

ÖZLEM SEYFİ

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2019

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**NÖROBEHÇET HASTALARINDA OTONOM SİNİR
SİSTEMİ İŞLEVLERİNİN ELEKTROFİZYOLOJİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÖZLEM SEYFİ

**DANIŞMAN
PROF. DR. ELİF KOCASOY ORHAN**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
ELEKTRONÖROFİZYOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

TEZ ONAYI**YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI**

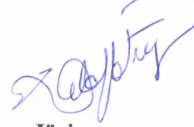
İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, Elektronörofizyoloji Programında Yüksek Lisans öğrencisi Özlem SEYFİ tarafından Prof. Dr. Elif KOCASOY ORHAN'ın danışmanlığında hazırlanan “ Nörobeçet Hastalarında Otonom Sinir Sistemi İşlevlerinin Elektrofizyolojik Olarak Değerlendirilmesi ” başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 04/01/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri**

Prof. Dr. M. Barış BASLO
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı

**Jüri-Danışman**

Prof. Dr. Elif KOCASOY ORHAN
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

**Jüri**

Doç. Dr. Zeliha MATUR
İstanbul Bilim Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Genetik Anabilim Dalı

BEYAN

iii

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Özlem SEYFİ

(İmza)

İTHAF

Sevgili kızım Eliz SEYFİ'ye ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans programının her aşamasında destek veren, deneyimlerini paylaşan, birlikte çalışmaktan keyif aldığım, örnek aldığım çok değerli tez hocam Sayın Prof. Dr. Elif KOCASOY ORHAN'a ve bu programdaki tüm değerli öğretim üyelerine,

Tez çalışmamızda, desteklerini esirgemeyen Sayın hocalarım Prof. Dr. Nerses Bebek'e ve Prof. Dr. Murat Kürtüncü'ye,

Asistanlığında elektronörofizyolojiye ilgi duymamı sağlayan ve bu alanda şevkle yol almama destek olan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Emre ÖGE, Prof. Dr. M. Barış BASLO, Prof. Dr. Jale YAZICI, Prof. Dr. Candan GÜRSES, Prof. Dr. Ayşen GÖKYİĞİT ve Prof. Dr. Betül BAYKAL'a

Nörobeheçet hasta grubu seçiminde yardımcı olan değerli arkadaşım Uzm. Dr. Tuncay GÜNDÜZ'e

Her zaman desteğini ve sevgisini yanımda hissettiğim sevgili eşime ve yaşama sevincim biricik kızıma,

EMG ve EEG laboratuvarlarında yardımcı olan tüm teknisyen ve hekim arkadaşlarıma, çalışmaya katılan hasta ve sağlıklı kontrol grubuna teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 54289

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET.....	Xİİİ
ABSTRACT.....	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Behçet Hastalığı.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Behçet Hastalığını Tanısı ve Sistemik Tutulumları.....	3
2.1.3. Behçet Hastalığında Patoloji ve Patogenez.....	3
2.2. Nörobeçet Hastalığı	4
2.2.1. Nörobeçet Hastalığında Patoloji ve Patogenez.....	7
2.2.2. Parankimal Nörobeçet Hastalığı	7
2.2.3. Non-parankimal Nörobeçet Hastalığı	8
2.2.4. Parankimal ve Non-Parankimal Tutulum Birlikteliği.....	9
2.2.5. Nörobeçet Hastalığında Periferik Sinir Sistemi Tutulumu.....	10
2.2.6. Nörobeçet Hastalığı Tanısında İncelemeler	10
2.2.6.1. Kan testleri.....	10
2.2.6.2. Beyin Omurilik Sıvısı İncelemesi	10
2.2.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	11
2.2.6.4. Diğer Tanı Metodları.....	12
2.3. Otonom Sinir Sistemi	12
2.3.1. Sempatik Sinir Sistemi.....	13
2.3.1.1. Sempatik Efferent Sinir Lifleri	13

2.3.1.2. Sempatik Afferent Sinir Lifleri.....	14
2.3.1.3. Sempatik Trunkus	14
2.3.2. Parasempatik Sinir Sistemi.....	14
2.3.2.1. Parasempatik Efferent Sinir Lifleri	14
2.3.2.2. Parasempatik Afferent Sinir Lifleri.....	15
2.3.3. Büyük Otonomik Pleksuslar.....	15
2.3.4. Otonomik Ganglion.....	16
2.3.5. Preganglionik Transmitterler.....	17
2.3.6. Postganglionik Transmitterler	17
2.3.7. Otonom Sinir Sistemini Etkileyen Ajanlar.....	20
2.4. Periferik Sinir Sistemi Anatomi ve Fizyolojisine Genel Bakış.....	21
2.4.1. Sinir İletim Çalışmaları	23
2.4.1.1. Sinir İletim Çalışmalarında Kayıtlama.....	24
2.4.1.2. Motor İletim Çalışmaları	25
2.4.1.3. Duyusal İletim Çalışmaları	25
2.4.1.4. F Yanıtları.....	26
2.4.2. Polinöropatiye Elektrofizyolojik Yaklaşım.....	27
2.4.3. Göz Kırpma Refleksi	28
2.5. Otonom Sinir Sistemi Tutulumuna Elektrofizyolojik Yaklaşım ve Klinik Sorgulama	29
2.5.1. COMPASS 31 (Kompozit otonom semptom skoru 31).....	29
2.5.2. Sempatik Deri Yanıtları	30
2.5.3. R-R İnterval Değişkenliği Analizi	31
2.6. Nörobeheçet ve Otonom Sinir Sistemi Tutulumu.....	32
2.7. Nörobeheçet ve Göz Kırpma Refleksi.....	34
2.8. Nörobeheçet ve Epilepsi.....	35
3. OLGULAR VE YÖNTEM.....	36
3.1. Çalışmaya Dahil Edilecek Hastaların Seçilmesi	36
3.2. Elektrofizyolojik İncelemeler:.....	37
3.2.1. Periferik Sinir İletileri ve F Yanıtları.....	37
3.2.2. Otonom Sinir Sistemini Değerlendiren Elektrofizyolojik Testler	38
3.2.3. Göz Kırpma Refleksi	40
3.2.4. Elektroensefalografi Kayıtlamaları.....	40

3.3. Verilerin Değerlendirilmesi	41
3.3.1. Sinir İletim Çalışmaları ve F Yanıtlarının Değerlendirilmesi	41
3.3.2. Sempatik Deri Yanıtlarının Değerlendirilmesi	41
3.3.3. R-R İnterval Değişkenliğinin Değerlendirilmesi	41
3.3.4. Göz Kırpma Refleksinin Değerlendirilmesi	42
3.3.5. EEG'lerin İncelenmesi	42
3.3.6. İstatistiksel Değerlendirmeler	42
4. BULGULAR	43
4.1. Demografik Özellikler, Klinik ve Tanısal Veriler	43
4.2. COMPASS 31 Ölçeği Verileri	44
1.1.1.	44
4.3. Sinir İletim Çalışmaları Verileri	44
4.4. Sempatik Deri Yanıtı Verileri	45
4.5. R-R İnterval Değişkenliği Analizi Verileri	47
4.6. Göz Kırpma Refleksi Verileri	49
4.7. EEG Sonuçları	51
5. TARTIŞMA	52
5.1. Sonuç:	61
KAYNAKLAR	63
FORM 1 - GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU	72
FORM 2 - COMPASS 31 OTONOM SEMPTOM SORGULAMA FORMU	76
ETİK KURUL KARARI	83
TELİF HAKKI İZNİ	84
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	86
ÖZGEÇMİŞ	87

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Behçet hastalığı tanı kriterleri

Tablo 2-2: Nörobeçet hastalığı konsensüs sınıflaması

Tablo 2-3: Nörobeçet hastalığı tanısı için Uluslararası Konsensüs tavsiye kriterleri

Tablo 2-4: Nörobeçet hastalığı tanı kriterleri için kullanılan terimlerin açıklamaları

Tablo 2-5: Sempatik ve Parasempatik Sinir Sisteminin anatomik, fizyolojik ve farmakolojik karakteristik özellikleri

Tablo 2-6: Otonom sinir sisteminin organlar üzerindeki etkileri

Tablo 2-7: Kolinerjik agonistler

Tablo 2-8: Kolinerjik antagonistler

Tablo 2-9: Adrenerjik agonistler

Tablo 2-10: Adrenerjik antagonistler

Tablo 2-11: Elektrofizyolojik çalışmalar ile belirlenebilen olası lokalizasyonlar

Tablo 2-12: Nöropatilerde temel elektrofizyolojik yaklaşım

Tablo 2-13: R-R interval değişkenliği analizi normal verileri

Tablo 2-14: Behçet hastalığında Otonom Sinir Sistemi tutulumunu araştıran çalışmalar

Tablo 4-1: Çalışmaya alınan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Tablo 4-2: Nörobeçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları

Tablo 4-3: Nörobeçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının COMPASS 31 testi ağırlıklı skor ortalamaları

Tablo 4-4: Nörobeçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının F yanıtları minimum latans değer ve persistans ortalamaları

Tablo 4-5: Nörobeçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının elektriksel uyarı ile el ve ayak kayıtlı sempatik deri yanıtı başlangıç latansı ortalamaları

Tablo 4-6: Nörobehçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının elektriksel uyarı ve derin soluma sırasında elde edilen sempatik deri yanıtlarının dağılımı

Tablo 4-7: Nörobehçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının istirahat ve derin soluma sırasında R-R interval değişkenliği analiz ortalamaları

Tablo 4-8: Nörobehçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının R-R interval değişkenliği dağılımları

Tablo 4-9: Nörobehçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının sağ ve sol uyarımlı elde edilen göz kırpma refleksi R1, R2 ve kontralateral R2 yanıt ortalamaları

Tablo 5-1: Nörobehçet hasta grubu verilerine genel bakış



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Otonom sinir sistemi ile sempatik ve parasempatik bölümlerine genel bakış

Şekil 2-2: R-R interval değişkenliği analizinde yaşa göre normal dağılım

Şekil 3-1: F yanıtları inceleme örneği

Şekil 3-2: Sempatik deri yanıtı inceleme örneği

Şekil 3-3: Derin soluma sırasında elde edilen R-R interval değişkenliği analizi örneği

Şekil 3-4: Göz kırpma refleksi inceleme örneği

Şekil 4-1: Nörobeheçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının F yanıtları istatistiksel analiz grafiği

Şekil 4-2: Nörobeheçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının elektriksel uyarı ile sempatik deri yanıtı istatistiksel analiz grafiği

Şekil 4-3: Nörobeheçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının istirahat ve derin soluma sırasında R-R interval değişkenliği istatistiksel analiz grafiği

Şekil 4-4: Nörobeheçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının, sağ ve sol uyarımlı elde edilen göz kırpma refleksi R1, R2 ve kontralateral R2 değerlerinin istatistiksel analiz grafiği

Şekil 5-1: Sol mezensefalodiensefalik lezyonu olan ve sol R1 değeri sağa kıyasen patolojik uzun bulunan Nörobeheçet hastasının beyin manyetik rezonans görüntülemesi

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

BH: Behçet Hastalığı

BKAP: Bileşik kas aksiyon potansiyeli

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

COMPASS 31: Kompozit otonom semptom skoru

DSAP: Duyusal sinir aksiyon potansiyeli

EEG: Elektroensefalografi

EKG: Elektrokardiyografi

EMG: Elektromiyografi

GKR: Göz kırpma refleksi

KHD: Kalp hızı değişkenliği

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MSS: Merkezi sinir sistemi

MÜAP: Motor ünite aksiyon potansiyeli

NBH: Nörobeçet hastalığı

OSP: Otonom semptom profili

OSS: Otonom sinir sistemi

PSS: Periferik sinir sistemi

SS: Standart sapma

SVT: Serebral venöz tromboz

SDY: Sempatik deri yanıtı

ÖZET

SEYFİ Ö. Nörobeğçet Hastalarında Otonom Sinir Sistemi İşlevlerinin Elektrofizyolojik Olarak Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, Elektro Nöro Fizyoloji (Yüksek Lisans). İstanbul. 2019.

Behçet Hastalığında nörolojik tutulum başlıca merkezi sinir sistemi tutulumu şeklinde karşımıza çıkar; parankimal ve parankim dışı tutulum olarak iki ana grupta incelenir.

Literatürde Behçet Hastalığında otonom sinir sistemini değerlendiren birkaç çalışma vardır ve farklı yöntemlerle değişik sonuçlara varılmıştır. Ardısıra sinir uyarımları ile sempatik deri yanıtları 12 hastada ölçülmüş ve gecikmiş habitüasyon bildirilmiştir. Elektrodermal testlerde 16 Behçet hastasında düşük sempatik aktivite gösterilmiştir. Kırkbeş Behçet hastasında otonom sinir sistemi disfonksiyonunu gösteren bozulmuş zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği de literatürde yer alan başka bir veridir. Sempatik deri yanıtları ve R-R interval değişkenliği 70 Behçet hastasında araştırılmış, hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak subklinik sempatik ve parasempatik otonom disfonksiyon gösterilmiştir. Bununla birlikte literatürde Behçet hastaları ile sağlıklı kontroller arasında otonom sinir sistemi parametreleri açısından herhangi bir fark gösteremeyen çalışmalar da bulunmaktadır. Ayrıca beyin sapı parankimal tutulumu olan iki Nörobeğçet hastasında göz kırpmaya refleksi anormalliği bildirilmiştir. Birkaç çalışmada da epileptik Nörobeğçet hastalarında elektroensefalografiler değerlendirilmiştir.

Daha önce Nörobeğçet tanısı alan hasta grubunda otonom fonksiyon testleri araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı Nörobeğçet tanısı ile izlenen Behçet hastalarında, elektrofizyolojik testleri kullanarak otonom sinir sistemi fonksiyonlarını araştırmaktır. Nörobeğçet hastalarında nörolojik tutulum paterni ile elektrofizyolojik testler arasında bir ilişki olup olmadığı da sorgulanacaktır. Böylece, Nörobeğçet hastalığının tanısında ve takibinde elektrofizyolojik yöntemlerin yerinin anlaşılmasına katkıda bulunulması hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nörobeğçet Hastalığı, Otonom Sinir Sistemi, Elektromiyografi, Elektroensefalografi, COMPASS 31

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje No: 54289) tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

SEYFİ Ö. The Electrophysiological Evaluation of Autonomous Nervous System Function in Neuro-Behçet's Disease Patients. Istanbul University, Institute of Experimental Medical Research, Department of Neuroscience, Thesis in Electroneurophysiology. Istanbul. 2019.

The neurologic involvement of Behçet's disease mainly appears on the central nervous system; and investigated in two main groups as parenchymal and non-parenchymal.

In the literature, there were few studies which was evaluated the autonom nervous system involvement and different results were reported by using various methods. Sympathetic skin responses measured by repetitive nerve stimulation in 12 Behçet's patients and delayed habituation was reported. In another study, low sympathetic activity was found by electrodermal tests in 16 Behçet's patients. Impaired time-dependent heart rate variability which indicates autonom nervous system dysfunction in 45 Behçet's patients was reported. Another study which investigate sympathetic skin responses and R-R interval variability in 70 Behçet's patients showed subclinic sympathetic and parasympathetic autonom dysfunction associated with disease activity. However, there were few studies which exhibit any difference between Behçet's patients and healthy controls in terms of autonom nervous system parameters. Blink reflex abnormality was reported in two Neurobehçet's patients with brainstem parenchymal involvement. Electroencephalograms was evaluated in epileptic Neurobehçet's patients in a few studies.

Autonomous function tests have not been investigated in patients with Neurobehçet. The aim of this study is to investigate autonom nervous system functions with electrophysiological tests in Neurobehçet's patients. A relationship between neurological involvement pattern and electrophysiological tests will be investigated. Therefore, this study will contribute to the importance of electrophysiological methods for diagnosis and follow up in Neurobehçet's disease.

Key Words: Neurobehçet's Disease, Autonomous Nervous system, Electromyography, Electroencephalography, COMPASS 31

This study was supported by the Research Fund of Istanbul University with Project No: 54289

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığında (BH) nörolojik etkilenme başlıca merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu şeklindedir. Literatürde BH'da otonom sinir sistemini (OSS) değerlendiren birkaç çalışma vardır ve bu çalışmalarda farklı yöntemler kullanılarak değişik sonuçlara varılmıştır. On iki Behçet hastasında ardışır sinir uyarımları ile elde edilen sempatik deri yanıtlarının (SDY) değerlendirildiği bir çalışmada, bu yanıtlarda gecikmiş habitüasyon saptandığı bildirilmiştir. Elektrodermal testler uygulanarak yapılan bir başka çalışmada ise 16 Behçet hastasında düşük sempatik aktivite gösterilmiştir. Ayrıca, Behçet hastalarında güç spektral analizi ile kalp hızı değişkenliğini (KHD) değerlendiren bir başka çalışmanın sonuçları, asemptomatik OSS disfonksiyonu olarak yorumlanmıştır. Yetmiş Behçet hastasının değerlendirildiği bir başka araştırmada da, SDY ve R-R interval değişkenliği incelenmiş, hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak subklinik düzeyde sempatik ve parasempatik otonom disfonksiyon olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte literatürde Behçet hastaları ile sağlıklı kontroller arasında OSS parametreleri açısından herhangi bir fark gösteremeyen çalışmalar da bulunmaktadır. Ayrıca beyin sapı parankimal tutulumu olan Nörobeçet hastalarında göz kırpma refleksi (GKR) anormallığı bildirilmiştir. Epileptik Nörobeçet hastalarında da elektroensefalografi (EEG) incelemelerinin değerlendirildiği çalışmalar bulunmaktadır.

Daha önce Nörobeçet tanısı alan hasta grubunda OSS işlevleri elektrofizyolojik testler kullanılarak incelenmemiştir. Bu çalışmanın amacı Nörobeçet tanısı ile izlenen Behçet hastalarında elektrofizyolojik testleri kullanarak OSS fonksiyonlarını değerlendirmektir. Ayrıca Nörobeçet hastalarında nörolojik tutulum paterni ile elektrofizyolojik testler arasında bir ilişki olup olmadığının ortaya konması hedeflenmektedir.

Bu çalışma ile, Nörobeçet hastalığı tanısında ve takibinde elektrofizyolojik yöntemlerin yerinin anlaşılmasına katkıda bulunulması da hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı, ilk kez 1937 yılında, İstanbul Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından, rekürren ağız aftları, genital ülserasyonlar ve üveit triadı olarak tanımlanmış; o dönemde üçlü semptom kompleksi olarak da adlandırılmıştır (1). BH etiyolojisi henüz net olarak bilinmeyen, kronik vasıflı, tekrarlayıcı özellikte ve multisistemik vasküloinflamatuvar bir hastalıktır (2). Hastalık, değişen derecelerde birçok organ ve sistemi etkilemektedir. Büyük damarların (özellikle venler ve pulmoner arterler), gastrointestinal sistemin, kas-iskelet ve sinir sistemlerinin tutulumuna yol açabilir (3). Hem birçok sistemi etkilemesi, hem de çok sayıda değişik klinik bulgu ve belirtilerle karşımıza çıkması sebebiyle; sıklıkla hastalık yerine Behçet sendromu olarak da adlandırılmaktadır (4).

2.1.1. Epidemiyoloji

Hastalığın epidemiyolojisi her ne kadar coğrafi çeşitlilik gösterse de en sık olarak İpek yolu olarak bilinen Akdeniz'den Japonya'ya kadar olan coğrafya boyunca görülmektedir (4). BH'nın ekspresyonunda da coğrafi çeşitlilik izlenmektedir. Şöyle ki; ciddi göz tutulumu ve inflamatuvar bağırsak hastalığı uzak doğuda sık görülürken, paterji reaksiyonu Kuzey Avrupa ve Amerika'ya kıyasla Akdeniz bölgesi ve Japonya'da daha sık görülmektedir (5).

Behçet hastalığının prevalansı da coğrafi bölgelere göre belirgin değişiklik göstermektedir. Kuzey ve Orta Avrupa'da milyonda birden daha az iken, Kuzeybatı Akdeniz bölgesinde milyonda 2,5 ile 6,4 arasında bildirilmektedir. Doğu Akdeniz bölgesinde bu oran artış göstermekte; Uzak Doğu ülkelerinde ise milyonda 20'lere ulaşmaktadır (6). BH prevalansı, Amerika'da ise milyonda 1 ile 5,2 arasında bildirilmektedir (3).

Behçet hastalığı kadın ve erkeklerde hemen hemen eşit dağılım gösterirken, başlangıç yaşı üçüncü veya dördüncü dekada sıktır. Hastalık nadiren çocukluk döneminde de başlayabilir (7). Cinsiyet farkı olmadığı bilinmekle birlikte, erkeklerde kadınlara kıyasen artmış bir yatkınlıktan bahsedilmektedir. Bu durum, hastalığın erkeklerde daha sık sistemik komplikasyonlara neden olması ve daha şiddetli seyretmesi

sebebiyle; daha erken dönemde hastaneye başvurmaları ile açıklanmaktadır (3).

2.1.2. Behçet Hastalığını Tanısı ve Sistemik Tutulumları

Behçet Hastalığı tanısı için halen ve sıklıkla, Uluslararası Behçet Çalışma Grubu Sınıflandırmasının tanımlayıcı kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre kesin tanı tekrarlayıcı oral aftların yanısıra; tekrarlayıcı genital ülserasyonlar, deri lezyonları, göz lezyonları ve/veya pozitif paterji testinden en az ikisinin varlığını gerektirmektedir. (Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu, 1990, 1992) (Tablo 2-1).

Tablo 2-1: Behçet hastalığı tanı kriterleri

BULGULAR	TANIMLAMALAR
Tekrarlayıcı oral ülserasyonlar	Doktor tarafından gözlemlenen veya hasta tarafından güvenilir bir şekilde tanımlanan, majör aft, minör aft veya herpetiform ülserasyonlar; 12 aylık bir periyotta en az 3 kez tekrar etmiş olmalı
Tekrarlayıcı genital ülserasyonlar	Doktor tarafından gözlemlenen veya hasta tarafından güvenilir bir şekilde tanımlanan aftöz ülserasyon veya skar
Göz bulguları	Anterior veya posterior üveit veya yarı lamba testinde vitröz cisimde boşluklar veya oftalmolog tarafından saptanan retinal vaskülit
Deri bulguları	Eritema nodosum, psödofolikülit, papülopüstüler lezyon, glukokortikoid tedavi veya ergenlikle ilişkili olmayan akneiform lezyonlar
Pozitif paterji testi	Test doktor tarafından 24-48 saat sonra pozitif olarak yorumlanmalı
Kesin Behçet Hastalığı tanısı; klinik bulguları daha iyi açıklayacak başka bir hastalığın yokluğunda, tekrarlayıcı oral aftların yanında diğer bulgulardan en az ikisinin varlığını gerektirir.	

(Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu, 1990, 1992).

2.1.3. Behçet Hastalığında Patoloji ve Patogenez

Behçet hastalarında yapılan histopatolojik çalışmalarda; her ne kadar bazı vakalarda hem arteriyel, hem de venöz sistemde vaskülit ile uyumlu damar duvarı değişiklikleri ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu gösterilse de; çoğunlukla düşük dereceli, kronik ve nonspesifik inflamasyon izlenmektedir (6, 8, 9). Ayrıca diğer birçok sistemik vaskülitin aksine, BH'da vasküler tutulum ağırlıklı olarak venöz sistemdedir (10).

Genetik yatkınlık BH patogenezinde önemli rol alır. BH mendelyen paternde kalıtılmasa da, ailesel kümelenme kompleks genetik kalıtımı akla getirmektedir (3). HLA-B51 bağlantısı, şu ana dek gösterilmiş en güçlü genetik yatkınlık faktörü olmakla

birlikte, kesin rolü bilinmemektedir (10).

Behçet hastalığı etyopatogenezi halen belirsizliğini korumakta olup heterojen klinik dışavurumları, muhtemelen birden fazla patofizyolojik mekanizmanın sorumlu olduğunu düşündürmektedir (11). BH şu anki bilgilerimizle genetik bir zeminde gelişen multifaktöryel bir hastalık olarak kabul edilmektedir (12).

2.2. Nörobeçet Hastalığı

Nörobeçet hastalığı (NBH) tanısı, bir Behçet hastasında saptanan nörolojik bulgu ve belirtileri, daha iyi açıklayacak başka herhangi bir sistemik veya nörolojik hastalık olmadığında konabilir. Prevalansı geniş serilerde %3 ile %9 arasında bildirilmektedir (13-17). Birçok seride nörolojik tutulum başlangıç yaşı 25 ile 33 arasında olup, genellikle BH tanısından 3-5 yıl sonra nörolojik tutulum ortaya çıkmaktadır (13-16).

Her ne kadar BH’da belirgin bir cinsiyet farkı saptanmasa da, nörolojik tutulum kadınlara kıyasla erkeklerde 4 kat kadar daha fazla görülmektedir (18). Belirgin erkek cinsiyet hakimiyeti, ciddi vasküler komplikasyon gelişen Behçet hastalarında dikkati çekmektedir (19).

Nörobeçet hastalığı başlıca MSS tutulumu şeklinde karşımıza çıkar; parenkimal MSS tutulumu ve parenkim dışı MSS tutulumu olmak üzere iki ana grupta incelenir (18).

Uluslararası Nörobeçet hastalığı konsensüsü tarafından onaylanan sınıflandırma Tablo 2-2’de, konsensüs tarafından NBH tanısı için tavsiye edilen kriterler Tablo 2-3’de, NBH tanı kriterleri için kullanılan terimlerin açıklamaları Tablo 2-4’de listelenmiştir (20).

Tablo 2-2: Nörobeğçet hastalığı konsensüs sınıflaması

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ		
Parankimal	Nonparankimal	Karma
Multifokal/yaygın	Serebral venöz tromboz	
Beyin sapı	İntrakranial hipertansiyon	
Spinal kord	İntrakranial anevrizma	
Serebral	Servikal-ekstrakranial anevrizma/diseksiyon	
Aseptomatik (sessiz)	Akut meningeal sendrom	
Optik nöropati		
PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ (BH İLE BAĞLANTISI KESİN DEĞİL)		
Periferik nöropati ve mononöritis mütipleks		
Miyopati ve miyozit		

Tablo 2-3: Nörobeğçet hastalığı tanısı için Uluslararası Konsensüs tavsiye kriterleri

<u>Kesin NBH aşağıdaki üç kriterin hepsini karşılamalıdır:</u>
1. BH için UBÇG (a) kriterlerini doldurmalıdır.
2. BH'dan kaynaklanan nörolojik sendrom tanısı almıştır (objektif nörolojik bulgularla birlikte) ve aşağıdakilerden birisi veya her ikisinde de görülen ilgili veya karakteristik anormallikler ile desteklenmelidir. a. Nörogörüntüleme b. Beyin omurilik sıvısı
3. Nörolojik bulgular için daha iyi bir açıklama yoktur.
<u>Olası NBH, nörolojik bulgular için daha iyi bir açıklama yokluğunda aşağıdaki iki kriterden birini karşılamalıdır:</u>
1. UBÇG kriterlerini (a) karşılamasa da sistemik BH özellikleri ile birlikte kesin NBH'da olduğu gibi nörolojik sendrom
2. UBÇG kriterleri (a) ile desteklenmiş BH bağlamında gelişen, karakteristik olmayan bir nörolojik sendrom

(a) Uluslararası Behçet Çalışma Grubu (UBÇG) kriterleri 1990 veya diğer kabul edilen mevcut veya gelecekteki kriterler

Tablo 2-4: Nörobehçet hastalığı tanı kriterleri için kullanılan terimlerin açıklamaları

TANIMLANMIŞ NÖROLOJİK SENDROMLAR: Parankimal sendrom (başlangıçta/izleyen ataklarda veya progresyonda aşağıdaki prezentasyonların bir veya birkaçı) • Beyin sapı: Beyin sapı semptom ve bulgularının katılımı; oftalmoparezi, kranial nöropati, serebellar ve/veya piramidal disfonksiyon • Multifokal (yaygın/difüz): Beyin sapı semptom ve bulgularının değişik kombinasyonları, serebral veya spinal kord katılımı • Miyelopati • Serebral: Serebral hemisferik katılımı düşündüren semptom ve bulgular; ensefalopati, hemiparezi, hemisensorial kayıp, nöbetler, disfazi, kognitif disfonksiyon ve psikoza içeren mental değişiklikler • Optik nöropati Parankimal olmayan sendromlar • Serebral venöz tromboz • İntrakranial hipertansiyon sendromu • Akut meningeal sendrom
NÖROBEHÇET HASTALIĞINDA KARAKTERİSTİK MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG) BULGULARI: Parankimal NBH Lezyonların doğası • Akut/subakut lezyonlar T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens veya izointensdir, Gad-T1 ağırlıklı kesitlerde genellikle kontrast tutar, T2 ağırlıklı ve FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) kesitlerinde hiperintensdir, difüzyon ağırlıklı kesitlerde hiperintensdir ve ADC (Apparent Diffusion Coefficient) haritasında kısıtlanma görülür. • Kronik fazda, genellikle kontrast tutmayan daha küçük lezyonlar görülebilir, hatta tamamen kaybolabilir. Özellikle beyin sapında atrofinin kanıtları olabilir. Spesifik olmayan ak madde lezyonları görülebilir. Lokalizasyon: klinik prezentasyona dayanır • Beyin sapı tipik tercih edilen alandır, genellikle ponsu içeren lezyonlar, yukarı doğru genişleyebilir ve orta beyni, bazal gangliaları ve diensefalonu kapsayabilir. • Serebral prezentasyonda, aşık periventriküler bölgelerde yerleşim olmamakla birlikte birçok küçük ak madde lezyonu görülebilir. Tümör, abse ve konjenital kist vb. ile ayırıcı tanı yapılmasını gerektirecek izole serebral hemisfer lezyonları görülebilir. • Servikal veya torasik spinal kordu içeren değişik uzunluklarda tek veya multipl inflamatuvar lezyonlar; çoğunlukla beyin sapı, bazal ganglia veya serebral lezyonların varlığında görülür. İzole spinal kord lezyonları nadirdir. Parankimal olmayan NBH • Manyetik rezonans venografi veya beyin bilgisayarlı tomografi venografide serebral sinüs veya ven trombozunun kanıtlarını gösterir. • İntrakranial basınç artışı sendromunda radyolojik incelemeler normal saptanabilir. • Akut meningeal sendromda özellikle Gad-T1 ağırlıklı kesitlerde meningeal kontrastlanma görülebilir.
KARAKTERİSTİK BEYİN OMURİLİK SIVISI BULGULARI Aşağıdakilerden biri veya birkaçını içeren inflamatuvar değişiklikler: Artmış hücre sayısı, Artmış protein düzeyi, Yüksek İnterlökin-6 düzeyi

2.2.1. Nörobeheçet Hastalığında Patoloji ve Patogenezi

Parankimal NBH'nın, meningoensefalit tablosu ile giden akut fazında; histopatolojide polimorflar, eozinofiller, lenfositler ve makrofajları içeren yoğun inflamatuvar infiltrasyon ve nekrozis alanları saptanır (21). Küçük damarlarda yoğun inflamatuvar infiltrasyon gelişebilmekle birlikte fibrinoid nekroz görülmez. Bazı vakalarda küçük postkapiller venüllerde fibrinoid nekroz bildirilmişse de, NBH bir serebral vaskülit değildir (damar duvarları infiltre değildir ve endotelial hücre nekrozuna dair kanıt yoktur). NBH inflamatuvar bir perivaskülitir (21-24).

Parankimal NBH'da progresif fazda ise; beyin sapı, talamus, bazal ganglia ve beyaz cevher yapılarının tümünün değişik derecelerde ve beyin MRG'de karşılık bulacak şekilde etkilendiği görülmektedir. Progresif fazda, immünohistokimyasal boyamada lenfositlerin ve sitokinlerin belirginliği azalsa da inflamatuvar infiltrasyon devam etmektedir. İlerleyen dönemlerde, aksonal kayıp ve gliosis de tabloya eklenir (21-23). Eklenen bu histopatolojik bulgular, ileri evrelerde beyin MRG'de özellikle beyin sapında saptanan dikkat çekici atrofidan sorumlu tutulmaktadır (25).

Ayrıca, histopatolojik çalışmalar, Nörobeheçet hastalarında saptanan anevrizmaların, vasa nervorumların tıkalı endarteriti nedeniyle oluştuğunu göstermiştir (26).

2.2.2. Parankimal Nörobeheçet Hastalığı

Parankimal NBH'da hastaların yaklaşık %75'i meningoensefalit tablosunda başvururlar. Genellikle subakut başlangıçla karşımıza gelen hastaların çoğunda sistemik bulguların alevlenmesi ile ilişki bulunmuştur (14). Parankimal Nörobeheçet'te önemli semptomlardan biri olan başağrısı atak öncesinde ya da atak sırasında ortaya çıkabilir. Atak sırasındaki belirti ve bulguların ortaya çıkması ve sonlanması birkaç günden, birkaç haftaya kadar zaman alabilir. Bu süre Nörobeheçet atağına neden olan lezyonun genişliği ve tanıdan tedaviye kadar geçen süre ile ilişkilidir (16).

Parankimal NBH farklı sendromlarla seyredebilir. Beyin sapı tutulumunun belirti ve bulgularıyla hasta karşımıza gelebilir ve hastada kranial nöropatiler, oftalmoparezi, serebellar ve/veya piramidal sistem disfonksiyonu saptanabilir. Beyin sapı bulgu ve belirtilerine ek olarak, aynı hastada serebral hemisferik tutulum veya spinal kord tutulumu olabilir (16).

Ensefalopati, hemiparezi, hemisensorial kayıp, disfazi, ekstrapiramidal tutulum bulguları, kognitif disfonksiyon ve nöbetler gibi serebral hemisferik tutulumu düşündürülen bulgular gelişebilir (16). İlerleyici subkortikal bir demans tablosuna eşlik eden ataksi ile kendini gösteren, progresif seyirli bir grup hasta da literatürde bildirilmiştir (27). Ayrıca izole optik nöropati ve tekrarlayıcı periferik fasial parezi ile kendini gösteren birkaç olgu da NBH tanısı almıştır (28, 29).

Spinal kord tutulumu, genellikle servikal ve dorsal bölgeleri etkiler; ve ekstremitelerde piramidal tutulum bulguları, seviye gösteren duyu kusuru ve sfinkter kusuru ile kendini gösterir. Spinal kord tutulumu NBH'da kötü prognostik faktörlerden biridir ve sinir sistemindeki diğer tutulumlara kıyasla tedaviye yanıt daha düşüktür. İzole transvers miyelit olguları NBH'da oldukça nadirdir (30-32).

Asemptomatik NBH tanısı ise, nörolojik semptomların yokluğunda, nörolojik muayenede piramidal tutulum bulgularının saptanması ile konur (16).

Behçet hastalığında, nörolojik tutulumla ilgili büyük hasta serileri ile yapılan çalışmalar ve literatürdeki güncel derleme makaleleri, parankimal MSS tutulumunda üç çeşit seyir olduğuna işaret etmektedir. Nörolojik tutulum, (1) kendini sınırlayan tek bir atakla ortaya çıkabilir; (2) relapslarla giden sekonder progresif bir seyir gösterebilir; ya da (3) başlangıçtan itibaren ilerleyici bir seyir göstererek, kronik progresif NBH şeklinde kendini gösterebilir (16, 18).

2.2.3. Non-parankimal Nörobeçet Hastalığı

Non-parankimal NBH'da genellikle MSS'nin ana vasküler yapıları tutulur ve bazı otoriteler tarafından vasküler-NBH olarak da adlandırılmaktadır (16). Parankimal olmayan NBH serebral venöz tromboz (SVT), intrakranial basınç artışı sendromu, intrakranial ve/veya ekstrakranial anevrizma ve/veya diseksiyon şeklinde karşımıza çıkabilir (20).

İlk defa 1959 yılında, başağrısı ve bilateral papil ödem ile başvuran bir Behçet hastasında SVT bildirilmiştir (33). Nörolojik tutulum saptanan Behçet hastalarının yaklaşık %10-20 kadarında SVT gösterilmiştir; ve bu hastaların birçoğu Orta Doğu ve Fransa'nın bazı bölgelerinden bildirilmiştir (18, 34-36). Daha önce, başka herhangi bir organ sisteminde venöz tromboz öyküsü olan Behçet hastalarında, SVT prevalansı daha

yüksek bulunmuştur. Bu durum, BH'da sistemik büyük damar hastalıkları ile SVT'nin ilişkili olduğunu akla getirmektedir (39). SVT, genellikle artmış intrakranial basınç ile birlikte şiddetli baş ağrısı, mental değişiklikler ve oküler kranial sinir felçlerine neden olmakla birlikte; bazı hastalar yalnızca ılımlı baş ağrısı yakınmasıyla doktora başvurabilir (3). NBH'da SVT gelişen hastaların büyük çoğunluğunda, subakut ve kronik bir seyir görülmektedir. En sık karşılaşılan bulgular arasında, papil ödem ve altıncı kranial sinir felci yer alır (13). Nadiren, diğer nedenlerle gelişen SVT hastalarında olduğu gibi; şiddetli baş ağrısı, fokal nörolojik defisit, nöbetler ve koma ile kendini gösteren, akut ve şiddetli bir tablo ile karşımıza çıkabilir (38). Çoğunlukla superior sagittal sinüs tromboze olur (3). SVT, özellikle erkek Nörobeçet hastalarında, parankimal tutulumla kıyasen hastalığın daha erken dönemlerinde meydana gelme eğilimindedir (37). Özellikle pediatrik hasta grubunda nörolojik tutulum çoğunlukla SVT şeklinde ortaya çıkmaktadır (39).

Serebral venöz trombozun nörogörüntüleme bulguları olmadan intrakranial basınç artışının belirti ve bulgularını gösteren Nörobeçet hastalarında intrakranial basınç artışı sendromu varlığı düşünülür. İdiopatik intrakranial basınç artışı sendromlu hastalar ile NBH ilişkili intrakranial basınç artışı sendromu tablosu ortaya çıkan hastaların klinik ve tedavi yaklaşımları benzerdir (40).

On dört serebral anevrizmalı Behçet hastasının tartışıldığı bir derlemede; periferik yerleşim, multipl anevrizmalarla sık karşılaşılması, atipik morfoloji, ana arterlerde izlenen vaskülit bulguları, steroid tedavisi ile kaybolma, çoğunlukla erkeklerde saptanma gibi klinik özellikler ve elde edilen anjiyografi bulguları sebebiyle serebral anevrizmaların oluşumunda BH'nın rol aldığı sonucuna varılmıştır (41, 42). Literatürde BH'da, karotis ve vertebral arterlerde ekstrakranial arteriyel anevrizma veya diseksiyon saptanan birkaç olgu da mevcuttur (43-47).

Saf aseptik menenjit tablosu ise NBH klinik spektrumu içerisinde oldukça nadirdir (3).

2.2.4. Parankimal ve Non-Parankimal Tutulum Birlikteliği

Önceleri literatürde geniş retrospektif çalışmalarda nadiren aynı hastada parankimal ve non-parankimal tutulum birlikteliği bildirilmiş olması sebebiyle, parankimal ve non-parankimal tutulumun iki farklı patolojik süreci gösterdiğine inanılsa

da; son zamanlarda yapılan prospektif çalışmalarda bu birlikteliğin %18-%20 gibi yüksek oranlarda saptanması dikkat çekicidir (14, 48, 49).

2.2.5. Nörobehçet Hastalığında Periferik Sinir Sistemi Tutulumu

Behçet hastalığında periferik sinir sistemi tutulumu (PSS) ise oldukça nadirdir (13, 15, 16). Sınırlı sayıdaki Behçet hastasında saptanan PSS tutulumunun klinik ve elektrofizyolojik bulguları; sensorimotor aksonal nöropati, aksonal duyusal nöropati, alt ekstremitelerde baskın periferik nöropati, mononöritis multipleks, poliradikülönörit ve tekrarlayan miyozit epizodları olarak bildirilmiştir (50). Nadiren, nöropati ile uyumlu belirti ve bulguları olmayan Behçet hastalarında, elektronöromiyografik çalışmalarda subklinik nöropati ile uyumlu bulgularla karşılaşılabilirdiği de bildirilmiştir (50). Bununla birlikte, BH'da gelişebilecek bir nöropatinin tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olarak da gelişebileceği veya rastlantısal bulunabileceği de akılda tutulmalıdır (3).

2.2.6. Nörobehçet Hastalığı Tanısında İncelemeler

2.2.6.1. Kan testleri

Hangi sistemlerin ne şiddette etkilendiğini ve eklenmiş olabilecek enfektif komplikasyonları belirlemede tam kan sayımı ve biyokimya testleri kullanılır. Eritrosit sedimentasyon hızı hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. HLA B51, Türk ve Japon hastaların %60-70'inde pozitif saptanırken, bu oran Avrupalı hastalarda %10-20'dir. Ayrıca HLAB51 taşıyan hastalarda BH riskinin yaklaşık 6 kat arttığı ve bu kişilerde hastalığın daha şiddetli bir seyir gösterebileceği ön görülmektedir (51). HLA B27 saptanan Behçet hastalarında ise anterior üveitin daha sık görüldüğü ve daha hafif bir seyir izlendiği dikkati çekmiştir (16). Ayrıca SVT gelişen Behçet hastalarında özellikle tromboza eğilim yaratabilecek nedenlerin hızlıca araştırılması önerilir (52, 53).

2.2.6.2. Beyin Omurilik Sıvısı İncelemesi

Beyin omurilik sıvısı (BOS) proteini çoğu vakada hafifçe artmıştır, bazı vakalarda 1g/dL'nin üzerindeki değerlere çıkabilmektedir; ama oligoklonal bandlar genellikle saptanmaz. BOS hücre sayısı sıklıkla artmıştır ($0-400 \times 10^6$ hücre/L). Akut fazda BOS'da genellikle nötrofili hakimken, zamanla yerini lenfositoya bırakır (13-15).

Parankimal tutulumu olan hastaların yaklaşık %70-80'inde BOS incelemesinde anormal değerler saptanmaktadır. SVT'li olgularda açılış basıncı yüksekliği dışında BOS genellikle normaldir (48-49). Literatürde NBH ile BOS sitokinleri arasında

bağlantı olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Türkiye’de yapılan bir çalışmada, Nörobeçet hastalarında hem sitokin 2,8,10 düzeylerinde hem de interlökin 12 ve 17 seviyelerinde artış saptanmıştır (54). Başka çalışmalarda da hem ataklarla seyreden, hem de progresif seyir gösteren Behçet hastalarında BOS’da artmış interlökin 6 seviyeleri gösterilmiştir (55-56).

2.2.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Nörobeçet hastalığında reversibl inflamatuvar parankimal lezyonları göstermede, beyin MRG beyin bilgisayarlı tomografiye kıyasla daha spesifik ve sensitiftir (3). Parankimal tutulumda MRG’de; üst beyin sapından aynı taraftaki talamus ve bazal gangliaya uzanan, T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens, sıklıkla hafif ödemin de eşlik ettiği, kontrast tutan tek bir lezyonun izlenmesi oldukça tipiktir. Bilateral lezyonlara daha az sıklıkta rastlanır. Tedaviyle lezyonların boyutu sıklıkla küçülürken, kaybolması da beklenebilir (57). Şiddetli bir meningoensefalit tablosunda başvuran hastalarda temporal ve frontal subkortikal ak maddede ve/veya hipotalamik bölgelerde T2 hiperintens lezyonlar saptanabileceği gibi, görüntülemeler normal de bulunabilir (3). İnme benzeri klinikle başvuran hastalarda ise iskemik inmeyi dışlamak için difüzyon ağırlıklı incelemeler yardımcı olabilir. Şöyle ki, BH ile ilişkili parankimal lezyonlarda iskemik inmede beklenen difüzyon kısıtlanmasının aksine difüzyonda artış görülür (58, 59). Akut dönemde çoğu hastada tek lezyon izlenirken, kronik dönemde daha yaygın bir tutulum beklenir. Hatta bu yaygın tutulum, kronik dönemde multipl skleroz ile radyolojik ayrımı güçleştirebilir. Böyle bir durumda, beyin sapında atrofi saptanması, radyolojik açıdan multipl sklerozdan ziyade hastanın NBH olabileceği yönünde yol gösterici olabilir (60).

Spinal kord tutulumu olan Behçet hastalarında, genellikle demiyelinizan plağa benzeyen ve 2-3 segmente kadar genişleyebilen tek lezyon izlenir. Kontrast tutulumu beklenir ve ödem etkisi sıktır. İzole spinal kord tutulumunda beyin MRG normaldir (61).

Serebral venöz tromboz, MR venografi veya beyin BT venografi ile saptanabilir (62). İntrakranial hipertansiyon kliniği ile başvuran Nörobeçet hastalarında görüntüleme yöntemleri normaldir (16).

2.2.6.4. Diğer Tanı Metodları

Periferik sinir sistemi ve kas tutulumu şüphesinde; sinir iletim incelemeleri, elektromiyografi (EMG) ve uyandırılmış potansiyeller ile hasta değerlendirilebilir. Parankimal tutulumda, EEG incelemeleri, genellikle nonspesifik anormallikler gösterir. Bununla birlikte, meningoensefalit tablosunda başvuran bir Nörobeçet hastasında, akut viral ensefalitle ayırıcı tanıda EEG faydalı olabilir (16). Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi incelemesinde temporal bölgelerde metabolik fonksiyonlarda asimetri görülebileceği bildirilmiştir (63).

2.3. Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sistemi endokrin sistem ile birlikte, vücut sistemlerinin kontrolünde görev alır. Kalp kası, düz kaslar ve ekzokrin bezler gibi birçok organ ve dokunun fonksiyonlarını kontrol eder (64).

Somatik sinir sistemi gibi; afferent, efferent ve konnektör nöronlara sahiptir. Afferent impulslar iç organların kemoreseptör, baroreseptör ve osmoreseptörlerinde oluşur. Afferent yol ile MSS'ne taşınır, afferent ve efferent yol üzerinde çeşitli seviyelerde yer alan konnektör nöronlarda entegre olur ve efferent yol ile efektör iç organlara ulaşır. OSS'nin efferent yolu preganglionik ve postganglionik nöronlardan oluşur. Preganglionik nöronların hücre gövdeleri spinal kordun lateral gri kolonunda ve 3.-7.-9.-10. kranial sinirlerin motor nükleuslarında yerleşiktir. Bu hücre gövdelerinden çıkan aksonlar, postganglionik nöronların hücre gövdeleri olan ganglionlarda sinaps yapar (64).

Hipotalamus, beyin sapı ve spinal kordda yer alan alt otonom merkezleri kontrol eden üst santral merkez konumundadır. Hipotalamusun ön bölümünün uyarılması parasempatik cevaplara etki ederken, arka kısmının uyarılması sempatik cevaplara etki eder. Retiküler formasyonun inen yollarının da, OSS'nin santral kontrolünde rol aldığı düşünülmektedir. Ayrıca serebral korteksin farklı bölümlerinin ve limbik sistemin uyarılması, hipotalamus aracılığı ile OSS üzerine etki edebilir (64).

Otonom sinir sistemi, anatomik yapılarına, görev alan nörotransmitterlere ve yol açtıkları fizyolojik etkilere dayandırılarak; sempatik sinir sistemi ve parasempatik sinir sistemi olmak üzere iki ana kısma ayrılır (64).

2.3.1. Sempatik Sinir Sistemi

Sempatik sinir sisteminin fonksiyonu vücudu acil durumlara hazırlamaktır. Kalp atımı hızlanır, deri ve bağırsaklardaki damarlar daralır, iskelet kası arteriollerini genişler ve kan basıncı yükselir. Ayrıca, pupiller dilate olur, mesane duvarı, bağırsak ve bronşlardaki düz kaslar inhibe olur, sfinkterler kapanır, saçlar dikleşir ve terleme gerçekleşir (64).

2.3.1.1. Sempatik Efferent Sinir Lifleri

Spinal kordun lateral gri kolonunda, 1. torasik segmentinden 2. lomber segmente (bazen 3. lomber segmente) kadar sempatik konnektör nöronların hücre gövdeleri yer alır. Bu hücrelerin miyelinli aksonları ön kökten spinal kordu terk eder ve beyaz rami komunikanlar aracılığı ile sempatik trunkustaki paravertebral ganglionlara ulaşırlar. Preganglionik liflerin sempatik trunkustaki ganglionlara ulaştıktan sonraki dağılımı üç yolla olur:

1) Ganglionda uyarıcı bir nöronla sinaps yaparlar. Bu iki nöron arasındaki nörotransmitter asetilkolindir. Postganglionik miyelinsiz aksonlar, gri rami komunikanlar aracılığıyla ganglionu terk eder ve torasik spinal sinirler içerisinde seyreder. Buradan düz kasların damar duvarlarını, ter bezlerini ve saçlı deriyi dikleştiren kasları innerve eden spinal sinirlere dağılırlar.

2) Üst torasik sempatik trunkusta yukarı doğru yol alıp servikal bölgedeki ganglionlar ile sinaps yapar ve gri rami komunikanlar aracılığı ile servikal spinal sinirlere katılırlar. Alt torasik veya üst lomber sempatik trunkusta aşağı doğru yol alıp, lomber ve sakral bölgedeki ganglionlar ile sinaps yapar ve gri rami komunikanlar aracılığı ile lomber, sakral ve koksigeal spinal sinirlere katılırlar.

3) Sempatik trunkusu sinaps yapmadan geçebilirler. Bu miyelinli lifler sempatik trunkusu büyük splanknik, küçük splanknik ve en küçük splanknik sinir olarak terk ederler. Büyük splanknik siniri 5.-9. torasik gangliondan çıkan dallar oluşturur ve bu sinir çölyak plexus, renal plexus ve suprarenal medulla ganglionlarındaki eksitatuvar hücrelerle sinaps yapar. Küçük splanknik siniri, 10.-11. torasik gangliondan çıkan dallar oluşturur ve bu sinir çölyak plexusun alt kısmında yer alan ganglionlardaki eksitatuvar hücrelerle sinaps yapar. En küçük splanknik siniri (var olmayabilir) 12. torasik gangliondan çıkan dallar oluşturur ve bu sinir renal plexus ganglionlarındaki eksitatuvar

hücrelerle sinaps yapar. Periferik pleksuslardaki eksitatuvar hücrelerden çıkan postganglionik lifler, düz kaslara ve iç organların salgı bezlerine dağılır. Büyük splanknik sinir içinde seyreden birkaç preganglionik lif, epinefrin ve norepinefrin salgılanmasından sorumlu suprarenal medulla hücrelerinde doğrudan sonlanır (64).

Sempatik sinir sisteminde preganglionik lifler postganglionik liflerin yaklaşık 10'da biridir (64).

2.3.1.2. Sempatik Afferent Sinir Lifleri

Afferent miyelinli sinir lifleri, iç organlardaki sempatik ganglionlar boyunca sinaps yapmadan ilerler. Spinal sinirlere beyaz rami kommunikanlar aracılığı ile geçer, ilişkili olduğu spinal sinirin arka kök ganglionunun hücre gövdesine ulaşırlar. Spinal korda girdikten sonra, lokal refleks arkının afferent komponentini oluşturabilir ya da hipotalamus gibi üst merkezlere çıkabilirler (64).

2.3.1.3. Sempatik Trunkus

Sempatik trunkus, vertebral kolonun iki yanında ve tüm uzunluğu boyunca uzanan ganglionlardan oluşan sinir gövdesidir. Boyunda servikal vertebraların transvers proseslerinin önünde yer alan 3 ganglion; gövdede kaburga başlarının önünde veya vertebra gövdelerinin yanında yer alan 11 veya 12 ganglion; abdomende lomber vertebra gövdelerinin anterolateralinde yer alan 4 veya 5 ganglion; pelvisde ise sakrumun önünde uzanan 4 veya 5 ganglion bulunur. En aşağıda iki trunkus tek bir ganglion olan ganglion imparı oluşturarak sonlanır (64).

2.3.2. Parasempatik Sinir Sistemi

Parasempatik aktivite enerjiyi koruma ve yerine koyma üzerine kuruludur. Kalp atım hızı yavaşlar, pupiller daralır, bağırsak hareketleri ve glandüler aktivite artar, sfinkterler açılır ve mesane duvarı kasılır (64).

2.3.2.1. Parasempatik Efferent Sinir Lifleri

Parasempatik sinir sisteminin konnektör sinir hücreleri beyin sapında ve spinal kordun sakral segmentinde bulunur. Beyin sapında yer alan sinir hücreleri aşağıdaki kranial sinirlerin nükleuslarında yerleşiktir:

- Okülomotor sinir (3), (Edinger-Westphal çekirdeği),
- Fasial sinir (7), (superior salivator çekirdek ve lakrimator çekirdeği),

- Glossofaringeal sinir (9), (inferior salivator çekirdeği),
- Vagus siniri (10), (vagusun dorsal çekirdeği)

Bu sinir hücrelerinin aksonları miyelinlidir ve ilişkili olduğu kranial sinirler içerisinde beyin sapını terk ederler (64).

Sakral konnektör sinir hücreleri, spinal kordun 2.-3.-4. sakral segmentlerinin gri maddesinde bulunur. Miyelinli aksonlar spinal kordu ön kökten terk ederler, daha sonra sakral sinirlerden de ayrılarak pelvik splanknik sinirleri oluştururlar (64).

Preganglionik parasempatik efferent lifler miyelinlidir ve innerve ettikleri iç organlara yakın yerleşmiş olan periferik ganglionlarda sinaps yaparlar. Kranial parasempatik ganglionlar silier ganglion, pterigopalatin ganglion, submandibular ganglion ve otik gangliondur. Kardiak pleksus, pulmoner pleksus, miyenterik ve mukozal pleksuslarda da parasempatik ganglionlar yer alır. Pelvik splanknik sinirler hipogastrik pleksustaki ganglion ile sinaps yapar. Postganglionik lifler miyelinli değildir ve sempatik postganglionik liflere kıyasen kısadır. Parasempatik sinir sisteminde preganglionik lifler postganglionik liflerin yaklaşık 3'de biridir (64).

2.3.2.2. Parasempatik Afferent Sinir Lifleri

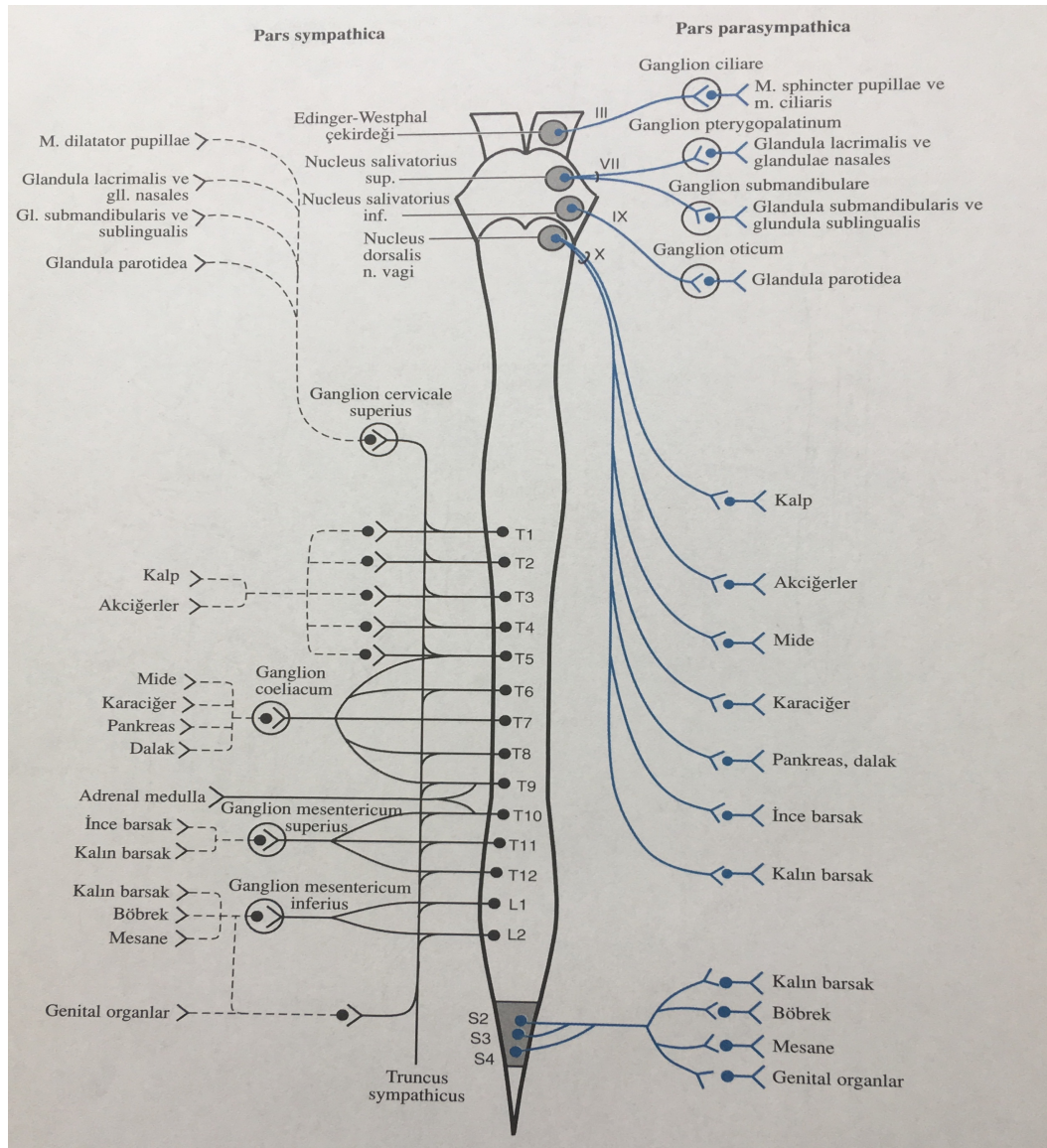
Afferent miyelinli lifler, iç organlardan kranial sinirlerin duyusal ganglionlarına veya sakrospinal sinirlerin arka kök ganglionlarına ulaşır. Spinal korda girdikten sonra, lokal refleks arkının afferent komponentini oluşturabilir ya da hipotalamus gibi üst merkezlere çıkabilirler.

Otonom sinir sisteminin afferent komponenti somatik sinirlerin afferent komponenti ile benzerdir. Spinal kord veya beyin sapına giriş yapan afferent lifler somatik afferent liflerin yanısıra yol alırlar veya onlara karışırlar (64).

2.3.3. Büyük Otonomik Pleksuslar

Sempatik ve parasempatik efferent sinir lifleri ve ilişkili oldukları ganglionların oluşturduğu toplanmalar, iç organlardaki afferent sinir lifleri ile birlikte; toraks, abdomen ve pelvisde yer alan otonomik sinir pleksuslarını oluştururlar. Toraksda kardiak, pulmoner ve özofageal pleksuslar; abdomende çölyak, superior mezenterik, inferior mezenterik ile aortik pleksuslar; pelvisde ise superior ve inferior hipogastrik pleksuslar yer alır (64).

Otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik bölümlerine genel bir bakış Şekil 2-1’de gösterilmiştir (65).



Şekil 2-1: Otonom sinir sistemi ile sempatik ve parasempatik bölümlerine genel bakış

2.3.4. Otonomik Ganglion

Otonomik ganglion preganglionik sinir liflerinin postganglionik sinirlerle sinaps yaptığı multipolar nöron topluluğudur. Sinapslar, karakteristik membran katlanması ve asetilkolin içeren küçük veziküller içerir. Preganglionik lifler miyelinli, küçük ve yavaş ileten B lifleridir. Postganglionik lifler ise miyelinli olmayan, daha küçük ve daha yavaş ileten C lifleridir. Sempatik ganglionlar ya sempatik trunkusu oluşturur ya da prevertebral yerleşimlidir. Parasempatik ganglionlar iç organlar içersinde yada onlara yakın yerleşiktir (64).

2.3.5. Preganglionik Transmitterler

Hem sempatik, hem de parasempatik ganglionlarda, postganglionik sinirleri uyaran sinaptik transmitter asetilkolindir. Postganglionik sinirlerin hücre membranında yer alan asetilkolin reseptörlerinin, nikotinik ve muskarinik olmak üzere iki tipi mevcuttur. Hem sempatik, hem de parasempatik preganglionik sinirlerden salınan asetilkolin, postganglionik sinirlerde ağırlıklı olarak nikotinik reseptörlere bağlanır (64).

Ganglion stimüle edici ajanlar, sempatik ve parasempatik ganglionların postsinaptik membranlarda yer alan nikotinik reseptörleri aktive eder (ör: nikotin, lobelin, dimetilfenilpiperazin) (64).

Ganglion bloke edici ajanlar, depolarizan ve non-depolarizan olmak üzere iki gruba ayrılır. Yüksek konsantrasyonlarda nikotin depolarizan tipte blokaj yapar. Heksametonyum ve tetraetilamonyum ise asetilkolin ile yarışarak, nikotinik reseptörler üzerinden non-depolarizan tipte blokaj yapar (64).

2.3.6. Postganglionik Transmitterler

Parasempatik postganglionik sinir sonlanımlarında salınan esas nörotransmitter asetilkolin, postsinaptik membranda yer alan muskarinik reseptörlere geri dönüşümlü şekilde bağlanır. Sempatik postganglionik sinir sonlanımlarının çoğunda norepinefrin salınmakla birlikte; ter bezleri ve iskelet kası damar duvarlarında bulunan muskarinik reseptörlere reversibl bağlanmak üzere asetilkolin salınır. Norepinefrin kullanan sempatik sinir sonlanımlarına adrenerjik sonlanım denir. Efektör organlardaki adrenerjik sonlanımlarda alfa ve beta adrenerjik reseptörler olmak üzere iki tip reseptör bulunur (64).

Hem alfa hem de beta reseptörlerin iki alt grubu tanımlanmıştır (alfa 1, alfa 2, beta 1, beta 2). Genel kural olarak, alfa reseptörler daha çok sempatik sistemin eksitator fonksiyonları, beta reseptörleri ise daha çok inhibitör fonksiyonları ile ilişkilidir. Norepinefrin beta reseptörlerine kıyasen alfa reseptörleri üzerinde daha büyük etkiye sahiptir. Fenilefrin saf alfa reseptör stimülatörüdür. Beta 2 reseptörleri esasen akciğerde bulunur ve stimülasyonu bronkodilatasyon ile sonuçlanır. Beta 1 reseptörleri ise miyokardiumdadır ve stimülasyonu kalp kası uyarılması ile ilişkilidir (64)

Ayrıca postganglionik sonlanımlarda, kendi spesifik reseptörleri üzerinden primer transmitterin etkisini modüle eden, adenozin trifosfat, nöropeptid Y ve substans P gibi maddeler salınır (64).

Otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik bölümlerinin anatomik, fizyolojik ve farmakolojik karakteristik özellikleri Tablo 2-5’de, organlar üzerindeki etkileri ise Tablo 2-6’da özetlenmiştir (64).

Tablo 2-5: Sempatik ve Parasempatik Sinir Sisteminin anatomik, fizyolojik ve farmakolojik karakteristik özellikleri

	Sempatik Sistem	Parasempatik Sistem
Fonksiyon	Vücudu acil durumlara hazırlar	Enerjinin korunması ve doğru yerde kullanılması
MSS’den çıkış	Torakal 1-Lomber 2 (3)	Kranyal sinirler 3-7-9-10, sakral 2-4
Preganglionik lifler	Miyelinli	Miyelinli
Ganglion	Paravertebral (sempatik trunkus), prevertebral (ör: çölyak, superior ve inferior mezenterik)	Organlara yakın küçük ganglionlar (ör: otik, silier), pleksuslardaki ganglion hücreleri (ör: kardiak, pulmoner)
Gangliondaki nörotransmitter	Asetilkolin	Asetilkolin
Ganglion bloke eden ajan	Hekzametonyum ve tetraetilamonyum (asetilkolin ile yarışır)	Hekzametonyum ve tetraetilamonyum (asetilkolin ile yarışır)
Postganglionik lifler	Uzun, miyelinli değil	Kısa, miyelinli değil
Postganglionik sonlanımlardaki nörotransmitter	Çoğunlukla norepinefrin, azınlıkla asetilkolin (ör: ter bezleri)	Asetilkolin
Efektör hücrelerdeki reseptörleri bloke eden ajanlar	Alfa adrenerjik res: fenoksibenzamin vb; beta adrenerjik res: propranolol vb	Atropin, skopolamin vb
Postganglionik sonlanımlarda nörotransmitter sentezi ve depolanmasını inhibe eden ajanlar	Rezerpin	
Otonom aktiviteyi taklit eden ilaçlar	Sempatomimetik Alfa res: fenilefrin vb, beta res: isoproterenol vb	Parasempatomimetik: Pilokarpin, Metakolin vb
Üst kontrol merkezi	Hipotalamus	Hipotalamus

Tablo 2-6: Otonom sinir sisteminin organlar üzerindeki etkileri

ORGAN		SEMPATİK FONKSİYON	PARASEMPATİK FONKSİYON
Göz	Pupil	Genişler	Daralır
	Silier kas	Gevşer	Kasılır
Bezler	Lakrimal, parotis, nazal, submandibüler, sublingual	Azalmış sekresyon	Artmış sekresyon
	Ter	Sekresyon artar	
Kalp	Kalp kası	Kontraksiyon kuvveti artar	Kontraksiyon kuvveti azalır
	Koroner arterler (esasen lokal metabolik faktörler etkili)	Dilatasyon (beta reseptörler), konstriksiyon (alfa reseptörler)	
Akciğerler	Bronş kasları	gevşer	kasılır
	Bronşial sekresyon	artar	
	Bronşial arterler	daralır	genişler
Gastrointestinal sistem	kaslar	Peristalsis azalır	Peristalsis artar
	sfinkterler	kasılır	gevşer
	bezler	Sekresyon azalır	Sekresyon artar
Karaciğer		Glikojen glukoza çevrilir	
Safra kesesi		Gevşer	Kasılır
Böbrek		Çıkış azalır (renal arterlerde vazokonstriksiyon)	
Mesane	Detrüsör kaslar	gevşer	kasılır
	Sfinkter	kasılır	gevşer
Eretil dokular			Gevşer, ereksiyon gerçekleşir
Ejakülasyon		Vas deferens, seminal vezikül ve prostattaki düz kaslar kasılır	
Sistemik arterler	Deri	daralır	
	Abdominal	daralır	
	Kaslar	Alfa res: daralır Beta res: gevşer Kolinergik: gevşer	
	Eretil pili kasları	kasılır	
Suprarenal	Korteks	uyarılır	
	Medulla	Epinefrin ve norepinefrin salınır	

2.3.7. Otonom Sinir Sistemini Etkileyen Ajanlar

Otonom sinir sistemini etkileyen ajanlar, spesifik reseptörleri üzerinden sempatik veya parasempatik sinir sistemi fonksiyonlarına etki ederler. Etkilerini asetilkolin reseptörleri üzerinden gösteren ajanlar kolinerjik, adrenalın ve noradrenalin reseptörleri üzerinden gösteren ajanlar ise adrenerjik olarak adlandırılır; ve farklı etki mekanizmalarıyla agonist veya antagonist olarak işlev görürler (66). Bu ajanların isimleri ve etki mekanizmaları genel hatlarıyla Tablo 2-7, 2-8, 2-9 ve 2-10'da özetlenmiştir (66).

Tablo 2-7: Kolinerjik agonistler

DOĞRUDAN ETKİLİ	DOLAYLI ETKİLİ GERİ DÖNÜŞÜMLÜ ANTİKOLİNESTERAZLAR	DOLAYLI ETKİLİ GERİ DÖNÜŞÜMSÜZ ANTİKOLİNESTERAZLAR	ASETİLKOLİN ESTERAZ REAKTİVATÖRLERİ
Asetilkolin Betanekol Karbakol Sevimelin Pilokarpin	Ambenomiyum Donepezil Edrofonyum Galantamin Neostigmin Fizostigmin Piridostigmin Rivastigmin Takrin	Ekotiyofat İzoflurofat	Pralidoksım

Tablo 2-8: Kolinerjik antagonistler

ANTİMUSKARİNİK İLAÇLAR	GANGLİON BLOKERLERİ	NÖROMÜSKÜLER BLOKERLER
Atropin İpratropiyum Skopolamin	Mekamilamin Nikotin Trimetafan	Atrküryum Sisatraküryum Doksaküryum Metokürin Mivaküryum Panküronyum Roküronyum Süksinilkolin Tübokürrarin Veküronyum

Tablo 2-9: Adrenerjik agonistler

DOĞRUDAN ETKİLİ		DOLAYLI YOLDAN ETKİLİ	KARMA
KATEKOLAMİNLER	KATEKOLAMİN OLMAYANLAR	Amfetamin Tiramin	Efedrin
Dobutamin Dopamin Adrenalin Noradrenalin İzoproterenol	Albuterol Klonidin Formoterol Metaproterenol Metoksamin Fenilefrin Piruterol Salmeterol Tamsulosin Terbutalin		

Tablo 2-10: Adrenerjik antagonistler

ALFA ADRENOSEPTÖR BLOKAJİ	BETA ADRENOSEPTÖR BLOKAJİ			ALFA VE BETA ADRENOSEPTÖR BLOKAJİ	ADRENERJİK NÖRON BLOKERİ
Fenoksibenzamin Fentolamin Prazosin Terazosin Doksazosin Tamsulosin	NONSELEKTİF	BETA 1 SELEKTİF	PARSİYEL AGONİST ETKİ	Labetalol Karvedilol	Rezerpin Guanetidin Kokain
	Propranolol Timolol Nadolol	Asebutolol Atenolol Metoprolol Esmolol	Pindolol Asebutolol		

2.4. Periferik Sinir Sistemi Anatomi ve Fizyolojisine Genel Bakış

Sinir hücresi zarının elektriksel yüklü moleküllere (anyonlar ve katyonlar) karşı yarı geçirgen olma özelliği sayesinde, hücre içi ile hücre dışı sıvısı arasında membran potansiyel farkı oluşur. Akson membranı büyük hacimli negatif yüklü anyonlara karşı hemen daima geçirmez iken, sodyuma karşı istirahat durumunda kısmen geçirgendir. Sodyum konsantrasyonu hücre dışında daha fazla iken, potasyum ve büyük anyonların konsantrasyonu ise membran içinde daha fazladır. Bu yarı geçirgen membran, membranın iki tarafı arasında konsantrasyon gradientlerine yol açarken, aktif Na^+/K^+ pompasını da kullanır. Böylece akson membranı, özelleşmiş yarı geçirgen hücre zarının sodyum potasyum pompasıyla birlikte çalışması sayesinde, her zaman elektriksel olarak aktiftir. Elde edilen hem elektriksel hem de kimyasal gradientler sayesinde; istirahat membranı potansiyeli sinir hücresi gövdesinde hücre içersindeki sıvıda hücre dışına

göre 70 mV negatif, akson distalinde ise hücre içersindeki sıvıda hücre dışına göre yaklaşık 90 mV negatiftir (67).

Akson membranında, elektriksel gradient oluşumunda görev alan çok sayıda voltaj-kapılı sodyum kanalı bulunmaktadır. Aksonun içi depolarizasyon sonucu daha pozitif olduğunda, sodyum kanalında bulunan voltaj sensörleri kapıları açar; hem konsantrasyon hem de elektriksel gradientin etkisiyle, sodyum iyonunun akson içine hızlı akışı başlar. İstirahat membran potansiyeli, 10 ila 30 mV'un (eşik değer) üstüne her çıkışında depolarizasyon meydana gelir. Böylece, aksiyon potansiyeli ve pozitif feed-back döngüsü oluşur; hem daha fazla depolarizasyon meydana gelir hem de daha fazla sodyum kanalı açılır. Aksiyon potansiyelleri, daima, ya hep ya hiç yasasıyla gerçekleşirler. Bununla birlikte sodyum kanalları inaktivasyon kapısı olarak bilinen ikinci bir kapıya daha sahiptirler; çünkü sodyum kanallarının açık kalma zamanı sınırlıdır. Sodyum kanallarının inaktif olduğu zaman zarfında akson membranı uyarılabilir değildir (refrakter periyod). Bu duruma ek olarak, istirahat membran potansiyelinin yeniden oluşturulabilmesi için; akson depolarizasyonu potasyum kanallarının da açılmasını ve bu sayede membran voltajının daha da negatif düzeylere ulaşmasını sağlar (67).

Aksiyon potansiyelinin iletim hızı aksonun çapına bağlı olarak değişmektedir. Aksonun çapı kalınlaştıkça, direnci azalır ve aksiyon potansiyelinin iletim hızı artar. Miyelinsiz aksonlarda iletim hızı oldukça düşüktür (0,2-1,5 m/s). Hızlı ileten liflerin tümünde Schwann hücrelerinin oluşturduğu miyelin yalıtımı mevcuttur. Miyelinle çevrelenmiş her akson bölümü internod (uzunluğu yaklaşık 1 mm olan) olarak adlandırılmaktadır. Birbirini takip eden internodlar arasında kalan küçük alanlardaki akson miyelin bulundurmamaktadır ve bu bölümler Ranvier nodları (uzunluğu yaklaşık 1-2 mikrometre olan) olarak adlandırılmaktadır. Miyelinli liflerde, akson membranında oluşan aksiyon potansiyeli internodların üzerinden sıçrar, sadece Ranvier nodlarının depolarizasyonu gerekir, çünkü internodlar depolarize olmaz. Miyelinin görevi internodu izole etmek ve kapasitansı düşürmektir. Düşük kapasitans sayesinde, aksiyon potansiyeli sıçrayarak ilerlerken daha az akım kaybı sağlanır. Bu yüzden, miyelinli aksonlarda, sodyum kanallarının yoğunluğu depolarizasyonun gerçekleştiği nodal bölgelerde en yüksektir. Miyelinsiz liflerde ise depolarizasyon, tüm sinir uzunluğunca sürekli iletimle olur, bu yüzden de aksiyon potansiyeli iletimi çok daha fazla zaman alır

ve yavaştır (67).

Periferik sinir lifleri motor, duysal ve otonomik sinir liflerinden oluşmaktadır; ileti özellikleri ve çapları temelinde başlıca üç gruba ayrılırlar: A, B ve C lifleri. A lifleri çapı en büyük ve en hızlı ileten miyelinli liflerdir. Kas içciklerinden uyarı alan afferent lifler, deriden gelen miyelinli hızlı ileten duysal afferent lifler ve omurilik ön boynuzunda bulunan motor hücrelerden kaslara giden efferent lifler bu gruptadırlar. Preganglionik otonomik efferent sinir lifleri, daha ince çaplı ve miyelinli olan B lifleridir. C liflerini ise küçük çaplı miyelinsiz lifler oluşturur. Postganglionik otonomik efferent sinir lifleri ile ağrı, ısı duyumunda görev alan somatik afferent sinir liflerinin çoğunluğu C lifleridir (68).

2.4.1. Sinir İletim Çalışmaları

Elektrofizyolojik çalışmalar, nöromusküler hastalıkların incelenmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışmalar arasında sinir iletim çalışmaları, geç yanıtlar, iğne EMG'si, GKR, ardışık sinir uyarımı, otonom sinir sistemini değerlendiren incelemeler ile diğer özelleşmiş incelemeler yer alır.

Elektrofizyolojik çalışmalar, nöromusküler hastalığın tanısı ve lezyonun lokalizasyonu (Tablo 2-11) konusunda yardımcı olabileceği gibi, hastalığın doğası ve seyri konusunda da fikir verebilmektedir (67).

Tablo 2-11: Elektrofizyolojik çalışmalar ile belirlenebilen olası lokalizasyonlar

LOKALİZASYON		
NÖROPATİ	MİYOPATİ	NÖROMÜSKÜLER BİLEŞKE
- Nöronopati - Radikülopati - Pleksopati - Mononöropati - Mononöropati multipleks - Polinöropati	- Proksimal - Distal - Jeneralize - Kranio-bulber	- Presinaptik - Postsinaptik

Periferik sinirler etkilendiğinde ise; sinir iletim çalışmaları sayesinde, tutulmanın tek bir sinire (mononöropati), birden çok olmak üzere tek tek farklı sinirlere (mononöritis multipleks) veya aynı etyoloji ve fizyopatolojik süreçle hasarlanmış çok sayıda sinire (polinöropati) ait olduğunu belirleyerek daha ileri sınıflandırması mümkün

olabilmektedir. Ayrıca bu çalışmalar, etkilenen sinir lifi tipleri, altta yatan patofizyolojiler ve hastalığın zamansal seyri hakkında da ek bilgiler elde etmemize yardımcı olur (Tablo 2-12) (67).

Tablo 2-12: Nöropatilerde temel elektrofizyolojik yaklaşım

NÖROPATİ		
ETKİLENEN LİF TİPLERİ	PATOLOJİ	ZAMANSAL PROFİL
- Duyusal - Motor - Karma	- Aksonal - Demiyelinizan	- Akut - Subakut - Kronik

2.4.1.1. Sinir İletim Çalışmalarında Kayıtlama

Sinir iletim çalışmalarında genellikle deri üzerinden yüzeysel elektrotlar kullanılarak kayıtlama yapılır. Hacim iletimi, hücre içersinde oluşturulan elektriksel potansiyelin hücre dışı sıvı ve doku yoluyla iletilmesi sonucu oluşur. Hacim iletimi sonucu oluşan potansiyeller yakın alan ile uzak alan potansiyelleri olarak sınıflandırılabilirler. Yakın alan potansiyelleri yalnızca kaynağın yakınından ölçülebilir, bu yüzden de elde edilen potansiyelin özellikleri elektriksel kaynak ile kayıt elektrodu arasındaki uzaklığa bağlı olarak değişir. Hacimle iletilen yakın alan potansiyellerinin kayıtlanmasına, klinik pratikte uygulanan motor ve duysal iletim incelemeleri ile iğne EMG çalışmaları örnek gösterilebilir.

Yakın alan potansiyelleri 1) ilerleyen akım kayıt elektroduna yaklaşırken, 2) altından geçerken ve 3) uzaklaşırken olmak üzere genellikle üç fazlı bir dalga formu ile karşımıza çıkar. Oluşan bu potansiyelin elektriksel karşılığı ise sırasıyla 1) başlangıçtaki pozitif faz, 2) izleyen negatif faz ve 3) en son oluşan pozitif fazdır. Bu üç fazlı dalga şeklini gösteren potansiyellere, duysal ve karma sinir iletim incelemelerinin çoğu, ayrıca iğne EMG’de değerlendirdiğimiz fibrilasyon potansiyelleri ile motor ünite aksiyon potansiyelleri (MÜAP) örnek gösterilebilir.

Eğer hacimle iletilen yakın alan potansiyeli, kayıt elektrodunun altında oluşursa, negatif defleksiyonla başlaması beklenir. Bu duruma, rutinde yapılan motor sinir iletim çalışmaları örnek gösterilebilir. Bu çalışmalarda, aktif elektrot motor son plak üzerine yerleştirildiğinde, bileşik kas aksiyon potansiyelinin (BKAP) beklenen morfolojisi, başlangıcı negatif defleksiyonlu bifazik bir potansiyel şeklinde olacaktır (67).

2.4.1.2. Motor İletim Çalışmaları

Kayıt elektrotları, ölçüm yapılan sinire ait kasın üzerine; aktif kayıt elektrodu kas göbeğine, referans elektrot ise distale doğru kas tendonunun üzerine gelecek şekilde yerleştirilir. Sonraki adımda uyarıcı elektrotlar, kayıt alınan kasa giden sinir üzerine, katod bölgesinin kayıt elektroduna daha yakın olması hedeflenerek yerleştirilir. Elektriksel uyarım süresi sıklıkla 0,1-0,2 msn, duyarlılık da genellikle 2-5mV/divizyon aralığında iken ölçüm yapılır. Çoğunlukla supramaksimal uyarım oluşturabilmek için 20-50mA aralığında akım şiddeti yeterli olmaktadır. BKAP, kayıt elektrodu altında yer alan kas liflerinin, bireysel aksiyon potansiyellerinin toplamının karşılığıdır. Uygulanan akım şiddeti, BKAP amplitüt ve alanının daha fazla yükselmediği şiddete kadar artırılmalıdır. Bu sayede, kayıt elektrodu altında yer alan bütün sinir liflerinin uyarıldığı ve supramaksimal uyarıma ulaşıldığı kanaatine varılır. Genel pratikte, supramaksimal uyarım için hedeflenen akım şiddeti, maksimum amplitüdü elde ettiğimiz uyarı şiddetinin %20 fazlası olacak şekilde kabul görmektedir.

Kayıt elektrotları, aktif elektrot motor son plak üzerine gelecek şekilde doğru yerleştirilmişse, negatif defleksiyonla başlayan bifazik bir BKAP elde ederiz. Her bir uyarım bölgesi için başlangıç latansı, BKAP süresi, amplitüt ve alanı ölçülür. Motor ileti hızı ölçümünde, biri distal diğeri proksimal olmak üzere iki ayrı bölgeden uyarım yapılmalıdır. Motor ileti hızı; proksimal ve distal uyarım bölgeleri arasındaki mesafenin, proksimal ve distal başlangıç latansları arasındaki farka bölünmesiyle elde edilir ve metre/saniye cinsinden bir değerdir (67).

2.4.1.3. Duyusal İletim Çalışmaları

Duyusal sinir iletim incelemelerinde, çalışılacak duyusal sinire göre uyarıcı ya da kayıt elektrotları yüzük elektrot şeklinde seçilebilir. Bir çift yüzeyel kayıt elektrodu, aktif elektrot uyarıcı elektrotlara daha yakın olmak kaydıyla ve elektrotlar arasındaki mesafenin 2,5-4 cm aralığında olması hedeflenerek, çalışılacak sinirin üzerindeki cilde yerleştirilir. Teknik faktörler ile elektriksel gürültü motor sinir iletim çalışmalarına kıyasen daha fazla önem arz eder, çünkü duyusal yanıtlar bu artefaktlar ile maskelenebilir. Elektriksel uyarım süresi sıklıkla 0,1-0,2 msn'dir ve normal duyusal liflerin birçoğu için 5-30 mA aralığında uygulanan akım şiddeti supramaksimal uyarıma ulaşmak için yeterli olabilmektedir. Her ne kadar BKAP, motor sinir, nöromüsküler bileşke ve o sinire ait kas lifleri boyunca gerçekleşen motor iletimi yansıtsa da duyusal

sinir iletim incelemelerinde yalnızca sinir lifleri değerlendirilir. Duyusal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) olarak adlandırılan birleşik potansiyel, o sinire ait her bir sinir lifinin aksiyon potansiyellerinin toplamını yansıtır. DSAP'lar, çoğunlukla bifazik veya trifazik potansiyellerdir. Her bir uyarım bölgesi için; başlangıç ile tepe latansı, DSAP süresi ve DSAP amplitüdü ölçülür. Duyusal ileti hızı ise, uyarıcı elektrot ile aktif elektrot arasındaki mesafenin başlangıç latansına bölünmesi sonucunda elde edilir ve metre/saniye cinsinden bir değerdir (67).

2.4.1.4. F Yanıtları

F yanıtı, periferik sinirlerin distalinde oluşturulan elektriksel motor uyarının, sinir trasesi boyunca omurilik ön boynuz hücrelerine antidromik yolla taşınması, ön boynuz hücre grubunun küçük bir kısmında geri ateşleme sonucu, distale yönlendirilmesi, en sonunda ise uyarı verilen yeri de geçerek o sinirden innerve olan kasa ortodromik yolla taşınmasıyla oluşur. Bu döngünün hem afferent hem de efferent lifleri saf motordur. Hem çıkan hem de inen motor yolda seyrederken herhangi bir sinaps yapmaması sebebiyle, bu yanıtın gerçek bir refleks olmadığı düşünülmektedir. F yanıtları herhangi bir motor sinirin uyarılmasıyla elde edilebilse de, çoğunlukla distal uyarımlarla elde edilen yanıtlar tercih edilir. Her bir uyarının farklı ön boynuz hücre gruplarını aktive etmesi sebebiyle, elde edilen her bir F yanıtının latansı, amplitüdü ve şekli farklılık göstermektedir. F yanıtları BKAP'den sonra ortaya çıkmaktadırlar. F yanıtlarında her ne kadar birkaç ölçüm yapılabilse de, en sık değerlendirilen minimal F yanıtı latansıdır. Minimal F yanıt latansının, hem en kalın hem de en hızlı ileten motor sinir liflerini gösterdiği kabul görmektedir. Üst ekstremitelerde, median veya ulnar sinirler bilek seviyesinde uyarıldıklarında, F yanıtları çoğunlukla 25-32 ms minimal latansta belirirler. Alt ekstremitelerde, tibial veya peroneal sinirler bilek seviyesinde uyarıldıklarında F yanıtları çoğunlukla 45-56 ms minimal latansta belirirler. F dalgası persistansı (sebatlığı), uygulanan her bir uyarıya karşılık ortaya çıkan F dalga sayısının oranıdır. Peroneal F yanıtı persistansı bir istisna olsa da, normal koşullarda F yanıtı persistansının %80-100 arasında değişmesi beklenir (67).

Her ne kadar F yanıtlarının daha çok değerlendirilen sinirin proksimal bölümü hakkında bilgi verdiği gibi yaygın bir düşünce mevcut olsa da, aslında bu geç yanıtlar bütün sinir trasesini değerlendirmektedir. Ayrıca F yanıtları hem polinöropatilerde hem de tuzak nöropatilerde anormal saptanabilir. F yanıtı latansı, sinir trasesinde kat edilen

mesafeye doğru orantı göstermesi sebebiyle; uzun boylularda kısa boylulardan, bacaklarda ise kollardan daha yüksek değerlerde saptanır. Bu nedenlerle, F yanıtını sinir trasesi üzerinde proksimal bir hasarın bulgusu olarak değerlendirmeden önce; hem hastanın boyu hem de motor iletim incelemelerindeki ileti hızı ve distal latans dikkate alınmalıdır (67).

2.4.2. Polinöropatiye Elektrofizyolojik Yaklaşım

Polinöropati, periferik sinirlerin altta yatan aynı nedenlere ve patofizyolojik süreçlere bağlı olarak, yaygın şekilde etkilenmesi ile meydana gelen bir klinik tablodur (68). Elektrofizyolojik çalışmalar; polinöropatinin varlığının doğrulanmasında, hangi sinir liflerinin etkilendiğini saptamakta (motor ve/veya duysal), tutulumun ağırlığı ile paterninin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca, altta yatan patolojinin akson kaybı ve/veya demiyelinizasyon olup olmadığı hakkında fikir vermektedir (67).

Polinöropati ön tanısıyla, elektrofizyoloji laboratuvarına kabul edilen hastalarda tek yanlı duysal ve motor sinir iletim çalışmaları yapılır, geç yanıtlar değerlendirilir. Rutin sinir iletim çalışmalarında; median ve ulnar sinirlerin ortodromik duysal ve motor iletileri, sural ve superfisyal peroneal sinirlerin antidromik duysal iletileri ile tibial ve peroneal sinirlerin motor iletileri; ayrıca median, ulnar ve tibial sinirlerin F yanıtları çalışılır. Özel durumlarda, karşı taraf ekstremitelerde bir motor ve bir duysal olmak üzere sinir iletim incelemeleri çalışmaya eklenmelidir. Asimetri saptanırsa tetkik edilen sinir sayısı arttırılmalıdır. İleti bloğu ve/veya diğer demiyelinizasyon ile uyumlu iletim yavaşlaması bulguları saptanırsa, hem segment incelemeleri hem de ilave motor sinir incelemeleri çalışmaya dahil edilmelidir (67).

Polinöropatiler, zamansal seyir (akut, subakut, kronik), hastalığın gidişatı (progresif, basamaklı, tekrarlayıcı), sinir lifi tutulumu (duysal, motor, otonom), tutulum paterni (mesafeye bağımlı dejenerasyon, tek sinir, birçok sinir, simetrik, asimetrik) ve altta yatan sinir patolojisine (aksonal dejenerasyon ve demiyelinizasyon) göre sınıflandırılabilirler (67).

Aksonal polinöropatiler, çoğunlukla aksonların mesafeye bağımlı dejenerasyonu sonucunda gelişirler. Sinir iletim incelemelerinde karşılaştığımız esas değişiklik, alt ekstremitelerde daha baskın olmak üzere, BKAP ve DSAP amplitütlerindeki düşmedir. Elde edilen ileti hızları normal veya ılımlı yavaş iken; başlangıç latansları normal veya hafifçe uzundur. İğne EMG ise hastalığın zamansal profilini belirlemede fayda sağlar.

Akut dönemde, iğne EMG’de fibrilasyon potansiyelleri tipik olarak 2-3 hafta sonrasında gelişirken; reinnervasyon MÜAP’ların 1-2 ay içersinde (mesafeye bağlı olarak) ortaya çıkması beklenir (69).

Demiyelinizan polinöropatilerde ise, sıçrayıcı iletimin bozulmuş olması sebebiyle, iletim süresinin yaygın olarak uzaması beklenir. Bu nedenle sinir iletim incelemelerinde, hem ileti hızlarının belirgin düzeyde yavaşlaması (normal alt limitin %75’inden az) hem de başlangıç latanslarının belirgin düzeyde uzaması (normal üst limitin %130’undan çok) tipiktir. Distal uyarımla elde edilen BKAP amplitüdü, anormal dispersiyon ve/veya faz iptali nedeniyle, ılımlı düzeyde ya da orta derecede düşük saptanabilir. Proksimal uyarımla elde edilen BKAP amplitüdü, hem temporal dispersiyon, hem de bazı liflerde gelişen ileti bloğu yüzünden daha da düşük bulunabilir. Proksimal ileti hızı, aksiyon potansiyellerinin demiyelinize olmuş segmentleri kat etme olasılığının artmış olması nedeniyle, belirgin düzeyde yavaşlamıştır. Kalıtsal demiyelinizan polinöropatilerde, iletim yavaşlaması bulguları genellikle simetrik ve uniformdur, ayrıca ileti bloğu görülmez. Edinsel demiyelinizan polinöropatilerde ise sıklıkla asimetrik sinir iletim bulguları görülür; hem multifokal ileti blokları, hem de tuzaklanma beklenmeyen bölgelerde aşırı temporal dispersiyonla karşılaşılır (69).

2.4.3. Göz Kırpma Refleksi

Göz kırpma kendiliğinden, istemli veya refleks olarak meydana gelen, gözün bütünlüğünü korumaya yönelik karmaşık bir harekettir. Göz kırpma sırasında levatör palpebra kasındaki tonik aktivitenin anlık kaybını, orbikularis oküli kasındaki hızlı fazik kasılma takip eder. GKR, ani yüksek ses, ani parlak ışık, korneaya yabancı cisim değdirilmesi, yüze ağırlı uyaran verilmesi ve glabellar bölgeye sert cisimle ani vurma gibi birçok farklı uyaranla tetiklenebilir (70).

Göz kırpma refleksi, ilk defa Kugelberg tarafından geliştirilen teknik ile 1952 yılında EMG cihazı kullanılarak değerlendirilmiştir. Rushworth de bu konudaki çalışmaları ilerletmiş, GKR incelemelerinin klinik kullanımda yer almasına katkı sağlamıştır (70, 71).

Göz kırpma refleksi incelemesi sırasında, her bir supraorbital sinirin elektriksel uyarımı ile eş zamanlı olarak orbikularis oküli kaslarından iki yanlı kayıt alınır. Hem

infraorbital hem de mental sinir elektriksel uyarımları ile GKR elde edilebilirse de; kayıtlamaların genellikle tutarlı olmaması nedeniyle klinik kullanımda yer almaz (71).

Göz kırpma refleksinin erken R1 ve geç R2 olacak şekilde iki bileşeni mevcuttur. R1 çoğunlukla elektriksel uyarım verilen tarafta ortaya çıkarken, R2 yanıtının iki taraflı belirmesi tipiktir. R1 yanıtının, alt pons tegmentumunda bulunan 7. kranial sinirin çekirdeği ile orta ponsta bulunan 5. kranial sinirin esas duyusal çekirdeği arasında yer alan iki sinapslı refleks yolu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. R2 yanıtlarının ise, aynı taraf pons ve medullada bulunan 5. kranial sinirin spinal çekirdeğini, hem ipsilateral hem de kontralateral 7. kranial sinir çekirdeklerine bağlayan internöronlar aracılığıyla işlev gören multisinaptik bir yolak hakkında bilgi verdiği düşünülmektedir (67).

Göz kırpma refleksi, bu refleks döngüsünün hem periferde hem de santralde kat ettiği yollar üzerindeki herhangi bir anormalliği belirlemede kullanılabilir. Böylece bu beyin sapı refleksi, trigeminal ve fasial sinirin periferik nöropatilerini ya da basıya bağlı hasarlanmalarını saptayabildiği gibi, beyin sapındaki santral lezyonları da işaret edebilir (67).

R1 yanıtı, çoğunlukla bifazik veya trifazik potansiyeller şeklinde karşımıza çıkan, tekrarlanabilir ve stabil bir yanıttır. Öte yandan, R2 yanıtları polifaziktir ve uyarıdan uyarıya şekilleri değişim gösterir. Ayrıca R2 yanıtları, sıklıkla tekrarlanan uyarımlar ile habitüasyona eğilimlidir ve göz kapağının kapanmasıyla eş zamanlı ortaya çıkarlar (67).

R1 latansı normal değerleri 8 ile 14 msn aralığında değişmekle birlikte, iki taraf farkı 1,2 msn'den az olmalıdır. R2 latansı normal değerleri ise 23 ile 44 msn aralığında değişmekle birlikte, eş zamanlı elde edilen ipsilateral ile kontralateral yanıtlar arasındaki fark 5 msn'den az olmalıdır. Geniş değişkenlik aralığı sebebiyle; R2 latans ölçümü, R1 latans ölçümü kadar kullanışlı değildir (72).

2.5. Otonom Sinir Sistemi Tutulumuna Elektrofizyolojik Yaklaşım ve Klinik Sorgulama

2.5.1. COMPASS 31 (Kompozit otonom semptom skoru 31)

COMPASS 31 otonom semptom sorgulama formu, birçok alanda otonom semptomları değerlendiren kapsamlı bir sorgulama formu olan Otonom Semptom

Profili (OSP) üzerine dayandırılmaktadır. COMPASS 31'de var olan tüm sorular, OSP'de de bulunmaktadır. Sorular ortostatik intolerans, vazomotor sistem, sekretomotor sistem, gastrointestinal sistem, mesane işlevleri ve pupillomotor değişiklikler olarak altı alana indirgenmiştir. Her bir alanda elde edilen sonuçlar, o alanın otonom fonksiyon değerlendirmesindeki belirginliği baz alınarak ağırlaştırılmış faktör ile çarpılır. Puanlar 0 ile 100 arasında değişmektedir ve elde edilen puanlar yükseldikçe, otonom semptomların da doğru orantılı bir şekilde arttığı gösterilmiştir (73).

2.5.2. Sempatik Deri Yanıtları

Farklı birçok uyarana cevaben ortaya çıkan terleme, deride elektrolit değişikliklerini tetikler ve bunun sonucunda deri iletkenliğinde anlık değişimler oluşur. SDY deride terlemeye cevaben meydana gelen bu anlık değişimleri değerlendirir (74). SDY sempatik sinir liflerinin fonksiyonunu yansıtır. SDY kayıtlama tekniğini, ilk defa Shahini ve arkadaşları 1984 yılında tanımlamışlardır. Uncini ve arkadaşları, Shahini ve arkadaşlarının geliştirdikleri yöntemde birkaç değişiklik yaparak normal değerleri bildirmişlerdir (71).

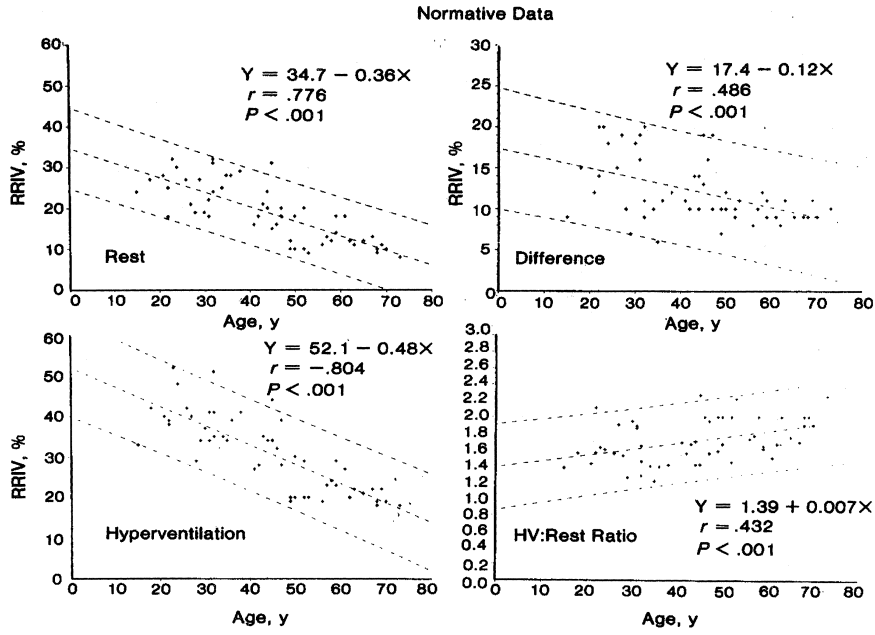
Sempatik deri yanıtlarının, ter bezlerinin bulunduğu herhangi bir vücut kısmından elde edilebileceği teorisi kabul görüyor olsa da, sıklıkla el ve ayaktan kayıtlama yapılır. Aktif kayıt elektrotları, el ayası ve ayak tabanına; referans elektrotlar ise el sırtına ve ayak sırtına yerleştirilir. En yaygın kullanılan uyarım şekli, el bileği düzeyinde median sinirin veya ayak bileği düzeyinde tibial sinirin elektriksel uyarımıdır. Elektriksel uyarım süresi sinir iletiminde kullanılanlar ile aynıdır, akım şiddeti ise 10 ile 30 mA arasında değişmektedir. Ayrıca yüksek ses, derin soluma ve pudental sinir uyarımı kullanılabilir. Uyarılar habitüasyonu önlemek amacı ile, saniyede birden daha hızlı olmamak kaydıyla ve düzensiz bir şekilde verilmelidir, çünkü SDY'da habitüasyona eğilim vardır. Kayıtlama öncesinde yüksek frekans filtresi 4 Hz'ye, düşük frekans filtresi ise 0,1-2 Hz'e ayarlanmalıdır; süpürme hızı ise 0,5-1 saniye olarak belirlenmelidir (71).

Sempatik deri yanıtları sıklıkla bifazik veya trifazik potansiyeller şeklinde karşımıza çıkar, elde edilen yanıt amplitüdü oldukça değişken olabilmekle birlikte birkaç milivolt düzeylerine ulaşabilir. Her ne kadar bazı araştırmacılar tarafından düşük amplitüt veya uzamış latans anormal yanıt olarak değerlendirilse de; SDY'nin morfolojileri ile amplitütlerinde büyük değişkenlik olması ve habitüasyona eğilim

göstermeleri sebebiyle, genellikle yanıt alınamaması anormal kriteri olarak kabul edilir (71, 75). SDY amplitüdü; hem el ayasından elde edilen yanıtlarda ayak tabanından kayıtlananlara kıyasla, hem de derin soluma ile tetiklenen yanıtlarda elektriksel uyarım ile elde edilen yanıtlara kıyasla daha yüksek değerlerde saptanır (71). Shahani ve arkadaşlarının yöntemi ile kayıtlanan ve elektriksel uyarım ile elde edilen SDY latanslarının, literatürde bildirilen istatistiksel ortalama değerleri, el ayası kayıtları $1,5 \pm 0,2$ msn iken ayakta tabanı kayıtları $2,0 \pm 0,3$ msn'dir (76).

2.5.3. R-R İnterval Değişkenliği Analizi

Shahani ve arkadaşları 1990 yılında, EMG cihazını kullanarak R-R interval değişkenliğini ölçmeyi sağlayan bir teknik geliştirdiler. İnceleme sırasında düşük frekans filtresi 16 Hz, yüksek frekans filtresi 80 Hz, duyarlılık 0,2-0,5 mV, süpürme hızı ise 200 msn olacak şekilde belirlendikten sonra; tetikleyici mod ve gecikme çizgisi kullanılarak, osiloskop ekranı tetikleyicinin sensitivite ve hızına göre ayarlanır. Böylece iki QRS kompleksi, değerlendirebilmemiz için ekranda görünür hale gelir. Genellikle aktif ve referans yüzeyel kayıt elektrotları her iki elin dorsal yüzüne, toprak elektrot ise el bileğine yerleştirilir. Bir diğer kayıtlama yönteminde, aktif kayıt elektrodu sol 5. kostanın üzerine, referans kayıt elektrodu ise 4-5 cm uzağına yerleştirilebilir. Elde edilen ilk QRS kompleksi tetik potansiyel olarak alındığından, ikinci QRS kompleksinin tetik potansiyele zamanlamasındaki değişkenlik R-R interval değişkenliğini göstermektedir. R-R interval değişkenliğinin hem istirahatte, hem de derin solumada ölçümü yapılır. Ayrıca bu iki değerin birbirlerine sayısal ve oransal farkları da hesaplanır. İstirahatte, derin solumada ve bu değerlerin sayısal farklarında, normallerde yaşa göre negatif korelasyon saptanmakla birlikte; derin soluma sırasında ölçülen değişkenliğin istirahatte ölçülen değerlere oranlanmasında, normallerde yaşa göre pozitif korelasyon saptanmıştır (Şekil 2-2). Shahani ve arkadaşlarının yaşları 15-73 arasında değişen 53 sağlıklı kontrolde elde ettikleri R-R interval değişkenliği normal verileri Tablo 2-13'de gösterilmiştir (77).



Şekil 2-2: R-R interval değişkenliği için yaşa göre normal dağılım

Tablo 2-13: R-R interval değişkenliği analizi normal verileri

ÖLÇÜM	Ort±-SS
İstirahat	18,9 ± 7,2
Derin soluma	31 ± 9,3
Derin soluma –İstirahat fark	12,1 ± 3,9
Derin Soluma /İstirahat oran	1,71 ± 0,28

2.6. Nörobeçet ve Otonom Sinir Sistemi Tutulumu

Literatürde, BH'da OSS'ni değerlendiren birkaç çalışma bulunmaktadır ve birbirinden farklı yöntemler kullanılarak farklı sonuçlara varıldığı görülmektedir. OSS fonksiyonlarını, 12 Behçet hastasında, ardısıra sinir uyarımları ile elde edilen SDY'larını değerlendiren bir çalışmada, gecikmiş habitüasyon bildirilmiştir (78). Otonom testlerin de değerlendirildiği başka bir araştırmada, 45 Behçet hastasında saptanan bozulmuş zaman bağımlı KHD'nin OSS disfonksiyonunu gösterdiği kanaatine varılmıştır (79). Bir başka çalışmada ise 16 Behçet hastasında, elektrodermal testler ile, OSS disfonksiyonunu düşündüren azalmış sempatik aktivite gösterilmiştir (80). Pupilometrik teknik ile hastaların değerlendirildiği bir başka araştırmada, pupil döngü

zamanı, karanlığa adapte pupil boyutları ile fenilefrin ve pilokarpin damla testi sonuçları Behçet hastalarında farklı bulunmuş; bu sonuçlar irisi innerve eden OSS'nin Behçet hastalarında etkilendiği şeklinde yorumlanmıştır (81). BH'nda güç spektral analizi ile KHD'ni değerlendiren bir diğer çalışmada ise, elde edilen bulgular asemptomatik OSS disfonksiyonu lehine yorumlanmıştır (82). Bununla birlikte, literatürde Behçet hastaları ile sağlıklı kontroller arasında, değerlendirilen OSS parametreleri açısından, herhangi bir fark gösteremeyen çalışmalar da bulunmaktadır (83-85). Yakın zamanda yayınlanan bir başka çalışmada ise, 70 Behçet hastasında SDY ve R-R interval değişkenliği araştırılmış, hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak subklinik sempatik ve parasempatik otonomik disfonksiyon gösterilmiştir (86). Behçet hastalığında OSS tululumu ile ilgili çalışmalar Tablo 2-14'de özetlenmiştir (86).

Tablo 2-14: Behçet hastalığında Otonom Sinir Sistemi tutulumunu araştıran çalışmalar

ÇALIŞMA	HASTA SAYISI	KONTROL SAYISI	METOD	BULGULAR
Bayramlar ve ark.	21	41	Pupilometrik teknik	Pupil döngü zamanı, pilokarpin ve fenilefrin damla testi sonuçları ile karanlığa adapte pupil boyutları Behçet hastalarında farklı
Aksöyek ve ark.	71	26	KHD'nin güç spektral analizi ile değerlendirilmesi	Behçet hastalarında artmış subklinik sempatik, azalmış parasempatik modülasyon
Kırımlı ve ark.	28	25	Holter EKG ile KHD	Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında fark yok
Karataş ve ark.	25	25	Sempatik deri yanıtları, R-R interval değişkenliği (EMG ile)	Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında fark yok
Akyol ve ark.	16	16	Deri potansiyel kayıtlamaları	Behçet hastalarında azalmış deri potansiyel cevapları
Özdemir ve ark.	45	35	Ambulatuvar ve istirahatte kan basıncı, gece gündüz EKG ile KHD	Behçet hastalarında bozulmuş KHD , sistolik ve diyastolik kan basıncında normal düşüşün kaybı
Gültürk ve ark.	12	12	Sempatik deri potansiyel kayıtlamaları, elektrodermal aktivite habitüasyon oranları	Behçet hastalarında gecikmiş habitüasyon hızları
Borman ve ark.	70	50	SDY, R-R interval değişkenliği (EMG ile)	Behçet hastalarında artmış SDY latansları ile azalmış R-R interval değişkenliği değerleri

2.7. Nörobeçet ve Göz Kırpma Refleksi

Literatürde Nörobeçet hastalarında GKR'nin çalışıldığı iki olgu bildirimi mevcuttur (87, 88). Lateral ve tegmental pons seviyesinden pontomedüller bileşkeye uzanan yaygın bir MRG lezyonu olan Nörobeçet olgusunda, GKR ile lezyonun sol trigeminal kökün kaudaline lokalize edildiği bildirilmiştir (87). Diğer olguda ise, sağ

supraorbital sinir uyarımı ile ipsilateral ve kontralateral R2 yanıtları anormal bulunmuştur. Bu bulgular sağ trigeminal sinir spinal traktus ve nükleusunda bir lezyonu işaret etmektedir ve trigemino-fasial semptomu olmayan bu vakada, MRG'de de trigeminal sinir spinal traktus-nükleusunda hiperintensite görülmesi, GKR'nin lokalizasyona katkı sağladığı yönünde yorumlanmıştır (88).

Behçet hastalarında GKR'nin araştırıldığı, Türkiye'den yayınlanan bir çalışmada, hasta grubunun R1, R2 ve kontralateral R2 yanıt ortalama latansları sağlıklı kontrol grubuna kıyasla uzun bulunmuştur. Özellikle R1 yanıt latansındaki farkın belirgin olduğu bildirilmiştir (89).

2.8. Nörobeçet ve Epilepsi

Her ne kadar Türkiye'deki Nörobeçet hastalarından oluşan geniş serilerde epileptik nöbetler nadir olarak bildirilmişse de; literatürde hem beyaz ırkta, hem de Japon Nörobeçet hastalarında epileptik nöbet sıklığını %20 civarında bildiren yayınlar da bulunmaktadır (13, 90, 91). Nörobeçet hastalarında hem kronik hem de alevlenme dönemlerinde tabloya eklenebilen nöbetler, çoğunlukla jeneralize tonik klonik nöbetler şeklinde görülmekle birlikte nadiren fokal motor nöbetler eşlik edebilir. Ayrıca, uygulanan medikal tedavilerin de epileptik nöbetleri tetikleyebileceği akılda tutulmalıdır (92). Epilepsi gelişen Nörobeçet hastalarının, antiepileptik tedaviye genellikle iyi cevap verdiği ve izlemlerinde sıklıkla nöbetsiz kaldıkları bildirilmekle birlikte; dirençli vakalar da mevcuttur (92, 93).

Literatürde 10 Nörobeçet hastasından oluşan küçük bir seride klinik semptomlar ile EEG değişikliklerinin iyi korele olduğu bildirilse de, Türkiye'deki Nörobeçet hastalarından oluşan geniş bir seride spesifik bir EEG paterni saptanamamıştır (92). Progresif seyirli bir Nörobeçet hastasında EEG'de periyodik lateralize epileptiform deşarjlar bildirilmiştir (94). Status epileptikus NBH'da oldukça nadir olmakla birlikte, Türkiye'den epilepsia parsiyalis continua ve rekürren status epileptikuslu olgular bildirilmiştir (92, 95).

Serebral venöz trombozlu Nörobeçet hastalarında ise, nöroinflamatuvar değişikliklere kıyasla artmış intrakranial basınç sebebiyle nöbetler gelişmektedir. Superior sagital sinüs trombozu ve/veya kortikal enfarkt varlığının, nöbet gelişimini öngörebileceği düşünülmektedir (96).

3. OLGULAR VE YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Dahil Edilecek Hastaların Seçilmesi

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Behçet Polikliniğinden, NBH tanısı için Uluslararası Konsensüs tavsiye kriterlerine göre kesin veya olası NBH tanısı almış, 18-65 yaş aralığındaki hastalar davet edildi. Çalışmaya katılmayı istemeyenler, OSS tutulumu yapan sistemik veya ek bir nörolojik hastalığı bulunanlar (diabet, amiloidoz gibi) ile otonom sinir sistemini etkileyen ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı. Yaş ve cinsiyet olarak eşlenmiş, dahil edilme kriterlerini karşılayan 20 Nörobeçet hastası ile 20 sağlıklı kontrol, çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra, yazılı olarak gönüllü onamı alınarak (**Form 1**) çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 27.3.2015 tarihli 766 sayılı kararı ile onaylandı (**Ek 1**).

Hastalar elektrofizyolojik değerlendirmeden önce, COMPASS 31 OSS sorgulama formu (**Form 2**) ile sorgulandı. Bu sorgulama formunun Türkçe uyarlaması için, İngilizce orjinal dilinden bir tercüman tarafından Türkçe'ye çevrildi; daha sonra Türkçe çevirisi, başka bir tercüman tarafından İngilizce orjinal diline çevrildi. Son aşamada ise, metinlerin tutarlılığı ve anlaşılabilirliği bağımsız üçüncü bir kişi tarafından değerlendirildi. Test sonucu elde edilecek puanlar 0 ile 100 arasında değişmekteydi ve ne kadar yüksek puan alınırsa otonom semptomların o kadar fazla olduğu yorumu yapıldı.

Ardından median ve ulnar sinirlerin ortodromik duyusal ve motor iletileri; sural ve superfisyal peroneal sinirlerin antidromik duyusal iletileri ile tibial ve peroneal sinirlerin motor iletileri; ayrıca median, ulnar ve tibial sinirlerin F yanıtları çalışıldı. El ayası ve ayak tabanı kayıtlı olmak üzere SDY kaydedildi (elektrik, ani ses ve hiperventilasyon uyarıları ile). Ayrıca hastaların istirahat ve derin soluma sırasında prekordial kayıtlama ile R-R interval değişkenliği hesaplandı. GKR'leri çalışıldı ve EEG incelemeleri gerçekleştirildi.

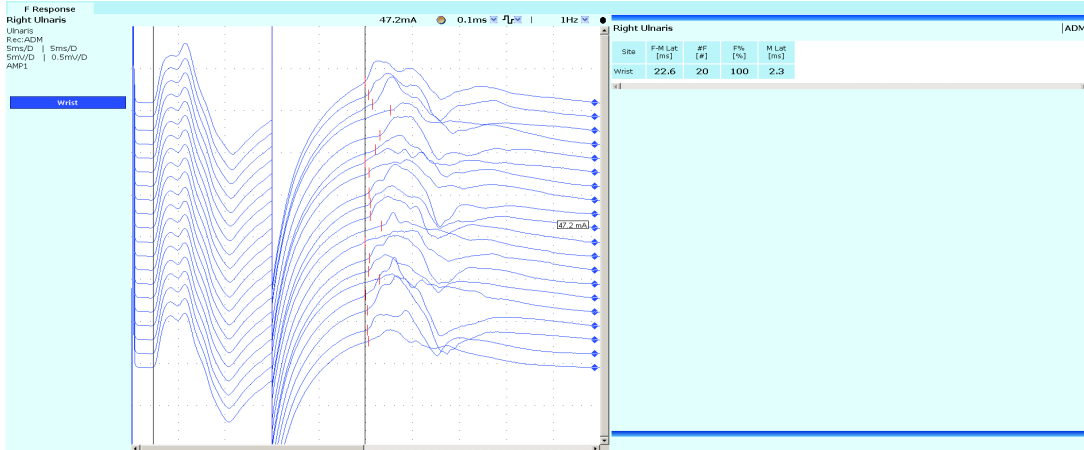
3.2. Elektrofizyolojik İncelemeler:

İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı EMG laboratuvarında yapılan tüm elektrofizyolojik incelemeler Dantec Keypoint (software v. 2.32) EMG cihazı ile gerçekleştirildi. Hastalardan kayıt öncesi ağır fiziksel aktiviteden, kafeinli içecek ve nikotin kullanımından kaçınmaları istendi.

3.2.1. Periferik Sinir İletileri ve F Yanıtları

Duyusal iletim çalışmalarında; ikinci parmak uyarım ve bilek kayıtlaması ile median sinir, beşinci parmak uyarım ve bilek kayıtlaması ile ulnar sinir; lateral malleolden kayıtlama ve bacak arka yüzde kaydın 14 cm proksimalinden uyarım ile sural sinir, ayak bileği ön lateral yüzünden kayıtlama ve kaydın 12 cm proksimalinden uyarım ile süperfisyal peroneal sinir duyusal iletim incelemeleri yapıldı. Motor iletim çalışmalarında; üst ekstremitede abdüktör pollicis brevis kası kayıtlama bilek ve dirsek uyarımlarıyla median sinir, abdüktör digiti minimi kası kayıtlama bilek ve dirsek uyarımlarıyla da ulnar sinir motor iletim incelemeleri gerçekleştirildi. Alt ekstremitede ise abdüktör hallucis kası kayıtlama ayak bileği ve popliteal fossadan uyarımlarla tibial sinir, ekstansör digitorum brevis kası kayıtlama bilek ve fibula başı uyarımlarıyla peroneal sinir motor iletim incelemeleri gerçekleştirildi. Duyusal iletim çalışmalarında alt frekans filtresi 20 Hz, üst frekans filtresi 2 kHz olacak şekilde kayıtlamalar yapıldı; duyarlılık 20 μ V/divizyon, süpürme hızı ise 2 ms/divizyon şeklinde belirlendi. Motor iletim çalışmalarında ise alt frekans filtresi 20 Hz, üst frekans filtresi 10 kHz olacak şekilde kayıtlamalar yapıldı; duyarlılık 5 mV/divizyon, süpürme hızı ise 5 ms/divizyon şeklinde belirlendi.

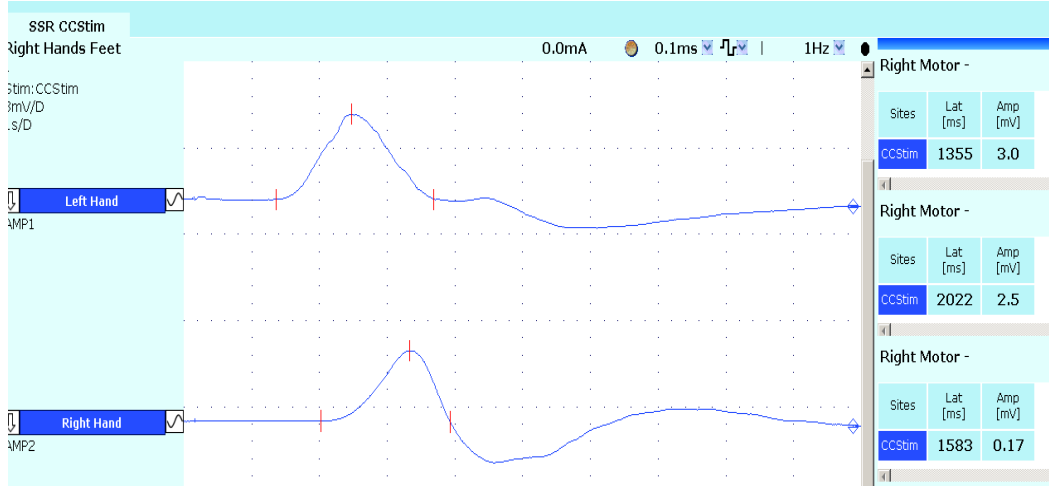
Motor iletim incelemeleri sırasında distal uyarımlar ile median, ulnar ve tibial sinir F yanıtları da çalışıldı. Supramaksimal uyarım kullanıldı ve uyarıcı elektrot katod proksimalde yer alacak şekilde konumlandırıldı. Uyarılar düzensiz ve her iki saniyede birden daha hızlı olmamak kaydıyla verildi. Alt frekans filtresi 20 Hz, üst frekans filtresi 10 kHz olacak şekilde düzenlendi. F yanıtları için duyarlılık 1 mV/divizyon ve çalışılan sinir uzunluğuna bağlı olarak süpürme hızı 5-10 ms/divizyon olacak şekilde belirlendi. F yanıtı örneği Şekil 3-1’de gösterilmiştir.



Şekil 3-1: F yanıtları inceleme örneği

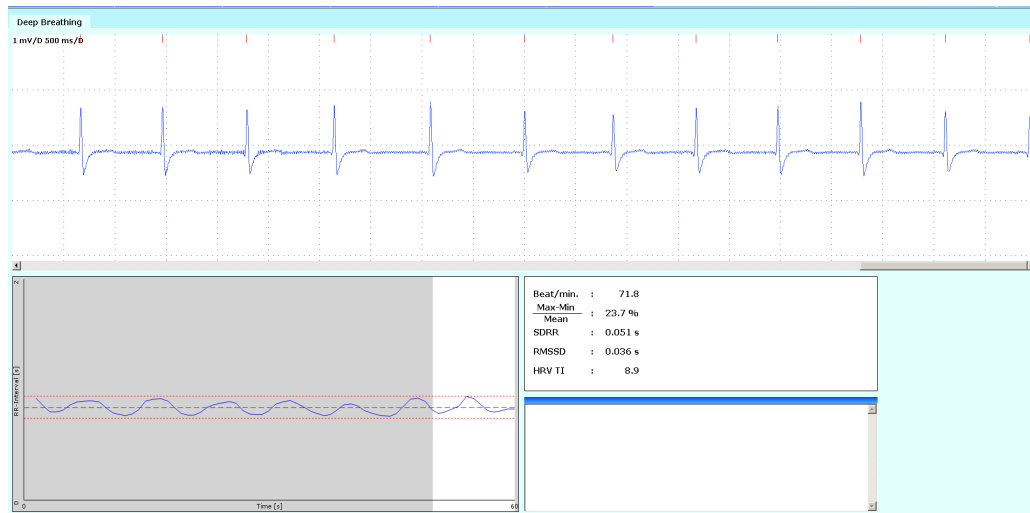
3.2.2. Otonom Sinir Sistemini Değerlendiren Elektrofizyolojik Testler

Sempatik deri yanıtı kayıtlamaları için standart yüzeyel disk kayıt elektrotları kullanıldı. Aktif kayıt elektrodu sağ el ayası ve sağ ayak tabanına, referans elektrotlar ise sağ el sırtı ve sağ ayak dorsumuna yerleştirildi. Sağ el bileğine toprak elektrot yerleştirildi. Alt frekans filtresi 0,5 Hz, üst frekans filtresi 2 kHz olacak şekilde kayıtlamalar yapıldı. Duyarlılık 1mV/divizyon, süpürme hızı ise 1sn/divizyon olarak belirlendi. Gün içerisinde 14:00-17:00 saatleri arasında kayıtlar alındı. Kayıtların yapıldığı odanın iyi havalandırılmış, sessiz ve loş olmasına dikkat edildi. Katılımcılar sedye üzerinde rahat ve sırtüstü pozisyonda yatarken ve cilt ısısının da 32°C'nin üzerinde olmasına dikkat edilerek incelemeler yapıldı. İncelemeye başlamadan önce hastalar yapılacak işlem hakkında bilgilendirildi ve hareket etmemeleri konusunda uyarıldı. Elektriksel uyarı (0,2 ms süreli ve 10-30 mA şiddetinde), 5. parmağın yüzük elektrot aracılığı ile sağ ulnar sinire uygulandı. Uyarılar bir dakikadan daha sık olmayan ve düzensiz aralıklarla verildi. Yanıt alınamayan olgularda, uyarı şiddeti 10 mA'lık basamaklarla yanıt ortaya çıkana kadar arttırıldı (maksimum 50 mA'lık elektriksel uyarı verildi). Ardışık olarak, 50 mA şiddetinde beş uyarı verilen ve hiçbir yanıt alınamayan katılımcılar, yanıtsız kabul edildi. Değerlendirmeye alınacak minimum latans değerleri için, elektriksel uyarıyı takiben, ilk defleksiyonun zemin çizgisinden uzaklaşmaya başladığı ana kadar geçen süre alındı. SDY amplitüdü ise tepeden tepeye ölçüldü. Elde edilen minimum latans değerleri istatistiksel analiz için kullanıldı. Sempatik deri yanıtı örneği Şekil 3-2'de gösterilmiştir.



Şekil 3-2: Sempatik deri yanıtı inceleme örneği

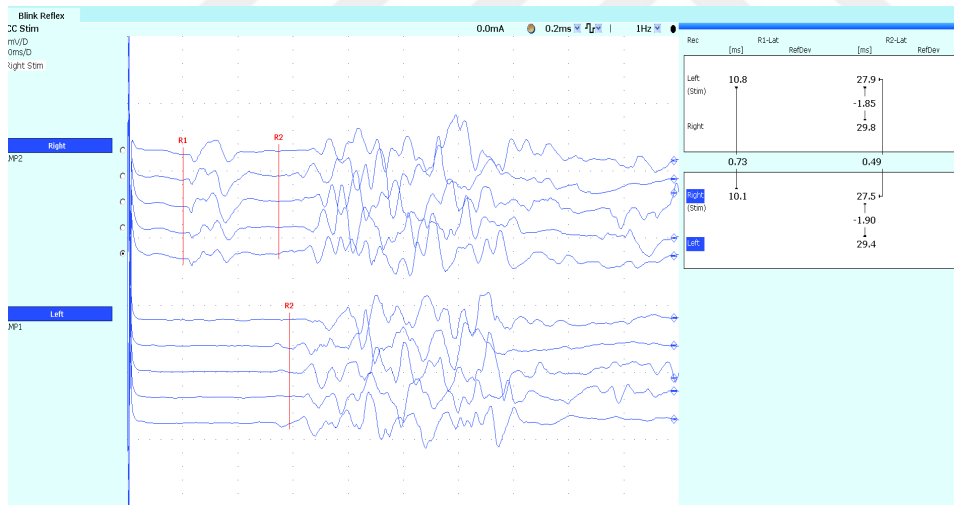
R-R interval değişkenliği ölçümü için, aktif yüzeyel disk kayıt elektrodu sol 5. kosta üzerine, referans elektrot ise yaklaşık 4-5 cm uzağına yerleştirildi; toprak elektrot ise sağ el bileğine yerleştirildi. Alt frekans filtresi 5 Hz, üst frekans filtresi 100 Hz olacak şekilde kayıtlamalar yapıldı. Duyarlılık 0,3-0,5 mV/divizyon, süpürme hızı ise 500 msn/divizyon olarak ayarlandı. İlk aşamada, katılımcılar sedye üzerinde sırtüstü pozisyonda normal soluma yaparken 60 sn boyunca QRS kompleksleri kaydedildi. İkinci aşamada, katılımcılardan mümkün olduğu kadar derin soluma yaptırılarak, 10 saniyelik sikluslarla (ardısıra 5 sn inspiryumunu takip eden 5 sn ekspiryumdan oluşan sikluslar) ardarda 6 kez derin soluma yapmaları istendi. Hem istirahathte, hem de derin solumada R-R interval değişkenliği hesaplandı. Ayrıca bu iki değerin sayısal ve oransal farkları da hesaplandı. Derin soluma sırasında elde edilen bir R-R interval değişkenliği analiz örneği Şekil 3-3’de gösterilmiştir.



Şekil 3-3: Derin soluma sırasında elde edilen R-R interval değişkenliği analizi örneği

3.2.3. Göz Kırpma Refleksi

Göz kırpma refleksi kayıtlaması için, katılımcılar rahat bir şekilde sırtüstü pozisyonda ve gözleri açık şekilde yatarken; aktif kayıt elektrotları orbikularis oküli kası üzerine, pupillanın infero-lateraline yerleştirildi. Referans elektrotlar lateral kantusun hemen lateraline, toprak elektrot ise alnın ortasına yerleştirildi. Alt frekans filtresi 20 Hz, üst frekans filtresi 10 kHz olacak şekilde kayıtlamalar yapıldı. Duyarlılık 0,2 mV/divizyon, süpürme hızı ise 10 msn/divizyon olarak ayarlandı. Supraorbital sinir; bipolar stimülatör kaş medialindeki superior orbital fissure yerleştirilerek, 0,2 msn süreli elektriksel uyarım kullanılarak uyarıldı. Uyarı şiddeti için R2 yanıtının ilk izlendiği uyarı şiddetinin yaklaşık 3-4 katı kullanıldı. Tek taraflı supraorbital sinir uyarımı ile iki yanlı orbikularis oküli kaslarından kayıt alındı. Sol supraorbital sinir uyarımı ile incelemeye başlandı. Habitüasyonu engellemek için uyarılar arasında minimum 60 sn beklendi ve uyarılar düzensiz bir şekilde verildi. Her bir taraf için 5 uyarım yapıldı ve minimum latanslar istatistiksel analiz için kabul edildi. Göz kırpma refleksi inceleme örneği Şekil 3-4’de gösterilmiştir.



Şekil 3-4: Göz kırpma refleksi inceleme örneği

3.2.4. Elektroensefalografi Kayıtlamaları

EEG incelemeleri 32 kanal dijital kayıtlama ile yapıldı. Yüzeysel disk elektrotları saçlı deriye uluslararası 10-20 sistemine uygun olacak şekilde yerleştirildi (Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, Pz, P3, P4, T3, T4, T5, T6, Oz, O1, O2). Unipolar ve bipolar montajlar kullanıldı. Alt frekans filtresi 0,5 Hz, üst frekans filtresi 70 Hz, şehir cereyanı filtresi ise 50 Hz olacak şekilde ayarlandı; 7-15 μ V/divizyon duyarlılıkta incelemeler değerlendirilmeye alındı.

3.3. Verilerin Değerlendirilmesi

3.3.1. Sinir İletim Çalışmaları ve F Yanıtlarının Değerlendirilmesi

Birden fazla sinirde, duyuşal ve/veya motor iletilerde, aksonal dejenerasyon ve/veya demiyelinizan tutulum paterni kriterlerini dolduran olgular; elektrofizyolojik olarak polinöropati lehine değerlendirildi. F yanıtlarının minimum latans değerleri, katılımcıların yaşları ve boyları da göz önüne alınarak; üst ekstremitelerde 25-32 ms, alt ekstremitelerde ise 45-56 ms aralığında ise normal sınırlarda kabul edildi. Tibial, median ve ulnar sinirler için F yanıtı persistansının %80-100 aralığında elde edilmesi normal sınırlarda kabul edildi (67).

3.3.2. Sempatik Deri Yanıtlarının Değerlendirilmesi

Sempatik deri yanıtları yukarıda tarif edilen kayıtlama tekniğiyle elde edildi. Derin soluma ve ani yüksek ses uyarımlarıyla yapılan ölçümlerde başlangıç latansı uyaran zamanı ile ilişkili olduğu için değerlendirmeye alınmadı; yanıt varlığı veya yokluğu anlamlı kabul edildi. El ayası ve ayak tabanı kayıtları, elektriksel uyarm ile elde edilen yanıtlarda başlangıç latansları için Shahani ve arkadaşlarının 1984 yılında bildirdikleri çalışmadaki değerler referans alındı. Elektriksel uyarm sonrası, el ayası kayıtları 1,7 ms'nin üzerinde, ayak tabanı kayıtları ise 2,3 ms'nin üzerinde elde edilen başlangıç latans değerleri, uzamış ve patolojik kabul edildi. Amplitütlerdeki büyük değişkenlik ve habitüasyona eğilim nedeniyle amplitüt değerleri değerlendirmeye alınmadı (76).

3.3.3. R-R İnterval Değişkenliğinin Değerlendirilmesi

R-R interval değişkenliği yukarıda tarif edilen kayıtlama tekniğiyle değerlendirildi. İstirahat ve derin solumada R-R interval değişkenliği için Shahani ve arkadaşlarının 1990 yılında bildirdikleri çalışmadaki değerler referans alındı. İstirahatte %11,7'nin altındaki, derin solumada ise %21,7'nin altındaki değerler parasempatik sistem disfonksiyonuna işaret eder şekilde patolojik kabul edildi. Ayrıca bu iki değerlerin sayısal ve oransal farkları da hesaplandı. Sayısal farkın (derin soluma-istirahat) %8,2 az olması, oransal farkın (derin soluma/istirahat) da %1,43'den az olması parasempatik sistem disfonksiyonuna işaret eder şekilde patolojik kabul edildi (77).

3.3.4. Göz Kırpma Refleksinin Değerlendirilmesi

Göz kırpma refleksleri, iki taraflı olarak, yukarıda tarif edilen kayıtlama tekniğiyle elde edildi. R1 yanıt latansı 14 ms'nin üzerinde ise patolojik olarak değerlendirildi. İki taraf arasındaki R1 yanıt latans farkı 1,2 ms'den uzun ise, uzamış taraf patolojik kabul edildi. R2 yanıt latansları 44 ms'nin üzerinde ise patolojik olarak değerlendirildi. Eş zamanlı elde edilen ipsilateral ve kontralateral R2 yanıtları arasındaki latans farkı 5 ms'den uzun ise, uzamış taraf patolojik kabul edildi (72).

3.3.5. EEG'lerin İncelenmesi

EEG incelemeleri temel aktivite, nonspesifik yavaş dalgalar (fokal veya yaygın; paroksizmal olan veya olmayan), normal varyantları, intermittan ritmik aktiviteler, hipersenkroni eğilimi varlığı, epileptik odaklar ile hiperventilasyon ya da intermittan fotik stimülasyon sırasında saptanan patolojilerin aktifleşmesi başlıkları altında incelendi.

3.3.6. İstatistiksel Değerlendirmeler

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (median interquartil range (IQR), ortalama (ort), standart sapma (SS)) yanı sıra; normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ise ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler, Klinik ve Tanısal Veriler

Bu çalışmaya, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Behçet Polikliniğinden NBH tanısı için Uluslararası Konsensüs tavsiye kriterlerine göre kesin ve olası NBH tanısı almış; dahil edilme kriterlerini karşılayan, yaş ve cinsiyet olarak eşlenmiş 20 Nörobeçet hastası ile 20 sağlıklı kontrol dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bir Nörobeçet hastasında elektrofizyolojik incelemelerinde polinöropati saptandı, ama daha sonra öyküsünde toksik ajana maruziyet anlaşılan hasta çalışma dışı bırakıldı. Bir başka hastada ise siklosporin tedavisi sırasında epileptik nöbetin de eşlik ettiği tek atak geçirmesi ve Nörobeçet için tipik olmayan lokalizasyonda MR görüntüleme bulgusu olması nedeniyle ön planda tedaviye bağlı nörolojik komplikasyon düşünüldü, sonrasında da hasta çalışma dışı bırakıldı. Her ne kadar, dahil edilme kriterlerini karşılayan 40'a yakın Nörobeçet hastası çalışmaya davet edilmiş olsa da bu hastalar içinde ancak 20'si çalışmaya dahil olmayı kabul etti. Tüm hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4-1 ve 4-2'de verilmiştir.

Tablo 4-1: Çalışmaya alınan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

		Nörobeçet Grubu n:20
Nörolojik Muayene	Normal	14
	Patolojik	6
EEG	Normal	12
	Patolojik	8
MSS tutulum paterni	Parenkimal Tutulum	14
	Vasküler Tutulum	5
	Diğer (İntrakranial hipertansiyon)	1
İlaç Kullanıyor mu?	İlaç Kullanmıyor	1
	Steroid+Kolşisin+İmmünsüpresif	4
	Kolşisin	2
	Kolşisin+İmmünsüpresif	13

	Minimum	Maximum	Ort±SS
Behçet Hastalığı Süre (Yıl)	2	46	11,80±10,02
Nörobeçet Hastalık Süre (Yıl)	1	41	7,40±8,94

Nörobehçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 4-2).

Tablo 4-2: Nörobehçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları

		Kontrol Grubu (20)		Nörobehçet Grubu (20)		p
Yaş	Ort±SS	36,35±5,79		36,35±7,66		0,998
Cinsiyet	Erkek	12	60,00%	12	60,00%	1
	Kadın	8	40,00%	8	40,00%	

4.2. COMPASS 31 Ölçeği Verileri

Nörobehçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının COMPASS 31 testi ağırlıklı skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 4-3).

Tablo 4-3: Nörobehçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının COMPASS 31 testi ağırlıklı skor ortalamaları

		Kontrol Grubu (20)	Nörobehçet Grubu (20)	p
Ağırlıklı COMPASS 31 Skoru	Ort±SS	8,45±8,25	12,97±13,59	0,417
	Median (IQR)	4,07 (2,02-15,66)	6,86 (1,33-25,93)	

4.3. Sinir İletim Çalışmaları Verileri

Hem Nörobehçet hasta hem de sağlıklı kontrol grubunda elektrofizyolojik olarak bir polinöropati ile karşılaşılmadı. Nörobehçet hasta grubunun süperfisyal peroneal sinir duyuusal yanıt amplitüt (μ V) ortalamaları, sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olsa da bireysel olarak normal sınırlarda bulundu ($p=0,014$). Nörobehçet hasta grubunun peroneal sinir motor yanıt amplitüt (mV) ortalamaları da, sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuşsa da yine bireysel olarak normal sınırlarda olduğu görüldü ($p=0,008$).

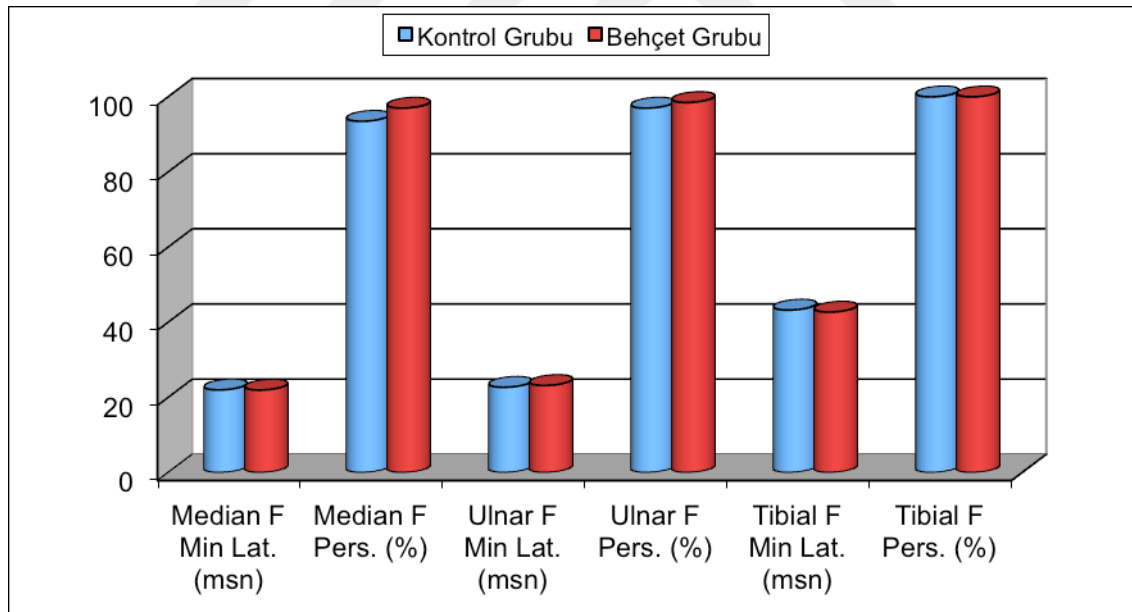
Nörobehçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının, median sinir F yanıtı minimum latans (msn) ortalamaları ve persistans (%) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p=0,959$, $p=0,325$).

Nörobehçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının, ulnar sinir F yanıtı minimum latans (msn) ortalamaları ve persistans (%) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p=0,479$, $p=0,543$).

Nörobeçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının, tibial sinir F yanıtı minimum latans (msn) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,652$). Tibial sinir F yanıtı persistansı her iki grupta da %100 olarak saptandı. Nörobeçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının F yanıtları minimum latans değeri ve persistans oranı ortalamaları Tablo 4-4’de, istatistiksel analiz grafiği ise Şekil 4-1’de gösterilmiştir.

Tablo 4-4: Nörobeçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının F yanıtları minimum latans değeri ve persistans ortalamaları

	Kontrol Grubu (20)	Nörobeçet Grubu (20)	p
Median F Min Lat. (msn)	22±1,43	21,97±1,6	0,959
Median F Pers. (%)	93,5±13,48	97±8,01	0,325
Ulnar F Min Lat. (msn)	22,7±2,1	23,18±2,1	0,479
Ulnar F Pers. (%)	97±9,79	98,5±4,89	0,543
Tibial F Min Lat. (msn)	43,25±3,69	42,71±3,75	0,652
Tibial F Pers. (%)	100	100	-



Şekil 4-1: Nörobeçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının F yanıtları istatistiksel analiz grafiği

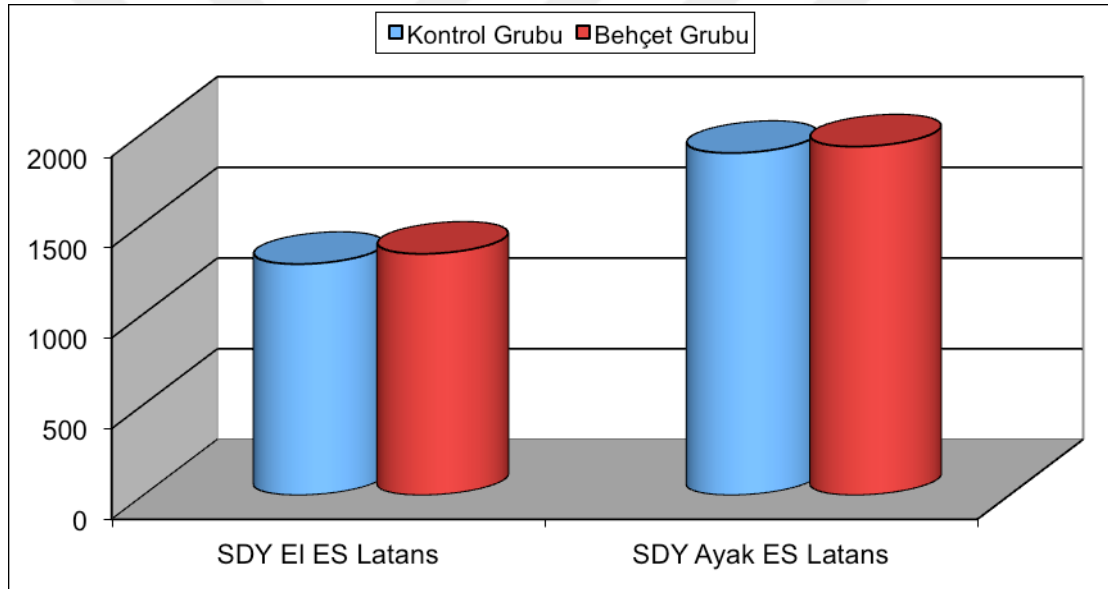
4.4. Sempatik Deri Yanıtı Verileri

Nörobeçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının, elektriksel uyarı ile el ayasından kaydedilen SDY başlangıç latansı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,625$) (Tablo 4-5) (Şekil 4-2).

Nörobeçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının, elektriksel uyarı ile ayak tabanından kaydedilen SDY başlangıç latansı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,845$) (Tablo 4-5) (Şekil 4-2).

Tablo 4-5: Nörobeçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının elektriksel uyarı ile el ve ayak kayıtlı sempatik deri yanıtı başlangıç latansı ortalamaları

Sempatik Deri Yanıtı		Kontrol Grubu	Nörobeçet Grubu	p
Elektriksel Uyarı		(20)	(20)	
El kayıt				
Başlangıç Latansı (msn)	Ort±SS	1274,65±343,93	1331,05±369,78	0,625
Ayak kayıt				
Başlangıç Latansı (msn)	Ort±SS	1886,65±575,26	1922,28±534,13	0,845



Şekil 4-2: Nörobeçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının elektriksel uyarı ile sempatik deri yanıtı istatistiksel analiz grafiği

(SDY: Sempatik deri yanıtı, ES: elektrik stimülasyon)

Literatürdeki normal veriler ile kıyaslandığında elektrik uyarısına cevaben elden kayıtlama ile elde edilen SDY latansı Nörobeçet hasta grubunda 4 hastada patolojik olarak değerlendirilirken, sağlıklı kontrol grubunda patolojik veri saptanmadı ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,035$) (Tablo 4-6).

Elektriksel uyarı ile ayak tabanından kayıtlama ile elde edilen SDY başlangıç latans değerleri literatürdeki normaller ile kıyaslandığında hem sağlıklı kontrol

grubunda, hem de hasta grubunda 5'er katılımcının patolojik değerleri olduğu görüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4-6).

Nörobeheçet hasta grubunda, derin soluma sırasında, el ayası ve ayak tabanı kayıtları SDY elde edilebilirliği, sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla $p=0,126$, $p=0,057$) (Tablo 4-6).

Tablo 4-6: Nörobeheçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının elektriksel uyarı ve derin soluma sırasında elde edilen sempatik deri yanıtlarının dağılımı

Sempatik deri yanıtları		Kontrol Grubu (20)		Nörobeheçet Grubu (20)		p
Elektriksel uyarı ile el ayası kayıtları	Normal (<1,7sn)	20	100,00%	16	80,00%	0,035
	Patolojik (>1,7sn)	0	0,00%	4	20,00%	
Elektriksel uyarı ile ayak tabanı kayıtları	Normal (<2,3sn)	15	75,00%	15	75,00%	1
	Patolojik (>2,3sn)	5	25,00%	5	25,00%	
Derin soluma sırasında el ayası kayıtları	Patolojik (Yok)	0	0,00%	2	11,11%	0,126
	Normal (Var)	20	100,00%	16	88,89%	
Derin soluma sırasında ayak tabanı kayıtları	Patolojik (Yok)	0	0,00%	3	16,67%	0,057
	Normal (Var)	20	100,00%	15	83,33%	

4.5. R-R İnterval Değişkenliği Analizi Verileri

Nörobeheçet hasta grubunun istirahatte elde edilen R-R interval değişkenliği değerleri sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,047$) (Tablo 4-7, Şekil 4-3).

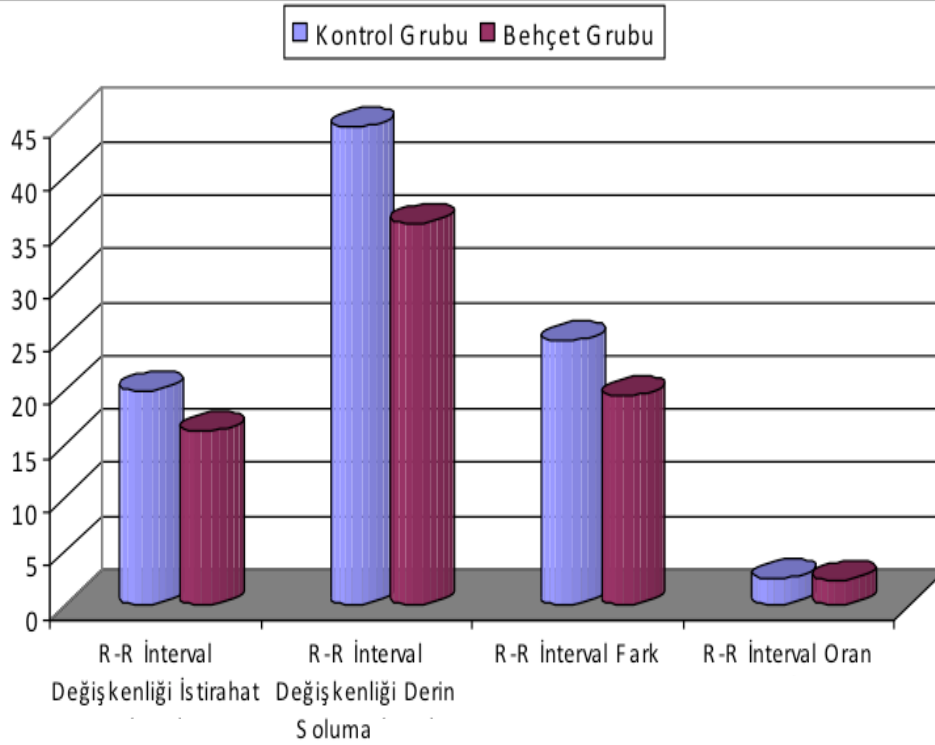
Nörobeheçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının, derin soluma sırasında elde edilen R-R interval değişkenliği değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,078$) (Tablo 4-7, Şekil 4-3).

Nörobeheçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının, istirahatte ve derin soluma sırasında elde edilen R-R interval değişkenliği değerleri arasında saptanan sayısal farklar (derin soluma-istirahat) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,267$) (Tablo 4-7, Şekil 4-3).

Nörobeheçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının, istirahatte ve derin soluma sırasında elde edilen R-R interval değişkenliği değerleri arasında saptanan oransal farklar (derin soluma/istirahat) açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,655$) (Tablo 4-7, Şekil 4-3).

Tablo 4-7: Nörobehçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının istirahatte ve derin soluma sırasında R-R interval değişkenliği analiz ortalamaları

R-R interval değişkenliği		Kontrol Grubu (20)	Nörobehçet Grubu (20)	p
İstirahatte	Ort±SS	20±7,49	16,18±3,61	0,047
	Median (IQR)	18,15 (14,53-21,6)	15,9 (13,08-18,63)	
Derin solumada	Ort±SS	44,62±16,93	35,62±14,41	0,078
	Median (IQR)	39,6 (31,25-56,83)	33,95 (23,75-42,1)	
Derin soluma - istirahat	Ort±SS	24,57±14,3	19,44±13,57	0,267
	Median (IQR)	21,75 (11,3-39,8)	15,85 (10,6-24,93)	
Derin soluma / istirahat	Ort±SS	2,34±0,81	2,22±0,84	0,655



Şekil 4-3: Nörobehçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının istirahatte ve derin soluma sırasında R-R interval değişkenliği istatistiksel analiz grafiği

Nörobehçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının, istirahatte elde edilen R-R interval değişkenliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 4-8).

Nörobeheçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının, derin soluma sırasında elde edilen R-R interval değişkenliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,311$) (Tablo 4-8).

Nörobeheçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının, istirahat ve derin soluma sırasında elde edilen R-R interval değişkenliği değerleri arasında saptanan sayısal farkların (derin soluma-istirahat) dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,151$) (Tablo 4-8).

Nörobeheçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının, istirahat ve derin soluma sırasında elde edilen R-R interval değişkenliği değerleri arasında saptanan oransal farkların (derin soluma/istirahat) dağılımı açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,633$) (Tablo 4-8).

Tablo 4-8: Nörobeheçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının R-R interval değişkenliği dağılımları

		Kontrol Grubu (20)		Nörobeheçet Grubu (20)		p
İstirahat	> %11,7 Normal	19	95,00%	19	95,00%	1
	< %11,7 Patolojik	1	5,00%	1	5,00%	
Derin Soluma	> %21,7 Normal	20	100,00%	19	95,00%	0,311
	< %21,7 Patolojik	0	0,00%	1	5,00%	
Derin solum- istirahat	>%8,2 Normal	19	95,00%	16	80,00%	0,151
	<%8,2 Patolojik	1	5,00%	4	20,00%	
Derin soluma / istirahat	> %1,43 Normal	18	90,00%	17	85,00%	0,633
	< %1,43 Patolojik	2	10,00%	3	15,00%	

4.6. Göz Kırpma Refleksi Verileri

Nörobeheçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının, sağ uyarımlı GKR R1 yanıtı latans (msn) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,201$) (Tablo 4-9, Şekil 4-4).

Nörobeheçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının, sağ uyarımlı GKR ipsilateral R2 yanıtı latans (msn) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,349$) (Tablo 4-9, Şekil 4-4).

Nörobeheçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının, sağ uyarımlı GKR kontralateral R2 yanıt latans (msn) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,110$) (Tablo 4-9, Şekil 4-4).

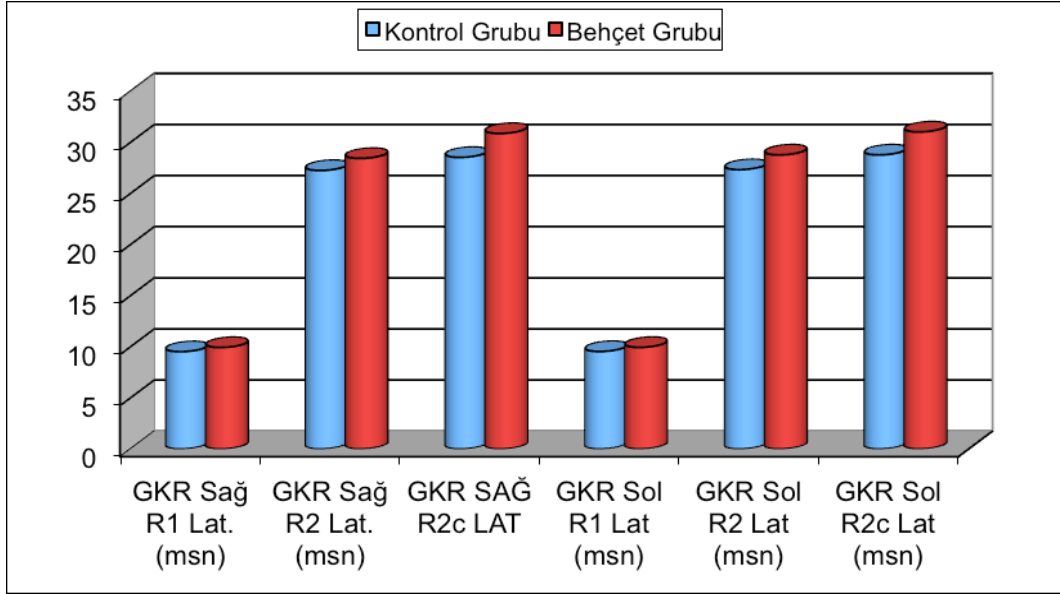
Nörobeheçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının, sol uyarımlı GKR R1 yanıt latans (msn) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,171$) (Tablo 4-9, Şekil 4-4).

Nörobeheçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının, sol uyarımlı GKR ipsilateral R2 yanıt latans (msn) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,265$) (Tablo 4-9, Şekil 4-4).

Nörobeheçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının, sol uyarımlı GKR kontralateral R2 yanıt latans (msn) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,114$) (Tablo 4-9, Şekil 4-4).

Tablo 4-9: Nörobeheçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının sağ ve sol uyarımlı elde edilen göz kırpma refleksi R1, R2 ve kontralateral R2 yanıt ortalamaları

Göz kırpma refleksi (msn)		Kontrol Grubu (20)	Nörobeheçet Grubu (20)	p
Sağ uyarım R1 yanıt latans	Ort±SS	9,52±0,78	9,93±1,21	0,201
Sağ uyarım R2 yanıt latans	Ort±SS	27,25±3,9	28,43±3,96	0,349
Sağ uyarım kontralateral R2 yanıt latans	Ort±SS	28,53±3,84	30,87±5,13	0,110
Sol uyarım R1 yanıt latans	Ort±SS	9,54±0,84	9,94±0,97	0,171
Sol uyarım R2 yanıt latans	Ort±SS	27,33±3,81	28,77±4,22	0,265
Sol uyarım kontralateral R2 yanıt latans	Ort±SS	28,77±3,85	31,02±4,9	0,114



Şekil 4-4: Nörobeçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının, sağ ve sol uyarımlı elde edilen göz kırpma refleksi R1, R2 ve kontralateral R2 değerlerinin istatistiksel analiz grafiği

(GKR: Göz kırpma refleksi, R2c: kontralateral)

4.7. EEG Sonuçları

Çalışmamıza dahil olan 20 Nörobeçet hastasının EEG incelemelerinde anormal bulgu saptanan 8 hastanın 7'si parankimal tutulum, sadece bir hasta vasküler tutulum gösteriyordu. Parankimal tutulum gösteren bu hastalarda lezyonlar mezensefalodiensefalik bölgelerde ve beyin sapında izlenmekteydi, sadece bir hastada bu lezyonların yanısıra spinal lezyonlar da bulunmaktaydı. EEG'lerde saptanan anormallikler, lokalize veya yaygın hafif organizasyon bozukluğu ile nonspesifik paroksizmal jeneralize anomaliler şeklinde idi. Parankimal tutulumu olan grupta, sadece bir hastanın EEG'sinde, lokalize organizasyon bozukluğuna birbirinden bağımsız hipersenkroni eğilimi varlığı eşlik etmekteydi.

5. TARTIŞMA

Günümüzde NBH ile OSS disfonksiyonu ilişkisi halen net değildir. Literatürde, BH'da OSS'ni birbirinden farklı yöntemlerle değerlendiren ve farklı sonuçlara varılan az sayıda çalışma bulunmaktadır (78-86).

Bu çalışmada Nörobeheçet hasta grubunda OSS tutulumu ilk kez sistematik bir şekilde ve çok yönlü olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca Nörobeheçet hasta grubunda periferik sinir sistemi tutulumunun elektrofizyolojik karşılığı araştırılmış, GKR ve EEG kayıtları yapılmıştır.

Çalışmamıza 8'i kadın, 12'si erkek olmak üzere 20 Nörobeheçet hastası dahil edilmiştir. Hastaların 14'ünde parankimal tutulum, 5'inde vasküler tutulum, 1'inde ise intrakranial hipertansiyon mevcuttu. Nörobeheçet ile ilgili çalışmalar değerlendirildiğinde, belirgin erkek cinsiyet dominansı (erkek/kadın=4/1) dikkati çekmekte olup, çalışmamıza katılan hastalar da ağırlık olarak erkek bireylerden oluşmaktadır (erkek/kadın=3/2) (18). Yirmi hastanın 12'sinde, literatür ile uyumlu olarak, BH tanısını takiben ilk 5 yıl içinde nörolojik tutulum saptanmış; nörolojik tutulum başlangıç yaşları da 18 ile 39 arasında değişkenlik göstermiştir (13-16). Çalışmaya dahil edilen hastaların BH süresi 2 ile 46 yıl, NBH süresi ise 1 ile 41 yıl arasında değişmektedir. OSS işlevleri elektrofizyolojik inceleme yöntemleri ve COMPASS 31 sorgulama formu kullanılarak değerlendirilmiştir.

Otonom sinir sistemi için bir klinik sorgulama formu olan COMPASS 31 testi çalışmamızda Nörobeheçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında elektrofizyolojik inceleme öncesinde uygulandı. Nörobeheçet hasta grubunun ağırlıklı COMPASS 31 skorları 0 ile 38,86; sağlıklı kontrol grubunun ağırlıklı COMPASS 31 skorları ise 0 ile 23,88 arasında saptandı. Ağırlıklı COMPASS 31 skorları iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı değildi. Hastalar tek tek değerlendirildiğinde, ağırlıklı COMPASS 31 skoru hasta grubunun ortalama değerinin (12,97) üzerinde bulunan, biri erkek, diğeri kadın olmak üzere iki Nörobeheçet hastasında SDY'larında patoloji saptanırken (kayıp ya da latansları uzun), başka bir kadın hastada derin soluma ile istirahatte elde edilen R-R interval değişkenliği değerleri arasındaki sayısal fark beklenenden daha düşüktü. SDY'ları ve R-R interval değişkenliği analizlerinde anormallik saptanan diğeri hastaların ağırlıklı COMPASS 31 skorları hasta grubunun

ortalama değerinin (12,97) altındaydı. Kontrol grubunda ise ağırlıklı COMPASS 31 skoru ortalama değeri 8,44 olarak saptandı. Kontrol grubunda 6 katılımcının skorlaması, bu ortalama değerin üzerinde bulunmasına rağmen, hiçbir olguda otonomik işlevleri değerlendiren elektrofizyolojik incelemelerde anlamlı patoloji görölmedi.

Daha çok MSS’de spesifik tutulma paternleri gösterilen BH’nda PSS tutulumu araştırılmış ve oldukça nadir olduğu kanaatine varılmıştır. Literatürde, hem sinir biyopsisi hem de elektrofizyolojik bulguların birlikte değerlendirildiği bir çalışmada, hastalarda vaskülitik özellik göstermeyen aksonal polinöropati ile karşılaşılmıştır (97). Nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastalarında yapılan başka bir elektrofizyolojik çalışmada ise; F yanıtı latansında uzama, artmış kronodispersiyon ile birlikte F yanıtı süresi, persistansı ve amplitüdünde azalma saptanmıştır (98). Ayrıca; poliradikülönörit, mononöritis multipleks, aksonal duyusal nöropati, aksonal sensorimotor nöropati ve nekrotizan miyozit ile uyumlu elektrofizyolojik bulguların saptandığı başka çalışmalar da mevcuttur (50, 99-102). Bununla birlikte, BH’da PSS tutulumu olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (50).

Çalışmamızda ise; hem Nörobeçet hasta grubunda hem de sağlıklı kontrol grubunda, ayrıntılı elektrofizyolojik değerlendirmeler sonucunda polinöropati ile uyumlu olabilecek bulgular ile karşılaşılmadı. Nörobeçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının; median, ulnar ve tibial sinirlerinden elde edilen hem F yanıtı minimum latans (msn) ortalamaları arasında, hem de F yanıtı persistans (%) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Behçet hastalığında OSS’ni değerlendiren birkaç çalışma bulunmaktadır ve birbirinden farklı yöntemler kullanılarak farklı sonuçlara varıldığı görölmektedir. On iki Behçet hastasında, ardısıra sinir uyarımıyla elde edilen SDY’larını 12 sağlıklı kontrol ile karşılaştıran bir çalışmada, Behçet hastalarında SDY’nın habitüe olma hızı kontrollerden daha düşük bulunmuştur (78). Otonom testlerin de değerlendirildiği başka bir çalışmada 45 Behçet hastasında saptanan bozulmuş zaman bağımlı KHD’nin OSS disfonksiyonunu gösterdiği kanaatine varılmıştır (79). Bir başka çalışmada ise 16 Behçet hastasıyla 16 sağlıklı kontrolde elektriksel uyarı ile elde edilen deri yanıtlarının amplitüt ve latansları karşılaştırılmış ve OSS disfonksiyonunu düşündüren azalmış amplitüt saptanmasına rağmen, latans değerlerinde istatistiksel olarak fark gösterilememiştir (80). Otuz bir Behçet hastasıyla yaş olarak eşlenmiş 41 sağlıklı

kontrolü, pupilometrik teknik ile karşılaştıran bir başka çalışmada; pupil döngü zamanı, karanlığa adapte pupil boyutları ile fenilefrin ve pilokarpin damla testi sonuçları, Behçet hastalarında farklı bulunmuş olup; bu sonuçlar irisi innerve eden OSS'nin Behçet hastalarında etkilendiği şeklinde yorumlanmıştır (81). BH'da KHD'ni spektral analiz ile değerlendiren bir başka çalışmada ise, elde edilen bulgular asemptomatik OSS disfonksiyonu olarak bildirilmiştir (82). Bununla birlikte, literatürde Behçet hastaları ile sağlıklı kontroller arasında, OSS'ni değerlendiren parametreler açısından, herhangi bir fark gösteremeyen çalışmalar da bulunmaktadır (83-85). Yirmi beş Behçet hastasıyla, 25 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir çalışmada, OSS'ni değerlendirmek için, çalışmamızda da olduğu gibi SDY'ları ve R-R interval değişkenliği kullanılmıştır. R-R interval değişkenliği parametreleri iki grup arasında belirgin bir fark göstermezken, otonomik disfonksiyon semptomları tarifleyen 3 hastada SDY latansları normal ortalama değerlerin 2 standart deviasyon üzerinde bulunmuştur. Bununla birlikte, bu çalışmada otonomik disfonksiyonun farklı klinik bulgularının varlığı ile elektrofizyolojik bulgular uyumlu bulunmamıştır (83). Yakın zamanda yayınlanan bir başka çalışmada ise, 70 Behçet hastasında, çalışmamızda olduğu gibi SDY'ları ve R-R interval değişkenliği araştırılmış; ve sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında SDY ortalama latanslarında uzama, istirahat ve derin solumada R-R interval değişkenliği değerlerinde (%) azalma saptanmıştır. Ayrıca hasta grubunda inflamatuvar belirteçler ile SDY latansları arasında belirgin bir korelasyon bulunmuştur. Bu bulgular, BH'da hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak subklinik sempatik ve parasempatik otonomik disfonksiyon lehine yorumlanmıştır (86).

Çalışmamızda, Nörobeçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının, elektrik uyarısı ile el ayası ve ayak tabanından kaydedilen, SDY başlangıç latansı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ancak elektrik uyarısına cevaben ayak tabanından kaydedilen SDY'nın latansları uzun bulunan hastalar tek tek değerlendirildiğinde, patoloji saptanan hastaların sayısı kontrol grubu ile benzer bulunurken; el ayasından kaydedilen yanıtların başlangıç latanslarında patoloji saptanan hastalar sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede fazlaydı. İkisi erkek, ikisi kadın olmak üzere farkı oluşturan bu 4 hasta tek tek değerlendirildiğinde; hepsi parankimal tutulum gösteren ve tedavi altında takip edilen hastalardı, NBH süreleri ise 1-13 yıl arasında değişmekteydi. Sadece 2 hastanın COMPASS 31 otonom değerlendirme testi skorları, hasta grubunda saptanan ortalama değere kıyasen yüksekti (COMPASS 31

skorları: 26 ve 34). Bu grupta, bir kadın hastada, istirahat ve derin soluma sırasında ölçülen R-R interval değişkenliklerinin sayısal farkı (derin soluma-istirahat) ve oranı (derin soluma/istirahat) düşük saptandı. Yine bu grupta yer alan ve mezensefalik lezyonları olan başka bir erkek hastada ise GKR incelemesinde sol uyarımlı R2 yanıtı ile kontralateral R2 yanıt latansları arasındaki fark patolojik olarak uzundu. Ayrıca, biri erkek, biri kadın olmak üzere iki hastada da nonspesifik EEG anormallikleri saptandı.

Çalışmamızda derin soluma uyarısına cevaben değerlendirilen SDY'da; el ayası ve ayak tabanından kaydın elde edilip edilemediğine göre yorum yapıldı. Nörobeçet hasta grubunda, derin soluma sırasında, el ayası ve ayak tabanı kayıtlı SDY elde edilebilirliği, sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

Parasempatik işlevlerin değerlendirildiği R-R interval değişkenliği analizinde istirahat ve derin soluma sırasında kayıtlar alındı. Nörobeçet hasta grubunun istirahat R-R interval değişkenliği değerleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak sınırda anlamlılık gösterecek şekilde ($p=0,047$) düşük olarak hesaplandı. Ancak, bireysel olarak değerlendirdiğinde tüm hastaların verileri normal sınırlar içersindeydi. Derin soluma sırasında elde edilen R-R interval değişkenliği ise, bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

Her ne kadar çalışmamız R-R interval değişkenliği analizinde istatistiksel açıdan belirgin düzeyde anlamlı farklar göstermese de; elde edilen SDY'ları ve R-R interval değişkenliği analizlerindeki bireysel patolojik değerler dikkat çekiciydi. Bu hastalar daha sonra; klinik seyirleri, elektrofizyolojik incelemeleri, radyolojik görüntülemeleri, otonom semptomlarının değerlendirildiği COMPASS 31 testi skorları göz önüne alınarak tek tek gözden geçirildi.

Bir yıldır parankimal tutulumlu NBH tanısı ile izlenen bir kadın hastada (CT), elektriksel uyarı ile el ayası ve ayak tabanı kayıtlı SDY başlangıç latansları uzamıştı. Ayrıca, bu hastada, istirahat ve derin soluma sırasında ölçülen R-R interval değişkenliklerinin sayısal farkı (derin soluma-istirahat) ve oranı (derin soluma/istirahat) düşük saptandı. Mezensefalodiensefalik lezyonu bulunan bu hastanın ağırlıklı COMPASS 31 skoru ise 7,79 idi ve ortalamanın altındaydı. Bu hasta klinik olarak otonom bulgulardan şikayetçi olmasa da elektrofizyolojik olarak otonom tutulumun ipuçları dikkat çekiciydi.

Altı yıldır parankimal tutulumlu NBH tanısı ile izlenen başka bir kadın hastada (ZA), derin soluma sırasında, el ayası ve ayak tabanı kayıtlı SDY elde edilemedi. Mezensefalodiensefalik lezyonu bulunan bu hastanın ağırlıklı COMPASS 31 skoru 0,66 idi ve oldukça düşüktü. Yine bu hasta içinde klinik bulgular çok geri planda olmasına karşın elektrofizyolojik bulgular otonom tutulumu göstermekteydi.

Üç yıldır parankimal tutulumlu NBH tanısı ile izlenen bir başka kadın hastada ise (EG), elektriksel uyarı ile el ayası ve ayak tabanı kayıtlı SDY latansları uzamıştı. İki yanlı mezensefalodiensefalik lezyonu ve servikal spinal lezyonları bulunan bu hastanın ağırlıklı COMPASS 31 skorunun da 34,4 olması dikkat çekiciydi. Ayrıca, bu hastanın EEG incelemesinde, solda belirgin olmak üzere frontotemporal bölgelerde lokalize organizasyon bozukluğuna eşlik eden birbirinden bağımsız hipersenkroni eğilimi saptandı. Hem klinik, hem de elektrofizyolojik olarak otonom tutulum bulguları olan bu hastada dikkat çekici bir diğer nokta EEG’de patolojik bulguların eşlik etmesiydi.

Beş yıldır parankimal tutulumlu NBH tanısı ile izlenen bir diğer kadın hastada (MB) ise, istirahat ve derin soluma sırasında ölçülen R-R interval değişkenliklerinin sayısal farkı (derin soluma-istirahat) düşük saptandı. İki yanlı mezensefalodiensefalik lezyonu bulunan bu hastanın ağırlıklı COMPASS 31 skorunun da 16,92 olması dikkat çekiciydi. Ayrıca, bu hastanın EEG incelemesinde, hemisfer ön yarılarında belirgin organizasyon bozukluğu saptandı. Klinik otonom bulguları belirgin olmayan bu hasta için elektrofizyolojik incelemelerinde saptanan ipuçları otonom sinir sisteminin etkilendiği şeklinde yorumlandı.

Son bir yıl içinde intrakranial hipertansiyon tanısı almış bir kadın Nörobeçet hastasında (NY) ise, hem derin solumada R-R interval değişkenliği değeri, hem de istirahat ve derin soluma sırasında ölçülen R-R interval değişkenliklerinin sayısal farkı (derin soluma-istirahat) düşük saptandı. Hastanın ağırlıklı COMPASS 31 skoru 5,27 idi. Bu hastada da klinik bulguların geri planda olmasına rağmen elektrofizyolojik olarak otonom işlevlerin etkilendiği gösterilen bir diğer hastamızdı.

On üç yıldır parankimal tutulumlu NBH tanısı ile takip edilen bir erkek hastada (MC), elektriksel uyarı ile el ayası kayıtlı SDY başlangıç latansı uzamış saptanırken, ayak tabanı kayıtlı yanıt elde edilemedi. Ayrıca derin soluma sırasında, el ayası ve ayak tabanı kayıtlı SDY’ları da elde edilemedi. Mezensefalodiensefalik lezyonu bulunan bu hastanın ağırlıklı COMPASS 31 skorunun da 26,82 olması dikkat çekiciydi. Ayrıca, bu

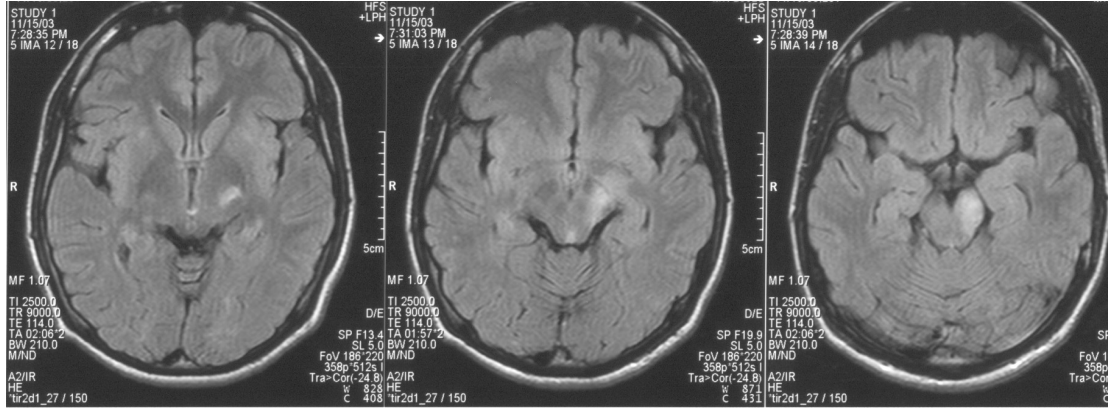
hastanın EEG incelemesinde solda belirgin olmak üzere frontotemporal bölgelerde lokalize organizasyon bozukluğu saptandı. GKR incelemesinde ise sol uyarımlı R2 yanıtı ile kontralateral R2 yanıt latansları arasındaki fark patolojik olarak uzundu. Bu hasta hem klinik, hem de elektrofizyolojik açıdan otonom tutulumun gösterilebildiği bir başka hastamızdı.

Dört yıldır parankimal tutulumlu NBH tanısı ile takip edilen başka bir erkek hastada (İK), elektriksel uyarı ile el ayası ve ayak tabanı kayıtları SDY'ları elde edilemedi. Ayrıca derin soluma sırasında ayak tabanı kayıtları SDY da elde edilemedi. Mezensefalodiensefalik ve beyin sapı lezyonları bulunan bu hastanın ağırlıklı COMPASS 31 skoru 1,11 idi. Klinik otonom bulgusu olmamasına rağmen, bu hastanın SDY'ları patolojik olarak değerlendirildi.

Elektrofizyolojik olarak OSS disfonksiyonu saptanan hastaların çoğunluğunun parankimal tutulum gösteren Nörobeçet hastaları olmaları; ayrıca yedi hastanın dördünde OSS tutulumu semptomları görülmemesine ve ağırlıklı COMPASS 31 skorlarının düşük olmasına rağmen elektrofizyolojik testlerin patolojik olması dikkat çekiciydi. Bu bulgular OSS işlevlerini değerlendirirken birden fazla modalitenin kullanılmasının önemini göstermektedir. Verilerimiz klinik sorgulama ve elektrofizyolojik testlerin birlikte değerlendirilmesinin, otonom tutulumu ortaya koymak için daha kullanışlı ve güvenli olabileceği kanaatini oluşturmuştur.

Özellikle lezyon lokalizasyonunda yardımcı olabilecek elektrofizyolojik incelemelerden biri olan GKR Behçet hastalarında sık kullanılan yöntemlerden biri değildir. Kranial görüntüleme yöntemlerinin daha kolay ulaşılabilir olması sebebiyle, BH'da GKR ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Nörobeçet hasta grubunda GKR'nin çalışıldığı iki olgu bildiriminde de GKR yanıtlarında saptanan anormalliğin, lezyonların lokalizasyonuna katkıda bulunabileceği kanaatine varılmıştır (87-88). Ayrıca, Türkiye'den yayınlanan başka bir çalışmada, Behçet hastalarında R1, R2 ve kontralateral R2 yanıt ortalama latanslarının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla uzun saptandığı bildirilmiştir (89). Çalışmamızda, GKR incelemesinde, Nörobeçet hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasında, iki yanlı R1, R2 ve kontralateral R2 yanıt ortalama latansları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bununla birlikte, olgu bazında dört hastada elde edilen patolojik değerlerin bir hastada lezyon lokalizasyonu ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Sol mezensefalodiensefalik lezyonu olan bu erkek hastanın GKR incelemesinde, lezyon yeri ile uyumlu olarak sol R1 başlangıç latansı sağa kıyasen patolojik olarak uzundur (Şekil 5-1).



Şekil 5-1: Sol mezensefalodiensefalik lezyonu olan, sol R1 değeri sağa kıyasen patolojik uzun bulunan Nörobeçet hastasının beyin manyetik rezonans görüntülemesi

Mezensefalik lezyonları olan başka bir erkek hastada sol uyarımlı R2 yanıtı ile kontralateral R2 yanıt latansları arasındaki fark patolojik olarak uzundu. Pons sol yarıda lezyonu olan bir diğer erkek hastada ise sağ uyarımlı R1 yanıt latansı sola kıyasen patolojik olarak uzun bulundu. Solda bazal ganglia düzeyinden mezensefalona uzanan lezyonu saptanan bir başka erkek Nörobeçet hastamızda ise; hem sağ, hem sol kontralateral R2 yanıt latansları, hem de sağ uyarımlı R2-R2 kontralateral latans farkı patolojik olarak uzun saptandı. Bu hastalarda GKR yanıtlarında elde edilen patolojiler lezyon lokalizasyonu açısından destekleyici değildi.

Nörobeçet hastalarında epileptik nöbet varlığı, farklı etnik kökenlerde ve farklı coğrafi bölgelerde değişik oranlarda (%2,2-%27) bildirilmiştir (90, 91, 92). Yakın zamanda Türkiye’den yayınlanan bir çalışmada Nörobeçet hastalarında epileptik nöbet oranı %16,7 olarak bildirilmiş ve epileptik nöbetlerin baskın bir çoğunlukla vasküler tutulumu olan hastalarda ortaya çıktığına dikkat çekilmiştir (96). Beyin sapı tutulumu ile epileptik nöbet birlikteliğinin kötü prognoza işaret ettiğini ve yüksek mortalite oranları ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da literatürde yer almaktadır (96). Çalışmamıza dahil olan 20 Nörobeçet hastasının hiçbirinde epileptik nöbet öyküsü yoktu. Vasküler tutulum olan bir hastamızın da nöbet öyküsü olmamakla birlikte EEG incelemesinde hafif ve yaygın organizasyon bozukluğu varlığı dikkatimizi çekti. Ayrıca EEG incelemesinde anormal bulgu (lokalize veya yaygın hafif organizasyon bozukluğu

ile nonspesifik paroksizmal jeneralize anomaliler) saptanan 8 hastanın 7'sinde parankimal tutulum saptanmakla birlikte, bu EEG patolojilerinin klinik karşılığı yoktu.

Parankimal, beyin sapı ile spinal kord tutulumu olan, nörolojik muayenesinde sekel dizartri, sağ hemiparezi ile hafif düzeyde bilateral appendiküler ataksi bulguları dikkati çeken, progresif seyirli bir kadın Nörobeçet hastamızda; EEG'de lokalize organizasyon bozukluğuna birbirinden bağımsız hipersenkroni eğilimi eşlik ediyordu. Bu hastanın da epileptik nöbet öyküsü yoktu. NBH'nın seyrinde nadiren epileptik nöbetler olabileceği bilinmekle birlikte EEG anomalileri daha sık ortaya çıkabileceği bilinmektedir (103). Olgularımızın verileri de bu bilgiyi desteklemektedir. Ancak nöbet öyküsü olmayan Nörobeçet hastalarında EEG'de saptanabilecek değişikliklerin yorumlanması ve bu hastaların takibi konusunda dikkatli olunmalıdır.

Çalışmamızda değerlendirilen tüm veriler hastaların demografik özellikleriyle birlikte Tablo 5-1'de özetlenmiştir.

Tablo 5-1: Nörolojik hasta grubu verilerine genel bakış

HASTA	BEHCET	NÖROBEHCET	YAŞ	CİNSİYET	COMPASS 31	NM	MSS TUTULUMU	PNP	R-R İNTERVAL	R-R İNTERVAL	R-R İNTERVAL	R-R İNTERVAL	SDY	SDY	SDY	SDY	SDY	SDY	EEG
SİRE	SİRE	SİRE	SİRE	ERKEK=1	SKORU		LEZYON YOK=0		ANALİZİ	ANALİZİ	ANALİZİ	ANALİZİ	EU	EU	DS	DS	DS	DS	
YIL	YIL	YIL	YIL	KADIN=2		N=0	PARANKİMAL=1		İ	DS	DS	DS	EL KAYIT	AVAK KAYIT	EL KAYIT	AVAK KAYIT	AVAK KAYIT	AVAK KAYIT	
						P=1	VASKÜLER=2		YOK=0	N=0	P=1	P=1	N=0	N=0	YOK=0	YOK=0	YOK=0	N=0	N=0
									VAR=1	P=1	P=1	P=1	P=1	P=1	VAR=1	VAR=1	VAR=1	P=1	P=1
ÜP	2	2	33	1	2,99	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
FE	25	17	41	1	26,96	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	yapılamadı	yapılamadı	0	0
AKÇ	14	8	33	1	3,78	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1
MB	8	5	40	2	16,92	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0
ZA	6	6	36	2	0,66	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CT	5	1	40	2	7,79	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0
MC	19	13	38	1	26,82	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
MK	13	6	32	1	23,25	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
İE	46	41	61	1	38,86	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0
AY	13	3	37	1	5,93	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
EG	16	3	42	2	34,4	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	yapılamadı	yapılamadı	0	1
RO	5	1	22	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
SE	7	1	36	1	13,11	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
AÇ	7	7	35	2	10,1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
MS	7	7	27	1	0,99	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
NÇ	10	10	28	2	1,98	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
İK	5	4	34	1	1,11	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
NY	2	1	35	2	5,27	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0
SY	17	7	38	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
GK	9	5	39	2	38,48	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0

(NM: Nörolojik muayene, MSS: Merkezi sinir sistemi, PNP: Polinöropati, İ: İstirahat, EU: Elektriksel uyarı DS: Derin solunum, SDY: Sempatik deri yanıtı, GKR: Göz kırpma refleksi, EEG: Elektroensefalografi, N: Normal, P: Patolojik)

5.1. Sonuç:

Daha önce Nörobehçet hasta grubunda OSS fonksiyonları elektrofizyolojik testlerle araştırılmamıştır. Uluslararası Konsensüs tavsiye kriterlerine göre kesin veya olası NBH tanısı almış hastaların dahil edildiği bu çalışmada, elektrofizyolojik kriterleri karşılayan bir polinöropati saptanmamıştır. Ayrıca, Nörobehçet hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının; median, ulnar ve tibial sinirlerde hem F yanıtı minimum latans (msn) ortalamaları arasında, hem de F yanıtı persistans (%) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık da gözlenmemiştir.

Otonom sinir sisteminin değerlendirildiği elektrofizyolojik incelemelerimizde, Nörobehçet hasta grubunun istirahatte R-R interval değişkenliği değerleri (msn) sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak sınırdan anlamlılık gösterecek şekilde ($p=0,047$) düşüktü. Ancak bireysel olarak tüm değerler normal sınırlar içindeydi. Bununla birlikte, Nörobehçet hasta grubunun elektriksel uyarı ile el ayası kayıtlı SDY latansı dağılımında patolojik değere sahip bireylerin sayısı, sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Elektrofizyolojik olarak OSS disfonksiyonu saptanan hastaların çoğunluğunun parankimal tutulum gösteren Nörobehçet hastaları olmaları; ayrıca yedi hastanın dördünde OSS tutulumu semptomları görülmemesine ve ağırlıklı COMPASS 31 skorlarının düşük olmasına rağmen, OSS'ni değerlendiren elektrofizyolojik testlerden en az birinin patolojik olması dikkat çekiciydi. Bu bulgular OSS işlevlerini değerlendirirken birden fazla modalitenin kullanılmasının önemini göstermektedir. Çalışmamızın sonuçları Nörobehçet hastalarında OSS tutulumunu ortaya koymak için klinik sorgulama ve elektrofizyolojik testlerin birlikte değerlendirilmesinin, daha kullanışlı ve güvenli olabileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, Nörobehçet hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasında, iki yanlı R1, R2 ve kontralateral R2 yanıt ortalama latansları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Bununla birlikte, olgu bazında dört hastada elde edilen patolojik değerler, yalnızca bir hastanın lezyon lokalizasyona yardımcı oldu. Çalışmamıza dahil olan 20 Nörobehçet hastasının 8'inde EEG incelemesinde nonspesifik anormallikler saptanırken, bu hastaların 7'si parankimal tutulum göstermiş, sadece bir hastada vasküler tutulum dikkati çekmiştir.

Bu alışmada, NBH tanısında ve takibinde elektrofizyolojik yöntemlerin yerinin anlaşılması hedeflenmiştir. Çalışmamızda her ne kadar hasta ve kontrol grubu nispeten az sayıda olgu içeriyor olsa da, özellikle parankimal tutulumu olan Behçet hastalarında subklinik olarak otonom sinir sisteminin etkilenebileceği kanaatine varılmıştır. Bu konuda daha geniş hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının dahil edildiği ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKLAR

- 1) Behcet H. Über rezidivierende, aphthöse durch ein virus verursachte Geschwüre am Mund, Auge und an den Genitalien. *Dermatol Monatsschr* 1937; **105**: 1152-157.
- 2) Akman-Demir G, Yeşilot N, Serdaroğlu P. Behçet Hastalığında Nörolojik Tutulum: Klinik Özellikler, Tanı ve Tedaviye Yaklaşım. *J Neurol Sci (Turk)* 2006; **23** (1): 3-7.
- 3) Saip S, Akman-Demir G, Siva A. (2014). Neuro-Behçet syndrome. İçinde Biller J, Ferro JM, (Ed.) *Handbook of Clinical Neurology 3rd series Vol. 121* Elsevier B.V; 1703-23.
- 4) Yazıcı H. Behçet syndrome: an update. *Curr Rheumatol Rep* 2003; **5**: 195-219.
- 5) Yazıcı Y, Yurdakul S, Yazıcı H. Behçet's syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2010; **12**: 429-35.
- 6) Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's Disease. *N Engl J Med* 1999; **341**(17): 1284-91.
- 7) Kim DK, Chang SN, Bang D, Lee ES, Lee S. Clinical analysis of 40 cases of childhood-onset Behcet's disease. *Pediatr Dermatol* 1994; **11**(2): 95-101.
- 8) Demirköken C, Öz B, Göksel S. (2010). Behçet's disease: pathology. İçinde Yazıcı Y, Yazıcı H. (Ed.) *Behçet's Syndrome*. Springer, New York, Dordrecht Heidelberg London; 215-42.
- 9) Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. (2010). Disease mechanisms. İçinde Yazıcı Y, Yazıcı H. (Ed.) *Behçet's Syndrome*. Springer, New York, Dordrecht Heidelberg London; 243-64.
- 10) Gul A, Ohno S. HLA-B51 and Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2012; **20**(1): 37-43.
- 11) Yazıcı H, Ugurlu S, Seyahi E. Behçet syndrome: is it one condition? *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; **43**: 275-80.

- 12) Gul A. Behçet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; **4**: 81-3.
- 13) Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999; **122**: 2171-81.
- 14) Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain* 1999; **122**: 2183-94.
- 15) Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C ve ark. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol* 2001; **248**(2): 95-103.
- 16) Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 2009; **8**: 192-204.
- 17) Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Madji A, Akhlaghi M ve ark. Behçet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. *Int J Rheum Dis* 2010; **13**: 367-73.
- 18) Siva A, Saip S. The spectrum of nervous system involvement in Behçet's syndrome and its differential diagnosis. *J Neurol* 2009; **256**(4): 513-29.
- 19) Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V ve ark. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003; **82**(1): 60-76.
- 20) Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, Bohlega S, Borhani-Haghighi A, Constantinescu CS ve ark. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's Disease: international consensus recommendations. *J Neurol* 2014; **261**:1662-76.
- 21) Hirohata S. Histopathology of central nervous system lesions in Behçet's disease. *J Neurol Sci* 2008; **267**: 41-7.
- 22) Hadfield MG, Aydin F, Lippman HR, Kubal WS, Sanders KM. Neuro-Behçet's disease. *Clin Neuropathol* 1996; **15**: 249-55.
- 23) Arai Y, Kohno S, Takahashi Y, Miyajima Y, Tsutusi Y. Autopsy case of neuro-Behçet's disease with multifocal neutrophilic perivascular inflammation. *Neuropathology* 2006; **26**: 579-85.

- 24) Scardamaglia L, Desmond PM, Gonzales MF, Bendrups A, Brotdmann A, Kay TWH. Behçet's disease with cerebral vasculitis. *Int Med J* 2001; **31**: 560-1.
- 25) Koçer N, Islak C, Siva A, Saip S, Akman C, Kantarci O ve ark. CNS involvement in neuro-Behçet syndrome: an MR study. *Am J Neuroradiol* 1999; **20**: 1015-24.
- 26) Kizilkilic O, Albayram S, Adaletli I, Ak H, Islak C, Kocer N. Endovascular treatment of Behçet's disease-associated intracranial aneurysms: report of two cases and review of the literature. *Neuroradiology* 2003; **45**: 328-34.
- 27) Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Effect of infliximab in progressive neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Sci* 2008; **72**:99-105.
- 28) Hatzitolios A, Savopoulos C, Ntaios G, Tsirogianni E, Baltatzi M, Apostolopoulou M ve ark. Recurrent peripheral facial paresis may constitute the sole clinical manifestation in neuro-Behçet disease. *Neurologist* 2008; **14**: 77.
- 29) Kansu T, Kirkali P, Kansu E, Zileli T. Optic neuropathy in Behçet's disease. *J Clin Neuroophthalmol* 1989; **9**(4): 277-280.
- 30) Yesilot N, Mutlu M, Gungor O, Baykal B, Serdaroglu P, Akman-Demir G. Clinical characteristics and course of spinal cord involvement in Behçet's disease. *Eur J Neurol* 2007; **14**: 729-37.
- 31) Moskau S, Urbach H, Hartmann A, Schmidt S. Multifocal myelitis in Behçet's disease. *Neurology* 2003; **60**: 517.
- 32) Calgüneri M, Onat AM, Oztürk MA, Ozçakar L, Ureten K, Akdogan A ve ark. Transverse myelitis in a patient with Behçet's disease: favourable outcome with a combination of interferon-alpha. *Clin Rheumatol* 2005; **24**: 64-6.
- 33) Masheter HC. Behçet's syndrome complicated by intracranial thrombophlebitis. *Proc R Soc Med* 1959; **52**: 1039-40.
- 34) Essaadouni L, Jaafari H, Abouzaid CH, Kissani N. Neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 67 patients. *Rev Neurol (Paris)* 2010; **166**(8-9): 727-33.
- 35) Fadli ME, Youssef MM. Neuro-Behçet syndrome in the United Arab Republic. *Eur Neurol* 1973; **9**(2): 76-89.

- 36) Al-Dalaan AN, Al-Balaa SR, El-Ramahi K, al-Kawi Z, Bohlega S, Bahabri S ve ark. Behçet disease in Saudi Arabia. *J Rheumatol* 1994; **21**(4): 658-61.
- 37) Tunc R, Saip S, Siva A, Yazici H. Cerebral venous thrombosis is associated with major vessel disease in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004; **63**: 1693-4.
- 38) Yesilot N, Bahar S, Yilmazer S, Mutlu M, Kurtuncu M, Tuncay R ve ark. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease compared to those associated with other etiologies. *J Neurol* 2009; **256**(7): 1134-42.
- 39) Uluduz D, Kürtüncü M, Yapici Z, Seyahi E, Kasapçopur Ö, Özdoğan H ve ark. Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behçet disease. *Neurology* 2011; **77**(21): 1900-5.
- 40) Akman Demir G, Bahar S, Baykan-Kurt B, Gurvit IH, Serdaroglu P. Intracranial hypertension in Behçet's disease. *Eur J Neurol* 1996; **3**: 66-70.
- 41) Nakasu S, Kaneko M, Matsuda M. Cerebral aneurysms associated with Behçet's disease: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; **70**(5): 682-4.
- 42) Kaku Y, Hamada JI, Kuroda JI, Kai Y, Morioka M, Kuratsu JI. Multiple peripheral middle cerebral artery aneurysms associated with Behçet's disease. *Acta Neurochir (Wien)* 2007; **149**: 823-7.
- 43) Pannone A, Lucchetti G, Stazi G, Corvi F, Ferguson TL, Massucci M ve ark. Internal carotid artery dissection in a patient with Behçet's syndrome. *Ann Vasc Surg* 1998; **12**(5): 463-7.
- 44) Bouarhroum A, Sedki N, Bouziane Z, El Mahi O, El Idrissi R, Lahlou Z ve ark. Extracranial carotid aneurysm in Behçet disease: report of two new cases. *J Vasc Surg* 2006; **43**(3): 627-30.
- 45) Ohshima T, Miyachi S, Hattori K, Iizuka H, Izumi T, Nakane Y ve ark. A case of giant common carotid artery aneurysm associated with vascular Behçet disease: successfully treated with a covered stent. *Surg Neurol* 2008; **69**(3): 297-301.
- 46) Bahar S, Coban O, Gürvit IH, Akman-Demir G, Gökyiğit A. Spontaneous dissection of the extracranial vertebral artery with spinal subarachnoid haemorrhage in a patient with Behçet's disease. *Neuroradiology* 1993; **35**: 352-4.

- 47) Gürer O, Yapici F, Enç Y, Cinar B, Ozler A. Spontaneous pseudoaneurysm of the vertebral artery in Behçet's disease. *Ann Vasc Surg* 2005; **19**: 280-3.
- 48) Al-Araji A, Sharquie K, Al-Rawi Z. Prevalence and patterns of neurological involvement in Behçet's disease: a prospective study from Iraq. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; **74**(5): 608-13.
- 49) Houman MH, Neffati H, Braham A, Harzallah O, Khanfir M, Miled M ve ark. Behçet's disease in Tunisia. Demographic, clinical and genetic aspects in 260 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2007; **25**: 58-64.
- 50) Atasoy HT, Tunc TO, Unal AE, Emre U, Koca R, Esturk E ve ark. Peripheral nervous system involvement in patients with Behçet disease. *Neurologist* 2007; **13**(4): 225-30.
- 51) Amici H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; **3**: 148-55.
- 52) Chen Y, Stanford MR, Wallace GR, Vaughan RW, Kondeatis E, Fortune F. Factor V leiden mutation does not correlate with retinal vascular occlusion in white patients with Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 2003; **87**: 1048-9
- 53) Leiba M, Seligson U, Sidi Y, Harats D, Sela BA, Griffin JH ve ark. Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2004; **63**(11): 1445-9.
- 54) Saruhan-Direskeneli G, Yentur SP, Akman-Demir G, Isik N, Serdaroglu P. Cytokines and chemokines in neuro-Behçet's disease compared to multiple sclerosis and other neurological diseases. *J Neuroimmunol* 2003; **145**(1-2): 127-34.
- 55) Hirohata S, Isshi K, Oguchi H, Ohse T, Haraoka H, Takeuchi A ve ark. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive neuro-Behçet's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; **82**(1): 12-7.
- 56) Akman-Demir G, Tüzün E, İçöz S, Yeşilot N, Yentür SP, Kürtüncü M ve ark. Interleukin-6 in neuro- Behçet's disease: association with disease subsets and long-term outcome. *Cytokine* 2008; **44**(3): 373-6.
- 57) Lee SH, Yoon PH, Park SJ, Kim DI. MRI findings in neuro-Behçet's disease. *Clin Radiol* 2001; **56**(6): 485-94.

- 58) Kang DW, Chu K, Cho JY, Koo J, Roh JK, Yoon BW ve ark. Diffusion weighted magnetic resonance imaging in neuro-Behçet's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; **70**(3): 412-3.
- 59) Hiwatashi A, Garber T, Moritani T, Kinoshita T, Westeson PL. Diffusion weighted MR imaging of neuro-Behçet's disease: a case report. *Neuroradiology* 2003; **45**: 468-71.
- 60) Coban O, Bahar S, Akman-Demir G, Taşci B, Yurdakul S, Yazici H ve ark. Masked assessment of MRI findings: is it possible to differentiate neuro-Behçet's disease from other central nervous system diseases? *Neuroradiology* 1999; **41**(4): 255-60.
- 61) Mascalchi M, Cosottini M, Cellerini M, Paganini M, Arnetoli G. MRI of spinal cord involvement in Behçet's disease: case report. *Neuroradiology* 1998; **40**(4): 255-7.
- 62) Tunc R, Saip S, Siva A, Yazici H. Cerebral venous thrombosis is associated with major vessel disease in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004; **63**(12): 1693-4.
- 63) Cengiz N, Sahin M, Onar M. Correlation of clinical, MRI and Tc-99m HMPAO SPECT findings in neuro-Behçet's disease. *Acta Neurol Belg* 2004; **104**(3): 100-5.
- 64) Snell RS. (2010). *Clinical Neuroanatomy*. (7th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- 65) Waxman SG. (2002). *Korrelatif Nöroanatomî*. Yıldırım M (Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
- 66) Howland RD, Mycek MJ. (2009). *Lippincott's Illustrated Reviews: Farmakoloji*. Onat F, Gören Z, Karaalp A. (Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- 67) Preston DC, Shapiro BE. (2017). *Elektromiyografi ve Nöromusküler Hastalıklar: Klinik-Elektrofizyolojik Bağlantılar*. Örmeci B, Öge AE. (Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- 68) Öge AE, Baykan B. (Ed.). (2015) *Nöroloji*. (2. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

- 69) Katirji B. (2012). *Klinik Uygulamada Elektromiyografi Olgu İncelemelerine Dayanan Bir Yaklaşım*. (2. Baskı). Baslo MB. (Çev. Ed.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
- 70) Ertekin C. (2006). Sentral ve Periferik EMG. İzmir: Metabasım.
- 71) Oh JS. (2003). *Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies*. (3rd ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- 72) Kimura J, Powers JM, Van Allen MW. Reflex response of orbicularis oculi muscle to supraorbital nerve stimulation: study in normal subjects and peripheral facial palsies. *Arch Neurol* 1969; **21**: 193-9.
- 73) Sletten DM, Suarez G, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: A Refined and Abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc* 2012; **87**(12): 1196-1201.
- 74) Gutrecht JA. Sympathetic skin response. *J Clin Neurophysiol* 1994; **11**: 519-24.
- 75) Levy DM, Reid G, Rowley DA, Abraham RR. Quantitative measures of sympathetic skin response in diabetes: relation to sudomotor and neurological function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; **55**(10): 902-8.
- 76) Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response: a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; **47**(5): 536-42.
- 77) Shahani BT, Day TJ, Cros D, Khalil N, Kneebone CS. RR interval variation and sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. *Arch Neurol* 1990; **47**(6): 659-64.
- 78) Gulturk S, Akyol M, Kececi H, Ozcelik S, Cinar Z, Demirkazik A. Delayed habituation in Behçet's disease. *Neurol India* 2008; **56**(1): 27-30.
- 79) Ozdemir R, Sezgin AT, Topal E, Kutlu R, Barutcu I, Gullu H. Findings of ambulatory blood pressure monitoring and heart rate variability in patients with Behçet's disease. *Am J Cardiol* 2003; **92**(5): 646-8.
- 80) Akyol M, Turaclar U, Kececi H, Ozcelik S, Marufihah M, Erdal S ve ark. Electrodermal activities and autonomic nervous system in Behçet's patients. *Neurol Sci* 2002; **23**(2): 55-58.

- 81) Bayramlar H, Hepsen IF, Uğuralp M, Bölük A, Ozcan C. Autonomic nervous system involvement in Behçet's disease: a pupillometric study. *J Neuroophthalmol* 1998; **18**(3): 182-6.
- 82) Aksöyek S, Aytemir K, Ozer N, Ozcebe O, Oto A. Assessment of autonomic nervous system function in patients with Behçet's disease by spectral analysis of heart rate variability. *J Auton Nerv Syst* 1999; **77**(2-3): 190-4.
- 83) Karataş GK, Onder M, Meray J. Autonomic nervous system involvement in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2002; **22**(4): 155-9.
- 84) Kırımli O, Aslan O, Göldeli O, Güneri S, Badak O, Fetil E ve ark. Heart rate variability, late potentials and QT dispersion as markers of myocardial involvement in patients with Behçet's disease. *Can J Cardiol* 2000; **16**(3): 345-51.
- 85) Tellioglu T, Robertson D. Orthostatic intolerance in Behçet's disease. *Auton Neurosci* 2001; **89**(1-2): 96-9.
- 86) Borman P, Tuncay F, Kocaoğlu S, Okumuş M, Güngör E, Ekşioğlu M. The subclinic autonomic dysfunction in patients with Behçet disease: an electrophysiological study. *Clin Rheumatol* 2012; **31**(1): 41-7.
- 87) Karandreas N, Tsivgoulis G, Zambelis T, Kokotis P, Rapidi A, Petropoulou K ve ark. Urinary frequency in a case of Neuro-Behcet disease involving the brainstem - clinical, electrophysiological and urodynamic features. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; **109**(9): 806-10.
- 88) Ortega M, Garcia A, Martinez V, Calleja J. Usefulness of blink reflex in a case of brainstem neuro-Behçet's disease. *Rev Neurol* 2001; **32**(1): 67-70.
- 89) Şahiner T, Aktan S. Blink reflex in Behçet's disease. *Muscle Nerve* 2000; **23**(6): 990.
- 90) Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Kirino Y, Ihata A, Ueda A ve ark. Neurological manifestations of Behçet's disease in Japan: a study of 54 patients. *J Neurol* 2010; **257**(6): 1012-20.
- 91) Joseph FG, Scolding NJ. Neuro-Behçet's disease in caucasians: a study of 22 patients. *Eur J Neurol* 2007; **14**: 174-80.

- 92) Aykutlu E, Baykan B, Serdaroglu P, Gökyigit A, Akman-Demir G. Epileptic seizures in Behçet disease. *Epilepsia* 2002; **43**(8): 832-5.
- 93) Mead S, Kidd D, Good C, Plant G. Behçet's syndrome may present with partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; **68**: 392-3.
- 94) Pourmand R, Markand ON, Cook JA. Periodic lateralized EEG abnormality in a case of Neuro-Behçet syndrome. *Clin Electroencephalogr* 1984; **15**(2): 122-4.
- 95) Aktekin B, Doğan EA, Oğuz Y, Karaali K. Epilepsia partialis continua in a patient with Behçet's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; **108**(4): 392-5.
- 96) Kutlu G, Semercioğlu S, Üçler S, Erdal A, İnan LE. Epileptic seizures in Neuro-Behçet disease: Why some patients develop seizure and others not? *Seizure* 2015; **26**: 32-5.
- 97) Namer IJ, Karabudak R, Zileli T, Ruacan S, Küçükali T, Kansu E. Peripheral nervous system involvement in Behçet's disease: case report and review of the literature. *Eur Neurol* 1987; **26**: 235-40.
- 98) Budak F, Efendi H, Apaydin R, Bilen N, Komsuoglu S. The F response parameters in Behçet's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2000; **40**: 45-8.
- 99) SaruiH, MaruyamaT, ItoI, Yamakita N, Takeda N, Nose M. Necrotising myositis in Behçet's disease: characteristic features on magnetic resonance imaging and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2002; **61**: 751-2.
- 100) Serdaroglu P. Neuromuscular manifestations in the course of Behçet's disease. *Acta Myologica* 1998; **2**: 41-5.
- 101) Takeuchi A, Kodama M, Takatsu M, Hashimoto T, Miyashita H. Mononeuritis multiplex in incomplete Behçet's disease: a case report and the review of the literature. *Clin Rheumatol* 1989; **8**: 375-80.
- 102) Birol A, Ulkatan S, Kocak M, Erkek E. Peripheral neuropathy in Behçet's disease. *J Dermatol* 2004; **31**: 455-9.
- 103) Shahien R, Bowirrat A. Neuro-Behçet's disease: A report of sixteen patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; **6**: 219-25.

FORM 1 - GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

ÇALIŞMANIN ADI: NÖROBEHÇET HASTALARINDA OTONOM SİNİR SİSTEMİ İŞLEVLERİNİN ELEKTROFİZYOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Araştırmanın içeriği merkezi, periferik ve otonom sinir sistemini değerlendiren elektrofizyolojik incelemelerden oluşmaktadır.

Behçet hastalarında otonom sinir sisteminin etkilenip etkilenmediği daha önce farklı çalışmalar ile değerlendirilmiştir. Ancak bu çalışmalar az sayıda olup farklı bilgiler sunmaktadır. Daha önce Nörobeğçet tanısı alan hasta grubunda otonom fonksiyonlar elektrofizyolojik olarak araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı Nörobeğçet tanısı ile izlenen Behçet Hastalarında elektrofizyolojik testleri kullanarak otonom sinir sistemi fonksiyonlarını araştırmaktır.

Hastalar elektrofizyolojik değerlendirmeden önce COMPASS 31 otonom sistem sorgulama formu ile sorgulanacaktır. Daha sonra elektromiyografi laboratuvarında hastaya incelemeler sırasında düşük şiddette elektrik uyarısı verilerek sinir ölçümleri gerçekleştirilecektir. Bu uyarıların hasta üzerinde olumlu ya da olumsuz bir yan etkisi yoktur. Hastalık veya tedavi sürecine herhangi bir katkısı da bulunmamaktadır. Bu incelemeler median ve ulnar sinirlerin duyuşal ve motor iletileri, sural ve superfisyal peroneal sinirlerin duyuşal iletileri, tibial ve peroneal sinirlerin motor iletileri, median, ulnar ve tibial sinirlerin F yanıtlarını içermektedir. Ayrıca el ve ayak kayıtlı olmak üzere sempatik deri yanıtları kaydedilecektir (elektrik, ani ses ve hiperventilasyon uyarıları ile). Hastalarda istirahat ve derin soluma sırasında cilt üzerinden kayıtlama ile R-R interval değışkenliği hesaplanacaktır. Göz kırpma refleksi değerlendirilecektir. Elektroensefalografi laboratuvarında uluslararası 10-20 sistemine göre kafa üzerine en az 21 metal disk yerleştirilerek, aktivasyon yöntemleri (göz açma kapama, derin soluma ve ışık uyarı) kullanılarak en az 20 dakika süreli elektroensefalografi çekimi yapılacaktır, çekim sırasında hastaya elektrik uyarısı verilmeyecektir.

Çalışma sırasında çıkabilecek herhangi bir olumsuz etki ve risk beklenmemektedir.

Araştırmadan beklenen tıbbi yarar, nörobeğçet hastalarında nörolojik tutulum paterni ile elektrofizyolojik testler arasında bir ilişki varlığını ortaya koyabilmektir. Ayrıca elde

edilecek veriler ışığında Nörobehçet hastalığının tanınmasında yardımcı bir yöntem olarak kullanılabiliirliği değeriendirilecektir.

Projenin öngörülen süresi 2 yıldır.

Araştırmada 20 Nörobehçet hastası ve 20 sağlıklı gönüllünün yer alması hedeflenmektedir.

Araştırmaya katılmayı red etme hakkına sahipsiniz. Elektrofizyolojik test sonuçlarının sizi veya ailenizi, psikolojik veya diğeri herhangi bir yönden etkileyeceğini düşünmeniz durumunda, araştırmadan isteğiniz üzere ayrılabilirsiniz. Sorumlu araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde araştırma dışı bırakılabilirsiniz. Araştırmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılmanız veya çıkmanız halinde, hastalığınız ile ilgili tedavinizde bir aksama olmayacaktır.

Yapılması planlanan incelemeler için sizden maddi destek talep edilmeyecek veya size bir ödeme yapılmayacaktır.

Elde edilen veriler korunacak olup sadece size ve hekiminize bildirilecek üçüncü şahıslara aktarılmayacaktır. Kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır.

Katılımcının/Hastanın Beyanı

(Bu bölüm hazırlanan gönüllü olur formunun sonuna eklenmelidir)

Sayın Dr..... tarafından (kurum adı)
(anabilim dalı adı, ünite adı vb.)’da tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma

dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte,

Dr.....(Doktor ismi),(telefon ve adres) 'ten arayabileceğimi biliyorum. (Doktor ismi, telefon ve adres bilgileri mutlaka belirtilmelidir)

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no...)

Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının Adı-soyadı/ İmzası/ Tarih

Gerekliyse olur işlemine tanık olan kişinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi

(varsa telefon no., faks no...)

Gerekiyorsa yasal temsilcisinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no...)



FORM 2 - COMPASS 31 OTONOM SEMPTOM SORGULAMA FORMU

1) Geçtiğimiz yıl içinde, hiç oturur veya yatar pozisyondan ayağa kalktıktan hemen sonra baygınlık, sersemlik veya düşünmede güçlük yaşadınız mı?

- 1 Evet
- 2 Hayır (Hayır'ı işaretlediyseniz 5. soruya geçiniz)

2) Ayağa kalkarken bu belirti ve bulguları ne sıklıkta yaşıyorsunuz?

- 1 Nadiren
- 2 Ara sıra
- 3 Sık sık
- 4 Hemen daima

3) Bu his ve belirtilerin şiddetini nasıl oranlarsınız?

- 1 Hafif
- 2 Orta
- 3 Ağır

4) Geçtiğimiz yıl içinde, deneyimlediğiniz bu his ve belirtiler:

- 1 Oldukça kötüleşti
- 2 Biraz kötüleşti
- 3 Aynı kaldı
- 4 Biraz iyileşti
- 5 Oldukça iyileşti
- 6 Tamamen ortadan kalktı

5) Geçtiğimiz yıl içinde, hiç cildinizde renk değişiklikleri fark ettiniz mi; kırmızı, beyaz veya mor gibi?

- 1 Evet
- 2 Hayır (Hayır'ı işaretlediyseniz 8. soruya geçiniz)

6) Hangi beden parçalarınız bu renk değişikliklerinden etkilendi? (Uygunsa tümünü işaretleyiniz)

- 1 Eller
- 2 Ayaklar

7) Cilt renginizdeki değişiklikler:

- 1 Oldukça kötüleştii
- 2 Biraz kötüleştii
- 3 Aynı kaldı
- 4 Biraz iyileştii
- 5 Oldukça iyileştii
- 6 Tamamen ortadan kalktı

8) Geçtiğimiz 5 yıl içinde, çok az da olsa, genel vücut terlemenizde değişiklik oldu mu?

- 1 Alışkını olduğumdan çok daha fazla terledim
- 2 Alışkını olduğumdan biraz daha fazla terledim
- 3 Terlememde herhangi bir değişiklik farketmedim
- 4 Alışkını olduğumdan biraz daha az terledim
- 5 Alışkını olduğumdan çok daha az terledim

9) Gözlerinizde aşırı derecede kuruluk hissettiniz mi?

- 1 Evet
- 2 Hayır

10) Ağızınızda aşırı derecede kuruluk hissettiniz mi?

- 1 Evet
- 2 Hayır

11) Kuru gözler veya kuru ağız belirtilerine sahip olduğunuz zaman dilimi içinde, bu belirtiler:

- 1 Bu belirtilerin hiç birine sahip değilim
- 2 Oldukça kötüleştii
- 3 Biraz kötüleştii
- 4 Aynı kaldı
- 5 Biraz iyileştii
- 6 Oldukça iyileştii
- 7 Tamamen ortadan kalktı

12) Geçtiğimiz yıl içinde, yemek yerken ne kadar hızlı doyduğunuza dair herhangi bir değişiklik fark ettiniz mi?

- 1 Alışkını olduğumdan çok daha hızlı doydum
- 2 Alışkını olduğumdan biraz daha hızlı doydum

- 3 Doymamda herhangi bir değişiklik farketmedim
- 4 Alışkın olduğumdan daha az hızlı doydum
- 5 Alışkın olduğumdan çok daha az hızlı doydum

13) Geçtiğimiz yıl içinde, yemek sonrası aşırı derecede doyunluk veya sürekli doyunluk (şişkinlik hissi) hissettiniz mi?

- 1 Hiç bir zaman
- 2 Bazen
- 3 Çoğu zaman

14) Geçtiğimiz yıl içinde, yemek sonrasında kustunuz mu?

- 1 Hiç bir zaman
- 2 Bazen
- 3 Çoğu zaman

15) Geçtiğimiz yıl içinde, kramp veya kolik tarzında karın ağrısı yaşadınız mı?

- 1 Hiç bir zaman
- 2 Bazen
- 3 Çoğu zaman

16) Geçtiğimiz yıl içinde, hiç ishal krizi yaşadınız mı?

- 1 Evet
- 2 Hayır (Hayır'ı işaretlediyseniz 20. soruya geçiniz)

17) Bu durum ne sıklıkta oluyor?

- 1 Nadiren
- 2 Ara sıra
- 3 Sık sık ----- kere ayda
- 4 Sürekli

18) Bu ishal krizleri ne şiddettedir?

- 1 Hafif
- 2 Orta
- 3 Ağır

19) İshal krizleriniz:

- 1 Oldukça kötüleşti
- 2 Biraz kötüleşti
- 3 Aynı kaldı
- 4 Biraz iyileşti

- 5 Oldukça iyileşti
- 6 Tamamen ortadan kalktı

20) Geçtiğimiz yıl içinde, kabız oldunuz mu?

- 1 Evet
- 2 Hayır (Hayır'ı işaretlediyseniz 24. soruya geçiniz)

21) Ne sıklıkta kabız olursunuz?

- 1 Nadiren
- 2 Ara sıra
- 3 Sık sık ----- kere ayda
- 4 Sürekli

22) Kabızlık ataklarınız ne şiddettedir?

- 1 Hafif
- 2 Orta
- 3 Ağır

23) Kabızlığınız:

- 1 Oldukça kötüleşti
- 2 Biraz kötüleşti
- 3 Aynı kaldı
- 4 Biraz iyileşti
- 5 Oldukça iyileşti
- 6 Tamamen ortadan kalktı

24) Geçtiğimiz yıl içinde mesane fonksiyonunuzun kontrolünde kayba uğradınız mı?

- 1 Hiç
- 2 Ara sıra
- 3 Sık sık ----- kere ayda
- 4 Sürekli

25) Geçtiğimiz yıl içinde idrar yapma güçlüğü yaşadınız mı?

- 1 Hiç
- 2 Ara sıra
- 3 Sık sık ----- kere ayda
- 4 Sürekli

26) Geçtiğimiz yıl içinde mesanenizi tamamen boşaltmada sorun yaşadınız mı?

- 1 Hiç
- 2 Ara sıra
- 3 Sık sık ----- kere ayda
- 4 Sürekli

27) Geçtiğimiz yıl içinde, güneş gözlükleri veya kolormatik gözlükleriniz olmadığında, parlak ışık gözlerinizi rahatsız etti mi?

- 1 Hiç (Hiç'i işaretlediyseniz 29. soruya geçiniz)
- 2 Ara sıra
- 3 Sık sık ----- kere ayda
- 4 Sürekli

28) Parlak ışığa karşı hassasiyetiniz ne şiddettedir?

- 1 Hafif
- 2 Orta
- 3 Ağır

29) Geçtiğimiz yıl içinde, hiç gözlerinizi odaklamada sorun yaşadınız mı?

- 1 Hiç (Hiç'i işaretlediyseniz 31. soruya geçiniz)
- 2 Ara sıra
- 3 Sık sık ----- kere ayda
- 4 Sürekli

30) Odaklama probleminiz ne şiddettedir?

- 1 Hafif
- 2 Orta
- 3 Ağır

31) Gözlerinizle ilgili en can sıkıcı belirti (ör: parlak ışığa hassasiyet veya odaklama sorunu):

- 1 Bu belirtilerin hiçbirine sahip değilim
- 2 Oldukça kötüleşti
- 3 Biraz kötüleşti
- 4 Aynı kaldı
- 5 Biraz iyileşti
- 6 Oldukça iyileşti
- 7 Tamamen ortadan kalktı

	SORU	CEVAP	PUAN
ORTOSTATİK İNTOLERANS	1	1	1
	2	2	1
		3	2
		4	3
	3	1	1
		2	2
		3	3
	4	1	3
		2	2
VAZOMOTOR		3	1
	5	1	1
	6	1	1
		2	2
	7	1	3
		2	2
SEKRETOMOTOR		3	1
	8	1	1
		4	1
		5	2
	9	1	1
	10	1	1
	11	2	3
		3	2
GASTROİNTESTİNAL		4	1
	12	1	2
		2	1
	13	2	1
		3	2
	14	2	1
		3	2
	15	2	1
		3	2
	16	1	1
	17	2	1
		3	2
		4	3
	18	1	1
		2	2
		3	3
	19	1	3
		2	2
		3	1
	20	1	1
	21	2	1

		3	2
		4	3
	22	1	1
		2	2
		3	3
	23	1	3
		2	2
MESANE İŞLEVLERİ		3	1
	24	2	1
		3	2
		4	3
	25	2	1
		3	2
		4	3
	26	2	1
		3	2
		4	3
PUPİLLOMOTOR	27	2	1
		3	2
		4	3
	28	1	1
		2	2
		3	3
	29	2	1
		3	2
		4	3
	30	1	1
		2	2
		3	3
	31	2	3
		3	2
		4	1

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 766

Tarih : 07.04.2015

Konu : Doç.Dr.Elif KOCASOY ORHAN

Sayın Doç.Dr.Elif KOCASOY ORHAN
Nöroloji Anabilim Dalı

İlgi :Nöroloji Anabilim Dalının 10/03/2015 gün ve 740 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr.Özlem SEYFİ'nin yürüteceği 2015/603 dosya numaralı "Nörobeğçet Hastalarında Otonom Sinir Sistemi İşlevlerinin Elektrofizyolojik Olarak Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 27/03/2015 tarih ve 06 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

TELİF HAKKI İZNİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
Yayın ve Dokümantasyon Dairesi Başkanlığı
Tez Merkezi

TEZLERİN ÇOĞALTILMASI VE YAYIMI İÇİN İZİN BELGESİ
(Telif Hakkı Tez Yazarına ait olan tezler için)

Tez Yazarının

Soyadı: SEYFİ Adı: ÖZLEM

Uyruğu: TC ☒

T.C. Kimlik No: 22822733010

Diğer ☐ Belirtiniz.....

Sürekli Adresi: ATAŞEHİR ATATÜRK MAHALLESİ, GÜLNİHAL SOKAK, MY TOWERLAND 3377-1B
KAT 16 DAİRE 68 ATAŞEHİR/İSTANBUL

Telefon No: 05332681540

Faks:

E-Posta: seyfiozlem@hotmail.com

Üniversite Adı: İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

Enstitü / Eğitim Hastanesi Adı: SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fakülte, Bölüm/Yüksekokul: İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ SİNİRBİLİM ANABİLİMDALI

Tez Türü: Doktora ☐ Yüksek Lisans ☒

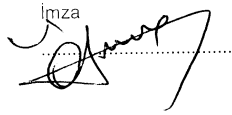
Mezuniyet Tarihi: 04.01.2019 (Gün/Ay/Yıl)

Tezin Başlığı: NÖROBEHÇET HASTALARINDA OTONOM SİNİR SİSTEMİ İŞLEVLERİNİN ELEKTROFİZYOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Tez yazarı aşağıdaki seçeneklerden birini işaretleyerek imzalamalıdır.

Not: Yükseköğretim Kurulu'nun kabul ettiği ilke tüm tezlerin, makul gerekçeler dışında (patent başvurusu, yayınlanma sürecinde oluşu vb.) hiçbir kısıtlama olmaksızın tüm araştırmacıların erişimine açık olmasıdır. (Tezin kopyalanması endişesi, tezin erişime açılmasının engellenmesi için bir gerekçe olarak kabul edilemez.)

Yukarıda başlığı yazılı olan tezin, ilgilienlerin incelemesine sunulmak üzere Yükseköğretim Kurulu Tez Merkezi tarafından arşivlenmesi, kağıt, mikroform veya elektronik formatta, İnternet dahil olmak üzere her türlü ortamda tamamen veya kısmen çoğaltılması, ödünç verilmesi dağıtımı ve yayımı için, tezime ilgili fikri mülkiyet haklarım saklı kalmak üzere hiçbir ücret (royalty) ve erteleme talep etmeksizin izin verdiğimi beyan ederim.

İmza


Tarih

04.01.2019

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
Yayın ve Dokümantasyon Dairesi Başkanlığı
Tez Merkezi

TEZLERİN ÇOĞALTILMASI VE YAYIMI İÇİN İZİN BELGESİ

(Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma Projeleri Hakkında Yönetmelik çerçevesinde Proje Desteği almış olup Telif Hakkı ilgili Yükseköğretim Kurumuna ait olan tezler için)

Tez Yazarının

Soyadı: SEYFİ Adı: ÖZLEM

Uyruğu: TC ☒

T.C. Kimlik No: 22822733010

Diğer ☐ Belirtiniz.....

Üniversite Adı: İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

Enstitü / Eğitim Hastanesi Adı: SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fakülte, Bölüm; Yüksekokul: İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ SİNİRBİLİM ANABİLİMDALI

Tez Türü: Doktora ☐ Yüksek Lisans ☒

Mezuniyet Tarihi: 04.01.2019 (Gün/Ay/Yıl)

Tezin Başlığı: NÖROBEHÇET HASTALARINDA OTONOM SİNİR SİSTEMİ İŞLEVLERİNİN ELEKTROFİZYOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Tezin Desteklendiği Araştırma Projesi No: Bilimsel araştırma projeleri no: 54289

Aşağıdaki seçeneklerden biri işaretlenerek imzalanmalıdır.

Not: Yükseköğretim Kurulu'nun kabul ettiği ilke tüm tezlerin, makul gerekçeler dışında (patent başvurusu, yayınlanma sürecinde oluşu vb.) hiçbir kısıtlama olmaksızın tüm araştırmacıların erişimine açık olmasıdır. (Tezin kopyalanması endişesi, tezin erişime açılmasının engellenmesi için bir gerekçe olarak kabul edilemez.)

Enstitümüz / Fakültemiz bünyesinde hazırlanmış olan yukarıda başlığı, yazar adı ve proje numarası belirtilen tezin ilgilenenlerin incelemesine sunulmak üzere Yükseköğretim Kurulu Tez Merkezi tarafından arşivlenmesi, kağıt, mikroform veya elektronik formatta, İnternet dahil olmak üzere her türlü ortamda tamamen veya kısmen çoğaltılması, ödünç verilmesi dağıtımı ve yayımı için, tezle ilgili fikri mülkiyet hakları kurumumuzda saklı kalmak üzere hiçbir ücret ve erteleme talep etmeksizin Yükseköğretim Kurulu Tez Merkezine izin verilmiştir.

Enstitü Müdürü

İmza

Tarih

.....

.....

.....

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

NÖROBEHÇET HASTALARINDA OTONOM SİNİR SİSTEMİ İŞLEVLERİNİN ELEKTROFİZYOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

ORIJİNALLIK RAPORU

% 3	% 3	% 2	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
2	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
3	www.jns.dergisi.org İnternet Kaynağı	<% 1
4	SELÇUK, Barın, ÖNDER, Burcu, İNANIR, Murat, KURTARAN, Aydan, SADE, İlgin, YALÇIN, Elif and AKYÜZ, Müfit. "Karpal Tünel Sendromunda Median Palmar Kütanöz Sinir Etkilenimi", Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği, 2015. Yayın	<% 1
5	tez.sdu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Özlem	Soyadı	Seyfi
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	03.08.1979
Uyruğu	T.C.	T.C. Kim No	22822733010
Email	aydinoz79@hotmail.com	Tel	05332681540

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Uzmanlık	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD	2009
Lisans	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	2003
Lise	Adile Mermerci Anadolu Lisesi	1997

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl- Yıl)
1.	Uzman doktor	SB Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	(2015-Halen)
2.	Uzman doktor	Özel Maltepe Bölge Hastanesi	(2014-2015)
3.	Uzman doktor	Özel Merkez Gebze Hastanesi	(2011-2012)
4.	Uzman doktor	Sorgun Devlet Hastanesi	(2010-2011)

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi	85	

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	69		

Uzmanlık Tez Konusu

Lösin Zengin Tekrarlayan Kinaz 2 (LRRK2) Mutasyonu ile ilişkili Türk Parkinson Hastalarında Genotip-Fenotip Korelasyonu, İstanbul 2009. Tez Danışmanı: Prof Dr Haşmet A. Hanağası

Yayınlar

1) H. A. Hanagasi, E. Lohmann, B. Dursun, A. Honoré, S. Lesage, O. Dogu, H. Kaleagasi, **Ö. Aydın**, H. Gürvit, N. Erginel-Unaltuna, A. Brice and M. Emre. LRRK2 mutations are uncommon in Turkey. European Journal of Neurology Volume 18, Issue 10, page e137, October 2011

