GAZİ ÜNİVERSİTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI: PROF.DR. NİHAL TAŞ

BEHÇET HASTALIĞI'NDA UZUN LATANSLI REFLEKSLER VE KORTİKAL GEÇİŞ ZAMANI

(UZMANLIK TEZİ)

DR. ZEYNEP ERDEN

TEZ DANIŞMANI:

YARD. DOÇ. DR. MURAT ZİNNUROĞLU

ANKARA – 2011

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Dr. ZEYNEP ERDEN

GÜTF FTR Anabilim Dalı

Araştırma Görevlisi

BEHÇET HASTALIĞI'NDA UZUN LATANSLI REFLEKSLER

VE

KORTİKAL GEÇİŞ ZAMANI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. ZEYNEP ERDEN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

HAZİRAN 2011

ÖZET

Amaç: Behçet hastalığı (BH); temel patolojik özelliği vaskülit olan multisistem inflamatuvar bir hastalıktır. Nörolojik tutulum değişik çalışmalarda %5-49 oranında rapor edilmiş ve erken tanı ile uygun tedavinin merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumunun progresyonunun önlenmesinde önemi vurgulanmıştır. Son yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında özellikle motor yolağın tutulduğu subklinik nörolojik tutulumun da olabileceği gösterilmiştir. Uzun latanslı refleks II (ULR II) yanıtı hem inen hem de çıkan nöral yolağın bütünlüğü hakkında bilgi verirken, bu parametre üzerinden hesaplanan kortikal geçiş zamanının (KGZ)'da, ULR II'nin santral transkortikal iletim zamanını yansıttığı düşünülmektedir. Bu bilgilerden hareketle bu çalışmada, klinik olarak nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastalarında ULR II ve KGZ'nin ne şekilde etkilendiğini incelemek primer amaç olarak belirlenmiştir. **Metod:** Çalışmaya nörolojik semptom ve bulgusu olmayan 37 Behçet hastası alınarak her birinde bilateral olarak üst ekstremite

abduktor pollisis brevis kası ve median sinir kullanılarak ULR II, somatosensoriyel uyarılmış potansiyel (SUP), motor uyarılmış potansiyel (MUP) çalışması yapıldı. ULR II çalışmasıyle elde edilen H refleks başlangıç latansı kullanılarak ULR II-H refleksi latans farkı, kortikal ve servikal SUP tepe latans farkından santral duysal iletim zamanı (SDİZ), kortikal ve servikal MUP başlangıç latans farkından santral motor iletim zamanı (SMİZ) hesaplandı. KGZ, LLR II başlangıç latansından, kortikal SUP (N20) tepe latansı ile kortikal MUP başlangıç latansı toplamının çıkarılması ile elde edildi. Veriler 22 sağlıklı kontrol grubunun verileri ile karşılaştırıldı. **Bulgular:** İki grup arasında H refleksi başlangıç latansı, N20 tepe latansı, SDİZ, kortikal MUP başlangıç latansı ve SMİZ bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). ULR II başlangıç latansı, ULR II-H refleksi latans farkı ve KGZ değerleri ise Behçet grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,003$). **Sonuç:** ULR II, ULR-H refleksi latans farkı ve KGZ parametreleri BH'da subklinik nörolojik tutulumun değerlendirilmesinde yol gösterici olabilir.

LONG-LATENCY REFLEXES AND CORTICAL RELAY TIME IN PATIENTS WITH BEHÇET'S DISEASE

(M.Sc. Thesis)

Dr. ZEYNEP ERDEN

GAZI UNIVERSITY MEDICAL FACULTY

DEPARTMENT OF PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION

JUNE 2011

ABSTRACT

Objective: Behçet's Disease (BD) is a multi-system inflammatory disease with a basic pathological characteristic of vasculitis. Neurological involvement was reported at a rate of %5-49 in various studies. Early diagnosis and proper treatment were emphasized to be significant in preventing the progression of the involvement of central neurological system (CNS). Recent studies have shown that subclinical neurological involvement is possible in BD patients which predominantly affects the motor pathway. Cortical relay time (CRT) calculated by long latency reflex II (LLR II) is considered to reflect the central transcortical conduction time of LLR II. While LLR II response provides information about the integrity of both descending and ascending neural pathways. Based on this information, the primary purpose of this study was to examine how the LLR II and CRT are affected in BD patients with out clinical neurological involvement. **Methods:** 37 BD patients with out neurological symptoms and findings were involved in the study. LLR II, somatosensory evoked potential (SEP) and motor

evoked potential (MEP) studies were performed on bilateral abductor pollicis brevis muscles and median nerves in all patients. The difference between LLR II and H reflex latencies was calculated using the onset latency of H reflex obtained by the LLR II study. In addition, central sensory conduction time (CSCT) was calculated by substracting the peak latency of cervical SEP from the peak latency of cortical SEP. Central motor conduction time (CMCT) was calculated by the onset latency of cervical SEP from the onset latency of cortical SEP. CRT was calculated by subtracting the sum of cortical SEP (N20) peak latency and cortical MEP onset latency from LLR II onset latency. The data obtained was compared to the data obtained from 22 healthy controls. **Results:** No statistically significant difference was found between the two groups in H reflex onset latencies, N20 peak latencies, CSCT, cortical MEP onset latencies and CMCT (p□0.05). On the other hand, LLR II onset latency, the difference between LLR II–H reflex latencies and CRT values were found to be significantly higher in Behçet's group (p<0,001, p<0,001 and p=0,003, respectively). **Conclusion:** LLR II, the difference between LLR II- H reflex latencies and CRT can be the leading parameters in the evaluation of subclinical neurological involvement in BD.

TEŞEKKÜR

Başta, tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Murat Zinnuroğlu olmak üzere 4 yıllık uzmanlık eğitimim süresince klinik çalışmalarıma her zaman destek veren, eğitimime katkıda bulunan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Nihal Taş'a, Prof. Dr. Mehmet Beyazova'ya, Prof. Dr. Fatma Atalay'a, Prof. Dr. Vesile Sepici'ye, Prof. Dr. Jale Meray'a, Prof. Dr. Nesrin Demirsoy'a, Prof. Dr. Belgin Karaoğlan'a, Prof.Dr. Gülçin Kaymak Karataş'a, Doç.Dr. Feride Göğüş'e, Yard. Doç. Dr.Zafer Günendi'ye ve Uzm. Dr. Özden Özyemişçi Taşkıran'a saygı ve minnetlerimi sunarım.

Ayrıca tezimin hazırlanması sırasında, çalışma grubuna alınan Behçet hastaların bir kısmını bana yönlendiren GÜTF Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet Ali Gürer'e ve araştırma görevlisi arkadaşım Dr.Volkan Tektaş'a desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, bana destek olan ve tezimin hazırlanması esnasında da, gönüllü kontrol grubuna katılan asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm hemşire, fizyoterapist ve personeline ve beni sevgiyle, özveriyle yetiştiren, her zaman desteklerini hissettiğim aileme teşekkür ederim.

Dr. ZEYNEP ERDEN

GÜTF FTR Anabilim Dalı

Araştırma Görevlisi

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... iii-iv

ABSTRACT ..... v-vi

TEŞEKKÜR vii

İÇİNDEKİLER viii

ŞEKİLLERİN LİSTESİ ix

RESİMLERİN LİSTESİ x

TABLOLARIN LİSTESİ ..... xi-xii

SİMGELERVE KISALTMALAR ..... xiii-xiv

GİRİŞ-AMAÇ 1-3

GENEL BİLGİLER 17-55

MATERYAL VE METOD 42-48

BULGULAR 49-61

TARTIŞMA 62-69

SONUÇ 70

KAYNAKLAR 71-99

ŞEKİLLERİN LİSTESİ:

Şekil 1: Behçet hastalığının coğrafik dağılımı

Şekil 2: El kaslarından elde edilen refleks yanıtların nöral yolağı

Şekil 3: Normal somatosensioriyel uyarılmış potansiyel traseleri

Şekil 4: Kontrol grubuna dahil bir bireyden elde edilen normal sınırlarda somatosensoriyel uyarılmış potansiyel çalışması

RESİMLERİN LİSTESİ:

Resim 1: Behçet hastalığında oral lezyonlar

Resim 2: Behçet hastalığında genital lezyonlar

Resim 3: Behçet hastalığında episklerit ve hipopiyonlu üveit

Resim 4: Behçet hastalığında eritema nodozum ve papülopüstüler deri lezyonları

Resim 5: Behçet hastasında yüzeyel tromboflebit

Resim 6: Kontrol grubu bir bireyde uygulanan ULR protokolü ve işlemde kullanılan Medelec Synergy marka elektronöromiyografi cihazı

Resim 7: ULR protokolü uygulamasında kayıt elektrotları ve stimülatorün yerleşimi ile elin pozisyonu

Resim 8: Motor uyarılmış potansiyellerin elde edilmesinde kullanılan transkranial manyetik stimülasyon cihazı ve stimülatör

Resim 9: MUP protokolü uygulanırken servikal uyarım için stimülatörün pozisyonu ve bilateral tenar kaslardan elde edilen trase

Resim 10: SUP incelemesinde sol üst ekstremitenin kortikal kaydı için aktif ve referans elektrot ile servikal kayıt için aktif elektrot yerleşim yeri

Resim 11: Kontrol grubu iki hastadan elde edilen normal sınırlarda HR ve ULR II potansiyelleri

Resim 12: Hasta grubundan diğer elektrofizyolojik parametreleri normal olan bir olguda kortikal duysal uyarılmış potansiyel yanıtının elde edilemediği trase.

TABLOLARIN LİSTESİ:

Tablo 1: Gruplara göre olguların demografik özellikleri.

Tablo 2: Kontrol grubunun elektrofizyolojik değerleri.

Tablo 3: Gruplara göre olguların elektrofizyolojik parametreler yönünden dağılımı.

Tablo 4: Behçet hasta grubunda elektrofizyolojik parametrelere ilişkin korelasyon analiz sonuçları.

Tablo 5: Yaş, hastalık süresi ve BKİ ile elektrofizyolojik parametreler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri.

Tablo 6: Behçet hasta grubunda elektrofizyolojik verilerin cinsyete göre değişimi

Tablo 7: Behçet hasta grubunda elektrofizyolojik verilerin aile öyküsüne göre değişimi

Tablo 8: Behçet hasta grubunda elektrofizyolojik verilerin göz tutulumu ile ilişkisi.

Tablo 9: Behçet hasta grubu içerisinde elektrofizyolojik verilerin eklem tutulumu ile ilişkisi.

Tablo 10: Behçet hasta grubunda elektrofizyolojik verilerin damar tutulum ile ilişkisi.

Tablo 11: Behçet hasta grubunda elektrofizyolojik parametrelerin baş ağrısı varlığı ile ilişkisi.

Tablo 12: Behçet hasta grubunda elektrofizyolojik verilerin diğer nörolojik semptomların varlığı ile ilişkisi.

Tablo 13: Behçet hasta grubunda elektrofizyolojik verilerin kolşinin kullanımı ile ilişkisi.

Tablo 14: Behçet hasta grubunda elektrofizyolojik verilerin Azotiopürin kullanımı ile ilişkisi.

Tablo 15: Behçet hasta grubunda elektrofizyolojik verilerin İnterferon kullanımı ile ilişkisi.

Tablo 16. Behçet hasta grubunda elektrofizyolojik veriler üzerine etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin çoklu değişkenli doğrusal regresyon analiziyle incelenmesi.

SİMGELERVE KISALTMALAR:

SİMGELER:

p	İstatistiksel bir hipotez testinin olasılık değeri
r	Spearman rho korelasyon katsayısı
n	Olgu sayısı

KISALTMALAR:

BH	Behçet Hastalığı
NBH	Nöro-behçet hastalığı
ULR	Uzun latanslı refleks
SUP	Somatosensoriyel uyarılmış potansiyel
MUP	Motor uyarılmış potansiyel
TMS	Transkranial manyetik stimülasyon
SMİZ	Santral motor iletim zamanı
SDİZ	Santral duysal iletim zamanı
KGZ	Kortikal geçiş zamanı
MSS	Merkezi sinir sistemi
MS	Multipl skleroz
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
BT	Bilgisayarlı tomografi
BOS	Beyin omurilik sıvısı
HLA	Human lökosit antijen
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu

HSV	Herpes simpleks virus
TNF	Tümör nekrozis faktör
INF	İnterferon
IL	İnterlökin
Ig	İmmunglobulin
CRP	C reaktif protein
RF	Romatoid faktör
ANA	Antinükleer antikor
ANCA	Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor
HIV	Human immundeficiency virüs
IV	İntravenöz
kg	kilogram
g	gram
mg	miligram
cm	santimetre
msn	milisaniye
Hz	Hertz
HR	Hoffmann refleksi (H refleksi)
N20	Kortikal somatosensoriyel uyarılmış potansiyel
N13	Servikal somatosensoriyel uyarılmış potansiyel
ENMG	Elektronöromyografi
BKI	Beden kitle indeksi

GİRİŞ-AMAÇ

Behçet Hastalığı (BH), etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen, multisistemik, heterojen inflamatuar bir hastalıktır. Vaskülit bu hastalığın majör patolojik özelliğidir (1). Nörolojik tutulum ya da diğer bir değişle Nöro-Behçet Hastalığı (NBH) değişik literatürlerde %5-49 oranında bildirilmiştir (2-4). Bu tutulum başlıca iki şekilde meydana gelir.

1. Vaskülite bağlı parankimal tutulum: NBH' ların büyük grubunu oluşturur.

2. Santral venöz sinus trombozu

Nörolojik tutulumun erken tesbiti ve agresif tedavisi, nöral hastalık progresyonunun önlenmesi açısından hastalar açısından çok önemlidir (5).

Elektrofizyolojik çalışmalar; BH'da nörolojik tutulum hakkında, hem tek başına, hem de manyetik rezonans görüntüleme'ye (MRG) tamamlayıcı olarak önemli bilgiler sağlayabilir. Aslında BH'da bu amaçla uyarılmış potansiyellerin kullanılabilirliği hakkında bilgiler hala tartışmalıdır (5-8). Ancak bazı çalışmalarda transkranyall manyetik stimülasyonla uyarılan motor uyarılmış potansiyellerin (MUP), asemptomatik ve semptomatik nöral tutulumlu hastalarda en duyarlı yöntem olduğu iddia edilmektedir (2, 4).

Uzun latanslı refleks yanıtlar (ULR); miks periferal sinirlerin uyarılması ile elde edilen ve şimdiye kadar normal bireylerin yanı sıra multipl skleroz (MS), distoni, ataksi gibi merkezi sinir sistemi (MSS) hastalıklarında çalışılmış ve iyi dokümante edilmiş elektrofizyolojik refleks yanıtlardır (9). Miks sinirlerin uyarılması ile elde edilen ilk refleks yanıt kısa latanslıdır ve Hoffman ya da H refleksi (HR) adını alır. Bu refleks, afferentini 1a duysal lifler ve efferentini alfa-

motor nöronun oluşturduğu oligosinaptik spinal bir refleks yanıttır. HR'ni ULR yanıtları takip eder. Bu reflekslerin supraspinal nöral bir yolak izlediği düşünülür. 3 adet ULR vardır. Bunlardan ULR I ve ULR III stabil olmayan yanıtlardır ve normal bireylerde sadece %20-30 oranında görülür. ULR II ise daha stabildir ve normal vakaların %100 ünde saptanır. ULR II'nin afferentini Ia duysal lifler oluşturur ve bu nedenle somatosensoriyel uyarılmış potansiyel (SUP) ile aynı yolu paylaşır. Duysal kortekse taşınan lifler, oradan motor kortekse iletilir ve bu geçiş zamanı Kortikal geçiş zamanı (KGZ) olarak bilinir. Motor korteksden refleksin efferent yolu başlar ve bu yol da MUP ile aynı yolu paylaştığı düşünülmektedir (10-12). Bu nedenle ULR II'nin incelenmesinin, hem afferent hem de efferent yolun bütünlüğü hakkında bilgi verdiği kabul edilir (10).

Kortikal geçiş zamanı afferent impulsların duysal kortekse ulaştıktan sonra motor kortekse iletim zamanıdır ve aşağıdaki formülle hesaplanabilir (117):

KGZ=ULR II-(MUP+SUP)

Şimdiye kadar MS ve spinoserebellar ataksi gibi birkaç hastalık grubunda KGZ'de uzama saptanmış ve bu uzamanın MUP ve SUP'daki uzama ile korele olup olmadığı çalışılmıştır (116-118,120). Bu tür hastalıklarda, nörolojik tutulumun erken tesbiti açısından hem KGZ hem de ULR II'nin kullanılabilirliği hakkında çalışmalar devam etmektedir (118).

Biz de bu bilgilerden hareketle; BH'da subklinik nörolojik tutulumu saptamak amacıyla, ULR II ve KGZ'de kontrol grubuna göre bir değişiklik olup olmadığını, ayrıca bu parametrelerin SUP ve MUP gibi elekrofizyolojik parametrelerle, hastalık süresi, klinik bulgular, kullanılan ilaçlarla korelasyonunun

olup olmadığını ve erken nörolojik tutulumda kullanılabilirliğini göstermeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

A- BEHÇET HASTALIĞI

TANIM

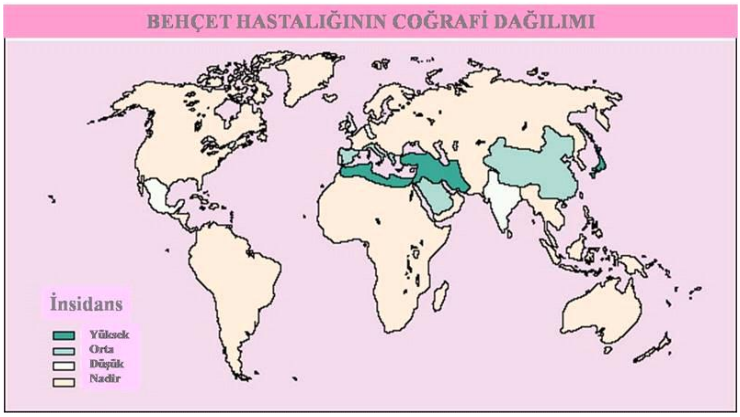
Behçet Hastalığı etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen oral ve genital aftlar, artrit, deri ve göz lezyonları ile seyreden, gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemini tutabilen kompleks multisistem bir hastalıktır. (1-13). Hipokrat'tan beri bu hastalardaki belirtiler hakkında birçok yazı bulunmaktadır. BH ilk defa 1937 yılında Türk dermatoloğu olan Dr. Hulusi Behçet tarafından oral ve genital ülserlerle birlikte hipopiyonlu üveitten oluşan üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlanmıştır (14). Hulusi Behçet 1924 yılında rekürren aftöz stomatit, genital ülser, eritama nodozum ve görme bozukluğu olan bir hasta görmüş, 1930'da ikinci, 1936'da üçüncü hastasına rastladıktan sonra bu bulguların özgün bir hastalığa bağlı olduğunu öne sürmüştür. Bu düşüncesini 1937'de "Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi" ve "Dermatologische Wohenschrift" dergisinde yazmış, aynı yıl Paris Dermatoloji Derneği'nin toplantısında açıklamıştır. 1947'de Cenevre'de düzenlenen Uluslararası Tıp Kongresi'nde Zürih Tıp Fakültesi'nden Profesör Mischner'in önerisi ile bu yeni bulgu "Morbus Behçet" olarak adlandırılmıştır. Daha sonra "Behçet sendromu", "Behçet trisemptomu" isimlerini almıştır. Sonradan bu sendromun çok sayıda klinik belirtilerinin daha bulunduğu anlaşılmıştır (15).Günümüzde ise çoğunlukla "Behçet hastalığı" terimi kullanılmaktadır (15, 16, 17).

Tanı klinik bulgularla konur. Spesifik bir laboratuvar testi yoktur (18). Behçet sendromu tekrarlayıcı oral aftöz ülserasyonlara ek olarak, tekrarlayıcı

genital ülserasyon, tipik göz ve deri lezyonları ve pozitif paterji testinden en az 2 tanesinin daha bulunması ile tanı konabilen bir multisistem hastalığıdır. Bu tanım 1990 yılında Uluslararası Çalışma grubu tarafından belirlenmiş olup, günümüzde de pek çok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir (19).

EPİDEMİYOLOJİ

Behçet hastalığı tüm dünyada görülebilmektedir. Ancak çeşitli coğrafik farklılıklar gözlenir (20).



Şekil1. Behçet hastalığının coğrafi dağılımı. (http://www.tiphastaligi.com/behcet/behcet-hastaligi-resimleri.html)

Coğrafik prevalans aynı ülke içinde dahi değişebilir. Hastalığın sıklığı gittikçe artmaktadır. Ortadoğu ve Asya' da özellikle de Türkiye, Japonya, Kore'de ve Akdeniz ülkelerinde sık görülür. Kuzey Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde oldukça nadirdir. Hastalığın olağan başlangıcı sıklıkla 20-40 yaşlar arasındadır. Çocukluk çağında nadir olarak rastlanır. İnfantil dönemden yaşlılığa kadar tüm yaşlarda görülebilir (21). Çocukta görülen Behçet hastalığı literatürde nadir de olsa bildirilmiştir ve bu olgularda göz tutulumunun sıklığından bahsedilmektedir (22). Behçet sendromlu bir mongol vaka da bildirilmiştir ve bu

olguda HLA B51 (+) olup komplet bir Behçet hastalığı söz konusudur (23). 50 yaş üzerinde başlangıç da nadirdir.

Görülme sıklığı erkek ve kadınlarda eşittir. Ancak erkeklerde daha şiddetli seyreder. Japonya ve Kore'de kadınlarda daha sık olarak gözlenmektedir. Ortadoğu'da ise erkeklerde fazla olma eğilimindedir (24). Ailesel olguların sıklığı % 2-5 civarındadır (24). Hastalık bulgularının cinse bağlı dağılımına göre; artrit, tromboflebit, follikülit ve göz tutulumu erkeklerde, eritema nodozum ise kadınlarda daha sık görülmektedir (25). Prevalans Avrupa'da 1/300.000, Japonya'da ise 1/10.000'dir. Ülkemizde ise 8-37/10.000 kadar sıklıkta görülür. 1.derece akrabalarda oral aftlar sık görülür (18). Human lökosit antijen (HLA) ilişkilerine rağmen ailevi olgulara ancak sporadik olarak rastlanır (25).

ETİYOLOJİ ve PATOGENEZ

Etiyolojisi hakkında başta Japonya olmak üzere birçok ülkede çalışmalar yapılmış, ancak kesin olarak aydınlatılamamıştır (26). Genel olarak viral, bakteriyel, genetik, çevresel, psikolojik, toksik ve immun faktörlerin rol oynadığı ileri sürülmektedir (27).

Otoimmun bir hastalık olduğu ve viral enfeksiyonlar tarafından tetiklendiği düşünülmektedir. Ayrıca genetik faktörler de rol oynayabilmektedir. HLA ile ilişkisi vardır. HLA B12 özellikle mukoza tutulumunda, HLA B27 artritik tutulumda, HLA B5 ve DR7 ise göz tutulumunda ön plana çıkmaktadır. Nörolojik tutulumda ise HLA ilişkisi saptanmamıştır (26). HLA B51 birlikteliği Akdeniz ülkeleri ve Japonya'da daha fazla iken, Avrupa'da daha azdır (18). HLA B51 pozitif olanlarda prognoz daha kötüdür (23). BH'da erken dönemdeki

teorilere göre hastalığın oluşumunda viral veya enfeksiyöz başka etkenler düşünülmüştür. Genital ülserli hastalardan polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) (polimeraz chain reaction=PCR) yöntemi ile Herpes simpleks virus-1 (HSV-1) DNA'sı izole edilmiştir (27). Bazı çalışmalara göre de stafilokoksik etiyoloji bulunmaktadır (23).

Bazı immunolojik çalışmalar oral mukoza antijenlerine karşı antikorların varlığını göstermiştir. İmmunolojik mediatörlerden tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α), interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2) reseptörleri, eriyebilir CD8'nin patogenezde rolü vardır. Hem T hücreleri hem de B hücreleri zarar görmüştür (19). Periferik kanda ve etkilenen dokuda gamma ve delta T hücreleri seviyesinin arttığı ve natural killer (NK) T hücresinin de patogenezde rol oynadığı düşünülmektedir (29).

Behçet hastalığında immunolojik değişikliklerle ilgili pek çok delil bulunmasına rağmen patogenezdeki rolü tam olarak açıklanamamaktadır. Ağız mukozasına karşı gelişen antikorlar, dolaşan immun kompleksler, hastalığın atakları sırasında T4/T8 oranında azalma, oral epitel hücrelere karşı mononükleer hücrelerin başlattığı antikorlara bağlı hücresel toksisite, NK hücre aktivitesinde azalma bu bulgular arasında sayılabilir (25). Otoimmun hastalıklarda sık rastlanan bir bulgu olan eriyebilir IL-2 reseptör düzeyinde artış, BH'da olmakla birlikte antinükleer antikorlara rastlanmamıştır (25). Serum immunglobulinlerinin (IgG, IgA, IgM) ve komplemanın arttığına dair çalışmalar da mevcuttur (30). IgA ve IgM'de daha önemli artışlar görülmektedir. Bu da BH'da poliklonal B hücre aktivasyonu olduğu düşüncesini desteklemektedir (10). Temel immunolojik

deliller immunoregülatuar disfonksiyon, dolaşan immun kompleksler ve polimorfonükleer hücre göçüdür (26).

Streptokokların bazı antijenlerine karşı gecikmiş tip aşırı duyarlılık testi yapıldığında; BH'nın sistemik atakları oluşturulabilir. Bakteriyel antijenler içeren intradermal deri testi uygulanan Behçet hastaları Streptokokus piyogenes'e şiddetli (+) reaksiyon vermişler ve ertesi gün iki olguda oküler atak, iki olguda da aftöz ülser oluşmuştur. Başka bir görüşe göre streptokokus sangius'un trombositlere selektif bağlanması vaskülite yol açmaktadır (26). Bazı Behçet hastalarında ise Borrelia burgdorferi antikoru (+) bulunmuştur.

Etiyolojide sorumlu tutulan diğer bir faktör yiyeceklerdir. Yiyeceklere karşı gecikmiş aşırı duyarlılık oluşabilir. Cevize karşı gecikmiş aşırı duyarlılık BH'da neden olarak ileri sürülmüştür (28). HIV taşıyıcılarında da BH geliştiği bildirilmiştir (30). Hepatit C virüs ve Parvovirüs B19' un da enfeksiyoz etyolojide rol oynadığı düşünülmektedir (24). Etyolojide virüsleri suçlayan ilk kişi Hulusi Behçet olmuştur. Sonradan yapılan çalışmalarda birçok bilim adamı tarafından virüslerin temel rol oynamadığı gösterilmiştir (32). BH patogenezinde nitrik oksit (NO) de önemli rol oynamaktadır. 52 hastalık bir çalışmaya göre vakaların %40'dan fazlasında NO seviyeleri artmıştır (33).

Behçet Hastalığı'nda olası etiyopatogenetik mekanizmada rol oynayan faktörler:

1) Herediter (HLA-B51) ve çevresel faktörler (kimyasal maddeler vs)

2) Mononükleer hücrelerden salınan sitokinler IL-1, IL-6, TNF-α artışı, IL-2 reseptör değişiklikleri

3) Nötrofilik hiperfonksiyon

HİSTOPATOLOJİ

Genel olarak vaskülit ve tromboza ait bulgular vardır. Erken mukokutanöz lezyonlardan alınan biyopside nötrofilik vasküler bir reaksiyon, endotelyal şişme, eritrosit ekstravazasyonu, lökositoklazi ve lökoklastik vaskülit bulguları bulunur (19). Non-foliküler papülopüstüler lezyonlardan yapılan biyopsi özellikle gövde ve ekstremitelerde daha spesifik histopatolojik bulgular vermektedir.

Temel lezyon immun kompleks ile ilişkili vaskülit ve perivasküler inflamasyondur (34, 35). Oral aftların zemininde ve komşu epidermis alanlarında polimorf nüveli lökositler izlenir. Zeminde fibrin ve nekrotik materyal de vardır. Komşu epitel alanlarında intersellüler ödem ve dejeneratif değişiklikler, hafif epitelyal hiperplazi, bazal tabaka üzerinde lenfohistiyositer infiltrasyon bulunur. Otopsi materyallerinin histopatolojik incelemesinde de vaskülit bulguları gösterilmiştir (26). Plazmosit ve eozinofiller nadirdir ve genellikle eski lezyonların göstergesidir. Genital ülserlerin histopatolojik bulguları oral ülserasyonlarla idantiktir (36).

KLİNİK BULGULAR

ORAL AFTLAR

Genellikle hastalığın ilk belirtisidir. Tipik lezyon ağrılı, 1-3 cm çaplarında, sarı fibrin içeren tabanlıdır. Aftlar genellikle skar bırakmadan iyileşirler. Aftlar genellikle ayda bir veya birkaç kez tekrar ederler ve ortalama bir hafta içinde iyileşirler. Genellikle oral kavitenin ön 1/3'ünde görülür, ancak her yerde görülebilmektedir (37). 3 tip aft vardır:

1) Minör aftlar: En sık görülen aft türüdür. Genellikle 0,5 cm'den küçük çapta olup ve 15 günden erken sürede iyileşirler. Kural olarak skar bırakmazlar (18). Hastalarda oral mukozaya karşı yüksek oranda antikor bulunur. Kadınlarda premenstruel ve menstruel dönemde minör aftlar artmaktadır. Aftların seyri sırasında bölgesel lenfadenopati gelişebilir (27). Nüksler de hastalığın seyrine bağlı olarak değişir (38).

2) Majör aftlar: 0,5 cm'den büyüktürler ve 15 günden geç sürede iyileşirler, iyileşme skar gelişerek olmaktadır (18). Hastalarının yaklaşık %10'unda görülür. Sıklıkla yanak mukozası, dil altı, dudak, sert damak ve tonsillere yerleşirler (27). BH'nın seyri sırasında oral mukozada majör aftlar hakimse, bu olgularda gastrointestinal sistem tutulumuna eğilimin arttığı şeklinde görüş vardır (38).



Resim 1. Behçet hastalığında oral lezyonlar (http://www.tiphastaligi.com/behcet/behcet-hastaligi-resimleri.html)

3) Herpetik aftlar: Hastaların %10'unda görülür. Sayıları 100'e ulaşabilir, en çok damak, diş etleri ve dil sırtında yerleşirler. Kadın hastalarda daha sık görülür (27). BH tanısı koymak için oral aftların olması zorunludur (39). Oral aftlar % 97-99 oranında bulunur (9). % 1-3 olguda ise oral aft olmaksızın BH gelişir. Diğer belirtiler bulunmaksızın sadece tekrarlayan aftlarla seyretmesi de

nadir değildir. Rekurren aftöz stomatitten ayırt etmek zordur ancak, çok sayıda olmaları ve sık nüks etmeleri ile ayrım yapılabilir (18). Deri biyopsisi, viral kültür ve Tzank preparatı ile Herpes simpleks virüsü ekarte edilmelidir (19).

GENİTAL ÜLSERLER

Lezyonlar bir papül veya papülopüstül şeklinde başlayıp, zımbayla delinmiş gibi görünümde ülserler oluştururlar (18). Sıklıkla erkeklerde skrotum ve peniste kadında ise labialarda bulunur, ancak vajinal ülserlere de rastlanabilir (18).



Resim 2. Behçet Hastalığında genital lezyonlar (http://www.tiphastaligi.com/behcet/behcet -hastaligi-resimleri.html)

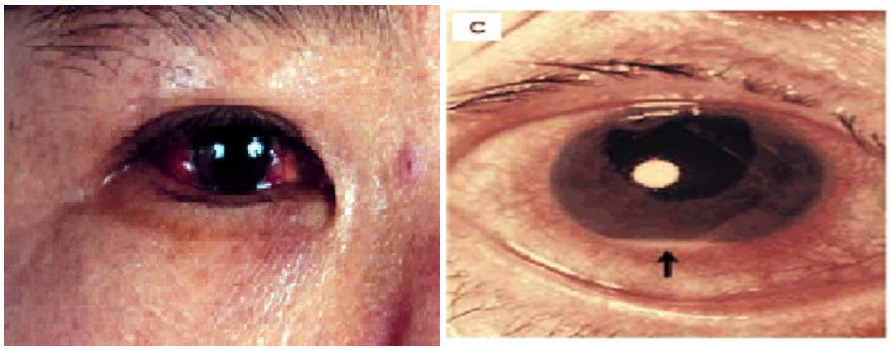
Vulva destrüksiyonu, labium minor delinmesi ve labial perforasyon oluşabilir. Erkekteki genital ülserasyonlar ise penil amputasyonu gerektirecek kadar ciddi olabilir (40). Ağrılıdır ve oral ülserlere benzer. Ancak daha büyük derin ve irregüler sınırlıdır. Lezyonlar iyileşirken sıklıkla skar bırakırlar (24).

GÖZ TUTULUMU

Behçet hastalığında morbiditenin başlıca nedeni göz tutulumudur. Göz bulguları, olguların %10'unda ilk bulgudur. Ancak sıklıkla oral ülserlerden sonra ortaya çıkar (24).

Gözde en sık posterior üveit görülür (23). Ayrıca görme bulanıklığı, episklerit, ağrı, fotofobi olabilir, hipopiyonlu iridosiklit gelişebilir. Daha nadir

olarak korioretinit, retinal damar hasarı ve vitreus kanaması da oluşabilir. Olay tam körlüğe kadar ilerleyebilir (20). Hipopiyon, ön kamarada görülebilen püy katmanı oluşumu olup ve BH için karakteristik bir bulgudur. Ayrıca HLA B-27 (+) artropatilerde de görülebilir. Birçok subjektif bulguya yol açabilir. Bunlar görme bulanıklığı, göz ağrısı, fotofobi, lakrimasyon, periglobal hiperemi ve episklerittir (24). Posterior üveit, gözdeki en sık bulgudur ve körlüğe yol açabilir.



Resim 3. Behçet hastalığında episklerit ve hipopiyonlu üveit (http://www.tiphastaligi.com/behcet/behcet-hastaligi-resimleri.html)

Göz bulguları 3 kısımda incelenebilir (41):

1) Ön üveit

2) Arka üveit

3) Retinal vaskülit

Hastalığın başlangıcında oküler tutulum unilateral olabilir, fakat hastaların çoğunda sonunda iki göz de tutulur. Sıklığı ve şiddeti değişkenlik gösterse de tipik olarak akut başlangıçlı tekrarlayan üveit atakları ve retinal vaskülit gelişebilir (42). Seyir alevlenmeler ve remisyonlar şeklindedir. Diğer tüm BH bulguları kendini sınırlama eğiliminde olmakla birlikte göz bulgularında bu özellik görülmez (24). BH'na bağlı göz tutulumu Japonya'da akiz körlüklerin en sık

etyolojik nedenidir (43). Oküler BH'da endotel hücre aktivasyonu sonucu bir hiperkoagülabilite durumu bildirilmiştir (43).

1980'ler ve 1990'ın BH göz tutulumu kıyaslamasında sekonder glokom, sekonder glokom cerrahisi ve hikayesi ile katarakt aynı sıklıklarda bulunmuş, siklosporin ve siklofosfamid tedavisi ile diğer göz komplikasyonları ve görme problemleri azaltılmıştır (44). Görme problemlerini tedavi için interferon-alfa 2a ile immunsüpresiflerin karşılaştırıldığı bir çalışmada uzun dönemde interferon-alfa 2a'nın daha etkili olduğu (15 vakadan 9'unda) gösterilmiştir (42). Hindistan'da ise genelde az görülen konjonktival ülserlerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (45).

DERİ BULGULARI

Eritema nodozum: Diğer hastalıklardaki eritema nodozumlardan klinik ve histopatolojik olarak ayırt edilemezler. Hafif kabarık, hassas, eritemli sertliklerdir (42). Genelikle alt ekstremitededir ve akut gelişir. Fındık-ceviz büyüklüğünde, parlak kırmızı, duyarlı ve ağrılı lezyonlardır. Seyrek olarak yüz, ense ve gluteal bölgelerde de yerleşebilirler. Eritema nodozum kadınlarda daha sık görülür (46). 10-14 gün içinde ülserleşmeden pigmentasyonla ve spontan olarak iyileşirler (24).



Resim 4. Behçet Hastalığında eritema nodozun ve papülopüstüler lezyonlar (http://www.tiphastaligi. com /behcet/ behcet -hastaligi-resimleri.html)

Papülopüstüler lezyonlar: Psödofolliküliter veya akneiform lezyonlar şeklindedirler. Papül halinde başlayıp 24-48 saatte püstüle dönerler. Püstüller sterildir ve olguların %65-80'inde görülürler (41). BH'da görülen ve bazen komedonlarla birlikte olan akneler, akne vulgaristen gerek klinik gerekse histopatolojik olarak ayırt edilemezler (18).

Paterji fenomeni**:** Derinin nonspesifik hiperreaktivitesidir. Ön kolda damarsız bir bölgeye, 20-22 numaralı steril bir iğne oblik olarak 5 mm. batırılarak aranır. Reaksiyonun oluşabilmesi için iğnenin dermise girmesi gereklidir. 24 saatte belirginleşip, 48 saatte maksimum olur. Önce eritemli bir halka ile çevrili 1-2 mm'lik papül oluşur. Öyle kalabileceği gibi 1-5 mm'lik püstüllere dönüşebilir (22). Japon ve Türklerde %25-75 (+)'tir. Ancak Kuzey Avrupa ve Amerika'da daha düşük oranda pozitiftir (47). BH'nın tanısında çok duyarlı olmamakla birlikte özgüllüğü yüksek bir tanı testidir. Paterji, Sweet sendromu ve piyoderma gangrenosumda da (+)'tir (18).

Yüzeyel tromboflebit: Erkeklerde daha çok alt ekstremite venlerinde gelişir.



Resim 5. Behçet hastasında yüzeyel tromboflebit (http://www.tiphastaligi.com/behcet/behcet-hastaligi-resimleri.html)

EKLEM BULGULARI

Behçet hastalarının %50-60'ında eklem bulgularına rastlanır. Çoğunlukla hastalık başlamasından sonra ortaya çıkmakla birlikte, seyrek olarak eklem bulguları ilk yakınma olarak diğer bulgulara öncülük edebilir (24,48). Histolojik olarak sinovyumda nötrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Küçük damarlarda ise tromboz görülebilir. Nadiren destrüktif değişikliklere yol açarlar (24).

Eklem tutulumu artralji şeklinde olabileceği gibi daha sık olarak artrit şeklinde karşımıza çıkar (41). Artrit en sık diz, el bileği, ayak bileği ve dirsek gibi büyük eklemleri tutan artrit nonerozivve asimetrik olmakla birlikte romatoid artrite benzer poliartiküler tutulum da yapabilir (19, 18). BH olan bir vakada manibriosternal eklem tutulumu varlığı bildirilmiştir (49).

VASKÜLER BULGULAR

Behçet hastalığında venler arterlerden daha sık tutulur. Tromboflebit görülme sıklığı ise %25 kadardır ve erkeklerde daha sıktır. Genellikle bacaklarda derin ven flebiti olarak karşımıza çıkar. Özellikle bacaklardaki uzun süren tromboflebitler sonucu ülserler ve staz dermatiti gelişebilir (25).

Vena kava inferior ve vena kava superior gibi büyük venler de tutulabilir. Bu durumda göğüs ve karında kollateraller oluşur. Tromboflebit sıklığına rağmen pulmoner emboliye genellikle rastlanmaz.

Nadiren femoral, popliteal gibi periferik arterlerde vaskülit sonucu anevrizmalar gelişebilir. Bu anevrizmalar ise rüptüre olunca ölüme yol açabileceğinden bu durumda cerrahi girişim endikasyonu doğar (19, 41).

Pulmoner arter anevrizması da görülebilir. Nadir bir tablo olsa da çok kötü prognozludur. Yüksek doz kortikosteroid ve cerrahi girişimle başarılı bir şekilde tedavi etmek mümkündür. Ancak ciddi komplikasyonlara yol açabileceği de unutulmamalıdır (50). Bilateral pulmoner arter anevrizması olan bir olguda protein C ve S eksikliği bildirilmiştir (51).

Vaskülit daha çok küçük damar vasküliti şeklindedir. Venöz tutulum sonucu kanamalar, infarktlar, organ yetmezlikleri ve el-ayak hareket kısıtlılıkları gelişebilir (18, 42). BH'da vasküler endoteliyel büyüme faktörü seviyeleri artmıştır ve hastalığın aktivasyon derecesi ile ilişkilidir (52). Vasküler bulguları saptamada BT, MRG, anjiografi ve ventilasyon perfüzyon sintigrafileri faydalı olur (24).

NÖROLOJİK BULGULAR

Behçet hastalığında nörolojik tutulum ilk kez 1941 yılında bir otopsi olgusunda bildirilmiştir. Ardından pek çok olgu bildirimleri ve giderek geniş seriler yayınlanmıştır (55, 88). Genel BH grubu içinde nörolojik tutulumun prevalansı için çelişkili oranlar bildirilmişse de, ülkemizden bildirilen geniş serilerde bu oran yaklaşık %5-7 arasındadır (55, 99). Bununla beraber, hastalar uzun süre izlendiğinde zaman içinde nörolojik tutulum oranı %13'lere kadar çıkabilmektedir (60). Erkeklerde kadınlara oranla 3-4 kat daha sık nörolojik tutulum gözlenmektedir (55). Benzer bir gözlem damar tutulumu, gastrointestinal tutulum gibi ciddi organ tutulumlarında da bildirilmektedir. Yukarıda da belirtildiği gibi nörolojik tutulum hemen daima MSS'e sınırlıdır. Az sayıda periferik sinir veya kas tutulumlu olgu bildirilmişse de bunlar büyük serilerde çok

az bir oranı oluşturmaktadır; yeterince incelenmiş ve BH ile periferik sinir sistemi tutulumu arasındaki nedensel ilişkinin sağlam bir biçimde ortaya konmuş olduğu olgu sayısı ise çok sınırlıdır (61,62). BH'da MSS tutulumunu parankimal MSS tutulumu ve dural sinüs trombozu olarak iki ana grupta ele almak mümkündür. Bu iki ana grup dışında daha nadir görülen sendromlar da vardır (optik nöropati, aseptik menenjit, nöro-psikiyatrik tutulum, serebral arteriyel tutulum).

Parankimal MSS tutulumu: Bu grupta başlıca beynin parankimini ilgilendiren inflamasyonla karakterize bir meningoensefalit tablosu söz konusudur. En sık beyinsapı tutulumu görülür. Daha geri planda ise hemisferik tutulum ve omurilik tutulumu görülür (55). En sık karşımıza gelen tablo, günler içinde yerleşen bir beyin sapı sendromu şeklindedir. Muayenede sıklıkla ataksi, dizartri, hemiparezi ve iki yanlı piramidal bulgular saptanır. Genellikle nörolojik tutulumun öncesinde veya beraberinde sfinkter kusuru ve davranış değişikliği veya kognitif bozukluklar görülür, bu tip tutulumu "beyin sapı +" tipi olarak adlandırabiliriz. Beyin sapı tutulumuna rağmen, kranyal sinir tutulumları ve duysal belirtiler görece seyrek görülür. Daha az sıklıkla sınırlı bir beyin sapı lezyonu sonucunda izole hemiparezi veya kranyal sinir tutulumu ve çapraz hemiparezi görülebilir.

Beyin sapı dışında omurilik tutulumu da tek başına veya daha sık olarak beyin sapı tutulumuyla veya kognitif bozuklukla birlikte görülebilir ('spinal +' tipi) ve bu durumda başlangıçtan itibaren daha ağır seyirli bir klinik tablo vardır (63). Olguların yine az bir kısmında hemisferik tutulum ön planda olabilir, yaklaşık %10 olgu ise multipl skleroz (MS) benzeri bir klinik tabloyla karşımıza

gelebilir. Bunların dışında başağrısı gibi yakınmalarla yapılan nörolojik muayene sırasında tesadüfen bazı "kırıntı" nörolojik bulguların (örneğin, refleks asimetrisi, piramidal bulgular, vibrasyon süresinde kısalma gibi) saptandığı hastalar mevcuttur. Bu hastalarda "sessiz" nörolojik tutulum bulunduğu söylenebilir. Bu tür nörolojik tutulumun klinik önemi tam olarak bilinmemekle birlikte, izlenen en az 8 yıl takipli "sessiz" nörolojik tutulumlu olguların bu süre sonunda ciddi bir nörolojik özürlülük gelişmediği gözlenmiştir (64).

Merkezi sinir sistemi tutulumunu araştırmak için seçilecek inceleme yöntemi, kranyal MRG'dir. Bilgisayarlı tomografi (BT) parankimal lezyonları göstermede çok duyarlı değildir. Karakteristik olarak beyin sapı veya bazal ganglionlardan diensefalik yapılara uzanan T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens görülen, tek veya iki yanlı olabilen, hafif kitle etkisi gösterebilen, büyükçe bir lezyon görülür. Lezyonun genişliğine karşın içinde küçük bir odak veya odaklar halinde kontrast tutulumu dikkati çeker. Lezyonun genişliği ile klinik bulguların orantısızlığı dikkat çekicidir (65). Tedaviyle lezyonun küçüldüğü ve dağınık milimetrik T2 hiperintensiteleri olarak kaldığı görülür. Geç dönemde özellikle tekrarlayan ataklardan sonra ve progresif olgularda belirgin beyinsapı atrofisi gelişebilir (65,66).

Spinal tutulumlu hastalarda ise spinal MRG incelemesinde tek veya birden fazla spinal seviyeyi kapsayan T2 hiperintensitesi veya omurilikte atrofi görülebilir. Az sayıda olguda ise, hemisferik beyaz cevher içinde, bazen periventriküler olsa da daha çok ventriküllerden uzakta yerleşmiş, multipl beyaz

cevher lezyonları görülebilir ve bu lezyonların MS lezyonlarından ayırt edilmesi pratik olarak mümkün olmayabilir (66).

Parankimal NBH'da beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi hem tutulumu doğrulamak, hem de tutulumun tipi ve ağırlığı hakkında bilgi vermek açısından çok yararlı bir inceleme yöntemidir. Parankimal nörolojik tutulumunda olguların çoğunda BOS anormal bulunur. Bazen normal bulunabilirse de, genellikle hafif orta düzeyde lenfosit ve polimorfonükleer hücre artış protein düzeyinde ılımlı bir artış gözlenir; şeker normaldir. Genellikle BOS'ta oligoklonal IgG bantları saptanmaz, ancak IgG indeksi artmış olabilir. İnflamatuvar nörolojik tutulumu desteklemesi dışında, anormal BOS bulguları daha kötü prognoza işaret eder (55).

Klinik gidiş genellikle ataklar ve remisyonlar şeklinde olur ve atak sayısı arttıkça prognoz kötüleşir. Bazı olgularda ikincil ilerleyici seyir ortaya çıkabilir. Daha seyrek olarak, özellikle omurilik tutulumlu hastalarda başlangıçtan itibaren sinsi ilerleyici bir gidiş görülebilir.

Nöro-Behçet hastalarında kötü prognostik göstergeler arasında; parankimal MSS tutulumu, BOS'ta protein ve hücre artışı yaygın, lezyonlu tutulum (örn. 'beyin sapı +'), spinal tutulum, başlangıçta ataksi ve dizartrinin ön planda olması, başlangıçtan itibaren progresif seyir ve atak sayısının iki veya üzerinde olması sayılabilir (55, 56).

Dural Sinüs Trombozu: BH'na bağlı nörolojik tutulumu bulunan olguların yaklaşık %20'sinde dural sinüs trombozuna bağlı intrakranyal hipertansiyon görülür (55). Bu hastalarda derin venöz tromboz veya pulmoner arter anevrizması gibi diğer damarsal tutulumlara eğilim olabilir. BH'na bağlı dural sinüs trombozu,

genellikle diğer nedenlere bağlı dural sinüs trombozuna benzer bir klinik tablo göstermekle birlikte bazı farklılıklar dikkati çekmektedir.

Subakut başlangıçlıdır. Sıklıkla bulantı ve kusmanın eşlik ettiği, yatar pozisyonda artan şiddetli baş ağrısı vardır. Papilla ödeminin yanı sıra tek veya iki yanlı altıncı sinir felçleri görülebilir. Ancak bunun dışında nörolojik muayene ve nöropsikolojik değerlendirme normaldir. Diğer nedenlere bağlı dural sinüs trombozlarının aksine, epileptik nöbet ve venöz kortikal enfarkt ve buna bağlı nörolojik defisit gelişmesi nadirdir (58).

Bir diğer ilginç nokta, sinüs trombozu ile parankimal nörolojik tutulumun aynı hastada görülme oranının çok düşük olmasıdır (55, 56). Kranyal MRG'de tıkalı dural sinüste akım fenomeni kaybı görülebilir, bunun dışında MRG genellikle normaldir. Manyetik rezonans (MR) venografi veya serebral anjiyografi tanıda yardımcıdır. BOS incelemesi, basınç yüksekliği dışında hemen daima normaldir. Özellikle MR venografide sinüs rekanalize görünüyorsa, tanıyı doğrulamak ve aseptik menenjit gibi daha nadir görülen diğer olasılıkları dışlamak için BOS incelemesi mutlaka yapılmalıdır. BH'da dural sinüs trombozunun prognozu parankimal tutuluma göre çok iyidir.

Diğer nadir nörolojik sendromlar: Nadiren MSS'nin arteryel tutulumu görülebilir veya inme benzeri bir sendrom ya da intrakranyal anevrizmaya neden olabilir. Eski kaynak kitaplarda sıkça sözü edilen aseptik menenjit ise BH'da çok seyrek görülen bir bulgudur. Diğer nadir sendromlar arasında optik nöropati yer alır. BH'da görülen optik nöropatinin altında yatan mekanizmanın iskemik mi

inflamatuvar mı olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte, seyir özellikleri daha çok rekürren inflamatvuar optik nöriti andırmaktadır (69).

Ayırıcı Tanı: Ayırıcı tanıda iki ana grup üzerinde durulmalıdır. İlk durumda hastanın BH bilinmektedir ve nörolojik semptomlarla gelir. Bu durumda, Behçet hastalarının başka nedenlere bağlı nörolojik semptomlarının da olabileceği ve her nörolojik bulgunun NBH'na bağlanmaması gerektiği akılda tutulmalıdır. MSS infeksiyonları, özellikle immünsüpresif tedavi almakta olan hastalarda akla gelmelidir. Ancak tipik beyin parankim lezyonu tanıda yol gösterici olur. Ancak böyle bir lezyonun görülmediği hastalarda gerekli kültürlerle infeksiyon tanısı dışlanmalıdır. Yine tipik lezyon dolayısı ile MS'den kolayca ayırt edilebilir. Nadiren MRG'de beyaz cevher lezyon bulguları baskın olabilir, bu durumda ayırt etmek güç olabilir. Her ne kadar inme-benzeri tablolar NBH'da seyrek görülürse de BH'nın sık görüldüğü bölgelerde genç inme olgularında, bu olasılık da akılda tutulmalıdır.

Behçet hastasında metastatik veya primer MSS tümörü olabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır. Bunların dışında, vestibüler nöronitten şizofreniye kadar her tür nörolojik veya psikiyatrik hastalık Behçet hastalarında rastlantısal olarak ortaya çıkabilir. Nörolojik muayene, MRG, BOS, uyandırılmış potansiyeller, NBH'nı dışlamaya yardımcı olur.

Behçet hastalarında ortaya çıkan her nörolojik bulgunun NBH anlamına gelmediği bir kez daha vurgulanmalıdır.

İkincisindeyse BH tanısı olmayan bir hastanın nörolojik bir sorun için başvurması söz konusudur. Önceden BH bilinmeyen bir olguda şu durumlarda tablonun altında NBH yatabileceği akla gelmelidir:

1. Hasta genç bir erkekse,

2. Nörolojik tabloda motor ve kognitif tutulum ağırlıklıysa,

3. MRG'de beyin sapından veya bazal gangliyonlardan diensefalik yapılara uzanan T2 hiperintens lezyon saptanmışsa,

4. BOS'da ılımlı protein artışı, normal glukoz düzeyi ile lenfosit veya polimorflardan zengin pleositoz varsa.

Bu durumda oral aftlar, genital ülserler ve deri lezyonları açısından sorgulama ve muayene ile üveit açısından göz muayenesi gerekir, ayrıca paterji testi yapılmalıdır. NBH kuşkusu ile incelenen her hastada beyin MRG, BOS incelemesi, nöropsikolojik testler yapılmalı, gereken durumlarda uyandırılmış potansiyel incelemeleri, MR venografi, spinal MRG veya serebral anjiyografi yapılmalıdır.

Behçet Hastalığı ve Başağrısı: BH'da baş ağrısı nöroloji kliniğine başvuruların büyük bir çoğunluğunu oluşturur (72). Olguların büyük bir çoğunluğunda primer baş ağrısı sendromları (başlıca, migren veya gerilim tipi baş ağrısı) mevcuttur (72,73). Bu ağrılar BH ile nedensel ilişki göstermeseler de olguların küçük bir grubunda sistemik behçet alevlenmeleri ile (oral aftlar, genital ülserler veya üveit sırasında) mevcut primer baş ağrısı tetiklenebilir. Primer baş ağrılı olgular BH olmayan diğer primer baş ağrıları gibi tedavi edilirler (72-74). Ancak, bazı hastalarda sistemik BH alevlenmelerinin, örneğin oral aftların, genital

ülserlerin veya üveitin bu primer baş ağrılarını tetiklemesi söz konusu olabilir. İlginçtir ki, hastaların yaklaşık %5'i sadece sistemik BH alevlenmeleri sırasında migrenöz baş ağrısı yaşamakta ve baş ağrıları analjeziklerden çok bu sistemik BH alevlenmelerinin tedavisi ile düzelmektedir.

Buna karşın gerek parankimal nörolojik tutulumda, gerekse dural sinüs trombozunda, baş ağrısı oldukça sık rastlanan bir bulgudur (55, 56). Ancak öykü özellikleri ve nörolojik muayene bulguları ile nöroradyoloji ve BOS incelemeleri bu hastaların kolayca tanınmasını sağlar.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM (GİS) BULGULARI

Behçet hastalığı olanların yaklaşık yarısında GİS semptomları görülür. Bunlar kusma, karın ağrısı, diyare, distansiyon, konstipasyon, disfaji gibi semptomlardır (81). Bazı olgularda inflamatuvar barsak hastalığını andırır tarzda barsak bulguları görülebilir. Bu durumlarda mutlaka ülseratif kolit ve Crohn hastalığından ayırımları yapılmalıdır. GİS'de ülserler en sık terminal ileum ve çekumda yerleşir. Bu durumda ağrı ve melena en sık görülen bulgulardır. Sık perforasyonlar nedeniyle prognoz kötüdür. GİS tutulumu Türk Behçet hastalarında oldukça nadir görülür. Belirgin bir coğrafik dağılım gösterir. Japonyada sıktır ve olguların 1/3'ünde mevcuttur. Akdeniz ülkeleri Behçet hastalarında ise oldukça azdır. GİS kanamaları BH'da mortalite nedenlerinden birisidir. Multipl özafagus ülserli bir Behçet hastası prednizolon (0,5 mg/kg) ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Yapılan kontrol endoskopisinde de lezyonların tama yakın gerilediği gösterilmiştir (83).

Behçet hastalığında atipik barsak tutulumu oldukça nadirdir. Rekurren anal absesi ve çekal perforasyonu olan bir Behçet hastası bildirilmiştir (81).

Ülseratif koliti olan bir hastada artralji, eritema nodosum, rekurrent aftöz stomatit ve kan değişiklikleri içeren bir Behçet vakası geliştiği bildirilmiştir (82).

EKSTRAGENİTAL ÜLSERLER

Azizlerli ve ark. tarafından ilk kez, 970 Behçet hastasının 27'sinde genital bölge dışında memede, bacaklarda, aksillada, ayak parmak aralarında ve inguinal bölgede yerleşmiş, klinik olarak afta, iyileşme süreci olarak genital ülserasyonlara benzeyen, tekrarlayıcı karakterde ekstragenital ülserler BH'da yeni tip deri lezyonu olarak tanımlanmıştır (84,85).

DİĞER LEZYONLAR

Behçet hastalığında böbrek tutulumu seyrektir. Patolojik olarak incelendiğinde böbrek tutulumunun renal arter tıkanması, renal arter anevrizmaları, renal arter stenozu, renal ven trombozu, glomerulonefrit veya amiloidoza bağlı olarak geliştiği görülür (85). Özetle renal tutulum minimal change hastalığından hızlı progresif glamerulonefrite kadar değişebilir (84). Nadir diğer bulgular içinde epididimit, steril üretrit, AA tipi amiloidoz sayılabilir (84). Literatürde şiddetli Behçet hastalığı olan olgularda yapılan çalışmada epididimit gelişimine bir eğilim olduğu sonucuna varılmıştır (85).

Perikardit, myokard infarktüsü, mitral valv prolapsusu, sağ kalp yetmezliği gibi kardiak bulgular nadirdir (86).

Behçet hastalığında göğüs ve akciğer tutulumu da görülebilir. Bunun belirtileri BT ile gösterilebilir. Damar duvarı ve lümen değişiklikleri, akciğer

parankimi, perivasküler dokular, plevra ve mediastinal yapılar tutulabilir (87). Kadın hastalarda yüksek çözünürlüklü BT kullanılarak patolojik akciğer fonksiyonlarını göstermek amacıyla yapılan çalışmada akciğer fonksiyonlarının bu yöntemle gösterilebileceği ve takiplerin de aynı yöntemle yapılabileceği bildirilmiştir (88).

Behçet Hastalığı'nda gösterilmiş immunopatolojik değişiklikler**:**

1) Artmış serum immunglobulinleri

2) İmmunoglobulinlerin ve kompleman komponentlerinin doku depozisyonu

3) Dolaşan immunkomplekslerin varlığı

4) Oküler inflamasyon atakları öncesi kompleman düzeylerinin azalması

5) Serumda oral mukoza ve myeline karşı antikorların bulunması

6) Bozulmuş hücresel immunitenin varlığı

TANI

Uluslararası Çalışma Grubu kriterleri (1990) (104):

1990 yılında tanımlanan ve en sık kullanılan Uluslararası Behçet Çalışma Grubu kriterleridir. Buna göre tekrarlayan oral aftlar bulunması şartıyla en az iki kriter de olmalıdır. Bu sınıflamaya göre:

Tekrarlayan oral ülserler: Hastanın tanımladığı veya doktorun gördüğü minör, major veya herpetiform ülserler olmalıdır. Yılda en az 3 kez görülmelidir.

Tekrarlayan genital ülserler**:** Doktor veya hasta tarafından tanımlanan tekrarlayan genital ülserasyonlar veya skatris varlığı

Göz lezyonları: Hekim tarafından görülen anterior üveit, posterior üveit veya mikroskopik muayenede vitreusta hücre veya retinal vaskülit.

Deri lezyonları: Hasta veya doktor tarafından tanımlanan eritema nodosum, doktorun tespit ettiği psödofolikülit veya papülopüstüler lezyonlar veya steroid tedavisinde olmayan erişkin hastada akneiform nodüller.

Pozitif paterji testi**:** Doktor tarafından 24 veya 48 saat sonra gözlenen pozitifliktir (14).

LABORATUVAR BULGULARI

Hastalığa özgü laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Hafif derecede kronik hastalık anemisi, sedimentasyon ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği saptanabilir. Krioglobulinemi, lökositoz, eozinofili görülebilir (89). Romatoid faktör (RF) ve ANA(Antinükleer antikor) gibi otoantikorlar negatiftir (90). Literatürde 27 yaşında bir hastada c-ANCA (anti nötrofilik sitoplazmik antikor) titrelerinde artış rapor edilmiştir (91). NO seviyesinin umblikal ven hücrelerinde azaldığı gösterilmiştir (92). BH'da oksidan ve antioksidanların rolü bilinmektedir. 20 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada serum vitamin C seviyelerinde değişiklikler tespit edilmiştir (93).

TEDAVİ

Etiyolojisi bilinmediğinden spesifik bir tedavisi yoktur. Tedavide etiyolojide rol aynayan faktörler dikkate alınarak kortikosteroid, kolşisin, immünsüpresif ajanlar, siklosporin A, levamizol ve fibrinolitik ajanlar gibi değişik ilaçlar denenmiş, ancak bu tedavilerden birbiri ile uyumsuz sonuçlar elde edilmiştir (94). Genel olarak aft ve genital ülserlerde lokal tedavi yeterlidir. Genital lezyonlarda lokal kortikosteroid ve antibakteriyel uygulamalar başarılıdır. Çinko oksitten de yararlanılır. Nötrofil ve monosit kemotaksisinin artmış olduğu

bildirilmesinden sonra kemotaksi inhibitörü olan kolşisin yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (95).

Behçet hastalığında semptomatik ve palyatif tedavinin seçimi temel olarak sistemik tutulumun varlığı, klinik prezentasyon ve yan etkiler göz önüne alınarak yapılır (94). BH tedavisine ek olarak verilen Vitamin E'nin seyir üzerine olumlu etkisi vardır (96). Kolşisin BH'da oldukça sık ve başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Temel olarak bütün sistemlerin tedavisinde kullanılabilir. Ayrıca lökositoklastik vaskülit, psöriazis ve Sweet sendromunda da kullanılır. Polimorfonükleer lökosit sayısını azaltır. Ancak metabolizması çok açık değildir. Karaciğerden atılır.

Tedavi organ tutulumlarına göre değişiklik gösterebilmektedir:

Deri ve mukoza tutulumu: Tedaviye karar vermek doktor tarafından belirlenen deri veya mokozal lokal kortikosteroid gibi topikal uygulamalar tek başına, izole oral veya genital lezyonlarda ilk basamak tedavi seçeneği olmalıdır. Oral aftlarda oral hijyene dikkat edilmelidir. Literatürde daha ağır olgular için günde 100-300 mg dozda talidomidin başarı ile kullanılabildiğini gösteren çalışma vardır (97). Jorizzo ve arkadaşları ise günde 3 kez 0,6 mg kolşisini mukokutanöz lezyonlarda etkili bulmuşlardır.

Akne benzeri lezyonlar için, akne vulgaris de kullanılan klasik topikal tedavi önerilmektedir (105). Eritema nodozumun dominant olduğu lezyonlarda günde 3-4 kez 0,6 mg verilen kolşisin tercih edilmelidir (95-105).

Bacak ülserleri; BH'da farklı nedenlerle (venöz staz, vaskülite bağlı posttrombotik olarak veya inflamatuvar olay) meydana gelir. Tedavi nedene göre

programlanır. İstirahat, bacak elevasyonu, topikal çinko preparatları, iyi hijyen ve gerekliyse topikal antibiotik kullanılır. Eğer inflamatuvar olaya sekonderse sistemik tedavi gerekecektir (105.)

Rezistan vakalarda azatioprin, interferon alfa (INF-α) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) antagonistleri düşünülebilir (105). Bu tedavi önerilerinin kanıt düzeyi Ib, önerilerin gücü A dir.

Göz tutulumu: Göz tutulumu vakaların %50'sinde görülür. Gözün posterior segmentini etkileyen BH veya inflamatuvar göz hastalığında tedavi, azotioprin ve sistemik kortikosteroidi içeren bir tedavi rejimini gerektirir (105). Randomize kontrollü bir çalışmada azatioprinin 2,5 mg/kg/gün dozunda kullanımının hipopionlu üveit ataklarını önlediği 7 yıllık takiplerde yararlı etkilerinin uzun süre devam ettiği görülmüştür (106). Ayrıca genital ülser, aft, artrit ve tromboflebit üzerine de etkilidir (99). Ön üveitte irisin lense yapışarak görme kaybı yapmasını engellemek için lokal midriyatikler son derece önemlidir. Retinal vaskülit, maküler tutulum veya hızlı seyirli ise ilk tercih siklosporin A (2-5 mg/kg/gün) veya infliksimab, azatiopirin ve kortikosteroid ile kombine kullanılmalıdır; alternatif olarak INF-α, kortikosteroid ile kombine ya da tek başına tercih edilebilir (76,106).

Behçet hastalığı ve keratokonjonktivitis sikkası olan bir human immunodeficiency virus (HIV)'li hastada HIV için yapılan antiviral tedavi ile BH'nın komplet remisyona girdiği bir olguda bildirilmiştir (101).

Behçet hastalığının diğer lezyonlarında etkili olabilen kolşisin, talidomid ve interferonun göz hastalığına iyi gelebileceğine dair ciddi gözlemler yoktur

(77). İnterferon tedavisinin özellikle posterior üveitli hastalarda başarılı olduğu fakat hastalığın diğer semptomlarına fazlaca bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (102).

Merkezi sinir sistemi tutulması: Behçet hastalığının nörolojik tutulumunun tedavisine ilişkin kör ve kontrollü çalışmalar mevcut değildir (75, 105). Bu nedenle daha çok deneyime dayalı tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır.

Parankimal MSS Tutulumunda Tedavi: Akut atakta genel olarak 5 gün 1000 miligram/gün (mg/gün) intravenöz (İV) metilprednizolon, ardından 4 hafta haftada bir kez 1000 mg İV metilprednizolon verilir. Ayrıca haftalık dozlar arasına 32 mg/gün oral metilprednizolon da eklenir. Hasta birkaç ay 32 mg/gün dozunda izlendikten sonra, çok yavaş olarak 4-8 mg/gün dozuna inerek hasta bu bazal dozda tutulur. Alternatif bir yaklaşım da 5-7 gün yüksek doz İV metilprednizolon verip yavaş oral azaltma olabilir. Önemli olan steroidleri ani kesmemektir, çünkü steroid dozu hızla azaltıldığında büyük oranda relaps görülür ve bu relapsların tedavisi ilkine göre daha güç olabilir. Hastanın steroidden kurtulabilmesi için, özellikle kötü prognoz göstergeleri varsa veya bu ikinci nörolojik ataksa, immünsüpresan bir ajan eklenmelidir. Bu durumda ilk seçenek 2,5 mg/kg/gün dozunda azatioprindir (105).

Ancak hasta azatioprini tolere edemezse 2 gr/gün mikofenolat kullanılabilir. Daha ağır durumlarda, ek olarak sistemik arteriyel tutulum varsa veya azatioprin altında atak geçirmiş olgularda siklofosfamid (aylık 1 g veya 700 mg/metre2 İV veya oral 2 mg/kg/gün) uygulanabilir (105). Bu tedavinin hastalara

uzun süreli remisyon sağladığı, posterior üveit ve nörolojik tutulumu önlediği gösterilmiştir (100).

Klorambusil immunsupresif etkili, alkilleyici tipte bir antineoplastik ilaçtır. Üveit ve/veya meningioensefaliti kontrol altına aldığı bildirilmiştir (95). Ancak günümüzde myelotoksitite ve malignensi riskinin artması gibi potansiyel yan etkilerinin yüksek olması nedeniyle nadiren tercih edilir.(105).

Göz tutulumunda çok yaygın olarak kullanılan siklosporin, nörolojik tutulumu kolaylaştırabileceğinden veya nörotoksik yan etkileri nedeni ile burada önerilmemektedir (76–78). Ayrıca İNF-α veya TNF-α inhibitörleri de yeni seçenekler olarak düşünülmelidir.(105,110–114)

Dural Sinüs Trombozunda Tedavi: Dural sinüs trombozunda, oral antikoagülanların rolü halen tartışmalıdır ve aynı tartışma BH'da görülen derin venöz tromboz için de söz konusudur (79, 80). Burada bir yaklaşım oral veya intravenöz yüksek doz metilprednizolon ile aspirin kombinasyonu kullanımı olabilirken, bir diğer yaklaşım kısa süreli subkutan düşük molekül ağırlıklı heparinin de eklenmesidir. Bu durumda antikoagülan tedavi başlanmadan önce toraks BT incelemesiyle pulmoner anevrizma olasılığı dışlanmalıdır. Çünkü kanamalar ölümcül olabilir. Uzun süreli antikoagülan kullanımı ve BOS şant uygulaması genellikle gerekmez. Çoğu zaman Azatioprin gibi bir immunsüpresif eklenmesinde yarar vardır.

Merkezi sinir sisteminin arteriyel tutulumunun görüldüğü nadir durumlarda yüksek doz İV metilprednizolon ve yukarıda tarif edildiği gibi yüksek doz İV siklofosfamid verilebilir.

Eklem tutulması: Eklem tutulması genellikle geçicidir ve deformasyona yol açmaz. Kolşisin 1–2 mg/gün dozunda genellikle etkilidir. Bir randomize kontrollü çalışmada benzatin penisilinin (107) ve başka bir çalışmada indometazinin 3 ay süreyle 25 mgx4/gün kullanımının, özellikle eklem şikâyetleri ön planda olan Behçet hastalarında etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (103). Genel olarak artrit için akut devrede analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlar ve istirahat yeterlidir (103).

Artrit ve mukokutanöz bulguları taşıyan hastalarda İFN-α'nın en iyi tedavi olduğu bildirilmiştir. İlacın pahalı olması nedeniyle çok direnç gösteren hastalarda kullanımı önerilmektedir (99). Yine resistan vakalarda azatioprin ya da TNF-α blokürleri de denenebilir (105).

Gastrointestinal Sistem Tutulumu: Kanıta dayalı olmayan öneriler mevcuttur. Önerilen tedavi ajanları içinde sülfasalazin (99,105), kortikosteroidler, azatioprin, TNF-α blokörleri ve talidomid acil operasyon gerektiren bir durum yoksa ilk seçilen ajanlar arasında sayılabilir. (105). BH'da GİS tutulumu genellikle terminal ileum, ilioçekal birleşme ve kolonda lokalize tek veya multipl derin ülserlerle karakterizedir ve bunlar perfore olmaya eğilimlidir. Bu tür bir acil durum varlığı dışında her zaman immunsüpressiflerle medikal tedavi ilk seçenek olmalıdır (105). Kontrollü olmayan çalışmalarda ve retrospektif bir çalışmada kortikosteroid, sülfasalazin ve azatioprinin remisyonu sağlamada etkin olduğu, ayrıca azatioprinin cerrahi gerektiren hastaların idame tedavisinde kullanılabileceği ve reoperasyon olasılığını azalttığı bulunmuştur (105,107). Bazı

vaka bildirimlerinde rezistan veya komplike vakalarda TNF-α blokürlerinin ve talidomid tedavisinden başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (108–109).

Tromboflebit: BH'da tromboflebit olguların %25 kadarında görülür. Akut dönemde genellikle kortikosteroidler (0,5 mg/kg ve üzeri) ve immunsüpresif ilaçlar (siklofosfamid, klorambusil) kullanılmaktadır. Ven trombozu saptanan Behçet hastalarında antikoagülan tedavi tartışmalı bir konudur. Akut olgularda heparin ile antikoagülasyon yapılmakta, kronik olgular ise antiagreganlarla izlenmektedir (102). Ağır olgularda (arteriyel ve pulmoner arter anevrizması, vena kava trombozları gibi) günde 2,5 mg/kg oral veya 1000 mg aylık bolus tarzında İV siklofosfamid kullanılabilir (102).

Arter tutulması: Periferik arter tutulmaları büyük sıklıkta anevrizma niteliğinde olup, ancak nadir de olsa tıkayıcı arter hastalığı da görülür. Tıkayıcı arter hastalıklarında antikoagülan kullanımı gereklidir (105). Periferik arter anevrizmalarında, tanı konulur konulmaz sistemik immunsüpresyonla birlikte cerrahi girişim endikasyonu vardır (73,105). BH'na bağlı aort regürjitasyonunun ve pulmoner arter fistülünün cerrahi tedavisi zordur. Bir vaka fistül eksizyonu tedavisi yapılmış ve 5 yıl sonra eks olmuştur (82). Buna mukabil BH olan 13 yaşında bir kız olguda gelişen abdominal aort rüptürü, acil aortikoiliak by-pass ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (83).

PROGNOZ

Behçet hastalığı kendiliğinden sınırlanmaz. Özellikle göz, merkezi sinir sistemi, büyük damar tutulumları ve gastrointestinal sistem perforasyonları kötü

prognozu işaret ederler (84). Nüksler ve remisyonlarla seyreden bir tablodur. Nükslerin de remisyonların da süresi önceden kestirilemez.

Gençlerde ve erkeklerde daha ağır seyirlidir. İleri yaşlarda remisyonlar uzar, nüksün şiddeti de azalır. Göz tutulumu sonucu körlük gelişebilir (37). İki dekat öncesine kadar prognozun daha da iyileştiği ve iyileşmeye devam ettiği belirtilmektedir (85).

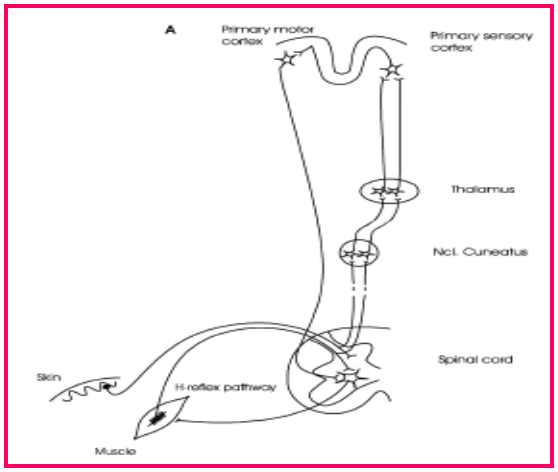
Merkezi Sinir Sistemi Tutulumunda Seyir ve Prognoz:

Parankimal nörolojik tutulum BH'nın en ciddi ve en korkulan komplikasyonlarından biridir. Yeterli tedavi edilmediğinde tekrarlayan ataklar kısa sürede giderek daha ağır sekellere ve ciddi kognitif yıkımın da eşlik ettiği ağır bir özürlülüğe yol açabilir. Kötü prognoz işaretleri araştırıldığında beyinsapından diensefalona uzanan yaygın lezyonun bulunması ve ilk atak sırasındaki BOS bulgularının anormal olması uzun vadede kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Parankim dışı tutulum ise parankimal tutuluma göre anlamlı derecede daha iyi prognoz taşır (5). Bu konuda yürütülmüş prospektif çalışmalar parankimal nörolojik tutulumun 7 yıllık mortalitesinin %20'ler dolayında olduğunu düşündürmektedir (70). Ancak son yıllarda izlenen olguların daha iyi seyir gösterdiği dikkati çekmektedir (69). BH'da nörolojik tutulumun yeni yeni tanımlandığı 1960'lı yıllarda hastaların dörtte birinin tanı aldıktan sonraki ilk yıl içinde kaybedildikleri göz önüne alınırsa bu farklılık daha net anlaşılabilir. Daha iyi seyretme eğiliminin tedavideki gelişmeleri mi yansıttığı yoksa genel olarak hastalık aktivitesinde bir düşüşü mü yansıttığı incelenmeye değer bir konudur.

B- UZUN LATANSLI REFLEKS YANITLAR (ULR I-II-III)

Uzun latanslı refleks yanıtlar (ULR I-II-III), transkortikal bir yol ile hem primer duysal kortekse giden afferent yolları hem de motor korteksten inen efferent yolları değerlendirme olanağı veren uzun latanslı bir refleks yanıttır. (Şekil 1)(119).

Median sinirin bilekten elektriksel uyarımı sonucunda M dalgası ve onu takip eden, kısa (Hoffmann refleksi; HR) ve uzun latanslı refleksler (ULR I-II-III) olarak adlandırılan, değişik latanslı cevaplar elde edilmektedir.



Şekil 2. El kaslarının elde edilen refleks yanıtların nöral yolağı (12). (Cruccu G, Deuschl G. The clinical use of brainstem reflexes and hand-muscle reflexes. Clin Neurophysiol 2000;111:377)

M dalgasının motor aksonların direkt stimülasyonuna bağlı görüldüğü, bunu alfa motor nöronlara monosinaptik olarak, grup I a afferentleri ile projekte olan, 28 msn±1,7 msn latanslı HR'nin takip ettiği bilinmektedir (12). Bazı kaynaklarda HR için latans aralığı 25-34 msn olarak verilmiştir (109). ULR'nin major komponenti olan ULR II yanıtının ise HR' den sonra, sağlıklı kişilerde 49,8msn ±2,5msn'de sabit bir yanıt olarak çıktığı (bazı kaynaklarda 45-58 msn)

olarak bildirilmiştir (109). ULR I ve II yanıtlarının ise sırasıyla 40,2 msn ± 2,4 msn ve 71 msn ± 4,3 msn'de görülebildiği bilinmektedir (4, 12, 118). Bu refleks yanıtlar radial süperfisyal sinir uyarımı sonucu da elde edilebilmektedir. ULR II'nin afferentleri hızlı ileten kutanöz ve Ia lifleri oluşturur. Afferent impulslar dorsal kolon boyunca ilerler, nukleus cuneatus ve lemniskal yolak aracılığı ile duysal kortekse ulaşır. Bundan sonra uyarının motor kortekse ulaştığı ve oradan da kortikospinal yolla spinal motor nöronu aktive ederek refleks arkının tamamlandığı varsayılmaktadır (119). Duysal korteksden motor kortekse geçiş yolu tam aydınlatılamamış olmakla birlikte bağlantının polisinaptik olarak sağlandığı düşünülmektedir.(119).

Uzun latanslı refleks yanıtlar birçok hastalıkta etkilenmektedir. ULR I yanıtının, Parkinson hastalığında, esansiyel tremorda ve refleks myoklonusta, ULR II yanıtının, Huntington hastalığında (özellikle erken dönemde hastaların yarısında), ULR III yanıtının ise bazı ekstrapiramidal hastalıklarda, serebellar hastalıklarda ve refleks myoklonusta etkilendiği, latanslarının uzadığı ya da kaybolduğu bilinmektedir (118, 119).

Multipl skleroz hastalığında ULR II yanıtının kaybolduğunu ya da latansının uzadığını gösteren, tanıya yardımcı önemli bir nörofizyolojik test olduğunu vurgulayan az sayıda çalışma bulunmaktadır (3, 4). Daha önce yapılan çalışmalarda, ULR tekniği daha çok ekstrapiramidal hastalıklarda, serebrovasküler olaylarda ya da malignitelerde tecrübe edilmiştir. Son yıllarda, MS'teki spesifitesinin yüksek olduğu ve diğer nörofizyolojik testlere göre üstünlüğü

bulunduğu vurgulanmış, MS'teki diagnostik yararının değerlendirilmesi üzerinde durulmuştur (3, 4, 15).

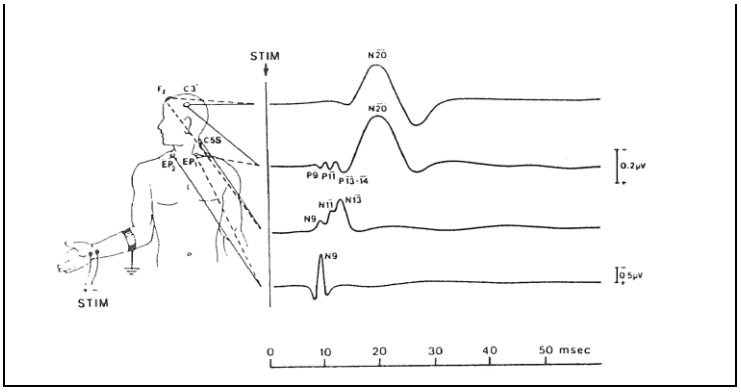
C-SOMATOSENSORİYEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER (SUP)

Beynin çevreden uyartılması ile elde edilen potansiyeller genellikle serebral ''evoked'' potansiyeller olarak adlandırılır. Eğer çevresel sinirler ve/veya bunların deri reseptörleri uyartılırsa (mekanik veya elektriksel) elde edilen beyin potansiyellerine somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SUP) denir. Bu amaçla dışarıdan verilen vibrasyon, hafif dokunma veya miks sinir uyarımı dorsal kolon bütünlüğünü değerlendirirken, termal veya lazerli ağrılı uyaranlar daha çok anterior spinotalamik yolağın bütünlüğü hakkında bilgi verir. Klinik pratikte miks sinir uyarımı en sık kullanılan yöntemdir.

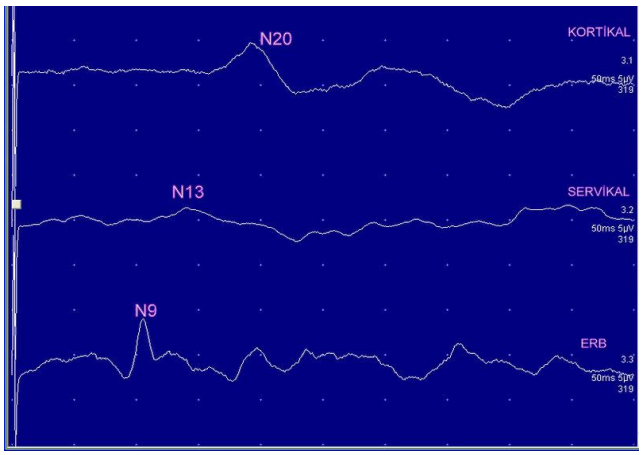
Üst ektremite SUP: Stimülasyon elektrotları bilekte ulnar veya median sinir üzerine yerleştirilir. Stimülasyon yoğunluğu motor eşik değerin hemen üzerinde bir değere ayarlanır. Bu değer genellikle 5-10 mA arasındadır. Uyarı süresi 200 µsn olmalıdır. Üst ekstremite SUP incelemesi için en az 3 kayıt alanı kullanılmaktadır.

- Aynı taraf Erb noktası
- Aynı taraf posterior boyun (2.- 5. veya 7. servikal vertebra hizası)
- Karşı taraf pariyetal bölge saçlı derisi

Kayıt edilen dalgaların dokümantasyonu ve identifikasyonu için 3–5 Hz' lik frekansda 256-1000 kez averajlanması ve bu şekilde en az iki kaydın alınması önerilmektedir.



Şekil 3. Normal somatosensoriyel uyarılmış potansiyel traseleri (http://emedicine.medscape.com/article/1139906-overview)



Şekil 4. Kontrol grubuna dahil bir bireyden elde edilen normal sınırlarda somatosensoriyel uyarılmış potansiyel çalışması

Üst ekstremite SUP incelemesinde stimülasyondan sonraki 30 sn içinde birkaç dalga elde edilir. Bunlardan ilki, stimülasyondan sonraki ortalama ve yaklaşık 9 msn'de meydana gelen bir negatif pike sahiptir ve N9 olarak adlandırılır. N9, brakial pleksusdan origin alır ve kaydedildiği yer Erb noktasıdır. Stimülasyondan sonra 12-14 msn'lerde negatif ve pozitif iki pik izlenebilir. Bunlara N13, P14 dalgaları denir. Dorsal kolon-nükleus cuneatus–medial lemniskusdan köken alırlar ve bu yüzden servikal vertebralar üzerinden kaydedilirler. N20 dalgası ise negatif bir dalgadır ve kontralateral duysal kortekse

tekabül eden pariyetal bölge saçlı deriden elde edilir. Santral iletim zamanını hesaplamak için duysal korteksden elde edilen N20 pik latansından, servikal bölgeden elde edilen N13 latansının çıkarılması gerekmektedir **(**122).

D-MOTOR UYARILMIŞ POTANSİYELLER (MUP)

Motor uyarılmış potansiyeller inen kortikospinal yolun bütünlüğünü değerlendirmek için kullanılabilir. Klinik uygulama açısından bugünkü gerçek anlamı ile transkranyal uyarım ve MUP kayıtlamalarını 1980'lerde Merton ve Morton'un uygulamalarına borçluyuz (124). Bu araştırmacılar İngiltere'de Cambridge üniversitesinde geliştirdikleri yöntem ile kendi motor korteklerini saçlı deriden yüksek voltajlı elektrik uyarımı sonucu karşı taraf el ve kol kaslarından MUP yanıtları elde etmişler ve istemli kasılma ile bu MUP'lerin daha düşük uyarı şiddetlerinde ve maksimal boyutlarda elde edilebileceğini göstermişlerdir. Ancak çok yüksek elektrik voltajının deneklerde hoş olmayan ağrılı duyumlara neden olması nedeniyle saçlı deriden korteksin uyarılması konusunda başka arayışlara girilmiş ve 1985'de Antony Barker; ilk kez insan beynini saçlı deriden manyetik alan şeklinde uyarmışlardır. Bu devrimsel bir yöntemdir (124). Çünkü bireye hiçbir ağrı ya da hoş olmayan duyum vermemesi ve kullanımının çok kolay olması ile birlikte çok geniş fizyolojik ve klinik uygulama alanı bulmuştur. Ayrıca kullanılan elektrodun bedene veya kafaya yapıştırılması gerekmez. Stimülus artefaktı elektrik stimülasyonundan daha azdır.

Manyetik stimülasyonda uyarımın kendisi nöral dokuyu direk olarak uyartmaz. Manyetik stimülator puls haline gelmiş bir elektriksel alan yaratır, bu da elektrik akımı yaratarak nöral dokuyu uyartır. Yani elektrik akımı sinir

membranını geçer ve orada bir depolarizasyon ve aksiyon potansiyeli başlatır (124).

Manyetik stimülatörler; yuvarlak, enine sekiz veya konik şeklinde olabilirler. Yüksek enerjili bir depo kapasitörleri vardır ve kapasitör uyarıcı bobin yoluyla çok kısa süreli ancak kuvvetli bir akım, bu da manyetik bir alan meydana getirir (2 Tesla civarında). Manyetik alan, elektriksel alanın aksine, kafatasının da dahil olduğu pek çok biyolojik dokudan kolayca geçer. Sonuçta, manyetik alanda küçük bir elektrik akım yaratılarak sinir dokusu daha konforlu bir şekilde uyarılmış olur.

İnsan motor korteksinin arkadan öne doğru uyarılma eşiğinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Eğer bobin elektrot vertekste tutulursa, sol hemisfer için saat yönünde, sağ hemisfer için saatin aksi yönde uyarım genel kuraldır. Ancak klinik pratikte bu çok da önemli gibi görünmemektedir. Bobin elektrodun her iki yönü için de korteks tatmin edici bir biçimde uyartılabilmektedir.

İşlem sırasında hasta yatar veya oturur durumda rahat bir pozisyonda iken uyarmaya normal çıktının %30-40'ı ile başlanır. Her bir uyarım arasında en az 3-5 sn beklenir ve incelenen el, kol veya bacak kasında klinik ve MUP yanıtı çıkıncaya kadar akım şiddeti maksimal uyarım şiddetinin yüzdeleri şeklinde arttırılır. Uyarım eşiğinin düşürülmesi ve MUP'in fasitilasyonu için hafif bir istemli kasılma yapılması yeterli olur. MUP elde edilmesinde genellikle incelenecek kasın göbeğine aktif, tendonuna referans elektrodun yerleştirildiği yüzeyel elektrod yazdırım tercih edilir. Çünkü pek çok çalışmada latans kadar amplitüt ve potansiyelin süresi de önemli olmaktadır ve hastayı izlem açısından da

kullanım rahatlığı sağlar. Rutin MUP çalışmalarında maksimal klinik/MUP yanıtı alındığı kanısına varılan uyarım yüzdeleri kullanılır. Bu şiddette incelenen bir kasdan 4-5 MUP kaydı alınır. Bunlardan en kısa latanslı ve en büyük amplitüdlü olanı ölçülür. Kortikal uyarım ile alınan MUP kaydı tek başına kortikospinal motor yolu temsil etmez. Bunun içine 2. motor yol eksitasyonu ve iletimi ile kasın kasılması da eklendiği için, 2. motor nöron öncesi eksitabilite zamanını ölçmek gerekir. Buna santral motor gecikme veya santral motor iletim zamanı denir. Üst ekstremite için bu değer; korteks uyarımı ile elde edilen MUP yanıtının başlangıç latansından, servikal (C6–7 servikal kök düzeyinden uyarımla tenar kaslardan elde edilir) uyarımla elde edilen MUP yanıtının başlangıç latansı çıkarılarak hesaplanır. Örneğin kortikal MUP latansı 20 msn, servikal MUP latansı 12 msn olan bir bireyde bu iki değer arasındaki 8 msn lik fark bize korteksden servikal korda santral motor gecikme değerini verir.

MUP incelemesi sonrasında en çok değerlendirilen ölçekler şunlardır (124):

- Kortikal uyarılma eşiği
- Korteksten kasa MUP latansı
- Servikal veya lomber kök uyarımı ile elde edilen MUP latansı
- Kortikal uyarımla elde edilen MUP latansından kök uyarımı ile elde edilen MUP latansının çıkarılmasıyla hesaplanan santral gecikme zamanı
- MUP amplitütü

Kortikal latans kadınlarda erkeklere oranla hafifçe daha kısadır. Latans değeri bobin elektrodun kafada yer değiştirmesinden çok etkilenmez ancak

amplitüt etkilenebilir. Genel olarak MUP amplitüt değeri latans değerine göre çok daha fazla değişkenlik gösterebilir. Aynı seansda veya değişik seanslarda aynı kişilerde bile amplitüt değişkenlikleri görülebilir.

E-KORTİKAL GEÇİŞ ZAMANI (KGZ)

Uzun latanslı refleks yanıtlar supraspinal nöral yolaklardan kaynaklanan refleks yanıtlardır (53). Deucshl ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda ULR'nin afferent parçasının ve SUP'un aynı nöral yolağı kullandıkları saptanmıştır. Diğer yandan aynı araştırmacılar tarafından ULR'nin efferent parçasının da MUP ile aynı yolağa sahip oldukları iddia edilmektedir (54). Eğer efferent iletim zamanı olarak kortikal MUP başlangıç latansı, afferent iletim zamanı olarak da SUP N20 yanıtının tepe latansı alınırsa, bu iki değerin toplamının ULR II'nin başlangıç latansından farkı kortikal geçiş zamanı (KGZ) olarak adlandırılır ve değişik çalışmalarda değeri normal bireyler için 8-11,5 msn, bir diğer çalışmada ise 11,4±0,9 msn. olarak bildirilmiştir (123). Bu değer dikkate alındığında her ne kadar kesin santral yolak tam olarak ortaya konulamamışsa da, duysal korteksden motor kortekse uyarının iletilme yolağının polisinaptik olduğu varsayılabilir (119,123). Özetle KGZ şu formülle hesaplanır:

KGZ= ULR II başlangıç latansı-(N 20 tepe latansı+MUP başlangıç latansı)

Bu çalışmada amaç; BH olan bireylerle, kontrol grubu sağlıklı gönüllüler arasında KGZ ve ULR II değerlerini karşılaştırmak, MUP ve SUP gibi diğer elektrofizyolojik parametre değişiklikleri ile aralarındaki korelasyonu değerlendirmektir**.**

MATERYAL METOD

Bu çalışma; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (FTR) Anabilim dalı-Romatoloji Bilim Dalı ve Dermatoloji Anabilim Dalı tarafından BH tanısı ile izlenen 37 hasta ve hastalarla yaş, cins, boy açısından eşleştirilmiş 22 bireyden oluşan normal kontrol grubu ile prospektif olarak yapılmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri:

I. Hasta grubu için

- Uluslararası Behçet hastalığı çalışma grubunun kriterlerine uygun olarak Behçet hastalığı tanısı almış olmak
- 18-65 yaş grubu arasında olmak.
- Nörolojik tutulumu olmamak.
- Nörolojik tutulum olasılığı olan başka bir hastalığa sahip olmamak (Diabet yada B12 eksikliği v.s.).
- Vücudunda implant protez yada kalp pili gibi manyetik stimülasyon için kontraendike bir durumu bulunmamak
- Araştırmaya katılmak için gönüllü olmak

II. Kontrol grubu için

- Herhangi bir yakınmasının olmaması
- Nörolojik muayenesinin normal olması ve nörolojik tutulum olasılığı olan başka bir hastalığının (Diabet, B12 eksikliği v.s) olmaması.
- Vücüdunda protez, pil veya kalp pili gibi manyetik stimülasyon için kontraendike olabilecek materyal bulunmaması

- Araştırma için gönüllü olması, çalışmaya alınma kriteri olarak belirlenmiştir.

Yukarıdaki kriterlere uygun olarak seçilen hasta ve kontrol grubuna ait tüm bireylerin demografik özellikleri sorgulandı. Hasta bireyler için ayrıca Behçet hastalığına ait geçmiş ve şimdiki şikâyetleri, tutulan organ ve sistemleri ile kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Hastaların hatırlayamadıkları bilgiler için dosya kayıtlarından faydalanıldı. Tüm hastaların nörolojik muayeneleri yapıldı. Ardından her hastaya elektrofizyolojik değerlendirme uygulandı.

ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Tüm bireylerde ULR incelemesi için Medelec Synergy marka ENMG cihazı kullanıldı.



Resim 6. Kontrol grubu bireylerin birinde uygulanan ULR protokolü ve işlemde kullanılan Medelec Synergy marka ENMG cihazı

Bu işlem için önce sağ tenar kas göbeğine aktif, tendonuna referans olmak üzere iki adet yüzeyel gümüş cup elektrot (Viasys Healtcare) yerleştirildi. Uyarılar, bar elektrot (Viasys Healtcare) kullanılarak, bilek volar yüzünden median sinir trasesine uygun olarak, 0,2 sn süreli ve 3 Hz frekanslı olarak, hastanın motor eşik düzeyine göre ayarlandı. Bireylerden kayıt esnasında

abduktor pollisis brevis kasını aktive etmek amacıyla, başparmaklarını 5. parmağa doğu hafif oppozisyona getirmeleri istendi. Sinyaller filtre (2 Hz-3 kHz) edildi ve averajlandı (400 kez). Aynı işlem sol taraf için de gerçekleştirildi ve her iki taraf için üçer kez tekrarlandı.



Resim 7. ULR protokolü uygulamasında kayıt elektrotları ile stimülatörün yerleşimi ve elin pozisyonu.

İlk refleks, yaklaşık 30 ms latanslı, Ia afferentlerinin alfa motor nöronların oligosinaptik projeksiyonundan kaynaklanan Hoffman Refleksi (HR) idi. Bunu ULR I-II-III refleksleri takip etti. H ve ULR II potansiyellerin latansları, işaretleyici (cursor) ile başlangıçtan (onsetten) ölçüldü. Bu iki latans arasındaki fark, ULR II-H latans farkı olarak kaydedildi. ULR' nin alınamaması, latansının uzaması ve ULRII- HR latans farkının kontrol grubuna göre artışı patolojik kabul edildi. Değerler hasta takip formuna kaydedildi.

İkinci aşamada motor uyarılmış potansiyeller (MUP) incelendi. Bu işlem için Manyetik Stimülatosyon cihazı (Magstim 200, Magstim Company LTD: Spring Gardens, Whitland, UK) kullanıldı. 90 mm çapındaki stimülator, verteks üzerine yerleştirildi.



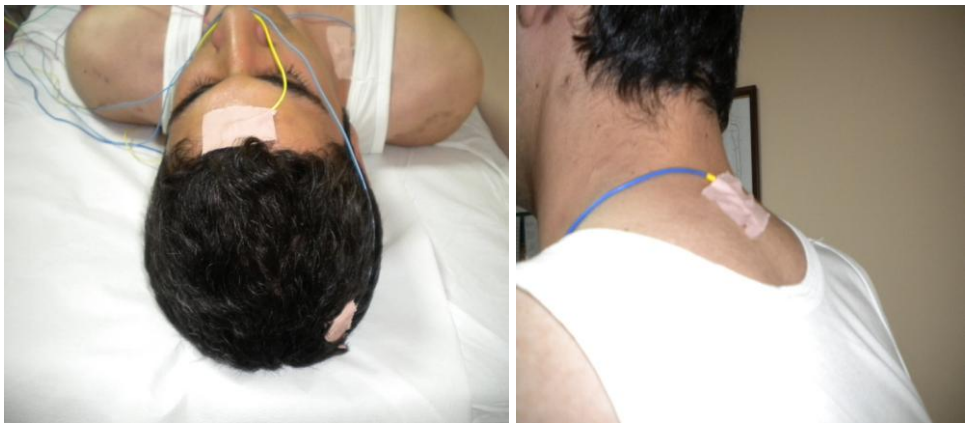
Resim 8. Motor uyarılmış potansiyel elde edilmesinde kullanılan transkraniyal manyetik stimülasyon cihazı ve stimülatör

Sol hemisfer uyarımı için saat yönünde, sağ hemisfer uyarımı için ise saatin tersi yönünde koil pozisyonlandı. Servikal kök stimülasyonu için, koilin iç kenarının merkezi C7 spinoz prosesine gelecek şekilde ayarlandı. Kayıt için 5 kanallı ENMG cihazı (Medelec Synergy) kullanıldı. Filtre ayarları 2 Hz-5 kHz, süpürme hızı 50 ms, sensitivite 500µV- 2µV olarak ayarlandı. Stimülüs yoğunluğu servikal ve kortikal stimülasyon için supramaksimal düzeyde seçildi. Stimülator, uyarılmak istenen üst ekstremitenin karşı hemisferinde, uluslararası 10-20 EEG elektrot yerleştirme sistemine uygun olarak Cz noktasını hedef alacak şekilde pozisyonlandı. Kayıtlar her iki taraftan ayrı ayrı olmak üzere, tenar kaslar (abduktor pollisis brevis) üzerine yerleştirilen bir çift yüzeyel elektrot ile en az 5'er kez alındı. Kayıt sırasında hastadan baş parmağını 5. parmağına doğru aynı şekilde opozisyona getirmesi istendi. Latans değerleri, potansiyelin ilk negatif defleksiyonundan, yani başlangıçdan ölçüldü. MUP potansiyelinin alınamaması veya latansının gecikmesi patolojik olarak kabul edildi. Değerler hasta takip formuna kaydedildi.



Resim 9. Motor uyarılmış potansiyel protokolü uygulanırken servikal uyarım için stimülatörun pozisyonu ve bilateral tenar kaslardan elde edilen trase.

Son aşamada ise SUP'lar incelendi. Bu işlem için de aynı ENMG cihazı kullanıldı. Sağ üst ekstremite SUP kaydı için saçlı deri üzerinde uluslararası 10-20 EEG elektrot yerleştirme sitemine uygun olarak C3 noktasına, sol üst ekstremite için ise C4 noktasına aktif, Fpz noktasına ise referans yüzeyel elektrodlar yerleştirildi. Servikal SUP kaydı için aktif elektrot ense derisi üzerinde C7 hizasına, referans ise Fpz'ye yerleştirildi.



Resim 10. Somatosensoriyel uyarılmış potansiyel incelemesinde sol üst ekstremitenin kortikal kaydı için, aktif (sağ parietal lob saçlı derisi-C3 noktası) ve referans (midfrontal Fpz noktası) elektrot yerleşim yeri ile servikal kayıt için aktif elektrot yerleşim yeri (C7 spinöz çıkıntı hizası)

Stimülasyon ULR II çalışmasında olduğu şekilde el bileğinin volar yüzünden median sinir trasesi boyunca verildi. Kayıt sırasında hastadan el parmaklarını yine aynı pozisyonda tutması istendi. 256-400 yanıt averajlandı ve eş zamanlı olarak hem kortikal (N20) hem de servikal (N13) yanıt alındı. İşlem yanıttan emin olmak için 3'er kez tekrarlandı. N20 ve N13 potansiyellerinin başlangıç latansları kaydedildi. KGZ, N20-N13 formulü ile hesaplandı. Değerler hasta takip formuna kaydedildi. N20 yanıtının alınamaması veya latansında gecikme ya da kortikal geçiş zamanında kontrol grubuna göre artma patolojik kabul edildi.

İSTATİSTİKSEL METODLAR

Verilerin analizi SPSS for Windows 11,5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle incelendi. Nominal değişkenler Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı ilişki olup olmadığı Spearman'ın korelasyon testiyle araştırıldı. Elektrofizyolojik değerlendirme ile elde edilen parametreler üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkileri çok değişkenli doğrusal regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Her bir değişkene ait regresyon katsayısı ve % 95 güven aralıkları hesaplandı. Tek değişkenli analizler sonucunda $p<0,25$ olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak regresyon analizine dâhil edildi. SUP ve N20 hariç diğer elektrofizyolojik veriler normal dağılmadığı için regresyon analizlerinde logaritmik dönüşüm yapıldı. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya, GÜTF Hastanesi FTR Anabilim Dalı-Romatoloji Bilim Dalı ve Dermatoloji Anabilim Dalı tarafından takip edilen ve Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterlerine göre BH tanısı alan, yaş ortalaması 40,2±11,0 olan 37 kişi (28 kadın, 9 erkek) ve sağlıklı gönüllülerden oluşan, yaş ortalaması 38,8±9,6 olan 22 kişi (18 kadın, 4 erkek) kontrol grubu olmak üzere toplam 59 olgu alınmıştır.

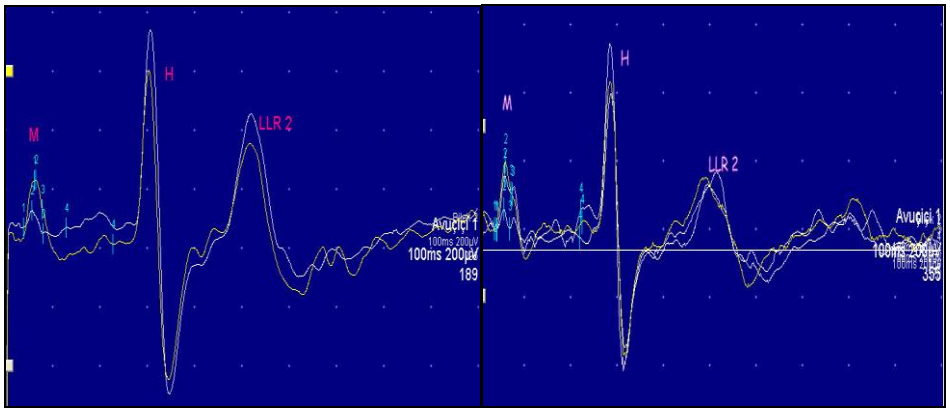
Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. İki grup arasında yaş, cins, boy, BKİ (beden kitle indeksi) açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Tablo 1. Gruplara göre olguların demografik özellikleri

Değişkenler		Kontrol Grubu	Behçet HastaGrubu	p değeri
Yaş (yıl)		38,8 ± 9,6	40,2 ± 11,0	0,630
	Erkek	4 (%18,2)	9 (%24,3)	0749
Cinsiyet				
	Kadın	18 (%81,8)	28 (%75,7)	0,845
Boy (cm)		162,3±9,1	165,1±8,5	0,245
BKİ		26,4 ± 4,5	24,3 ± 5,2	0,123

BKİ: Beden Kitle İndeksi, cm: santimetre, p: olasılık değeri

Kontrol grubunun yapılan incelemelerinde elde edilen HR ve ULR II başlangıç latansları ile N20 pik latansı, SDİZ, kortikal MUP başlangıç latansı, SMİZ ve KGZ değerleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Kontrol grubu hastaların tamamında incelenen tüm potansiyeller bilateral olarak elde edilmiştir.



Resim11. Kontrol grubu iki hastadan elde edilen normal sınırlarda H refleksi ve ULR II potansiyelleri

Yukarda kontrol grubundan iki hastaya ait elde edilen normal traseler gösterilmiştir**.** Normal değerler ortalama ± 2.5 SD olarak ifade edilmiştir.

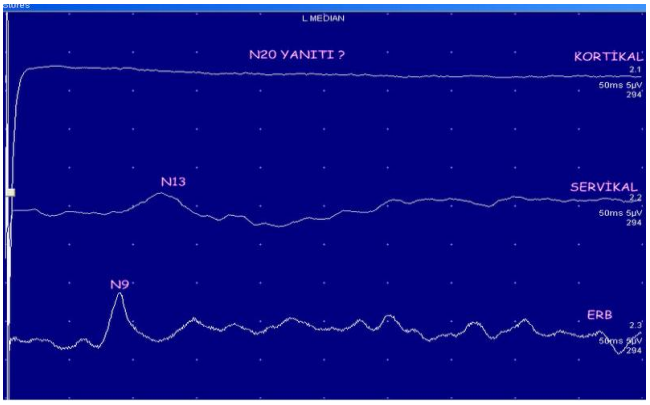
Tablo 2. Kontrol grubunun elektrofizyolojik değerleri

Değişkenler	n	Ortalama+SS
H refleksi latansı (msn)	22	24,3 ± 3,99
ULR II latansı (msn)	22	48,0 ± 5,92
ULR II-HR latans farkı (msn)	22	23,6 ± 5,17
N20 latans(msn)	22	18,4 ± 3,22
SDİZ(msn)	22	6,1 ± 1,30
Kortikal MUP latansı (msn)	22	21,2 ± 3,68
SMİZ(msn)	22	9,4 ± 2,36
KGZ (msn)	22	8,3 ± 5,65

n: olgu sayısı, ULR: uzun latanslı refleks, N20: kortikal somatosensoriyel uyarılmış potansiyel, SDİZ: santral duysal iletim zamanı, MUP: motor uyarılmış potansiyel, SMİZ: santral motor iletim zamanı, KGZ: kortikal geçiş zamanı, msn: milisaniye, SS: standart sapma

Normal değerlerin üst sınırı ULR II latansı için 53,8 msn, ULR II-HR latans farkı için 28,76 msn, kortikal MUP latansı ve SMİZ için sırasıyla 24,92 ve 11,74 msn, N20 ve DSİZ için sırasıyla 21,65 ve 7,39 msn, KGZ için ise 13,98

msn olarak hesaplandı. Otuzyedi hastanın 5'inde (%13,51) ULR II yanıtı alınmadı. (3'ünde bilateral, 2'sinde unilateral alınamadı). Aşağıda bu hastalardan birinden sol tarafdan alınan trase gösterilmiştir (Resim 12). Bu 5 hastada M yanıtı ve H refleksi normalken, ULR II potansiyeli elde edilememiştir. Diğer elektrofizyolojik yanıtları elde edilen bir hastada bilateral kortikal SUP yanıtı elde edilememiştir. Bilateral ULR II'nin alınamadığı bir hastada, sağda MUP yanıtı da alınamadı. Bir hastada ise diğer elektrofizyolojik parametreler elde edilirken solda kortikal MUP yanıtı elde edilememiştir.



Resim 12. Hasta grubundan diğer elektrofizyolojik parametreleri normal olan bir olguda kortikal duysal uyarılmış potansiyel yanıtının elde edilemediği trase.

Kontrol grubu ile Behçet hasta grubu arasında HR latansı, N20 latansı, SDİZ, kortikal MUP latans ve SMİZ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). Buna karşın ULR II latansı, ULR II-HR latans farkı ve KGZ değerleri kontrol grubuna göre Behçet hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,003$).

Tablo 3. Gruplara göre olguların elektrofizyolojik parametreler yönünden dağılımı

Değişkenler	Kontrol Grubu (n) Ortanca(min-maks)	Behçet Hasta Grubu (n) Ortanca(min-maks)	p değeri
H refleks latansı (msn)	24,3 (21,0-27,9)	25,0 (22,3-30,6)	0,073
ULR II latansı (msn)	48,0 (42,7-51,7)	51,2 (46,2-64,0)	<0,001
ULR II-HR latans farkı (msn)	23,7(19,5-27,4)	26,7(21,4-41,0)	<0,001
N20 latansı(msn)	18,4±1,3	18,8±1,0	0,266
SDİZ(msn)	6,1 (4,7-6,9)	6,2 (4,4-8,4)	0,553
Kortikal MUP latansı (msn)	21,4 (19,2-24,3)	21,9 (2,9-26,7)	0,248
SMİZ(msn)	9,3±0.9	8,5±1,7	0,057
KGZ(msn)	8,1 (4,0-11,8)	11,1 (4,3-21,3)	0,003

n:olgu sayısı, min: minimum, maks: maksimum, ULR: uzun latanslı refleks, N20: kortikal somatosensoriyel uyarılmış potansiyel, SDİZ: santral duysal iletim zamanı, MUP: motor uyarılmış potansiyel, SMİZ: santral motor iletim zamanı, KGZ: kortikal geçiş zamanı, msn: milisaniye, p: olasılık değeri

Elektrofizyolojik verilerin birbirleriyle korelasyonları incelendiğinde;

- HR latansı ile N20 latansı ve kortikal MUP latansı arasında pozitif yönlü, ULR II-HR latans farkı ve KGZ ile negatif yönlü korelasyon bulundu ($p<0,05$).
- KGZ ile ULR II latansı arasında pozitif yönlü, N20 ve Kortikal MUP latans arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon bulundu ($p<0,05$).
- ULR II ve KGZ ile ULR II-HR farkı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulundu.($p<0,05$).
- Kortikal MUP latans ile N20 ve KGZ arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4. Behçet hasta grubunda elektrofizyolojik parametrelere ilişkin korelasyon analiz sonuçları

		ULR II latansı (msn)	N20 (msn)	SDİZ (msn)	Kortikal MUP latans (msn)	KGZ (msn)	ULR II-HR latans farkı(msn)	SMİZ (msn)
H refleksi latansı (msn)	r	0,181	0,608	-0,015	0,462	-0,361	-0,514	-0,003
	p		0,001	0,931	0,005	0,046	0,002	0,984
ULR II latansı (msn)	r		0,167	0,161	0,182	-0,609	-0,694	-0,261
	p		0,353	0,371	0,311	0,001	0,001	0,137
N20 (msn)	r			0,299	0,731	-0,472	-0,289	-0,235
	p			0,077	0,001	0,007	0,103	0,167
SDİZ(msn)	r				0,365	-0,069	-0,011	-0,033
	p				0,031	0,714	0,952	0,848
Kortikal MUP latansı(msn)	r					-0,567	-0,276	-0,204
	p					0,001	0,120	0,232
KGZ(msn)	r						-0,815	-0,028
	p						0,001	0,882
ULR II-HR latansı farkı(msn)	r							0,122
	p							0,491

ULR: Uzun latanslı refleks, N20: Kortikal somatosensoriyel uyarılmış potansiyel, SDİZ: santral duysal iletim zamanı, MUP: motor uyarılmış potansiyel, SMİZ: santral motor iletim zamanı, KGZ: kortikal geçiş zamanı, msn: milisaniye, r: korelasyon katsayısı, p: olasılık değeri

Yaş, hastalık süresi ve BKİ ile elektrofizyolojik veriler arasındaki korelasyonlar araştırıldığında sadece yaş ile KGZ arasında negatif yönlü anlamlı korelasyon görüldü (r=-0,459 ve p=0,009).

Tablo 5. Yaş, hastalık süresi ve BKİ ile elektrofizyolojik veriler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Değişkenler	Korelasyon Katsayısı (r)	p değeri
Yaş		
H refleksi latansı (msn)	0,131	0,439
ULR II latansı (msn)	-0,278	0,112
ULR II-HR latans farkı (msn)	-0,184	0,299
N20 latansı (msn)	0,316	0,061
SDİZ (msn)	-0,028	0,869
Kortikal MUP latansı (msn)	0,263	0,121
SMİZ (msn)	-0,060	0,725
KGZ (msn)	-0,459	0,009
Hastalık Süresi		
H refleksi latansı (msn)	-0,202	0,230
ULR II latansı (msn)	0,026	0,885
ULR II-HR latans farkı (msn)	0,179	0,31
N20 latansı (msn)	0,079	0,647
SDİZ (msn)	-0,087	0,612
Kortikal MUP latansı (msn)	0,073	0,673
SMİZ (msn)	-0,006	0,97
KGZ(msn)	-0,125	0,503
Beden Kitle İndeksi		
H refleksi latansı (msn)	0,020	0,907
ULR II latansı (msn)	0,007	0,969
ULR II-HR latans farkı (msn)	-0,68	0,704
N20 latansı (msn)	0,042	0,808
SDİZ(msn)	0,170	0,320
Kortikal MUP latansı (msn)	0,072	0,677
SMİZ (msn)	-0,053	0,753
KGZ (msn)	-0,082	0,661

ULR: uzun latanslı refleks, N20: kortikal somatosensoriyel uyarılmış potansiyel, SDİZ: santral duysal iletim zamanı, MUP: motor uyarılmış potansiyel, SMİZ: santral motor iletim zamanı, KGZ: kortikal geçiş zamanı, msn: milisaniye, r: korelasyon katsayısı, p: olasılık değeri

Behçet hasta grubunda kadın ve erkekler arasında elektrofizyolojik verilerr yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 6. Behçet hasta grubunda elektrofizyolojik verilerin cinsiyete göre değişimi

Değişkenler	Erkek (n:9)	Kadın (n:28)	p değeri
H refleksi latansı (msn)	25,8 (22,3- 30,6)	24,9 (22,4-28,7)	0,336
ULR II latansı (msn)	53,1 (48,9-60,4)	51,1 (46,2-64,0)	0,177
ULR II-HR latans farkı (msn)	26,8(24,8-34,65)	26,3(21,4-41,1)	0,368
N20 latansı (msn)	19,3±0,9	18,6±1,0	0,070
SDİZ (msn)	6,3 (5,5-7,0)	6,1 (4,4-8,4)	0,541
Kortikal MUP latansı (msn)	22,4 (18,0-24,3)	21,9 (2,9-26,7)	0,312
SMİZ(msn)	8,5±0,93	8,6±1,96	0,934
KGZ(msn)	11,2 (8,0-48,8)	11,1 (4,3-26,5)	0,492

n: olgu sayısı, ULR: uzun latanslı refleks, N20: kortikal somatosensoriyel uyarılmış potansiyel, SDİZ: santral duysal iletim zamanı, MUP: motor uyarılmış potansiyel, SMİZ: santral motor iletim zamanı, KGZ: kortikal geçiş zamanı, msn: milisaniye, p: olasılık değeri

Behçet hasta grubunda aile öyküsü olan ve olmayan gruplar arasında elektrofizyolojik veriler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05).

Tablo 7. Behçet hasta grubunda elektrofizyolojik verilerin aile öyküsüne göre değişimi

Değişkenler	Yok (n:33)	Var(n:4)	p değeri
H refleksi latansı (msn)	25,4 (22,3-30,6)	23,5 (22,9-25,9)	0,170
ULR II latansı (msn)	51,1 (46,2-60,4)	52,8 (52,6-64,0)	0,068
ULR II-HR latans farkı(msn)	26,3(21,4-35,2)	28,8(26,6-41,1)	0,092
N20 latansı (msn)	18,8±1,0	18,6±1,0	0,735
SDİZ (msn)	6,2 (4,4-8,4)	6,0 (5,7-7,3)	0,790
Kortikal MUP latansı (msn)	21,9 (2,9-26,7)	22,3 (20,3-24,9)	0,543
SMİZ (msn)	8,6±1,7	8,3±2,4	0,763
KGZ (msn)	10,7 (4,3-48,8)	13,5 (9,6-26,5)	0,316

n: olgu sayısı, ULR: uzun latanslı refleks, N20: kortikal somatosensoriyel uyarılmış potansiyel, SDİZ: santral duysal iletim zamanı, MUP: motor uyarılmış potansiyel, SMİZ: santral motor iletim zamanı, KGZ: kortikal geçiş zamanı, msn: milisaniye, p: olasılık değeri

Behçet hasta grubunda göz tutulumu olanlar ve olmayanlar arasında elektrofizyolojik veriler yönünden anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05).

Tablo 8. Behçet hasta grubunda elektrofizyolojik verilerin göz tutulumu ile ilişkisi

Değişkenler	Tutulum Yok (n:24)	Tutulum Var (n:13)	p değeri
H refleksi latansı (msn)	24,9 (22,3-30,6)	25,8 (22,5-28,7)	0,519
ULR II latansı (msn)	51,1 (46,2-59,5)	52,2 (47,9-64,0)	0,326
ULR II-HR latans farkı (msn)	26,3(21,4-35,2)	27,4(21,4-41,1)	0,717
N20 latansı (msn)	18,6±0,9	19,1±1,2	0,201
SDİZ (msn)	6,2 (4,4-8,4)	5,9 (5,0-7,3)	0,104
Kortikal MUP latansı (msn)	21,9 (2,9-26,7)	21,8 (19,4-25,0)	0,745
SMİZ (msn)	8,8±1,8	8,1±1,5	0,173
KGZ (msn)	11,1 (4,3-20,4)	10,3 (4,9-48,8)	0,983

n: olgu sayısı, ULR: uzun latanslı refleks, N20: Kortikal somatosensoriyel uyarılmış potansiyel, SDİZ: santral duysal iletim zamanı, MUP: motor uyarılmış potansiyel, SMİZ: santral motor iletim zamanı, KGZ: kortikal geçiş zamanı, msn: milisaniye, p:olasılık değeri

Behçet hasta grubunda eklem tutulumu olan ve olmayanlar arasında elektrofizyolojik veriler yönünden anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05).

Tablo 9. Behçet hasta grubunda elektrofizyolojik verilerin eklem tutulumu ile ilişkisi

Değişkenler	Tutulum Yok (n:18)	Tutulum Var (n:19)	p değeri
H refleksi latansı (msn)	25,4 (22,4-30,6)	24,8 (22,3-28,7)	0,258
ULR II latansı (msn)	51,1 (46,2-64,0)	51,7 (47,9-60,4)	0,586
ULR II-HR latans farkı (msn)	26,3(21,4-41,19	27,3(21,7-35,2)	0,357
N20 latansı (msn)	18,7±1,0	18,8±1,1	0,915
SDİZ (msn)	6,1 (4,4-8,3)	6,2 (5,0-8,4)	0,719
Kortikal MUP latansı (msn)	21,8 (2,9-25,0)	21,9 (18,0-26,7)	0,661
SMİZ (msn)	8,6±1,6	8,5±1,9	0,816
KGZ (msn)	10,7 (4,3-26,5)	11,4 (6,9-48,8)	0,770

n: olgu sayısı, ULR: Uzun latanslı reflex, N20: Kortikal somatosensorial uyarılmış potansiyel, SDİZ: Santral duysal iletim zamanı, MUP: motor uyarılmış potansiyel, SMİZ: santral motor iletim zamanı, KGZ: kortikal geçiş zamanı, msn: milisaniye, p:olasılık değeri.

Behçet hasta grubunda damar tutulumu olanlar ve olmayanlar arasında elektrofizyolojik veriler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05).

Tablo 10. Behçet hasta grubunda elektrofizyolojik verilerin vasküler tutulum ile ilişkisi

Değişkenler	Tutulum Yok (n:29)	Tutulum Var (n:8)	p değeri
H refleksi latansı(msn)	24,9 (22,5-30,6)	25,6 (22,3-28,7)	0,871
ULR II latansı (msn)	51,4 (46,2-64,0)	51,0 (46,8-60,4)	0,618
ULR II-HR latans farkı (msn)	26,9(21,7-41,1)	25,1(21,4-34,7)	0,485
N20 latansı (msn)	18,6±0,9	19,3±1,3	0,101
SDİZ (msn)	6,1 (4,4-8,4)	6,4 (6,0-7,5)	0,207
Kortikal MUP latansı (msn)	21,9 (2,9-26,7)	22,2 (20,0-25,0)	0,302
SMİZ (msn)	8,3±1,7	9,3±1,4	0,151
KGZ (msn)	12,1 (6,2-26,5)	9,4 (4,3-48,8)	0,219

n: olgu sayısı, ULR: uzun latanslı refleks, N20: kortikal somatosensoriyel uyarılmış potansiyel, SDİZ: santral duysal iletim zamanı, MUP: motor uyarılmış potansiyel, SMİZ: santral motor iletim zamanı, KGZ: kortikal geçiş zamanı, msn: milisaniye, p: olasılık değeri

Behçet hasta grubunda baş ağrısı olanlar ve olmayanlar arasında elektrofizyolojik veriler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05).

Tablo 11. Behçet hasta grubunda elektrofizyolojik verilerin baş ağrısı varlığı ile ilişkisi

Değişkenler	Yok (n:19)	Var (n:18)	p değeri
H refleksi latansı (msn)	25,4 (22,3-30,6)	24,9 (22,5-28,7)	0,988
ULR II latansı (msn)	51,5 (46,8-64,0)	51,2 (46,2-60,4)	0,892
ULR II-HR latans farkı (msn)	25,8(21,4-41,1)	26,7(21,7-35,2)	0,865
N20 latansı (msn)	18,6±1,0	18,9±0,9	0,312
SDİZ (msn)	6,2 (4,4-8,4)	6,1 (5,0-8,3)	0,501
Kortikal MUP latansı (msn)	22,0 (2,9-26,7)	21,8 (17,7-25,0)	0,876
SMİZ (msn)	9,1±1,8	8,1±1,5	0,103
KGZ (msn)	11,1 (4,3-26,5)	10,9 (4,9-48,8)	0,922

n: olgu sayısı, ULR: uzun latanslı refleks, N20: kortikal somatosensoriyel uyarılmış potansiyel, SDİZ: santral duysal iletim zamanı, MUP: motor uyarılmış potansiyel, SMİZ: santral motor iletim zamanı, KGZ: kortikal geçiş zamanı, msn: milisaniye, p: olasılık değeri

Behçet hasta grubunda diğer nörolojik semptomu olanlar ve olmayanlar arasında elektrofizyolojik veriler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05).

Tablo 12. Behçet hasta grubunda elektrofizyolojik verilerin diğer nörolojik semptomların varlığı ile ilişkisi

Değişkenler	Yok (n:23)	Var (n:14)	p değeri
H refleksi latansı (msn)	25,4 (22,3-30,6)	24,9 (22,4-28,7)	0,841
ULR II latansı (msn)	51,7 (46,8-60,4)	51,5 (46,2-64,0)	0,701
ULR II-HR latans farkı (msn)	27,6(21,4-35,2)	25,8(21,7-41,1)	0,292
N20 latansı(msn)	18,8±0,9	18,7±1,2	0,927
SDİZ (msn)	6,1 (4,4-8,4)	6,2 (5,0-8,3)	0,987
Kortikal MUP latansı (msn)	21,9 (2,9-24,1)	21,3 (17,7-26,7)	0,936
SMİZ (msn)	8,6±1,7	8,6±1,8	0,963
KGZ (msn)	10,3 (4,3-48,8)	11,3 (4,9-26,5)	0,826

n: olgu sayısı, ULR: uzun latanslı refleks, N20: kortikal somatosensoriyel uyarılmış potansiyel, SDİZ: santral duysal iletim zamanı, MUP: motor uyarılmış potansiyel, SMİZ: santral motor iletim zamanı, KGZ: kortikal geçiş zamanı, msn: milisaniye, p: olasılık değeri

Behçet hastaları içerisinde kolşisin kullanan ve kullanmayan arasında elektrofizyolojik parametreler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05).

Tablo 13. Behçet hasta grubunda elektrofizyolojik parametrelerin kolşinin kullanımı ile ilişkisi

Değişkenler	Kullanmayan (n:6)	Kullanan (n:31)	p değeri
H refleksi latansı (msn)	25,9 (23,5-28,7)	24,9 (22,3-30,6)	0,283
ULR II latansı (msn)	51,9 (51,1-60,4)	51,1 (46,2-64,0)	0,220
ULR II-HR latans farkı (msn)	26,7(22,5-34,7)	26,7(21,4-41,1)	0,878
N20 latansı (msn)	19,7±1,2	18,6±0,9	0,094
SDİZ (msn)	6,9 (5,7-8,3)	6,1 (4,4-8,4)	0,243
Kortikal MUP latansı (msn)	22,7 (19,7-25,0)	21,9 (2,9-26,7)	0,520
SMİZ (msn)	8,3±1,8	8,6±1,8	0,698
KGZ (msn)	9,6 (4,9-48,8)	11,3 (4,3-26,5)	0,815

n: olgu sayısı, ULR: uzun latanslı refleks, N20: kortikal somatosensoriyel uyarılmış potansiyel, SDİZ: santral duysal iletim zamanı, MUP: motor uyarılmış potansiyel, SMİZ: santral motor iletim zamanı, KGZ: kortikal geçiş zamanı, msn: milisaniye, p: olasılık değeri

Behçet grubu içerisinde azatioprin kullanan ve kullanmayan gruplar arasında elektrofizyolojik parametreler içinde ULR II latans hariç istatistiksel

olarak anlamlı farklılık görülmedi. (p>0,05). ULR II latans düzeyi ise azatioprin kullanan grupta anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,041).

Tablo 14. Behçet hasta grubunda elektrofizyolojik verilerin azatioprin kullanımı ile ilişkisi

Değişkenler	Kullanmayan (n:28)	Kullanan (n:9)	p değeri
H refleksi latansı (msn)	25,0 (22,3-30,6)	25,8 (22,9-28,7)	0,614
ULR II latansı (msn)	51,1 (46,2-59,5)	52,6 (49,5-64,0)	0,041
ULR II-HR latans farkı (msn)	25,8(21,4-35,2)	27,7(21,7-41,1)	0,280
N20 latansı (msn)	18,7±0,9	18,8±1,3	0,914
SDİZ (msn)	6,2 (5,0-8,3)	5,8 (4,4-8,4)	0,263
Kortikal MUP latansı (msn)	21,9 (17,7-26,7)	21,2 (2,9-25,0)	0,541
SMİZ (msn)	8,4±1,8	9,2±1,3	0,230
KGZ (msn)	10,6 (4,3-20,4)	13,7 (4,9-48,8)	0,236

n: olgu sayısı, ULR: uzun latanslı refleks, N20: kortikal somatosensoriyel uyarılmış potansiyel, SDİZ: santral duysal iletim zamanı, MUP: motor uyarılmış potansiyel, SMİZ: santral motor iletim zamanı, KGZ: kortikal geçiş zamanı, msn: milisaniye, p: olasılık değeri

Behçet hasta grubu içerisinde interferon kullanan ve kullanmayan gruplar arasında elektrofizyolojik parametrelerden N20 latansı hariç istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0,05). N20 latansı ise interferon kullanan grupta anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,007).

Tablo 15. Behçet hasta grubunda elektrofizyolojik verilerin İnterferon kullanımı ile ilişkisi

Değişkenler	Kullanmayan (n:33)	Kullanan (n:4)	p değeri
H refleksi latansı (msn)	24,9 (22,3-30,6)	26,9 (23,5-28,7)	0,241
ULR II latansı (msn)	51,1 (46,2-64,0)	51,9 (51,1-53,6)	0,453
ULR II-HR latans farkı (msn)	26,9(21,4-41,1)	26,2(22,5-27,6)	0,588
N20 latansı (msn)	18,6±0,9	20,2±1,0	0,007
SDİZ (msn)	6,1 (4,4-8,4)	6,9 (5,7-7,0)	0,476
Kortikal MUP latansı(msn)	21,9 (2,9-26,7)	24,1 (19,7-25,0)	0,157
SMİZ (msn)	8,6±1,7	8,4±2,1	0,889
KGZ (msn)	11,8 (4,3-48,8)	9,2 (4,9-9,6)	0,091

n: olgu sayısı, ULR: uzun latanslı refleks, N20: kortikal somatosensoriyel uyarılmış potansiyel, SDİZ: santral duysal iletim zamanı, MUP: motor uyarılmış potansiyel, SMİZ: santral motor iletim zamanı, KGZ: kortikal geçiş zamanı, msn: milisaniye, p: olasılık değeri

Tek değişkenli analizler sonucunda elektrofizyolojik parametreler üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkileri bulunan veya klinik olarak etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörleri bir arada değerlendirildiğinde söz konusu değişkenlerden hiçbirinin sırasıyla; HR latansı, ULR II latansı, SDİZ ve Kortikal MUP latanstaki değişim üzerinde istatistiksel olarak anlamlı belirleyiciliğinin olmadığı görülmüştür (p>0,05).

Tablo 16. Behçet hasta grubunda elektrofizyolojik veriler üzerine etkili olabileceği düşünülen olası risk faktörlerinin çoklu değişkenli doğrusal regresyon analiziyle etkilerinin incelenmesi

Değişkenler	Regresyon Katsayısı	%95 Güven Aralığı	p değeri
H REFLEKS LATANSI (msn)			
Hastalık Süresi	-0,004	-0,009 – 0,001	0,141
İnterferon Kullanımı	0,086	-0,007 – 0,180	0,069
Aile Öyküsü	-0,073	-0,160 – 0,013	0,093
ULR II LATANSI (msn)			
Erkek Olmak	-0,032	-0,090 – 0,026	0,266
Kolşinin Kullanımı	0,002	-0,064 – 0,068	0,959
Imuran Kullanımı	0,045	-0,012 – 0,102	0,120
Aile Öyküsü	0,062	-0,024 – 0,149	0,152
N20 LATANSI (msn)			
Yaş	0,039	0,013 – 0,066	0,005
Erkek Olmak	-0,834	-1,548 – -0,121	0,024
Göz Tutulum	0,369	-0,229 – 0,968	0,217
Damar Tutulumu	0,429	-0,245 – 1,103	0,203
Kolşinin Kullanımı	-0,041	-1,276 – 1,193	0,946
İnterferon Kullanımı	1,034	-0,468 – 2,536	0,170
SDİZ (msn)			
Göz Tutulum	-0,082	-0,172 – 0,009	0,075
Damar Tutulumu	0,045	-0,056 – 0,146	0,367
Kolşinin Kullanımı	-0,111	-0,235 – 0,014	0,080
KORTİKAL MUP LATANSI (msn)			
Yaş	0,005	-0,006 – 0,016	0,330
İnterferon Kullanımı	0,143	-0,233 – 0,520	0,445
KGZ (msn)			
Yaş	-0,011	-0,025 – 0,004	0,154
Damar Tutulumu	-0,040	-0,406 – 0,327	0,826
Imuran Kullanımı	0,359	0,000 – 0,718	0,050
İnterferon Kullanımı	-0,587	-1,137 – -0,038	0,037

n: olgu sayısı, ULR: uzun latanslı refleks, N20: kortikal somatosensoriyel uyarılmış potansiyel, SDİZ: santral duysal iletim zamanı, MUP: motor uyarılmış potansiyel, SMİZ: santral motor iletim zamanı, KGZ: kortikal geçiş zamanı, msn: milisaniye, p: olasılık değeri

N20 üzerinde ise sırasıyla; yaşın ilerlemesinin ve kadın olmanın N20 pik latansını artırdığı görülmüştür (p=0,005 ve p=0,024). KGZ ölçümlerindeki değişim üzerinde ise sadece interferon kullanımının etkili olduğu ve KGZ'yi azalttığı görülmüştür (p=0,037).

TARTIŞMA

Behçet Hastalığı'nda da subklinik nöral tutulum daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir (5, 8, 117). Bu tür tutulumun klinik olarak aşikar bulgularla başlama süresi BH'dan yaklaşık 4-6 yıl sonradır. Bununla birlikde bazen hastalığın karakteristik özelliği olan oral ve deri lezyonlarından öncede nöral tutulumun geliştiğini gösteren yayınlar vardır (1). Ayrıca daha önce elektrofizyolojik olarak subklinik nöral tutulumun geliştiğinin gösterildiği bazı vakaların, takip dönemleri içinde akut nörolojik atak geçirdikleri de gözlenmiştir (1). Bu nedenle BH'da klinik olarak nörolojik semptom ya da bulgu olmadan subklinik tutulumun olabileceğini söylemek yanlış olmaz. Bu tür vakaların erken tespiti ve tedavi programının düzenlenmesi nöral hasarın progresyonunun önlenmesi ya da yavaşlatılması açısından önemlidir. Bu nedenle bu çalışma nörolojik bulgusu olmayan hastalarda yapılmıştır. ULR II ve KGZ'nın Behçet hastalarında kontrol grubuna göre bir farklılıklarının olup olmadığını saptamak primer amaç olarak belirlenmiştir. Ayrıca bu parametrelerin kortikal SUP latansı (N20), SDİZ, kortikal MUP latansı, SMİZ, klinik bulgular ve kullanılan ilaçlarla korelasyonları da analiz edilmiştir.

1989'da Natamura ve ark. tarafından, 17 nöro-Behçet hastasında yapılan bir çalışmada peroneal ve median SUP incelemelerinde latansda uzama veya potansiyel kayıpları izlenmiş ve Behçet hastalarında MSS tutulumu için SUP'un sensitif bilgiler sağlayabileceği iddia edilmiştir (121). Besena ve ark. (5) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise; BH'da SUP'un duyarlılığı çok düşük bulunmuştur. Çünkü BH duysal yollardan daha öncelikli olarak motor iletimi

etkiler. Nedeni ise, BH'nın, daha çok küçük ve orta çaplı damarları tutmasına sekonder, özellikle beyin sapının lateral ve ventral alanlarının etkilenmesi şeklinde açıklanmaktadır (4). Bu nedenle SUP anormallikleri, MUP anormallikleri kadar beklenen bulgular değildir (1). Nöro-Behçet hastaları üzerinde multimodal uyarılmış potansiyellerin incelendiği, Rizzo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, hastanın belirgin duyu kusuru olmamasına rağmen peroneal SUP incelemesinde SDİZ'da patolojik boyutta kısalma tesbit edilmiş, ancak beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel (BSİUP) ve median SUP anormalliği saptanmamıştır (6). 1994'de Stigsby ve ark. tarafından 54 Behçet hastası üzerinde uyarılmış potansiyellerin çalışıldığı başka bir araştırmada; nörolojik bulgusu olan 8 hastada median SUP anormalliği tespit edilmiş, ancak nörolojik bulgusu olmayan hastaların hiçbirinde, gerek peroneal gerekse median SUP anormalliği saptanmamıştır (8). Bu çalışmadaki yazarların görüşlerine göre BSİUP, GUP (görsel uyarılmış potansiyel) ve SUP'i içeren uyarılmış potansiyel çalışmaları; aynı nörolojik semptomatolojiyi gösteren BH ve diğer hastalıkların birbirinden ayrılmasında, hastalık aktivitesinin izlenmesinde veya tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılabilirler (8). 2004 yılında Tataroğlu ve ark. yaptıkları bir çalışmada SUP analizinin, ULR II' nin verdiği bilgiye ek bir katkı sağlamadığı sonucu çıkarılmıştır (115). Bizim çalışmamızda da, gerek kortikal SUP (N20) ve gerekse SDİZ (N20-N13) değerlerinde, kontrol grubuna göre Behçet hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olup, bu sonuç daha önceki çalışmalarla uyumludur. Bu nedenle nörolojik tutuluma ait semptom ya da

bulgusu olmayan hastalarda SUP incelemesinin SSS tutulumu hakkında tek başına duyarlı ve özgün bilgi sağlamayacağını düşünmekteyiz.

Multimodal uyarılmış potansiyel teknikleri içinde, MUP anormallikleri (kortikal potansiyel kaybı ya da latans uzaması) BH' da daha önce az sayıda çalışmada tespit edilmiştir (2, 4, 17). Stigsby ve ark. tarafından yapılan çalışmada (17), duysal iletim zamanında bir patoloji olmayan 9 hastada SMİZ değerlerinde belirgin derecede uzama olduğu tespit edilmiş ve MUP anormalliklerinin, SUP ve BAEP'e oranla daha sık görüldüğü ifade edilmiştir. Ancak sözkonusu çalışma (17), 29'u relaps/remisyonla seyreden beyin sapı ve/veya hemisferik sendrom, 5'i spinal kord sendromu ve 3 tanesi de sagittal sinüs tutulumuna sekonder papil ödemi ve intrakranial basınç artışı gibi nörolojik bulguları olan 44 Behçet hastası üzerinde yapılmıştır. Parisi ve ark. tarafından 1996'da 20 Behçet hastası üzerinde yapılan başka bir çalışmada da en sık rastlanan anormalliğin MUP latansında uzama ve SMİZ'de gecikme olduğu ve TMS'nin sadece nörolojik tutulumu doğrulamakla kalmayıp SSS'nin subklinik motor tutulumunu da gösterebileceği iddia edilmiştir (2). Bizim çalışmamızda ise, hasta ve kontrol grupları arasında kortikal MUP latansları ve SMİZ bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır**.** Ancak bizim çalışma grubumuzdaki hastaların nörolojik bulgularının olmaması ve henüz motor sinir sisteminin etkilenmemiş olması da bunun nedeni olabilir.

Uzun latanslı refleks yanıt anormallikleri daha önce MS başta olmak üzere birçok nörolojik hastalıkta çalışılmıştır (11-13, 117-118). ULR II latansında gecikme veya ULR II potansiyelinin elde edilememesi MS'li hastalarda primer

anormallik olarak gözlenmiştir. Refleks arkının transkortikal doğasından ötürü ULR II latansının duysal ve motor yolak boyunca iletim zamanının toplamını yansıttığına inanılır (10-12,118). Bu nedenle elde edilmeyen ULR II, hem asendan duysal yol ve hem de desendan motor yol boyunca iletimde anormallik oluşturan patolojilere, ayrıca duysal korteksten motor kortekse impulsların geçisinde (bu geçiş süresi KGZ olarak ifade edilir) yapısal ya da fonksiyonel bütünlüğü bozan herhangi bir lezyona bağlı olabilir. KGZ olarak adlandırılan bu supraspinal düzey daha önceki çalışmalarda 8-11 msn. arasında hesaplanmış ve bu değerden hareketle aynı araştırmaları yapan yazarlarca polisinaptik nöral bir yolak olduğu sonucuna varılmıştır. ULR II latansında gecikme teorik olarak refleksin afferent ve efferent dalında iletimde yavaşlamaya, KGZ'de uzamaya ya da bunların birlikte olmasına bağlanılabilir (118).

Kesin MS tanısı almış hastalarda 2004 yılında yapılan bir çalışmada SUP, MUP ve ULR II latanslarını hepsinde uzama tespit edilmiş, bu parametreler üzerinden hesaplanan KGZ'nin de hasta grubunda anlamlı derecede uzadığı tespit edilmiştir (117).

Literatürde Behçet hastalarında ULR II'nin incelendiği tek çalışma vardır. 2004 yılında ülkemizde yapılan bu çalışmada hem ULR II, hem de bu parametrenin SUP ile korelasyonu çalışılmış ve hasta grubunda ULR II'nin kontrol grubuna göre belirgin derecede uzadığı ancak ULR II ile SUP arasında korelasyon olmadığı sonucuna varılmıştır. ULR II amplitütlerinin de incelendiği bu çalışmada kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (117).

Bizim çalışmamız; Behçet hastalarında KGZ'nin değerlendirildiği, ayrıca ULR II'nin hem SUP hem de MUP parametreleri ile korelasyonunun analiz edildiği ilk çalışmadır. Nörolojik tutulum ait klinik bulgusu olmayan Behçet hastalarını aldığımız çalışmamızda, olguların %32,4'ünde kontrol grubu hastaların değerlerinin üst sınırı dikkate alındığında, ULR II anormalliği (ULR II potansiyel kaybı ya da latansda gecikme) gözlenmiştir.

ULR II'nin çalışıldığı daha önceki bir araştırmada (116,115), ULR II amplitütünün bazı dejeneratif MSS hastalıklarında uzamış latans değerlerine rağmen hiç etkilenmediği, efferent ve afferent yolağın senkronizasyonu ve bütünlüğünün amplitüt değerinde ana rol oynadığı ancak bazal ganglion ve suplamenter motor alanın da amplitüt değerine katkıları olduğundan bahsedilmiştir. Ayrıca hastanın az ya da çok fazla tenar kas kontraksiyonu yapması, latansda herhangi bir değişiklik yapmazken amplitüt değerinde önemli düzeyde değişikliklere yol açacağından ULR II latansının, amplitütden çok daha geçerli bir parametre olacağı sonucuna varılmıştır. Bu nedenle özellikle latans değerlerinin ele alındığı bu çalışmada, ULR II protokolü çalışıldığında elde edilen potansiyellerden biri olan HR latansında gruplar arasında fark saptanmazken, hem ULR II latansında, hem de ULR II-HR latans farkı değerinde kontrol grubuna göre hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı uzama saptadık. Literatürde Behçet hastaları hem ULR II ve hem de ULR II-HR latans farkının değerlendirildiği tek çalışma vardır (117) ve her iki parametrede de hasta grubunda uzama saptanmıştır. Bizim sonuçlarımız bu çalışma sonuçları ile uyumludur. ULR II-HR latans farkının santral motor ve duyu yollarını içeren

toplam santral iletim zamanını yansıttığı, yani ULR II'nin toplam yolağının supraspinal seviyede kalan parçasını yansıttığı düşünülmektedir (12). Bu bilgiden yola çıkarak HR latansında gruplar arasında fark olmaması nedeniyle, patolojinin supraspinal yollarda olduğu varsayılabilir. Ancak hastaların hiçbirinde MRG ile yapılan incelemelerde nörolojik tutuluma işaret eden kanıt olmaması nedeniyle belki de patolojinin yapısal olmaktan önce fonksiyonel olarak ortaya çıktığı varsayımı da yapılabilir. Bu varsayımın doğrulanabilmesi için de hastaların fonksiyonel MRG ya da SPECT (single photon emission computed tomography) gibi görüntüleme yöntemleri ile incelenmesinin ek bilgiler sağlayabileceğini düşünüyoruz.

Bu çalışmanın iki temel amacından diğeri ise KGZ'nin nasıl etkilendiğini belirlemekti. KGZ, ULR II latansından, kortikal MUP ve SUP latanslarının toplamının çıkarılmasıyla elde edilir ve afferent uyarımın duysal kortekse geldikten sonra motor kortekse iletimi boyunca geçen süreyi ifade eder. Normal değeri değişik çalışmalarda 8-11 msn. olarak hesaplanmıştır. Bu parametrenin Behçet hasta grubunda çalışıldığı bir literatüre rastlanmamıştır. Daha önce MS hastalarında yapılan bir çalışmada (117) hasta grubunda KGZ değeri 7,4±0,9 msn, MS hastalarında 11,2±2,9 msn olarak hesaplanmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Tanısı kesin ve nörolojik bulguları olan bu hastalarda ayrıca SUP ve MUP anormallikleri de saptanmış ve bu iki parametrenin klinik durum ve engellilik skoru ile korelasyonu bulunurken, KGZ'nin klinik durum ve engellilik skoru ile korelasyonu saptanmamıştır. Hastaların hiçbirinde MRG ile kortikal tutulumun saptanmamış olması nedeniyle

KGZ'de uzamaya neden olan duysal ve motor korteks arasındaki yolağın belki de ekstrakortikal assosiasyon liflerini de içerdiği şeklinde bir yorum yapılmıştır. 2005'de Bonfiglio ve ark. tarafından MS hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise (118), gruplar arasında SUP ve MUP değerleri arasında istatistiksel fark olduğu, ayrıca ULR II ve KGZ' de ise belirgin derecede fark bulunduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda ULR II değer ortalaması 48±2,4 msn, KGZ 8,3±2,3 msn, hasta grubunda ise ULR II değer ortalaması 51,2±0,9 msn, KGZ değeri 11,1±1,8 msn olarak hesaplanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla p değerleri $p<0,001$ $p= 0,003$). Sonuçlar yukarıda sözü geçen diğer iki çalışma sonuçları ile uyumludur. Bu iki çalışmayı yapan yazarların varsayımlarına benzer şekilde MRG'de saptanan kortikal bir lezyon olmaksızın, hasta gruplarında KGZ'de anlamlı derecede uzama saptanmasının nedeni olarak iki hipotez ortaya atılabilir. Bunlardan ilki varolan lezyon gerçekten intrakortikal olabilir. Bununla birlikte konvansiyonel MRG ile saptanamayacak kadar küçüktür ya da yapısal değil fonksiyonel bir hasar söz konusu olabilir. İkincisi ise, lezyon intrakortikalden daha çok ekstrakortikal bağlantı yollarını etkilemiş olabilir.

Yapılan bu iki çalışmada (117,118), KGZ ve ULR II'nin hastalık aktivitesi ve hastalık süresi ile bağlantıları bulunamamıştır. Bizim çalışma sonuçlarımıza göre de hastalarda deri ve mukozal tutulum, eklem, göz, büyük damar tutulumu, baş ağrısı veya diğer nörolojik şikayetlerle ve ayrıca cins, BKİ, hastalık süresi ve kolşisin kullanımı ile gruplar arasında elektrofizyolojik parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Sadece yaş ile KGZ arasında negatif yönde

anlamlı korelasyon bulunmuştur (r=-0,459, p=0,009). Hastalık süresi ile ile KGZ arasında bir korelasyonun olmaması, belki de patolojinin dejeneratif olmaktan ziyade nörolojik sistemin inflamatuvar tutulumdan kaynaklandığı varsayımını da akla getirebilir. Bizim çalışma grubumuzda interferon ve azatioprin kullananlarda kullanmayan gruba göre KGZ'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanması (interferon için r=-587, p=0,037; azatioprin için r=0,359, p=0,050) bu ilaçlar ve KGZ arasında olası ilişkiyi ya da ilaçların olası santral sinir sistemi lezyonları üzerine etkinlikleri konusunu akla getirmektedir. Ancak bu ilaçları kullanan olgu sayılarının oldukça az olması nedeniyle konunun daha geniş olgu serilerini inceleyen çalışmalarla ele alınmasını gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇ:

Uzun latanslı refleks II ve bu değer üzerinden hesaplanan ULR-HR latans farkı ve KGZ BH'da subklinik nörolojik tutulumun değerlendirilmesinde değerli olabilecek elektrofizyolojik parametrelerdir. Ancak, klinik ve radyolojik bulguların olmadığı hasta grubu üzerinde yapılan bu çalışma sonuçları ile ULR II ve KGZ'nin BH'da nörolojik tutulumun kesin bir kanıtı olduğunu iddia edemeyiz. Bu sonuçların doğrulanması için, tanısı konmuş nöro-behçet hastalarının da ayrı bir grup olarak alındığı daha fazla hasta sayısı ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır. Hastaların nörolojik tutulum yönünden uzun dönem izlenmesi de bu parametrelerin klinik prediktif önemini değerlendirmede faydalı olacaktır. Son olarak, konvansiyonel MRG ile patoloji saptanmayan hastalarda, bu elektrofizyolojik anormalliklerin saptanmış olma nedeni, belki de yapısaldan daha çok erken dönemde patolojilere bağlı olabilir. Bu nedenle, uzun dönem izlemin yanı sıra bu olguların fonksiyonel MRG ya da SPECT bulguları ile değerlendirileceği gelecek araştırmalar konuyla ilgili daha geniş bilgi sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Serdaroglu P. Behcet's disease and the nervous system. J Neurol 1998;245:197–205.

2. Parisi L, Terracciano ME, Valente GO, Calandriello E, Accorinti M, Spadaro M. Pre-symptomatic neurological involvement in Behcet's isease: the diagnostic role of magnetic transcranial stimulation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1996;101,42–7.

3. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B, Neuro-Behcet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. Brain 1999;122:2171 –81.

4. Stigsby B, Bohlega S, McLean DR, Al-Kawi MZ. Transcranial magnetic sitmulation in Behcet's disease: a cross-sectional and longitudinal study with 44 patients comparing clinical, neuroradiological, somatosensory and brain-stem auditory evoked potential findings. Clin Neurophysiol 2000;111:1320–9.

5. Besana C, Comi G, Del Maschio A, et al. Electrophysiological and MRGI evaluation of neurological involvement in Behcet's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989;52: 749– 4.

6. Rizzo PA, Valle E, Mollica MA, Sanarelli L, Pozzessere G. Multimodal evoked potentials in neuro-Behcet's disease: a longitudinal study of two cases. Acta Neurol Scand 1989;79:18–22.

7. Nakamura Y, Takahashi M, Ueyama K, et al. Magnetic resonance imaging and brain-stem auditory evoked potentials in neuro-Behcet's disease. J Neurol 1994;241:481–6.

8. Stigsby B, Bohlega S, al-Kawi MZ, al-Dalaan A, el-Ramahi K. Evoked potential findings in Behcet's disease. Brain-stem auditory, visual and somatosensory evoked potentials in 44 patients. ElectroencephalogrClin Neurophysiol 1994;92.273–81

9. Upton AR, McComas AJ, Sica RE. Potentiation of late responses evoked in muscles during effort. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1971;34.699–711.

10. Deuschl G, Ludolph A, Schenck E, Lu¨cking CH. The relations between long-latency reflexes in hand muscles, somatosensory evoked potentials and transcranial stimulation of motor tracts. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1989;74.425–30.

11. Michels R, Wessel K, Klo¨hn S, Kompf D. Long latency reflexes, somatosensory evoked potentials and transcranial magnetic stimulation: relation of the three methods in patients with multiple sclerosis. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1993;89.235–41.

12. Cruccu G, Deuschl G. The clinical use of brainstem reflexes and hand-muscle reflexes. Clin Neurophysiol 2000;111:371–87.

13. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. Ann Rheum Dis 2001;60.996-1002

14. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. Türkderm 2003;37(2): 92-99

15. Saylan T. Live story of Dr. Hulusi Behçet. Yonsei Med J 1997;38.327-332

16. Tat AL. Hocam Hulisi Behçet. Türkiye Klinikleri Behçet Özel Sayısı 1985;5.393-395

17. İncedayı CK. Behçet hastalığı. Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi, 1968;5.783- 805

18. Yazıcı H. Behçet's syndrome. Rheumatology. Klipper J.H, Dieppe A.P, 1994;Chapter 20(1-6)

19. Dundar SV, Gencalp U, Simsek H. Familial cases of Behçet's disease. Br J Dermatol 1985;113:319-21

20. Kangüleç B, Turanlı AY, Savran F, Özkuyumcu C, Cantürk T. Orta ve Doğu Karadeniz bölgesindeki Behçet hastalarında HLA antijenleri. Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi 1992;26.17-20

21. Falco OB, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. second edition. Berlin, Springer-Verlag, 2000;1187-1189

22. Jorizzo JL. Behçet's Disease: an update based on the 1985 International Conference in London. Arch Dermatol 1986;122:556-558

23. Dündar SV, Familyal Behçet sendromu olguları. II. Behçet Günü. Saylan T, Övül C, Azizlerli G, Özarmağan. İstanbul 1984, 54-59

24. Falco OB, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. second edition. Berlin, Springer-Verlag, 2000;1187-1189

25. Marshal S.E. Behçet's disease. Best Practice and Resarch in Clinical Rheumatology. 2004 Jun;18(3):291-311

26. Hegap S, Al-Mutava S. Immunopathogenesis of Behçet's disease. Clin Immunology 2000; 6(3):174-186

27. Lee S, Bang D, Cho YH. Polymerase chain reaction reveals herpes simpleks virus DNA in saliva of patients with Behçet's Disease. Arch Dermatol Res 1996;288:179-283

28. Aoki K, Ohno S. Studies on the constitution and past history of patients with Behçet's disease. Acta Sock Ophtalmol Jpn 1972;76,1608-12

29. Mizushima Y, Matsuda T, Hoski K, et al. Induction of Behçet's disease symptoms following dental treatment and streptococcal antigen skin test. J Rheumatol 1988;15,1029-30

30. Koneko F, Takahashi Y, Muramatsu R, Miura Y. Immunological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum-like eruptions in Behçet's disease. Br J Dermatol 1985;113:303-12

31. Hoover CI, Greenspan JS. Immunochemical comparison of cell wall antigens of varius viridans streptococci, including strain 2A 2+3 HOT from recurrent oral aphthous ulceration in man. Arch Oral Biol 1983;28.917-922

32. Arca E, Gür A.R. Behçet hastalığı. T Klin Tıp Bilimleri 2003;23.261-268

33. Schirmer M et al: Ninth International Conference on Behçet's disease, Seoul, Korea, May 27-29, 200. J Rheumatol 2001;28.636

34. Razuiddin S, al-Dalaan A, Bahabri S, Siraj AK, al-Sedairy S. Divergent cytokine production profile in Behçet's disease. Altered Th1/Th2 cell cytokine pattern. J Rheumatology 1998;25(2):329-333

35. Aridogan BC, Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Baz K, Kaya S. Serum levels of IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, and IFN gama in Behçet's Disease. J Dermatol 2003;30.602-607

36. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's Disease. Int J Dermatol 2003;42.346- 351

37. Ghate J.V, Jorizzo J.L. Behçet's disease and complex aphthosis. J Am Acad Dermatol 1999;40(1):1-18

38. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yılmaz E. Randomized controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. Int J Dermatol 1998;37.839-843

39. Ergun T, Gurbuz O, Dogusoy G, Mat C, Yazıcı H. Histopathologic features of the spontaneous pustular lesions of Behcet's syndrome. Int J Dermatol 1998;37 (3):194-196

40. Koc Y, Gullu I, Akpek G et al. Vascular involvement in Behcet's disease. J Rheumatol 1992;19(3):402-410

41. Kim HB. Ophthalmologic manifestation of Behçet's disease. Yonsei Med J 1997;38.390-394

42. Kim HA, Choi KW, Song YW. Arthropathy in Behçet's disease. Scand J Rheumatol 1997;26.125-129.

43. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, Manglesdorf HC, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: an analysis of

clinicopathologic data from multiple international centers. J Am Acad Dermatol 1995;32.968-976

44. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet 1990; 335:1708-1080

45. Bang D. Treatment of Behçet's disease. Yonsei Med J 1997; 38.401-410.

46. LeeS, 2004, Behcet Disease Korea, http://www.emedicine com/derm /topic 49.htm: Ziyaret Tarihi: 02.04.2005

47. Alpsoy E, Yılmaz E, Başaran E. Interferon therapy for Behçet disease. J Am Acad Dermatol 1994; 31.617-619

48. Renric A, Beck L.A. Regulation of the production and activation of eosinophils. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed. Freedberg I.M, Eisen A.Z, Wolf K, Austen K.F, Goldsmith L.A, Katz S.I. Sixth edition. New York, McGraw-Hill, 318-329

49. Friedenberg W.R. Eosinophils. In: Mazza J J. Eds. Manuel of Clinical Haemathology, 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002:172-176

50. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. N Eng J Med 1991;324: 1110-1118.

51. Juhlin L, Venge P. Eosinophilic cationic protein (ECP) in skin disorders. Acta Derm Venerol 1991; 1.495-501.

52. Leiferman KM. A current perspective on the role of eosinophils in Dermatologic disease. J Am Aca d Dermatol 1991;6,1101-1112

53.Michels R, Wessel S, Klöhn S and Kömpf D: Long-latency reflexes, somatosensory evoked potentials and transcranial magnetic stimulation: relation of the three methods in multipl sclerosis. Electroencephalography and clinical Neurophysiology 1993:89: 235-241.

54. Deuschl G, Strahl K, Schenck E and Lücking CH: The diagnostic significance of long-latency reflexes in multiple sclerosis. Electroencephalography and clinical Neurophysiology 1988:70: 56-61.

55. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B: Clinical patterns of neurogical involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. Brain 1999; 22:2171-81.

56. Siva A, Kantarci O, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, Kocer N, Yazici H: Behcet's disease: diagnostic and prognostic aspeects of neurological involvement. J Neurol 2001; 248: 95-103.

57. Al Fahad S, Al-Araji A: Neuro-Behcet's disease in Iraq: a study of 40 patients. L Neurol Sci 1999; 170:105-11.

58. Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P: Neurological complications in Behcet's syndrome. Brain 1999; 122:2171-81.

59. Serdaroglu P, Yazici H, Ozdemir C, Yurdakul S, Bahar S, Aktin E: Neurologic involvement in Behcet's Syndrome. A prospective study. Arch Neurol 1989;46: 265-9.

60. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, and Yurdakul S, Yazici H: The long-term mortality and morbidityof Behcet

syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine 2003; 82:60-76.

61. Serdaroglu P: Behcet's disease and the nervous system. J Neurol 1998; 245:197-205.

62. Namer IJ, Karabudak R, Zileli T, Ruacan S, Küçükali T, Kansu E: Peripheral nervous system involvement in Behcet's disease. Eur Neurol 1987; 26:235-40.

63. Yesilot N, Mutlu M, Gungor O, Baykal B, Serdaroglu P, Akman-Demir G: Clinical characteristics and course of spinal cord involvement in Behcet's disease. Eur J Neurol 2007; 14:729-37.

64. Yeflilot N, Shehu M, Oktem-Tanör O, Serdaroğlu Silent neurological involvement in Behçet's Disease. Clin Exp Rheumatol 2006; 24:65-70.

65. Akman-Demir G, Bahar S, Çoban O, Taflç› B, Serdaroglu P: Cranial MRGI findings in Behcet's disease. Neuroradiology 2003; 45:851-9.

66. Coban O, Bahar S, Akman-Demir G, Serdaroglu P, Baykan-Kurt B, Tolun R, Yurdakul S, Yazici H: Masked assessment of MRGI findings: is it possible to differentiate neuro-Behcet's disease from other CNS diseases? Neuroradiology 1999;41:255-60.

67. Wechsler B, Vidailhet M, Piette JC, Bousser MG, Dell Isola B, Blétry O, Godeau P: Cerebral venous thrombosis in Behcet's disease. Neurology 1992;42:614-8.

68. Yeflilot N, Bahar S, Yılmazer S, Mutlu M, Kürtüncü M, Tuncay R, Coban O, and Akman-Demir G: Cerebral venous thrombosis in Behcet's disease compared to those associated with other etiologies. J Neurol 2009; 256:1134-42.

69. Kürtüncü M, Tüzün E, Pehlivan M, Mutlu M, and Serdaroglu P, Akman-Demir G: Clinical patterns and treatment effects on neuro-Behçet's disease. Analysis of 351 patients. Clin Exp Rheumatol 2008; 26:88.

70. Akman-Demir G, Baykan-Kurt B, Serdaroglu P, Gurvit H, Yurdakul S, Yaz›c› H, and Bahar S, Aktin E: Seven year follow up of neurological involvement Behcet's syndrome. Arch Neurol 1996;53:691-4.

71. Wolf SM, Schotland DL, Philips LL: Involvement of nervous system in Behçet's syndrome. Arch Neurol 1965;12:315-25.

72. Aykutlu E, Baykan B, Akman-Demir G, Topçular B, Ertafl M: Headache in Behçet's disease. Cephalalgia 2006; 26:180-6.

73. Saip S, Siva A, Altıntaş A, K›yat A, Seyahi E, Hamuryudan V, Yazıcı H: Headache 2005;45:911-9.

74. Evans RW, Akman-Demir G: Behcet syndrome and headache. Headache 2004;44.102-4.

75. Siva A, Fresko I: Behcet's Disease. Curr Treat Options Neurol 2000;2:435-8.

76. Kato Y, Numaga J, Kato S, Kaburaki T, Kawashima H, Fujino Y: Central nervous system symptoms in a population of Behcet's disease patients with refractory uveitis treated with cyclosporine A. Clin Experiment Ophthalmol 2001;29:335-6.

77. Kotter I, Gunaydin I, Batra M, Vonthein R, Stübiger N, Fierlbeck G, Melms A: CNS involvement occurs more frequently in patients with Behcet's disease under cyclosporin A (CSA) than under other medications-results of a retrospective analysis of 117 cases. Clin Rheumatol 2006;25:482-6.

78. Akman-Demir G, Ayranc› Ö, Kürtüncü M, Vanlı EN, Mutlu M, Tuğal-Tutkun Cyclosporine for Behcet's uveitis: is it associated with an increased risk of neurological involvement? Clin Exp Rheumatol 2008;26.84-90.

79. Yazici H, Yurdakul S, and Hamuryudan V: The management of Behcet's syndrome: How are we doing? Clin Exp Rheumatol 1999;17:145-7.

80. Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V: Behcet's syndrome Curr Opin Rheumatol 1999;11:53-7.

81 Yosuo M, Miyabayashi H, Aoki H, Okans T: Successful treatment with corticosteroid in a case of Behçet syndrome with multipl esophageal ulcerations. İntern Med. 2003;42: 696-699.

82. Odman M, Bruttin JM, Rosso R: Behçet's syndrome. Gastroenterol Clin Biology 2003.October; 27:940-943.

83. Yosuo M, Miyabayashi H, Aoki H, Okans T: Successful treatment with corticosteroid in a case of Behçet syndrome with multipl esophageal ulcerations. İntern Med. 2003;42: 696-699.

84. Azizerli G, Özarmağan G, Övül C, Sarıca R, Mustafa SO: Behçet hastalığında yeni bir semptom: Ekstragenital ülserasyonlar. Ulusal Dermatoloji Kongresi 1990: 365.

85. Cho YH, Jung J, Lee KH, Bang D, Lee ES, Lee S: Clinical features ofpatients with Behçet's disease and epididymitis. J Ürology 2003; 170: 1231-1233.

86. Mirone L, Atamonte L, Ferlisi EM, Zoli A, Magaro M. Behçet's disease and Cardiac arrhytmia. Clin Rheumatol 1997;16: 99-100,64

87. Hiller N, Lieberman S, Chacek-Shaul T: Thoracic manifestions of Behçet's disease at CT. Radiograhics 2004:801-808.

88. Uysal H, Okudan N, Gokbel H: Lung and Behçet disease. Lung 2004; 182: 9-14.

89. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM: Textbook of dermatogy. 6. Edition. London, Blackwell Science Ltd, 1998;3072-3074.

90. Tulunay Ö, Gürler A: Behçet hastalığında patoloji, patogenez, tanı kriterleri ve klinik. Türkiye Klinikleri 1989;5: 396-409.

91. Moiss J, Torne Grosa JV, Oppenheim F: Renal transplantation in a c-ANCA (+) patient with Behçet's disease. J Am Acad dermatol; 23:124- 126.

92. Orem A, Erturk M, Cimşit G, Kural BV: Behçet's disease. Med Princ Practise 2004 Jan-Feb; 13: 35-38.

93. Noyan T, Şahin I, Şekeroğlu MRG, Dülger H: Behçet hastalığı. Yonsei Med J. 2003;44:771-778.

94. Kotter I, Durk H, Saal J, Fierlbeck G, Pleyer U, Ziehut M : Therapy of Behçet's disease. Ger. J. Ophtalmol 1996;5:92-97.

95. Evereklioğlu C: Managing the symptoms of Behçet disease. Expert Opin Pharmacother 2004;5:317-328.

96. Erol A, Özsoy E, Biberoğlu G, Bilgihan A, Hasanoğlu A: Serum levels of vitamins A,C and E, beta-carotene, selenium and zinc in patients with Behçet's disease. Biol trace Res 2003; 95:97-106

97. Yazıcı H: Behçet hastalığı tedavisi. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2: 116-118.

98. Jorizzo JL, Rgers RS: Behçet's disease. J. Am Acad Dermatol 1989; 23: 738-741.

99. Kotter I, Durk H, Saal J, Fierlbeck G, Pleyer U, Ziehut M: Therapy of Behçet's disease. Ger. J. Ophtalmol 1996;5:92-97.

100. Ünüvar AÜ: Cyclophosphamide treatment in Behçet's disease. Rheumatology 1993:23- 25.65

101. Cicalini S, Gigli B, Palmieri F, Boumis E: AIDS and Behçet's disease. Int J Std AIDS. 2004;15:139-140.

102. Kotter I, Günaydın I, Zierhut M, Subiger N: Behçet's disease. Semin Arthritis Rheum. 2004 Apr.;33: 320-325.

103. Şimşek H, Dündar S, Telatar H: Treatment of Behçet's disease with indometazin. Int-J Dermatol 1991;30 : 54-57

104. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet 1990;335:1708-1080

105. Hatemi G, Silman A, Bang D: EULAR recommendations for the management of Behçet's disease: Ann Rheum Dis 2008 67,1656-1662

106. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tuzun Y, et al. Azathioprine in Behcet's syndrome: effects on long-term prognosis. Arthritis Rheum 1997;40.769–74.

107. Choi IJ, Kim JS, Cha SD, Jung HC, Park JG, Song IS, et al. Long-term clinical course and prognostic factors in intestinal Behcet's disease. Dis Colon Rectum 2000;43.692–700

108. Lee JH, Kim TN, Choi ST, Jang BI, Shin KC, Lee SB, et al. Remission of intestinal Behçet's disease treated with anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody (Infliximab). Korean J Intern Med 2007;22.24–7.

109. Brik R, Shamali H, Bergman R. Successful thalidomide treatment of severe infantile Behc¸et disease. Pediatr Dermatol 2001;18.143–5.

110. Nichols JC, Ince A, Akduman L, Mann ES. Interferon-a2a treatment of neuro-Behcet disease. J Neuroophthalmol 2001;21.109–11.

111. Fujikawa K, Aratake K, Kawakami A, Aramaki T, Iwanaga N, Izumi Y, et al. Successful treatment of refractory neuro-Behcet's disease with infliximab: a case report to show its efficacy by magnetic resonance imaging, transcranial magneticstimulation and cytokine profile. Ann Rheum Dis 2007;66.136–7.

112. Alty JE, Monaghan TM, Bamford JM. A patient with neuro-Behcet's disease is successfully treated with etanercept: further evidence for the value of TNFa blockade. Clin Neurol Neurosurg 2007;109:279–81.

113. Ribi C, Sztajzel R, Delavelle J, Chizzolini C. Efficacy of TNFa blockade in cyclophosphamide resistant neuro-Behcet disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76,1733–5.

114. Sarwar H, McGrath H Jr, Espinoza LR. Successful treatment of long-standing neuro-Behc¸et's disease with infliximab. J Rheumatol 2005;32.181–3.

115. Tataroglu C, Tursen U,Unal O, Kaya TI. Long-latency reflexes in patients with Behçet's disease. Journal of the Neurological Sciences 220 (2004) 67–71

116. Lee Y.C., Chen J.T., Liao K.K., Wu Z., Soong B.W.. Prolonged cortical relay time of long latency reflex and central motor conductionin patients with spinocerebellar ataxia type 6. Clin Neurophysiol 2003;114:458– 62.

117. Tataroglu C, Genc A, Idiman E. Cortical Relay Time for Long Latency Reflexes in Patients with Definite Multiple Sclerosis. The Canadian Journal of Neurological Sciences 2004:229-234

118. Bonfiglio L, Rossi B, Sartucci F. Prolonged intracortical delay of long-latency reflexes: Electrophysiologicalevidence for a cortical dysfunction in multiple sclerosis. Brain Research Bulletin 69 (2006) 606–613.

119. Tihomir V. Ilic and Gunther Deuschl. Spinal and long-latency reflexes. Clinical Neurophysiology of Motor Neuron Diseases Handbook of Clinical Neurophysiology, Vol. 4. 2004.337-346

120. Kurusu K, Kitamura J. Long-latency reflexes in contracted hand and foot muscles and their relations to somatosensory evoked potentials and

transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. Clin Neurophysiol. 1999 Dec; 110(12):2014-9.

121. Nakamura Y, Takahashi M, Kitaguchi M, Imaoka H, Tarui S. Brainstem auditory and somatosensory evoked potentials in neuro-Behçet's syndrome. Jpn J Psychiatry Neurol. 1989 Jun;43(2):191-200 (abstract).

122. B S Oken and T S Phillips. Evoked potentials: Clinical.2009.S.19-28

123. Akman-DEMİR G, Yeşilot N, Serdaroğlu P. Behçet Hastalığında Nörolojik Tutulum: Klinik Özellikler, Tanı ve Tedaviye Yaklaşım. Journal of Neurological Sciences (Turkish) 2006, Volume 23, Number 1, Page(s) 003-007

124. Ertekin C. " Beyin ve sinirlerin manyetik ve elektrik uyarımı ve motor uyarılmış potansiyeller'', Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik, Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, İzmir, 635-697 (2006).