değerleri

Tablo 6: Nörolojik semptomu bulunan olgular, bulunmayan olgular, Nörobeçet tanılı olgular ve kontrol grubunda beyin 19 farklı lokalizasyonundan elde edilen FA, ADC, MD ve RD ölçümlerinin ortalama değerleri

Şekil Dizini

Şekil 1. İzotropik ve anizotropik difüzyonda eigen değerleri

Şekil 2. Stejkal-Tanner pulse gradient difüzyon metodu

Şekil 3. Difüzyon tensörün renk kodlu görüntüsü

Şekil 4. ILF çizimde (A), axial (B, C) ve koronal (D) DTG’de gösterilmesi

Şekil 5. Asosiasyon (yeşil), projeksiyon (mavi) ve komissural (kırmızı) yolakların traktografi ile gösterilmesi

Resim Dizini

Resim 1. Renk kodlu FA haritası ve T1A serilerde GCC (genu korpus kallozum), SCC (splenium korpus kallozum), internal kapsül posterior bacağı ve kaudat nukleus ROI analizi

Resim 2. Renk kodlu FA haritası ve T1A serilerde OCP (orta serebellar pedikül) ROI analizi

Resim 3. Renk kodlu FA haritası ve T1A serilerde CR (korona radiata), SLF (superior longitudinal fasikulus) ROI analizi

Resim 4. Renk kodlu FA haritası ve T1A serilerde CST (kortikospinal traktus), STT (santral tegmental traktus) ROI analizi

ÖZET

Amaç: Behçet tanılı olgularda beynin farklı lokalizasyonlarından elde edilen DTG parametreleri ile nörokognitif fonksiyonlar arasında ilişki olup olmadığının araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Behçet tanılı 35 olgu ve 21 sağlıklı kontrol çalışma kapsamına alındı. Olguların nörokognitif fonksiyonları seçici hatırlama testi, PASAT, uzamsal geri çağırma testi, sembol sayı modaliteleri testi ve kelime akıcılığı testleri ile değerlendirildi. Behçet tanılı olgular ile kontrol grubunda beynin 19 farklı lokalizasyonundan FA, ADC, MD, RD ölçümleri yapılarak elde edilen veriler karşılaştırıldı. Ayrıca nörokognitif fonksiyon testleri ile DTG parametreleri arasındaki korelasyon ve olgularda nörolojik semptom varlığının ve Nörobeçet tanısı ile takipli olmanın DTG parametrelerine ve nörokognitif fonksiyonlara olan etkisi değerlendirildi.

Bulgular: Behçet tanılı olgularda singulum ve korpus kallozum splenium FA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. ADC değerleri ise korona radiata düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Nörolojik semptomu bulunan, bulunmayan olgular ve Nörobeçet tanılı olgularda da beyin parankiminde ölçüm yapılan lokalizasyonlarda DTG parametrelerinde anlamlı farklılıklar elde edildi. Nörokognitif fonksiyon test sonuçları ile farklı anatomik lokalizasyonlardan elde edilen DTG parametreleri arasında anlamlı korelasyonlar saptandı.

Sonuç: Elde ettiğimiz sonuçlar, Behçet tanılı olgularda hastalığa bağlı gelişebilecek aksonal dejenerasyon, lokal hücresel hasar ve myelinize fiberlerdeki hasarlanmanın hastalığın erken dönem bulgusu olabileceğini ve buna sekonder nörokognitif fonksiyonların etkilenebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca olgularda konvansiyonel MRG 'de bulgu vermeden ve nörolojik semptomlar gelişmeden önce olası mikroyapısal değişikliklerin ortaya çıkabileceği tezini desteklemektedir. Behçet tanılı olgularda hastalığa sekonder beyinde hücresel düzeyde hasarın başladığını ve buna sekonder nörokognitif fonksiyonlarda bozulma olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, Difüzyon Tensor Görüntüleme, Nörokognitif Fonksiyon

ABSTRACT

Objective: To investigate the relationship between the DTG parameters obtained from the different brain localizations and the neurocognitive function test results.

Material and Method: 35 adults with Behcet's disease and 21 healthy controls were participated in this study. Neurocognitive functions of the patients and the controls were evaluated with the Brief Battery Test which comprises the PASAT, Selective reminding test. Spatial recall test, Symbol digit modalities test and Word list generation test. In both of the patients and the controls, FA, ADC, MR and RD values were calculated at the 19 different localizations in the brain and the obtained values were compared with each other. Also, the correlation between the DTI parameters and the neurocognitive function test results were investigated. In addition, the effect of the presence of neurological symptoms and Neurobehcet diagnosis on the DTG parameters and neurocognitive functions were evaluated.

Results: In Behcet's disease, at the cingulum and the splenium of the corpus callosum, the measured FA values were significantly lower compared with the controls. The ADC values of the corona radiata were significantly higher than the controls. Significant differences were found at the different brain localizations in patients with or without neurological symptoms and Neurobehcet. Also, between the neurocognitive function test results and the DTI parameters, significant correlations were detected.

Conclusion: Our results suggested that these findings could be an early indication of the detriment to the myelinated fibers, existence of the axonal degeneration and the local cellular damage due to Behcet's disease and the secondary impairment of the neurocognitive functions. In addition to that, these DTI findings could be an early sign of the microstructural changes before the appearance of the neurologic symptoms and the conventional brain MRI findings. Our results suggested that in this patients, brain injury have been started at the cellular level due to the disease and the secondary impairment of the neurocognitive functions could be developed.

Keywords: Behcet's disease, Diffusion Tensor Imaging, Neurocognitive Function

1. GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH), oral ve genital aftlar ile karakterize, sıklıkla erişkin yaş grubunda ortaya çıkan, kronik, tekrarlayıcı, multisistem tutulumu gösterebilen enflamatuvar bir hastalıktır.

Behçet hastalığının tanı ve tedavisi kadar diğer sistemik tutulum formlarının da tanınması uzun dönem morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından önemlidir. Santral sinir sistemi tutulumu, Behçet olgularında önemli mortalite ve morbidite sebeplerinden biri olarak karşımıza çıkmakta ve diğer santral sinir sistemi tutulumu ile seyir gösterebilen enflamatuvar ve demyelinizan patolojileri taklit edebilmektedir.

Nörokognitif fonksiyon bozuklukları Behçet tanılı olgularda daha az bilinen ve yeteri kadar tanımlanmamış komplikasyonlardır. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda Behçet ve Nörobeçet olgularında nörokognitif fonksiyonlar üzerinde durulmuş ve olgularda bazı nörokognitif fonksiyonlarda bozulmalar tespit edilmiştir (1-3). Ancak ortaya çıkan nörokognitif fonksiyon bozukluklarının altında yatan patofizyoloji net olarak ortaya konulamamış olup nörokognitif fonksiyonlardaki kötüleşmenin erken tanı ve tedavisine yönelik en uygun yöntem henüz belirlenememiştir.

Difüzyon tensor görüntüleme (DTG) beyin beyaz cevherinin mikroyapısını değerlendirmek amacı ile kullanılmaktadır. Dokulardaki su difüzyonunun büyüklüğünün ve yönünün ölçümü ile dokularda meydana gelebilecek hasarların konvansiyonel yöntemler ile tanınabilecek düzeye ulaşmadan hücresel seviyede tanınmasını sağlayabilmektedir. DTG yöntemi ile çok sayıda parametre elde edilebilmekte olup bu parametreler ile beyaz cevher traktlarının yapısal bütünlüğü hakkında bilgi sahibi olunabilmekte ve mevcut olan patoloji hakkında fikir yürütülebilmektedir. ADC, lokal hücresel hasarı gösteren en kabul görmüş difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ölçümüdür (4). FA ise su moleküllerinin difüzyonunun tutarlı oryantasyonunu ölçmekte olup, FA değerlerinde azalma beyaz cevher bütünlüğünde bozulma, aksonal dejenerasyon ve aksonal yapıda düzensizlik gibi durumlarda izlenmektedir (5). Radial difüzivite, aksonlara dik olan su difüzyonunun ortalama büyüklüğü olarak tanımlanmaktadır ve myelinizasyon derecesini yansıtır. Mean difüzivite (MD) ise, membran yoğunluğunun ters bir ölçüsüdür ve hücresellğe, ödem ve nekroze duyarlı bir parametredir (5).

Literatürde DTG ile şizofreni, depresyon, kronik alkol kullanımı, Alzheimer hastalığı ve diabetes mellitus gibi birçok patolojide azalmış FA değerleri ile bilişsel işlev bozukluğu korelasyonu gösterilmiştir (6, 7). Behçet ve Nörobeçet tanılı olgulara yönelik literatürde difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), perfüzyon ağırlıklı görüntüleme ve beyin MR spektroskopisi yöntemleri ile beyinde mikroyapısal değişiklikleri araştıran birkaç çalışma mevcut olup difüzyon tensor görüntüleme yöntemi ile yapılmış çalışma henüz mevcut değildir.

Bu çalışmanın amacı Behçet tanılı olgularda DTG yöntemi ile beyin farklı lokalizasyonlarında difüzyon değişikliklerinin olup olmadığının araştırılması ve elde edilen DTG parametreleri ile nörokognitif test sonuçları arasındaki korelasyonun değerlendirilmesidir. Ayrıca olgularda eşlik eden nörolojik semptom varlığının ve SSS tutulumunun DTG parametreleri ve nörokognitif fonksiyonlara olan etkisinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet hastalığı

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Hipokrat tarafından milattan önce 5.yüzyılda oral ülserler, genital akıntı, görme bozuklukları ve büyük herpetik lezyonlar ile seyir gösteren endemik bir hastalık tanımlanmış olup tanımlanan bulgular Behçet hastalığı ile benzerlik göstermektedir (8). 1908’de Bluthe, 1923’te Planner ve Remenovsky, 1924’te Shigeta, 1931’de Adamantiadis ve 1934’te Whitwell tarafından da Hulusi Behçet tarafından tanımlanan triada yakın örnekler verilmiştir. Ancak bu dönemde tanımlanan semptomların tuberkuloz, sifiliz, sepsis, stafilokok infeksiyonları ve alerji ile ilişkili olabilecekleri öne sürülmüştür (9).

Prof. Dr. Hulusi Behçet 1924’te rekürren aftöz stomatit, genital ülser, eritema nodozum ve görme bozukluğu olan bir hasta görmüş, 1930’da ve 1936’da benzer özelliklerde hastalarla karşılaşınca bu bulguların özgün bir hastalık ile ilişkili olabileceğini düşünmüştür. Behçet hastalığı ilk olarak 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından rekürren aftöz stomatit, genital ülser ve hipopiyonlu üveitten oluşan üç belirtili bir kompleks olarak tanımlanmış olup 1947 yılında uluslararası dermatoloji kongresinde bu kompleks Behçet olarak adlandırılmış ve onaylanmıştır. Hastalığın kabulü sonrasında ilk dönemlerde ‘Behçet’s Syndrome, Trisymptom Behçet’ gibi farklı isimler ile adlandırılan bu hastalık günümüzde Behçet hastalığı olarak tanımlanmaktadır (9).

Güncel tıp literatüründe Behçet hastalığı etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, alevlenme ve remisyonlarla seyreden, multisistemik progressif bir vaskülit olarak değerlendirilmektedir (10,11).

2.1.2 İnsidans ve Epidemiyoloji

Behçet hastalığı (BH) tüm dünyada pek çok ülkede izlenmektedir. Prevalans coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir (12-14). Özellikle Akdeniz ülkeleri, Çin, Kore, Japonya Türkiye, İran, Tunus ve Orta Doğu ülkelerinde yüksek prevalansta görülürken, Batı Avrupa, Amerika ve Afrika’da oldukça nadir görülmektedir (15,16). Hastalık dağılım patterni nedeniyle ‘İpek Yolu Hastalığı’ olarak da adlandırılmaktadır.

Behçet hastalığının prevalansı, Akdeniz ülkelerinde, Orta Doğu ve Uzak Doğu’da 1/10000 ve 1/1000 arasındadır. Japonya’da prevalans ortalama 1/10000 oranında görülmektedir (17). Türkiye, 2-42/10000 prevalansı ile Behçet hastalığının en sık görüldüğü yerdir. Behçet hastalığı her yaş grubunda izlenebilmekle birlikte sıklıkla başlangıç yaşı üçüncü dekattır. Primer olarak 30 ve 40 yaş arası erişkinlerde izlenmekte olup çocuklarda nadiren görülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar kadın ve erkek insidansının eşit olduğunu göstermektedir. Türkiye’de erkek/kadın oranı 1.03 olarak bildirilmiştir (18). Genital aft, eritema nodozum, genital ülser ve artralji kadınlarda sık izlenmesine rağmen, erkeklerde püstüler lezyonlar, oküler, vasküler ve nörolojik tutulumunun daha sık görülmesi hastalığın daha şiddetli seyretmesi ve mortalitenin daha fazla olması ile sonuçlanmaktadır (19,20). Behçet hastalığının klinik bulguları bölgesel değişiklik gösterebilir. Gastrointestinal tutulum uzak doğudaki hastalarda daha sık izlenirken Orta Avrupa’da sık değildir (21). Genç yaşta tanı alan olgularda hastalığın daha ciddi seyrettiği ve majör organ tutulumlarının daha sık olduğu görülmüştür (20). Ailevi vakalar hastalıkta genetik faktörleri akla getirmekte; coğrafi dağılım ise çevresel etkenlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (15).

2.1.3 Etiyopatogenez

A. Etiyopatogenez ve etki eden mekanizmalar

Behçet hastalığı etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Etiyolojide cinsiyet, yaş, genetik ve infeksiyöz ajanlar, immun disregulasyon ve inflamatuvar mediatörler, ısı şok proteinleri, oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve çevresel faktörlerin yer aldığı düşünülmektedir (18). Viral, bakteriyel antijenler veya ısı şok proteinleri gibi otoantijenlerin inflamasyonu tetiklemesi sonucu genetik olarak duyarlı bireylerde otoimmün yanıtın ortaya çıkması ve oluşan immünolojik değişikliklerin hastalığa yol açtığı hipotezi üzerinde durulmaktadır (22).

1. Genetik ve HLA tiplendirmesi

Behçet hastalığı patogenezinde genetik yatkınlığı destekleyen dört parametre mevcuttur; ailesel yatkınlık, kendine özgü coğrafi dağılım, sınıf 1 human lökosit antijen (HLA) ile korrelasyon pozitifliği ve immun yanıtı düzenleyen gen polimorfizmi (23).

Behçet hastalığının gelişiminde HLA-B51 ve HLA-B52 allellerini içeren HLA-B5 heterojenleri arasında güçlü ilişki mevcuttur. Behçet hastalığı ile HLA-B5 arasındaki genetik ilişkiyi ilk kez, Japonya'da Ohno ve ark tanımlanmıştır (24). HLA-B51 geni majör histokompabilite (MHC) kompleksine yerleşik 6. Kromozom üzerinde tanımlanmış ve BH patogenezinde rolü en iyi gösterilmiş allel gendir. HLA-B51 antijeni 21 farklı allel (B5101-5121) ile kodlanmış ve CD8 sitotoksik-süpresör T lenfositlerle endojen antijen sentezi sunumu ile prezente edilmiştir.

HLA-B51 sıklığı, Behçet hastalarında %54-76 oranında izlenirken normal popülasyonda %20 olarak saptanmıştır (25). Özellikle HLA-B51 allellerinden HLA-B5101 ve HLA-B5108 ile Behçet hastalığı gelişimi arasında kuvvetli ilişki tespit edilmiştir (26). HLA-B51 pozitifliğinde BH gelişme riski 1,3-16 kat arasında değişmektedir (23). HLA-B51 varlığının hastalık şiddeti ile korrelasyon gösterdiği ve pozitifliğinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. (27, 28). HLA-B51 pozitifliği, posterior üveit ve santral sinir sistemi tutulumu olanlarda daha yüksek oranda görülmektedir.

Günümüzde Behçet hastalığı patogenezinde MHC lokusu üzerinde inflamasyon kaskadı ile aktif hale getirilen MHC sınıf 1 ilişkili genler ve TNF genleri de tanımlanmıştır. Intersellüler adhezyon molekül (ICAM)-1, koagülasyon faktör V ve endotelyal nitrik oksid sentaz (eNOS) genleri de hastalık patogenezinde gösterilmiş non-MHC genleridir (14).

2. İnfeksiyöz ajanlar

Behçet hastalığı patogenezinde rolü olduğu kesin olarak kanıtlanan enfeksiyon ajanı mevcut değildir. Hastalık patogenezinde enfeksiyöz ajanların direkt etkisinden ziyade indirekt olarak yol açtıkları immun disregulasyonun etkili olduğu düşünülmektedir (29). Yapılan çalışmalarda herpes simpleks virüs tip 1 (HSV-1), hepatit A, B, C, E virüsleri, parvovirus B-19, Streptokokus türleri, Helicobacter pylori, Borrelia burgdorferi ve mikobakteriler Behçet hastalığı gelişiminde tetikleyici ajanlar olarak kabul edilmiştir (30, 31).

Yapılan çalışmalarda streptokokus sanguis ve streptokokus pyogenese karşı oluşan antikorlar Behçet hastalarında daha sık tespit edilmiştir. Ayrıca T lenfositlerin ve mononükleer hücrelerin streptokoklar ile in vitro stimülasyonu sonucu IL-1, IL-6, IL-8,7 interferon-gama (INF- γ), TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin üretiminin arttığı gösterilmiştir (31).

3. Isı şok proteinleri

Isı şok proteinleri (İŞP); enfeksiyon, ısı, ultraviyole B (UVB), hipoksi, travma ve sitotoksik prostoglandinler ile indüklenebilen ve stres koşullarında sentezlenen streptokokal antijenlerdir (30). Bakteriyel antijenler ile insan peptidleri arasındaki moleküler benzerlik patogeneizde rol oynamaktadır. Behçet hastalarında başlangıçta streptokokal İŞP'ye karşı ortaya çıkan immün yanıtın, zamanla kendi İŞP'sine yönelebileceği ve çapraz otoimmün reaksiyona yol açarak BH'deki patolojik değişikliklere sebep olabileceği düşünülmektedir (32).

4. İmmunolojik Faktörler

İmmün sistemin ve immün yanıt anormalliklerinin Behçet hastalığı başlangıcı ve sürecinde önemli rol aldığı düşünülmektedir. Hücrel immunitede T helper hücreleri içerisinde Th1 oranının artması ve artan Th1 hücrelerinin inflamatuvar yanıtı tetiklediği düşünülmektedir (33). Ayrıca IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-alfa ve IFN-gamma gibi proinflamatuvar sitokinlerde de artış saptanmıştır (34-36). IL-1, IL-6, IL-10 sitokinlerinin artışı ve suppresor T hücre disfonksiyonu B hücre proliferasyonu ile sonuçlanmaktadır. Behçet hastalığı bulunan olguların %44-60'ında IgA, IgG ve IgM immunkompleks artışı ve bunun sonucunda nötrofil hiperfonksiyonu ve doku yıkımı oluşmaktadır.

Aktif BH'da nötrofil hücre stimülasyonu ile indüklenen nitrik oksit, miyeloperoksidaz, süperoksit dismutaz ve ileri oksidasyon protein ürünlerinin seviyelerinin artmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca nötrofil aktivasyonunun oksidasyon protein ürünleri ve oksidatif stres markerları ile ilişkili olabileceği ve bu parametrelerin BH aktivasyonundan sorumlu olabileceği ortaya atılmıştır (37).

IL-6 özellikle Behçet hastalığının santral sinir sistemi tutulumu patogenezinde rol oynayan bir sitokindir. Aktif santral sinir sistemi tutulumu bulunan olgularda, sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldığında beyin omurilik sıvılarında IL-6 düzeyi artmış bulunmuştur (38).

Anti kardiyolipin antikör (anticardiolipin antibody=ACA)'ların IgM izotipinin akut enfeksiyonlarda, IgG izotipinin ise trombotik olaylarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Behçet hastalarında izlenen ACA IgM tipidir ve trombotik olaylarla ilişkili bulunmuştur (39).

Behçet hastalığı sürecinde lenfosit ve nötrofil hücrelerinde genel bir anormallik mevcuttur. Periferik beyaz kan hücre sayısında artış, monosit aktivasyonu, artmış PMNL motilitesi ile deri ve göz lezyonlarında da infiltrasyon ve C3, C4, C5, IgA, haptoglobülin ve

orosomukoid gibi dolaşımdaki proteinlerde artış bulunmaktadır (40). Behçet artritindeki sinoviyal inflamasyonda nötrofil oranının lenfositlere göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (41).

5. Endotelyal hücreler, Nitrik oksid, Koagulasyon ve Fibrinolizis

Behçet hastalığı vaskülit ve endotelyal hücre disfonksiyonu ile karakterizedir. Behçet hastalarında izlenen prostasiklin üretim bozukluğu, endotel kaynaklı von Willebrand faktör, trombomodulin ve E-selektin serum düzeylerinin artışı ve fibrinolitik sistem anormallikleri endotel disfonksiyonunun başlıca göstergeleridir (42). Nitrik oksid, endotelyum derived relaksing faktör, immünolojik, infeksiyöz ve inflamatuvar aktivasyon ile endotelyal hücre stimülasyonuna yol açan serbest oksijen radikalidir. Uveal inflamasyonda önemli bir mediatördür ve uveal dokuda NO sentaz aktivitesi tespit edilmiştir (40).

Venöz ve arteriyel tromboz gelişimi, aktif hemostatik sistem ve kompensatuar olarak artmış fibrinolitik süreç BH'nın klinik bulgularındandır. Behçet hastalığında tromboza eğilim ve vasküler inflamasyonun ana sebebi etkilenen damarlardaki endotel hasarıdır. Endotel fonksiyonunda ve inflamatuvar cevap sürecinde önemli işlevi olan nitrik oksit (NO) seviyeleri Behçet hastalarının serum eritrosit ve sinoviyal sıvılarında artmıştır (43, 44). Yapılan çalışmalarda faktör VIII, faktör XI, von Willebrand faktör, plazma homosistein düzeyi, fibrinojen ve trombin aktive edici faktör, fibrinoliz inhibitör düzeylerinin hasta popülasyonunda artmış olduğu dolayısıyla trombotik süreç riskini tetiklediği saptanmıştır (45). Ayrıca Behçet hastalığındaki tromboza eğilimin sebebinin hiperkoagülabiliteden ziyade endotel disfonksiyonuna ve inflamatuvar vasküler hasara bağlı olduğu görülmüştür (46).

6. Oksidatif stres / Antioksidatif defans

Behçet hastalığında aşırı süperoksit anyon (O_2^-) üretimi, Adenozin Deaminaz (ADA) aktivitesinde artış (aktive nötrofil fonksiyonu, kemotaksis ve fagozitoz markeri olarak) ayrıca hidrojen peroksitin (H_2O_2) indüklediği hidroksil radikal (OH) ve malondialdehit üretimi nötrofil kaynaklı immunitiyi ve özellikle hastalığın akut döneminde reaktif oksijen türevlerinin artışı göstermektedir. Aktif Behçet hastalarının nötrofillerinin oksidatif yıkıma inaktif hastalara göre daha duyarlı olduğu bilinmektedir (40). Bunun yanında süperoksit dismutaz,

glutasyon peroksidaz ve katalaz gibi endojen serbest radikalleri ortadan kaldıran enzimlerin Behçet hastalarında azaldığı tespit edilmiştir (40).

2.1.4 Klinik bulgular

Behçet hastalığı, rekurren oral ülserler (aft), genital ülserler ve oküler inflamasyonla karakterize, eklemler, deri, merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistemi de tutabilen aktivasyon ve remisyonlar ile seyreden multisistemik bir hastalıktır. Tüm organlara ait vasküler yapıları tutabilmesi sebebiyle multisistemik bir vaskülit olarak da adlandırılmaktadır.

1. Oral aft

Oral aftlar Behçet hastalığının değişmez klinik bulgusudur. Genellikle hastalığın en erken bulgusu olarak karşımıza çıkar ve sistemik tutulum olmadan yıllar öncesinde de ortaya çıkabilmektedir. En sık dudak ve yanak mukozası, gingiva ve dil lokalizasyonlarında; daha nadir olarak da tonsiller, farinks ve sert damakta izlenir (47). Sarı- gri renk fibrinöz tabakaya sahip, kenarları keskin ve düzenli ve üzeri gri- beyaz bir pseudomembran ile kaplı yuvarlak veya oval şekilli ülser şeklindedir. Etrafı eritemli halo ile çevrilidir. Görüntü bulguları ve yerleşim yeri olarak klasik aftöz ülserlerden ayrımları zordur ancak Behçet hastalarında tutulum multipl ve daha ağırlı olmaktadır. Morfolojik olarak major, minor ve herpetiform ülserler olmak üzere 3 grupta incelenmektedir. Behçet olgularında en sık rastlanan klinik formu minor ülserler (%85) oluşturmaktadır. Major ve herpetiform ülserler ise daha nadir izlenmektedir (15). Minor ülser boyutları 10 mm'den küçüktür ve genellikle skar bırakmadan iyileşirler.

2. Genital ülser

Genital ülserler oral aftlardan sonra en sık karşılaşılan ikinci klinik bulgudur ve olguların %80-90 'ında saptanmaktadır. Morfolojik olarak oral ülserlere benzetmekle birlikte daha derin, geniş ve kenarları düzensizdir (14). Ayrıca daha sık nüksederler, ağrılıdır ve beyaz ya da pigmente skar bırakarak iyileşirler. Erkeklerde en sık skrotumda, kadınlarda ise major, minor labiumlarda ve vulvada görülürler (12, 14).

3. Deri lezyonları

Behçet hastalığı tanılı olguların neredeyse %80'inde cilt lezyonları saptanmaktadır. Papülopüstüler lezyonlar, eritema nodozum benzeri lezyonlar, süperfisyel tromboflebit, psödofolikülit ve akneiform lezyonlar, Sweet sendromu benzeri lezyonlar, palpable purpura ve pyoderma gangrenozum şeklinde karşımıza çıkabilmektedirler. En sık görülen deri lezyonları üst ve alt ekstremitelerde saptanan papülo-veziko-püstüler lezyonlar ve özellikle kadınlarda alt ekstremitelerde pretibial yerleşimli, ağrılı ve hafif eritemli eritema nodozum benzeri lezyonlardır (14). Behçet hastalığı ile akneiform lezyonlar arasında spesifik ilişki tanımlanmamıştır (14).

Paterji reaksiyonu Behçet hastalığını tanısında yol gösterici bir bulgu olup minor cilt travmasına sekonder gelişen hiperreaktivite reaksiyonu şeklinde tanımlanmaktadır. Cilde uygulanan minor travma sonrası 24-48 saat içerisinde ciltte eritemli steril papül veya püstül oluşumu paterji pozitifliği olarak adlandırılmaktadır. BH'de paterji reaksiyon pozitiflik oranı ve elde edilen reaksiyon gücü erkek olgularda daha fazladır. Paterji pozitifliği görülme sıklığı coğrafi değişkenlikler gösterir. Türkiye ve Japonya'da hastaların %60-70'inde paterji pozitifliği saptanırken Kuzey Avrupa ve Amerika'da pozitifliğe pek rastlanılmamaktadır (12).

4. Göz tutulumu

Behçet hastalığı olgularında göz tutulumu yaklaşık %50 oranında izlenmektedir. En ciddi organ tutulumlarından biri olup morbiditenin başlıca sebeplerindendir. Bulgular genç erkeklerde daha sık görülmekte ve daha şiddetli seyir göstermektedir (12). Genellikle oral ve genital aftların oluşum sürecinden 2-3 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Göz tutulumu olan 880 olgunun dahil edildiği bir çalışmada en sık karşılaşılan üveit tipinin panüveit (%60.2), sonrasında posterior üveit (%28.8) ve anterior üveit (%11.7) olduğu tespit edilmiştir (48). Tutulum genellikle posterior, anterior veya akut panüveit ve retinal vaskülit şeklinde olmaktadır. Tipik göz tutulumu kronik, tekrarlayıcı, bilateral non-granülamatoz üveit şeklindedir. Posterior segment tutulumu kötü prognoz ile ilişkilidir. Olgular sıklıkla görme bulanıklığı, görme keskinliğinde azalma, etkilenen gözde ağrı ve konjunktival hiperemi semptomlarıyla karşımıza çıkmaktadır. Tekrarlayan enflamasyon atakları sineşi ve retinal skar gelişimine yol açabilmektedir (12). Göz tutulumu %10-20 olguda görme kaybı ile sonuçlanmaktadır (49).

5. Eklem tutulumu

Behçet olgularında kas iskelet sistemi tutulumu genellikle artrit ve artralji şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Non-eroziv, deformite oluşturmeyen, tekrarlayıcı, oligo ya da monoartiküler tutulum şeklinde seyir göstermektedir. En sık tutulan eklemler diz, dirsek, ayak bileği ve el bileğidir. Genellikle birkaç haftada düzelme eğilimi gösterirler (12).

6. Vasküler tutulum

Behçet hastalığı değişik boyutlarda arter ve ven tutulumu ile seyir gösterebilen vaskülitik bir süreçtir. Vasküler tutulum daha çok hasta erkek popülasyonunu etkilemekte olup major arteriyel tutulum morbidite ve mortalite sebebidir (12). Vasküler tutulum venöz oklüzyon, arteriyel oklüzyon ve arteriyel anevrizma şeklinde sonuçlanabilmektedir. Behçet olgularında en sık karşılaşılan vasküler tutulum venöz oklüzyon şeklinde olmaktadır. Venöz tutulum en çok yüzeysel tromboflebit ve derin ven trombozu şeklinde izlenir. Arteriyel tutulum daha nadir izlenmekle birlikte arteriyel stenoz, oklüzyon ve anevrizma şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Venöz tutulum arteriyel tutulum ile karşılaştırıldığında daha genç yaşta ortaya çıkmakta olup HLA-B51 pozitifliği venöz tromboz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (50, 51). Behçet hastalığı pulmoner arter anevrizması ile sonuçlanabilen tek vaskülitir (52). Kardiyak tutulum Behçet hastalığında nadiren izlenmektedir.

7. Gastrointestinal sistem tutulumu

GIS tutulumu Uzak Doğu ülkelerinde, Akdeniz ve Orta Doğu ülkeleri ile karşılaştırıldığında daha sık izlenmektedir. En sık görülen semptomlar abdominal ağrı, iştahsızlık, bulantı, kusma, diyare ve GIS kanamadır. BH tüm gastrointestinal sistemi tutabilmekle birlikte en sık tutulum yeri ileoçekal bölgedir. İleoçekal bölgede mukozal ülserasyon olgularda en sık saptanan bulgudur. BH'nin inflamatuvar barsak hastalıklarından ayırımı güç olabilmektedir. GIS tutulumu Behçet olgularında ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (52).

8. Nörolojik tutulum (Nörobeçet Sendromu)

Nörolojik tutulum Behçet hastalığının en ciddi tutulum alanlarından biri olup uzun dönem morbidite ve mortalite sebebi olarak kabul edilmektedir. Nörolojik tutulum sıklığı yapılan çalışmalarda hastane bazlı serilerde %1.3-%59 arasında değişen yüzdelerde bildirilmiş olup Türkiye’de gerçekleştirilen 387 BH olgusunun katıldığı retrospektif bir çalışmada erkeklerde %13 ve kadınlarda %5.6 oranında bildirilmiştir (53). Türkiye, İran ve Irak tarafından nörolojik tutulum sıklığını belirlemek amacıyla yapılan prospektif çalışmalarda BH olgularında nörolojik tutulum sıklığı ortalama %9,4 oranında saptanmıştır (54-56). Nörobeçet hastalığı (NBH) erkek olgularda kadın olgular ile karşılaştırıldığında 2,8 kat daha sıktır (57). Erkeklerde saptanan yüksek insidans yapılan birçok çalışmada benzer şekilde tespit edilmiştir. Ayrıca erkek olgularda uzun dönem morbidite ve mortalite oranları daha yüksek izlenmektedir (53).

Nörobeçet hastalığı başlangıç yaşı genellikle 20-40 yaş arasındır. Çocuk olgularda da nörolojik komplikasyonlar bildirilmiştir ancak bununla ilgili literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan iki adet çalışmada nörolojik tutulum juvenile olgularda daha sık bildirilmiş iken başka bir çalışmada sıklığı daha az tespit edilmiştir (58-60).

Nörolojik bulgular genellikle sistemik bulguların ortaya çıkmasından birkaç yıl sonra gelişmektedir. Ortalama başlangıç süresi yapılan birkaç çalışmada sistemik bulguların başlangıcından sonra 3-6 yıl arası olarak gösterilmiştir (61, 62). Ancak bazı olgularda BH ilk olarak sistemik bulgulardan ziyade nörolojik bulgular ile karşımıza çıkabilmektedir. Bu oran Türkiye’de yapılan bir çalışmada %6 olarak bildirilmiştir (62). Bu hasta grubuna özellikle BH prevalansının düşük olduğu bölgelerde tanı koymak zorlaşabilmekte ve gecikebilmektedir. Bazı olgularda hiçbir zaman mukokutanöz semptomlar da gelişmeyebilir (63).

Behçet hastalığında nörolojik tutulumun majör hedefi santral sinir sistemidir. BH’nda genel olarak kabul edilmiş 2 adet majör SSS tutulum paterni mevcuttur; parankimal (%75-80) ve non-parankimal tutulum (%10-20). Parankimal tutulumda meningoensefalit gelişmekte, non-parankimal tutulumda ise en sık venöz sinüs trombozu olmak üzere intrakranial majör venöz yapıları ve nadiren arteriyel yapıları tutabilen vasküler komplikasyonlar gelişmektedir.

Parankimal NBH nöropatogenezinde akut evrede meningoensefalite yol açan yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu, nekroz gelişimi ve apoptozise sekonder nöronal kayıp mevcuttur (64). Küçük vasküler yapılar çevresinde yoğun inflamatuvar infiltrasyon gelişebilir ancak NBH damar duvarlarında inflamatuvar infiltrasyon olmaması ve endotel hücre nekrozu izlenmemesi sebebiyle serebral vaskülit olarak kabul edilmemekte, inflamatuvar perivaskülit olarak tanımlanmaktadır (64). Beyin parankiminde beyin sapı, talamus, bazal ganglia ve beyaz

cevher düzeylerinde tanımlanan enflamasyon farklı derecelerde izlenmektedir. Progresif fazda enflamatuar infiltrasyon devam etmekte ve beyin omurilik sıvısında IL-6 miktarında artış izlenmektedir (38, 64). Ek olarak aksonal kayıp ve gliosis de sürece eklenmektedir. BH olgularında hastalığın ilerleyen süreçlerinde izlenebilen beyin sapı atrofisi tanımlanan aksonal kayıp ve gliosis sürecine sekonder gelişmektedir.

Nörobehçet hastalığı tanısı için tanımlanmış tanı koyucu test veya tanı kriterleri bulunmamakta olup tanı klinik bulgular eşliğinde konmaktadır. Parankimal tutulum bulunan olgularda BOS içeriğinin %70-80 olguda değişebileceği bildirilmiştir (61, 62). BOS protein miktarı çoğu olguda artmış olup bazen 1 g/dL değerinin üzerine çıkabilmektedir. Oligoklonal band çoğunlukla negatiftir (61, 62).

MRG incelemede karakteristik parankimal lezyonlar sıklıkla beyin sapı yerleşimli ve diensefalona uzanım şeklinde izlenmekte olup daha az sıklıkla periventriküler ve subkortikal beyaz cevher lokalizasyonlarında izlenmektedir. En sık mezodiensefalik bileşke tutulumu mevcuttur, 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. Genellikle tek taraflı yerleşim izlenmekte olup bilateralite daha nadirdir (65). Parankimal lezyonlar T2A görüntülerde hiperintensitir, postkontrast serilerde kontrast tutulumu gösterebilir ve perilezyonel ödem eşlik edebilmektedir. Lezyon tedavi sonucu küçülebilir ve kaybolabilir. Hastalığın akut evresinde çoğu olguda tek parankimal lezyon bulunmaktadır; ancak kronik evrede daha yaygın parankimal tutulum mevcuttur. Yaygın parankimal tutulumu olan olgularda radyolojik olarak bulguları multipl skleroz gibi diğer hastalıklardan ayırt etmek zorlaşmaktadır. Ancak özellikle serebral kortikal atrofi olmaksızın beyin sapı atrofisinin izlenmesi NBH açısından tanıyı destekler bulgu olarak sayılmaktadır (66). Spinal kord tutulumu bulunan olgularda tutulum demyelinizan plağa benzeyen ancak 2- 3 segment boyunca uzanım gösterebilen tek lezyon olarak karşımıza çıkabilir. Kontrastlanma ve perilezyonel ödem eşlik edebilmektedir. Eğer klinik semptomlar spinal kord tutulumunu düşündürüyorsa beyin MRG bulguları normal olabilmektedir. Venöz sinüs trombozu (VST) gelişen olgular NBH olgularının %18'ini oluşturmaktadır. VST prevalansı öncesinde ekstremitelerde venöz tromboz öyküsü bulunan olgularda artmaktadır. Erkeklerde daha sık izlenmektedir ve daha erken dönemde ortaya çıkma eğilimindedir. Parankimal tutulum ile karşılaştırdığında daha iyi prognoz gösterir. Sıklıkla superior sagittal sinüs düzeyinde izlenmekte ve önemli bir bölümüne lateral sinüs trombozu da eşlik etmektedir. VST tanısı MR venografi ve BT venografi incelemesi ile konabilmektedir.

Baş ağrısı BH bulunan olgularda en sık karşılaşılan semptomdur ve yaklaşık olguların %70'inde izlenmektedir. NBH olgularında parankimal tutulumda beyin sapı tutulumu mevcut ise oftalmoparezi, kraniyal sinir patolojileri, serebellar veya piramidal semptomlar gelişebilmektedir. Serebral hemisferik tutulumunun eşlik ettiği progresif tutulumlarda subkortikal demans, ataksi, ensefalopati, hemiparezi, his kaybı, nöbet, disfaji, dizartri, kognitif ve davranışsal disfonksiyon, emosyonel labilite, psikoz gibi semptom ve bulgular tabloya eklenebilmektedir. Spinal kord tutulumlarında ise ekstremitelerde piramidal bulgular, his kaybı, sfinkter disfonksiyonu izlenebilmektedir. Venöz sinüs trombozu tanılı olgular baş ağrısı, görme bozuklukları, bulantı-kusma gibi intrakraniyal hipertansiyon bulgularını taşımaktadır. Papilödem ve 6. kraniyal sinir tutulumu da sık bildirilen bulgulardır. NBH olgularında periferik sinir sistem tutulumu nadiren izlenmektedir.

2.1.5 Tanı ve Prognoz

Behçet hastalığı tanısı için patognomik laboratuvar verileri ya da histopatolojik bulgular mevcut değildir. Bu nedenle tanı klinik bulgular ile konmaktadır. Klinik bulguların Behçet hastalığı için spesifik olmaması sebebiyle klinik bulguların birlikte değerlendirilmesine ihtiyaç duyulur. Behçet tanısı için sıklıkla 1990 yılında belirlenmiş Uluslararası Çalışma Grubu (International Study Group-ISG) kriterleri kullanılmaktadır. (Tablo 1). ISG kriterlerine göre tanı için tekrarlayan oral aftlara ek olarak diğer kriterlerden en az 2'sinin olma şartı aranmaktadır.

Tekrarlayan oral aft	Yılda en az üç kez tekrarlayan ve hekim tarafından tespit edilen minör, majör aftöz veya herpetiform lezyonlar
<i>Ve aşağıdakilerden ikisi;</i>	
Tekrarlayan genital ülser	Hekim ya da hasta tarafından tespit edilen aftöz ülser ya da skar
Göz bulguları	Anterior (ön) üveit, posterior (arka) üveit, yarık lamba ile vitreusta hücre ya da retinal vaskülit
Cilt bulguları	Hekim ya da hasta tarafından tespit edilen eritema nodozum, psödofollikülit ya da papülopüstüler lezyonlar
Paterji pozitifliği	Hekim tarafından 24-48 saatte değerlendirilir.

Tablo 1. Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) Tanı Kriterleri-1990 (69).

ISG kriterleri Behçet tanısını koymada yüksek spesifiteye sahip olmakla birlikte sensitivitesi düşüktür. Bu nedenle 2006 yılında The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD) kriterleri geliştirilmiş olup Behçet tanısı için zorunlu bir tanı kriteri olan oral aft kesin bir şart olmaktan kaldırılmıştır. Minör kriterler sayısı artırılarak vasküler lezyonlar dahil edilmiştir. Genital aft ve göz lezyonlarına 2'şer puan, oral aft, cilt tutulumu, vasküler lezyonlar ve paterji pozitifliğine 1'er puan verilmiştir. Bu skorlamaya göre 3 ve üzeri puan BH tanısı için yeterli olarak değerlendirilmiştir (Tablo 2).

Genital ülser	2 puan
Oküler lezyon (ön üveit, arka üveit veya retinal vaskülit)	2 puan
Oral aft	1 puan
Deri bulguları (e. nodosum, psodofolikülit)	1 puan
Vasküler lezyonlar (yüzeyel flebit, DVT, arteriyel tromboz, anevrizma)	1 puan
Paterji pozitifliği	1 puan

Tablo 2. ICBD BH Tanı Kriterleri 2006 (70).

2013 yılında kriterler revize edilerek kriterler arasına nörolojik bulgular eklenmiştir. Bu skorlamaya göre 4 ve üzeri puan BH tanısı için yeterli olup paterji testi opsiyoneldir ve primer skorlama sisteminde yer almaz. Ancak eğer yapılmışsa ve pozitif ise ekstra puan sağlar. (Tablo 3)

Oküler lezyonlar	2 puan
Genital ülser	2 puan
Oral aft	2 puan
Deri bulguları	1 puan
Nörolojik tutulum	1 puan
Vasküler tutulum	1 puan
Paterji pozitifliği	1 puan

Tablo 3. ICBD Puan-Skor Sistemi-2013 (71).

Behçet hastalığı nüks ve remisyonlar ile seyreden kronik bir süreç olmasına rağmen birçok hastada zamanla tam remisyon izlenebilir. Hastalık süreci olgular arasında farklılık gösterebilmektedir. Artan yaş ile birlikte bulgulara progresif azalma olsa da hastalığın kronik ve dalgalanmalar gösterebilen seyri prognozu değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Göz tutulumu, tromboflebit, artrit ve nörolojik hasar genellikle morbiditeden sorumlu durumlardır. Santral sinir sistemi tutulumu, GIS tutulumuna sekonder perforasyon gelişimi, pulmoner arter anevrizması ana mortalite sebeplerindendir. Ölümünün en sık sebebi majör damar tutulumu ve nörolojik tutulumdur (72).

2.1.6 Tedavi

Behçet hastalığı tedavisinde temel amaç; enflamasyonu baskılamak, atakların sıklığını ve şiddetini azaltmak, semptomları kontrol etmek ve end-organ hasarını engellemektir (14). Tedavi tutulan organa, hastanın yaşına, cinsiyetine göre değişmektedir. Behçet hastalığında mukokutanöz lezyonlara yönelik uygulanan topikal tedaviler; topikal kortikosteroidler, lokal anestezikler, antienflamatuarlar, antiseptik ve antimikrobiyal ajanlardır. Uygulanan sistemik tedavilerden kortikosteroidler özellikle mukokutanöz bulgular, akut üveit ve nörolojik tutulumda güçlü antienflamatuar etkileri nedeniyle tercih edilmekte olup yan etkileri sebebiyle sadece atak dönemlerinde kullanılmaları önerilmektedir. Kolşisin nötrofil kemotaksisini inhibe ederek etki göstermektedir ve özellikle artrit tedavisinde etkilidir. Talidomid, azatiopürin, siklosporin, siklofosfamid, interferon-alfa, metotreksat, TNF-alfa blokerleri Behçet hastalığı tedavisinde kullanılan diğer immunsupresif ve biyolojik tedavi ajanlarıdır.

2.1.7 Behçet hastalığının kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi

Anskiyete ve depresyon gibi psikosomatik semptomlar Behçet hastalık grubunda en sık saptanan psikiyatrik semptomlardır. Bu semptomlar genellikle altta yatan sistemik hastalık, güçsüzlük, fonksiyonel bozulma ve sosyal handikaplara sekonder gelişmekle birlikte nadiren SSS direkt tutulumuna sekonder gelişebilmektedir (73). BH olgularında nörolojik tutulum olan ve olmayan olgular üzerinde yapılan geçmiş dönem çalışmalarında psikiyatrik bulguların hastalık süresince gelişebileceği gösterilmiştir (74-76). Ancak güncel dönemde yapılan geniş çaplı çalışmalarda daha çok davranışsal ve kognitif değişiklikler üzerinde durulmuş ve davranışsal değişikliklerin psikiyatrik semptomlardan daha sık olduğu sonucuna varılmıştır.

Behçet hastalığı olgularında kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmalar mevcuttur. 200 Behçet olgusunun dâhil olduğu bir çalışmada nörolojik tutulumu bulunan Behçet olgularının kognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, olguların %87,7'sinde anormal kognitif performans saptanmıştır. Bu olgularda en sık ve en ciddi etkilenen kognitif fonksiyonun hafıza ve bellek olduğu görülmüştür. Dikkat problemleri ve yönetici işlevlerde oluşan bozukluklar bunu takip etmektedir. Olguların sadece %9'unda viziospasyal fonksiyon defisiti saptanmıştır (62).

Nörokognitif fonksiyon testleri eğitim durumu, hastalık aktivitesi, nörolojik semptom ve bulgu varlığı, anksiyete ve depresyonun eşlik etmesi gibi birçok farklı antiteden etkilenmektedir. Yapılan çalışmaların çoğunda olgularda en çok etkilenen kognitif fonksiyonun hafıza ve bellek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Behçet hastalığı olgularında anksiyete ve depresyon skorlarının normal sağlıklı popülasyona göre yüksek olduğu saptanmıştır.



2.2. Difüzyon Tensor Görüntüleme

2.2.1 Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG) Tarihçesi

1973 yılında, Lauterbur MR görüntülemenin temel ilkelerini ve görüntü elde etme yöntemlerini açıkladı. Bu buluşun sonrasında 1985'te Bushel ve Taylor, difüzyon MR ile MR görüntüleme tekniğini birleştirip difüzyon ağırlıklı görüntüleme tekniğini geliştirdiler. 1994'te, Bassler ve arkadaşları difüzyon verisini birden fazla yönde ölçen, difüzyon tensör görüntüleme adı verilen bir görüntüleme yöntemi ortaya koydular ve bu yöntemin klinik uygulaması ilk kez 1996'da Pierpaoli ve ark tarafından yapıldı.

2.2.2 Temel Prensipler

DTG, su moleküllerinin in vivo difüzyon hızının ve yönünün ölçülerek incelenen dokunun yapısının saptanması temeline dayanmaktadır. Dokulardaki suyun üç boyutlu difüzyonunu karakterize edip haritalayarak meydana gelebilecek hasarların konvansiyonel görüntülemeler ile saptanabilecek boyuta gelmeden mikroyapısal düzeyde tespit edilmesine olanak sağlamaktadır (77). Kontrast madde kullanımına gerek duyulmadan uygulanabilen noninvaziv görüntüleme yöntemidir. Difüzyon tensor görüntüleme incelenen dokuların kantitatif anizotropi derecesi ve yapısal oryantasyonu hakkında bilgi vermektedir (78).

DTG ile incelenecek dokuların mikroyapıları hakkındaki bilgi, her bir vokselin moleküler difüzyon oranı (mean diffusivity-MD veya apparent diffusion coefficient-ADC), difüzyon yönü (fractional anisotropy-FA), aksiyel (diffusion rate along the main axis of the diffusion) ve radial (rate of diffusion in the transverse direction) yayılım analizleri ile elde olunmaktadır. Eğer tek bir voksel yüksek difüzyon oranına sahip ise hipointens (BOS), düşük difüzyon oranına sahip ise hiperintens (akut stroke) sinyal değişiklikleri saptanmaktadır (79). DTG; nörodejeneratif, nöropikiyatrik hastalıklar, beyin tümörleri, otizm, nörojenetik hastalıklar gibi çok sayıda hastalıkta beyin parankimindeki mikroyapısal değişiklikleri tespit etmek ve hastalık patogenezi ve semptomlarını aydınlatma amacı ile kullanılmaktadır.

Moleküllerin üç boyutlu ortamda rastgele yaptıkları ısı bağımlı serbest dolaşım brownian hareketi olarak adlandırılmaktadır. İdeal ortamda brownian hareket her yönde

birbirine eşit olacak şekilde sonsuza dek devam edebilir. Bu şekilde moleküllerin her yöne eşit şekilde hareket etmesi izotropik hareket olarak adlandırılır. Brownian hareketinin her üç yöndeki bileşeninden bir veya daha fazlasının dokudaki anatomik veya fizyolojik engeller sebebiyle kısıtlanması veya hareketin yön değiştirmesi ise anizotropi olarak adlandırılır. Difüzyon anizotropisine ağırlıklı olarak beyaz cevher yolaklarının yönelimi sebep olur ve beyaz cevherin mikro-makroyapısal özelliklerinden etkilenir. Aksonlardaki myelin membranları nöronlarda difüzyon anizotropisine yol açan en önemli mikroyapısal engeldir ve beyaz cevher yolaklarındaki ortalama akson çapları, akson yoğunluğu, myelin kılıf kalınlığı, myelinizasyon derecesi gibi durumlar dokulardaki difüzyonu etkileyerek bizi yolakların mikroyapısı hakkında aydınlatmaktadır (80).

DTG temelindeki teori; farklı dokularda bulunan farklı hızlara sahip serbest su moleküllerinin serbest devriminin beyin dokusunda myelinin yoğun olduğu aksonlara dik yönde, paralel olandan daha çok kısıtlanma göstermesidir. Bunun sonucunda beyaz cevher yolaklarına paralel yöndeki difüzyon en fazla, dik yöndeki difüzyon en az olmaktadır (81). Difüzyon kısıtlamasının olmadığı, su protonlarının serbest devrim yaptığı dokularda izotropik difüzyon, difüzyon kısıtlanan dokularda ise anizotropik difüzyon hesaplanır. Beyin omurilik sıvısında su moleküllerinin izotropik olarak hareket ettikleri kabul edilmektedir.

Difüzyon katsayısı (D), difüzyonu tanımlamak için kullanılan birimsel bir katsayıdır ve birimi mm^2/sn 'dir. MRG incelemesinde ölçülen difüzyon katsayısı görünür difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient-ADC) olarak adlandırılmaktadır. Çünkü görüntüleme esnasında molekülün gerçek difüzyonu değil, verilen ölçüm süreci boyunca molekülün hücresel engellerle ilişkisi gösterilir. Eğer difüzyon süresi kısa tutulursa, elde olunan difüzyon değeri molekülün gerçek difüzyon hızına eşit olabilir, ancak daha uzun sürelerde engellerin etkisi ölçümü etkilemeye başlayacaktır.

Difüzyon ağırlıklı MR incelemede, difüzyona duyarlı gradientler kullanılarak moleküllerin difüzyon hızı ölçülebilir. Bu gradientlerin süresi ve gücü (b) değeri olarak adlandırılır ve birimi sn/mm^2 'dir. (b) değeri, görüntüdeki difüzyon ağırlığını gösterir. $b=0$ iken alınan görüntülerde difüzyonun etkisi görülmez ve görüntü T2 etkisiyle oluşurken yüksek (b) değerlerinde görüntüdeki difüzyon etkisi artış gösterir. Difüzyon hızının, yani MR ile ölçülen görünür difüzyon katsayı değerinin hesaplanması için difüzyona duyarlı gradient ve $b=0$

durumunda iki ayrı inceleme yapılmalıdır. Bu iki incelemenin karşılaştırılması sonucunda ölçülen sinyal kaybı miktarı, gradient yönündeki difüzyonun sayısal değerini verir.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde yalnızca uygulanan gradient yönündeki difüzyonun değeri ölçülür. Ancak difüzyon üç boyutlu bir harekettir ve her vokseldeki ortalama difüzyon büyüklüğünü ve yönünü hesaplamak için en az üç ortogonal planda ölçümler yapılmalıdır.

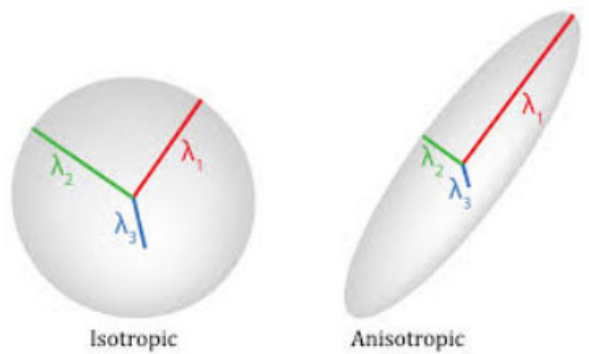
ADC değeri tek bir yöndeki difüzyon büyüklüğünü gösterdiği için molekülerin difüzyonunun anizotropik özellikte olduğu dokularda difüzyonun özelliklerini tanımlamada yetersiz kalır. Bu durumda ADC'nin tensör şekline dönüştürülmesi gerekir (82, 83). Tensor maksimum difüzyon yönünü tanımlayan ve birden fazla yöndeki difüzyon ölçümlerinden elde edilen sayısal matrikstir. Bu vektörü belirtmek için en az altı tane ayrı planda difüzyon ölçümü yapılması gerekmektedir ve ölçümler sonucu elde edilen vektöre “difüzyon tensor” adı verilmektedir (84). Difüzyon tensor 3x3'lük bir matriks ile de tanımlanabilmekte ve difüzyon tensorun hesaplanabilmesi için en az 6 farklı yönde difüzyon ağırlıklı görüntünün ve ek olarak manyetik alan değişimi uygulanmamış (b=0) referans görüntünün alınması gerekmektedir.

$$\mathcal{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

Matriksteki diagonal elemanlar (D_{xx} , D_{yy} ve D_{zz}), ana yönlerde uygulanmış gradientler ile ölçülen difüzyon katsayılarını gösterir. Diğer elemanlar (D_{xy} , D_{yx} , D_{xz} , D_{zx} , D_{yz} ve D_{zy}) ise tensörün simetri özelliklerine göre ($D_{xy}=D_{yx}$, $D_{xz}=D_{zx}$, $D_{yz}=D_{zy}$) toplam altı değer olup bu altı değer belirlenmesi için en az altı birbirinden bağımsız ölçümün yapılması gereklidir. Bu matrikste üç ana yöndeki (D_{xx} , D_{yy} , D_{zz}) difüzyon değerlerine “eigen değerleri” (λ_1 , λ_2 , λ_3) adı verilmektedir. Her değer “eigen vektör” (ϵ_1 , ϵ_2 , ϵ_3) ile tanımlanan bir vektörü vardır. Tensor matriksi “diyagonalizasyon” denilen matematiksel bir işlem sonucu ortaya çıkar. Matriks işlemi ile değişik yönlerdeki “eigen değer (λ)” ve “eigen vektör (ϵ)” ler hesaplanır. En büyük eigen değer o vokseldeki ana difüzyon yönünü belirlemektedir.

Diagonalizasyon; temel difüzyon akslarının yönelimlerini ve bu yönlerdeki görünür difüzivitesini tanımlayan eigen değerlere sahip 3 eigen vektörün oluşturulma işlemidir. (85). Ortamdaki difüzyonun gösterilmesi için en büyük 3 eigen değeri ile bunlara karşılık gelen 3 eigen vektör belirlenir ve voksel içindeki en büyük difüzyonel vektörün beyaz cevhere paralel dizilim gösterdiği varsayılarak 2D ve 3D vektörsel alanlar hesaplanır. DTG ile sadece değerlendirilen voksel bölgesindeki ortalama difüzyon özelliklerinin hesaplanması bu yöntemin en temel dezavantajıdır.

Difüzyon elipsoidleri de DTG verilerini göstermek amacı ile kullanılabilir. Elipsoidler belli bir süre zarfında moleküllerin kapladığı 3 boyutlu alanı göstermekte ve eigen değerleri ve vektörleri üzerinden hesaplanabilmektedir. 3 ana yöndeki tensöre göre elipsoid şekilleri oluşmaktadır. Eğer izotropik bir ortam mevcut ise her yöndeki tensör eşit boyutta ve simetrik olacağı için sferik şekil elde edilirken anizotropi durumunda basıklığı sahip olunan anizotropi ile orantılı olan elipsoid bir şekil elde olunmakta ve elipsoidin uzun aksı eigen vektörlerinden en büyük olan ile paralel izlenmektedir (84).



Şekil 1. İzotropik ve anizotropik difüzyonda eigen değerleri gösterilmektedir.

DTG ile geniş bir data kaynağı elde edilir. Bu dataların değişik matematiksel işlemler ile hesaplanması sonucu her vokseldeki doku yapısına karşılık gelen 3 ana parametre elde edilir. Bu parametreler difüzyon, difüzyonun ana yönü ve anizotropi derecesidir. Difüzyon vektörlerinin en büyüğü difüzyonun ana yönünü belirlemektedir. İzotropik difüzyonu en iyi tanımlayan parametre ortalama difüzyon (mean diffusivity) ya da görünür difüzyon katsayısıdır (apparent diffusion coefficient). Bu katsayı tüm ana eigen değerlerinin ortalaması alınarak hesaplanmaktadır.

$$D = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

Anizotropi varlığında D katsayısı difüzyonun tüm özelliklerini belirlemekte yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle anizotropi değerlerinin saptanabilmesi için fraksiyonel anizotropi (FA), rölatif anizotropi (RA) ve volum oranı (VR) gibi anizotropi parametreleri kullanılır. Bu parametrelerin herhangi bir birimi bulunmamaktadır. FA difüzyon vektörünün anizotropik difüzyona bağlı kısmını göstermektedir. RA anizotropik difüzyonun izotropik difüzyona oranıdır. VR ise elipsoid hacminin izotropik küre hacmine oranını temsil eder. İzotropik ortamda FA ve RA değerleri 0 iken VR değeri 1'e yaklaşır. Anizotropik ortamda ise FA değeri 1'e, RA değeri 2'e, VR değeri ise 0'a yaklaşır (86).

λ_1 en büyük değere sahip eigen değeridir ve anizotropik difüzyonun ana yönüne karşılık gelir (aksiyal difüzyon). λ_2 ve λ_3 ise ana yöne ortogonal yerleşim gösteren diğer iki eigen vektör'ün büyüklüğüne denktir ve bu iki değerlerin ortalaması radyal difüzyon (RD) değerini verir. Üç eigen değerinin ortalaması standart difüzyon görüntüleme ADC'ye benzer bir değer olan ortalama difüzyon (MD) değerini verir.

FA değerleri düşük anizotropik difüzyona duyarlıyken, RA yüksek anizotropik difüzyona ve VR ise tüm anizotropi düzeylerine duyarlıdır (84, 87). Beyaz cevherdeki anizotropi düzeylerini belirlemek için FA değerleri RA değerlerinden daha güvenilirdir. FA haritaları daha ayrıntılı anizotropi bilgisi ve en yüksek sinyal-gürültü oranını içermektedir.

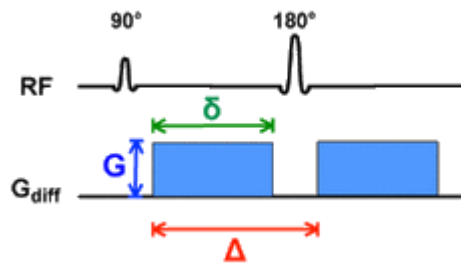
$$FA \text{ (fractional anisotropy)} = \sqrt{\frac{3}{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda)^2 + (\lambda_2 - \lambda)^2 + (\lambda_3 - \lambda)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

$$RA \text{ (relative anisotropy)} = \sqrt{\frac{1}{3}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda)^2 + (\lambda_2 - \lambda)^2 + (\lambda_3 - \lambda)^2}}{\lambda}$$

$$VR \text{ (volume ratio)} = \frac{\lambda_1 \times \lambda_2 \times \lambda_3}{3} \quad \lambda = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

2.2.3 Veri elde edilmesi

Difüzyon tensor görüntüleme (DTI) verileri difüzyon tensor görüntüleme için gerekli olan ham bilgi kaynaklarını oluşturmaktadır. Difüzyon ağırlıklı görüntüler Stejskal-Tanner görüntüleme sekansı kullanılarak oluşturulmaktadır. Bu sekans standard anatomik MR puls sekansına difüzyon gradient pulsları gönderilerek elde edilmektedir. En basit örnek ile spin eko ya da gradient eko MRG sekansına 180 derecelik puls öncesi ve sonrasına yerleştirilmiş iki difüzyon gradientinin eklenmesi ile difüzyona daha duyarlı bir sekans olan Stejskal-Tanner puls sekansı elde edilmiş olur.



Şekil 2. Stejskal-Tanner pulse gradient difüzyon metodu.

Δ : Uygulanan gradyentler arasındaki süre, σ : Uygulanan gradyentin süresi,

G : Uygulanan gradyentin gücü

Difüzyon ölçümlerinde tipik olarak Stejskal-Tanner puls gradient spin eko sekansı kullanılmaktadır. Eğer protonlar iki gradient arasındaki sürede (Δ) yer değiştirmişse, ikinci gradient ile ilk gradientin protona olan etkileri birbirini sıfırlamayacak ve protonlarda yer değiştirme ile orantılı olarak faz farkı oluşacaktır. Faz farkına bağlı oluşan sinyal farkı 1965 yılında Stejskal-Tanner tarafından tanımlanmış olan aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır.

$$S = S^0 \cdot \exp(-bD)$$

b değeri ise 1968 yılında Le Bilhan ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan

$$b = (\gamma G \sigma)^2 (\Delta - \sigma/3)$$
 formülü ile hesaplanmaktadır.

S: sinyal intensitesi, exp: eksponensiyel, γG : giromanyetik oran, G: uygulanan gradyentin amplitidü, σ : uygulanan gradyentin süresi, Δ : gradyentler arasındaki süre, b= gradyentin gücü ve uygulama süresi ile ilgili parametre, D: difüzyon katsayısı

Denklemden yer alan b değeri difüzyon ağırlığını belirlemektedir. S0 ise b=0 durumunda difüzyonun etkisi olmadan ölçülen sinyal değeri belirtilmektedir. Difüzyon ağırlıklı bir görüntü elde edebilmek için uygulanan gradientin yüksek amplitudlu olması ve uygulama süresinin kısa olması gerekmektedir.

2.2.4 Görüntü elde edilmesi

Difüzyon tensor verilerini elde etmek amacı ile en sık kullanılan yöntemler, rutin DAG teknikleri ile benzerdir. Bu yöntemler ile moleküllerin mikrometreler ile ifade edilen hareketleri ölçüldüğü için hasta hareketine duyarlılık çok fazla olup görüntü niteliğinde belirgin azalmaya sebep olabilmektedir. Uygulama süresi bu nedenle kısa tutulmalıdır. Eko-planar görüntüleme (echo-planar imaging-EPI) buna olanak sağlamaktadır. Tek-atımlı spin-eko (SE) ekoplanar görüntüleme (EPI) tek bir RF pulsu ile oluşturulmakta olup en hızlı görüntüleme yapabilen sekanstır. Büyük makroskopik hareketleri dondurur ve böylece difüzyonun mikroskopik uzaysal bir skalada görüntülenmesine olanak sağlar. Hızlı görüntüleme yapılabilmesi özelliği ile fizyolojik hareket artefaktlarını azaltmaktadır. Ancak duyarlılık artefaktlarına, manyetik alan inhomojenitesine, kimyasal şifte hassasiyet mevcut olup görüntü distorsiyonuna yatkınlık

oluşabilmektedir. Ayrıca manyetik alan farklılığı gösteren bölgelerde artefaktlar gelişebilmektedir.

DTG görüntülemesinde daha yüksek sinyal gürültü oranına (SNR) ihtiyaç duyulur. Difüzyon anizotropisinden doğru veriler elde edilebilmesi için SNR değeri 20'nin çok üzerinde bir değer olmalıdır (88). Ayrıca DTG, beyaz cevherin küçük yolaklarının daha iyi değerlendirilebilmesi amacı ile DAG ile karşılaştırıldığında daha fazla uzaysal çözünürlüğe ihtiyaç duymaktadır. EPI sekanslarında SNR oranı düşüktür. SNR değerini arttırmak için eksitasyon sayısını arttırmak ya da inceleme çözünürlüğünü azaltmak gereklidir. Ancak bu durum çekim süresinin artmasına ve veri kaybına sebep olabilmektedir. Yüksek Tesla gücü daha hızlı görüntüleme ve yüksek SNR değeri sağlamaktadır. EPI sekansı, 1,5 T'da DTG traktografi için uygun SNR ve yeterli uzaysal çözünürlük sağlayabilmektedir (88, 89).

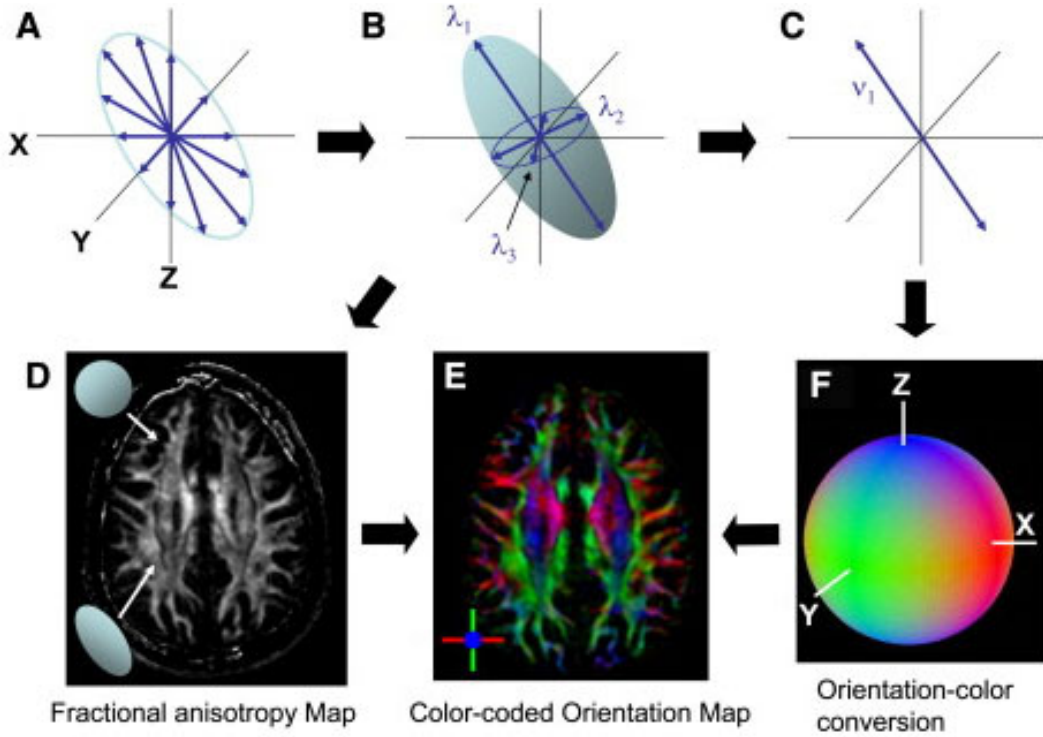
FA değerinin doğru olarak elde edilebilmesi için SNR değerinin en az 10/1 olması gerekmektedir. Tensor değerinin hesaplanabilmesi için ise 6'sı ayrı yönlerde yer alan en az 7 ölçüm yapılmalıdır. Önceden belirlenen b değerlerinde ölçüm yapılmakta olup son ölçüm difüzyonun etkilerinin ortadan kaldırıldığı $b=0$ durumunda gerçekleşmelidir. Yön sayısının artırıldığı durumlarda daha simetrik tensörlerin hesaplanmasına ve gürültünün azalmasına olanak sağlanır.

DTG ve traktografi kalitesini etkileyebilecek diğer faktörler "b" değeri (difüzyon faktörü) ve difüzyon gradientlerinin uygulandığı 3 boyutlu uzaysal konumdaki yön sayısıdır. 1000 sn/mm^2 b değeri klinik DAG uygulamalarında standartlaşmıştır.

2.2.5 Elde edilen dataların değerlendirilmesi

Difüzyon tensor verileri çok sayıda bilgi içermekte olup verileri görüntüleyebilmek amacıyla çok sayıda yöntem önerilmiş ve kullanılmaktadır. Ancak temel olarak kullanılmakta olan yöntem renk kodlu görüntülemedir (color encoded images). Renk kodlu görüntülemesinde primer eigen vektörün x,y,z yönündeki her 3 dikey aks üzerine yansımaları (sağ-sol, antero-posterior ve kranio-kaudal) farklı renk bileşenleri ile kodlanır ve kırmızı-mavi-yeşil renk skalasındaki renklerden biri ile eşleştirilir. FA değeri rengin parlaklığını belirlemektedir. En yaygın kullanılan kodlama şemasında sol-sağ doğrultusu kırmızı renk ile antero-posterior boyut yeşil renk ile ve kranio-kaudal doğrultu mavi renk ile gösterilmektedir. Bu kodlama işlemi ile tek bir serebral hemisferde kortikal bölgelerin anterior ve posterior kısımları arasında uzanım

gösterdiği için geniş assosiasyon yolları genellikle yeşil renk ile, superior kortikal bölgeleri inferior kortikal alanlar ile birleştiren projeksiyon yolları mavi renk ile ve her iki hemisfer arasında sağ sol oryantasyonunu gösteren komissural lifler kırmızı renk ile kodlanmaktadır. Ancak DTG ile liflerin tek bir oryantasyonu boyunca anterograd ve retrograd aksonal yönler ayırt edilemez.



Şekil 3. Difüzyon tensörün renk kodlu görüntüsü

2.2.6 Traktografi

DTG ile elde edilen veriler ışığında dokularda difüzyonun hangi yönde daha fazla olduğu belirlenebilmekte, ölçüm yapılan alandaki beyaz cevher yollarının yönü ile ilgili değerlendirme yapılabilmektedir. Traktografi işlemi difüzyon tensor verilerinin yolların dağılımını gösterecek şekilde 3 boyutlu şekil ile gösterilmesidir. Vokseller arasındaki bağlantılar özel grafi teknikleri kullanılarak beyaz cevher yollarının beyin görüntüleri üzerindeki 3 boyutlu uzanımı traktografi şeklinde gösterilebilmektedir.

Fiber traktografi temel olarak 2 yöntem ile oluşturulmaktadır. Bunlardan en sık kullanılan yöntem çizgi izlem algoritmasıdır. Burada komşu voksellerdeki lokal tensor değişiklikleri izlenir. Komşu piksellerde kıvrımlar yaratır ve gürültü minimuma düşürülür. Bu yöntemde tespit edilen bir başlangıç noktasından başlayan ve difüzyon elipsoidinin uzandığı yönde devam eden çizgisel bir model oluşturulur. Farklı bir voksele geçildiğinde çizginin takip ettiği yeni vokselle için hesaplanmış difüzyon elipsoidinin uzanım yönü takip edilir. Sonuç olarak beyaz cevher yolaklarının seçilen başlangıç noktasından itibaren hangi yönde ilerlediği 3 boyutlu şekilde oluşturabilir. Bu algoritma FACT (fiber assignment by continuous tracking) olarak bilinir ve klinik bulgular ile doğruluğu onaylanmış ilk traktografi algoritmasıdır (90). İşlem esnasında her yeni voksele geçildiğinde rota sonlandırma kriterleri kontrol edilir ve bu kriterlerden en önemlisi FA değeridir. Eğer FA değeri 0,2 'den düşük ise işlem sonlandırır çünkü difüzyon izotropik difüzyona yaklaşmıştır ve ilerleme yönünü belirleyecek vektör çizilemez. Gri cevher FA değerleri ortalama 0,1-0,2 arasında değiştiği için gri cevher düzeyinde de rota sonlandırılır. Bu nedenle tipik FA sınır değeri 0,2'dir. Bir diğer sonlandırma kriteri ise birbirini izleyen iki vektör arasındaki açının 45 dereceyi aşmasıdır. Beyaz cevher yolaklarının kesiştiği, ayrıldığı veya birleştiği noktalarda traktografi işleminin doğru yönde sürdürülebilmesi zorlaşmaktadır. Çünkü farklı yönlerde uzanan yolakları barındıran tek bir vokselde anizotropi planar bir hal almakta ve vektör küçülmektedir.

2.2.7 Region of interest (ROI) analizleri

DTG verilerinin istatistiksel karşılaştırılmasında elle çizilen “ilgili alan” (ROI) yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntem, kesitsel görüntü üzerinde incelenecek alanın araştırmacı tarafından çizilmesine ve diğer inceleme yapılmayacak alanların karşılaştırmanın dışında bırakılması esasına dayanır. Çalışma öncesinde incelenecek alan ile ilgili varsayım oluşturulmalı ve bu bölge üzerinde çalışılmalıdır. Ancak bu yöntemin kısıtlamaları mevcuttur. Kısıtlamalardan en önemlisi incelenecek alan çizimlerinin araştırmacılar arasında değişebileceği; hatta aynı araştırmacının ayrı zamanlarda aynı alanı ayrı biçimde çizebileceğidir. Ayrıca, ardışık kesitler üzerine yapılan ROI çizimleri çok zaman almakta, aynı hasta grubunda çok sayıda alanın karşılaştırılması durumlarında ya da yüksek sayıda hasta içeren olgu gruplarında çizimleri yapmak zorlaşmaktadır. Yalnızca varsayımda belirtilen bölgenin çalışılması da ROI yönteminin kısıtlamalarından biridir, bu yöntemle tüm beyin üzerinde çalışmak olası değildir.

ROI yöntemi difüzyon tensör verilerini değerlendiren herhangi bir iş istasyonunda yapılabilir. ROI yöntemi ile ölçüm yapılacak ilgili bölgenin anizotropi ve ADC değerleri ve diğer DTG parametre değerleri hakkında bilgi elde edilebilmektedir.

2.2.8 İnsan beyninin beyaz cevher anatomisi

DTG, insan beyninin beyaz cevher mikroyapısının gösterilmesinde üstün bir yöntemdir. Konvansiyonel MR görüntülemeye beyaz cevher homojen bir görüntü olarak karşımıza çıkmakta, DTG’ de ise beyaz cevher yolağındaki anizotropinin büyüklüğü ve beyaz cevher yolağı içerisindeki liflerin oryantasyonu esas alınarak beyaz cevher yolları ayırt edilebilmektedir.

Serebral hemisferin beyaz cevher yolları 3 başlık altında sınıflandırılabilir:

1-Asosiasyon: Aynı hemisfer içerisinde iki kortikal bölge arasında bağlantı sağlar. (singulum, superior ve inferior oksipitofrontal fasikulus, superior (arkuat) ve inferior longitudinal (okspitotemporal fasikulus)

2-Projeksiyon: Kortikal alanları derin nukleuslar ile talamus, serebellum ve beyin sapı gibi subkortikal alanlar ile sağlar. Efferent (kortikofugal) ve afferent (kortikopedal) projeksiyon lifleri mevcuttur. (Kortikospinal, korikobulbar, kortikopontin, genikulokalkarin (optik) traktlar ve akustik radyasyon)

3-Komissural: Her iki hemisferin benzer kortikal yapıları arasında bağlantı sağlar. (korpus kallozum, tektal komissur, anterior komissur)

Assosiasyon lifleri

Singulum (CG): Korpus kallozum rostrum bölümü anteroinferior kısmından başlayıp singulat girus ve tüm korpus kallozum boyunca uzanım göstererek parahipokampal bölge ve inkusta sonlanım gösterir. Frontal, temporal ve parietal lob bağlantısını sağlar.

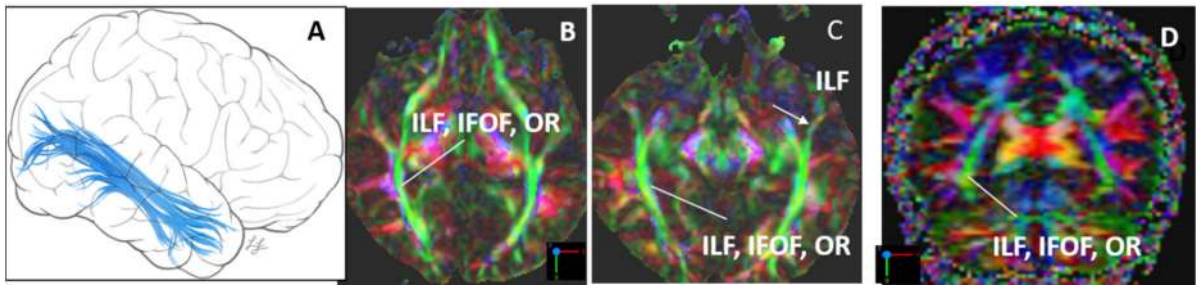
Superior oksipitofrontal fasikulus (SFOF-subkallozal fasikulus): Singulumun hemen altında yer alarak oksipital lob ile frontal lob arası bağlantıyı sağlar.

Inferior oksipitofrontal fasikulus (IFOF): Kaudat nukleus üzerinden, korpus kallozum ventralinde ve korona radiata medialinde seyir göstermektedir.

Unsinat fasikulus (UF): Orbital ve inferior frontal girusu anterior temporal loba bağlar.

Superior longitudinal fasikulus (SLF-arkuat): En büyük assosiasyon lifidir. Frontal lob korteksini, parietal, temporal ve oksipital lob korteksine bağlar.

Inferior longitudinal fasikulus (ILF-oksipitotemporal): Temporal ve oksipital lob korteksleri arasında bağlantı sağlar.



Şekil 4. ILF çizimde (A), axial (B, C) ve koronal (D) DTG’de gösterilmektedir.

Projeksiyon lifleri

Kortikobulbar, kortikospinal ve kortikopontin traktlar: Kortikospinal ve kortikobulbar traktlar motor korteksin beyin sapı ve spinal kord ile bağlantısını sağlayan majör efferent projeksiyon lifleridir. Kortikospinal lifler korona radiatadan başlar, internal kapsül posterior bacağından geçerek serebral pedinküle ve spinal korda ilerler.

Korona radiata: Superiorda sentrum ovale ve inferiorda internal kapsül ile devam eden projeksiyon lifidir.

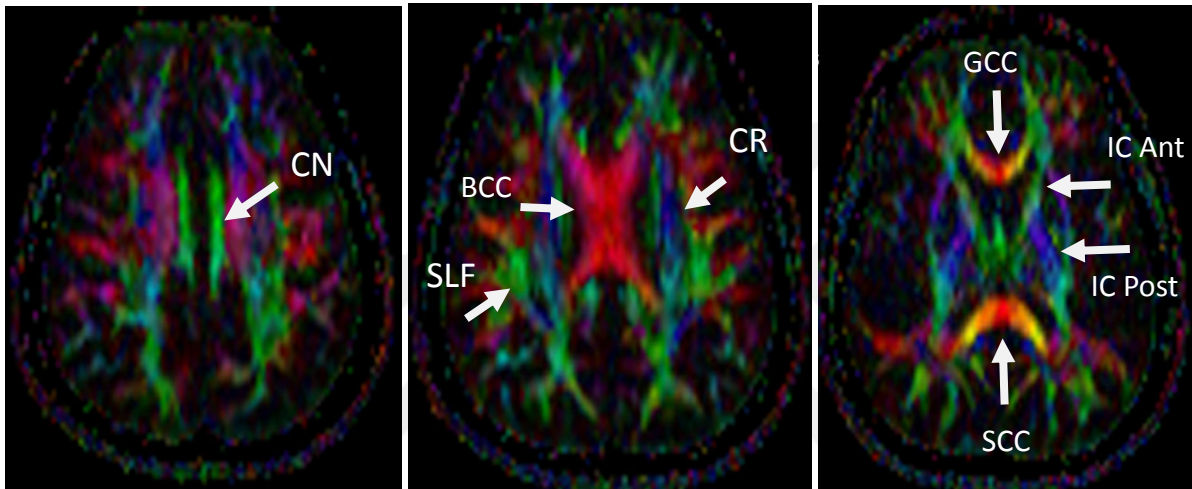
İnternal kapsül: Anterior bacağı lentiform nukleus ve kaudat nukleus baş kesimi arasında, posterior bacağı ise lentiform nukleus ve talamus arasında yer alır. Talamokortikal ve frontopontin fibriller anterior bacağından, kortikospinal, kortikobulbar ve kortikopontin fibriller posterior bacağından geçiş gösterir.

Genikulokalkarin trakt (optik radyasyon): Lateral genikulat nukleusu oksipital bölgede görme merkezine bağlar. İnterior lifleri kalkarin kortekste sonlanır.

Komissural lifler

Korpus kallozum: Her iki hemisferdeki eş kortikal alanları bağlayarak her iki hemisfer arasındaki iletişimi sağlayan en büyük beyaz cevher lif ağıdır.

Anterior komissur: Anterior lifleri olfaktor bulbus ve olfaktor nukleus arasında, posterior lifleri orta ve inferior temporal girus arasında bağlantı sağlamaktadır.



Şekil 5. Asosiasyon (yeşil), projeksiyon (mavi) ve komissural (kırmızı) yolakların traktografi ile gösterilmesi. *CN* (*singulum*), *SLF* (*superior longitudinal fasikulus*), *CR* (*korona radiata*), *BCC* (*body korpus kallozum*), *GCC* (*genu korpus kallozum*), *SCC* (*splenium korpus kallozum*), *IC Ant* (*internal kapsül anterior bacağı*), *IC Post* (*internal kapsül posterior bacağı*)

2.3 Nörokognitif Fonksiyon Testleri

Brief Repeatable Battery (BRB)

Brief Repeatable Battery testi dünya genelinde Multipl Skleroz ile ilişkili kognitif bozukluk için en sık kullanılan batarya olup PASAT, Selective Reminding Test, Spatial Recall Test, Sembol Sayı Modaliteleri Testi ve Kelime akıcılığı testinden oluşmaktadır (91, 92).

2.3.1 PASAT Testi

PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) testinde 3 saniye aralar ile ardışık olarak söylenen son iki sayının hızlı bir şekilde toplanması istenmektedir. Olgu ilk 2 rakamı topladıktan sonra söylenen her rakamı bir önceki toplam değere eklemelidir. Toplamda 61 rakam bulunmaktadır. Dikkati sürdürme ve bilgi işleme hızını değerlendirir (93). Skorlama doğru hesaplanan toplama değerlerinin sayısı ile orantılı olup maksimum değeri 60' tır.

2.3.2 Seçici Hatırlama Testi (Selective Reminding Test (SRT))

Selective Reminding Test (SRT) Buschke tarafından geliştirilmiş bir sözel bellek testidir. Testin özelliği birçok klasik sözel bellek testinin aksine kelime listesinin öğrenme fazında listenin tamamının değil sadece öğrenilmemiş olan kelimelerin hatırlatılmasıdır. SRT ile kelime öğrenme ve gecikmiş geri çağırma fonksiyonları ölçülmeye çalışılmaktadır. Toplam öğrenme ve gecikmeli hatırlama olmak üzere iki fazdan oluşur. SRT'nin birkaç formu olup çalışmamızda günümüzde dünya genelinde en yaygın kullanılan form olan 6 öğrenme denemesinin ve gecikmiş hatırlamanın uygulandığı kısa formu uygulanmıştır. Bu formda hastaya 12 kelimelik liste verilmekte ve her bir öğrenme denemesinde hastadan aklında kalan kelimeleri söylemesi istenmektedir. Her deneme öncesi olgulara bir önceki denemede unutulmuş olan kelimeler hatırlatılıp tekrar tüm kelimelerin söylenmesi istenir. Gecikmiş geri hatırlama fazında ise 20-25 dakika sonra hastadan kelime listesini tekrar söylemesi istenir (94). Verilen skordama ile her tekrarlayan denemede olgunun kendi hatırlayabildiği kelime sayısı toplam hatırlama skorunu, 20-25 dk sonrasında kelime listesinde hatırlanabilen kelime sayısı gecikmeli hatırlamayı, 6 deneme sonrası hatırlanabilen toplam kelime sayısı ise toplam hatırlama kapasitesini değerlendirmektedir. SRT'de toplam hatırlama skorunun maksimum değeri 72, gecikmeli hatırlama skorunun maksimum değeri ise 12 olarak kabul edilmektedir.

2.3.3 Uzamsal Geri Çağırma Testi (Spatial Recall Test (SPART))

Spatial Recall Test (SPART) diğer adı ile 10/36 testinde 6x6 kareden oluşan bir dama tahtası dizaynı içine randomize yerleştirilen 10 adet yuvarlak belirtecin, dizayn içindeki yerlerinin öğrenilmesi ve gecikmiş olarak hatırlanması istenir. Bu test ile görsel öğrenme ve geri çağırma fonksiyonları değerlendirilir. Toplam geri çağırma ve gecikmeli geri çağırma olmak üzere iki fazdan oluşur. Olgulara 10 saniye süre içerisinde yuvarlak belirteçlerinin yerlerini öğrenmesi ve yerleri hatırlayarak ellerinde bulunan benzer dizayna sahip tabloda yuvarlak belirteçleri aynı lokalizasyonlara yerleştirmeleri istenir. 3 öğrenme denemesinden oluşan toplam öğrenme ve 20-25. dakikada gecikmeli geri hatırlama fazlarından oluşmaktadır (95). Skorlama 3 deneme fazında ve gecikmeli hatırlama fazında doğru işaretlenebilen belirteçlerin sayısı ile orantılıdır. Maksimum uzamsal geri çağırma skoru 30, maksimum gecikmeli uzamsal geri çağırma skoru ise 10 olarak kabul edilmektedir.

2.3.4 Sembol Sayı Modaliteleri Testi (Symbol Digit Modalities Test (SDMT))

Sembol-Sayı Modaliteleri (Symbol Digit Modalities Test-SDMT) testinde hastaya 1-9'a kadar numaralandırılmış sembollerden oluşan bir anahtar ve bu sembollerle ilişkilendirilmiş numaralar verilir. Olgulara sonrasında sadece sembollerden oluşan anahtarlar gösterilerek hızlı bir şekilde semboller ile ilişkilendirilmiş numaraları hatırlayıp eşleştirmeleri istenir. Kavrama süreci, dikkat ve konsantrasyon fonksiyonları ölçülür. 90 saniyede yapılan maksimum doğru eşleştirme skoru verir. Maksimum puan 60'dır (96).

2.3.5 Kelime Akıcılığı Testi

Kelime akıcılığı testinde (Word List Generation-WLG) 1 dk içerisinde belirtilen harf ile başlangıç gösteren olabildiğince çok kelime söylenmesi istenir. Olgularda spontan kelime üretebilme ve kelime akıcılığı (verbal fluency) ölçülür. İki alternatif formdan A formunda meyve ve sebze, B formunda ise söylenilen harf ile başlangıç gösteren hayvan isimlerinin sayılması istenir (96).

3.MATERYAL VE METOD

3.1 Hasta Seçimi

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ve Nöroloji polikliniğinde Behçet hastalığı tanısı ile takip edilen 22-64 yaş arası (ortalama yaş; $39,5 \pm 9,8$, 19 E, 16 K) 35 olgu çalışma kapsamına alındı. Olgular Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) Tanı Kriterlerini karşılamaktaydı. Kontrol grubu ise nörolojik muayenesi normal, klinik ve laboratuvar olarak herhangi bir patolojinin saptanmadığı ve kronik hastalık öyküsü bulunmayan benzer yaş aralığında 21 sağlıklı bireyden oluşturuldu (26-54 yaş aralığı, ortalama yaş $41, 2 \pm 7, 7$). Çalışmamız için Etik kurul onayı alındı (Etik Kurul Karar No: 21/6) ve hastalar süreç hakkında bilgilendirilerek onam formları imzalatıldı.

Olguların nörolojik muayenesi Uzman Nöroloji Hekimi tarafından yapılarak nörolojik semptomları sorgulandı ve nörolojik muayene bulgusu mevcut ise kaydedildi. Ayrıca olguların tanı alışı süreleri, şu anda aktif semptomları olup olmadığı, ek hastalıkların varlığı ve tedavi süreçleri değerlendirildi. Olgular kontrol grubu, nörolojik semptomu bulunmayan olgular, nörolojik semptomu bulunan olgular ve Nörobeçet tanılı olgular olarak değerlendirildi.

3.2 MRG ve DTG

MRG ünitesinde tüm olgulara beyin MRG ve DTG çekimleri yapıldı. Sonrasında olgulara uzman nöropsikolog tarafından nörokognitif fonksiyon testleri, depresyon ve anksiyete ölçekleri uygulandı. Görüntüleme 1.5 Tesla (Siemens, Avanto, Erlangen, Germany) MRG cihazı ile elde edildi. Görüntüleme supin pozisyonda 8 kanallı kafa sargıları ile yapıldı. Olgulara herhangi bir ön hazırlık yapılmadı. MRG ve DTG çekimleri öncesi olgulara MRG hakkında bilgi verildi. İncelemeler kontrast madde verilerek yapıldı. Aksiyel planda 3D T1 ağırlıklı turbo spin eko (TR:8,60 ms, TE:4,76 ms), üç plan T2 ağırlıklı turbo spin eko (TR:4280, TE:91 ms), aksiyel planda fast fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) (TR:8000, TE:118 ve kontrast verilmesi sonrası (gadolinium diethylenetriamine penta-acetic acid, 0.1 mmol/kg, intravenöz) yağ baskılı aksiyel ve koronal T1 ağırlıklı görüntüler (TR = 715 ms, TE = 7.5 ms) ve aksiyel planda fast fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) (TR:8000, TE:118) görüntüler elde olundu. Difüzyon tensor görüntüleme single-shot, spin-echo, echo-planar (EPI) sekansı (TR: 2700 ms, TE: 89 ms; matrix: 128×128 ; FOW: 230 mm ve kesit kalınlığı: 5 mm) kullanılarak yapıldı. Difüzyon duyarlı gradient kodlama, difüzyon ağırlıklı faktör b değeri $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ ile 64 yönde uygulandı. Elde edilen görüntüler iş istasyonunda

(Leonardo Workstation, Numarıs/4 yazılım, Version Syngo MR B17) işlenerek FA (fraksiyonel anizotropi), ADC (apparent diffusion coefficient), MD (mean difuzivite) ve RD (radial difuzivite) değerleri elde edildi.

Behçet hastalığı tanısı bulunan olgular ve kontrol grubunda beyin 19 farklı lokalizasyondan; singulum, superior longitudinal fasikulus (SLF), korpus kallozum genu ve splenium, internal kapsül anterior ve posterior bacağı, kaudat nukleus, putamen, globus pallidus, talamus, inferior longitudinal fasikulus (ILF), frontal beyaz cevher, parietookspital beyaz cevher, korona radiata, serebral pedikül, midbrain anterior düzeyinde kortikospinal traktus ve posterior kesiminde santral tegmental traktus, serebellar beyaz cevher ve orta serebellar pedikül FA, ADC, E1, E2 ve E3 değerleri ROI yöntemi ile ölçüldü. E1, E2 ve E3 değerlerinin ortalaması alınarak MD, E2 ve E3 değerlerinin ortalaması alınarak RD değerleri hesaplandı. ROI'ler T1 ağırlıklı sekans anatomik referans olarak kullanılarak ve singulum düzeyinde 3-4 pixel, SLF düzeyinde 5-6 pixel, korpus kallozum genu ve splenium düzeyinde 15 pixel, kaudat nukleus, ILF ve internal kapsül posterior bacağı düzeyinde 5 pixel, putamen, globus pallidus, korona radiata ve orta serebellar pedikül düzeyinde 7-10 pixel, internal kapsül anterior bacağı düzeyinde 3 pixel, kortikospinal traktus düzeyinde 5-7 pixel, serebral pedikül ve santral tegmental traktus düzeyinde 3-5 pixel, talamus düzeyinde 30 pixel, frontal ve parietookspital beyaz cevher düzeyinde 25-30 pixel, serebellar beyaz cevher düzeyinde 15-20 pixel değerlerinde olacak şekilde yerleştirildi. Tüm olgular sağ dominant kabul edilip ölçümler sol taraftan yapıldı. Ölçümler bu konuda deneyimli radyolog tarafından yapıldı.

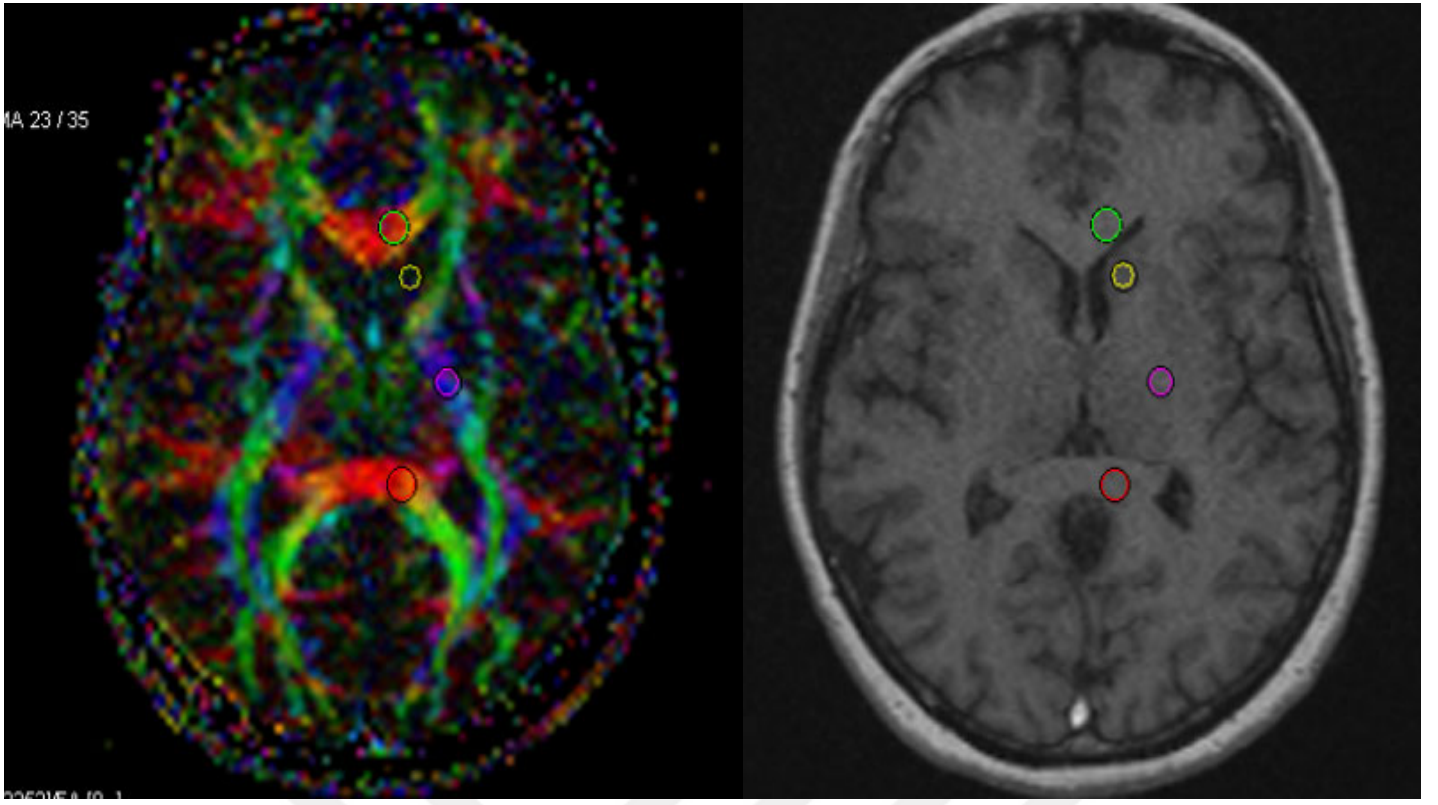
3.3 Nörokognitif Testler

Nörokognitif fonksiyonları değerlendirmek amacıyla seçici hatırlama testi (selective reminding test (SRT)), uzamsal geri çağırma testi (spatial recall test (SPART)), sembol sayı modaliteleri testi, PASAT testi ve sözel akıcılık testleri uygulandı. Ayrıca olgulara Beck depresyon ve Beck anksiyete anketleri verilerek olguların anksiyete ve depresyon skorlamaları yapıldı.

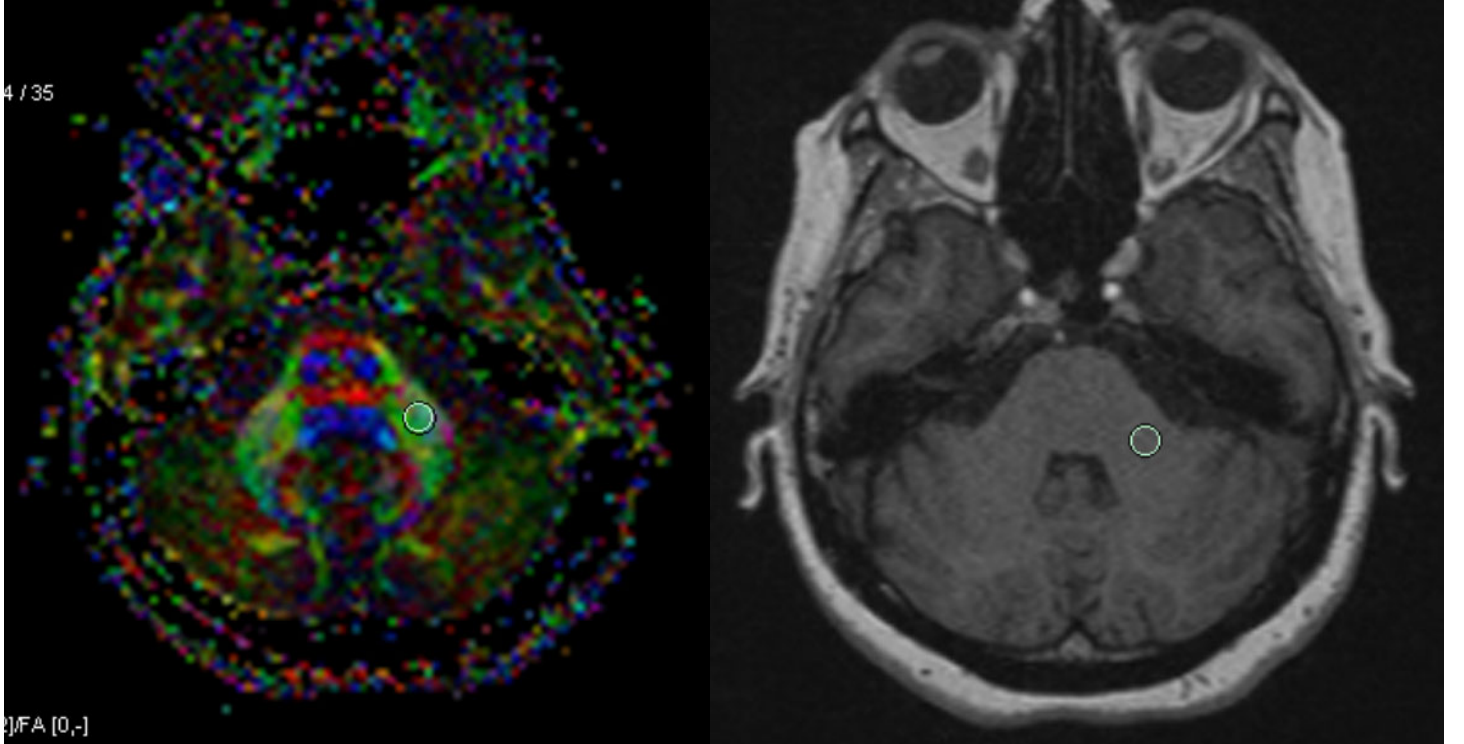
3.4 İstatistiksel Analiz

Verileri düzenlemek için Microsoft Office Excel 2007 programı kullanıldı. Karşılaştırma SPSS 22,0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı ile yapıldı. Değişkenler arasındaki uyum araştırıldı. One-sample Kolmogorov-Smirnov testi ile değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı bakıldı ve her bir grubun ölçümlerinin normal dağılım gösterdiği saptandı.

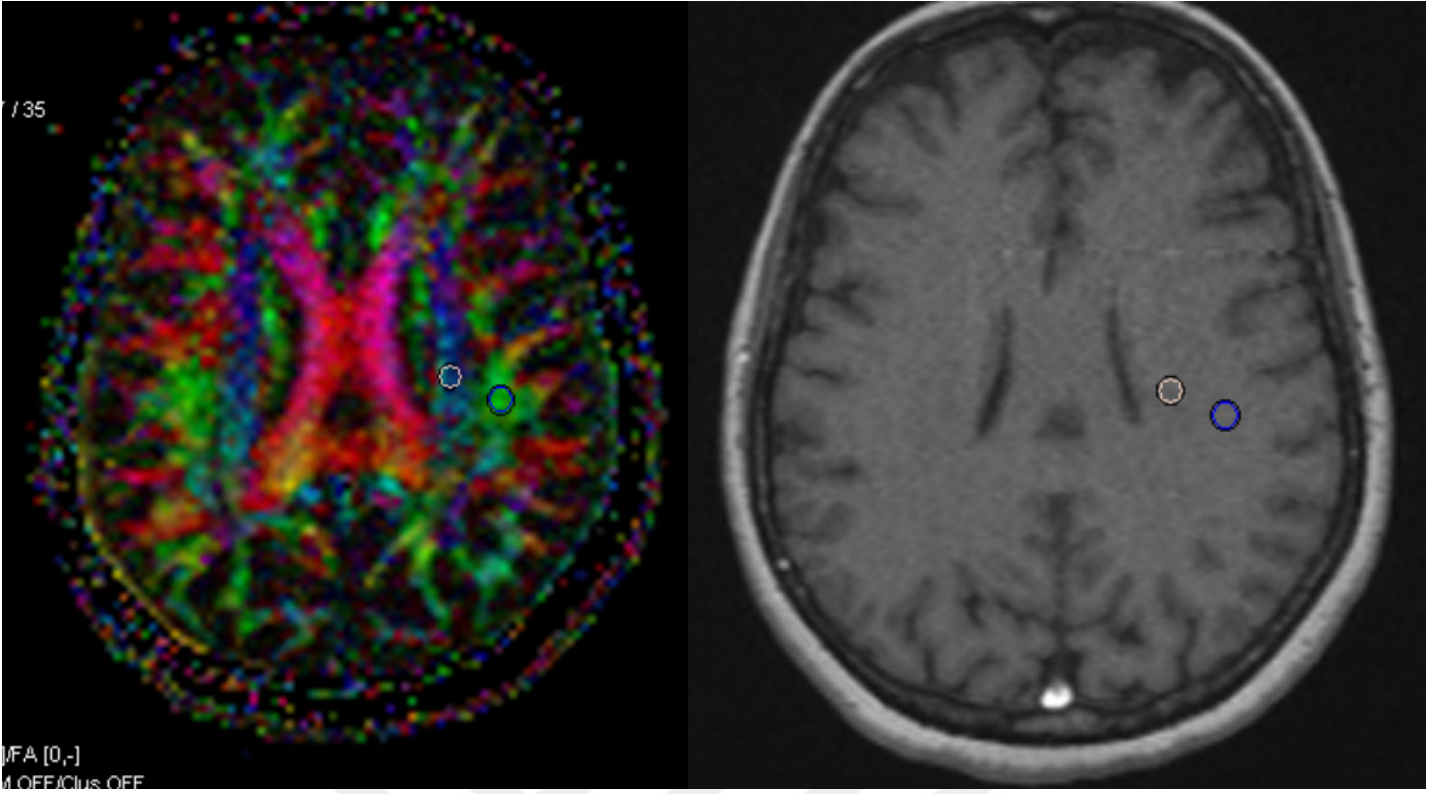
İstatistiksel analizde normal dağılıma uygun olan Behçet tanılı olgular ve sağlıklı kontrol grubu olarak iki bağımsız grubun FA, ADC, MD ve RD ölçümleri gibi değişkenleri parametrik bir test olan independent sample t testi ile kıyaslandı. Nörolojik tutulum ve semptom varlığına göre altgruplara ayrılan Behçet tanılı olguların değerlendirilmesinde ise iki ya da ikiden daha fazla bağımsız grubun ortalamalarını karşılaştırmak amacıyla kullanılan One Way ANOVA (tek yönlü varyans analizi) ve sonrasında varyansların homojen olması sebebiyle post-hoc Tukey HSD testi tercih edildi. Spearman korelasyon analizi ile nörolojik bulguların şiddeti ve DTG parametreleri arasındaki ilişki belirlendi. Behçet tanılı olgular ve kontrol grubunun depresyon ve anksiyete değerleri independent sample t testi ile üçlü ve dördü grupların depresyon ve anksiyete değerleri One Way ANOVA ve post-hoc Tukey HSD testi ile karşılaştırıldı. Nörokognitif test sonuçları ile ikili gruplar arasındaki ilişki independent sample t testi ile üçlü ve dördü grupların nörokognitif test değerleri One Way ANOVA ve post-hoc Tukey HSD testi ile değerlendirildi. Hastalık süresi ile DTG parametreleri arasındaki ilişkinin gösterilmesi için Spearman korelasyon katsayısı hesaplandı. Tüm testlerde anlamlılık seviyesi $\leq 0,05$ olarak kabul edildi.



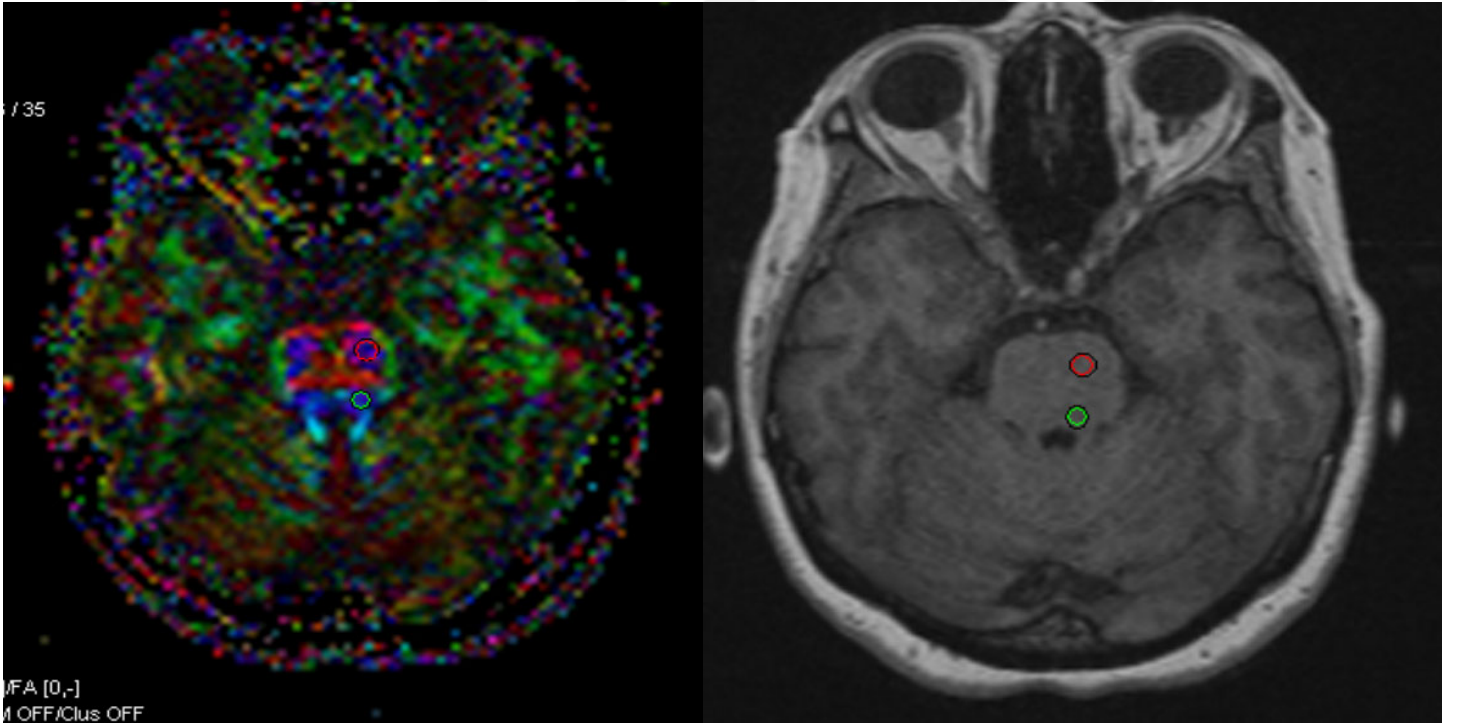
Resim 1. Renk kodlu FA haritası ve T1A serilerde GCC (genu korpus kallozum) - (yeşil ROI), SCC (splenium korpus kallozum) - (kırmızı ROI) , internal kapsül posterior bacağı - (mor ROI) ve kaudat nukleus - (sarı ROI) ROI analizi



Resim 2. Renk kodlu FA haritası ve T1A serilerde OCP (orta serebellar pedikül) ROI analizi



Resim 3. Renk kodlu FA haritası ve T1A serilerde CR (korona radiata) - (sarı ROI), SLF (superior longitudinal fasikulus) - (mavi ROI) ROI analizi



Resim 4. Renk kodlu FA haritası ve T1A serilerde CST (kortikospinal traktus) - (kırmızı ROI), STT (santral tegmental traktus) - (yeşil ROI) ROI analizi

4.BULGULAR

4.1 Demografik veriler

Çalışmamıza 35 Behçet tanılı olgu (ortalama yaş; $39,5 \pm 9,8$, 19 E, 16 K) ve 21 sağlıklı kontrol (26-54 yaş aralığı, ortalama yaş $41,2 \pm 7,7$) dâhil edildi. Behçet olgularının ortalama hastalık süreleri $7,4 \pm 7,08$ olarak hesaplandı. 20 olguda (%57) çalışma esnasında aktif semptom bulunmakta olup en sık bildirilen aktif semptom oral afttı. 12 olguda herhangi bir nörolojik semptom bulunmaz iken 23 olguda uzman nöroloji hekimi tarafından yapılan sorgulamada baş ağrısı, baş dönmesi gibi nörolojik semptomlar mevcuttu. Olgularda en sık saptanan nörolojik semptom baş ağrısı olup 19 olguda bulunmaktadır. 6 olgu nörobehçet tanısı ile takip edilmekte olup 3 olguda geçirilmiş SVT öyküsü, 1 olguda aktif yaygın parankimal tutulum, 2 olguda ise parankimal tutulumuna ait sekel lezyonlar mevcut idi. Yapılan nörolojik muayenede sadece 4 nörobehçet tanısı ile takipli olguda major nörolojik muayene bulguları mevcut (dilde deviasyon, tandem walk beceriksiz, Romberg pozitifliği, ekstremitelerde kas gücünde azalma, ataksi, dizartri) iken diğer olguların nörolojik muayenesi normal saptanmıştır. Behçet olguları; nörolojik semptomu bulunanlar, bulunmayanlar ve Nörobehçet tanılı olgular olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır. Nörolojik semptomu bulunan olguların ortalama yaşı ($37,7 \pm 8,7$) nörolojik semptomu bulunmayan olgular ile karşılaştırıldığında anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,013$). Ayrıca Nörobehçet tanısı ile takipli olguların ortalama yaşı ($32,8 \pm 4,3$) nörolojik semptomu bulunmayan olgular ile karşılaştırıldığında anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,023$).

4.2 Behçet tanılı olgular ile Nörokognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkinin araştırılması

Behçet tanılı olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında uzamsal geri çağırma testi toplam öğrenme değerleri anlamlı olarak düşüktü ($p=0,001$).

Nörobehçet tanılı olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında seçici hatırlama testi toplam öğrenme değerleri sınırda anlamlı düşük ve uzamsal geri çağırma testi toplam öğrenme değerleri sınırda anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0,057$, $p=0,056$).

Nörolojik semptom tariflemeyen Behçet tanılı olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında uzamsal geri çağırma testi toplam öğrenme skorları anlamlı düşüktü ($p=0,033$).

Nörolojik semptom tarifleyen Behçet olguları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında uzamsal geri çağırma testi toplam öğrenme skorları ve PASAT skorları anlamlı düşüktü (sırasıyla $p=0,035$, $p=0,034$).

Nörolojik semptomu bulunan Behçet olguları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında Beck depresyon ve Beck anksiyete skorlamasında anlamlı artış saptandı (sırasıyla $p=0,017$, $p=0,000$).

Nörolojik semptomu bulunan Behçet olguları ile nörolojik semptom tariflemeyen Behçet olguları karşılaştırıldığında Beck anksiyete skorlamasında anlamlı artış saptandı ($p=0,003$).

Behçet olgularında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PASAT testi ve sembol sayı modaliteleri test sonuçlarından elde edilen değerler kontrol grubuna göre düşük saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu skorlamalarda elde edilen en düşük sonuçlar sözel akılcılık testi hariç Nörobeçet tanılı olgularda tespit edilmiştir.

4.3 DTG verileri

Tüm olgularda beyin 19 farklı lokalizasyonundan FA, ADC, MD ve RD ölçümleri yapılarak Behçet tanılı olgular ile kontrol grubu arasında farklılık olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca alt gruplar ve kontrol grubu arasında da farklılıklar araştırıldı.

4.3.1 Behçet hastalığı bulunan tüm olgular ve sağlıklı kontrol grubunda beyin 19 farklı lokalizasyonundan elde edilen FA, ADC, MD ve RD değerlerinin karşılaştırılması;

Singulum ve korpus kallozum splenium düzeylerinde FA değerlerinde Behçet tanılı olgular ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. Behçet tanılı olgulardan elde edilen FA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla $p=0,015$, $p=0,003$).

Korona radiata düzeyinde ADC değeri Behçet tanılı olgularda kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p=0,023$).

Superior longitudinal fasciculus ve korpus kallozum splenium RD değeri Behçet tanılı olgularda kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti (sırasıyla $p=0,028$, $p=0,006$).

Korona radiata MD değeri Behçet tanılı olgularda kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p=0,014$).

4.3.2 Nörolojik semptomu bulunan Behçet olguları, nörolojik semptomu bulunmayan olgular ve kontrol grubunda beyin 19 farklı lokalizasyonundan elde edilen FA, ADC, MD ve RD değerlerinin karşılaştırılması;

Singulum FA değeri nörolojik semptomu bulunan olgularda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü ($p=0,043$).

Globus pallidus MD, ADC, RD değerleri nörolojik semptomu bulunan olgularda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti (sirasıyla $p=0,028$, $p=0,027$, $p=0,025$).

Serebellar beyaz cevher RD değeri nörolojik semptomu bulunan olgularda tariflemeyen olgular ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti ($p=0,029$).

4.3.3 Nörolojik semptomu bulunan Behçet olguları, Nörolojik semptomu bulunmayan olgular, Nörobehçet tanısı ile takipli olgular ve kontrol grubunda beynin 19 farklı lokalizasyonundan elde edilen FA, ADC, MD ve RD değerlerinin karşılaştırılması;

Korpus kallozum genu RD değeri nörobehçet tanılı olgularda nörolojik semptomu bulunan Behçet olguları ile karşılaştırıldığında anlamlı düşüktü ($p=0,022$).

Korpus kallozum splenium FA değeri nörolojik semptomu bulunan Behçet olgularında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düşüktü ($p=0,002$).

Korpus kallozum splenium RD değeri nörolojik semptomu bulunmayan Behçet olgularında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti ($p=0,005$).

4.3.4 Hastalık süresi ile beynin 19 farklı lokalizasyonundan elde edilen FA, ADC, MD ve RD değerleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde;

Singulum FA değeri ile hastalık süresi arasında negatif korelasyon saptandı ($p=0,029$, $r=0,368$).

Korpus kallozum genu FA değeri ile hastalık süresi arasında negatif korelasyon mevcuttu ($p=0,048$, $r=0,337$).

Korpus kallozum genu MD ve RD değerleri ile hastalık süresi arasında pozitif korelasyon saptandı (sirasıyla $p=0,029$ $r=0,369$, $p=0,023$, $r=0,382$).

İnternal kapsul posterior bacağı FA değeri ile ile hastalık süresi arasında negatif korelasyon mevcuttu ($p=0,001$, $r=0,527$).

İnternal kapsul posterior bacağı RD değeri ile ile hastalık süresi arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0,003$, $r=0,490$).

4.4 Tüm Behçet tanılı olgularda DTG bulguları ile nörokognitif test sonuçları arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde;

4.4.1 Tüm Behçet olgularının ADC, FA, MD, RD değerleri ile nörokognitif test sonuçları arasındaki korelasyon bulgularımız;

Parietooksipital ADC ve MD değerleri ile seçici hatırlama testi toplam öğrenme skoru arasında negatif korelasyon mevcuttu (sırasıyla $p=0,039$, $r=0,351$, $p=0,037$, $r=0,353$).

Korpus kallozum genu ADC değerleri ile uzamsal geri çağırma testi toplanma öğrenme skoru arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($p=0,023$, $r=0,383$).

4.4.2 Nörolojik semptomu bulunan Behçet olgularının 19 farklı lokalizasyondan elde edilen ADC, FA, MD, RD değerlerinin nörokognitif test sonuçları ile korelasyonunu gösteren bulgularımız;

İnternal kapsul posterior bacağı MD değerleri ile seçici hatırlama testi toplam öğrenme skoru arasında negative korelasyon saptandı ($p=0,028$, $r=0,458$).

Orta serebellar pedikül FA değerleri ile uzamsal geri çağırma testi toplanma öğrenme skoru arasında negatif korelasyon saptandı ($p=0,043$, $r=0,426$).

4.4.3 Nörobeçet olgularının 19 farklı lokalizasyondan elde edilen ADC, FA, MD, RD değerlerinin nörokognitif test sonuçları ile korelasyonunu gösteren bulgularımız;

Inferior longitudinal fasikülüs RD değerleri ile uzamsal geri çağırma testi toplanma öğrenme skoru arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($p=0,050$, $r=0,812$).

Orta serebellar pedikül ADC ve MD değerleri ile seçici hatırlama testi toplam öğrenme skoru arasında negative korelasyon mevcuttu (sırasıyla $p=0,050$, $r=0,812$, $p=0,050$, $r=0,812$).

Serebellar beyaz cevher FA değerleri ile uzamsal geri çağırma testi toplanma öğrenme skoru arasında negatif korelasyon mevcuttu ($p=0,049$, $r=0,812$).

Lokalizasyonlar	Behçet tanılı olgular (n:35)				Kontrol (n:21)			
	ADC	FA	MD	RD	ADC	FA	MD	RD
Singulum	759±69	529±109	759±69	512±101	786±58	604±104	786±58	474±91
SLF	732±60	521±65	744±34	519±44	727±51	550±56	727±51	488±57
Genu CC	832±72	785±54	847±57	345±81	835±42	788±42	835±43	336±54
Splenium CC	794±77	802±63	794±77	305±91	769±41	851±46	769±41	240±61
Kaudate nukleus	754±78	188±60	755±78	682±63	750±75	174±35	750±75	686±79
Putamen	754±48	191±81	755±48	680±49	734±39	179±45	734±40	666±38
Globus Pallidus	806±91	310±111	806±91	673±108	766±43	310±78	766±43	642±66
IC AL	739±141	604±99	751±114	462±136	736±69	632±79	736±69	432±85
IC PL	720±83	715±60	726±74	357±75	713±38	713±42	713±38	357±42
ILF	799±73	522±78	810±59	547±72	823±53	501±80	823±53	573±79
CST	727±109	540±86	727±109	496±120	729±58	546±54	729±58	490±58
Serebral Pedikül	765±82	736±72	765±82	358±94	740±75	748±71	739±76	329±88
Talamus	745±33	375±53	745±33	586±44	755±23	378±71	755±23	590±43
FBC	795±54	333±52	794±54	656±64	772±33	354±33	772±33	624±32
POBC	804±62	370±55	804±60	638±69	789±31	386±44	789±31	618±39
Corona Radiata	749±57	503±83	753±58	539±75	716±39	515±71	716±39	507±57
STT	752±64	601±83	751±64	459±81	736±52	636±67	736±52	423±61
OCP	730±59	687±83	730±59	364±84	379±84	720±51	700±81	720±52
CBC	727±54	366±95	735±45	584±75	730±49	379±65	730±49	579±62

Tablo 4: Behçet tanılı olgular ve sağlıklı kontrol grubunda beynin 19 farklı lokalizasyonundan elde edilen FA, ADC, MD ve RD ölçümlerinin ortalama değerleri

(SLF: superior longitudinal fasikulus, CC: korpus kallozum, IC: internal kapsül, AL-PL: anterior-posterior limb, ILF: inferior longitudinal fasikulus, CST: kortikospinal traktus, FBC: frontal beyaz cevher, POBC: parietookipital beyaz cevher, STT: santral tegmental traktus, OCP: orta serebellar pedikül, CBC: serebellar beyaz cevher)

Lokalizasyonlar	Nörolojik semptom (-) olgular (n:12)				Nörolojik semptom (+) olgular (n:23)				Kontrol (n:21)			
	ADC	FA	MD	RD	ADC	FA	MD	RD	ADC	FA	MD	RD
CG	748±80	542±12	474±79	497±11	765±65	523±10	765±65	520±93	786±58	604±10	786±58	474±91
SLF	723±96	525±78	751±35	513±48	737±32	519±58	740±34	522±86	727±51	550±56	727±51	488±57
GCC	812±10	759±68	856±70	382±10	843±51	799±39	843±51	326±59	835±42	788±42	835±43	336±54
SCC	811±10	774±69	811±10	342±11	785±63	817±55	785±63	285±75	769±41	851±46	769±41	240±61
KN	746±53	189±30	749±53	680±54	758±90	188±71	758±90	683±68	750±75	174±35	750±75	686±79
Putamen	757±38	169±47	757±38	692±39	753±54	202±93	753±53	673±53	734±39	179±45	734±40	666±38
GP	769±46	348±16	769±46	616±11	826±10	290±70	826±10	702±96	766±43	310±78	766±43	642±66
IC AL	691±15	622±90	725±71	431±90	764±13	595±10	764±13	478±15	736±69	632±79	736±69	432±85
IC PL	740±69	696±30	740±69	379±43	709±89	725±70	718±77	346±86	713±38	713±42	713±38	357±42
ILF	795±95	523±70	826±55	559±69	802±61	522±83	802±61	542±74	823±53	501±80	823±53	573±79
CST	731±64	548±80	731±64	488±69	725±12	536±91	725±12	500±14	729±58	546±54	729±58	490±58
SP	748±67	739±69	748±67	347±84	773±89	735±74	773±89	364±10	740±75	748±71	739±76	329±88
Talamus	742±31	378±50	742±31	582±44	746±34	374±55	746±35	587±45	755±23	378±71	755±23	590±43
FBC	793±43	317±57	794±43	659±57	795±60	341±49	795±60	654±69	772±33	354±33	772±33	624±32
POBC	816±47	370±66	814±40	644±55	798±69	370±50	798±68	634±76	789±31	386±44	789±31	618±39
CR	751±38	475±64	751±37	550±49	748±65	517±90	753±67	533±86	716±39	515±71	716±39	507±57
STT	726±72	600±10	724±72	444±10	765±55	602±73	765±55	467±71	736±52	636±67	736±52	423±61
OCP	730±55	657±10	730±54	401±98	730±62	702±68	730±62	368±75	720±51	700±81	720±52	364±84
CBC	714±46	411±13	714±46	542±91	733±58	342±59	745±43	605±55	730±49	379±65	730±49	579±62

Tablo 5: Nörolojik semptomu bulunan, bulunmayan olgular ve sağlıklı kontrol grubunda beyin 19 farklı lokalizasyonundan elde edilen FA, ADC, MD ve RD ölçümlerinin ortalama değerleri (CG: *singulum*, SLF: *superior longitudinal fasikulus*, GCC: *genu korpus kallozum*, SCC: *splenium korpus kallozum*, KN: *kaudat nukleus*, IC: *internal kapsül*, AL, *anterior limb*, PL: *posterior limb*, ILF: *inferior longitudinal fasikulus*, CST: *kortikospinal traktus*, SP: *serebral pedikül*, CR: *korona radiata*, FBC: *frontal beyaz cevher*, POBC: *parietookspital beyaz cevher*, STT: *santral tegmental traktus*, OCP: *orta serebellar pedikül*, CBC: *serebellar beyaz cevher*)

Lokalizasyonlar	Nörolojik semptom (-) olgular (n:12)				Nörolojik semptom (+) olgular (n:17)				Nörobeçet tanılı olgular (n:6)				Kontrol (n:21)			
	ADC	FA	MD	RD	ADC	FA	MD	RD	ADC	FA	MD	RD	ADC	FA	MD	RD
CG	748±80	542±12	747±79	497±118	763±65	531±104	762±65	514±95	773±70	499±99	773±70	536±95	786±58	604±104	786±58	474±91
SLF	723±96	525±78	751±35	513±48	741±34	517±58	744±36	529±42	727±26	525±63	726±26	502±38	727±51	550±56	727±51	488±57
GCC	812±10	759±68	856±70	382±105	856±50	791±42	856±50	342±57	807±37	821±22	807±37	280±42	835±42	788±42	835±43	336±54
SCC	811±10	774±69	811±100	342±110	780±54	821±56	780±53	279±75	799±88	808±53	799±88	302±81	769±41	851±46	769±41	240±61
KN	746±53	189±30	749±53	680±54	745±41	192±74	745±41	674±48	792±167	178±69	792±167	711±109	750±75	174±35	750±75	686±79
Put	757±38	169±47	757±38	692±39	754±49	209±102	754±49	671±55	750±70	182±61	750±69	681±50	734±39	179±45	734±40	666±38
GP	769±46	348±162	769±46	616±110	827±69	296±74	827±69	698±63	825±176	270±58	825±176	714±167	766±43	310±78	766±43	642±66
IC AL	691±15	622±90	725±71	431±90	747±86	608±88	747±86	457±100	812±219	559±144	812±219	537±259	736±69	632±79	736±69	432±85
IC PL	740±69	696±30	740±69	379±43	696±95	737±65	708±81	332±90	747±59	693±80	747±59	385±62	713±38	713±42	713±38	357±42
ILF	795±95	523±70	826±55	559±69	808±54	532±91	808±54	539±76	782±80	495±52	782±80	550±75	823±53	501±80	823±53	573±79
CST	731±64	548±80	731±64	488±69	694±95	555±77	694±95	468±95	812±175	483±111	812±175	591±212	729±58	546±54	729±58	490±58
SP	748±67	739±69	748±67	347±84	754±88	747±74	754±88	343±99	830±74	700±70	829±74	421±88	740±75	748±71	739±76	329±88
Tal	742±31	378±50	742±31	582±44	746±38	387±56	746±38	581±49	746±23	337±32	746±24	605±25	755±23	378±71	755±23	590±43
FBC	793±43	317±57	794±43	659±57	791±42	354±49	790±42	645±56	808±99	307±30	808±99	680±99	772±33	354±33	772±33	624±32
POBC	816±47	370±66	814±40	644±55	789±35	379±48	789±34	621±47	823±126	344±48	824±126	672±127	789±31	386±44	789±31	618±39
CR	751±58	475±64	751±37	550±49	741±63	521±81	748±66	533±89	768±74	508±118	768±74	533±85	716±39	515±71	716±39	507±57
STT	726±72	600±102	724±72	444±100	769±60	587±75	769±60	480±73	754±41	646±51	754±41	432±55	736±52	636±67	736±52	423±61
OCP	730±55	657±103	730±54	401±98	727±67	700±67	727±67	368±77	739±47	709±77	739±47	367±77	720±51	700±81	720±52	364±84
CBC	714±46	411±13	714±46	542±91	731±66	343±63	746±47	605±62	742±28	339±49	742±28	605±35	730±49	379±65	730±49	579±62

Tablo 6: Nörolojik semptomu bulunan olgular, bulunmayan olgular, Nörobeçet tanılı olgular ve kontrol grubunda beyin 19 farklı lokalizasyonundan elde edilen FA, ADC, MD ve RD ölçümlerinin ortalama değerleri (CG: *singulum*, SLF: *superior longitudinal fasikulus*, GCC: *genu korpus kallozum*, SCC: *splenium korpus kallozum*, KN: *kaudat nukleus*, Put: *putamen*, GP: *globus pallidus*, IC AL-PL: *internal kapsül anterior-posterior bacağı*, ILF: *inferior longitudinal fasikulus*, CST: *kortikospinal traktus*, SP: *serebral pedikul*, Tal: *talamus*, FBC: *frontal beyaz cevher*, POBC: *parietooksipital beyaz cevher* CR: *corona radiata*, STT: *santral tegmental traktus*, OCP: *orta serebellar pedikul*, CBC: *serebellar beyaz cevher*)

5. TARTIŞMA

Behçet hastalığı, kronik, multisistemik, tekrarlayıcı, enflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Özellikle 3. dekad yaş grubunda sık izlenmekte olup etiyolojisi bilinmemektedir. Behçet hastalığı prevalansı coğrafi farklılıklar göstermekte, özellikle Doğu Akdeniz ve Asya ülkelerinde sık olarak saptanmaktadır. Behçet hastalığı tanısı klinik bulgular eşliğinde konulmakta olup bu amaç ile en sık Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) Tanı Kriterleri kullanılmaktadır.

Nörolojik tutulum Behçet olgularında en sık morbidite ve mortalite sebeplerinden biri olarak kabul edilmektedir. SSS tutulumuna bağlı gelişen klinik bulgular değişkenlik göstermekte ve tanıyı zorlaştırmaktadır. Ancak BH ayırıcı tanısı SSS'nin enflamatuvar ve demyelinizan tutulumlarında mutlaka yer almalıdır. Tutulum; parankimal lezyonlar veya vasküler hasar şeklinde gelişebilmektedir. Olguların çoğunda beyin sapı ve diensefalon tutulumu ile seyir gösteren parankimal tutulum izlenmekte olup serebral ven ve sinus okluzyonu ve buna sekonder gelişebilen intrakranial hipertansiyon bulguları daha nadir olarak tespit edilmektedir. Nörobeçet sendromu (NBS); Behçet hastalığı tanı kriterlerini karşılayan olgularda ortaya çıkan nörolojik semptomların başka diğer iyi bilinen sistemik veya nörolojik hastalıklar ile açıklanamadığı durumda; nörolojik muayene bulgusu, NBS ile uyumlu görüntüleme bulgusu ve NBS ile uyumlu anormal BOS gibi objektif bulguların en az birinin saptandığı bir tablo olarak tanımlanmaktadır. Ancak ilk atak olarak SSS'nin etkilendiği durumlarda tanı zorlaşabilmektedir.

Geçmiş dönemlerde Behçet olgularında daha çok psikiyatrik semptomlar üzerinde durulmuş ve buna yönelik çalışmalar yapılmıştır (73). Bu çalışmalarda anksiyete ve depresyon gibi psikomomatik semptomların hastalık süresinde gelişebileceği gösterilmiştir (74-76). Ancak geçtiğimiz son 10 yılda yapılan çalışmalarda daha çok davranışsal ve kognitif fonksiyonlar üzerinde durulmakta ve davranışsal ve kognitif bozuklukların bu hastalık grubunda daha sık saptandığı düşünülmektedir.

Behçet hastalığı olgularında kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmalar mevcuttur. 200 Behçet olgusunun dâhil olduğu bir çalışmada nörolojik tutulumu bulunan Behçet olgularının kognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, olguların %87,7 'sinde anormal kognitif performans saptanmıştır. En sık ve en ciddi etkilenen kognitif fonksiyonun hafıza ve bellek olduğu görülmüştür. Dikkat problemleri ve yönetici işlevlerde oluşan bozukluklar bunu takip etmektedir. Olguların sadece %9'unda viziospasyal fonksiyon defisiti saptanmıştır (62).

On iki Nörobeçet olgusunun kognitif fonksiyonlarının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise benzer şekilde hafıza ve bellek problemleri en sık karşılaşılan kognitif bozukluk olarak karşımıza çıkmaktadır. Bellek işlevleri arasında gecikmiş hatırlama/geri çağırma en sık etkilenen bellek bozukluğu olup tüm olgularda saptanmıştır. Bellek problemlerini kişilik değişiklikleri takip etmekte olup olguların 8'inde disinhibisyon veya apati izlenmiştir. Yedi olguda dikkat ve konsantrasyon bozukluğu izlenmekte bunu 5 olgu ile yönetici işlev bozuklukları takip etmektedir. Linguistik, aritmetik, viziospasyal ve problem çözme yeteneği gibi kognitif fonksiyonların ise nispeten korunduğu tespit edilmiştir (97).

Nörolojik tutulum ve semptomları bulunmayan 26 Behçet olgusunun kognitif fonksiyonlarının değerlendirildiği bir başka çalışmada Behçet hastalığı olgularında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında uzun dönem hafıza problemleri ve visiospasyal fonksiyon defisiti saptanmıştır. Ayrıca BH olguları ile kontrol grubu ile karşılaştırıldığında depresyon ve anksiyete skorları anlamlı yüksek bulunmuştur. Kognitif fonksiyon bozuklukları olguların %46.1'inde izlenmekte olup en çok etkilenen kognitif fonksiyonun bellek olduğu tespit edilmiştir. Hastalık aktivitesi ve yüksek prednizon dozları ile kognitif fonksiyon bozukluğu gelişimi arasında pozitif korrelasyon saptanmıştır (98).

Nörolojik semptomu bulunmayan 34 Behçet olgusu ve nörolojik bulgu ve semptomları bulunan 15 olgunun kognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ise nörolojik semptomu bulunmayan olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında nörokognitif test sonuçlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Nörolojik semptomu bulunan olgularda ise %40'ında dikkat eksikliği, %30'unda ise bellek problemleri tespit edilmiştir (99).

Behçet olgularının kognitif fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile yapılan başka bir çalışmada 24 nörolojik semptomu bulunmayan Behçet olgusu, 24 nörolojik semptom ve bulgusu pozitif olgu ve 24 kontrol olgusu çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm Behçet olgularında nörolojik bulguların varlığından bağımsız olarak yaklaşık %41 oranında yönetici işlev bozukluğu ve dilde bozukluk saptanmıştır. Ancak görsel hafıza problemleri sadece Nörobeçet olgularında tespit edilmiştir. Ayrıca anksiyete ve düşük eğitim seviyesi, kognitif fonksiyon bozukluğu gelişimi açısından risk faktörü olarak gösterilmiştir (100). Behçet hastalığı tanısına sahip 23 olgunun depresyon ve anksiyete seviyelerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise olguların anksiyete ve depresyon skorları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulunmuştur (101).

Çalışmamızda olguların nörokognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla seçici hatırlama testi, uzamsal geri çağırma testi, PASAT testi, kelime akıcılığı testi ve sembol sayı modaliteleri testi uygulanmıştır. Bu testler ile olguların bellek, görsel öğrenme ve geri

hatırlayabilme (çağırma), kavrama süreci, dikkat ve konsantrasyon, kelime üretme ve kelime akıcılığı gibi fonksiyonları üzerinde değerlendirilme yapılmış ve olgularda en sık bellek, görsel öğrenme ve geri çağırma fonksiyonlarında etkilenme saptanmıştır. Bu sonuçlar literatürde yapılan diğer çalışma sonuçları ile uyumludur. Bellek, görsel öğrenme ve geri çağırma fonksiyonlarında elde ettiğimiz düşük performans değerleri tüm Behçet olgularında nörolojik bulguların varlığından bağımsız olarak tespit edilmiştir. Ayrıca nörolojik semptomu bulunan Behçet tanılı olguların kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha anksiyoz ve depresif olduğu saptanmıştır. Bu durumun altta yatan sistemik hastalığa ve buna sekonder gelişen güçsüzlük ve fonksiyonel bozulma veya sosyal handikaplara sekonder gelişebileceği düşünülmektedir.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) suyun hücresel düzeydeki moleküler hareketlerini inceleyen MRG tekniğidir. ADC, lokal hücresel hasarı gösteren en kabul görmüş DAG ölçümüdür (4). DTG, su moleküllerinin difüzyon yönünü ve büyüklüğünü ölçmekte ve beyaz cevher traktlarının yapısal bütünlüğünün değerlendirilmesi amacı ile kullanılmaktadır. FA ise su moleküllerinin difüzyonunun tutarlı oryantasyonunu ölçmektedir. FA değerlerinde azalma beyaz cevher bütünlüğünde bozulma, aksonal dejenerasyon, aksonal yapıda düzensizlik gibi durumlarda görülmektedir (5). Radial difüzyon (RD) ($\lambda_2 + \lambda_3/2$), aksonlara dik olan su difüzyonunun ortalama büyüklüğü olarak tanımlanmaktadır ve myelinizasyon derecesini yansıtır. Demyelinizasyon markeri olarak kullanılmakta olup aksonal dejenerasyon ve demyelinizasyon durumlarında RD değerlerinde artış izlenmektedir. Mean difüzyon (MD) ise, membran yoğunluğunun ters bir ölçüsüdür ve hücresellliğe, ödem ve nekroze duyarlıdır (5).

Geçtiğimiz son 15 yılda araştırmacılar MRG, single photon emission tomografi, spektroskopi, difüzyon ağırlı görüntüleme ve perfüzyon yöntemleri ile Behçet olgularında beyindeki olası yapısal değişiklikleri ortaya koymaya çalışmışlardır. Alkan A ve ark yaptığı beyin perfüzyon çalışmasında tüm Behçet olgularında korpus striatum ve serebellar beyaz cevher düzeyinde MTT değerlerinde ve internal kapsül posterior bacağı ve serebellar beyaz cevher düzeyinde TTP değerlerinde anlamlı uzama saptanmış olup bulgular bu bölgelerin hipoperfüzyonu ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir (102). Baysal T ve ark gerçekleştirdiği kronik Behçet tanılı olgulara yönelik difüzyon ağırlıklı görüntüleme çalışmasında ise Behçet tanılı olgularda her iki temporal, frontal ve oksipital beyaz cevher düzeyinde ADC değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır. ADC artışı vaskülit zemininde enflamasyon ve iskemi gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (103). Biz de çalışmamızda bu ilişkiyi DTG ile değerlendirdik ve Behçet olgularında assosiasyon lifi olan singulum düzeyinde ve komissural lif olan korpus kallozum splenium düzeylerinde FA değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı azalma saptadık. Bu sonucun frontal, temporal ve parietal lob bağlantısını oluşturan singulum lifinde ve her iki

hemisfer arasındaki iletişimi sağlayan korpus kallozum splenium liflerinde gelişen aksonal dejenerasyon, trakt bütünlüğünde bozulma ve myelinize fiberlerdeki hasarlanmanın erken dönem göstergesi olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda Behçet olgularında korona radiata düzeyinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmış ADC ve MD değerleri saptadık. Artmış ADC değerlerinin korona radiata düzeyinde gelişen lokal hücresel hasarın bir göstergesi olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca MD ödem ve nekroz gelişimine duyarlı bir DTG parametresi olup MD artışı o düzeydeki hasar varlığını destekleyebilmesi açısından önemlidir. Behçet tanılı olgularda ayrıca en büyük assosiasyon yolağı olarak kabul edilen ve frontal lobun diğer tüm loblar ile iletişimi sağlayan SLF’de ve korpus kallozum splenium düzeylerinde demyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon gelişimi ile uyumlu olabileceğini düşündüğümüz artmış RD değerleri saptanmıştır.

Nörobeçet tanılı olgulara yönelik yapılan çalışmalarda, Chia-Hung Kao ve ark NBH tanılı 13 olguda yaptığı beyin SPECT çalışmasında tüm olgularda gri cevherde hipoperfüzyon tespit edilmiş olup beyaz cevherde bulgu saptanmamıştır (104). Alkan A ve ark tarafından yapılan perfüzyon çalışmasında ise NBH olgularında pariyetal korteks düzeyinde hipoperfüzyon ile uyumlu uzamış MTT ve azalmış rCBF değerleri elde edilmiştir. Ayrıca MRG’de lezyon saptamadıkları gri cevher düzeyinde rCBF değerlerinde azalma tespit etmiş olup beyindeki metabolik ve fonksiyonel değişikliklerin anatomik yapıdaki değişikliklerden daha kolay saptanabileceği yorumunu yapmışlardır. Ayrıca aynı çalışmada periventriküler beyaz cevher ve temporal lob beyaz cevher düzeyinde de MRG de lezyon saptanmadığı halde perfüzyonda bu alanda hipoperfüzyon tespit edilmiştir (102). Baysal T ve ark’nın gerçekleştirdiği başka bir çalışmada ise Nörobeçet tanılı olgularda her iki temporal, frontal ve oksipital beyaz cevher düzeyinde ADC değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır (103). Biz çalışmamızda parietookspital ve frontal beyaz cevher ve bazal ganglia düzeyinde DTG parametrelerinde bozukluk saptamadık. Sadece korpus kallozum genu düzeyinde nörobeçet tanılı olgularda nörolojik semptomu bulunmayan Behçet olguları ile karşılaştırıldığında demyelinizasyon süreci açısından anlamlı olabilecek artmış RD değerleri tespit ettik. Çalışmamızda 6 adet nörobeçet olgusu bulunmakta olup sadece 3 olguda sekel veya aktif parankimal lezyonlar mevcut idi. Nörobeçet tanılı olgu sayımızın az sayıda olması sebebiyle yeterli istatistiksel verilere ulaşamamış olabileceğini düşünmekteyiz.

Behçet tanılı olgularda nörolojik semptomlar sık olarak karşımıza çıkmaktadır. En sık saptanan nörolojik semptom baş ağrısı olup ortalama %70 olguda izlenmektedir. Baş ağrısı olguların sadece %10’unda SSS tutulumu ile ilişkili iken %50 olguda baş ağrısının sebebini primer bağ ağrısı sendromları (migren, gerilim tipi bağ ağrısı) oluşturmaktadır. Az sayıda

olguda (%2.7) üveit tutulumu da baş ağrısı sebebi olabilmektedir. Primer baş ağrısı sendromlarını SSS tutulumundan ayırt edebilmek zor olabilmekte bu nedenle baş ağrısı mevcut ise olguların diğer nörolojik semptom ve bulgu varlığı açısından dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir. Nörolojik semptom pozitifliğinin Behçet hastalığının nörolojik tutulumu açısından anlamlı bir gösterge olması sebebiyle literatürde bu olgulara yönelik yapılan SPECT, beyin difüzyon, spektroskopi ve perfüzyon çalışmaları mevcuttur. Perfüzyon SPECT, MRG'de negatif bulgular görülmesine rağmen nörolojik semptomu ve SSS tutulumu olan Behçet hastalarında beyin tutulumları hakkında duyarlı sonuçlar verebilmektedir. Vignole ve ark ciddi persistan baş ağrısı bulunan 3 hasta, epilepsili 3 hasta ve tekrarlayıcı intrakraniyal hipertansiyon şikayeti bulunan bir hastada SPECT çalışmışlar ve baş ağrısı olan bir hastada sağ talamus ve kaudat nukleus düzeyinde hipoperfüzyon saptamışlardır. 3 hastada sol kaudat nukleus, sol talamus ve temporal bölgede hipoperfüzyon tespit etmişlerdir (105). Benzer şekilde başka bir beyin perfüzyon çalışmasında korpus striatum ve temporal lob beyaz cevher düzeyinde konvansiyonel MRG ile tutulum saptanmayan ancak nörolojik semptomları bulunan olgularda hipoperfüzyon ile uyumlu MTT değerlerinde uzama ve rCBF değerlerinde azalma saptanmıştır. Ayrıca nörolojik semptomu bulunmayan Behçet olgularında korpus striatumda rCBF düzeyinde azalma saptanması hipoperfüzyonu destekleyen bir bulgu olarak yorumlanmış olup subklinik disfonksiyonu göstermesi açısından anlamlı olabileceği düşünülmektedir (102). Başka bir çalışmada ise nörolojik semptomu bulunan Behçet olgularında beyinde difüzyon değerleri hesaplanmış ve nörolojik semptomu pozitif olgularda tüm behçet tanılı olgular ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki temporal, frontal ve oksipital beyaz cevherde lokal hücrel hasar gelişimi ile uyumlu artmış ADC değerleri elde edilmiştir. Elde edilen ADC değerleri nörobeçet olgularında ve nörolojik semptomu bulunan olgularda nörolojik semptomu bulunmayan olgular ile karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmıştır. Elde edilen ADC değerlerinin farklılığı nedeniyle difüzyon ağırlıklı görüntüleme yönteminin nörolojik bulguları olan olguları asemptomatik olgulardan ayırt edebilmek amacıyla kullanılabileceği düşünülmüştür (103). Biz çalışmamızda nörolojik semptomu bulunan Behçet olgularında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında assosiasyon yolağı olan singulum düzeyinde aksonal dejenerasyon, trakt bütünlüğünde bozulma ve myelinize fiberlerdeki hasarlanmanın erken dönem göstergesi ile uyumlu olabileceği düşündüğümüz FA değerlerinde azalma saptadık. Ayrıca bazal ganglionlar düzeyinde lokal hücrel hasar, demyelinizasyon, ödem ve nekroz gelişimi açısından anlamlı olabileceğini düşündüğümüz ADC, MD ve RD değerlerinde artış saptadık. Ek olarak da serebellar beyaz cevher düzeyinde nörolojik semptomu bulunan olgularda bulunmayan olgular ile karşılaştırıldığında RD değerlerinde artış saptadık.

Çalışmamızda olgularda en sık tespit edilen nörolojik semptom baş ağrısı olup 19 olguda mevcuttu. Bu olgularda aktif parankimal lezyon mevcut değildi. Ancak elde ettiğimiz sonuçlar parankimal lezyon saptanmasa dahi hücresel düzeyde beyin parankiminde etkilenme olabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

Çalışmamızda nörolojik semptomu bulunmayan olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında en büyük komissural yolak olan korpus kallozum splenium düzeyinde FA değerlerinde düşüş ve RD değerlerinde artış tespit edildi. Başka bir çalışmada ise nörolojik semptomu bulunmayan olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında her iki temporal, frontal ve oksipital beyaz cevherde lokal hücresel hasar gelişimi ile uyumlu artmış ADC değerleri elde edilmiştir (103). Bu çalışma sonuçlarının, nörolojik semptom bulunmasa dahi bu olgularda her iki hemisferin bağlatısını sağlayan komissural yolaklarda ve beyaz cevher düzeyinde mikroskopik düzeyde hasarlanma ve sublinik disfonksiyon varlığı açısından gösterge olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda nörokognitif fonksiyonlar ile DTG parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırdık ve nörokognitif fonksiyon bozukluğunun altta yatan sebebini açıklama sürecine katkıda bulunabilmek amacıyla beynin 19 farklı lokalizasyonunda DTG parametre değişiklikleri olup olmadığını tespit etmeye çalıştık. Literatürde Behçet tanılı olgularda kognitif fonksiyonları değerlendirmek amacıyla yapılan birçok çalışma mevcuttur ancak elde edilen sonuçların DTG bulguları ile ilişkisini araştıran çalışma mevcut değildir. Biz çalışmamızda tüm Behçet olgularında bellek testi olan seçici hatırlama testi toplam öğrenme skoru ile parietookspital beyaz cevher ADC ve MD değerleri arasında negatif ilişki saptadık. Bu nedenle bellek fonksiyonlarındaki etkilenmenin bu olgularda parietookspital beyaz cevherde lokal hücresel hasar, ödem ve nekroz gelişim süreci ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca nörolojik semptomu bulunan olgularda görsel bellek ve geri çağırma fonksiyonlarını ölçen uzamsal geri çağırma testi toplam öğrenme skorları ile internal kapsul posterior bacağı MD değeri arasında negatif korelasyon tespit edildi. İnternal kapsul posterior bacağı, içerisinde kortikospinal, kortikobulbar ve kortikopontin fibrillerin geçiş gösterdiği ve primer motor korteks ile spinal kord arasındaki iletişimi sağlayan projeksiyon yolağıdır. Çalışmamızda görsel bellek ve geri çağırma fonksiyonlarında etkilenme olan olgularda bu anatomik lokalizasyonda ödem ve nekroz gelişimi açısından anlamlı olabilecek MD değerlerinde artış tespit ettik. Nörobeçet olgularında ise bellek fonksiyonlarında etkilenme ile orta serebellar pedikül ADC ve MD değerleri arasında negatif korelasyon tespit ettik. Test skoru düştükçe bu olgularda orta serebellar pedikülde ADC ve MD değerlerinde artış saptandı. Orta serebellar pedikül tamamen afferent liflerden oluşan ve beyin sapı ve serebellum arasındaki iletişimi sağlayan anatomik

lokalizasyondur. Bu lokalizasyonda aksonal hasar gelişiminin nörobehçet olgularında bellek fonksiyonlarındaki etkilenme ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Elde ettiğimiz bulgular sonucunda Behçet tanılı olgularda bellek fonksiyonlarındaki gerilemenin hastalığın beyaz cevher traktlarında olası etkisi sonrası ortaya çıkan nöronal hasar ile ilişkili olabileceği kanısındayız.

Behçet tanılı olgularda hastalık süresi ve hastalığın kronikleşmesi hasar süreci açısından önemlidir. Baysal T ve arkadaşlarının kronik Behçet tanılı olgulara yönelik gerçekleştirdiği beyin difüzyon incelemesinde MRG incelemede patoloji izlenmeyen normal görünümlü beyaz cevher düzeyinde ADC artışları tespit edilmiştir. Tanımlanan difüzyon değişiklikleri vaskülit zemininde gelişen enflamasyon ve iskemi ve bunu takiben gliosis ve sekonder demyelinizasyon oluşumu ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu nedenle kronik Behçet tanılı olgularda normal görünümlü beyaz cevherde difüzivitenin arttığı düşünülmüştür (103). Başka bir çalışmada kronik Behçet tanılı olgulara MR spektroskopi uygulanmış ve normal görünümlü bazal ganglia düzeyinde N-acetylaspartate (NAA)/ creatine (Cr) ve Choline (Cho)/ Cr oranlarında ve normal görünümlü periventriküler beyaz cevher düzeyinde Choline (Cho)/ Cr oranlarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı artış tespit edilmiştir. (Cho)/ Cr artışı periventriküler beyaz cevher ve bazal ganglia düzeyinde mikroanjiyopati ile ilişkili sekonder demyelinizasyon süreci ve asemptomatik olgularda subklinik tutulum ile ilişkilendirilmiştir (106). Bu bulgular olgularda normal görünümlü beyin parankiminde mikroskopik düzeyde yapısal değişikliklerin varlığını göstermektedir. Biz de olguların hastalık süreleri ile DTG parametre değişiklikleri arasındaki korelasyonu inceleyerek beyin parankiminde hastalık süresi arttıkça hücresel düzeyde yapısal değişikliklerin gelişip gelişmediğini tespit etmeyi amaçladık. Çalışmamızda hastalık süresi arttıkça frontal, temporal ve parietal lob bağlantısını sağlayan assoiasyon lifi singulum düzeyinde FA değerlerinde düşüş saptadık. Ayrıca benzer şekilde en büyük komissural lif olan korpus kallozum genu düzeyinde ve internal kapsül posterior bacağı düzeyinde de hastalık süresi ile FA değerleri arasında negatif korelasyon tespit ettik. FA, fiber oryantasyonu, miyelinasyon ve aksonal dansite uyumunu içeren doku özelliklerinin kompleks bir tutulumunu yansıtmaktadır. Artan FA değerleri beyaz madde bütünlüğü ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastalık süresi arttıkça düşme eğilimi gösteren FA değerleri, assoiasyon, komissural lifler düzeyinde ve internal kapsül posterior bacağı düzeyinde beyaz cevher ayrışmasını, aksonal dejenerasyonu, trakt bütünlüğünde bozulma ve aksonal yapısal düzensizliği düşündürebilir. Ayrıca korpus kallozum genu düzeyinde hastalık süresi ile pozitif korelasyon gösteren MD ve RD değerleri ve internal kapsül posterior bacağı

düzeyinde hastalık süresi ile pozitif korelasyon gösteren RD değerleri bu lokalizasyonlardaki aksonal dejenerasyon, deymelinizasyon, ödem ve nekroz varlığını destekleyebilmesi açısından önemlidir. Literatürde hastalık süresi ile DTG parametre değişikliklikleri arasındaki korelasyonu değerlendiren çalışma mevcut değildir. Ancak elde ettiğimiz bulgular difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve spektroskopi incelemesinde elde edilen veriler ile uyumlu olarak beyin parankiminde hastalık süresi arttıkça mikroskopik düzeyde yapısal hasarlanmanın gelişebildiğini desteklemesi açısından önemlidir.

Çalışmamızda Behçet tanılı olgular ve benzer yaş aralığında sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırarak beyaz ve gri cevher mikroyapısal farklılıklarını DTG yöntemi ile araştırdık. Elde ettiğimiz bulgular sonucu DTG'nin Behçet tanılı olgularda konvansiyonel MRG'de bulgu vermeden ve olgularda nörolojik semptomlar gelişmeden önce olası mikroyapısal değişiklikleri tespit edebileceği tezini desteklemektedir.

Çalışmamız literatürde DTG yönteminin Behçet tanılı olgularda beyin parankimindeki yapısal değişiklikleri değerlendirme amacı ile kullanıldığı ilk çalışmadır. Ayrıca nörokognitif fonksiyonlarında DTG parametreleri ile ilişkisi değerlendirilmeye çalışılmış ve atta yatan patogeneze aydınlatılmaya çalışılmıştır. Daha geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalar ile mevcut verilerimizin desteklenmesi Behçet hastalığının beyin üzerindeki etkilerinin anlaşılmasına yardımcı olacak ve erken dönemde nörokognitif fonksiyonlarda bozulma olmadan önlem alınabilmesi için yol gösterici olacaktır.

6. SONUÇ

Nörolojik tutulumu olan ve olmayan Behçet tanılı olgularda Difüzyon Tensor Görüntüleme bulguları beynin farklı bölgelerinde hücresel düzeyde yapısal değişikliklerin varlığını göstermektedir. Behçet hastalığı tanısı alan ve baş ağrısı gibi nörolojik şikâyetleri bulunan olgularda normal görünümlü parankimde beynin farklı bölgelerinde DTG parametrelerinde değişikliklerin tespit edilmesi vasküler ve nöronal subklinik disfonksiyon geliştiği görüşünü desteklemektedir. Behçet tanılı olgularda hastalık süresi ile beyaz ve gri cevher üzerindeki etkilerin artması ve buna bağlı olarak da nörokognitif fonksiyonlarda bozulma olabileceği düşünülmektedir. Behçet hastalarında ileri nöroradyolojik görüntüleme yöntemlerinin hastalığın prognozunu erken evrelerde belirlenmesine olanak tanıyacağı ve tedavi açısından da yol gösterici olabileceğini tezini desteklemektedir.

BİLGİLENDİRME: Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 12.2017/4

Kaynaklar:

- 1.Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. Brain 1999; 122: 2171–82.
- 2.Oktem-Tanor O, Baykan-Kurt B, Gurvit IH, Akman-Demir G, Serdaroglu P. Neuropsychological follow-up of 12 patients with neuro-Behçet disease. J Neurol 1999; 246:113-9
- 3.Gökçay F, Celebisoy N, Kisabay A, Kumral E, Akyürekli O. P300 and neuropsychological evaluation in Behçet's disease with and without neurological manifestations. J Neurol 2004; 251: 676–79.
- 4.Attariwala R, Picker W. Whole body MRI: improved lesion detection and characterization with diffusion weighted techniques. J Magn Reson Imaging 2013;38(2):253–68
- 5.Cirillo M, Esposito F, Tedeschi G et al. Widespread microstructural white matter involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a whole-brain DTI study. AJNR Am J Neuroradiol 2012;33(6):1102–8
- 6.Christopher T. Kodl, Daniel T. Franc, Jyothi P. Rao, Fiona S. Anderson, William Thomas, Bryon A. Mueller, Kelvin O. Lim, Elizabeth R. Seaquist Diffusion Tensor Imaging Identifies Deficits in White Matter Microstructure in Subjects With Type 1 Diabetes That Correlate With Reduced Neurocognitive Function. Diabetes 2008; 57: 3083–89
- 7.Toprak H, Yetis H, Alkan A, Filiz M, Kurtcan S et al. Relationship of DTI findings with neurocognitive dysfunction in children with type 1 Diabetes Mellitus. Br J Radiol 2016; 89(1059):20150680
- 8.Sut N, Seyahi E, Yurdakul S, Senocak M, Yazici H. A cost analysis of Behcet's syndrome in Turkey. Rheumatology (Oxford). 2007;46(4):678–82.
- 9.Dilşen N. Behçet hastalığının tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi Behçet Hastalığı sayısı 1997; 2: 62-5.
- 10.Behçet H. Über rezidivierende Aphthose, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. Dermatol Wochenschr 1937; 105:1152-7.
- 11.Yurdakul S, Günaydin I, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarli H, Ozyazgan Y, et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. J Rheumatol. 1988;15(5):820–2.

12. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003; 42: 803-6.
13. Çakır N, Derviç E, Benian O, et al. Prevalance of Behçet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 53-5.
14. Idil A, Gürler A, Boyvat A, et al. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2002; 9: 325-31.
15. Yazıcı H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome: disease manifestations, management and advances in treatment. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2007; 3: 148-55.
16. Önder M, Gürer MA. The multipl faces of Behçet's disease and its etiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 15: 126-36.
17. Evereklioglu C. Current Concepts in the Etiology and Treatment of Behçet Disease. *Survey of ophthalmology* 2005; 50: 297-350.
18. Tursen U, A. Gurler, A. Bovyat. Evaluation of cilinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol.* 2003; 42(5): 346-51.
19. Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdogan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1984;43(6):783-9.
20. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, et al. Epidemiological Features of Adamantiades-Behçet's Disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J.* 1997;38(6):411-22.
21. Yurdakul S et al. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 208-10.
22. Borlu M. Etiopathogenesis of Behçet's Disease. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)* 2007;16(1):63-72.
23. Zeidan, M.J. , et al. Behcet's disease physiopathology: a contemporary rewiev. *Auto Immun Highlights.* 2016; 7(1) p.4.
24. Ohno S, Asanuma T, Sugiura S, Wakisaka A, Aizawa M, Itakura K. HLA-Bw51 and Behçet's disease. *JAMA.* 1978;240(6):529.
25. Kapsimali VD, Kanakis MA, Vaiopoulos GA, Kaklamanis PG. Etiopathogenesis of Behçet's disease with emphasison the role of immunological aberrations. *Clin Rheumatol.* 2010;29(11):1211-6.
26. Özbalkan Z, Ş.A.B. Behçet Hastalığı. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37: 14-20

- 27.Sakane T. And M. Takeno. Novel approaches to Behcet's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000; 9(9): 1993-2005
- 28.Gul A, et al. Lack of association of HLA-B51 with a severe of disease course in Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 200; 40(6): 668-72
- 29.Alpsoy E, Akman A. Behçet Hastalığı: Etyopatogeneizde Yeni Kavramlar. *Türkiye Klinikleri Dâhili Tıp Bilimleri Dergisi*. 2007;3(9):8–14.
- 30.Kaneko F, Togashi A, Saito S, Sakuma H, Oyama N, Nakamura K, et al. Behçet's disease (Adamantiades-Behçet's disease). Vol. 2011, *Clinical and Developmental Immunology*. 2011
- 31.Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens and HLA-B51. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60(11):996-1002
- 32.Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. Vol. 50, *Survey of Ophthalmology*. 2005. p. 297–350.
- 33.Direskeneli H, Eksioğlu-Demiralp E, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoglu T. Oligoclonal T cell expansions in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Immunol*. 1999;117(1):166–70.
- 34.Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 2004;50(7):2291–5.
- 35.Yıldırım M, Kılınç Y, Ceyhan AM. Behçet hastalığı patogeneizindeki yenilikler. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 2009;16(3):1-9.
- 36.Ilhan F, Demir T, Türkçüoğlu P, Turgut B, Demir N, Gödekmerdan A, et al. Th1 polarization of the immune response in uveitis in Behçet's disease. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(1):105–108
- 37.Bulur I, Onder M. Behçet disease: New aspects. *Clin Dermatol*. 2017; 35(5):421–34.
- 38.Borhani Haghighi A, et al. CSF levels of cytokines in neuro-Behcet's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009; 111(6): 507-10.
- 39.Borlu M. Etiopathogenesis of Behçet's Disease. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)* 2007;16(1):63-72.
- 40.Evereklioglu C. Current Concepts in the Etiology and Treatment of Behçet Disease. *Survey of ophthalmology* 2005; 50: 297-350.
- 41.Canete J.D. et al. Distinct synovial immunopathology in Behcet disease and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11(1): R17
- 42.Zierhuta M, Mizukib N, Ohnod S, Inokoc H, Güle A, Onoéf K, Isogaig E. Human Genome and Diseases: Review Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci*. 2003; 60: 1903-22.

- 43.Evereklioglu C. et al. Increased nitric oxide production in patients with Behcet's disease: is it a new activity marker? *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(1): 50-4.
- 44.Evereklioglu C. et al. The pathophysiological significance of red blood cell nitric oxide concentrations in inflammatory Behcet's disease. *Mediators Inflamm.* 2003; 12(4): 255-6.
- 45.Okada AA. Behçet's disease: general concepts and recent advances. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17(6):551–6.
- 46.Leiba M. et al. Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(11): 445-9.
- 47.Gündüz O. Histopathological evaluation of Behçet's disease and identification of new skin lesions. *Patholog Res Int*, October 18, 2011.
- 48.Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: An analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(3):373–80.
49. AL-Otaibi LM, Porter SR, Poate TWJ. Behcet' disease: A Review. *J Dent Res.* 2005; 84: 209-22.
- 50.Dinç A. Behçet hastalığında vasküler tutulum ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics.* 2011;4(4):66-72.
- 51.Kaya TI, Dur H, Tursen U, Gurler A. Association of class I HLA antigens with the clinical manifestations of Turkish patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27(6):498-501.
52. Doğanavşargil E, Keser G. Behçet Hastalığı. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1:80-91.
- 53.Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 60-76
- 54.Serdaroglu P, Yazici H, Ozdemir C, Yurdakul S, Bahar S, Aktin E. Neurological involvement in Behçet's syndrome—a prospective study. *Arch Neurol* 1989; 46: 265–69.
- 55.Ashjazadeh N, Borhani Haghighi A, Samangooie S, Moosavi H. Neuro-Behçet's disease: a masquerader of multiple sclerosis. A prospective study of neurologic manifestations of Behçet's disease in 96 Iranian patients. *Exp Mol Pathol* 2003; 74: 17–22.
- 56.Al-Araji A, Sharquie K, Al-Rawi Z. Prevalence and patterns of neurological involvement in Behçet's disease: a prospective study from Iraq. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 608–13.
- 57.Houman MH, Neff ati H, Braham A, et al. Behçet's disease in Tunisia. Demographic, clinical and genetic aspects in 260 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25 (suppl 45): S58–64.

58. Krause I, Uziel Y, Guedj D, et al. Childhood Behçet's disease: clinical features and comparison with adult-onset disease. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 457–62.
59. Karıncaoglu Y, Borlu M, Toker SC, et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: a controlled multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 579–84.
60. Treudler R, Orfanos CE, Zouboulis CC. Twenty-eight cases of juvenile-onset Adamantiades-Behçet disease in Germany. *Dermatology* 1999; 199: 15-19.
61. Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications of Behçet's syndrome. *Brain* 1999; 122: 2183–94.
62. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Taşçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain* 1999; 122: 2171-82.
63. Lueck CJ, Pires M, McCartney AC, Graham EM. Ocular and neurological Behçet's disease without orogenital ulceration? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 505–08.
64. Hirohata S. Histopathology of central nervous system lesions in Behçet's disease. *J Neurol Sci* 2008; 267: 41-47.
65. Koçer N, Islak C, Siva A, et al. CNS involvement in neuro-Behçet syndrome: an MR study. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1015–24
66. Coban O, Bahar S, Akman-Demir G, et al. Masked assessment of MRI findings: is it possible to differentiate neuro-Behçet's disease from other central nervous system diseases? *Neuroradiology* 1999; 41: 255–60.
67. Cengiz N, Sahin M, Onar M. Correlation of clinical, MRI and Tc-99m HMPAO SPECT findings in neuro-Behçet's disease. *Acta Neurol Belg* 2004; 104: 100–05.
68. Huang WS, Chiu PY, Kao A, Tsai CH, Lee CC. Decreased cerebral blood flow in neuro-Behçet's syndrome with neuropsychiatric manifestations and normal magnetic resonance imaging— a preliminary report. *J Neuroimaging* 2002; 12: 355–59.
69. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet (London, England)*. 1990; 335(8697):1078–80.
70. Davatchi F. Diagnosis/Classification Criteria for Behcet's Disease. *Patholog Res Int*. 2012; 2012:607921.
71. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2014; 28 (3):338–47.

72. Siva A, Altıntaş A, Saip S. Behçet's syndrome and the nervous system. *Current Opinion in Neurology* 2004; 17: 347-57.
73. Taner E, Coşar B, Burhanoglu S, Calikoğlu E, Onder M, Arikan Z. Depression and anxiety in patients with Behçet's disease compared with that in patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2007; 46: 1118-24
74. Kawakita H, Nishimura M, Satoh Y, Shibata N. Neurological aspects of Behçet's disease. A case report and clinico-pathological review of the literature in Japan. *J Neurol Sci* 1967; 5: 417-39.
75. Yamada M, Kashiwamura K, Nakamura Y, Ota T, Nakamura K. On psychiatric symptoms of neuro-Behçet's syndrome. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1978; 32: 191-97.
76. Epstein RS, Cummings NA, Sherwood EB, Bergsma DR. Psychiatric aspects of Behçet's syndrome. *J Psychosom Res* 1970; 14: 161-72.
77. Andrew L. Alexander, Jee Eun Lee, Mariana Lazar, Aaron S. Field Diffusion Tensor Imaging of the Brain Neurotherapeutics. 2007;4(3):316-29.
78. Soares JM, Marques P, Alves V, et al. A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Frontiers in Neuroscience* 2013; Volume 7- Article 31.
79. Holdsworth SJ, Bammer R. Magnetic resonance imaging techniques: fMRI, DWI and PWI. *Semin Neurol*. 2008; 28(4):395-406
80. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, DiChiro G. Diffusion Tensor MR Imaging of the human brain. *Radiology* 1996; 201:637-48
81. Erden İlhan. Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları. *Türk Manyetik Rezonans Derneği* 2008:248-54
82. Crank J. The Mathematics of Diffusion. Oxford: Oxford University Press, 1975; 1-10
83. Basser P, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the Effective Self Diffusion Tensor from NMR spin echo. *J Magn Reson B* 1994; 103:247-54
84. Jellison BJ, Field A, Medow J, et al. Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy and Tumor Imaging Patterns. *AJNR* 2004; 25: 356-69
85. Kingsley, P.B. Introduction to Diffusion Tensor Imaging Mathematics. *Concepts in Magnetic Resonance* 2006;28(2):123-54.
86. Wang J, Chao T, Wai Y, Hsu Y, Novel Diffusion Anisotropy Indices: An Evaluation, *J Magn Reson Imaging* 2006;24: 211-7
87. Sundgren PC, Dong Q, Gomez-Hassan D, et al. Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. *Neuroradiology* 2004; 46: 339-50

88. Westin CF, Maier SE, Mamata H, Nabavi A, Jolesz FA, Kikinis R, Processing and visualization for diffusion tensor MRI Med Image Anal. 2002;6(2):93-108
89. Jones DK, Williams SC, Gasston D, et al. Isotropic resolution diffusion tensor imaging with whole brain acquisition in a clinically acceptable time. Hum Brain Mapp 2002; 15: 216-30
90. Susumu Mori, Jiangyang Zhang Principles of Diffusion Tensor Primer Imaging and Its Applications to Basic Neuroscience Research Neuron 2006;51, 527–39.
91. Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, Adèr HJ, Pfenning L, Lindeboom J, de Sonneville LM, Kalkers NF, Polman CH. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. Mult Scler 2001; 7:263-67.
92. Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Iudice A, Pina DD, Malentacchi GM, Sabatini S, Annunziata P, Falcini M, Mazzoni M, Pia Amato M; TuSCIMS Study Group. Reliability, practice effects, and change indices for Rao's Brief Repeatable Battery. Mult Scler 2010; 16:611-7.
93. Tombaugh TN. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). Arch Clin Neuropsychol 2006; 21:53-76.
94. Ehrenreich JH. Normative data for adults on a short form of the Selective Reminding Test. Psychol Rep 1995; 76:387-90.
95. Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, Adèr HJ, Pfenning L, Lindeboom J, de Sonneville LM, Kalkers NF, Polman CH. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. Mult Scler 2001; 7:263-7.
96. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological assessment. 4th edition. New York, USA: Oxford University Press, 2004
97. Oktem-Tanor O, Baykan-Kurt B, Gırvıt IH, Akman-Demir G, Serdaroğlu P. Neuropsychological follow-up of 12 patients with neuro-Behçet disease. J Neurol 1999; 246:113-9
98. Monastero R, Camarda C, Pipia C, et al. Cognitive impairment in Behçet's disease patients without overt neurological involvement. J Neurol Sci 2004; 220: 99–104.
99. Gökçay F, Celebisoy N, Kisabay A, Kumral E, Akyürekli O. P300 and neuropsychological evaluation in Behçet's disease with and without neurological manifestations. J Neurol 2004; 251: 676–79.

100. Dutra LA, Silva De Souza AW, Alessi H, et al. Cognitive impairment in Brazilian patients with Behçet's disease occurs independently of neurologic manifestation. *J Neurol Sci* 2013; 327(1-2):1-5
101. Calikoglu E, Onder M, Cosar B, Candansayar S. Depression, anxiety levels and general psychological profile in Behçet's disease. *Dermatology* 2001; 203: 238–40.
102. Alkan A, Goktan A, Karcincaoglu Y, Kamisli S, Doğan M, et al. Brain perfusion MRI findings in patients with Behçet's disease. *The Scientific World Journal* 2012; 2012:261502
103. Baysal T, Dogan M, Karlıdag R, Ozisik HI, Baysal O, et al. Diffusion-weighted imaging in chronic Behçet's patients with and without neurologic findings. *Neuroradiology* 2005; 47(6):431-7
104. C. H. Kao, J. L. Lan, S. P. Changlai, and P. U. Chieng, "Technetium-99m-HMPAO SPECT and MRI of brain in patients with Neuro- Behçet's syndrome," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 39, no. 10, pp. 1707–1710, 1998.
105. S. Vignola, F. Nobili, P. Picco et al. "Brain perfusion SPECT in juvenile neuro Behçet's disease," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 42, no. 8, pp. 1151–1157, 2001.
106. Baysal T, Ozisik HI, Karlıdag, et al. Proton MRS in Behçet's disease with and without neurologic findings. *Neuroradiology* 2003; 45(12):860-4

Ek 1. Etik Kurul Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 01/11/2017-19400



T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 71306642-050.01.04-
Konu : Etik Kurul Kararı

Sayın Öğr.Gör.Dr. Hüseyin TOPRAK
Radyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Elemanı

25.10.2017 tarihinde yapılan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında "Behçet Hastalığında Kognitif Fonksiyonlar ile Beyin Difüzyon Tensor Görüntüleme Bulguları Arasındaki İlişki" başlıklı başvurunuz değerlendirilmiş olup karar yazısı ektedir.

Bilgilerinize.

e-imzalıdır
Prof.Dr. Özcan KARAMAN
Başkan

Ek: -Karar yazısı (3 sayfa)

01/11/2017 Mem.

Başak OĞUZ

Mevcut Elektronik İmzalar

ÖZCAN KARAMAN (Klinik Araştırmalar Etik Kurulu - Başkan) 01/11/2017 14:28

Adres: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi) Fatih / İstanbul
Telefon: 0 (212) 523 22 88 Faks: 0 (212) 533 23 26
e-Posta: info@bezmialem.edu.tr Elektronik Ağ: www.bezmialem.edu.tr

Bilgi için: Başak OĞUZ
Unvanı: Memur

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Behçet Hastalığında Kognitif Fonksiyonlar ile Beyin Difüzyon Tensor Görüntüleme Bulguları Arasındaki İlişki
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

25.10.2017

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Adnan Menderes Bulvarı Vatan caddesi 34093 Fatih/İstanbul
	TELEFON	(0212) 523 22 88 - 1028
	FAKS	(0212) 533 23 26
	E-POSTA	etikkurulu@bezmialem.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Hüseyin TOPRAK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Radyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	Bezmialem Vakıf Üniversitesi BAP Birimine başvuru yapılacaktır.			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlensel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma (akademik amaçlı/ uzmanlık tezi)	☒	Radyolojik görüntüleme yöntemi (MRG)	
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	-	-	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Hasta ve kontrol grubuna yönelik)	-	-	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

Sayfa 1 / 3

Etik Kurul Başkanı
Doç. Dr. Özcan KARAMAN

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Behçet Hastalığında Kognitif Fonksiyonlar ile Beyin Difüzyon Tensor Görüntüleme Bulguları Arasındaki İlişki
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	28.09.2015, V.2, 22.09.2017 imza tarihli
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☒	- Klinik Araştırma Başvuru Formu (doküman no: KA-2, 01.08.2016) - Sorumlu araştırmacı ve yardımcı araştırmacılara ait özgeçmiş formları - Çalışmanın Helsinki Bildirgesi, İKU/İLU' ya uygun yürütüleceğine dair taahhütname - Araştırma ile ilgili yayınlar
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 21 / 6	Tarih: 25.10.2017	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

Sayfa 2 / 3

Etik Kurul Başkanı
Doç. Dr. Özcan KARAMAN

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Behçet Hastalığında Kognitif Fonksiyonlar ile Beyin Difüzyon Tensor Görüntüleme Bulguları Arasındaki İlişki
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Özcan KARAMAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Özcan KARAMAN	İç Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Selhattin TUĞRUL	Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Harun BAŞOĞLU	Biyofizik	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Ayşe Arzu ŞAKUL	Tıbbi Farmakoloji	Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Akın İŞCAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ali Akçahan GEPDİREMEN	Tıbbi Farmakoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ümmihan İŞOĞLU	Fizyoloji	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet ÜYÜKLÜ	Fizyoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Meltem BAKKAL	Pedodonti	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Alper YENİGÜN	Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Ömer UYSAL	Bioistatistik ve Tıp Bilişimi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Sultan ŞİMŞEK	Çalışan	Kurum Dışı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Avukat Aybüke EKİCİ	Hukuk	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Toplantıda Bulunma

Karar:

☒ Onaylandı

☐ Reddedildi

Sayfa 3 / 3

Etik Kurul Başkanı
Doç. Dr. Özcan KARAMAN