

**T.C.**

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**BEHÇET HASTALIĞI TANISI ALAN OLGULARDA  
BEYİN PERFÜZYON MRG BULGULARI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Aslı KANDAZ GÖKTAN**

**RADYOLOJİ ANABİLİMDALİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Alpay ALKAN**

**Malatya 2010**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda, büyük bir titizlik ve özenle tecrübelerini benimle paylaşan ve yardımını esirgemeyen hocam, tez danışmanım Prof.Dr.Alpay Alkan'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresinde, bana mesleğimi öğreten ve sevdiren hocalarım Prof.Dr.Kaya Saraç, Prof.Dr.Tamer Baysal, Prof.Dr.Alpay Alkan, Prof.Dr.Ramazan Kutlu, Prof.Dr.Ahmet Sığırcı, Doç.Dr.Gülnur Erdem ve Yrd.Doç.Dr.Metin Doğan' a ilgi ve emeklerinden dolayı teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel analizinde yardımcı olan Prof.Dr. Saim Yoloğlu'na teşekkür ederim.

Tez hastalarımın çekiminde emeği geçen başta MRG teknisyeni arkadaşlarıma ve bana her konuda yardımcı olan tüm teknisyen arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yola birlikte çıktığım asistan arkadaşlarıma dostlukları için teşekkür ederim.

Desteğini esirgemeyen ve bana güvenini hiç kaybetmeyen sevgili eşim ve aileme teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

## İçindekiler

### 1.GENEL BİLGİLER

#### 1.1.BEHÇET HASTALIĞI

1.1.1.Tanım ve tarihçe

1.1.2. Epidemiyoloji

1.1.3. Prevelans

1.1.4 .Etyoloji

A. Etyopatogenez ve efektor mekanizmalar

B. Koagulasyon ve fibrinolizis

1.1.5.İmmunohistopatoloji

1.1.6. Klinik

1.1.7. Tanı ve prognoz

1.1.8. Tedavi

1.1.9. Nöro-Behçet

1.1.10.Nöro-Behçet'te radyolojik görüntüleme

a.BT

b.MRG

c. Fonksiyonel Görüntüleme

d. SPECT

#### 1.2.MRG PERFÜZYON

1.2.1.Tanımı

1.2.2. Temel fizik özellikler

1.2.3. Kullanılan parametreler

1.2.4. Klinik uygulamalar

### 2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.İstatistiksel analiz

### 3. BULGULAR

### 4. TARTIŞMA ve SONUÇ

### ÖZET

### SUMMARY

### KAYNAKLAR

## GENEL BİLGİLER

### BEHÇET HASTALIĞI

#### 1.1.1. Tanım ve tarihçe

Behçet hastalığı, ilk kez 1937 yılında Türk dermatolog Dr. Hulusi Behçet tarafından, oral aft, genital ülser ve hipopiyon üveit triadı semptomları ile tanımlanmıştır (1). Hastalık bugün, tüm sistemleri etkileyebilen kronik, tekrarlayan, multisistemik, idiyopatik ve inflamatuvar bir hadise olarak bilinmektedir (1, 2).



Hipokrat, Behçet hastalığı'na (BH) benzeyen klinik tabloları yazılarında tanımlamıştır. Hulusi Behçet'in tanımladığı triada yakın örnekler 1908'de Bluthé, 1923'de Planner ve Remenovskiy ve 1924'te Shigeta tarafından bildirilmiştir. Bu dönemde tariflenen semptomların tbc, sifiliz, sepsis, stafilokok infeksiyonları ve alerjiye bağlanabileceği öne sürülmüştür (3).

Dr Hulusi Behçet hastalık ile ilgili incelemelerine 1924 yılında başlamış olup ilk hastasında sifiliz, tbc gibi tanılar konmasına rağmen kendisi yeni bir viral hastalık düşünmüştür. Hastaların takibi ile hastalığın ayrı bir antite olduğunu ileri sürmüş ve görüşü 1947 yılında uluslararası dermatoloji kongresinde onaylanmıştır. Hastalığın kabulü sonrasında Behçet Sendromu/Behçet Hastalığı olarak tüm dünyada kabul edilmiştir. Uluslararası Behçet hastalığı grubu oluşturularak tanı kriterleri belirlenmiştir (3).

#### 1.1.2. Epidemiyoloji

Behçet hastalığının ilginç coğrafik dağılımının nedeni bilinmemektedir (4). Doğu Avrupa'dan Japonya'ya uzanan tarihsel 'İpek yolu' üzerindeki ülkelerde; özellikle Türkiye, İran, Irak, Kore ve Japonya'da hastalığın endemik olarak yüksek

olduğu görülmüştür (4, 5). Japonya ve Türkiye gibi bazı ülkelerde, endojen üveitli vakaların %20 den fazlasını Behçet hastaları oluşturmaktadır. Türkiyede ailesel hastalık olan bölgelerde yüksek prevalans bildirilmiştir (5). Yüksek olasılıkla çevresel faktörlerin histokompatibilite antijenleri ile birlikteliğine dayandığı düşünülmektedir (6).

### **1.1.3. Prevalans**

Behçet hastalığının prevalansı, Akdeniz ülkelerinde, orta doğu ve uzak doğuda 1/10000 ve 1/1000 arasındadır. Japonya'da prevalans ortalama 1/10000 oranında, ılıman kuzey kesimde, subtropikal güney kesimden daha fazladır ki, çevresel faktörlerin prevalansı etkilediğini göstermektedir (6). Türkiyede 2-42/10000 olup, prevalans coğrafik farklılıklara dayanmaktadır (7-9). Her toplumda Behçet hastalığı görülsede, siyah ırkda nadirdir (4).

Behçet hastalığı primer olarak 30 ve 40 yaş arası genç erişkinleri etkilemekte olup nadiren çocuklarda görülmektedir (10). Genelde ortalama görülme yaşı üçüncü dekattır (6). İpek yolu üzerindeki ülkelerde, erkeklerde bayanlardan 2-10:1 oranında sık görülmekte olup Batı Avrupa ve Amerika'da oran tersidir (5, 11). Genital aft ve eritema nodosum bayanlarda sık olmasına rağmen, erkeklerde hastalığın daha ciddi seyrederek, papulopüstüler erüpsiyon, anevrizma, tromboflebit gibi okuler inflamasyon, pulmoner ve vasküler tutulum ve muhtemel nörolojik hastalıklara yol açtığı görüşü hakimdir (6). Behçet hastalığının bazı komponentleri bölgesel farklılık gösterir. Örneğin gastrointestinal tutulum, uzak doğudaki hastalarda yaygın iken Orta Avrupada değildir (12). Yaş ve cinsiyet risk faktörlerinden bağımsız olmasına rağmen, SSS tutulumu ve retinal vaskülit, görme kaybı gibi ciddi klinik bulgular genç erkeklerde sık görülmektedir (13). Benzer olarak human lökosit antijen (HLA)-B5 kötü vizüel prognoz ile ilişkilidir (6). Çocuklarla ilgili serilerde erişkinlerdekine benzer klinik ancak daha fazla ailevi birliktelik olduğu gösterilmiştir. Ailevi vakalar hastalıkta genetik faktörleri akla getirmekte; coğrafi dağılım ise çevresel etkenlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (4).

Behçet hastalarında mortalite relatif olarak düşük olsada, SSS ve pulmoner tutulumu olanlarda, büyük damarlardan kanamalarda, barsak perforasyonunda veya immunosüpresif tedavi komplikasyonu olarak mortalite meydana gelebilir (11, 14).

#### 1.1.4. Etyoloji

##### A. Etyopatogenez ve efektör mekanizmalar

Hastalığın intermittan natürü ve tedaviye tutarlı cevabın olmaması, etyolojiyi açıklamayı güçleştirmektedir (6). Etyolojide genetik kombinasyonlar, infeksiyöz ajanlar, immun disregülasyon ve inflamatuvar mediatörler, ısı şok proteinleri, oksidatif stres, lipid peroksidasyon ve çevresel faktörlerin yer aldığı düşünülmektedir (5, 11). Günümüzde; genetik yatkınlığı olan kişilerde bazı mikrobiyal veya çevresel etkenler sonucunda immün sistemde değişikliklerin oluştuğu ve oluşan immünolojik değişikliklerin hastalıkta ortaya çıkan klinik semptomlara neden olduğu hipotezi üzerinde durulmaktadır (15). Dolaşan immun kompleks sayısının artması, lenfosit kemotaksisi ve aşırı B hücre stimülasyonu etyoloji ile ilişkilendirilmiştir (11, 16).

#### 1. Genetik ve HLA tiplendirmesi

Sınıf 1 HLA genotip B5 ve alt sınıfı kromozom 6p21 üzerindeki B51 allelinin Behçet hastalığı ile birlikteliği, ipek yolu üzerinde yaşayanlarda önemli ölçüde rapor edilmesine rağmen, batı ülkelerinde saptanmamıştır (6). HLA-B51 taşıyıcılarının taşıyıcı olmayanlara göre BH olma risk oranı Türkiye’de: 13.3, Japonya’da: 6.7, Amerika Birleşik Devletleri’nde: 1.3’tür (15). İngilteredeki HLA B5701 pozitif hastaların HLA-B51’e göre relatif riskli olduğu bulunmuştur (6).

HLA-B51’in hastalığa yatkınlık mı oluşturduğu yoksa hastalığın şiddetine mi etkili olduğu konusu net değildir (15). HLA-B51 antigeni 21 farklı allel (B5101-5121) ile şifrelenmiş ve CD8 sitotoksik-süpresör T lenfositlerle endojen antijen sentezi sunumu ile tanıtılmıştır. Benzer olarak HLA-B51, nötrofil fonksiyonu ve anormal T lenfosit hemostası ile ilişkili bulunmuştur. HLA-B51 genotipi Behçet hastalığının ciddiyetini belirtmektedir ve sıklıkla posterior üveiti ve progresif SSS tutulumu olan hastalarda ılımlı hastalığı olanlardan daha yaygındır (6). HLA-DR1 ve HLA-DQw1 pozitif kişilerde ise Behçet hastalığına karşı direnç olduğu düşünülmektedir (15). HLA dışında, tümör nekroz faktör (TNF)-a, interselüler adhezyon molekül (ICAM)-1, koagülasyon faktör V ve endotelial nitrik oksid sentaz da BH için predispozan faktör olabilir (6).

Yeni tanımlanan immunogenetik lokus, Japon hastalarda MICA(MHC class I chain-related gene A) geni, 6.kromozom üzerinde HLA-B51 alleli yanında yer almakta, immun cevapta rol oynayacak protein sentezini kodlamaktadır. MICA lokusu, BH sürecine katılan lenfositler, monositler ve endotel hücrelerince eksprese edilir (6). Marin ve arkadaşları (16) artmış MICA006 (MICA009 değil) olan BH'larını kontrol grubuyla karşılaştırarak her iki allelin HLA-B51 ile birliktelik gösterdiğini ve HLA-B primer'in yatkın lokus ve MICA006'nın ek risk faktör olduğunu rapor etmiştir.

## **2. İnfeksiyöz ajanlar, ısı şok proteinleri ve αβ-kristalin**

Prof. Dr. Hulusi Behçet, hastalığı ilk tanımladığında viral etyoloji üzerinde durmuştur. Bundan sonra yapılan bazı çalışmalarda göz ve beyin dokularında virüs izole edildiği bildirilmiş ancak sonraki çalışmalarda benzer sonuçlar alınamamıştır (15). Bu süreçte anektodal suçlular parvovirüs B19, Streptococcus türleri (örneğin S sanguis, S fecalis, S pyogenes, S salivarius), Helicobacter pylori, Borrelia burgdorferi, human herpes simplex virus (HSV)-6 ve hepatit A, B, C ve E virüsleridir. Fakat bu infeksiyöz ajanlardan hiçbiri izole olarak çoğaltılamamış ve BH'dan sorumlu tutulamamıştır (6).

### **a- Herpes simplex virüs**

HSV tip1 genomu BH da lenfosit nükleusunda ve sıvılarda izole edilmiş olup dolaşan HSV antikoru oranı yüksek olsa da, tükrükte PCR testi, periferik lökositler ve HSV-DNA için oral smearde kontrollerle karşılaştırıldığında fark bulunamamıştır(11, 16). Benzer olarak vakadan vakaya transmisyon demonstre edilememiştir (6). Fakat Behçet hastalığı benzeri semptomlar genital ülserler, cilt ve göz lezyonları HSV ile inoküle bulunmuştur. Diğer yandan dolaşan HSV-1 antijen ile immun kompleksler rapor edilmiştir (17). Bununla birlikte bu virüs, benzer oral ve genital ülserleri ile BH patogenezi ile ilişkilidir. Fakat randomize klinik çalışmalar asiklovirin BH da orogenital ülserlere etki etmediğini göstermiştir (6).

### **b.Streptokokus türleri**

Streptokokun nadir ciddi serotipleri hastalık aktivasyonu için majör provokatör faktör olarak ilişkilendirilmiştir. Çünkü lezyonlar öncelikle oral mukozadan başlamaktadır. Behçet hastalarında tonsillit ve diş çürümesi insidansı hastalık alevlenmesi ile birlikte yükselir. Hastalar streptokok antijenlerinin intradermal testlerine sensitivite gösterirler, antibakteriyel tedaviden fayda görürler. Bununla birlikte BH seyrinde bu bakterilerin rol oynadığı düşünülmektedir (6).

### ***c. Isı şok proteinleri (IŞP)***

Isı şok proteinleri infeksiyon, travma, ısı, UV-B, hipoksi, soğuk ve sitotoksik prostoglandinlerce indüklenebilen stresle ilişkili streptokokal antijenlerdir (6). Behçet hastalığı etyopatogenezinde üzerinde durulan dört farklı tip streptokokun da IŞP (65 kd) içerdiği gösterilmiştir (15). BH'da Anti-HSP-65 antikoları, oral mukozal homogenatlar ve oral streptokokuslara karşı reaktivasyondadır (6). Mikrobiyal HSP-65 derive peptidleri ve HSP-60'ın Behçet hastalığında lenfoproliferatif cevabı stimüle ettiği gösterilmiştir (6). İnsan mitokondrial IŞP (60 kd)'nin streptokokal IŞP (65 kd) ile arasında büyük bir yapısal benzerlik ve buna bağlı antijenik çapraz reaksiyon görülmüştür. Bu bulgu Behçet hastalarında başlangıçta IŞP (65 kd)'ne karşı gelişen immün yanıtın zamanla kendi IŞP (60 kd)'ne yönelebileceğini ve otoimmün mekanizmayı tetikleyerek Behçet hastalığındaki patolojik değişiklikleri başlatabileceğini düşündürmektedir (5).

### ***d. $\alpha\beta$ -Kristalin***

$\alpha\beta$ -Kristalin IŞP gibi stres-ilişkili immunodominant antijendir. Nörobeçet'li hastalarda vasküler hastalıktan çok parankimal tutulumu gösteren  $\alpha\beta$ -Kristalin' e cevap olarak serum ve BOS IgG antikoları artmış bulunmuştur (6).

## **3. Self Antijenler**

Uveitlerin çoğu formunda olduğu gibi, BH'da anormal immün cevaptan veya tekrarlayan self antijenlerden kaynaklanan organ ve/veya doku spesifik inflamasyonla karakterizedir. Retinal S antijeni protein yapısında, retinada fotoreseptör alana lokalize, en potent üveitik otoantijendir. İnsanlarda immunopatojeniktir ve üveitin belirli formlarına neden olur (6). Bu otoantijen ,deneysel otoimmün üveite yol açabilen, immunolojik retinal antijendir ve okuler inflamatuvar hastalık için hedef olmaktadır (6, 15). Okuler BH için retinal S antijenine karşı artmış T lenfosit cevabı ile birlikte spesifik antijenik belirleyiciler suçlanmıştır (6).

## **4. Hücresel ve Humoral İmmünoloji**

Kanında artmış selüler aktivite olmasına rağmen, neonatal BH olgularında humoral faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir (6). Çeşitli sitokin profilleri ve artmış lenfosit populasyonu, immün cevaptaki Th1/Th2 oranında değişiklik BH'da gösterilmiştir (6, 15). Aktivasyon markerları CD8, CD29, CD56 ve CD69'un



yükselmesi ile T lenfosit kümelerinin fonksiyonel aberasyonu gözlenir. CD8 CD16 ve CD8 CD56 T lenfosit kümeleri normal seviyede olsada, CD4 CD16, CD4 CD56, CD8  $\alpha\beta$  ve CD8 CD11b BH da önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. BH'da T lenfosit aktivasyonu ve bu değerler diğer inflamatuvar hastalıklarla benzerlik göstermektedir (6). Behçet hastalığında saptanan diğer bir bulgu dolaşımında CD4+ ve CD8+ hücrelerinin çoğunun TCR gama-delta reseptörü taşımasıdır. TCR gama-delta pozitif T hücreler sadece dolaşımında değil, oral aftlarda mononükleer hücre infiltrasyonunda, bronkoalveolar lavajda, serebrospinal sıvıda da artmıştır. Anti gama-delta antikoları ile doz bağımlı olarak T hücre proliferasyonu inhibe edilebilmektedir (15).

### **5. İmmünoglobulinler, İmmün kompleksler ve Antikardiyolipinler**

Behçet hastalarında sıklıkla immunoglobulin düzeyinde poliklonal artış saptanmaktadır. Kompleman düzeyleri ise normal kalmaktadır. Behçet hastalarında spesifik antijene karşı olmayan heterojen yapıda % 44 - % 60 oranında IgG, IgA, IgM tipinde immün kompleksler bulunur. Anti HSV antikoru ve streptokokal antijenlere karşı gelişen antikolar dışında nonspesifiklerdir. Behçet hastalarında saptanan poliklonal B hücre aktivasyonu, supresör T hücre disfonksiyonu veya B hücre aktivasyonuna neden olan IL-6, IL-1 ve IL-10 gibi sitokinlerin aşırı miktarda salgılanması ile meydana gelebilir. Poliklonal B hücre aktivasyonu sonucu oluşan immün komplekslerin ise nötrofil hiperfonksiyonuna neden olarak doku hasarı oluşturabileceği düşünülmektedir (15).

Anti kardiyolipin antikor (anticardiolipin antibody=ACA)'ların IgM izotipinin akut enfeksiyonlarda, IgG izotipinin ise trombotik olaylarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Behçet hastalarında saptanan ACA IgM tipidir ve trombotik olaylarla korelasyonu bulunmamaktadır (15).

### **6. Nötrofiller, Monositler ve Komplemanlar (C3-9)**

BH seyrinde lenfosit ve nötrofil popülasyonunda genel bir bozukluk vardır. Periferik beyaz kan hücre sayısında artış, monosit aktivasyonu, artmış PMNL motilitesi ile kutanöz ve oküler lezyonlarda infiltrasyon ve C3, C4, C5, IgA, haptoglobülin ve orosomukoid gibi dolaşımdaki proteinlerde artış bulunmaktadır (6).

## **7. Endotelial hücreler, Nitrik oksid ve ilişkili yeni inflamatuvar moleküller (leptin)**

Behçet hastalığı vaskülit ve endotelial hücre disfonksiyonu ile karakterizedir. Prostatiklin üretim bozukluğu, endotel kaynaklı von Willebrand faktör, trombomodulin ve E-selektin serum düzeylerinin yükselmesi ve fibrinolitik sistem anormallikleri, BH'deki endotel disfonksiyonunun başlıca kanıtıdır (18). Nitrik oksid, endotelial derived relaksing faktör, immünolojik, infeksiyöz ve inflamatuvar aktivasyon ile endotelial hücre stimülasyonuna neden olan serbest oksijen radikalidir. Uveal inflamasyonda önemli bir mediatördür ve uveal dokuda NO sentaz aktivitesi gösterilmiştir (6). Leptin inflamasyon ve endotel hasarında kritik rol oynar ve endotel hücrelerinde ekspres edilir. Leptin direkt olarak NO'in endotel hücresinden salınımına yol açar ve Behçet hastalarında artmış düzeydedir (15).

## **8. Oksidatif stres, antioksidatif defans ve eser elementler**

Behçet hastalığında aşırı süperoksit anyon ( $O_2^-$ ) üretimi, ADA aktivitesinde artış (aktive nötrofil fonksiyonu, kemotaksis ve fagozitoz markırı olarak) ayrıca hidrojen peroksitin ( $H_2O_2$ ) indüklediği hidroksil radikal (OH) ve malondialdehit üretimi gösterilmiştir. Bu durum özellikle aktif periodda olmak üzere, nötrofil aracılı immüniteye ve artmış reaktif oksijen türlerinin üretimine işaret etmektedir. Aktif Behçet hastalarının nötrofillerinin oksidatif hasara inaktif hastalara göre daha yatkın olduğu bilinmektedir (6). Bunun yanında süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi endojen serbest radikalleri temizleyen enzimlerin Behçet hastalarında azaldığı gösterilmiştir. Bu durum  $O_2^-$  ve  $H_2O_2$ 'nin yetersiz yok edilmesi ve bu nedenle hastalarda dolaşan prooksidanlar ile reaktif oksijen türlerine sınırlı enzimatik adaptasyon ile sonuçlanır (6).

Eser elementlerin fonksiyonları antioksidan enzimlere kofaktör olmaktadır. Behçet hastalarında eritrosit selenyum, plazma demir, manganez ve çinko düzeyleri azalmış, plazma bakır, eritrosit çinko ve manganez düzeyleri yükselmiştir. Diğer yandan, vitamin A, C, E ve  $\beta$ - karoten gibi güçlü nonenzimatik antioksidanların plazma konsantrasyonu bu hastalarda düşüktür (6).

## **B. Koagülasyon ve fibrinolizis**

Venöz ve arteriyel trombozla birlikte aktive hemostatik sistem ve artmış kompensatuvar fibrinolitik proses BH'nin klinik özellikleridir. Genelde, aşırı trombin

formasyonu ve defektif fibrinolizis durumu vardır. BH'da prokoagülan imbalansın hemostatik aktivasyon markırları olan, trombin-antitrombin III kompleks, plasmin-a2 plazmin kompleks, trombomodülin ve protrombin fragmanları seviyesi artmıştır. Venöz trombozlu ve retinal vasooklüziv hastalığı olan BH'da artmış faktör V Leiden seviyesi ve protrombin gen G20210A mutasyonu tromboza olan eğilimi destekler (6).

Artmış fibrinojen, von Willebrand faktör(vWF), vWF antijen, ristosetin, faktör VIII, faktör IX, faktör XI, kolesterol ve trigliserid ile azalmış/artmış antitrombin III ve protein S düzeyi BH da gösterilmiştir. Ayrıca Protein C, çözüdür trombomodülin ve plazminojen normal/azalmış düzeyleri rapor edilmiştir. Plazminojen aktivatör aktivitesi için çelişkili sonuçlar olmasına rağmen BH'nin protrombotik durumu için bozulmuş fibrinolitik kinetikler ya da relatif hipofibrinolitik durum öne sürülmüştür (6). Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) aktivasyonu, plazminojen aktivatör inhibitör aktivitesi (PAI)-1 ve PAI 1 antijen konsantrasyon artışı var iken t-PA antijen ve ürokinaz tip plazminojen aktivatör antijen değerleri BH da normal bulunmuştur.

Fibrinolizin yeni ve potent bir inhibitörü olan trombinin aktive ettiği fibrinoliz inhibitörü (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) (TAFI), plazmin oluşumunu azaltarak tromboz oluşmasına eğilim yaratan bir enzimdir. TAFI plazma düzeyinin trombozu olan ve olmayan tüm Behçet hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğu rapor edilmiştir. Bu durum ise BH'de trombotik yatkınlık ile sonuçlanan pıhtının lizisini zayıflatmaktadır (19). Bununla birlikte, endotel hasara yol açan tüm bu moleküller ve perivaskülit gelişimi ile BH'de trombotik durumun altta yatan nedeninin kompleks ve kapsamlı olduğu görülmektedir.

### ***1.Hiperhomosisteinemi***

Hiperhomosisteinemi, sitokin aktivasyonu, vasküler endotelyal injuri, tromboembolizm ve sistemik ve retinal vasküler oklüziv hastalığın nedeni olabilecek homosisteinin kan veya serumda artışı olarak tariflenir (6). Homosistein düzeyini etkileyen metilentetrahidrofolat redüktaz enzimini (MTHFR) kodlayan gen C677T polimorfizmi oküler Behçet hastalığı ile birliktelik göstermektedir (15). Bununla birlikte Behçet hastalarında genelde kanama zamanları normaldir ve antitrombotik tedavi ve profilaksisi önerilmemektedir (15).

### 1.1.5. İmmunohistopatoloji

Behçet hastalarında aktif inflamatuvar bölgelerden alınan spesimenlerde yapılan immunohistopatolojik çalışmalar periferel kandaki bulguları desteklemekte ve hastalığın immun-kompleks aracılığıyla olduğunu göstermektedir (6). Damar duvarında fibrin birikimi olan veya olmayan venlerde, kapiller damarlarda ve tüm boy arterlerde lenfositik ve monositik hücre infiltrasyonu ile birlikte, nekrotizan, nötrofilik (lökositoklastik) obliteratif perivaskülit (flebit) ve venöz tromboz BH'nın karakteristik bulgularıdır (6).

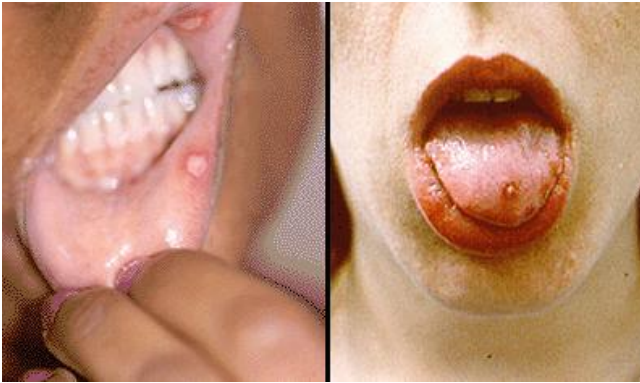
### 1.1.6. Klinik, Tanı ve Prognoz

#### A- Klinik özellikler

Behçet hastalığı, çeşitli sistemik tutulum kombinasyonu ile ızdıraplı semptomlara yol açabilmektedir. Hastalık değişken iyileşme dönemlerinde aktivasyon ve remisyonlarla seyreder. Hastalık ciddiyeti genelde zamanla azalsa ve herhangi bir zamanda stabil olsada, tutulan organ sisteminde kronik hale gelebilir (6).

#### 1. Oral aft

Hafif olgularda, çoğunlukla oral mukozada rekürren aftöz ülserasyonlar görülür (Resim 1)(6). Minör aftöz ülserler (<10 mm) en yaygın tip olup %85 oranında görülürler, majör ve herpetiform ülserler daha nadirdir (4). Genellikle en erken bulgu olup, sarımsı nekrotik taban üzerinde yara görünümü ile diğer aftlardan ayırt edilebilir. Ataklar sırasında hastanın yemesini engelleyecek ölçüde ağrılı olabilir. Aft hızlıca nokta şekilli ülserden büyük yaralara ilerleyebilir. Nikotinin aftlara iyi geldiği öne sürülmüştür (6).



**Resim 1:** Oral mukoza ve dilde aftöz ülserler

## **2. Genital ülser**

Genital ülserler olguların %80-90'ında izlenirler. Ağız lezyonlarından daha büyük ve derin olup, hastalık seyrinde bazı dönemlerde görülürler (6). Erkeklerde Reiter's sendromu ve venereal hastalıktan farklı olarak skrotumda ve bayanlarda labiumlarda, vulvada görülürler (4, 6). Ağrılı olabilirler ve hayat kalitesini etkilerler (4). Ülserler 10-30 gün içerisinde, eşlik eden sekonder enfeksiyon yok ise iyileşirler (4). Geniş ülserler iyileşebilir veya skar bırakırlar. BH'da epididimit yaygın olsada uretritin görülmemesi Reiter's sendromundan ayırımını yapmayı sağlar (6).

## **3. Cilt lezyonları**

BH'da %80 oranında, özellikle bayanlarda alt ekstremitede papülo-vezikopüstüler erüpsiyonlar ve eritema nodosum benzeri lezyonlar şeklinde görülürler. Akneiform lezyonların BH ile spesifik ilişkisi gösterilememiştir (6). Paterji testine pozitif reaksiyon 24-48 saatte papül veya püstül formlarının görülmesidir. BH için spesifiktir fakat bölgesel farklılıklar gösterir. Türkiye ve Japonyada hastaların %60-70'inde paterji testine pozitif cevap mevcut iken Kuzey Avrupa ve Amerika'da nadir cevap görülmektedir (4).

## **4. Göz tutulumu**

Göz tutulumu BH'nın en ciddi organ tutulumlarından biri olup, Japonyada %11-12 oranında körlüğün önde gelen nedenlerindedir (20). Olguların yaklaşık yarısında görülmekle birlikte genç ve erkeklerde sık ve ciddi seyir göstermektedir (4). Kronik, tekrarlayan bilateral panuveit formlarında görülür. Aftöz ülserler ile göz tutulumu arasında yaklaşık 5-6 yıl kadar bir süre olduğu bilinirken, bugün sürenin daha da uzadığı kabul edilmektedir (20). Göz tutulumu ile birlikte %20 hastada yoğun inflamasyon (hipopyon) görülür ve kötü prognoz gösterir. Posterior üveal inflamasyon retinal eksüdasyon, hemoraji, papilödem ve maküler hastalığa yol açar. Rekürren ataklar sineşi gibi yapısal değişiklikler ve retinal skar ile sonuçlanabilir (4).

## **5. Kas-iskelet sistem tutulumu**

BH olgularının yaklaşık yarısında nonerozif, nondeforme periferik artrit veya artralji görülmekte olup, genellikle birkaç haftada düzelirler (4). En sık dizler, daha az sıklıkla ayak bilekleri, el, el bilekleri ve dirsekler tutulur (4, 20). Artritte ağrı, şişlik, hareket kısıtlılığı mevcut olup, kızarıklık sık görülmemektedir (20). Spondilit ve

sakroiliak eklem tutulumu çok sık gösterilmemiş olup, sıklıkla mononükleer tutulum izlenir (4, 20).

#### **6. Vasküler tutulum (majör damar tutulumu)**

BH arterleri ve tüm boy venleri etkilemekte olup, majör arteriyel tutulum morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (4, 20). Ayrıca bacaklarda, süperfisial ve derin venlerde sıklıkla tromboflebit görülmektedir (4). Büyük damarlarda obstrüksiyon veya oklüzyon nadir görülmekte olup, tromboembolizme ender rastlanır (4). BH'da arteriyel oklüzyon, anevrizma ve venöz tıkanma ve varis olarak 4 çeşit patoloji tariflenir. Venöz tutulumun, Türk toplumunda ve erkeklerde daha sık olduğu bilinmektedir. Serebral venöz tıkanıklık ve pulmoner arter anevrizmasına neden olabilen tek vaskülettir (20).

#### **7. Gastrointestinal tutulum**

Gastarointestinal tutulumu %4-60 oranında olup, Japonlarda sık görülmektedir (4, 20). İleum ve kolonda mukozal ülserasyon şeklinde seyredip kolik abdominal ağrı ve diareye neden olmaktadır. GİS tutulumu olan hastalarda prognoz kötü seyretmekte olup, erkeklerin % 20 sinde splenomegali görülmektedir. %2 oranında amiloidoz birikimi görülür (20).

#### **1.1.7. Tanı ve Prognoz**

Behçet hastalığında patognomonik veya sensitif bir test ve histolojik bulgular yoktur. Klinik bulgularla tanı konmaktadır. Fakat klinik bulguların asenkronize olarak görülmesi ile tanı gecikmektedir (6). Behçet hastalığı için yıllar içerisinde farklı tanı kriterleri değerlendirilmiştir. 1976'da O'Duffy ve Goldstein kriterlerinde rekürren oral veya genital ülser ile birlikte ilave iki sistemik bulgu ve inkomplet form için ilave tek sistemik bulgu gerekmektedir (6). Benzer olarak Behçet's disease Research Committee of Japan' e göre 4 majör semptomun (oral aft,genital ülser,üveit,cilt lezyonları) varlığı gerekmektedir (6). Günümüzde kullanılan uluslararası sınıflama kriterleri 1990'da International Study Group tarafından yayınlanmıştır (Tablo 1)(6).

**Tablo:1**

**Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri (1990)**

<b><i>Rekürren oral ülserler</i></b>	Doktor veya hasta tarafından tanımlanan, 1 yıl içinde en az 3 kez tekrarlayan minör, majör veya herpetiform ülser  <b>+ aşağıdakilerden en az 2 si;</b>
<b><i>1.Rekürren genital ülser</i></b>	Özellikle erkeklerde, doktor veya hasta tarafından gözlemlenen aftöz veya skatrise ülserasyon
<b><i>2.Göz lezyonları</i></b>	Anterior/posterior üveit, vitreusta hücre saptanması veya retinal vaskülit
<b><i>3. Deri lezyonları</i></b>	Doktor veya hasta tarafından tanımlanan eritema nodosum benzeri lezyonlar, kortikosteroid tedavisi almayan erişkinlerde psödofolikülit, papülopüstüler akneiform nodüller
<b><i>4.Pozitif paterji testi</i></b>	Ön kolda steril uç ile çizilen, 24-48 saat sonra doktor tarafından değerlendirilen

## **Prognoz**

Behçet hastalığı kendini sınırlayan bir hastalık değildir ve öngörülemeyen bir süreç izlemektedir. Hastalık, hastadan hastaya ve farklı dönemlerde ciddi seyir gösterebilir. Genellikle yaşla birlikte progresif gerileme gösterse de, kronik ve rekürrens remisyonlarla giden seyri, prognozu değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Çoğu hastada ilk bulgu ateş ve keyifsizlik ile birlikte orogenital ülserler ve cilt lezyonları görülmektedir (6). Oküler ve nörolojik tutulum gibi ciddi hastalık başlangıçtan aylar-yıllar sonra meydana gelse de, kötü prognoz taşımaktadır (6, 21). Benzer olarak majör damar trombozu ve gastrointestinal perforasyon kötü prognoz işaretleridir (6). Ölümün en sık nedeni majör damar tutulumu ve nörolojik tutulumdur (21). Serebellar semptomların başlaması ve progresif seyir olumsuz faktörler iken, baş ağrısı, sinüs ven trombozu tanısı ve hastalığın tek epizod ile sınırlanması olumlu faktör sayılmaktadır. Artmış protein ve BOS içerisinde pleositoz kötü prognoz olarak rapor edilmiştir (21).

### **1.1.8. Tedavi**

Klinisyenlerin temel amaçları, semptomları kontrol ve tedavi etmek, ağrıyı, rahatsızlığı, fonksiyonel güçsüzlüğü azaltmak, enflamasyonu geriletmek ve kontrol altına almak, sıklığı ve rekürrenslerin ciddiyetini azaltmak, end organ hasarını önlemektir (6). Nörolojik tutulum uniform değildir ve seyri, prognozu ve tedaviye cevabı tahmin etmek zordur. Günümüzde, nörolojik tutulumun tedavi etkinliği hakkında kanıt olmamakla birlikte tedavinin yönetiminde günümüzdeki kurallar hakkında deneysel fikir oluşturmaktadır (21).

### **1.1.9. Nörolojik tutulum (Nöro-Behçet)**

Behçet hastalarının yaklaşık % 5-30 inde nörolojik tutulum görülmekte olup, hastalığın en ciddi tutulumlarından biridir (4, 22). Başlangıçtan yaklaşık 1-7 yıl sonra izlenen tutulum motor-duyu bozuklukları ile seyretmektedir (20, 23). Nörolojik tutulum semptomları serebellar ataksi, serebral ve spinal motor-duyu bozuklukları, kranial sinir paralizileri, psödobulber paralizisi ve diplopi olabilir (23). Tutulum meningoensefalit, pyramidal sendrom, benign intrakranial hipertansiyon, serebellar bulgular, psikiyatrik bozukluk gibi farklı şekillerde ortaya çıkabilir (24). SSS tutulumunda %80 oranında pyramidal işaret ve semptomlarla birlikte parankimal tutulum, %20 oranında ise dural



sinüs trombozu görülmektedir. Baş ağrısı ve papil ödem izlenmekte olup daha iyi prognozludur. SSS tutulumu spontan olmayıp, farklı patogenetik mekanizmaların olduğu düşünülmektedir (4). BOS' ta yüksek protein veya hücre kötü prognozu işaret eder (4). Erkeklerde kadınlara göre dört kat daha fazla görülmekle birlikte, ilk bulgular genelde üçüncü dekatta ortaya çıkar (23).

BT ve MRG'nin yaygınlaşması ile Behçet hastalığının nörolojik tutulumunun varlığının arttığı spekülasyonu yaygındır (21). Nörolojik semptomların, klasik triad görülmesinden birkaç yıl sonra görülmeye başlandığı düşünülmektedir. Fakat bazı çalışmalar nörolojik semptomların klasik triad öncesinde görülebildiğini rapor etmektedir (21).

Nöro-Behçet (NB) hastalığı iki majör formda sınıflandırılır . Birincisi fokal veya multifokal SSS parankim tutulumu ile seyreden küçük venlerin inflamatuvar hastalığıdır ve hastaların çoğu bu gruptadır. Santral sinir sistemi Nöro-Behçet sendromu veya intraaksiyal Nöro-Behçet sendromu olarak adlandırılır. Diğer form daha iyi prognozlu ve daha sınırlı semptomu olan serebral ven sinüs trombozudur. İki formun bir arada görülmesi nadirdir. Nöro-psiko-Behçet sendromu ve periferik sinir sistemi tutulumu nadiren meydana gelebilir. Behçet hastalığı tedavisinin nörolojik komplikasyonları (siklosporin nörotoksitesisi ve talidomid nöropatisi gibi) veya diğer sistemik problemlerin komplikasyonları (kardiak komplikasyona sekonder serebral emboli gibi) hastalığın nöro-psikiyatrik sonuçları arasındadır (21).

Behçet hastalığı küçük ve büyük boy damarları etkileyen immun aracılı vaskülitir (25). Vaskülit Behçet hastalığının esas patolojik temeli olarak düşünülmekle birlikte, vaskülitik proses SSS'nde genellikle gösterilemeyebilir. SSS tutulumunun patoloji çalışmalarında düşük grade kronik lenfositik veya nötrofilik meningoensefalit ve ağırlıklı olarak beyin sapı ve bazal ganglionlarda multifokal nekrotik fokuslar olduğu gösterilmiştir (26). Nöro-Behçet tutulumu patolojik olarak uniform tutulum değil, vaskülit ile birlikte, low grade inflamasyon, demyelinizasyon ve dejeneratif değişiklikler içermektedir. Akut hastalıkta perilezyonal geniş ödem görülmekle birlikte, takip sürecinde gerilemesi ve küçük rezidü bırakarak iyileşmesi venöz infarktları düşündürmektedir. Bu bulgu NB lezyonlarında inflamatuvar-venöz(küçük damarlar) etyolojiyi düşündürmektedir (21).

SSS vaskülit ve vaskülopati sıklıkla benzer klinik ve radyolojik özellikler gösterir. Her ikisi de iskemi veya infarkt ile sonuçlanır. Lezyonların MRG de reversibl veya irreversibl olduğu tutulmuş damarların boyutları, lokalizasyonu ve iskeminin ciddiyeti ile ilişkilidir. Büyük, orta ve küçük boy arterleri tutan oklüzyon ve stenozlar temel olarak infarkt ile sonuçlanır. Arteriol, kapiller, venül veya venler tutulduğunda vazojenik ödem veya gliosis meydana gelir. Multifokal ve multisistemik iskemi SSS vaskülitinin karakteristik özelliğidir. Behçet hastalığı orijini bilinmeyen multisistem vaskülitidir. Lezyonların parankimal dağılımı, özellikle küçük damar vaskülitini ve ağırlıklı venülleri tutarak mezodiensefalik bölgede yoğunlaşmaktadır (27).

Vasküler tutulum yalnızca arter ve ven tutulumuna değil, anevrizma ve tromboarteritlere, venöz trombozlara ve tromboflebitlere de neden olabilmektedir

#### **1.1.10. Nöro-Behçet' te Radyolojik Görüntüleme**

SSS tutulumu vakaların %4-49 unda meydana gelir ve bu değişiklikler Nöro-Behçet hastalığı olarak tanımlanır. SSS hastalığı minör kriter olmasına rağmen, fonksiyonel bozukluk ve ölüm gibi ciddi sonuçlar için potansiyeldir. Hastalık sıklıkla üçüncü dekatta ve erkeklerde dört kat sıklıkla izlenir (28). SSS tutulumunda görüntülemelerde, sıklıkla beyin sapı tutulumu, diensefalona uzanım ve daha az sıklıkla periventriküler ve subkortikal beyaz cevher lokalizasyonunda lezyonlar izlenmektedir (21). En sık mezodiensefalik bileşke etkilenmekte olup, bunu pontobulber bölge tutulumu takip etmektedir. Hipotalamotalamik bölge, bazal ganglionlar, serebral hemisferler, serebellum ve spinal kord daha az sıklıkla tutulmaktadır. Hemisferik lezyonlar sık görülmemekle birlikte, daima diensefalik ve beyin sapı lezyonları ile birliktelik gösterir. Görüntülemenin sık aralıklarla yapılması, lezyonların boyutunda gerileme veya rezolüsyonu göstermekle birlikte, klinik semptom vermeyen sessiz lezyonları saptamada da yardımcı olacaktır (21).

#### **BT**

Bilgisayarlı Tomografi, X ışını kullanılarak kesitsel görüntüler oluşturulan radyolojik inceleme yöntemidir. Kolay uygulanabilen, non-invaziv bir yöntem olmakla birlikte NB hastalarında lezyonları göstermede yetersiz kalmaktadır.

## MRG

Santral sinir sisteminde küçük venüller arterlerden daha sık etkilenmekte olup, perivasküler hücre infiltrasyonu ile birlikte damar çevresinde enfarktlar, myelin kaybı ve gliozise yol açmaktadır. Saptanan lezyonlar FLAIR-T2 ağırlıklı kesitlerde küçük irregüler sinyal artışları şeklinde gözlenir. T1 ağırlıklı kesitlerde bu alanlar düşük sinyal özelliği göstermekte olup, tüm lezyonları saptayabilmek olası değildir. Kronik dönemde lezyonların boyutu azalarak, görünürlüğü T1 sekanslarda belirgin azalmaktadır. Aktif inflamatuvar lezyon düşünülen olgularda T2A görüntülerde lezyon saptanmazken bile kontrast madde enjeksiyonu sonrası belirgin kontrast tutulumu izlenmiştir. Kontrast tutulumunun aktif inflamasyon sonucu kan beyin bariyerinin yıkımı sonucu olduğu ve bariyerin restorasyonu sonucu kaybolduğu bilinmektedir (23).

Nöro-Behçet hastalığında MRG bulguları nonspesifiktir. Diğer vaskülitlerde, MS, iskemi-enfarkta ve sarkoidozda benzer özellikler içerir. MS ve NB dissemine ve demyelinizan inflamatuvar hastalık olmalarıyla benzer özellikler göstermekle birlikte MS primer beyaz cevher hastalığı olup, NB beyaz ve gri cevheri birlikte tutmaktadır. Çalışmalar, NB'de periventriküler beyaz cevher tutulumu olmaksızın bazal ganglion ve talamus tutulumu ile pons tutulumunun yaygın olduğunu göstermektedir. NB'de MRG bulguları, SLE gibi diğer vaskülitlerle benzerlik göstermekte, beyin sapı tutulumu SLE'de nadir olup, hemisferik lezyonlar subkortikal yerleşim göstermektedir (23, 28). Hemisferik beyaz cevher lezyonlarının saptanmasında, özellikle jukstokortikal beyaz cevher yerleşimli olanlarda, FLAIR görüntülerin sensitivitesinin yüksek olduğu düşünülmektedir (29).

SSS arter ve venlerindeki oklüzyonlar ve hastalığın her çaptaki venlerde tromboza olan eğiliminin artmış olması nedeni ile venöz sinüs trombozu görülebilir. Venöz sinüs trombozuna % 6-13 oranında rastlanabilmekte olup hastaların baş ağrısı şikayeti vardır. Nörobeçet hastalarında beyin sapı atrofi tanımlanmıştır. Sık olmamakla birlikte, özellikle serebral atrofi olmaksızın beyin sapı atrofi görülmesi BH için oldukça spesifiktir. Kortikospinal traktın Wallerian dejenerasyonu, aksonal/nöronal hasar yansımaları, NB hastalığında görülebilir (29).

## **FONKSİYONEL MRG**

Günümüzde, difüzyon MRG ve proton MR spektroskopisi bulguları akut SSS tutulumunda ilk sırada yer almaktadır. Bulguların, akut lezyonlarda enfarktten çok vazojenik ödemi gösterdiği sonucuna varılmıştır. Bu incelemeler ayrıca SSS tutulumunun farklı natürdeki bulgularını da göstermektedir (21). Diğer bir fonksiyonel MRG yöntemi olan perfüzyon MRG’de ise kan volümü, geçiş zamanı ve kan akımı gibi perfüzyonun değişik parametreleri kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilebilmektedir. Benzer ve daha yaygın olarak radyonüklid görüntüleme ile (beyin perfüzyon SPECT) yapılan çalışmalar kapiller düzeyde perfüzyon hakkında bilgi vermektedir.

### **SPECT(Single Photon Emission Tomography)**

Nörolojik semptomu olan 8 Behçet hasta grubunda yapılan perfüzyon SPECT görüntüleme, derin bazal ganglionlar veya frontal ve temporal kortekste hipoperfüze alanlar tespit edilmiştir (30). Benzer bir çalışmada BH’na sekonder nöropsikiyatrik semptomları olan 10 hastada, MRG bulguları normal iken, SPECT çalışmada pariyetal ve temporal loblarda hipoperfüzyon bulunmuştur (31). SPECT bulguları, çok sayıda izlenen hipoperfüze alanların azalmış metabolik ihtiyaç ile korele olduğunu, NB için spesifik olmadığını, fakat bu erken fonksiyonel değişikliklerin bu hasta popülasyonu için belirteç olabileceğini göstermektedir (21).

## **PERFÜZYON MRG**

### **1.2.1. Tanım**

MRG doku anatomisini belirleme ve patolojileri göstermedeki duyarlılığına rağmen, doku içerisindeki fizyolojik değişiklikleri göstermemektedir. IV kontrast madde kullanılması görüntülemenin duyarlılığını ve özgüllüğünü arttırsa da tümör, enfeksiyon, infarkt ve inflamasyonlar sıklıkla benzer görünümlere sahiptirler. Bu sınırlamalar nedeniyle son zamanlarda, fizyolojik görüntüleme teknikleri klinik sorunlara çözüm potansiyeli olabileceğinden araştırmacılar için ilgi çekici olmuştur. Bu fonksiyonel görüntüleme modaliteleri, mikroskopik su hareketinin difüzyon görüntülenmesi, dokularda biyokimyasal değerlendirme (MR spektroskopisi) ve doku kan akımı hakkında bilgi veren perfüzyon görüntülemesidir (32).

Perfüzyon görüntüleme parankimde dağılan kanın kararlı durumunu belirtir. Yani perfüzyon sadece kan akım hızı veya hacmi değil, dokunun kapiller yatağının yapısına da bağlıdır. Perfüzyon görüntülemesinde hesaplamalar kanın perfüzyon bölgesine giriş ve çıkışından yola çıkılarak iki ana yöntem ile yapılır. İlki Xenon BT perfüzyon ve PET görüntülemesinde uygulanan “diffusable tracer” modelidir. Bu teknikte kanda ve parankimde difüzyona uğrayan xenon gazının kararlı duruma ulaşması esas alınır. İkinci yöntemde “tracer kinetic” modeli MRG perfüzyon ve BTP görüntülemesinde kullanılır. Bu modelde tracer’ın doku kapiller yatağına ilk geçişi izlenir ve analizi yapılır. Burada perfüzyon ölçümü için ‘tracer’ (ekzojen kontrast madde veya endojen işaretlenmiş spinler) kullanılmaktadır. Bu seçilen ajanlar dokudaki seyirlerinde metabolize veya absorbe olmazlar. Ekzojen kontrast maddelerden difüzyona uğramayanlar(gadopentetat demiglumin gibi) kullanılmaktadır (32). Serebral kan volümü, geçiş zamanı ve serebral kan akımı gibi perfüzyonun değişik parametreleri kalitatif ve kantitatif olarak bu yöntem ile ölçülebilmektedir (33).

### **1 .2.2. Temel fizik özellikler**

Perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (PWI), endojen veya ekzojen ‘tracer’ kullanma metodu ile MR görüntülerde, serebral kan volümü, serebral kan akımı ve ortalama geçiş süresi gibi farklı hemodinamik kantiteleri elde etmeye dayanır. Potansiyel uygulama alanları, akut stroke sonrası risk altındaki dokuyu saptamak, tümör hasarını saptamak ve nörodejeneratif durumların değerlendirilmesidir (34).

#### ***Tarih:***

Perfüzyon ağırlıklı MRG çalışmaları ilk kez Le Bihan tarafından planlanmıştır. Natur kan hareketi ile kapillerlere yönelmiş kan hareketinin karşılaştırılması prensibi, difüzyon ağırlıklı MRG kullanılmasında başarı sağlamıştır. Bu ‘intravoksel incoherent motion’(IVIM) tekniği, manyetik susseptibilite ve inflow effect metodları yerini almıştır.

Perfüzyon ağırlıklı görüntüleme, gadolinyum benzeri intravasküler tracer’ın, kapiller pasajı sırasında, susseptibilite etkisine ve verilen ajanın ilk geçiş etkisine bağlı olarak geçici sinyal kaybı oluşması esasına dayanır. Arteriyel spin tagging ile perfüzyon MRG uygun hazırlanmış magnetizasyon ile endojen tracer olarak kanın kendisini

kullanır. Hipotez ve limitasyonların sayısallaştırılması ile ciddi önemli hemodinamik parametreler elde edilmiştir:

CBV, voksel içerisinde total dokuda bulunan kan miktarı

CBF (perfüzyon), dakikada belirli dokudan geçen arteriyel kan volümü

MTT, takipçi molekülün incelenen dokuya ortalama geçiş zamanı

Perfüzyon ve difüzyon teknikleri akut inmede birbirlerini tamamlayıcı rol oynamaktadırlar. Azalmış ADC değerleri irreversible iskemik doku hakkında sınırlı iken; infarkt alanı ve çevresindeki reversibl iskemik alan ile ilgili olarak azalmış rCBV, rCBF ve artmış MTT değerleri güçlü bilgiler vermektedir (34).

Perfüzyon haritaları elde etmek için iki matematiksel yöntem uygulanır. Dekonvolüsyon ve nondekonvolüsyon yöntemi. Nondekonvolüsyon metodunda, kontrast ajan verilmesi ardından incelenecek alana ROI yerleştirilir. Fick prensibine göre birim zamanda, ROI alanındaki kontrast madde miktarında meydana gelen değişiklik kan akımı ile orantılıdır ve  $dCt(t)/dt = CBF \cdot [Ca(t) - Cv(t)]$  formülü ile ifade edilir. Ct(t) zaman eğrisine karşı doku kontrast konsantrasyonudur. Zaman dansite eğrisi (time density curve (TDC) olarak da bilinmektedir. Ca(t), besleyen arterin TDC'si, Cv(t), drene eden venin TDC si olmaktadır. Dekonvolüsyon metodu kalitatif ve kantitatif CBF bilgileri verir. Bu metodun matematiksel ifadesi;  $Ct(t) = CBF \cdot [Ca(t) \times R(t)]$  şeklindedir. Bu formülde Ct(t), doku; Ca(t) arteriyel zaman dansite eğrisini gösterir. X sembolü matematik konvolüsyon operatörüdür (35).

### ***Görüntüleme teknikleri:***

Serebral kan akımı ölçümünde iki yöntem kullanılır;

1. İntravasküler manyetik suseptibilite değişikliklerine dayanan (Dinamik kan volüm perfüzyon görüntülemesi) "contrast agent bolus tracking" (kontrast ajan bolus izleme). Suseptibilite temelli teknikler, intravasküler suseptibilite değişikliklerini sağlayabilmek için, ya dışarıdan enjekte edilen paramanyetik kontrast madde ya da intrinsik bir paramanyetik molekül (deoksihemoglobin gibi) kullanılır.

2. İnflow (arteriel spin labelling) teknikler

## **a-Dinamik Kan Volüm Perfüzyon Görüntülemesi (Dynamic Contrast-Enhanced Susceptibility-Weighted Perfusion Imaging=Contrast Agent IV Bolus Tracking)**

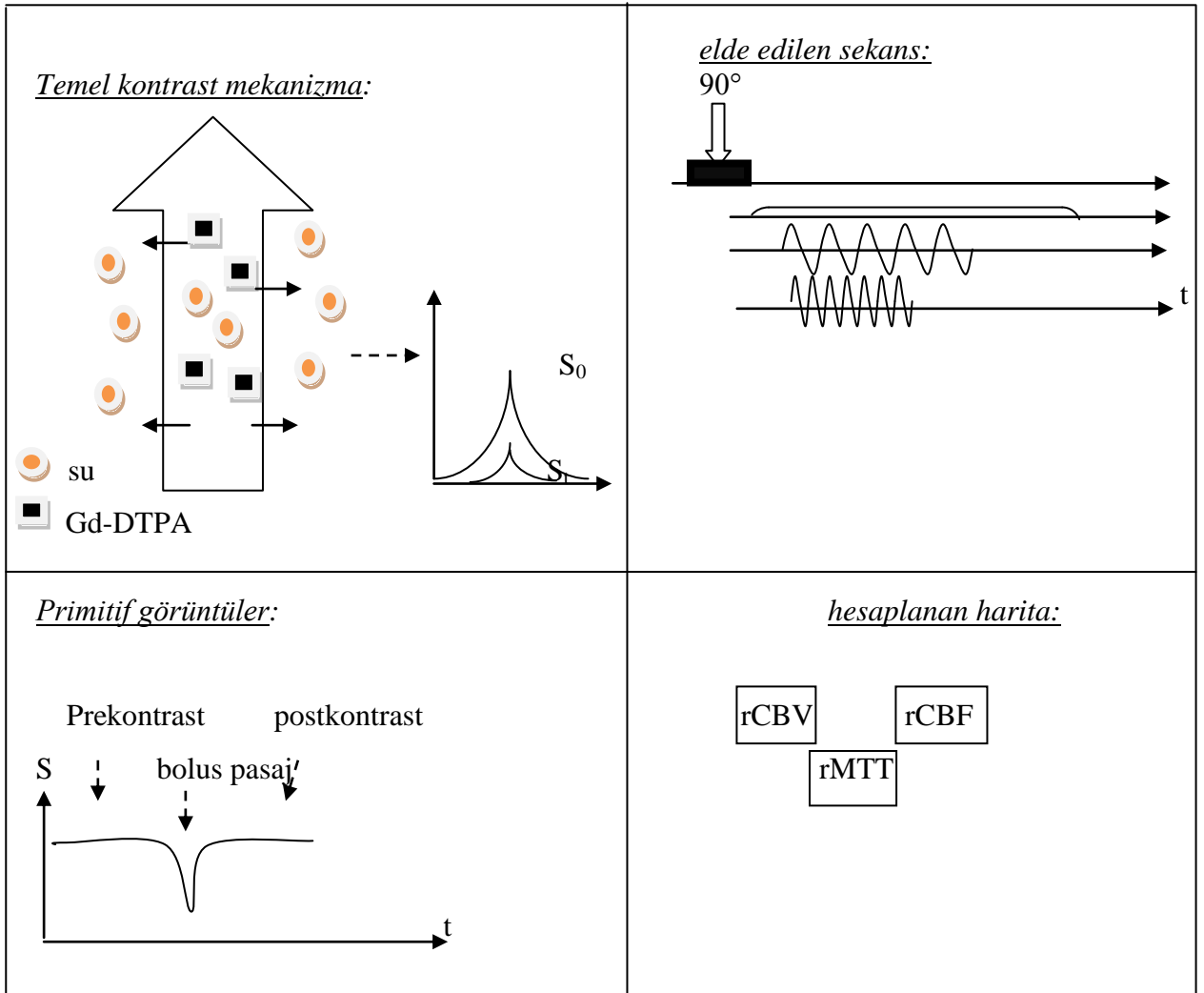
Kontrast ajan bolus izleme tekniği daha yaygın kullanılan yöntemdir (35). IV verilen kontrast maddenin beyinden ilk geçişinin dinamik olarak görüntülenmesi esasına dayanmaktadır. Manyetik özellikli bir kontrast madde, IV yoldan bolus tarzında verilerek, bunun kısa bir zaman periyodunda serebral perfüzyonu ve neden olduğu T2\* ağırlıklı sinyal ölçülmektedir. Burada gadolinyumun T1 süresini kısaltma etkisi yerine T2 veya T2\* susseptibilite etkilerinden faydalanılmaktadır. T2 ağırlıklı spin eko görüntüleri kontrast maddeye az duyarlı olduğundan sıklıkla T2\* etkilerinden faydalanılır (35). Kontrast madde, T2\* sinyalini azaltan manyetik inhomojenite oluşturduğundan, kontrast madde ile perfüze olan alanlar daha az sinyal intensitesi göstermektedirler.

Başarılı perfüzyon haritaları elde etmek için yeterli kontrast madde uygulaması gerekmektedir. 18-20 gauge (IV) kateter kullanılarak 0,2-0,3 mmol/kg kontrast madde uygulanır. Kontrast maddenin aynı formda gitmesini sağlayacak otomatik enjektör pompası ve veri analizini yapabilen yazılım programı mevcut olmalıdır. Hasta hareket artefaktı engellenmelidir (34, 35). Kontrast madde saniyede 5 ml hızla gönderilir. Serebral kan volümü haritası, kontrast madde enjeksiyonu sırasında uzun eko time kullanan gradiyent eko teknikler ile elde edilebilir. Uzun eko time kullanımı ile T2\* ağırlığı artar. Kontrast madde kan damarlarına ve kapiller ağa ulaştığında sinyal kaybı belirginleşir. Sinyal kaybının büyüklüğü ve direkt olarak alan gücüne ve kontrast madde konsantrasyonuna bağlıdır. Gadolinyum damar içinden geçişi esnasında, 0,1 mmol/kg lık standart dozda, beyaz cevherde yaklaşık %25 sinyal kaybına yol açar (35).

Manyetik alan gradiyentlerini hızlıca değiştirebilen eko-planar görüntüleme yöntemleri çok kesitli perfüzyon bilgilerinin birleştirilmesini kolaylaştırmaktadır. Bu amaçla spin-eko veya gradiyent-eko sekansları kullanılabilir (35). Ancak perfüzyon görüntülemeye sıklıkla EPI (Echoplanar Imaging) sekansı kullanılmaktadır. Bu sekans sadece mikrovasküler yapılara yani kapillerlere duyarlıdır. Ayrıca yüksek temporal rezolüsyon ve kısa çekim süreleri gibi avantajları bulunmaktadır (35, 36). Gradyent-eko sekansları ise manyetik susseptibilite artefaktına daha yatkındır ve hem kapiller hem de büyük damarlara ait sinyal alabildiğinden özellikle venöz yapılardan sinyal alınması ile CBV değerleri normalden fazla ölçülebilmektedir (35). Perfüzyon

parametrelerinin ölçülebilmesi için kontrast madde enjeksiyonu öncesi, esnasında ve sonrasında ardışık kesitler elde olunur. Kanın kapiller yataktaki dolaşımı esnasında, ardışık görüntüler arası zaman en az 1-2 sn olmalıdır (35). Elde edilen kaynak veriler zaman-sinyal intensite eğrisini oluşturmada kullanılır ve  $\Delta R_2 = -\ln[S(t)/S_0]$  / echo time olarak formülize edilir.  $\Delta R_2$  relaksasyon oranındaki değişiktir ve verilen ajanın  $R_2=1/T_2$  sidir.  $S(t)$  belli bir zamandaki sinyal intensitesini,  $S_0$  baseline zamandaki sinyal intensitesini belirtir.  $\Delta R_2$  eğrileri analiz edilerek her piksel için rCBF, rCBV, MTT ve TTP perfüzyon haritaları elde olunur (Şekil 1) (34).

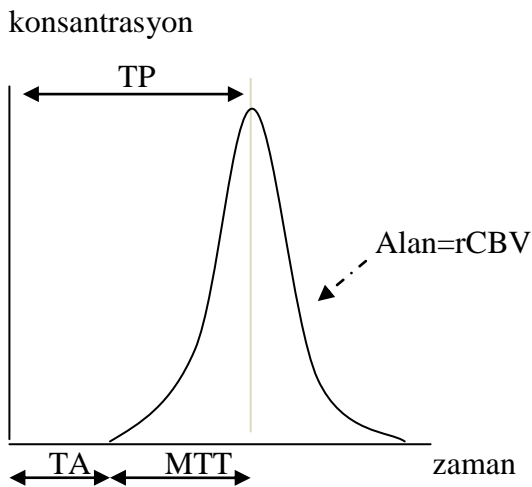
### *İntravasküler tracer PWI*



**Şekil 1:** İntravasküler tracer methodu ile perfüzyon MRG şematik görünümü



Perfüzyon MRG’de amaç kısa sürede yoğun konsantrasyondaki kontrast maddenin beyinden ilk geçişi sırasında mümkün oldukça intravasküler konsantrasyonu maksimum tutabilmektir. Pratikte her saniyede beyin aynı bölümleri görüntülenir. Kontrast maddenin beyinden ilk geçişi esnasında sinyalin düşmesi doku için konsantrasyon- zaman eğrisine dönüştürülmede kullanılabilir (Şekil 2) (35, 36). Belirli bir beyin bölgesine ulaşan kontrast madde miktarı lokal kan volümünün bir göstergesidir ve kontrast maddenin geçiş zamanı, lokal kan akımının yansıması olarak düşünülebilir.



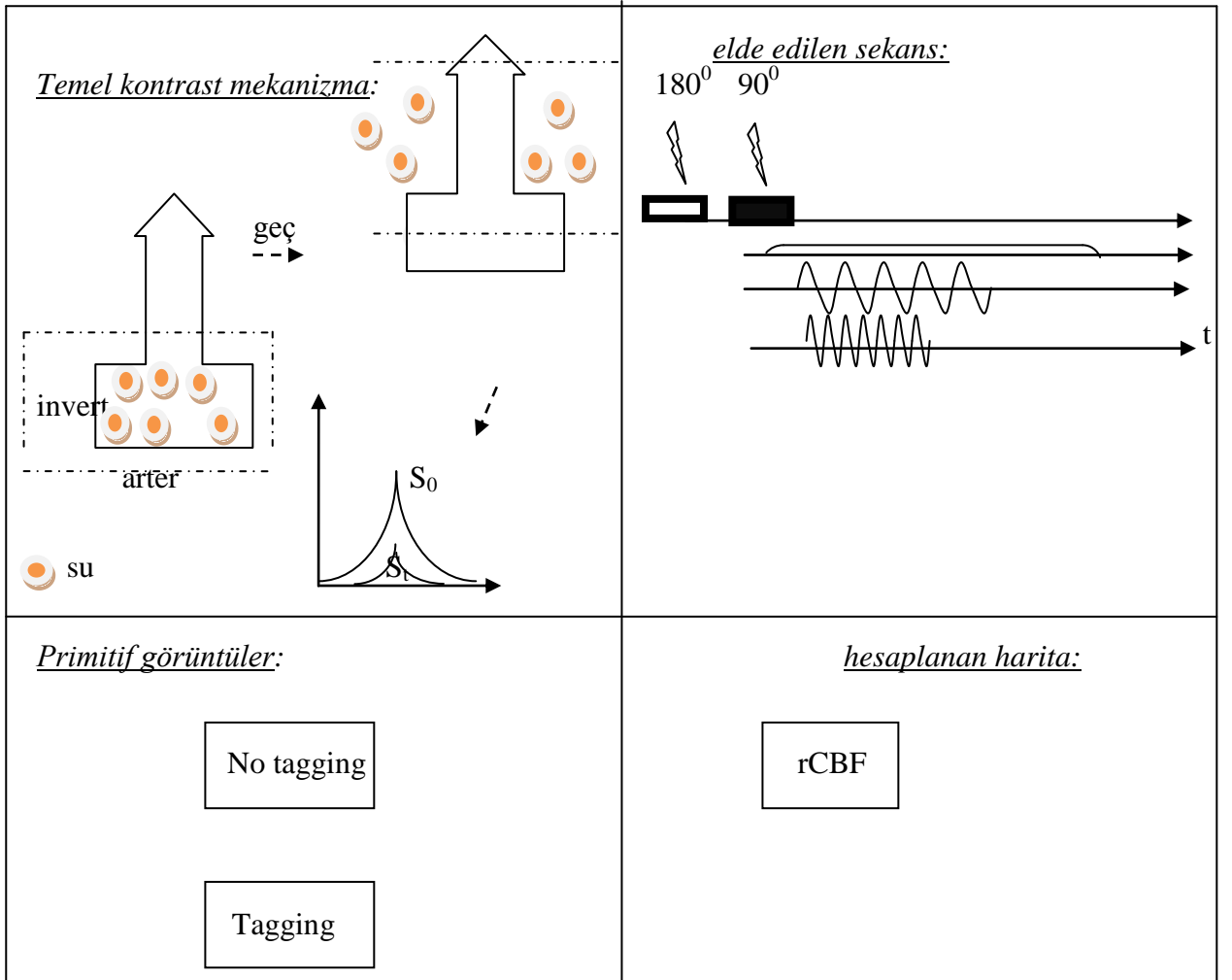
Şekil 2: Zaman-sinyal (konsantrasyon) eğrisi

### b-''Arterial spin labelling''(ASL)

Arteriyel spin labelling, ekzojen kontrast ajana gerek duymaz (35). TOF MR anjiyografi ile aynı prensiplere dayanmaktadır. Bu teknik, arteriyel kanda bulunan su içerisindeki hidrojen atomları spinlerinin oluşturduğu elektromanyetik alan temeline dayanmaktadır. İncelenen bölgede elde olunan iki görüntünün substraksiyonu ile dolaşan arteriyel kandan sinyaller elde edilmiş olur ki bu yöntem endojen kontrast kullanılan tekniktir. Kan içerisindeki su moleküllerinin, inceleme alanına girmeden önce manyetik olarak işaretlenmesi tekniği ile endojen kontrast kullanılmış olur. İncelenecek alana girmeden daha proksimalde işaretlenen protonlar, distalde tekrar görüntülenerek, perfüzyon hakkında bilgi verir. Bu teknikte işaretlenen su DSC tekniğinden farklı olarak sadece intravasküler alanda kalmayarak beyin parankimine de difüzyon göstermektedir.

Suyun işaretlenmesi için iki teknik kullanılır. İlki kısa bir RF uygulaması ile, belirli bir bekleme sonrası distalde incelenecek kesitin görüntülenmesi şeklindedir (pulsed ASL). İkinci yöntem ise RF uygulamasının proksimaldeki arter içerisine sürekli gönderilmesi şeklindedir (continuous ASL). Her iki tekniğin birbirlerine göre üstünlükleri ve yetersizlikleri bulunmaktadır. ASL perfüzyon tekniği, her MRG cihazında bulunmaması, uzun çekim süreleri gerektirmesi, düşük uzaysal çözünürlük nedeniyle rutin kullanımda değildir (35, 36). Ekzojen kontrast madde gerektirmemesi ve tekrarlanabilir olması DSC perfüzyon tekniğine üstünlükleridir (Şekil 3)(34).

*endojen tracer PWI*



**Şekil 3:** Endojen tracer methodu ile perfüzyon MRG şematik görünümü

### 1.2.3. Kullanılan parametreler

Görüntü analizleri kalitatif ve kantitatif olarak yapılabilir. Elde edilen verilerin işlenmesi ile zaman-intensite ve zaman-konsantrasyon eğrileri ve bölgesel kan volümü haritası çıkartılmaktadır (36). MR perfüzyon parametreleri serebral dolaşım hakkında kalitatif bilgiler vermektedir. 'r' bu haritaların kalitatif değerler olduğunu ifade etmek için kullanılmaktadır. CBF'nin kesin kantitatif (niceliksel) değerleri klinikte kullanılmayan dekonvolüsyon yöntemi ile elde edilebilir (35).

Elde edilen parametreler;

**rCBV** (cerebral blood volume): İncelenen bölgedeki kanın toplam hacmi olarak tariflenir. CBV, 100 gram beyin dokusundaki kanın mililitre olarak ölçümüdür (ml/100gr). CBV haritaları konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alanın matematik integrasyonu ile belirlenir.

**rCBF** (cerebral blood flow): İncelenen beyin bölgesinde birim zamanda akan kanın hacmidir. CBF, dakikada 100 gr beyin dokusundan geçen kanın ml olarak ifadesidir (ml/100gr/dk). Normal CBF 50-60 ml'den fazladır. 10-12 ml altına düşmesi hücre membranında yetmezlik ve hücre ölümüne sebep olmaktadır. Serebral otonöregülasyon vazodilatasyon ve artmış oksijen ekstraksiyonu ile sağlanır.

**MTT** (mean transit time): Ortalama geçiş zamanı, parankim boyunca akan kanın arterden girişi ve venlerden çıkışında katettiği mesafe ile orantılıdır. İncelenen bölgede kanın ortalama geçiş zamanı olarak tanımlanır. Ortalama geçiş zamanı hem CBV hem de CBF ile ilişkilidir. Bu ilişki şu şekilde formülize edilir:  $MTT = CBV / CBF$   
MTT dolaşımın arteriyel taraftan venöz tarafa geçişi için gerekli süre olarak ta yorumlanabilir. Bu süre saniye olarak ölçülür (18).

**TTP** (time to peak): Maksimum konsantrasyon piki için geçen zamanı tanımlar.

**TA** (time of appearance): Kontrast görülme zamanıdır.

#### 1.2.4. Perfüzyon MRG klinik uygulamalar

1. *Serebrovasküler hastalıklar* : Akut iskemik inme, CBF değerinin belli bir eşik değerin altına inmesi ve hücrel aktivitenin kaybolması ile ortaya çıkmaktadır. CBF değerinin eşik noktası 15-18 ml/100 gr beyin dokusu/dk olup bu değerin birkaç saat devamı inme ile sonuçlanır. Eğer 10 ml altına inmişse inme dakikalar içerisinde gerçekleşir. Perfüzyon MRG iskemik hasarın erken saptanmasında kullanılır (36). İskemi değerlendirilmesinde difüzyon MRG etkin bir yöntem olmasına rağmen, perfüzyon defisiti ile etkilenmiş iskemik volüm difüzyonda görüldenden daha fazladır. DMRG de tam yada tama yakın iskemi sinyal değişikliği olarak izlenirken, perfüzyon MRG parsiyel kanlanma azalmasını gösterebilmekte ve bu durumda DMRG normal görünmektedir. Erken reperfüzyon ile DMRG de izlenen etkilenen alan büyük oranda geri döner. Geri dönüşümsüz santral infarkt alanı ve çevresinde infarkt için risk taşıyan düşük perfüzyonu olan alan(penumbra) mevcuttur. Penumbra (hala kurtarılabilir doku) nın gösterilmesi tedavi açısından önemlidir. Difüzyon ve perfüzyon görüntülemeler korele edilir. Uyumsuzluk (mismatch) var ise, penumbra olduğunu gösterir. İlk iskemi anında otoregülasyon ile vazodilatasyon gelişerek rCBV değerinde artışa neden olur. Ancak zaman içinde otoregülasyon yetersiz kalarak rCBV değeri azalmaya başlar. Bir arterin akut tıkanması sonucunda MTT uzar, eğer kollateraller açıldıysa ve doku beslenmeye başladıysa, MTT uzaması yine devam eder. Bu nedenle bu değer tek başına değerli değildir.

2. *SAK (subaraknoid kanama)*: SAK sonrası vazospazma bağlı, öncelikle MTT/TTP uzaması görülür. Olguların çoğunda rCBV normaldir. rCBV, infarkt gelişimi sonrasında azalmaktadır.

3. *Kronik arteriyel tıkaçıcı hastalık*: İnternal karotid arter stenozu olan kişilerde etkilenen hemisferde MTT veya TTP uzaması saptanmıştır. rCBV ve rCBF değerleri gelişen otoregülasyon derecesine bağlı olarak değişik göstermektedir. Benzer arter stenozlu olgularda MTT/TTP uzaması etkilenen serebral parankimin iskemi açısından riskli olduğunu düşündürür.

*4.Tümörler:* rCBV değeri, tümör vaskülaritesi ve anjiogenezi gösteren parametredir. Yüksek dereceli tümörler (GBM, anaplastik astrositom), düşük dereceli tümörlere göre daha yüksek rCBV değerleri gösterirler. Metastaz ve yüksek dereceli tm ayırımında, peritümöral ödem alanında, metastazda daha düşük rCBV ölçülmüştür. Nüks tümör-radyasyon nekrozu ayırımında, tümörde artmış perfüzyon bulunmuştur.

*5.Epilepsi:* Nöbet sonrasında epileptik foküste ılımlı difüzyon kısıtlanması ve rCBV ve rCBF değerlerinde artış görülür.

*6.Demyelinizan hastalık:* MS plaklarında (kronik) uzamış MTT, azalmış rCBF ile azalmış kan akımı gösterilir. Aktif plaklarda ise rCBF ve rCBV değerinde artış saptanır. ADEM'de rCBV normal/düşük, MTT değişiklik yoktur.

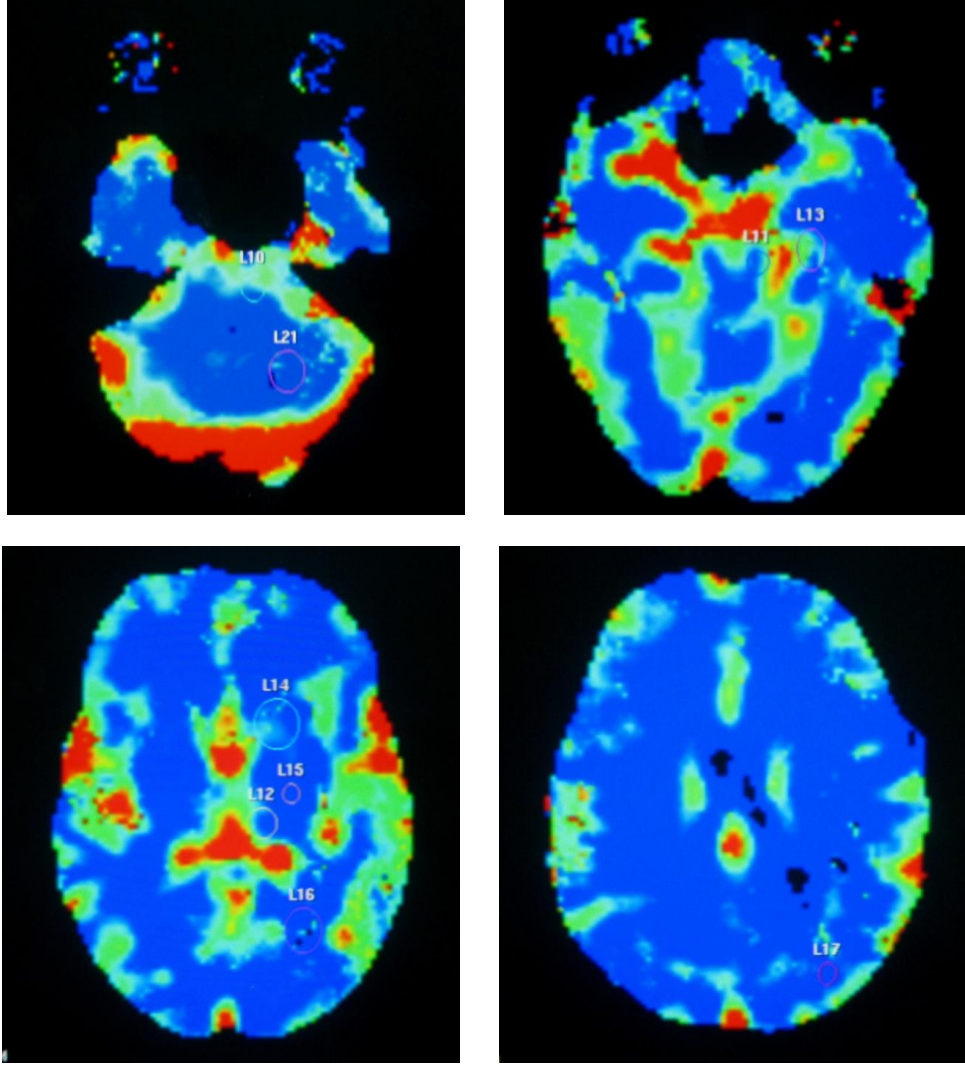
## GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat-Ağustos 2009 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalına başvuran, Behçet hastalığı tanısı almış 34 olgu incelenmiştir. Olgular Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğinde nörolojik muayeneden geçerek, Radyoloji Anabilim Dalına yönlendirilmişlerdir. Her hastaya konvansiyonel MRG ve perfüzyon MRG çekimi gerçekleştirilmiştir.

Hastaların 14'ü bayan, 20'si erkek olup, yaş ortalamaları  $42,67 \pm 10,74$  idi. Hastaların 32'si takipli ve Dermatoloji Anabilim Dalı tarafından kayıtlı Behçet hastası olup, 2'si yeni tanı almıştır. Nörolojik muayene sonuçlarına ve konvansiyonel MRG bulgularına göre olgular Behçet hastası ve Nöro-Behçet olarak sınıflandırıldı. 12 olgu Nöro-Behçet, 22 olgu Nöro-Behçet olmayan sınıfta değerlendirildi. Sağlıklı ve gönüllü 16 kişi kontrol grubu olarak elde edildi. Bu grubun ortalama yaşı  $33,06 \pm 7,33$  idi.

MRG cihazı 1.5T whole-body imager (Gyrosan Intera Master, Philips) ile standart kafa koili kullanılarak çekimler yapıldı. Tüm olgulara TSE (turbo spin eko) sekansı ile aksiyel T2 ağırlıklı, FLAIR ve T1 ağırlıklı konvansiyonel inceleme ve gradient eko (FFE) sekansı (TE:30, TR:500) ile dinamik perfüzyon inceleme yapıldı. 16 kesit ve 50 dinamik inceleme yapıldı. Kesit kalınlığı 7 mm idi. Enjektör pompası kullanılarak IV 18 G kateter ile 0,2 mmol/kg kontrast madde (gadolinium) verildi. 7 sn gecikme süresi ile kesitler elde edildi.

Perfüzyon değerleri, software kullanılarak belirlendi. Literatürde bildirilen en sık etkilenen bölgeler göz önüne alınarak ortalama ROI (region of interest) genişliği belirleyerek; pons ( $70-100 \text{ mm}^2$ ), serebral pedikül ( $30-50 \text{ mm}^2$ ), temporal lob beyaz cevher ( $100-120 \text{ mm}^2$ ), talamus ( $80-120 \text{ mm}^2$ ), corpus striatum ( $200-250 \text{ mm}^2$ ), internal kapsül posterior bacağı ( $30-50 \text{ mm}^2$ ), periventriküler beyaz cevher ( $140-170 \text{ mm}^2$ ), paryetal korteks ( $30-50 \text{ mm}^2$ ) ve serebellar beyaz cevher ( $130-160 \text{ mm}^2$ ) lokalizasyonlarından beyin sol yarısından ölçüm yapılarak perfüzyon haritaları ve rCBV, MTT, rCBF, TTP değerleri elde edilerek kontrol grubu ile karşılaştırıldı (Resim 2).



**Resim 2:** Perfüzyon haritaları üzerinde ROI yerleştirilen alanlar

(L10:pons, L11:serebral pedikül, L12:talamus, L13:temporal lob beyaz cevher, L14:korpus striatum, L15:internal kapsül posterior bacağı, L16:periventriküler beyaz cevher, L17:paryetal korteks, L21:serebellar beyaz cevher)

## 2.1. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 13.0 (Statistical package for social sciences) programı kullanıldı. Ölçülebilir değişkenler ortalama ( $\bar{x}$ )±standart sapma(SD) olarak, kategorik verilerimiz sayı ve yüzde olarak sunuldu. Ölçülebilir değişkenlerin Shapiro Wilk normallik testi ile normal dağılım gösterdiği saptandı ( $p>0.05$ ). İki den fazla grupların karşılaştırılmasında (grup 1, grup 2, grup 3) tek yönlü varyans analizi, en küçük önemli fark yöntemi ve iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile, kategorik verilerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-Kare analizi ile test edildi.  $P<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



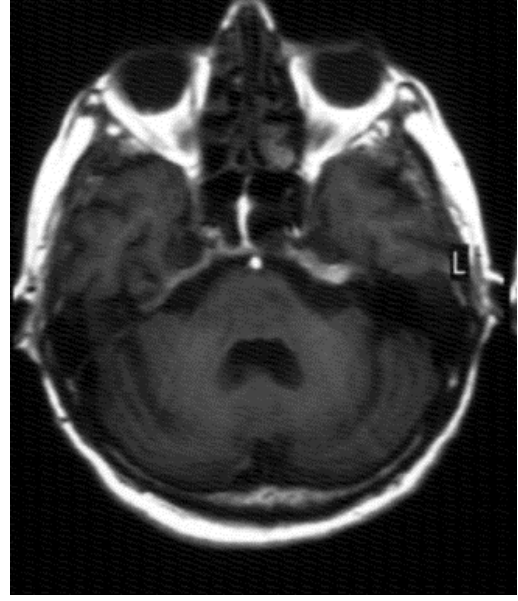
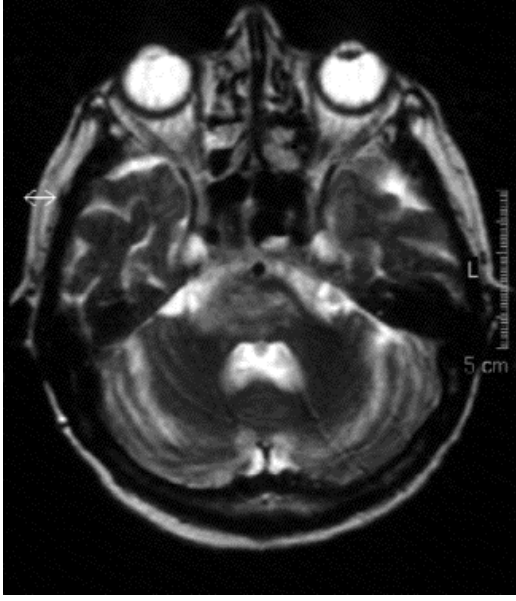
## BULGULAR

Otuzdört Behçet hastasının konvansiyonel MRG ile incelenmesinde, 5 hastada pons ve serebral pedikülde, 7 hastada periventriküler ve subkortikal beyaz cevherde T2 ağırlıklı ve FLAIR sekanslarda sinyal artışı saptanmış olup, toplam 12 olgu Nöro-Behçet olarak değerlendirildi (Resim 3). Behçet hastası olan 22 olgu'da nörolojik tutulum mevcut değildi. Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun konvansiyonel MRG'leri normal değerlendirildi. Nöro-Behçet olan 12 olgu grup 1, Behçet hastası (nörolojik tutulumu olmayan) 22 olgu grup 2, kontrol grubu olan sağlıklı 16 olgu grup 3 olarak sınıflandırıldı.

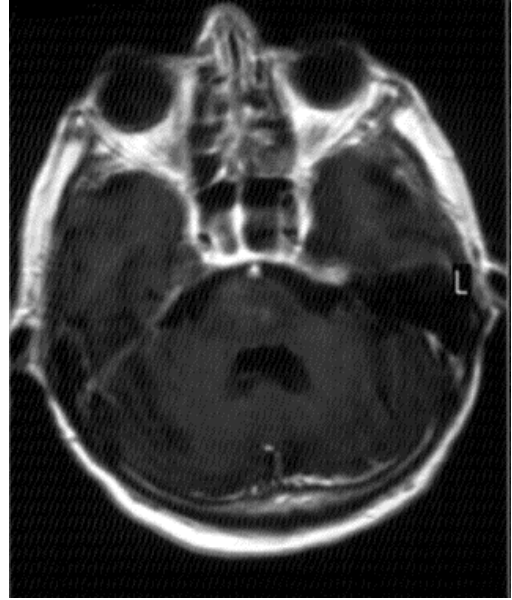
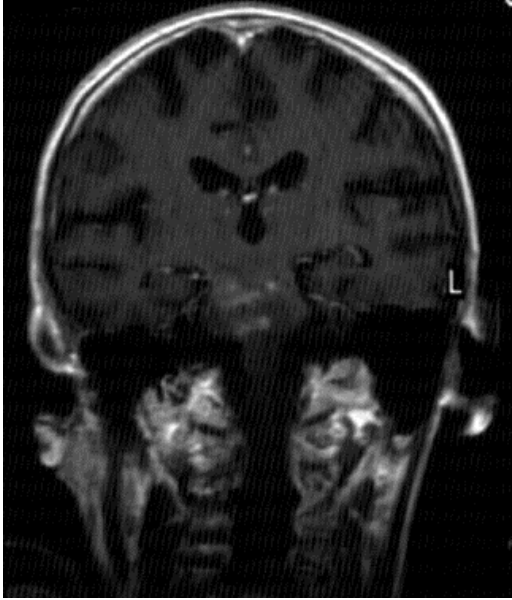
Total Behçet hastaları (n:34)- kontrol grubu ile karşılaştırıldığında;

- 1-Serebral pedikülde rCBV'de artış (p:0,03), MTT'de uzama (p:0,04)
- 2-Talamusta rCBV'de artış (p:0,00), TTP'de uzama (p:0,03)
- 3-Temporal lob beyaz cevherde rCBV artışı (p:0,01) ve MTT'de uzama (p:0,02)
- 4-Korpus striatumda MTT'de uzama (p:0,00)
- 5-İnternal kapsül posterior bacağında TTP'de uzama (p:0,03)
- 6-PVBC de rCBV'de artış (p:0,03), MTT (p:0,00) ve TTP'de uzama (p:0,02)
- 7-Serebellar beyaz cevherde MTT (p:0,01) ve TTP'de (p:0,02) uzama saptanmıştır.

Total Behçet hastaları (n:34) ve kontrol grubuna ait ortalama perfüzyon değerleri Tablo 2'de sunulmaktadır. Tablo 3'de ise Nöro-Behçet (n:12), Behçet hastaları (nörolojik tutulumu olmayan; n:22) ve kontrol grubuna (n:16) ait ortalama perfüzyon değerleri sunulmaktadır.



**Resim 3a, 3b:** T2A görüntüde beyin sapı pons lokalizasyonunda tutulumla bağlı hiperintens lezyon izlenmektedir. Lezyon T1A görüntüde izo-hipointens sinyal özelliği göstermektedir.



**Resim 3c, 3d:** Koronal ve aksiyel planda izlenen postkontrast görüntülerde pons lokalizasyonunda yamalı tarzda kontrastlanan aktif tutulum alanları dikkati çekmektedir.

**Tablo 2.** Tüm Behçet hastaları ve kontrol grubuna ait perfüzyon değerlerinin tanımlayıcı istatistiksel ölçütleri

Lokalizasyon	Grup 1 (n=34)				Grup 2 (n=16)			
	rCBV	MTT	rCBF	TTP	rCBV	MTT	rCBF	TTP
	x ± SD	x ± SD	x ± SD	x ± SD	x ± SD	x ± SD	x ± SD	x ± SD
Pons	2,54±1,24	12,64±5,83	0,21±0,09	41,23±8,08	2,40±0,76	7,71±1,99	0,33±0,14	39,41±5,55
Serebral pedikül	3,24±2,20	12,08±6,52	0,27±0,14	40,60±7,89	2,77±1,12	8,64±3,24	0,35±0,15	39,88±5,36
Talamus	2,86±1,66	13,77±14,04	0,26±0,13	41,09±7,75	2,40±0,84	7,10±1,67	0,36±0,17	38,26±4,80
Temporal lob beyaz cevher	7,28±5,46	18,52±9,70	0,38±0,15	42,64±8,54	5,52±2,32	10,71±5,05	0,55±0,22	39,16±5,51
Korpus striatum	2,09±1,22	10,31±5,84	0,22±0,12	40,56±10,63	2,11±0,83	6,75±1,60	0,31±0,12	38,16±4,66
İnternal kapsül posterior bacağı	2,50±1,76	14,32±10,08	0,18±0,08	40,32±10,54	2,01±0,91	7,90±5,45	0,30±0,11	37,93±5,06
Periventriküler beyaz cevher	1,93±1,51	13,15±7,13	0,14±0,07	41,72±10,02	1,71±0,74	8,16±3,03	0,20±0,06	40,06±5,04
Paryetal korteks	2,77±1,22	12,15±5,36	0,25±0,10	40,48±8,56	2,76±1,09	7,80±3,18	0,37±0,14	39,52±5,12
Serebellum	2,51±1,45	12,97±8,93	0,21±0,09	41,57±11,04	2,43±0,83	7,71±2,86	0,32±0,11	39,4±4,99

Grup 1: Total Behçet hastası (n:34)

Grup 2: Sağlıklı kontrol (n:16)

**Tablo 3.** Nöro-Behçet (n:12), Behçet hastaları (nörolojik tutulumu olmayan; n:22) ve kontrol grubuna (n:16) ait tanımlayıcı perfüzyon değerleri

Lokalizasyon	Grup 1 (Nöro-Behçet)				Grup 2 (Nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastaları )				Grup 3 (Kontrol )			
	rCBV x ± SD	MTT x ± SD	rCBF x ± SD	TTP x ± SD	rCBV x ± SD	MTT x ± SD	rCBF x ± SD	TTP x ± SD	rCBV x ± SD	MTT x ± SD	rCBF x ± SD	TTP x ± SD
Pons	2,77±1,36	15,56±7,34	0,20±0,11	44,50±6,54	2,42±1,18	11,05±4,20	0,22±0,08	39,45±8,41	2,40±0,76	7,71±1,99	0,33±0,14	39,41±5,55
Serebral pedikül	4,26±2,82	15,10±7,97	0,30±0,19	44,47±5,80	2,68±1,58	10,43±5,06	0,26±0,10	38,49±8,18	2,77±1,12	8,64±3,24	0,35±0,15	39,88±5,36
Talamus	2,60±1,59	16,63±22,90	0,26±0,12	44,24±7,14	3,00±1,72	12,21±5,29	0,25±0,13	39,37±7,67	2,40±0,84	7,10±1,67	0,36±0,17	38,26±4,80
Temporal lob beyaz cevher	7,18±5,70	19,54±10,90	0,35±0,15	45,25±7,48	7,34±5,45	17,97±9,20	0,39±0,15	41,22±8,90	5,52±2,32	10,71±5,05	0,55±0,22	39,16±5,51
Korpus striatum	2,36±1,12	11,73±4,16	0,22±0,14	44,82±13,25	1,94±1,27	9,53±6,54	0,21±0,11	38,23±8,34	2,11±0,83	6,75±1,60	0,31±0,12	38,16±4,66
İnternal kapsül posterior bacağı	2,85±2,05	16,49±14,22	0,19±0,09	43,78±8,38	2,31±1,60	13,14±7,04	0,18±0,07	38,44±11,29	2,01±0,91	7,90±5,45	0,30±0,11	37,93±5,06
Periventriküler beyaz cevher	2,52±1,85	15,65±5,37	0,15±0,09	45,47±6,75	1,60±1,21	11,79±7,70	0,13±0,05	39,68±11,02	1,71±0,74	8,16±3,03	0,20±0,06	40,06±5,04
Paryetal korteks	2,73±1,45	13,56±6,73	0,24±0,07	44,15±6,72	2,79±1,11	11,38±4,43	0,26±0,11	38,48±8,92	2,76±1,09	7,80±3,18	0,37±0,14	39,52±5,12
Serebellum	2,14±1,66	13,10±10,36	0,18±0,09	46,03±11,13	2,70±1,32	12,90±8,31	0,23±0,09	39,15±10,44	2,43±0,83	7,71±2,86	0,32±0,11	39,4±4,99

Nöro-Behçet (Grup 1), Behçet hastaları (nörolojik tutulumu olmayan; Grup 2) ve kontrol grubuna (Grup 3) ait ortalama perfüzyon değerlerinin istatistiksel karşılaştırmalı sonuçları lokalizasyonlarına göre aşağıda sunulmaktadır (Tablo 4):

**Tablo 4:** Gruplar arası ortalama perfüzyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan bölgeler

Lokalizasyon		Grup 1 (n:12)	Grup 2 (n:22)	Grup 3 (n:16)
Pons	MTT	15,56±7,34 <sup>α,¥</sup>	11,05±4,20 <sup>α,β</sup>	7,71±1,99 <sup>β,¥</sup>
	rCBF	0,20±0,11 <sup>¥</sup>	0,22±0,08 <sup>β</sup>	0,33±0,14 <sup>β,¥</sup>
Serebral pedikül	rCBV	4,26±2,82 <sup>α,¥</sup>	2,68±1,58 <sup>α</sup>	2,77±1,12 <sup>¥</sup>
	MTT	15,10±7,97 <sup>α,¥</sup>	10,43±5,06 <sup>α</sup>	8,64±3,24 <sup>¥</sup>
Temporal lob beyaz cevher	MTT	19,54±10,90 <sup>β,¥</sup>	17,97±9,20 <sup>β</sup>	10,71±5,05 <sup>β,¥</sup>
	rCBF	0,35±0,15 <sup>β,¥</sup>	0,39±0,15 <sup>β</sup>	0,55±0,22 <sup>β,¥</sup>
Korpus striatum	MTT	11,73±4,16 <sup>¥</sup>	9,53±6,54	6,75±1,60 <sup>¥</sup>
	rCBF	0,22±0,14 <sup>¥</sup>	0,21±0,11 <sup>β</sup>	0,31±0,12 <sup>β,¥</sup>
İnternal kapsül posterior bacağı	MTT	16,49±14,22 <sup>¥</sup>	13,14±7,04	7,90±5,45 <sup>¥</sup>
	rCBF	0,19±0,09 <sup>¥</sup>	0,18±0,07 <sup>β</sup>	0,30±0,11 <sup>β,¥</sup>
Periventriküler beyaz cevher	MTT	15,65±5,37 <sup>¥</sup>	11,79±7,70	8,16±3,03 <sup>¥</sup>
	rCBF	0,15±0,09 <sup>¥</sup>	0,13±0,05 <sup>β</sup>	0,20±0,06 <sup>β,¥</sup>
Paryetal korteks	MTT	13,56±6,73 <sup>¥</sup>	11,38±4,43 <sup>β</sup>	7,80±3,18 <sup>β,¥</sup>
	rCBF	0,24±0,07 <sup>¥</sup>	0,26±0,11 <sup>β</sup>	0,37±0,14 <sup>β,¥</sup>
Serebellum	rCBF	0,18±0,09 <sup>¥</sup>	0,23±0,09 <sup>β</sup>	0,32±0,11 <sup>β,¥</sup>

- a) Grup 1 ile grup 2 kıyaslandığında  $\alpha$
- b) Grup 2 ile grup 3 kıyaslandığında  $\beta$
- c) Grup 1 ile grup 3 kıyaslandığında  $\text{¥}$

### ***Pons***

1. MTT değerleri açısından grup 1-2 (p:0,01), grup 2-3 ( p: 0,03) ve grup 1-3 (p: 0,00) arasında anlamlı fark mevcuttur. Nöro-Behçetli olguların MTT değerleri nörolojik tutulumu olmayan gruba ve kontrol grubuna göre uzun bulunmuştur. Ayrıca grup 2'nin MTT değerleri kontrol grubuna göre anlamlı uzama göstermekteydi.
2. rCBF değerlerinde grup 1-3 (p:0,00) ve grup 2-3 (p:0,00) arasında anlamlı fark saptanmış olup, grup 1 ve 2'de grup 3'e göre azalma saptandı.

### ***Serebral Pedikül***

1. MTT' de grup 1-2 (p:0,02) ve grup 1-3 (p:0,00) arasında anlamlı fark mevcuttu. Grup 1' in MTT değerlerinde grup 2 ve 3'e göre uzama saptandı.
2. rCBV' de grup 1-2 (p:0,02) ve grup 1-3 (p:0,03) arasında anlamlı fark mevcuttu. Grup 1'in rCBV değerlerinde grup 2 ve 3'e göre artış saptandı.

### ***Temporal lob beyaz cevher***

1. MTT' de grup 1-3 (p:0,01) ve grup 2-3 (p:0,01) arasında anlamlı fark izlendi. Grup 1 ve grup 2'nin MTT değerleri grup 3'e göre uzamıştı.
2. rCBF'de grup 1-3 (p:0,00) ve grup 2-3 (p:0,01) arasında anlamlı fark saptandı. Grup 1 ve grup 2 rCBF değerlerinde grup 3'e göre azalma saptandı.

### ***Korpus Striatum***

1. MTT' de grup 1'de grup 3'e göre anlamlı uzama saptandı (p:0,01).
2. rCBF'de grup 1-3 (p:0,05) ve grup 2-3 (p:0,02) arasında anlamlı fark saptandı. Grup 1 ve grup 2 değerlerinde grup 3' e göre azalma mevcuttu.

### ***İnternal kapsül***

1. MTT' de grup 1 de grup 3'e göre anlamlı uzama mevcuttu (p:0,01).
2. rCBF değerleri grup 1'de grup 3'e göre (p:0,00) ve grup 2'de grup 3'e göre (p:0,00) azalma saptandı.

### ***Periventriküler beyaz cevher***

1. MTT' de grup 1'de grup 3'e göre anlamlı uzama saptandı (p:0,00).
2. rCBF değerleri grup 1'de grup 3'e göre (p:0,04) ve grup 2'de grup 3'e göre (p:0,00) azalma saptandı.

### ***Paryetal korteks***

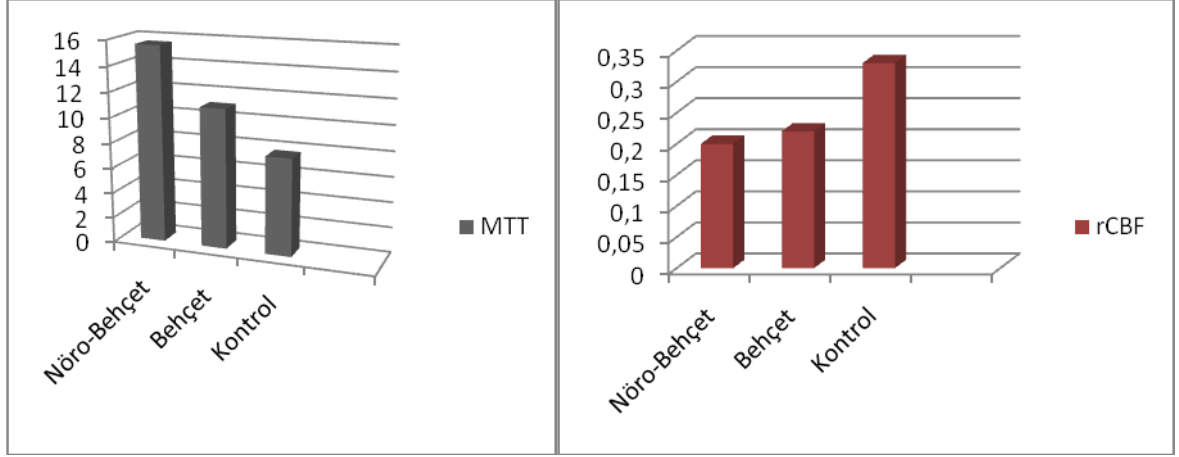
1. MTT' de grup 1'de grup 2 (p: 0,00) ve grup 3'e (p:0,02) göre anlamlı uzama mevcuttu.
2. rCBF değerleri grup 1'de grup 3'e göre (p:0, 00) ve grup 2'de grup 3'e göre (p:0,00) azalma saptandı.

### ***Serebellum***

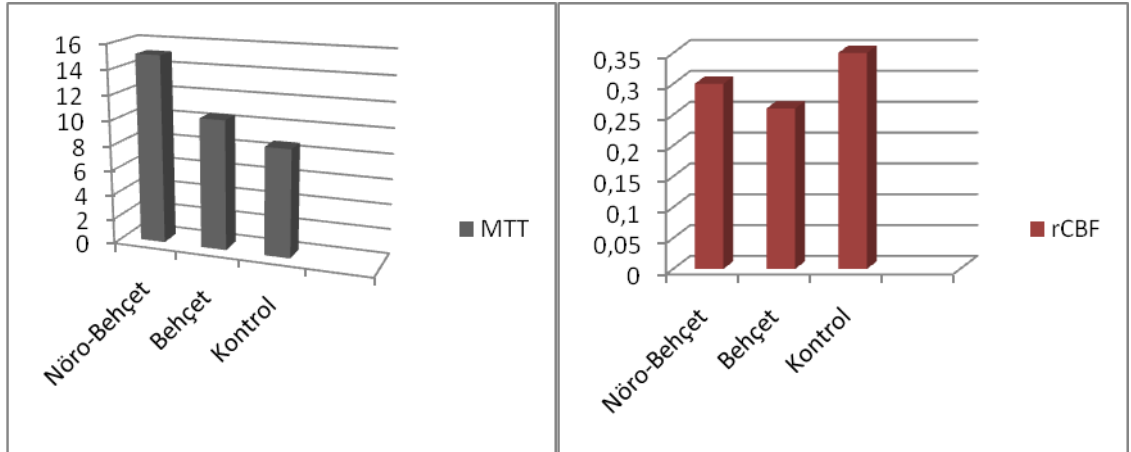
1. rCBF değerlerinde grup 1'de grup 3'e göre (p:0, 00) ve grup 2'de ise grup 3'e göre (p:0,00) azalma mevcuttu.

Pons, serebral pedikül, korpus striatum, temporal lob beyaz cevher, internal kapsül, periventriküler beyaz cevher ve paryetal korteks lokalizasyonlarında üç grup arasında birbirleri arasında anlamlı fark saptanan MTT ve rCBF ortalama değerleri aşağıdaki grafiklerle gösterilmiştir (Grafik 1-7):

**Grafik 1:** Pons lokalizasyonunda her üç grup arasında MTT ve rCBF değerlerinin karşılaştırmalı ortalama değerleri

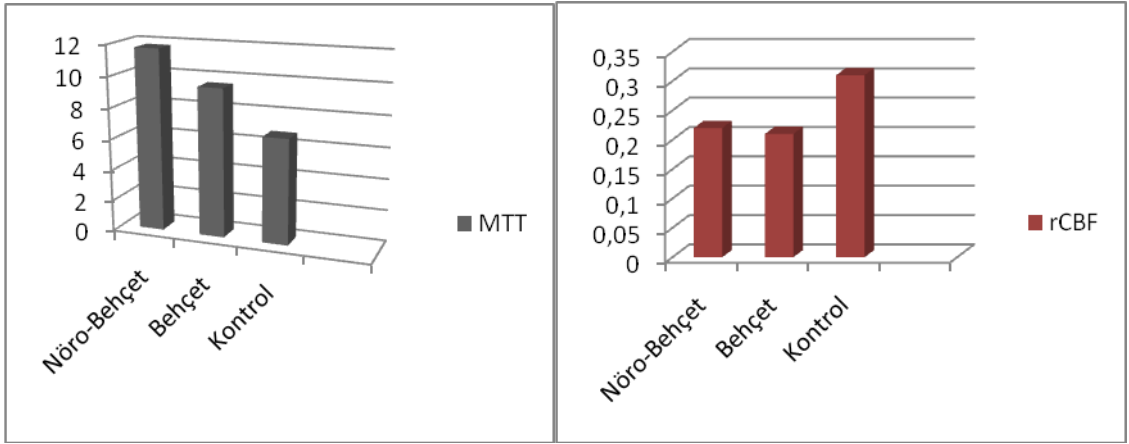


**Grafik 2:** Serebral pedikül lokalizasyonunda üç grup arasında MTT ve rCBF değerlerinin karşılaştırmalı ortalama değerleri

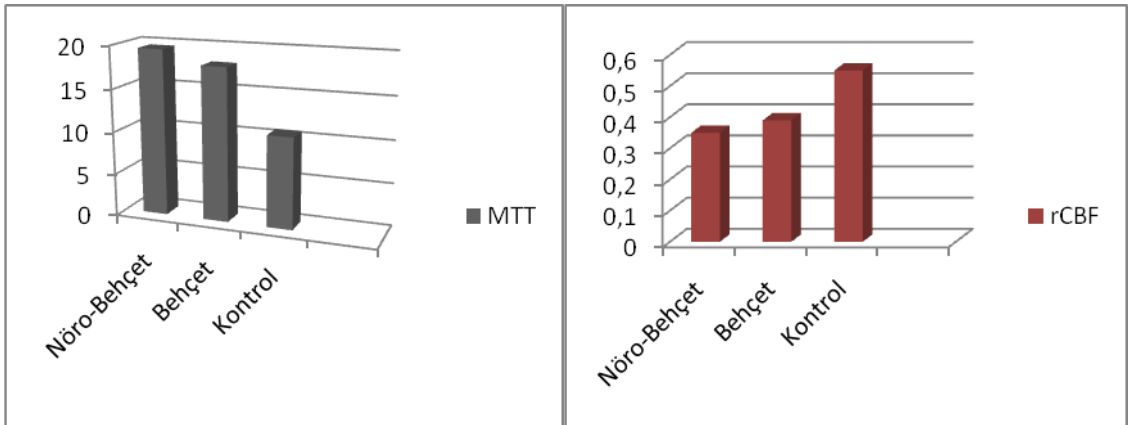




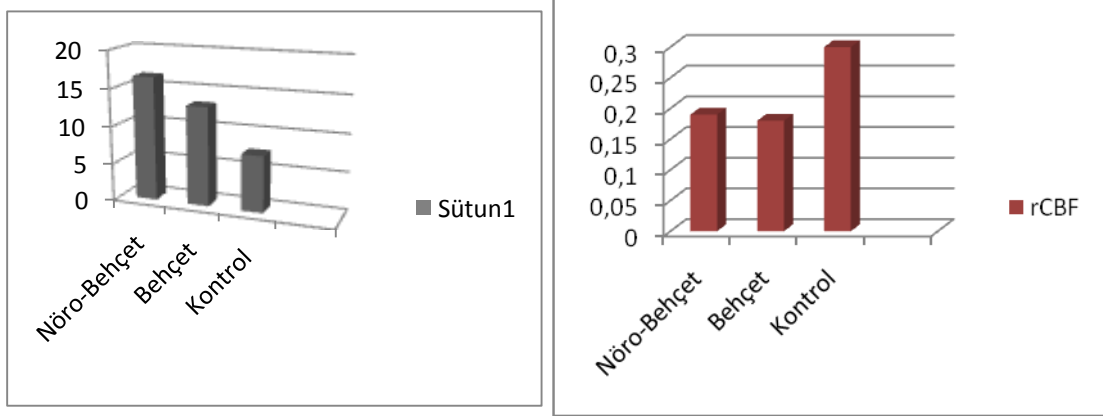
**Grafik 3:** Korpus striatum lokalizasyonunda üç grup arasında MTT ve rCBF değerlerinin karşılaştırmalı ortalama değerleri



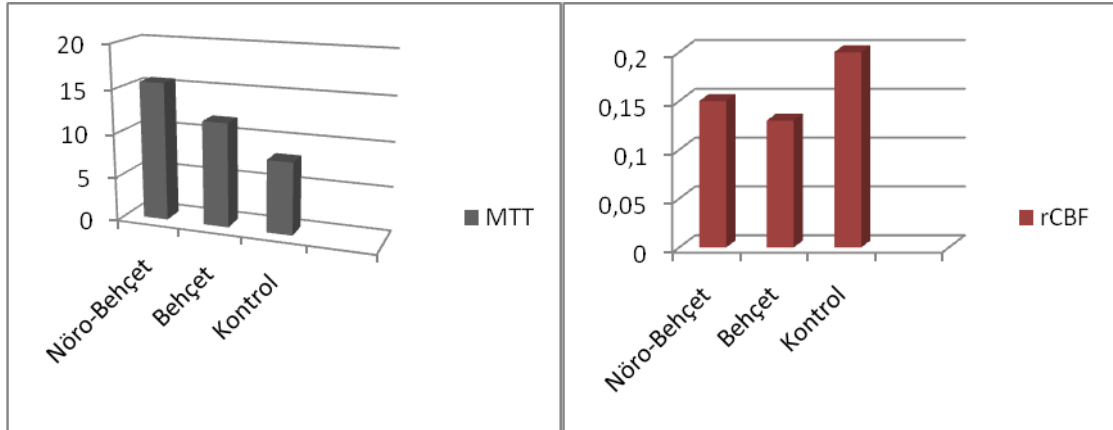
**Grafik 4:** Temporal lob beyaz cevher lokalizasyonunda üç grup arasında MTT ve rCBF değerlerinin karşılaştırmalı ortalama değerleri



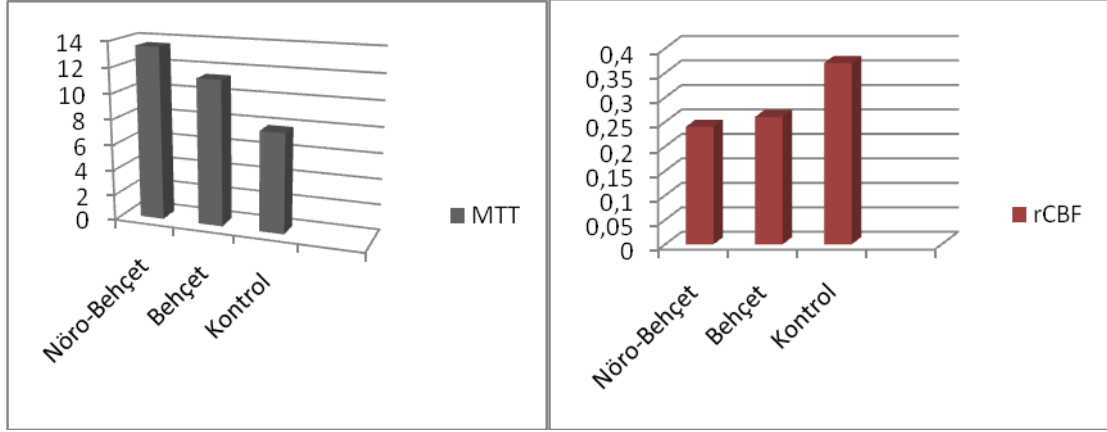
**Grafik 5:** İnternal kapsül posterior bacağında üç grup arasında MTT ve rCBF parametrelerinin karşılaştırmalı ortalama değerleri



**Grafik 6:** Periventriküler beyaz cevher lokalizasyonunda üç grup arasında MTT ve rCBF parametrelerinin karşılaştırmalı ortalama değerleri



**Grafik 7:** Paryetal korteks lokalizasyonunda üç grup arasında MTT ve rCBF parametrelerinin karşılaştırmalı ortalama değerleri



## TARTIŞMA

Behçet hastalığı, ilk kez Türk dermatolog Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında tanımlanmıştır. Hastalığın geniş sistemik spektrumu bilinmekte olup, kliniğinde oral ve genital aft, meningoensefalit ve tekrarlayan üveit triadı diagnostiktir (37). Rekürren oral ve genital aftöz lezyonlar, üveit, cilt lezyonları, venöz tromboz, artrit ve nörolojik manifestasyonlar diğer nadir bulgulardır. Hastalığın kesin patogenezi hala bilinmemekle birlikte, ekzojen faktörlerin tetiklediği genetik bileşenler ile predispoze olan otoimmün vaskülit olduğu öne sürülmektedir (38). Erkekler kadınlardan daha sık etkilenmekte olup, hastalık ortalama süresi 6,5 yıldır (37). Hastalık prevalansı ipek yolu üzerindeki ülkelerde daha fazladır (38). Hastalığın familyal agregasyonu ağırlıklı Türkiye ve Japonya'dan rapor edilmiştir (39).

Baş ağrısı, Behçet Hastaları'nın en yaygın nörolojik semptomudur. İngiltere'de Behçet's Society nin yaptığı bir çalışmaya katılan hastaların % 82,5' unun rekürren baş ağrısı tariflediğini ve ağrının vasküler tip ağrı olduğunu göstermektedir (40). Diğer bir çalışma, baş ağrısı olan hastalar grubunda, nörolojik tutulumu olmaksızın, 27 Behçet hastasının kontrol grubuna göre daha sık aralıklarla aurasız migren tariflediğini göstermekte ve bu durum vasküler ve nöronal subklinik disfonksiyon olduğunu doğrulamaktadır (21).

İntraaksiyel Nöro-Behçet sendromunun en yaygın presentasyonu subakut beyin sapı sendromu başlangıcıdır ki, kranial sinir bulguları, disartri, unilateral-bilateral kortikospinal trakt bulguları, serebellar bulgular (ataksi gibi) ve bilniç bulanıklığı var/yok orta derecede konfüzyon gibi farklı kombinasyonlarda oluşur (21). Daha az sıklıkla hemiparezi, kognitif-davranışsal değişiklikler, emosyonel labilite, sınırlı veya progresif myelopati görülebilir. Stroke benzeri tablo rapor edilmiştir ancak sık olmamakla birlikte, görüldüğünde subakut ve komplet olmayan güçsüzlük gelişir. İzole optik nörit, 8.sinir tutulumu ve aseptik menenjit diğer nadir bulgulardır (21). Çalışmamızda, Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterlerine göre

hastalık tanısı alan toplam 34 hasta incelenmiş olup, 20 erkek, 14 bayan hasta mevcut idi. Hastaların ortalama yaşları  $42,67 \pm 10,74$  idi. Hastaların 20 sinde sekonder baş ağrısı ve baş dönmesi yakınması mevcuttu. Sıklıkla baş posterior ve süperior kesimde, uyuşma ile birlikte uzun süre devam eden baş ağrısı tariflediler.

Behçet Hastalığının nörolojik manifestasyon frekansı %5-30 arasındadır (38). Behçet hastalarında SSS tutulumu iki ana grupta tariflenebilir. Parankimal tutulum; beyin sapı, hemisferik, spinal kord tutulumu ve meningoensefalit ile nonparankimal tutulum (serebral anjio-Behçet sendromu); dural sinüs trombozu, arteriyel oklüzyon ve anevrizma ile karakterizedir (38, 41). Nöro-Behçet'te en sık lezyonlar meninkslerde inflamatuvar değişiklikler, serebral kortekste perivasküler infiltratlar ve küçük damarları etkileyen damar duvar enflamasyonları şeklindedir. Nöron ve myelin kaybına bağlı oluşan fokal sinyal artışları damarların çevresinde, özellikle beyin sapında görülür. Lezyonlar kronik hale geldiğinde yaygın gliozis, atrofi ve bazı vakalarda meninkslerde kalınlaşma ve fibrozis görülür (42).

Nöro-Behçet'li olgularda MRG'de izlenen lezyonların en sık yerleşim yerleri beyin sapı (özellikle pons), beyaz cevher, internal kapsül, bazal ganglionlar veya talamustur (42). Buna paralel olarak Sang Hoon Lee ve arkadaşları (42) yaptıkları çalışmada 18 hastada beyin sapı, 9 hastada beyaz cevher, 9 hastada bazal ganglionlar, 7 hastada internal kapsül ve 6 hastada talamus tutulumu saptamışlardır. Çalışmamızda, Nöro-Behçet olarak değerlendirdiğimiz 12 hastanın 5'inde pons ve serebral pedikülde, 7'sinde periventriküler ve subkortikal beyaz cevherde T2 ve FLAIR ağırlıklı görüntülerde sinyal artışları izledik.

Nöro-Behçet'li olgularda MRG bulgularını Kawi ve arkadaşları üç evrede tanımlamışlardır (23);

1. Akut hastalık döneminde T2 ağırlıklı görüntülerde serebrumun santral kesiminde belirgin olmak üzere, serebellar pedinküller ve ponsta dağınık, yaygın sinyal artışı izlenir.
2. İyileşme döneminde bulguların çoğu düzelme eğiliminde olup, üst beyin sapı ve periferik subkortikal beyaz cevherde sinyal artışı görülmektedir. Bulgular mikrohematomu düşündürülebilir.
3. Kronik evrede ise posterior fossa yapılarında belirgin atrofi izlenmektedir.

Çalışmamızda, Nöro-Behçet hastalarımızdan biri akut hastalık döneminde olup, beyin sapında belirgin olmak üzere, serebellar pedinküller ve beyaz cevherde yaygın sinyal

artışları göstermekte ve IV kontrast madde sonrası lezyonlarda yamalı kontrastlanma göstermekteydi.

Vaskülit, patolojik olarak damar duvarında nekroz ve inflamasyonla karakterize heterojen bir gruba sahip multisistemik hastalık olarak tariflenir. SSS vaskülit, etkilenen damarın boyutuna göre sınıflandırılır. Behçet hastalığı orijini bilinmeyen multisistemik bir hastalıktır (43). Histopatolojik ve immunohistokimyasal çalışmalar Behçet hastalığında lezyonların tüm boy arter ve venleri etkileyen vaskülit ile birlikte T lenfositler, B lenfositler ve nötrofillerin rol aldığı mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize immün sistem aracılı bir hadise olduğunu göstermektedir (21, 44). SSS tutulumu %4-49 arasında olup parankimal dağılım özellikle mezodiensefalik bileşkededir. Çoğunlukla venülleri içeren küçük damar vaskülitini düşündürmektedir. Lezyonlar genellikle SLE ve PRES'deki gibi vazojenik ödeme bağlı olup, MRG'de geri dönüşümlüdürler (43).

Küçük damar vaskülit multiorgan tutulumunun patolojik temelini oluşturmaktadır (44). Bununla birlikte benzer klinik bulgular, farklı vaskülitlerde de görülebilir. Vaskülitik süreçte lezyonların yeri, dağılımı ve uzanımı spesifik tanıyı işaret eder. Nöro-Behçet'de lezyonlar küçük damar vaskülitine sekonder görülür ve intraaksiyel tutulum ağırlıklı olarak üst beyin sapı ve diensefalik yapılardadır (45). Çalışmamızda 5 hastada ponsta ve serebral pediküle uzanım gösteren lezyonlar saptandı.

Hemisferik beyaz cevher lezyonları NB'de yaygın değildir. Subkortikal yerleşim periventriküler yerleşimden daha sıktır. Genellikle beyin sapı ve diensefalik lezyonlarla birliktelik gösterirler. Bu kombinasyon SLE ve non-Behçet vaskülitlerinde görülmemekte olup, bu vaskülitlerde arter tutulumuna bağlı kortikal tutulum mevcuttur. Koçer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Nöro-Behçet hastalarında kortikal tutulum saptanmamıştır (45). Çalışmamızda, 4 olguda subkortikal ve 3 olguda periventriküler beyaz cevher lokalizasyonlarda, birbirleri ile birleşmeye meyilli olmayan tutulum alanları saptadık. Bununla birlikte, Nöro-Behçet hastalığının patogenezi bilinmese de, Hadfield (46) hedef inflamasyonun perivasküler alanda olduğunu öne sürmüştür. Arai ve arkadaşları (22) benzer değişiklikler gözlemlemiş olup, nötrofilik inflamasyonun spot foküsü, beyin parankimindeki sıklıkla komşu leptomeninkslere uzanan küçük damarların çevresinde bulmuşlardır. Bu lezyonların, fibrinoid nekroz, tromboz ve endotelial dejenerasyon içermediğinden vaskülitte değil,

akut perivaskülide bağlı oluştuğunu düşünmüşlerdir. Bu perivasküler inflamasyon beyin dokusu ve damar destrüksiyonuna ve sonuçta gliozise neden olabilirler. Çalışmamızda, 7 olguda subkortikal ve derin beyaz cevherde milimetrik boyutlu gliotik odaklar saptadık.

Vaskülopati daha geniş bir terim olup, damar duvarını etkileyen herhangi bir hastalıkta kullanılır (43). Behçet hastalığında vaskülopati, tromboz ile karşımıza çıkar (21). Vasküler tutulum ayrıca anevrizma ve tromboarterit, venöz tromboz ve tromboflebit şeklinde de olabilmektedir (44). Hastalarımızda ekstraaksiyel tutulum mevcut değildi.

Serebral perfüzyon, kandaki kararlı durumdaki oksijenin kapiller damarlar ile beyin dokusuna dağılımıdır. Beyin perfüzyonunun belirlenmesi, dokudaki metabolik faaliyetler hakkında dolaylı değerler vermektedir. Yetişkin bir beyinde ortalama perfüzyon değeri 40-60 ml/100g/dak olup, bu değer altına düşmesi hücrel iskemiyeye, yüksek olması ise bazı hipervasküler lezyonlara işaret etmektedir (47). Perfüzyon MRG uygulamaları beyin parankiminde perfüzyon değişikliğine neden olan hastalıklar üzerinde uygulanmış olup, akut inmede risk altındaki doku bu yöntem ile tespit edilebilmektedir. Perfüzyon MRG, konvansiyonel anjiyografik yöntemler ile elde edilemeyen mikrovaskülarizasyon hakkında bilgi sağlamaktadır (48). Hızlı görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile MRG konsantrasyon eğrilerinin izlenmesini sağlamıştır. Bu konsantrasyon eğrilerinden merkezi hacim teoremi kullanılarak rCBV, rCBF, ve MTT değerleri hesaplanır. Perfüzyon görüntüleri üzerine yapılan çalışmalar bu parametrelerin hesaplamalarını incelemektedir (49). Akut iskemide, kronik serebrovasküler oklüziv hastalık, nöbet, kronik mikrovasküler iskemide, ensefalomalazi ve ventrikülomegali, neoplazm, hematoma, infeksiyon gibi durumlarda azalmış fokal hipoperfüzyon; zayıf kardiyak output, yaşlanma ve serebral atrofi, vaskülit ve serebral vazospazm, ekzojen ajanlar ve beyin ölümünde yaygın serebral hipoperfüzyon saptanır.

Perfüzyon SPECT, MRG'de negatif bulgular görülmesine rağmen, nörolojik semptomu ve SSS tutulumu olan Behçet hastalarında, beyin tutulumları hakkında duyarlı sonuçlar vermektedir. Vignole ve arkadaşları (50), ciddi persistan baş ağrısı olan 3 hasta, epilepsili 3 hasta ve rekürren akut intrakranial hipertansiyon şikayeti olan 1 hastada SPECT çalışmışlardır. Baş ağrısı olan bir hastada, sağ talamus ve sağ kaudat nükleus başında, hipoperfüzyon saptanmış olup, bir yıl sonra aynı hastada negatif BT bulguları ve sol laterofrontal bölgede hipoperfüzyon saptanmıştır. Üç hastada sol

kaudat nükleus başında ve sol talamus ve temporal polde hipoperfüzyon saptanmıştır. Çalışmamızda, korpus striatumda MTT değerinde grup 1'de kontrol grubuna göre uzama ve rCBF değerinde grup 1'de kontrol grubuna göre azalma saptandı. Bulgular bize bu lokalizasyonda hipoperfüzyon geliştiğini düşündürmektedir. Ayrıca rCBF de grup 2'de kontrol grubuna göre azalma saptanması, nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastalarında da hipoperfüzyonu destekler bulgular olduğunu ve subklinik disfonksiyonu göstermektedir. Aynı çalışmada, uzun baş ağrısını takiben epilepsisi olan bir hastada sağ meziotemporal ve laterotemporal kortekste, bir hastada da meziotemporal kortekste hipoperfüzyon saptanmıştır (50). Çalışmamızda, temporal lob beyaz cevherden yaptığımız ölçümlerde, MTT değerlerinde grup 1'de kontrol grubuna göre uzama ve rCBF de grup 1'de kontrol grubuna göre azalma mevcuttu. Yine aynı lokalizasyonda konvansiyonel MRG ile tutulum saptanmayan Behçet hastalarında MTT değerleri kontrol grubuna göre uzamış ve rCBF değerleri azalmıştı. Bulgular hipoperfüzyonu desteklemektedir. Aynı çalışmada bir hastada MRG de beyaz cevher değişiklikleri mevcut olup sol frontal kortekste hipoperfüzyon saptanmıştır (50). Paryetal korteksten yaptığımız ölçümlerde MTT değerleri grup 1'de grup 2'ye göre ve kontrol grubuna göre uzamıştı. rCBF değerlerinde grup 1'de kontrol grubuna göre ve grup 2'de kontrol grubuna göre uzama saptandı.

Amparo Garcia-Burillo ve arkadaşlarının (51) yaptığı çalışmada, HMPAO beyin SPECT ile nöropsikiyatrik semptomu olan Behçet hastalarında çoğunlukla ve semptomu olmayan hastalarda sıklıkla anormallik saptamışlardır. Nörolojik semptomu olmayan hastalarda, MRG ile uyumsuz olarak SPECT anormalliklerinin yüksek oranda görülmesi, primer kan akım defisiti veya fokal metabolik bozukluğu muhtemelen erken, subklinik SSS tutulumunu gösterir (51). Çalışmamızda, pons ve temporal lob beyaz cevher lokalizasyonlarında perfüzyon MRG'de, nörolojik semptomu olmayan Behçet hastalarında kontrol grubuna göre MTT değerlerinde uzama ve rCBF değerlerinde azalma; korpus striatum, internal kapsül, PVBC, paryetal korteks ve serebellumda rCBF değerlerinde azalma saptanmıştır. rCBF parametresinin, birim zamandaki serebral kan akımının temsili olarak azalmış olması ve buna bağlı ortalama geçiş zamanının (MTT) uzamış olması, hastaların MRG lerinde tutulum saptanmaksızın, bir önceki çalışmaya benzer olarak bu grupta subklinik disfonksiyonu düşündürmektedir.



Chia-Hung Kao ve arkadaşlarının (52) 13 NBS hastada MRG ve <sup>99m</sup>TcHMPAO beyin SPECT çalışmasında, 4 hastada MRG de beyaz cevher tutulumu saptanmış iken, 13 hastanın tamamında SPECT’de gri cevherde hipoperfüzyon izlenmiş olup, beyaz cevherde bulgu saptanmamıştır. Çalışmamızda, paryetal korteksten yaptığımız ölçümlerde, NBS olgularda, grup 2 ve kontrol grubuna göre uzamış MTT değerleri ile birlikte, yine NBS olgularda ve Behçet hastalarında kontrol grubuna göre rCBF değerlerinin azalmış olduğunu saptadık. Chia-Hung Kao ve arkadaşlarının (52) çalışmasına paralel olarak, MRG’de lezyon saptamadığımız kortekste (gri cevher), Nöro-Behçet hastalarında ve nörolojik şikayeti olmayan hastalarda rCBF değerlerinin azalmış olduğunun bulunması beyinde, rCBF fluktuasyonları gibi, metabolik ve fonksiyonel değişikliklerin, beyin anatomik yapılarındaki değişikliklerden daha kolay saptanabileceğini görmekteyiz (51). Aynı çalışmada beyin beyaz cevherdeki tutulumda MRG nin <sup>99m</sup>TcHMPAO beyin SPECT e üstünlüğü bulunmuş olsa da, çalışmamızda beyaz cevherden yaptığımız ölçümlerde (PVBC ve temporal lob beyaz cevher) MRG de lezyon saptanmaksızın, perfüzyon MRG’de bu alanlarda hipoperfüzyon bulguları saptandı.

## SONUÇ

Nörolojik tutulumu olan ve olmayan Behçet hastalarında perfüzyon MRG sonuçları beynin farklı bölgelerinde hipoperfüzyon geliştiğini göstermektedir. Nöro-Behçet’li olgularda hipoperfüzyon bulguları çok daha belirgindi. Behçet hastalığı tanısı alan ve baş ağrısı gibi subjektif şikayetleri bulunan olgularda beynin farklı bölgelerinde hipoperfüzyon bulgularının saptanması vasküler ve nöronal subklinik disfonksiyon geliştiği görüşünü desteklemektedir. Semptomlu tüm Behçet hastalarında rutin kraniyal MRG ile birlikte perfüzyon MRG uygulamasının hastalığın prognozunun erken evrelerde belirlenmesine imkan tanıyacağı gibi tedaviyi yönlendirmeye de katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

## ÖZET

**Giriş ve amaç:** Behçet hastalığı tanısı alan ve nörolojik tutulumu olan/olmayan olgularda farklı beyin bölgelerinde perfüzyon değişikliklerinin olup olmadığının perfüzyon MRG ile araştırılması.

**Gereç ve Yöntem:** Dermatoloji ve Nöroloji bilim dallarında klinik ve nörolojik muayene ile Behçet hastalığı tanısı alan 34 olgu ve 16 sağlıklı kontrol grubu çalışma kapsamına alındı. Tüm olgulara dinamik kontrast bolus yöntemi kullanılarak perfüzyon MRG inceleme yapıldı. Nörolojik muayene ve postkontrast MRG sonucunda 12 olgu Nöro-Behçet (grup 1) ve 22 olgu nörolojik tutulumu olmayan Behçet grubu (grup 2) olarak sınıflandırıldı. 16 sağlıklı olgu (grup 3) olarak sınıflandırıldı. Dokuz farklı beyin bölgesinden MTT, TTP, rCBV ve rCBF perfüzyon parametreleri elde olundu.

**Bulgular:** Pons ve paryetal kortekste, MTT ve rCBF değerlerinde grup 1-2'de grup 3'e göre anlamlı fark saptandı. Nöro-Behçet'li olgularda MTT değerleri daha uzundu. Serebral pedikül rCBV değerlerinde grup 1 olgularda grup 2 ve 3'e göre artış izlendi. Nöro-Behçet'li olgularda serebral pedikül MTT değerleri daha uzundu. Temporal lob beyaz cevherde, grup 1-2'de kontrol grubuna göre MTT'de uzama ve rCBF'de azalma saptandı. Korpus striatum, internal kapsül ve periventriküler beyaz cevherde, MTT'de grup 1'de grup 3'e göre uzama, rCBF'de grup 1 ve 2'de grup 3'e göre azalma saptandı. Serebellar beyaz cevherde rCBF'de grup 1 ve 2'de kontrol grubuna göre azalma saptandı.

**Sonuç:** Perfüzyon MRG bulguları Behçet hastalarında beynin farklı bölgelerinde hipoperfüzyon geliştiğini göstermektedir. Hipoperfüzyon bulguları Nöro-Behçet olgularında daha belirgindi. Baş ağrısı gibi subjektif şikayetleri bulunan tüm Behçet olgularında rutin kranyal MRG ile birlikte perfüzyon MRG uygulamasının hastalığın prognozunun erken evrelerde belirlenmesine imkan tanıyacağı ve tedaviyi yönlendirmeye katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Perfüzyon MRG, Behçet hastalığı, Nöro-Behçet

## ABSTRACT

**Aim :** To investigate the absence or presence of perfusion changes in different parts of the brain in patients who had the diagnosis of Behçet's disease with or without neurological involvement by perfusion MRI.

**Materials and Method:** 34 patients who had been diagnosed as having Behçet's disease with clinical and neurological examinations in Dermatology and Neurology departments, and 16 healthy controls were included into the study. Perfusion MRI examination have been performed in all subjects by using dynamic contrast bolus method. As a result of the neurologic and post-contrast MRI examinations, 12 patients have been classified as Neuro-Behcet (group 1) and 22 patients have been classified as Behcet group without neurological involvement (group 2). The remaining 16 healthy controls have been classified as group 3. MTT, TTP, rCBV and rCBF perfusion parameters have been obtained from nine different parts of the brain.

**Findings:** There were significant differences in the MTT and rCBF values obtained from pons and parietal cortex in groups 1 and 2 compared with group 3. MTT values were higher in Neuro-Behcet patients. There was an increase in cerebral pedicle rCBV values in the group 1 patients when compared with group 2 and 3. Cerebral pedicle MTT values were higher in Neuro-Behcet patients. In the temporal lobe white matter, there was an increase in MTT values and decrease in rCBF values in groups 1 and 2 when compared with control group. In the corpus striatum, internal capsul and periventricular white matter, there was an increase in MTT values in group 1 compared to group 3, and there was a decrease in rCBF values in groups 1 and 2 compared to group 3. In the cerebellar white matter, there was a decrease in rCBF values in groups 1 and 2 compared with the control group.

**Conclusion:** Our perfusion MRI results indicate the development of hypoperfusion in different parts of the brains of the Behçet patients. Hypoperfusion findings were more prominent in the Neuro-Behcet patients. We think that addition of perfusion MRI to the routine cranial MRI examination in all Behçet patients with subjective complaints such as headache, could help to determine the prognosis of the disease in early stages and contribute to the management of the treatment.

**Key words:** Perfusion MRI, Behcet's disease, Neuro-Behcet

## KAYNAKLAR

1. Behçet H. Uber rezidivierende Aphthose, durch ein Virus verursachte Geschwure am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;105:1152-7.
2. George RK, Chan CC, Whitcup SM, Nussenblatt RS. Ocular immunopathology of Behçet's disease. *Surv Ophthalmol* 1997;42:157-62.
3. Dilşen N. Behçet hastalığının tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi. Behçet Hastalığı sayısı* 1997;2:62-5.
4. Yazıcı H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome:disease manifestations, management and advances in treatment. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2007;3:148-55.
5. Önder M, Gürer MA. The multipl faces of Behçet's disease and its etiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;15:126-36.
6. Everekliöglu C. Current Concepts in the Etiology and Treatment of Behçet Disease. *Survey of ophthalmology* 2005;50:297-350.
7. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003;42:803-6.
8. Çakır N, Derviş E, Benian O, et al. Prevalance of Behçet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. *Clin Exp Rheumato* 2004;22:53-5.
9. 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.
10. Kone-Paut I et al. Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 1998;132:721-5.
11. Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:1-18.
12. Yurdakul S et al. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:208-10.
13. Kastner DL. Behçet's disease, in Koopman WJ: *Arthritis and allied conditions*. Ohio, Williams&Wilkins 1997:1291-7.

14. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet's syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine* 2003;82:60-76.
15. Borlu M. Etiopathogenesis of Behçet's Disease. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)* 2007;16(1):63-72.
16. Marin ML, Savioli CR, Yamamoto JH, et al. MICA polymorphism in a sample of the Sao Paulo population, Brazil. *Eur J Immunogenet* 2004;31:63-71.
17. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 1997;14:21-32.
18. 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.
19. Yıldırım M, Kılınç Y, Ceyhan AM. Behçet hastalığı patogenezindeki yenilikler. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2009;16(3):29-34.
20. Doğanavşargil E, Keser G. Behçet Hastalığı. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:80-91.
21. Siva A, Altıntaş A, Saip S. Behçet's syndrome and the nervous system. *Current Opinion in Neurology* 2004;17:347-57.
22. Yoshifumi A, Satoshi K. Autopsy case of neuro-Behçet's disease with multifocal neutrophilic perivascular inflammation. *Neuropathology* 2006;26:579-85.
23. Cılız D, Sakman B, Fettahoğlu EF, Yüksel E. Nöro-Behçet hastalığında kranyal MRG bulguları. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2001;7:452-9.
24. Kone-Paut I , Chabrol B, Riss JM, Mancini J, Raybaud C, Garnier JM. Neurologic Onset of Behçet's Disease:A Diagnostic Enigma in Childhood. *Journal of Child Neurology* 1997;12:237-41.
25. Rizzi R, Bruno S, Dammacco R. Behçet's disease: an immune-mediated vasculitis involving vessels of all sizes. *Int J Clin Lab Res* 1997;27:225-32.
26. Akman G, Serdaroğlu P, Taşçı B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease:evaluation of 200 patients. *Brain* 1999;122:2171-81.
27. Moritani T, Hiwatashi A, Shrier DA, Wang HZ, Numaguchi Y, Westesson PLA. CNS vasculitis and vasculopathy efficacy and usefulness of diffusion-weighted echoplanar MR imaging. *Journal of Clinical Imaging* 2004;28:261-70.

28. Talı ET, Atilla S, Keskin T, Simonson T, Işık S, Yuh WTC. MRI in neuro-Behçet's disease. *Neuroradiology* 1997;39:2-6.
29. Pay S. Behçet hastalığı: etiyoloji ve patogenez. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:10-8.
30. Nobili F, Cutolo M, Sulli A, et al. Brain functional involvement by perfusion SPECT in systemic sclerosis and Behçet's disease. *Ann NY Acad Sci* 2002; 966: 409-14.
31. Huang WS, Chiu PY, Kao A, et al. Decreased cerebral blood flow in neuro-Behçet's syndrome patients with neuropsychiatric manifestations and normal magnetic resonance imaging- a preliminary report. *J Neuroimaging* 2002;12: 355-9.
32. Aksoy FG, Yerli H. Dinamik kontrastlı beyin perfüzyon görüntüleme: teknik prensipler, tuzak ve sorunlar. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2003; 9:309-314.
33. Oyar O. Tıbbi görüntüleme fiziği. Tisamat Basım Sanayi, Rekmay Ltd. Şti. Ankara. 2003: 341-5.
34. Luypaert R, Boujraf S, Sourbron S, Osteaux M. Diffusion and perfusion MRI: basic physics. *European Journal of Radiology* 2001;38:19-27.
35. Aksoy FG, Yerli H. Dinamik kontrastlı beyin perfüzyon görüntüleme: teknik prensipler, tuzak ve sorunlar. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2003; 9: 309-14.
36. Erden İ. Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları: Çallı C. Perfüzyon MR görüntüleme. Pozitif Matbaacılık Ltd. Şti. Ankara 2006: 222-7.
37. Ho CL, Deruytter MJ. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2005;107: 310-4.
38. Haghighi AB, Sharifzad HR, Matin S, Rezaee S. The pathological Presentations of Neuro-Behçet Disease:A case report and review of the literature. *The Neurologist* 2007;13:209-14.
39. Srivastava N, Chand S, Bansal M, Srivastava K, Sigh S, Familial Behçet's disease. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:260-1.
40. Kidd D. The prevalence of headache in Behçet's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528: 377-379.
41. Krespi Y, Akman-Demir G, Poyraz M, Tugcu B, Coban O, Tuncay R, Serdaroğlu P, Bahar S. Cerebral vasculitis and ischaemic stroke in Behçet's disease: report of pne case and review of the literature. *European Journal Of Neurology* 2001;8:719-22.

42. Lee SH, Yoon PH, Park SJ, Kim DI. MRI findings in Neuro-Behçet's disease. *Clinical Radiology* 2001;56:485-94.
43. Moritani T, Hiwatashi A, Shrier DA, Wang HZ, Numaguchi Y, Westesson PLA. CNS vasculitis and vasculopathy efficacy and usefulness of diffusion-weighted echoplanar MR imaging. *Journal of Clinical Imaging* 2004;28:261-70.
44. Rizzi R, Bruno S, Dammacco R. Behçet's disease: an immune-mediated vasculitis involving vessels of all sizes. *Int J Clin Lab Res* 1997;27:225-32.
45. Koçer N, Islak C, Siva A, Saip S, Akman C, Kantarcı O, Hamuryudan V. CNS involvement in neuro-Behçet syndrome: an MR study. *AJNR* 1999;20:1015-24.
46. Hadfield MG. Neuro-Behçet's disease. *Clinic Neuropathology* 1997;16:55-60.
47. Arıöz U, Karlı Oğuz K, Şentürk S, Cila A. Beyin perfüzyon MR görüntüleme verilerinin çok kesitli haritalandırılması ve ölçümü: yerel ve ticari yazılımları karşılaştıran bir araştırma. *Diagnostic and Interventional Radiology* 2005;11: 182-8.
48. Şentürk S, Karlı Oğuz K, Cila A. Kafa içi tümörlerin dinamik, kontrastlı, duyarlılık ağırlıklı perfüzyon görüntülemesi: 3T MR cihazı kullanılarak yapılan bir çalışma. *Diagnostic and Interventional Radiology* 2009;15:3-12.
49. Ağuş O, Özkan M, Aydın K, Şahinbaş M, Sencer S. İntrakranial vazospazmların teşhisinde hemodinamik MR perfüzyon görüntülerinin DSA ile karşılaştırılması. *Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı, İstanbul BİYOMUT 2005*, sayfa 169-73.
50. Vignola S, Nobili F, Picco P, Gattorno M, Buoncompagni A, Vitali P, Mariani G, Rodriguez G. Brain perfusion SPECT in juvenile neuro-Behçet's disease. *The Journal of Nuclear Medicine* 2001;42:1151-7.
51. Garcia-Burillo A, Castell J, Fraile M, Jacas C, Vilardell M, Ortega D, Bosch JA. Technetium-99m-HMPAO brain SPECT in Behçet' disease. *The Journal of Nuclear Medicine* 1998;39:950-4.
52. Kao CH, Lan JL, ChangLai SP, Chieng PU. Technetium-99m-HMPAO SPECT and MRI of brain in patients with neuro-Behçet's syndrome. *The Journal of Nuclear Medicine* 1998;39:1707-10.