

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BEHÇET HASTALARINDA BAŞ AĞRISI SIKLIĞI,
ÖZELLİKLERİ ve TRANSKRANİYAL DOPLER ile
DEĞERLENDİRME BULGULARI

Dr. Fusun Salgür

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2010

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**BEHÇET HASTALARINDA BAŞ AĞRISI SIKLIĞI,
ÖZELLİKLERİ ve TRANSKRANİYAL DOPLER ile
DEĞERLENDİRME BULGULARI**

Dr. Füsun Salgür

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Cengiz Korkmaz**

**ESKİŞEHİR
2010**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Füsun SALGÜR'e ait "Behçet Hastalarında Baş Ağrısı Sıklığı ve Transkraniyal Dopler ile Değerlendirme Bulguları" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:25.01.2010

| | | |
|--------------|--|------|
| Jüri Başkanı | Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ Romatoloji Bilim Dalı | İmza |
| Jüri Üyesi | Prof. Dr. Mehmet SOYDAN Nefroloji Bilim Dalı | İmza |
| Jüri Üyesi | Prof. Dr. Tülay SARIÇAM Gastroenteroloji Bilim Dalı | İmza |

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../.....tarih ve/.....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve yetişmemde emeği olan tüm hocalarıma, tez çalışmalarımnda bilimsel katkı ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Cengiz Korkmaz'a, tez hastalarının değerlendirilmesinde ve Transkraniyal dopler ultrasonografi sonuçlarının yorumlanmasında çok büyük yardımlarını aldığım değerli hocam Prof. Dr. Nevzat Uzuner'e, Transkraniyal dopler ultrasonografi işlemini yapan Çiğdem Akbaş'a, istatistiksel analizlerdeki sabırlı yardımları için Biyoistatistik Bilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Fezan Şahin'e teşekkür ederim.

ÖZET

Salgür, F. Behçet Hastalarında Baş Ağrısı Sıklığı Özellikleri ve Transkraniyal Dopler ile Değerlendirme Bulguları. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010.

Behçet hastalığı (BH), multisistemik tutulumu yol açan vaskülitik bir hastalık olup, hastalarda baş ağrısı en sık görülen nörolojik bulgudur. Transkraniyal dopler ultrasonografi (TKD) ise görsel uyarılara karşı gelişen kan akım değişikliklerini değerlendirmek amacı ile kullanılan bir tetkiktir. Bu çalışmada, Behçet hastalarında görülen baş ağrısı sıklığı ve baş ağrısı tipilerini belirlemek yanında, hastaların bir kısmında TKD ile serebral reaktiviteyi değerlendirdik. Çalışmaya Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (UABHÇG) tanı ölçütlerine göre BH tanısı almış 113 hasta, 40 adet sağlıklı kontrol grubu alındı. Hastalara uygulanan anket formlarının sonuçlarına göre, baş ağrısı olan Behçet hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun, Uluslararası Başağrısı Derneği, Başağrısı Sınıflama Alt Kurulunun belirlediği Başağrısı Bozukluklarının Uluslararası sınıflandırılması kriterlerine göre, baş ağrısı tipleri uzman bir nörolog tarafından belirlendi. 62 Behçet hastasına ve 40 sağlıklı kontrol grubuna, hastanemiz Nöroloji bölümünce TKD yapıldı ve yine uzman bir nörolog tarafından değerlendirildi. Behçet hastalarının 89 (%78.8)'unda baş ağrısı mevcuttu. Bu hastaların 48 (%54)'inde gerilim tipi baş ağrısı ve 33 (%37)'ünde migren tipi baş ağrısı tespit edildi. Yapılan TKD sonuçlarına göre, Behçet hastalarında serebrovasküler direncin daha düşük olduğu tesbit edilmişse de, hastalarda baş ağrısı olup olmadığına bakılmaksızın serebrovasküler reaktivitenin korunmuş olduğu görüldü. Sonuç olarak, Behçet hastalarında baş ağrısı sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanırken, hastalarda gerilim tipi baş ağrısı daha sıkı. TKD sonuçlarına göre ise Behçet hastaları ve kontrol grubunda ve baş ağrısı olan ve olmayan gruplar arasında serebral reaktivitenin bozulduğunu gösteren bir bulgu saptanmadı.

Anahtar Sözcükler: Behçet hastalığı, Transkraniyal dopler ultrasonografi, baş ağrısı, serebral reaktivite

ABSTRACT

Salgür, F. The frequency and characteristics of headache in Behçet's disease and its evaluation by Transcranial Doppler Ultrasonography. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Medical Speciality Thesis, Eskisehir, 2008. Behçet's disease (BD) is a multisystemic vasculitic disease and its the most often neurologic manifestation is headache. Transcranial doppler ultrasonography (TCD) is a test which is used for evaluating the changes in blood flow developed against visual stimulus. In this study, we evaluated the frequency and the types of headache and cerebral reactivity with TCD in BD. We also investigated whether or not, there is a relationship between reactivity and severity of BD and TCD parameters. 113 BD patients were diagnosed BD according to the diagnostic criteria of the International Study Group of Behçet's Disease and 40 individuals were included in the study as healthy group. The headache types of BD patients and the healthy control group who have headache according to the survey results were specified by a specialist neurologist according to the International classification of headache disorders society criteria. Transcranial Doppler ultrasonography was applied to 62 patients with BD and 40 healthy control group members by neurology department in acceptable conditions. TCD results were evaluated by a specialist neurologist. 89 (78.8%) of BD patients had headaches. 48 (%54) of these patients had tension type of headache and 33 (%37) of them had migrainous type. According to the TCD results of BD patients and healthy control group members, it was determined that cerebrovascular resistance was lower in BD patients, however, cerebrovascular reactivity was maintained even if they had a headache or not. In conclusions, the frequency of headache was higher in BD patients than healthy control group. We had not determined any finding showing abnormality in the cerebral reactivity in both the patients with headache and the patients without headache.

Key Words: Behçet's disease, Transcranial doppler ultrasonography, headache, cerebral reactivity

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|--|-------|
| TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI | iii |
| TEŞEKKÜR | iv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT | vi |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | x |
| TABLolar DİZİNİ | xi |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | xiii |
| 1.GİRİŞ | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Behçet hastalığı | 2 |
| 2.1.1. Epidemiyoloji | 2 |
| 2.1.2. Behçet hastalığında etyoloji ve patogeneZ | 4 |
| 2.1.3. Klinik Bulgular | 8 |
| 2.1.4. Behçet Hastalığında Tanı | 12 |
| 2.1.5. Behçet Hastalığında Yapısal Olmayan Baş Ağrısı | 12 |
| 2.2. Baş ağrısı | 13 |
| 2.2.1. Baş ağrısı Epidemiyolojisi | 13 |
| 2.2.2. Baş ağrısı Fiziopatolojisi | 15 |
| 2.3. Transkraniyal Dopler Ultrasonografi (TKD) | 15 |
| 3. MATERYAL-METOD | 17 |
| 3.1. Hastalar ve kontrol grubu | 17 |
| 3.2. Baş ağrısı, hastalık aktivitesi ve şiddetinin değerlendirilmesi | 18 |
| 3.3. Transkraniyal dopler ultrasonografi tetkiki | 22 |
| 3.4. İstatistiksel değerlendirme | 23 |
| 4. BULGULAR | 24 |
| 4.1. Behçet hastalarında klinik ve baş ağrısı bulgularının Değerlendirilmesi | 24 |
| 4.1.1. Demografik ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi | 24 |
| 4.1.2. Grupların Baş Ağrısı Sıklığı Açısından Karşılaştırılması | 25 |

| | |
|---|----|
| 4.1.3. Gruplara Göre Baş Ağrısı Tipleri Arasında Kıyaslama | 26 |
| 4.1.4. Gruplara Göre Ailesel Baş Ağrısı Açısından Kıyaslama | 26 |
| 4.1.5. Gruplar Arasında Ailede BH ve Oral Aft Görülme Sıklığı Açısından Karşılaştırma | 26 |
| 4.1.6. Behçet Hastalarının Cinsiyete Göre Baş Ağrısı Görülmesi Açısından Karşılaştırılması | 26 |
| 4.1.7. Behçet Hastalarının Baş Ağrısına göre Hastaların Yaş ve Hastalık Süresi Açısından Karşılaştırılması | 27 |
| 4.1.8. Behçet Hastalarında Baş Ağrısına Diyabet, Hipertansiyon, Sigara ve İlaç Kullanımı Karşılaştırılması | 27 |
| 4.1.9. Behçet Hastalarında Baş Ağrısına Göre İlaç Kullanımının Karşılaştırılması | 27 |
| 4.1.10. Behçet Hastalarında Baş Ağrısına Göre, Ailede Baş Ağrısı Görülme Sıklığı Açısından Karşılaştırılması | 29 |
| 4.1.11. Behçet Hastalarında Baş Ağrısına Göre, Ailede Oral Aft Görülme Sıklığı Açısından Karşılaştırılması | 29 |
| 4.1.12. Behçet Hastalarında Baş Ağrısına Göre, Paterji Pozitifliği Açısından Karşılaştırılması | 29 |
| 4.1.13. Behçet Hastalarında Baş Ağrısına Göre HLA-B5 Pozitifliği Açısından Karşılaştırılması | 29 |
| 4.1.14. Behçet Hastalarında Baş Ağrısına Göre Behçet Aktivite ve Şiddet Parametreleri Açısından Karşılaştırılması | 30 |
| 4.1.15. Baş Ağrısı Olan Behçet Hastalarında, Baş Ağrısı Tipleri ile Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması | 30 |
| 4.1.16. Baş Ağrısı Olan Behçet Hastalarında, Baş Ağrısı Tiplerinin Diyabet, Hipertansiyon, Sigara ve İlaç Kullanımı Açısından Karşılaştırılması | 31 |
| 4.1.17. Behçet Hastalarında, Baş Ağrısı Tiplerinin, Behçet Hastalığı Bulgularıyla Öznel Değerlendirme Açısından Karşılaştırılması | 32 |
| 4.1.18. Behçet Hastalarında Hastalık Süresi, Hastalık Aktivitesi ve Şiddetinin Karşılaştırılması | 33 |

| | |
|---|----|
| 4.2. TKD Bulgularının Değerlendirilmesi | 33 |
| 4.2.1. Behçet Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubu | |
| Arasında TKD Sonuçlarının Karşılaştırılması | 33 |
| 4.2.2. Behçet Hastalarında Baş Ağrısına ve Baş Ağrısı | |
| Tipine Göre TKD Sonuçlarının Karşılaştırılması | 35 |
| 5.TARTIŞMA | 40 |
| 6.SONUÇ ve ÖNERİLER | 46 |
| KAYNAKLAR | 47 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|--------|--|
| BH | Behçet hastalığı |
| BD | Behçet's disease |
| BOS | Beyin omurilik sıvısı |
| DVT | Derin ven trombozu |
| EN | Eritema nodozum |
| HAV | Hepatit A virüsü |
| HCV | Hepatit C virüsü |
| HSP | Isı şoku proteinleri |
| IL-6 | Interlökin 6 |
| INF | Interferon |
| MR | Magnetik rezonans görüntüleme |
| NBS | Nörobeçet sendromu |
| NK | Natural killer |
| PI | Pulsatilite indeksi |
| TKD | Transkraniyal Dopler ultrasonografi |
| TCD | Transcranial doppler ultrasonography |
| UBS | Uluslararası baş ağrısı sınıflaması |
| UABHÇG | Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu |
| Vmax | Orta serebral artede maksimum akım hızı |
| Vmin | Orta serebral artede minimum akım hızı |
| Vmean | Orta serebral artede ortalama akım hızı |
| Vsmax | Orta serebral artede görsel stimülasyon sonrası maksimum akım hızı |
| Vsmin | Orta serebral artede görsel stimülasyon sonrası minimum akım hızı |
| Vsmean | Orta serebral artede görsel stimülasyon sonrası ortalama akım hızı |

TABLolar

| | Sayfa |
|---|--------------|
| 4.1. Behçet hasta grubu ile kontrol grubunun demografik özellikleri | 24 |
| 4.2. Behçet Hastalarının TKD yapıldığı gün sorgulama, fizik muayene ve öyküye göre klinik bulguların dağılımı | 25 |
| 4.3. Behçet hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun baş ağrısı açısından sonuçları | 25 |
| 4.4. Behçet hastalarında baş ağrısına göre cinsiyet farkı sonuçları | 27 |
| 4.5. Behçet hastalarında baş ağrısına göre yaş ve hastalık süresi sonuçları | 27 |
| 4.6. Behçet hastalarında baş ağrısına göre ilaç kullanım sonuçları | 28 |
| 4.7. Behçet hastalarında baş ağrısına göre paterji pozitifliği sonuçları | 29 |
| 4.8. Behçet hastalarında baş ağrısına göre HLA-B5 sonuçları | 30 |
| 4.9. Behçet hastalarında baş ağrısına göre Behçet aktivite ve şiddet parametrelerinin değerlendirme sonuçları | 30 |
| 4.10. Behçet hastalarında cinsiyete göre baş ağrısı tipleri sonuçları | 31 |
| 4.11. Behçet hastalarında, baş ağrısı tiplerinin, Behçet hastalığı bulgularıyla öznel değerlendirme sonuçları | 32 |
| 4.12. Behçet hastaları ve kontrol grubunda kan akım hızı parametreleri | 34 |
| 4.13. Behçet hastaları ve kontrol grubunda görsel uyarıya karşı oluşan kan akım hızı parametreleri | 35 |
| 4.14. Behçet hastalarında baş ağrısı olan ve olmayanlarda kan akım hızı parametreleri | 36 |
| 4.15. Behçet hastalarında baş ağrısı olan ve olmayanlarda görsel uyarıya karşı oluşan kan akım hızı parametreleri | 37 |

| | Sayfa |
|--|--------------|
| 4.16. Baş ağrısı olan Behçet hastalarında baş ağrısı tiplerine göre, kan akım hızı parametreleri | 38 |
| 4.17. Baş ağrısı olan Behçet hastalarında baş ağrısı tiplerine göre, görsel uyarıya karşı kan akım hızı parametreleri | 39 |

ŞEKİLLER

| | Sayfa |
|---|--------------|
| 2.1. Behçet hastalığında immünopatogenez | 5 |
| 4.1. Behçet hastalarında baş ağrısına göre ilaç kullanım sonuçlarının grafiksel olarak değerlendirilmesi | 28 |
| 4.2. Behçet hastalarında cinsiyete göre baş ağrısı tipleri sonuçlarının grafiksel olarak değerlendirilmesi | 31 |

1. GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH), yineleyici ağız içi ve genital bölge yaralarına, ön ve arka üveite, cilt ve eklem sorunlarına yol açan, nedeni bilinmeyen süreğen seyirli bir vaskülitir (1). Hastalık ilk olarak, 1937 yılında, Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral aft, genital ülser ve üveitten oluşan üçlü belirti olarak tanımlanmıştır (2). Yıllar içinde BH eklemleri, gastrointestinal sistemi, merkezi sinir sistemini, kalp ve her çaptaki arter ve venleri tutan sistemik bir vaskülit olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Behçet hastalarında nörolojik tutulumda gelişen baş ağrısının yanı sıra hastalarda nörolojik tutulumla bağlı olmadan mevcut olan baş ağrısı oldukça siktir. Daha önce yapılmış çalışmalarda, bu sıklık değerlendirmesinin yanında hastalardaki baş ağrısı tipleri de değerlendirilmiştir. Hastalarda, çeşitli çalışmalarda öncelikle gerilim tipi ve migrenöz karakterde olmak üzere baş ağrısı tipleri belirlenmiştir. Hastalardaki bu baş ağrısı, herhangi bir fizyopatolojik nedene bağlı olmaksızın gelişebileceği gibi vasküler bir patolojinin işareti de olabilir.

Transkraniyal Doppler Ultrason (TKD), ana intrakraniyal arterlerdeki darlık ve tıkanmaları, kan akım hızları ve ultrason probuna göre akım yönleri hakkında bilgi veren, girişimsel olmayan bir yöntemdir. Bu yöntem serebral dolaşım, intrakraniyal basınç değişimleri, patent foramen ovale tanısı ve inme risk faktörlerinin belirlenmesi hakkında yararlı bilgiler vermektedir. Serebral arterlerin darlığı ve tıkanmasının görüntülenmesi, emboli varlığı ve serebrovasküler reaktivitenin değerlendirilmesi ise diğer önemli endikasyonlardır. Hastalarda vazomotor reaktivite ve kan akım hızları değerlendirilmektedir (3).

Buradan hareketle biz Behçet hastalarında baş ağrısı sıklığını ve tipini belirlemek yanında, bu hastalarda serebral kan akım hızlarının ve reaktivitesinin normal kontrolden farklı olup olmadığını ve bu parametrelerin hastalık aktivitesi ve şiddetiyle bir ilişki gösterip göstermediğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Behçet hastalığı (BH), her çaptaki damarları tutan, multisistemik, nedeni tam olarak bilinmeyen vaskülitik bir hastalıktır. Yineleyici ağız içi ve genital bölge yaralarına, ön ve arka üveite, cilt ve eklem sorunlarına yol açar (1). BH, ilk kez Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında süregelen gidişli yineleyici ağız ve genital aftöz ülserlerin ve ataklarla giden üveitlerin oluşturduğu üçlü belirti kompleksi olarak tanımlanmıştır. Daha sonra bu üçlü bulguya cilt, eklem, nörolojik, gastrointestinal, pulmoner ve vasküler belirtiler eklenmiştir (2,4). Eritema nodozuma, follükülite ve akneye benzer lezyonlar gibi deri lezyonları, tromboflebit, artrit, gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi lezyonları, kalp ve her çaptaki arter, ven lezyonları, akciğer lezyonları, orşioepididimit ve diğer organ lezyonları hastalığın sistemik karakteri olduğunu göstermektedir (1).

Hastalığın klinik bulguları, şiddeti ve prognozu hastadan hastaya değişir. Bazı hastalarda sadece mukokutanöz bulgular gözlenirken, bazılarında, merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistem tutulumu ve pulmoner arter anevrizması gibi yaşamı tehdit edebilecek bulgular ön planda olabilir (5).

2.1. Behçet Hastalığı

2.1.1. Behçet Hastalığında Epidemiyoloji

BH, tüm dünyada gözlenmektedir ancak, hastalığın klinik bulgularında olduğu gibi, dünya üzerindeki coğrafi dağılımı da belirgin farklılıklar gösterir (6). Türkiye, hastalığın en sık olduğu ülkedir (7). İran, Çin, Kore, Tunus, diğer Akdeniz ve Ortadoğu ülkeleri, hastalığın sık görüldüğü diğer yerlerdir (6,7). Bu bölgelere göre düşük prevalansta olmak üzere, Kuzey Avrupa ve ABD'de de BH gözlenmektedir (6).

Önceleri hastalığın erkeklerde daha sık olduğu söylenirken, son dönemde kadınlarda da hastalığın, erkeklere benzer sıklıkta rastlandığı belirtilmektedir (8-10). Türk serisinde erkek, kadın oranı 1.03 olarak bulunmuştur (11). Cinsiyet, Behçet hastalığının klinik bulgularını ve prognozunu da etkileyen bir faktördür. Türkiye'den bildirilen serilerde, hastalıkla ilişkili mortalite ve morbidite, genç erkeklerde belirgin olarak artmıştır (12). Türkiye'den bildirilen farklı serilerde, erken yaşta hastalık

başlangıcı ve erkek cinsiyetin daha şiddetli hastalık seyri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1,12).

BH tanısı, genellikle üçüncü dekatta konulur. Daha genç veya ileri yaştaki olgularda tanı konulması nadirdir (6,7). Tanı anındaki yaş ortalaması genellikle 20'li yaşların ikinci yarısı ile, 30'lu yaşların ilk yarısı arasında değişmektedir (7). Bölgesel ve etnik faktörler, hastalığın tanı süresini de etkileyebilir. Genellikle, BH prevalansının az olduğu bölgelerde, hastalığın tanısı geç dönemde konulmaktadır. Almanya'dan bildirilen iki farklı seride (13,14); Türk hastalarda, BH tanısının daha erken dönemde konulduğu gösterilmiş, her iki seride de semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin, Türk hastalarda anlamlı düzeyde kısa olduğu gösterilmiştir (13). BH, nadiren de olsa ileri yaşlarda da ortaya çıkabilmektedir. Yaş ve zaman ilerledikçe, hastalık ilişkili mortalite oranının azalma eğiliminde olduğu, mukokutanöz ve eklem bulgularının azaldığı bilinmektedir (1).

Etnik köken dışında, çevresel faktörler de hastalık sıklığını etkilemektedir. Almanya'dan bildirilen bir seride (14), burada yaşayan Türklerdeki hastalık sıklığı, Almanlardan belirgin fazla olmasına rağmen, Türkiye'deki prevalanstan oldukça az olduğu belirtilmiştir (20.78/100bin).

Hastalık patogeneğinde, üzerinde en çok durulan çevresel faktörler infeksiyöz ajanlardır. Behçet hastalığı patogeneğinde, şimdiye dek, birçok viral ve bakteriyel ajan üzerinde durulmuş olmasına rağmen bir infeksiyöz etkenin rolü kesin olarak kanıtlanamamıştır (7).

Ailesel olgular bildirilmesine karşın, BH'na uygun özgül bir Mendelyan geçiş sözkonusu değildir (7). Batı kaynaklı serilerde ailesel olgular nadirdir. BH serilerinde, İtalya'da % 0.7-2.7, Yunanistan'da % 0, İngiltere'de % 3.6, İspanya'da % 4.5 ve Portekiz'de % 2.6 oranında ailesel olgu bildirilmişken (6), İsrail, Tunus ve Kore'den bildirilen serilerde % 11.9-13.4 arasında değişen oranlarda ailesel olgu bildirilmektedir (14,15). Ülkemizden bildirilen bir seride, Behçet hastalarının kardeşlerinde % 3.6 oranında hastalık görüldüğü saptanmıştır (16). BH ile HLA-B5 veya onun split antijeni HLA-B51 ilişkisi iyi bilinmektedir ve birçok etnik toplumda araştırılmıştır (7,10,13). HLA-B51 antijeninin hastalığın yaygın görüldüğü ülkelerde sıklığı artmıştır. Etnik gruplar arasında fark olmakla birlikte, sağlıklı bireylerde yaklaşık % 20 oranında HLA-B51 lokusu saptanmaktadır. Behçet hastalarında ise bu

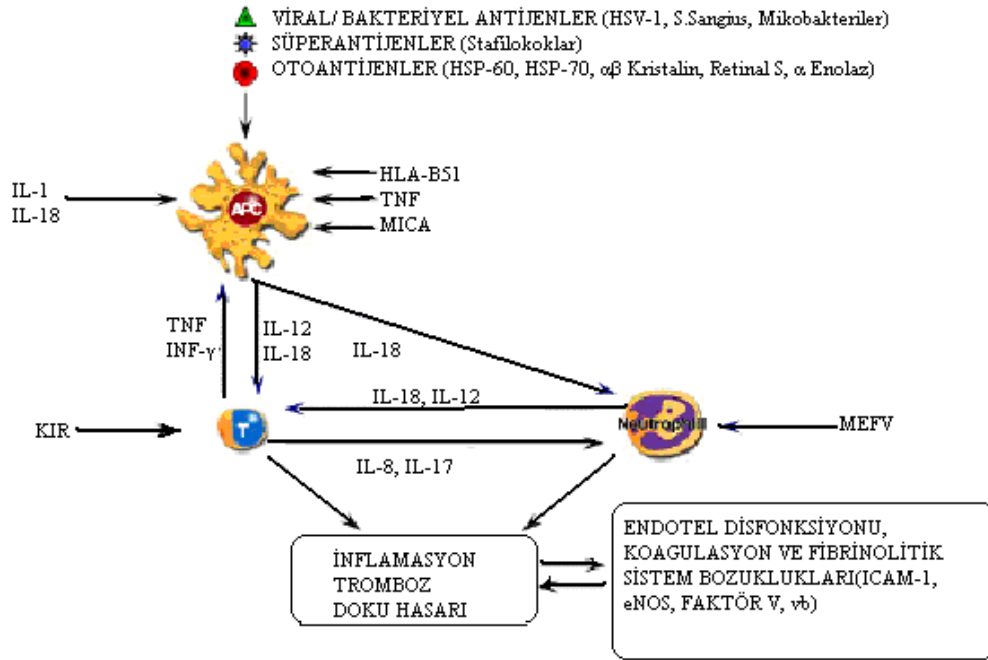
oran % 50-80'lere ulaşmaktadır. Türkiye'den bildirilen bir çalışmada, hastanedeki Behçet hastalarında HLA-B51 sıklığı % 77 bulunurken, prevalans çalışmasında, Behçet hastalarında saptanan bu oran % 26.3 olarak bulunmuştur (10). Bu çalışmada, HLA-B5 varlığının hastalığın, varlığından çok şiddeti ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (10).

2.1.2.Behçet Hastalığında Etyoloji ve Patogenez

Behçet hastalığının etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, patogenezde yaygın olarak kabul edilen hipotez; hastalığın, genetik olarak duyarlı bireylerde bir infeksiyöz ajanın tetiklediği yoğun inflamatuvar yanıt sonucu ortaya çıktığıdır.

Behçet Hastalığında İmmünopatogenez

Behçet hastalığında immünopatogenez şekil 2.1'de şematik olarak gösterilmiştir (Dr. Salih Pay'dan izin alınmıştır.).



APC: Antigen presenting cell (Antijen sunucu hücre)

KIR: Killer inhibitor receptor (Katil inhibitör reseptör)

MEFV: Familial mediterranean fever gene (Ailevi akdeiz ateşi hastalığı geni)

MICA: MHC class 1 related gene (MHC sınıf 1 ile ilişkili gen)

eNOS: Endothelial NO synthetase (Endotel NO sentetaz)

ICAM-1: Intracellular adhesion molecule-1 (Hücre içi adezyon molekülü-1)

Şekil 2.1. Behçet hastalığında immünopatogenez (17).

Patogenezde Suçlanan Antijen, Süperantijen ve Otoantijenler

Virüsler

Behçet hastalarında serum anti-HSV-1 ile birlikte olan dolaşan immün kompleksler bildirilmiştir (18,19). Ayrıca, Behçet hastalarında genital ve intestinal ülser lezyonlarında HSV-DNA varlığı gösterilmiştir (20). Yine Behçet hastalarında mukokutanöz lezyonlarda parvovirus B19 varlığı bildirilmiştir (21).

Behçet hastalarında HAV, HCV arasında ilişki bir olup olmadığı açısından yapılan çalışmalarda henüz anlamlı bir sonuca varılamamıştır (22).

Bakteriler

Behçet hastalarının % 70'inde oral aftöz lezyonların ilk bulgu olması, oral aftöz lezyonların diş tedavilerinden sonra artması ve benzatin penisilinin bazı klinik bulguların ortaya çıkmasını azalttığı bildirilmiştir, oral floranın, patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmüştür (23). Ayrıca Behçet hastalarının, oral florasında bazı atipik streptokok türlerinin baskın olduğu ve streptokok deri testlerine duyarlı olduğu saptanmıştır (24). Streptokokus sanguis partiküllerinin Behçet hastalarının periferik kan T hücrelerinde IL-6 ve INF- γ sekresyonunu artırdığı ve T hücresi kültürlerinde γ 6T hücrelerini de upregüle ettiği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (25). E.coli ve stafilokokus aureus'un Behçet hastalarında lenfositleri aktive ederek IFN- γ ve IL-6 salgılamasına neden olduğu ve Behçet hastalarında T lenfositlerin kontrollere göre stafilokok süperantijenlerinin daha düşük dozlarına yanıt verdiği görülmüştür (26). BH patogenezinde mikobakteriler, Boriella Burgdorferi, Sacchoromyces Cerevisiae ve Helicobacter gibi çok sayıda bakteri araştırılmıştır, fakat günümüzde hakim olan görüş, viral ve bakteriyel antijenlerin doğrudan BH'na neden olmadığı görüşüdür.

Isı Şoku Proteinleri (HSP)

HSP'leri, ökaryotik hücrelerde çeşitli stres durumlarında sentezlenen moleküllerdir. En basit yapıdaki mikroorganizmalardan en gelişmiş canlı, insana kadar, bütün canlılarda yapısını korumuş ve moleküler yapıları çok büyük benzerlikler gösteren immünreaktif proteinlerdir. İnsanlarda infeksiyon ajanları ile tetiklenen pek çok hastalıkta, endojen HSP'ler ile moleküler benzerliğin patogeneizde rol oynayabileceği düşünülmektedir (27,28). Mikobakteriyel kaynaklı HSP65'in insandaki karşılığı HSP60'ın Behçet hastalarının EN ve mukokutanöz ülserler gibi

aktif deri lezyonlarında epidermal bölgede yoğun bir şekilde eksprese olduğu gösterilmiştir (29). Genel olarak kabul edilen görüş, mikrobiyal ve insan HSP’i arasındaki reaksiyonun ve mikrobiyal ve insan HSP arasındaki çapraz reaksiyonun, olasılıkla infeksiyon ile otoimmünite arasındaki bağlantıyı sağladığı yönündedir (30).

Retinal S Antijeni

Retinal S antijeni, başlıca retinada bulunan ve olasılıkla immünolojik olarak korunmuş bir proteindir ve bu proteine karşı immün yanıtın sadece üveite bağlı doku hasarından sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir. Behçet hastalığına bağlı ve benzeri birçok üveitte S antijenine karşı T hücre yanıtı vardır (18,31).

Yine endotel hücrelerine karşı gelişen antikorların, endotel hücrelerin aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiş olmakla beraber (18,32), anti-endotel antikorların Behçet hastalarında varlığı ile ilgili çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir (33,34).

Genetik Faktörler

2.1.2.3.1. HLA-B51

MHC-6 kromozomunun 6. koluda yer alan ve T hücrelerine antijen sunumundan sorumlu çok sayıda HLA’nın kodlanmasından sorumlu olan bu gen ile BH arasındaki ilişki, ilk kez 1982 yılında Ohno ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (35). HLA-B5 lokusu HLA-B51 ve HLA-B52 allellerinden oluşur. HLA-B52 BH’ndan ilişkisizdir. Etnik gruplarda farklılıklar olmakla beraber, sağlıklı bireylerde yaklaşık % 20 oranında HLA-B51 lokusu saptanmaktadır. Behçet hastalarında ise bu oran % 50-80’lere ulaşmaktadır.

Akdeniz ülkeleri, Orta Doğu ve Japonya’da HLA-B5 doku grubu ile BH arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur. HLA-B5 doku grubunun HLA-B51 alt grubu alındığında, bu ilişki daha da belirginleşmiştir (36,37).

Vasküler tutulum, BH’nın önemli bir özelliği olup hastaların yaklaşık % 40’ında gözlenir. Özellikle venöz sistem tutulumu ve tromboza eğilim ile diğer vaskülitlerden farklılık gösterir. Behçet hastalarında tromboza eğilimi açıklayabilmek için çok sayıda araştırma yapılmış olup, çalışmalarda endotel aktivasyonunu gösteren endotel kaynaklı von Willebrand faktör, trombomodulin ve E-selektin serum düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (38). Yapılan çalışmaların

sonuçları farklı olsa da protein C, protein S, antitrombin-III yetersizlikleri, faktör V ve protrombin mutasyonları ve hiperhomosisteinemi gibi bilinen tüm kalıtsal ve kazanılmış prokoagulan durumların BH'nda gözlenen tromboz eğilimine katkısı olduğu bildirilmiştir. Ancak BH'nda immün yanıtla bağlı inflamasyon sonucu gelişen endotel disfonksiyonunun, tromboza eğilimin major belirleyicisi olduğu, BH'na özgül diğer bir bozukluğun olmadığı, tromboza eğilim yaratan faktörlerin çoğunun ikincil olarak ortaya çıktığı ve diğer benzer patolojilerde de gözleendiği kabul edilmektedir (38-40).

BH'nda gelişen immünolojik bozuklukları özetlemek için paterji testi örneği değerlendirilebilir. Paterji reaksiyonunun erken dönemi vaskülit olmaksızın travmaya ikincil nötrofil birikimi ile karakterize iken geç dönemde nötrofil oranı % 5'in altına iner ve başlıca T lenfositleri ve monosit/makrofajlardan oluşan hücre infiltrasyonu izlenir (41). Bu süreç, BH'nda hem doğal hem de kazanılmış immünitenin rol aldığını göstermektedir.

Yine son yıllarda yapılan araştırmalarda, etyolojide kemokin ve sitokinler üzerinde durulmuş olup, Th1 ve Th2 kaynaklı sitokinlerin yanısıra IL-18 düzeyinin de yüksek ve klinik bulgularla korele olduğu bulunmuştur (42,43). Ancak bu sitokinlerden herbiri son derece nonspesifik olup diğer bazı hastalıklarda da yüksek bulunmaktadır.

BH patogenezinde, T hücrelerine bağlı immün yanıtın önemli olduğu gösterilmektedir. Birçok araştırmacı CD4+T hücrelerinde azalma ve CD8+ T hücrelerinde artışa bağlı CD4+/CD8+ T hücresi oranını düşük saptamıştır. Bu azalma aktif hastalığı olan Behçet hastalarında izlenen CD4+CD45RA+ (süpresör-inducer) T hücrelerinde azalmaya bağlanmıştır (38). Bazı araştırmacılar NK ve NK-T hücrelerini Behçet hastalarında yüksek saptarken, diğerleri ise normal ve hatta düşük olduğunu rapor etmişlerdir (38). Bu nedenle NK ve NK-T'lerin BH'nın patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılammıştır. Yine Behçet hastalarında nötrofillerin kemotaksis, fagositoz, serbest oksijen radikali yapılımlı ve myeloperoksidaz ekspresyonu gibi fonksiyonlarında artış ve CD11a, CD10 ve CD14 gibi aktivasyon markırlarında up-regülasyon gösterilmiştir (38).

2.1.3. Klinik Bulgular

BH, tekrarlayan oral ülserler, genital ülserler ve oküler inflamasyonla karakterize, eklemler, deri, merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal sistemi tutan multisistem hastalığıdır. Hemen hemen her organın arter ve venlerini tutabilen bu hastalık, sistemik bir vaskülit olarak sınıflandırılabilir (7).

Tekrarlayan Aftöz Ülserler

Oral aft genellikle hastalığın ilk bulgusu şeklinde karşımıza çıkar ve sistemik semptomlar ortaya çıkana kadar yıllarca tek bulgu olarak kalabilir (7). Bununla birlikte hastaların % 1-3'ünde oral ülser olmaksızın hastalığın diğer belirtilerine rastlanabilir (44). Behçet hastalarında, oral aftlar daha fazla sayıda ve daha ağrılı olmalarına ve daha sık nüks etmelerine rağmen, görüntü ve lokalizasyon bakımından klasik aftöz ülserlerden pek ayırt edilemezler. Bu ülserler yüzeyden hafif kabarıklık, eritemli lezyonlar şeklinde belirir ve 48 saat sonra çeşitli büyüklükte ve sayıda, oval veya yuvarlak ülserlere dönüşürler (7,44). En sık yerleştikleri alanlar dil, dudaklar, gingiva ve yanak mukozasıdır. Daha nadir olarak damak tonsillalar ve farinks de tutulabilir (7). Bu ülserler morfolojik olarak majör, minör ve herpetiform ülserler olmak üzere üçe ayrılırlar. En sık rastlanan klinik form minör form olup, tüm oral ülserlerin % 90'ını oluştururlar. Çapları 10 mm'den küçüktür, üzeri gri-beyaz bir psödomembranla kaplıdır, kenarları düzenli ve etrafları eritemli bir hale ile çevrilidir. Genellikle iki haftada skar bırakmadan iyileşirler. İdiyopatik rekürren aftöz stomatit, genel popülasyonun % 5-25'ini etkileyen bir hastalık olup bu hastaların bir kısmının (% 2.8) Behçet hastası olduğu (44) veya uzun yıllar takip edildiklerinde, yarıdan fazlasında (% 52.2) BH geliştiğine dair yayınlar mevcuttur (44,45).

Genital Ülserler

Behçet sendromunun genital ülserleri, genellikle asemptomatik bir papül ve püstül olarak başlayıp, kısa bir süre içinde ağrılı bir ülsere dönüşen lezyonlar olarak tarif edilebilir (46). Genellikle yuvarlak veya oval, zımba ile delinmiş gibi görünen ülserlerin zemini gri-beyaz bir fibrinle örtülüdür, lezyon etrafında ödem ve indürasyon bulunur (44). Genital ülserler, oral ülserlere göre daha geniş ve derindirler, daha sık nüksederler ve daha zor iyileşirler (7). En karakteristik özellikleri ise skar bırakarak iyileşmeleridir (44). Erkeklerde, en sık skrotumda

yerleşir, peniste nadir görülür. Kadınlarda sıklıkla majör ve minör labyumda yerleşirler. Her iki cinste de kasık, perianal ve perineal bölgelerde ülser görülebilir (7,44).

Deri Bulguları

Behçet hastalarının % 80'inde deri bulgularına rastlanır ve çoğunlukla bu durum aynı hastada birkaç deri belirtisinin kombinasyonu şeklinde ortaya çıkar (7). BH'nın deri bulguları, eritema nodozum benzeri lezyonlar ve süperfisyel tromboflebit, papülopüstüler lezyonlar ve deri ülserleri, sweet sendromu ve pyoderma gangrenozum gibi diğer deri bulguları olmak üzere üç ana grupta toplanır (44). Behçet hastalarının yaklaşık yarısında ya lenfositik ya da lökositoklastik vaskülit bulguları saptanmıştır (47). Eritama nodozum benzeri lezyonlara hastaların % 50'sinde rastlanır (45) ve genellikle alt ekstremitelerin dizden aşağı kısmında yerleşen (7), lokal ısı artışı gösteren ağrılı bu lezyonlar birkaç hafta içinde pigmentasyon bırakarak gerilerler (47). Behçet hastalarında süperfisyel tromboflebite de sık rastlanır, hassas, lineer yerleşimli subkutan nodüler şeklinde görülür. Behçet sendromunda derin ven trombozu da gelişebilir. Behçet sendromunda görülen papülopüstüler ve akneiform nodüller sterildir (48), yüz ,sırt, kol ve bacaklarda yerleşip klasik ergenlik aknesine benzerdirler.

Paterji Testi

BH'na özgü bir bulgu olan paterji reaksiyonu, minör travmayı takiben gelişen derinin özgül olmayan bir hiperaktivite cevabı olarak tanımlanmaktadır (7,44). BH'nın karakteristik bulgusudur ve genellikle tanı koymada yol göstericidir (44). Derinin iğne batırılması gibi minimal bir travmaya, 24-48 saatte eritemli bir endürasyon (papül) veya steril püstül şeklinde aşırı yanıt vermesiyle karakterize paterji reaksiyonu, ilk defa Blobner tarafından, semptomları Behçet hastalığına uyan bir iridosiklit vakasında tanımlanmıştır (49). Çeşitli cerrahi girişimler, kan alma gibi müdahaleler de paterjik tipte reaksiyona yol açabilirler.

Eldeki veriler çelişkili olmasına karşın, genellikle paterji testinin hastalığın aktif dönemlerinde pozitif, remisyon dönemlerinde negatif veya zayıf pozitif olduğu bildirilmektedir (44). Erkeklerde paterji pozitifliği kadınlara göre daha güçlüdür, fakat hastalığın şiddeti ile paterji reaksiyonunun şiddeti arasında bir ilişki yoktur.

Türkiye, Japonya ve Akdeniz ülkelerinde paterji pozitifliği oranı % 50-80 civarında iken, İngiltere, Amerika gibi ülkelerde pozitifliğe pek rastlanmamaktadır (48).

Göz Bulguları

Behçet hastalığında göz tutulumuna yönelik anatomik değerlendirmeler, iris, siliyer cisim, periferik retina, pars plana, koroid, retina ve optik siniri içeren patolojileri kapsamaktadır. Lezyonlar çoğunlukla hem ön segmenti, hemde arka segmenti ve retinayı beraber tutar. Göz tutulumu % 10-20 hastada tam görme kaybı ile sonuçlanır (36,50). Genellikle ilk iki yıl içinde ortaya çıkan göz tutulumu, erkeklerde daha sık görülür ve daha ağır seyreder (51).

Eklem Bulguları

Behçet hastalığında eklem tutulumu olguların % 10-40'ında görülür. Yurdakul ve arkadaşlarının yaptığı ileriye dönük çalışmada artrit sıklığı %39, artralji ise %16 olarak saptanmıştır (52). Cinsine göre hastalık belirtilerinin incelendiği geniş bir seride, kadınlarda % 11.8, erkeklerde % 11.7 oranında eklem sorunu saptanmıştır (11). Olguların % 60'ında tutulan eklem dizlerdir. En sık monoartiküler tutulumla kendini gösterir (52).

Gastrointestinal Sistem Bulguları

BH'da gastrointestinal sistem bulguları karın ağrısı, iştahsızlık ve bulantı gibi belirtilerden, ülseratif kolite benzeyen kanlı diyareye kadar değişiklik gösterebilir. En çok ilioçekal bölgede ülserasyon görülür. Histolojik olarak inflamatuvar barsak hastalığında görülen ülserlerden farksızdır (50,53).

Merkezi Sinir Sistemi Bulguları

BH'nda nörolojik tutulum ilk olarak, Knapp tarafından 1941 yılında bir vakada, meningeal infiltrasyon ve parankimal lezyonlarla tanımlanmıştır (54,55). Nörobeçet terimi ise ilk olarak, Cavara ve D'Ermo tarafından 1954 yılında kullanılmıştır (56). BH'nda nörolojik tutulum klinik ve radyolojik görüntülemeler temel alınarak iki alt gruba ayrılmıştır. İlki, fokal ya da multifokal olarak merkezi sinir sistemini tutan venöz inflamasyonla karakterize, intra-aksiyal nörobeçet sendromudur. Diğeri ise daha iyi klinik gidişatı ve daha hafif belirtileriyle

karakterize, serebral venöz sinüs trombozu ile giden ekstraaksiyal-nörobeçet sendromudur. Bu iki tip tutulumun aynı hastada görülmesi çok nadirdir (57).

BH'nda nörolojik tutulum sıklığının değişik serilerde, % 2.5 ile % 49 arasında değiştiği gösterilmiştir (58-60). Parankimal merkezi sinir sisteminin tutulduğu BH'nda patolojik bulgular, lenfosit ve nötrofillerce, nadiren de eozinofillerce perivasküler alanın çevrilmesi, multifokal nekroz, vasküitle beraber demyelinizasyon (61,62) ve glial proliferasyondur. Bu patolojik değişikliklerin çoğu beyin sapı ve bazal ganglionlarda görülürken, beynin diğer bölgeleri de tutulabilir (61-67). Hastalarda oral aft olmadan da nörolojik tutulum gözlenebilir (68,69).

Klinik olarak nörobeçet hastalığı iki formda görülebilir. Parankimal tutulum; beyin sapı tutulumu, hemisferal bozukluklar, spinal kord tutulumu ve meningoensefalik tutulumla karakterizedir. Parankimal olmayan tutulum (nörovasküler tutulum); dural sinüs trombozu, arteriyel okluzyon ve arteriyel anevrizmaları içerir. Yapılan iki geniş serili çalışmada, parankimal tutulumun vasküler tutulumuna oranı 162:38 (57) ve 44:6 (64) olarak rapor edilmiştir.

Parankimal tutulumda görülen hemisferal bozukluklar, hemipleji/parezi, hemihipoestezi, vizüel alan defektleri, konuşma bozuklukları, santral diabetes insipidus, nöbetler, depresyon ve anksiyete, öfori, disinhibisyon, parkinsonizm ve istemsiz hareketlerden oluşur. Bunlar korteks ve subkortikal beyaz cevher, bazal ganglion, kapsülla interna, hipotalomohipofizal aks, talamus tutulumuna bağlı gelişir (70-80). Beyin sapı tutulumunda ise sensori/motor bulgular, kraniyal sinir felçleri ve serbellar belirtiler gözlenir (81,82). Nörobeçet hastalarının % 10-30'unda görülen spinal kord tutulumunda, daha çok torasik seviyelerde tutulum gözlenir (70,83-85). Nörooftalmik tutulumda, optik nörit ve iskemik optik oftalmopati olarak kendini gösterir (86,87). Yine nörootolojik ve mesane disfonksiyonu gibi bazı nörolojik tutulumlara bağlı bozukluklar gözlenebilir.

Nörobeçet hastalığında vasküler tutulumda ise venöz ya da arteriyel tutulum gözlenebilir. Vönöz tutulum % 92 oranında akut ya da subakut baş ağrısıyla kendini gösterir. Yine papilödem, fokal nörolojik defektler, nöbetler, 6. kraniyal sinir felci sırasıyla görülen belirti ve bulgulardır (88). Dural sinüs trombozu ve superior sagittal sinus trombozu en sık görülen sebeplerdir (88-91). Arteriyel tutulum ise nadir olarak

gözlenmekle beraber, serebral arterlerde stenoz ve/veya anevrizma ya da diseksiyonla kendini gösterir (92,93).

Nörobeçet hastalarında en sık görülen belirti, baş ağrısıdır. İngiltere’de yapılan bir çalışmada, hastaların % 82.5’inin vasküler tip bir baş ağrısına sahip olduğu belirlenmiştir. Tariflenen baş ağrıları ise şiddetli vasıftadır. Hastaların % 10’u diğer nörolojik belirtiler olmadan izole baş ağrısıyla başvururlar (94). Nörolojik tutlum erkeklerde daha sık görülmekle beraber bu oranın E/K : 4/1 olduğu yönünde yayımlar vardır (94-95).

2.1.4. Behçet Hastalığında Tanı

1990 Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubunun tanı ölçütleri şu şekildedir (50),

Major Ölçüt

Ağızda yineleyen aftlar : 12 ay içinde 3’den fazla tekrarlama

Minor Ölçütler

Genital ülserler : İz bırakarak iyileşen aftöz ülserler

Deri lezyonları : Papülo püstüler ya da akneiform lezyonlar, eritema nodozum ya da benzeri lezyonlar

Göz lezyonları : Ön ya da arka üveit, retina vaskülit

Paterji testi pozitifliği : Ön kola 22 no’lu iğnenin 5 mm batırılmasının ardından 48. saatte papül, püstül oluşması

Kesin tanı için ağızda tekrarlayıcı aftöz lezyonlara ek olarak, iki tane de minör ölçütün varlığı gereklidir.

2.1.5. Behçet Hastalığında Yapısal Olmayan Baş Ağrısı

Baş ağrısı BH’ında en sık görülen nörolojik semptomdur.

Behçet hastalarında karşılaşılabilek baş ağrısı tipleri (96),

- MSS parankimal tutulumuna bağlı (intra-aksiyal NBS) baş ağrısı
- Serebral venöz-dural sinüs trombozuna bağlı (ekstra-aksiyal NBS) baş ağrısı
- Okuler inflamasyona bağlı baş ağrısı
- BH’ında yapısal olmayan baş ağrısı
- BH ile ilişkisiz primer baş ağrıları (migrenöz, gerilim tipi vd.)

Behçet hastalarında, intra veya ekstraaksiyal tutulum ile ilişkili şiddetli baş ağrıları ile karışabileceği gibi, göze ait inflamasyonu olan hastaların da küçük bir bölümü ipsilateral bir yüz-baş ağrısı tanımlayabilir.

2.2. Baş Ağrısı

Baş ağrısı, toplumda çok sık görülmesi ve bunun sonucunda toplumun çok geniş bir kısmını etkilemesi, bazen iş gücü kaybına yol açması bazen de hayati tehlike yaratabilecek hastalıkların belirtisi olması dolayısıyla üzerinde önemle durulması gereken bir konudur. Baş ağrısı bazen, altta yatan bir lezyonun veya bir hastalığın belirtisi olarak görülebilirken bazen de bir sebep gösterilemez. Baş ağrıları iyi huylu geçici sendromların belirtisi olabileceği gibi, hayatı tehdit edebilecek bazı hastalıklarda da görülebilir. Baş ağrıları temel yaklaşıma göre iki büyük kategoriye ayrılır.

Primer baş ağrıları; oldukça şiddetli olan ve identifiye edilebilir bir sebebin bulunmadığı başağrıları, sekonder baş ağrıları; altta yatan bir lezyonun semptomu olan ağrılardır.

Primer baş ağrıları migren ve gerilim tip baş ağrısı gibi ağrıları kapsar. Sekonder başağrıları çok geniş bir hastalık spektrumu sonucu ortaya çıkabilir.

Baş ağrısı tanı ve ayırıcı tanısında iyi bir anamnez çok önemlidir. Ağrının süresi, ne zaman başladığı, atakların özelliği, süre, şiddet ve sıklığı beraberinde olan semptomlar (bulantı, kusma, konuşma bozukluğu ekstremitelerde duyuşal ve motor bozukluklar) sorgulanmalıdır. Yine fizik muayenede ense sertliği, papilödemi, şuur ve oryantasyon, ateş, pupil muayenesi gibi öncelikle ayrıntılı nörolojik muayene yapılmalıdır.

2.2.1. Baş Ağrısı Epidemiyolojisi

Baş ağrılarına yönelik epidemiyolojik çalışmalar bu ağrıların sıklığını ve yayılımını, etkiledikleri çeşitli yaş, cinsiyet, ırk, sosyoekonomik durum ve diğer etkenleri değerlendirilerek, ağrının mekanizmasına, özelliklerine ve tedavisine yönelik anlayışın gelişmesine yaramaktadır.

Gelişmiş ülkelerde yapılan migren prevalans çalışmaları, bu tür baş ağrısının erişkin kadınlarda % 12-24, erkeklerde ise % 5-12 arasında görüldüğünü göstermektedir (97-99). 1997-1998 yılları arasında yapılan Türkiye Başağrısı

Epidemiyoloji Çalışmasına göre ülkemizde, 15-55 yaş grubunda migren prevalansı % 16.4 olarak bulunmuş olup, bu oran kadınlar için % 21.8, erkekler için % 10.9 olarak belirlenmiştir (100). Migren prevalansı ırklara göre değişim gösterir. ABD’de yapılan bir çalışmada beyaz Amerikalılarda % 16.2, Afrika kökenli siyah Amerikalılarda % 16.2 ve Asya kökenli sarı Amerikalılarda % 9.2 olarak bulunmuştur (101).

Toplumda migrenin en çok görüldüğü yaş grubu 30-39 olarak bulunmuştur. Bu dönemde migren cinsiyet dağılımının kadınlar da erkeklerin 3-4 katına ulaşması da dikkat çekicidir. Migrenin auralı ve aurasız formlarını epidemiyolojik çalışmalarda her zaman belirleyebilmek kolay gözükmemekle birlikte, güvenilir çalışmalarda migrenlilerin % 25-30’unun auralı olduğu saptanmıştır. Migrenin ailesel özelliği iyi bilinmemekle birlikte, aile bireylerinden birinde migren olması, diğer aile fertlerinde migrenle karşılaşma olasılığını ailesinde migren olmayanlara göre 2-4 kez artırmaktadır. Yine sosyoekonomik düzeyle migren prevalansı arasındaki ilişki, bazı Avrupa ve Kuzey Amerikada yapılan çalışmalarda ve ülkemizde değerlendirilmiş olup, tutarlı sonuçlar elde edilememiştir (100,101).

Gerilim tipi baş ağrısı sıklık ve şiddetine göre değişkenlik gösterir. Batıda yapılan çalışmalar bu ağrı sıklığının toplumda episodik tipte % 60'lara kadar çıktığını, hatta aştığını, süreğen tipte ise % 3'ü aşmadığını göstermektedir. Nitekim gerilim tipi baş ağrısı için bazı ülkelerde belirlenmiş prevalans değerlerine baktığımızda, erişkin nüfus için Almanya’da (1994) %38, Danimarka’da (1991) % 78, Kanada’da (1992) %29 ve ABD’de (1998) %38 gibi değişken oranlarla karşılaştığı görülmektedir (102). Ülkemizde ise bölgeler arasında bazı farklar olmasına rağmen gerilim tipi baş ağrısı prevalans oranları, episodik tipi için % 20-30, süreğen tip için % 3.1 olarak bulunurken, % 3.1’lik bir toplum kesiminde de günlük süreğen başağrısı ile karşılaşmıştır (100).

Nadir karşılaşılan küme baş ağrısı ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar sınırlı olup, bildirilen prevalans değeri % 0.05-0.1 arasında değişmektedir (103). Erkek/kadın oranı önceleri erkek populasyon yönünde yüksek olmakla birlikte, son yıllarda kadınlarda da bu baş ağrısı tipinin görülme sıklığının gittikçe arttığını gösteren yayınlar mevcuttur.

2.2.2.Baş Ağrısı Fیزیopatolojisi

Migren başağrısı, genetik yatkınlığı olan kişilerde endojen ve/veya ekzojen faktörlerle tetiklenen nöronal-vasküler olaylar zinciri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu olaylar zinciri sırasında, trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu migren başağrısının esasını teşkil eder. Son yıllarda elde edilen bilgiler ışığında, migren patofیزیolojisinde vasküler teoriden uzaklaşmış, integre nörovasküler teori benimsenmiştir. Vasküler teori, kraniyal damarlardaki vazospazm ve vazodilatasyon ile migren semptomlarının ortaya çıktığını öne sürerken, nörovasküler teoriye göre migren baş ağrısında nöronal aktivasyona ikincil olarak vasküler değişiklikler görülmektedir. Nöronal olaylar sonucunda ağrıya duyarlı yapılardaki kan damarları dilate olmakta, bu ise daha fazla trigeminal sinir inervasyonuna yol açmaktadır (104).

Gerilim tipi başağrısı en sık karşılaşılan birincil başağrısıdır. Myofasiyal mekanizmalar gerilim tipi başağrısı fیزیopatolojisinde önem kazanmaktadır ve perikraniyal myofasiyal yapılarda hassasiyet en karakteristik klinik bulgusudur. Perikraniyal kaslardan kaynaklanan nosiseptif uyarıların, başa yansiyarak başağrısı olarak algılandığı düşünülmektedir. Periferik nosiseptif servikal/trigeminal, kaudal nükleus veya supraspinal nöron düzeyinde sistemin duyarlılığı ya da supraspinal yapılardan inen anti-nosiseptif aktivitenin azalmasına myofasiyal ağrı ve hassasiyete yol açan muhtemel faktörler olduğu düşünülmektedir (104).

Baş ağrılarının sınıflandırılmasında günümüze kadar bir çok sınıflandırma yapılmış olmasına rağmen, UBS sınıflaması epidemiyolojik çalışmalara özgün, duyarlı olması ve tanı ölçütlerinin hastaları tanıması özellikleri nedeniyle ideal sınıflama olarak kabul edilmiştir (105).

2.3. Transkraniyal Dopler Ultrasonografi (TKD)

Transkraniyal Dopler sonografi (TKD), normal ve çeşitli patolojik durumlarda görsel uyarıya karşı gelişen kan akım değişikliklerini değerlendirmek amacıyla kullanılır. Ayrıca, TKD yöntemi ile anlık cevaplar ölçülebildiğinden, hemodinamik değişiklikleri göstermekte diğer tekniklere üstünlük sağlamaktadır. Günümüzde TKD, normal ve çeşitli patolojik durumlarda görsel uyarılara karşı gelişen kan akım değişikliklerini değerlendirmek amacı ile kullanılmaktadır. Bu çalışmalarda uygulanan görsel uyarı teknikleri (gözler kapalı ve açık etrafa bakarken, farklı frekanslarda fotik uyarı, komplike hareketli objeleri izleme) birbirlerinden farklıdır.

Bu nedenle, elde edilen sonuçlar arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır (106, 107). TKD yöntemiyle anlık cevaplar ölçülebildiğinden, hemodinamik değişiklikleri göstermekte diğer tekniklere üstünlük sağlamaktadır. Hastalarda, serebral arterlerde uyarı olmadan ve görsel uyarı altında kan akım hızları değerlendirilir. Uyarı komplike hale geldikçe, artmış nöron fonksiyonu ve metabolik ihtiyaçtan dolayı, bölgesel kan akımı artışı daha yüksek olmaktadır (107). Böylece, TKD serebral hemodinamik değişiklikler hakkında bilgi verir.

3. MATERYAL - METOD

3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu

Çalışmaya, Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (UABHÇG) tanı ölçütlerine göre Behçet hastalığı tanısı konulmuş 113 Behçet hastası alındı. Bu hastaların içinde daha önceden tanı almış ve takip ve sağaltım altında olan hastalar olması yanında, yeni tanı almış hastalar da vardı. Aktif üveal inflamasyonu olan hastalar yapılan TKD tetkikinin sonuçlarını yanlış etkileyebileceği için çalışma dışı bırakıldı. Hastalara üç adet anket formu dolduruldu. Bu anketlerden ilki, baş ağrısı olup olmadığını, varsa hangi tip baş ağrısı olduğunu anlamaya çalışan sorulardan oluşuyordu. Diğer anketler ise hastalığın şiddet ve aktivitesini değerlendiren anketlerdi. Böylece hastaların baş ağrısı olup olmadığını ve baş ağrısı olanların baş ağrısı tiplerini ve Behçet hastalığı şiddet ve aktivitesini değerlendirdik. Bu hastaların 62'sine Nöroloji bölümünde TKD ile serebral reaktivite değerlendirmesi yapıldı.

Behçet hastalığı bulunmayan 19 erkek ve 21 kadından oluşan 40 sağlıklı birey de kontrol grubu olarak çalışmaya alındı ve bu bireylere de TKD ve baş ağrısı anketi uygulandı.

Sağlıklı kontrol grubunda çalışmaya alınmak için şu koşullar aranmıştır;

- 1-Behçet hastalığının olmaması
- 2- Kişinin kendisinde ve ailesinde oral aft öyküsünün olmaması
- 3-Çalışmaya gönüllü katılıyor olmak

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalına bağlı Romatoloji ve Nöroloji Ana Bilim Dalınca, Ocak 2008 ile Ekim 2009 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmanın yapılması için hem ESOGÜTF etik kurulundan 2008/239 numaralı gerekli izin hem de hastalara gerekli açıklamalar yapılarak bilgilendirilmiş onay formu alınmıştır.

3.2. Baş Ağrısı, Hastalık Aktivitesi ve Şiddetinin Değerlendirilmesi

Hastalarda baş ağrısı değerlendirmesi, Uluslararası Başağrısı Derneği Başağrısı sınıflama alt kurulu tarafından 2004 yılında tekrar düzenlenen, Baş ağrısı bozukluklarının sınıflanması (The International Classification of Headache

Disorders), 2004 formuna (108) göre hazırlanmış olan bir anketle yapılmış ve uzman bir nörolog tarafından hastaların baş ağrısı tiplendirilmesi yapılmıştır.

Behçet Hastalarında Baş Ağrısı Değerlendirme Formu

1. Baş ağrınız var mı?
var
yok
2. Baş ağrınız başın hangi bölgesinde?
Başın bir yarısında
Başın her iki yarısında
Bölgeyi tam olarak belirtiniz
3. Baş ağrınız ne zamandan beri mevcut?
3 aydır
3 aydan uzun
4. Baş ağrınız hangi sıklıkta tekrarlıyor ?
15 günde bir ve ya birden fazla
Ayda bir günden az
5. Baş ağrınız ne kadar sürüyor ?
15 dakikadan kısa
15-30 dakika
30 dakikadan uzun
Diğer (belirtiniz)
6. Baş ağrınız hangi vasıftadır ?
Zonklayıcı
Baskı, sıkıştırma tarzında
Diğer (belirtiniz)
7. Baş ağrınızın şiddetini nasıl tanımlarsınız ?
Hafif şiddette
Orta şiddette
Şiddetli

8. Baş ağrınızı şiddetlendiren faktörler var mı ?

Günlük fiziksel aktiviteler (merdiven çıkma, yürüme)

Stres

Açlık

Halsizlik

Uykusuzluk

Menstruasyon

Diğer (belirtiniz)

9. Baş ağrınız sırasında aşağıdakilerden biri ya da mevcut mu ?

Bulantı

Kusma

Işıktan rahatsız olma

Sesten rahatsız olma

Hiçbiri

10. Baş ağrınız için herhangi bir tedavi alıyor musunuz ?

Evet

Hayır

Cevabınız evet ise; hangi tedavi ?

Ne kadar süredir tedavi alıyorsunuz ?

Tedaviye uyumlu musunuz ?

11. Baş ağrınız kaç saat gün sürüyor ?

12. Baş ağrınızla beraber aşağıdakilerden biri ve ya birkaçı mevcut mu ?

Tek gözde yanıp sönen ışıklar, çizgiler

Tek gözde görme kaybı

Tek taraflı uyuşukluk, iğne batma hissi

Konuşma bozukluğu

Diğer (belirtiniz)

13. Yukarıdakilerden biri ve ya birkaçı mevcutsa ne kadar sürüyor ?

5 dakika

5-60 dakika

60 dakika-24 saat

24 saatten uzun

14. Yukarıdakilerden biri ve ya birkaçı mevcutsa baş ağrınız bundan kaç dakika sonra başlıyor ?

0-60 dakika

60 dakika sonra

15. Baş ağrınız kaç yıl önce başladı ?

16. Baş ağrınızın başlangıcıyla Behçet hastalığı tanınız arasındaki süre ne kadardır?

Baş ağrısı başlangıcı Behçet hastalığı tanısından önce

Baş ağrısı başlangıcı Behçet hastalığı tanısıyla beraber

Baş ağrısı başlangıcı Behçet hastalığı tanısından sonra

17. Baş ağrınızla Behçet hastalığınız arasında bir ilişki olduğunu düşünüyor musunuz?

Evet

Hayır

18. Cevabınız evet ise hangi bulguyla ilişkilendiriyorsunuz ?

Oral aft

Genital ülser

Cilt bulguları

Artrit

Göz tutulumu

Nörolojik tutulum

Damar tutulumu

19. Baş ağrınız ile Behçet hastalığı bulguları arasında nasıl bir ilişki mevcut ?

Baş ağrısı Behçet hastalığı bulgusundan önce

Baş ağrısı Behçet hastalığı bulgusuyla aynı anda

Baş ağrısı Behçet hastalığı bulgusundan sonra

20. Behçet hastalığınız için hangi tedaviyi almaktasınız ?

21. Behçet hastalığı için tedavi almaya başladıktan sonra, baş ağrınızın sıklığı, süresi, şiddetinde değişiklik oldu mu ?

Sıklığı azaldı

değişmedi

arttı

Süresi azaldı
 değişmedi
 arttı

Şiddeti azaldı
 değişmedi
 arttı

22. Ailenizde baş ağrısı olan var mı, belirtiniz .

23. Ailenizde Behçet hastası var mı, belirtiniz .

24. Ailenizde oral aftı olan var mı, belirtiniz

Hastaların Behçet hastalığı şiddet ölçütleri aşağıdaki ölçütlere göre hem sorgulanarak, hem de muayene edilerek değerlendirilmiş ve puanları kaydedilmiştir.

Behçet Hastalığı Şiddeti Değerlendirme Formu (109)

HAFİF ŞİDDETE

1 PUAN

Genital ülserler

Epididimit

Hafif gastrointestinal semptomlar (kronik diare, kronik karın ağrısı)

ORTA ŞİDDETE

2 PUAN

Anterior üveit

Gastrointestinal kanamalar

ŞİDDETLİ

3 PUAN

Arteriyel tromboz ve ya anevrizma

Major ven (vena cava, hepatik) trombozu

Nöro-Behçet

Yine hastaların Behçet hastalığı klinik aktivite ölçütleri, aşağıdaki ölçütlere göre hem sorgulanarak hem de muayene edilerek değerlendirilmiş ve puanları kaydedilmiştir.

Total Klinik Aktivite İndeksi (110)

PUAN

GÖZ

- 0 Normal
- 1 Vitreusta hücreler ve/veya sadece ön kamarada hücreler
- 2 Görme keskinliği % 50
- 3 Görme keskinliği % 30
- 4 Bir metreden parmak sayma
- 5 Körlük

DERİ

- 1 Eritema nodosum ve tipik cilt lezyonları
- 1 Genital Ülserasyon

VASKÜLER TUTULUM

- 2 Bilateral DVT ve/veya tromboflebit
- 3 DVT ve/veya tromboflebit (Yatak istirahati gerektirecek kadar)
- 4 Vena kava superior veya Vena kava inferior trombozu
- 5 VCS ve VCI trombozu ve/veya arteriyel okluzyon

ARTRİT

- 1 Her bir eklem için

NÖROLOJİK TUTULUM

- 1 İntrakranial HT
- 4 Multiple skleroz benzeri sendrom

3.3. Transkraniyal Dopler Ultrasonografi Tetkiki

Hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna DWL marka multi dopler X 4 transkraniyal dopler ultrasonografi aletiyle, transkraniyal dopler ultrasonografi tetkiki, baş ağrısı olmadığı dönemde yapıldı. Hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda, sağ ve sol orta serebral arterler incelendi. Görsel ve hareketli uyarı verilerek serebral reaktiviteler değerlendirildi.

Hastalara ultrasonografi günü, baş ağrısı anketleri sorgulama ve muayene esasına dayanan Behçet hastalığı aktivite ve şiddet formları dolduruldu.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Analizlerde SPSS for Windows 15.0 paket programı uygulandı. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hastaların TKD sonuçları ile karşılaştırılan parametreler T testi ile değerlendirildi. Hastaların yaş, hastalık süresi, aktivite ve şiddet indeksleri ki kare testiyle değerlendirildi. Hastaların Behçet hastalık süresi, şiddet ve aktivite indeksleri Mann Whitney U testi ve korelasyon analiziyle değerlendirildi. Hastaların yaş, baş ağrısı mevcudiyeti ve baş ağrısı tipleri T testiyle değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Behçet Hastalarında Klinik Bulgular ve Baş Ağrısı Değerlendirilmesi

4.1.1. Demografik ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmaya 113 Behçet hastası (60 kadın, 53 erkek, yaş ort. 38.81 ± 9 yıl) alınırken, 40 kişi (21 kadın, 29 erkek, yaş ort. 39.62 ± 11) sağlıklı kontrol grubunu oluşturdu. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet uyumu sağlandı. Çalışma gruplarının demografik özellikleri tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Behçet hasta grubu ile kontrol grubunun demografik özellikleri.

| Demografik özellikler | Behçet hasta grubu (n:113) | Sağlıklı kontrol grubu (n:40) |
|-----------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Yaş | 38.81 ± 9.56 | 39.62 ± 10.91 |
| Erkek | 53 (% 46.9) | 19 (% 47.5) |
| Kadın | 60 (% 53.1) | 21 (% 52.5) |

Behçet hastalarının 38 (% 33.7)'i sigara kullanıyordu. Yine Behçet hastalarının 10 (% 8.8)'unda diyabet mevcutken, 4 (% 3.5)'ü hipertansiyon hastasıydı.

Hastaların 113 (% 100)'ünde öyküde oral aft mevcutken, TKD yapıldığı gün, sorgulama ve fizik muayene sonuçlarına göre, 98 (% 86.7)'inde oral aft tespit edildi. Hastaların, % 84.1'inde genital ülser, % 92'sinde osteofollikülit ve EN gibi deri bulguları öyküde mevcutken, TKD yapıldığı gün, sorgulama ve fizik muayenenede, % 24.8 hastada genital ülser, % 31 hastada deri bulguları tespit edildi. Bu özellikler Tablo 4.2.' de verilmiştir.

Tablo 4.2. Behçet Hastalarının TKD yapıldığı gün sorgulama, fizik muayene ve öyküye göre klinik bulguların dağılımı.

| | Öyküde | Fizik Muayene ve TKD zamanı |
|-------------------------|-------------|-----------------------------|
| Oral Aft | 113 (% 100) | 98 (% 86.7) |
| Genital Ülser | 95 (% 84.1) | 28 (% 24.8) |
| Deri Bulguları | 92 (% 81.4) | 35 (% 31) |
| Göz Tutulumu | 29 (% 25.7) | 0 (% 0) |
| Eklem tutulumu (artrit) | 21 (% 18.8) | 6 (% 5.3) |
| Nörolojik tutulum | 4 (% 3.5) | 1 (% 0.9) |
| Damar Tutulumu | 22 (% 19.5) | 4 (% 3.5) |

4.1.2. Grupların Baş Ağrısı Sıklığı Açısından Karşılaştırılması

Çalışmaya katılan 113 Behçet hastasından 89'unda (% 78.8) baş ağrısı mevcutken, 24'ünde (% 21.2) baş ağrısı tespit edilmedi. Sağlıklı kontrol grubunda ise 24'ünde (% 60) baş ağrısı mevcut iken 16'sında (% 40) baş ağrısı tespit edilmedi. Behçet hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun baş ağrısı açısından sonuçları Tablo 4.3.' de belirtilmiştir.

Tablo 4.3. Behçet hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun baş ağrısı açısından sonuçları.

| | Behçet hastaları (n:113) | Sağlıklı kontrol grubu (n:40) | P |
|-----------------------|--------------------------|-------------------------------|-------|
| Baş ağrısı olanlar | 89 (% 78.8) | 24 (% 60) | <0.05 |
| Baş ağrısı olmayanlar | 24 (% 21.2) | 16 (% 40) | |

Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında baş ağrısı olup olmaması açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede, Behçet hastalarında baş ağrısı

görülme sıklığı, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($t=4.457$, $SD=1$, $p=0.035$).

4.1.3. Gruplara Göre Baş Ağrısı Tipleri Arasında Kıyaslama

Baş ağrısı mevcut olan Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda baş ağrısı tipi açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede, baş ağrısı mevcut olan Behçet hastalarında gerilim tipi baş ağrısı olanların sayısı 48 (% 54), migren tipi baş ağrısı olanların sayısı 33 (% 37), sağlıklı kontrol grubunda ise gerilim tipi baş ağrısı olanların sayısı 17 (% 42), migren tipi baş ağrısı olanların sayısı 7 (% 17) olarak tespit edilmiştir. Her iki grup arasında migren ve gerilim tipi baş ağrısı görülme sıklığı açısından fark saptanamamıştır ($t=3.138$, $SD=2$, $p=0.183$).

4.1.4. Gruplara Göre Ailesel Baş Ağrısı Açısından Kıyaslama

Behçet hastalarıyla sağlıklı kontrol grubu ailede baş ağrısı görülme hikayesi açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında fark tespit edilmemiştir ($t = 0.094$, $SD= 1$, $p = 0.759$).

4.1.5. Gruplar Arasında Ailede BH ve Oral Aft Görülme Sıklığı Açısından Karşılaştırma

Behçet hastalarıyla sağlıklı kontrol grubu ailede oral aft görülme sıklığı açısından karşılaştırıldığında Behçet grubunda ailede oral aft görülme sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak tespit edildi ($t = 22.825$, $SD = 1$, $p = 0.000$). Aynı şekilde Behçet hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre ailede Behçet hastalığı görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($\chi^2 = p = 0.021$).

4.1.6. Behçet Hastalarının Cinsiyete Göre Baş Ağrısı Görülmesi Açısından Karşılaştırılması

Behçet hastaları grubunda baş ağrısı olan ve olmayan hastalar, cinsiyetlerine göre istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, erkeklerin % 67.9 baş ağrısı mevcutken % 32.1'inde baş ağrısı yoktu. Kadınların ise % 88.3'ünde baş ağrısı mevcutken, % 11.7'sinde baş ağrısı yoktu. Yani erkeklere göre kadınlarda baş ağrısı görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t=5.84$, $SD=1$, $p=0.016$). Behçet hastalarının

cinsiyete göre baş ağrısı görülmesi açısından karşılaştırılması tablo 4.4.' de verilmiştir.

Tablo 4.4. Behçet hastalarında baş ağrısına göre cinsiyet farkı sonuçları.

| Behçet grubu | Erkek (n:53) | Kadın (n:60) | p |
|------------------------------------|--------------|--------------|-------|
| Baş ağrısı olan hastalar (n:89) | 36 (% 67.9) | 53 (% 88.3) | <0.05 |
| Baş ağrısı olmayan hastalar (n:24) | 17 (% 32.1) | 7 (% 11.7) | |

4.1.7. Behçet Hastalarının Baş Ağrısına Göre, Hastaların Yaş ve Hastalık Süresi Açısından Karşılaştırılması

Behçet hastalarında baş ağrısı olan ve olmayan grupta hastalık yaşı ve süresi bakımından istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Behçet hastalarında baş ağrısına göre yaş ve hastalık süresi sonuçları.

| | Behçet hastaları | | |
|-----------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| | Baş ağrısı var (n:89) | Baş ağrısı yok (n:24) | p |
| Hastanın yaşı | 38.66 ± 0.97 | 39.37 ± 2.28 | 0.748 |
| Hastalık süresi | 7.79 ± 6.86 | 9.08 ± 7.26 | 0.727 |

4.1.8. Behçet Hastalarında Baş Ağrısına Göre Diyabet, Hipertansiyon, Sigara ve İlaç Kullanımı açısından Karşılaştırılması

Behçet hastalarında baş ağrısı olup olmamasına göre sigara, diyabet ve hipertansiyon hikayesi açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır ($\chi^2 = p = 1$).

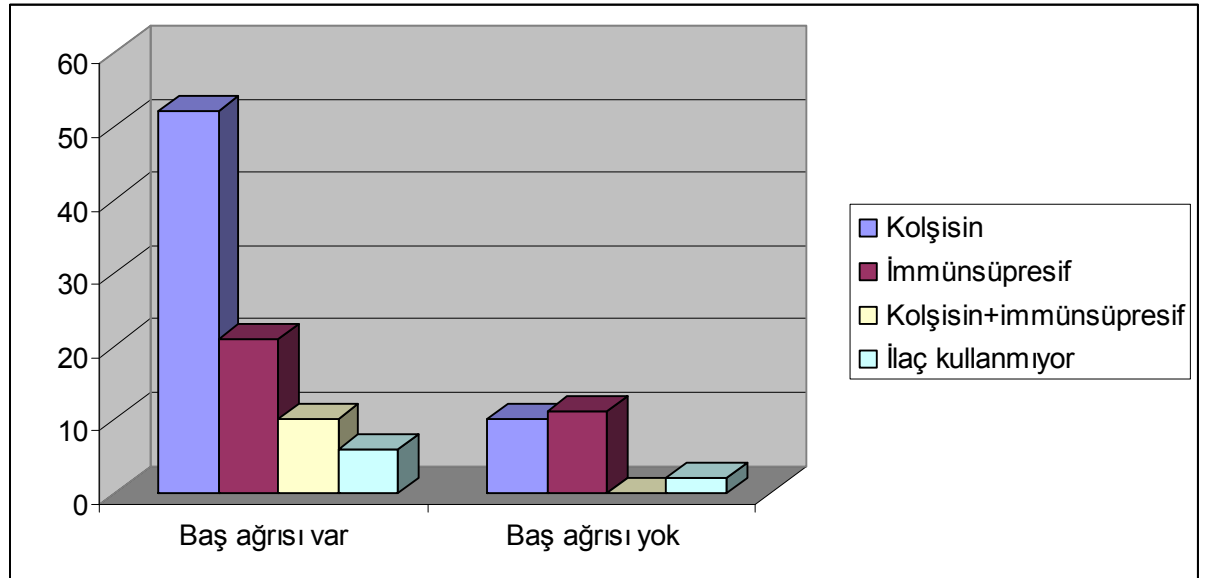
4.1.9. Behçet Hastalarında Baş Ağrısına Göre İlaç Kullanımının Karşılaştırılması

Behçet hastalarında baş ağrısı olup olmaması ile ilaç kullanımı arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede, baş ağrısı olan grupta baş ağrısı olmayan gruba göre kolşisin kullanımı yüksek tespit edilmiş olmakla beraber, baş ağrısı olan grupla

baş ağrısı olmayan grup arasında ilaç kullanımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($t = 7.176$, $SD = 3$, $p = 0.06$) (Tablo 4.6.) (Şekil 4.1.).

Tablo 4.6. Behçet hastalarında baş ağrısına göre ilaç kullanım sonuçları.

| İlaç | Behçet hastaları | |
|------------------------|------------------|----------------|
| | Baş ağrısı var | Baş ağrısı yok |
| Kolşisin | 52 | 10 |
| İmmünsüpresif | 21 | 11 |
| Kolşisin+immünsüpresif | 10 | 0 |
| İlaç kullanmıyor | 6 | 2 |



Şekil 4.1. Behçet hastalarında baş ağrısına göre ilaç kullanım sonuçlarının grafiksel olarak değerlendirilmesi.

4.1.10. Behçet Hastalarında Baş Ağrısına Göre, Ailede Baş Ağrısı Görülme Sıklığı Açısından Karşılaştırılması

Behçet hastalarında, baş ağrısı olmayan grupta ailede baş ağrısı görülme sıklığı ile baş ağrısı olan grupta ailede baş ağrısı görülme sıklığı istatistiksel olarak kıyaslandığında, baş ağrısı olan grupta ailede baş ağrısı görülme sıklığı anlamlı derecede yüksek bulundu ($t = 9.873$, $SD = 1$, $p = 0.002$).

4.1.11. Behçet Hastalarında Baş Ağrısına Göre, Ailede Oral Aft Görülme Sıklığı Açısından Karşılaştırılması

Yine Behçet hastalarında baş ağrısı olan ve olmayan grupta ailede oral aft görülme sıklığı değerlendirildiğinde, baş ağrısı olan grupta ailede oral aft görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($t=4.772$, $SD=1$, $p= 0.002$).

4.1.12. Behçet Hastalarında Baş Ağrısına Göre, Paterji Pozitifliği Açısından Karşılaştırılması

Behçet hastalarında baş ağrısı olan ve olmayan grup arasında paterji pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. ($t=0.030$, $SD=1$, $p=0.862$) (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Behçet hastalarında baş ağrısına göre paterji pozitifliği sonuçları.

| | Behçet hastaları | | |
|-----------------|------------------|----------------|-------|
| | Baş ağrısı var | Baş ağrısı yok | p |
| Paterji pozitif | 45 | 12 | >0.05 |
| Paterji negatif | 33 | 7 | |

4.1.13. Behçet Hastalarında Baş Ağrısına Göre HLA-B5 Pozitifliği Açısından Karşılaştırılması

Behçet hastalarında baş ağrısı olan ve olmayan grup arasında HLA-B5 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($\chi^2 = p = 0.761$) (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Behçet hastalarında baş ağrısına göre HLA-B5 sonuçları.

| | Behçet hastaları | | |
|----------------|------------------|----------------|-------|
| | Baş ağrısı var | Baş ağrısı yok | P |
| HLA B5 pozitif | 41 | 9 | >0.05 |
| HLA B5 negatif | 24 | 4 | |

4.1.14. Behçet Hastalarında Baş Ağrısına Göre Behçet Aktivite ve Şiddet Parametreleri Açısından Karşılaştırılması

Behçet hastalarında baş ağrısı olan grupta olmayan grup arasında Behçet aktivite ve şiddet indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p > 0.05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Behçet hastalarında baş ağrısına göre Behçet aktivite ve şiddet parametrelerinin değerlendirme sonuçları.

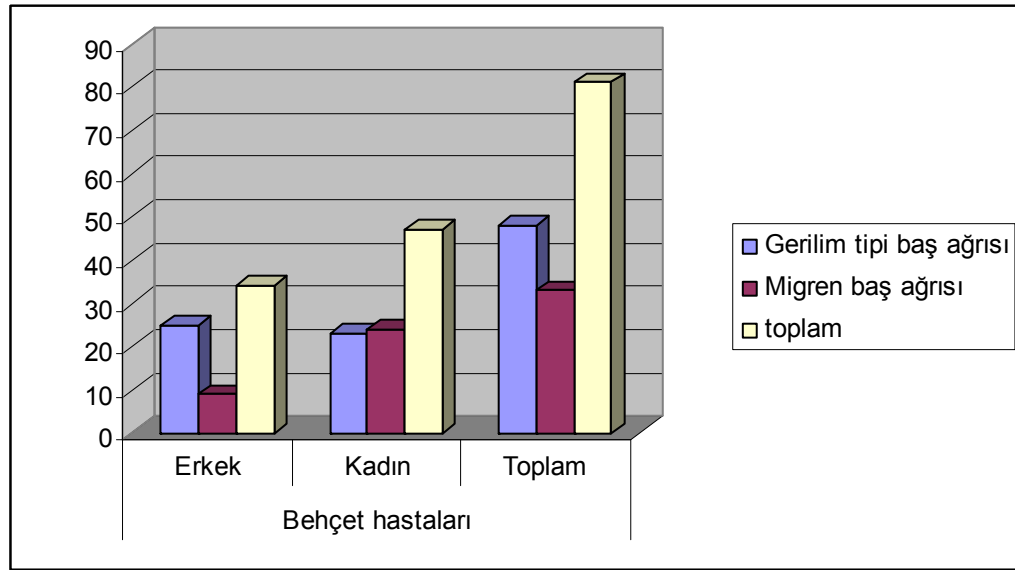
| | Behçet hastaları | | |
|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| | Baş ağrısı var (n:89) | Baş ağrısı yok (n:24) | Test sonuçları |
| Behçet aktivite indeksi | 1.59 ± 0.12 | 1.33 ± 0.22 | t= 0.985 SD=111 p=0.327 |
| Behçet şiddet indeksi | 5.63 ± 0.18 | 5.33 ± 0.41 | t= 0.731 SD=111 p=0.467 |

4.1.15. Baş Ağrısı Olan Behçet Hastalarında, Baş Ağrısı Tipleri ile Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması

Baş ağrısı olan Behçet hastalarında baş ağrısı tipi ve cinsiyet arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede, kadınlarda migren tipi baş ağrısı görülme sıklığı, erkeklere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($t=3.976$, $SD=1$, $p=0.046$) (Tablo 4.10.) (Şekil 4.2.).

Tablo 4.10. Behçet hastalarında cinsiyete göre baş ağrısı tipleri sonuçları

| | Behçet hastaları | | | P |
|-------------------------|------------------|-------------|------------|-------|
| | Erkek | Kadın | Toplam | |
| Gerilim tipi baş ağrısı | 25 (% 52.1) | 23 (% 47.9) | 48 (% 100) | <0.05 |
| Migren baş ağrısı | 9 (% 27.3) | 24 (% 72.7) | 33 (% 100) | |

**Şekil 4.2.** Behçet hastalarında cinsiyete göre baş ağrısı tipleri sonuçlarının grafiksel olarak değerlendirilmesi.

4.1.16. Baş Ağrısı Olan Behçet Hastalarında, Baş Ağrısı Tiplerinin Diyabet, Hipertansiyon, Sigara ve İlaç Kullanımı Açısından Karşılaştırılması

Baş ağrısı mevcut olan Behçet hastalarında, baş ağrısı tipi ile diyabet hastalığı, hipertansiyon, sigara ve ilaç kullanımı arasında yapılan istatistiksel çalışmada migren ve gerilim tipi baş ağrısı olan gruplar arasında anlamlı bir farklılık gösterilememiştir ($p > 0.05$).

4.1.17. Behçet Hastalarında, Baş Ağrısı Tiplerinin, Behçet Hastalığı Bulgularıyla Öznel Değerlendirme Açısından Karşılaştırılması

Behçet hastalarında gerilim tipi baş ağrısı olanların % 25.5'i (12) baş ağrısı ile Behçet hastalığını öznel olarak ilişkilendirilmiş olup % 74.5'i (35), baş ağrısıyla

Behçet hastalığı arasında ilişki olmadığını düşünmüştür. Migren tipi baş ağrısı olan hastaların ise % 36.4'ü (12) baş ağrısı ile Behçet hastalığını öznel olarak ilişkilendirilmiş olup, % 63.6'sı (21) baş ağrısıyla Behçet hastalığı arasında ilişki olmadığını düşünmüştür.

Baş ağrısı olan Behçet hastalarında migren ve gerilim tipi baş ağrısı olan grubun her ikisinde de hastalar % 91.7 oranında baş ağrılarını Behçet hastalığının majör bulgusu olan oral aft ile ilişkilendirmiştir (Tablo 4.11.) .

Tablo 4.11. Behçet hastalarında, baş ağrısı tiplerinin, Behçet hastalığı bulgularıyla öznel değerlendirme sonuçları.

| | Behçet hastalığı bulgularıyla baş ağrısı arasında öznel ilişkilendirme | | | | | | |
|-------------------------|--|---------------|----------------|--------------|-------------------|----------------|--------|
| | Oral aft | Genital ülser | Cilt bulguları | Göz tutulumu | Nörolojik tutulum | Damar tutulumu | Artrit |
| Gerilim tipi baş ağrısı | 11 | 2 | 3 | 3 | 0 | 2 | 0 |
| Migren baş ağrısı | 11 | 1 | 6 | 3 | 1 | 1 | 3 |

4.1.18. Behçet Hastalarında Hastalık Süresi, Hastalık Aktivitesi ve Şiddetinin Karşılaştırılması

Hastalık süresi ve Behçet aktivite indeksine göre yapılan korelasyon analizinde, Behçet hastalık aktivitesi ve hastalık süresi arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir ($r = -0.186$, $p = 0.046$). Behçet aktivite indeksi ve Behçet şiddet indeksi arasında ise pozitif yönde anlamlı bir korelasyon analizi tespit edilmiştir ($r = 0.185$, $p = 0.050$).

4.2. TKD Bulgularının Değerlendirilmesi

4.2.1. Behçet Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubu Arasında TKD Sonuçlarının Karşılaştırılması

Yaptığımız çalışmada 62 Behçet hastasına yapılan Transkraniyal dopler ultrasonografi (TKD) incelemesi sonuçlarını istatistiksel olarak değerlendirdik. 40 adet sağlıklı kontrol grubu ile 62 Behçet hastası arasında TKD sonuçları arasında anlamlı bir fark tespit edemedik. (Tablo 4.12. , Tablo 4.13.)

Tablo 4.12. Behçet hastaları ve kontrol grubunda kan akım hız parametreleri.

| | Behçet hastaları (n:62) | Kontrol Grubu (n:40) | Test sonuçları |
|-----------|----------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Sağ Vmax | 62.13 ± 12.12 | 60.8 ± 10.54 | t=0.568 SD=100 p=0.571 |
| Sağ Vmin | 28.32 ± 5.89 | 27.75 ± 6.23 | t=0.469 SD=100 p=0.640 |
| Sağ Vmean | 41.57 ± 7.76 | 41.25 ± 8.27 | t=0.203 SD=100 p=0.840 |
| Sağ PI | 0.80 ± 0.17 | 0.81 ± 0.15 | t=0.390 SD=100 p=0.697 |
| Sol Vmax | 61.53 ± 11.00 | 61.32 ± 11.17 | t=0.092 SD=100 p=0.927 |
| Sol Vmin | 28.93 ± 6.57 | 27.27 ± 5.71 | t=1.309 SD=100 p=0.193 |
| Sol Vmean | 42.19 ± 8.02 | 41.01 ± 7.91 | t=0.728 SD=100 p=0.469 |
| Sol PI | 0.79 ± 0.18 | 0.83 ± 0.14 | t=-1.33 SD=100 P=0.187 |

Tablo 4.13. Behçet hastaları ve kontrol grubunda görsel uyarıya karşı oluşan kan akım hız parametreleri.

| | Behçet hastaları (n:62) | Kontrol Grubu (n:40) | Test sonuçları |
|-----------|----------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Sol Vsmax | 43.01 ± 7.31 | 42.15 ± 6.96 | t=0.594 SD=100 p=0.554 |
| Sol VSmin | 33.98 ± 5.97 | 33.74 ± 6.43 | t=0.190 SD=100 p=0.850 |
| Sol reakt | 0.28 ± 0.09 | 0.26 ± 0.10 | t=0.732 SD=100 p=0.466 |
| Sağ Vsmax | 43.6± 6.74 | 43.26 ± 8.01 | t=0.234 SD=100 p=0.815 |
| Sağ Vsmin | 34.05 ± 6.27 | 33.61 ± 7.26 | t=0.320 SD=100 p=0.749 |
| Sağ reakt | 0.30 ± 0.11 | 0.30 ± 0.11 | t=-0.428 SD=100 p=0.670 |

4.2.2. Behçet Hastalarında Baş Ağrısına ve Baş Ağrısı Tipine Göre TKD Sonuçlarının Karşılaştırılması

62 hastadan oluşan Behçet grubunda ise sağda visüel stimülasyon maksimum hızı açısından baş ağrısı olmayan hastalarda anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Yine Behçet hastalarında baş ağrısı olanlar arasında, gerilim ve migren baş ağrısı ile TKD parametreleri arasında değerlendirme yaptığımızda, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu değerlendirmelere ilişkin tablolar tablo 4.14. - 4.17. 'da belirtilmiştir.

Tablo 4.14. Behçet hastalarında baş ağrısı olan ve olmayanlarda kan akım hız Parametreleri.

| | Behçet hastaları (n:62) | | |
|-----------|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| | Baş ağrısı olanlar (n:51) | Baş ağrısı olmayanlar (n:11) | Test sonuçları |
| Sağ Vmax | 62.21 ± 12.08 | 61.73 ± 12.87 | t=0.12 SD=60 p=0.905 |
| Sağ Vmin | 28.82 ± 5.67 | 26.00 ± 6.60 | t=1.45 SD=60 p=0.151 |
| Sağ Vmean | 42.09 ± 7.53 | 39.18 ± 8.76 | t=1.13 SD=60 p=0.263 |
| Sağ PI | 0.77 ± 0.15 | 0.92 ± 0.22 | t=2.85 SD=60 p=0.006 |
| Sol Vmax | 61.76 ± 11.42 | 60.45 ± 9.21 | t=0.35 SD=60 p=0.723 |
| Sol Vmin | 29.70 ± 11.42 | 25.36 ± 6.33 | t=2.03 SD=60 p=0.046 |
| Sol Vmean | 43.00 ± 8.12 | 38.44 ± 6.58 | t=1.74 SD=60 p=0.087 |
| Sol PI | 0.76 ± 0.15 | 0.93 ± 0.23 | t=-3.05 SD=60 p=0.003 |

Tablo 4.15. Behçet hastalarında baş ağrısı olan ve olmayanlarda görsel uyarıya karşı oluşan kan akım hız parametreleri.

| | Behçet hastaları (n:62) | | |
|----------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| | Baş ağrısı olanlar (n:51) | Baş ağrısı olmayanlar (n:11) | Test sonuçları |
| Sol Vsmax | 44.00 ± 7.29 | 38.49 ± 5.78 | t=2.344 SD=60 p=0.022 |
| Sol VSmin | 34.72 ± 6.03 | 30.54 ± 4.45 | t=2.168 SD=60 p=0.034 |
| Sol reakt | 0.28 ± 0.10 | 0.26 ± 0.08 | t=0.444 SD=60 p=0.658 |
| Sağ Vsmax | 44.09 ± 6.30 | 41.40 ± 8.50 | t=0.995 SD=60 p=0.339 |
| Sağ Vsmin | 34.45 ± 5.94 | 32.20 ± 7.64 | t=1.080 SD=60 p=0.284 |
| Sağ reaktivite | 0.29 ± 0.11 | 0.30 ± 0.90 | t=-0.204 SD=60 p=0.839 |

Tablo 4.16. Baş ağrısı olan Behçet hastalarında baş ağrısı tiplerine göre, kan akım hız parametreleri.

| | Baş ağrısı olan Behçet hastaları (n:51) | | |
|-----------|---|------------------------|------------------------------|
| | Gerilim Tipi Baş ağrısı | Migren Tipi Baş ağrısı | Test sonuçları |
| Sağ Vmax | 61.52 ± 13.22 | 61.62 ± 7.26 | t=-0.031 SD=45 p=0.976 |
| Sağ Vmin | 28.2 ± 5.90 | 29.44 ± 4.54 | t=-0.718 SD=45 p=0.477 |
| Sağ Vmean | 41.44 ± 8.01 | 42.57 ± 5.83 | t=-0.500 SD=45 p=0.619 |
| Sağ PI | 0.78 ± 0.17 | 0.74 ± 0.11 | t=0.875 SD=45 p=0.386 |
| Sol Vmax | 61.48 ± 12.95 | 60.81 ± 8.49 | t=0.187 SD=45 p=0.852 |
| Sol Vmin | 29.03 ± 6.70 | 30.31 ± 5.65 | t=-0.653 SD=45 p=0.517 |
| Sol Vmean | 42.12 ± 8.73 | 43.69 ± 6.94 | t=-0.621 SD=45 p=0.538 |
| Sol PI | 0.77 ± 0.18 | 0.73 ± 0.10 | t=1.146 SD=45 p=0.258 |

Tablo 4.17. Baş ağrısı olan Behçet hastalarında baş ağrısı tiplerine göre, görsel uyarıya karşı kan akım hız parametreleri.

| | Baş ağrısı olan Behçet hastaları (n:51) | | |
|-----------|---|------------------------|------------------------------|
| | Gerilim Tipi Baş ağrısı | Migren Tipi Baş ağrısı | Test sonuçları |
| Sol Vsmax | 42.69 ± 6.86 | 45.00 ± 7.37 | t=-1.066 SD=45 p=0.292 |
| Sol Vsmin | 34.05 ± 6.16 | 35.08 ± 5.19 | t=-0.569 SD=45 p=0.572 |
| Sol reakt | 0.27 ± 0.08 | 0.29 ± 0.12 | t=-0.778 SD=45 p=0.441 |
| Sağ Vsmax | 43.14 ± 6.84 | 44.95 ± 4.36 | t=-0.960 SD=45 p=0.342 |
| Sağ Vsmin | 33.77 ± 6.10 | 35.56 ± 4.46 | t=-0.960 SD=45 p=0.342 |
| Sağ reakt | 0.29 ± 0.10 | 0.27 ± 0.08 | t=-1.038 SD=45 p=0.305 |

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada, Behçet hastalarında baş ağrısı sıklığını, baş ağrısı tiplerini değerlendirmek yanında, TKD ile serebral kan akım hızlarını, reaktivitelerini ve bu parametrelerin hastalık aktivitesi ve şiddeti ile ilişkili olup olmadığını değerlendirdik.

BH grubu ile, sağlıklı kontrol grubu arasında demografik özellikler yanında, sigara kullanımı, diyabet ve hipertansiyon varlığı bakımından bir farklılık yoktu. Yine hastalarımızı, öyküde, BH ile ilişkili klinik bulguları açısından değerlendirdik. Hastaların tümünde, öyküde oral aft mevcutken %84.1'inde genital ülser, % 81.4'ünde cilt bulguları mevcuttu. Hastalarımızı fizik muayene ve TKD sırasında klinik bulgular açısından sorguladığımızda, % 86.7 hastada oral aft, % 31'inde cilt bulguları ve % 24.8'inde genital ülser tespit ettik.

Çalışmamıza katılan 113 Behçet hastasının % 78.8'inde baş ağrısı tespit ettik. Cinsiyet açısından değerlendirme yaptığımızda, Behçet hastalarında erkeklerin % 67.9'unda baş ağrısı tespit etmişken, bu oranı kadınlarda % 88.3 olarak saptadık. Kontrol grubumuzda ise erkeklerin % 42.1'inde baş ağrısı mevcutken, kadınların % 76.1'inde baş ağrısı tespit ettik. Bu sonuçlar ışığında kadınlarda baş ağrısı görülme sıklığı hem Behçet hastaları hem de sağlıklı kontrol grubunda fazlaydı. Saip ve ark.'nın çalışmasında (111), UABHÇG'na göre çalışmaya alınan 228 Behçet hastasında baş ağrısı sıklığı değerlendirilmiştir. Behçet hastalarının % 66.2'sinde baş ağrısı tespit edilmiştir. Hastaların % 80.6'sı kadın, % 55.4'ü erkek olarak tespit edilmiştir. Hastalarda hikaye, fizik muayene, MR görüntüleme ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemelerine dayanarak % 5.2 hastada baş ağrısı nörolojik tutulumla bağlanmıştır. Yine hastaların göz muayenelerine göre % 3.9'unda baş ağrısı, üveal inflamasyona bağlanmıştır. Biz çalışmamıza aktif üveal inflamasyonu ve aktif nörolojik tutulumu olan hastaları dahil etmedik. Saip ve ark.'nın çalışmasına göre, bizim çalışmamızda baş ağrısının sıklığındaki düşük oranın nedeni, üveitli ve nörolojik tutulumu hastaların çalışma dışı bırakılmasıyla ilişkili olabilir.

Monastero ve ark.'nın 2003 yılında yaptığı bir çalışmada (112) ise UABHÇG kriterlerine göre tanı almış 14 erkek ve 13 kadın, 27 Behçet hastası çalışmaya alınmıştır. UBS kriterlerine göre hastaların % 88.9'unda baş ağrısı

tespit edilmiş olup, 27 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubundan % 63.0'ında baş ağrısı tesbit edilmiştir. Aykutlu ve ark.'nın 2006 yılında yaptığı bir çalışmada (113), UABHÇG kriterlerine göre tanı almış 118 Behçet hastası, UBS kriterlerine göre baş ağrısı açısından değerlendirilmiş, hastaların % 83'ünde baş ağrısı tespit edilmiştir. Kidd'in 2006 yılında yaptığı çalışmada (114) ise 327 Behçet hastasında, % 82.5 oranında baş ağrısı tespit edilmiştir. Bu üç çalışmadaki Behçet hastalarında baş ağrısı görülme oranı, yaptığımız çalışma ile benzerdir.

Hastalarda baş ağrısı tiplerini incelediğimizde, hastaların % 54'ünde gerilim tipi baş ağrısı ve % 37'sinde migren tipi baş ağrısı tespit ettik. Gerilim tipi baş ağrısı sıklığı erkeklerde, migren tipi baş ağrısı sıklığı kadınlarda daha yüksekti. Kontrol grubunda ise, baş ağrısı olan erkeklerin hepsinde gerilim tipi baş ağrısı görülürken, baş ağrısı olan kadınların % 42.8'inde gerilim tipi baş ağrısı ve % 33'ünde migren tipi baş ağrısı olduğunu gördük. Bu sonucu, normal popülasyonda da migren tipi baş ağrısının kadınlarda daha fazla görülmesine bağladık (115,116). Saip ve ark.'nın 2005 yılında yayınlanan çalışmasında (112), hastaların % 23.6'sında gerilim tipi baş ağrısı tespit edilmiş olup, % 14.9'unda migren tipi baş ağrısı tespit edilmiştir. Migren tipi baş ağrısı olan hastaların % 25.5'i kadın ve % 6.9'u erkek olarak tespit edilmiştir. Gerilim tipi baş ağrısı olan hastaların % 30.6'sı kadın ve % 18.5'i erkek olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada, Behçet hastalarında baş ağrısı görülme sıklığı, normal Türk popülasyonundan farklı değildir. Hastalarda migren görülme sıklığı normal Türkiye popülasyonu ile kıyaslandığında, sık olamamakla beraber gerilim tipi baş ağrısı normal Türkiye popülasyonuna göre daha az sıklıkta tespit edilmiştir (115). Yaptığımız çalışma ile karşılaştırıldığında, her iki çalışmada da cinsiyet farkı gözetmeksizin, gerilim tipi baş ağrısının daha sık olduğunu gördük. Her iki çalışmada da migren tipi baş ağrısı görülen grupta, kadın cinsiyet ağırlıklı olarak mevcuttu. Bunu sağlıklı popülasyonda da migren baş ağrısının kadınlarda sık görülmesine bağladık.

Monastero ve ark.'nın 2003 yılında yaptığı çalışmada (112), hastaların % 44.4'ünde aurasız migren, % 29.6'sında epizodik gerilim tipi baş ağrısı tespit edilmiştir. Bu çalışmada, Behçet hastalarında kontrol grubuna göre aurasız migren daha sık tespit edilmiştir. Aykutlu ve ark.'nın 2006 yılında yaptığı çalışmada

(113), hastaların % 77.3'ünde birincil baş ağrısı tespit edilmiş olup, % 46.4'ünde migren tipi baş ağrısı, % 26.8'inde gerilim tipi baş ağrısı tespit edilmiştir. Her iki çalışmada da bizim çalışmamıza göre farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bu iki çalışmada, migren tipi baş ağrısının daha sık görülmesinin, Behçet hastalığının vasküler paterni ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. Biz bu çalışma metoduna ek olarak, hastalarımızda TKD ile vasküler reaktiviteyi de değerlendirdik ve migren tipi baş ağrısı olan Behçet hastalarında da vasküler reaktivite açısından, kontrol grubu ve diğer baş ağrısı tipleri ile kıyaslandığında anlamlı bir fark tespit etmedik.

Hastaların BH tedavisinde kullanılan ilaç tedavileri ile baş ağrısı arasında ilişki saptamadık. Ancak literatürde, Aykutlu ve ark.'nın 2006 yılında yaptığı çalışmada (113), steroid tedavisi alan ve birincil baş ağrısına sahip Behçet hastalarında baş ağrısı üzerine bu tedavinin olumlu etkisi olabileceği belirtilmiştir. Ancak yapılmış bu çalışmada, geçmiş literatürde ve yaptığımız çalışma sonuçlarında, hastaların almakta olduğu tedavinin baş ağrısının şiddetini, sıklığını ve süresini olumlu ya da olumsuz etkilediğini düşündürecek bir veriye ulaşamadık.

Baş ağrılarının ailesel bir özellik gösterdiği bilinmektedir. Buradan hareketle biz de hastalarımızın aile bireylerinde baş ağrısı olup olmadığını sorguladık. Yaptığımız çalışmada, Behçet hastalarının % 12'sinde ailede baş ağrısı vardı. Sağlıklı kontrol grubunda da benzer bir sıklık bulundu. Monastero ve ark.'nın 2003 yılında yaptığı çalışmada (112), Behçet hastalarında aurasız migren sıklığı yüksek olup, hastaların % 50'sinde aile hikayesinde tespit edilmiştir. Kontrol grubunda aurasız migren sıklığı yüksek ve grubun tümünde aile hikayesi tespit edilmiştir. Saip ve ark.'nın çalışmasında (111), migren tipi baş ağrısı olan hastaların % 47.1'inde ailede migren hikayesi mevcutken, gerilim tipi baş ağrısı olan hastaların % 14.8'inde ailede gerilim tipi baş ağrısı tespit edilmiştir.

Hastalarımızı HLA-B5 ve paterji pozitifliği açısından değerlendirdiğimizde baş ağrısı olan ve olmayan grup arasında farklılık yoktu.

Behçet hastalığı seyrini ve organ hasarını değerlendirmek için, hastalık aktivitesi ve şiddeti ölçütleri geliştirilmiş ve bunlar bazı çalışmalarda kullanılmıştır (109,110). Bu ölçütlerin standartizasyonu ile ilgili sorunlar halen

devam etse de, biz bu çalışmada, bu ölçütler ile TKD parametreleri arasında bir ilişkili olup olmadığını irdeledik. Behçet aktivite ve şiddet skorlamaları baş ağrısı olan ve olmayan hastalarda fark göstermezken, hastalarda hastalık süresi uzadıkça Behçet aktivitesinde azalma tespit edildi. Biz bunu klinik deneyimlerimize dayanarak, hastalığın yıllar içinde klinik olarak hafiflemesi yönünde değerlendirdik. Yine Behçet aktivite indeksi yüksek olan hastaların, Behçet şiddet indekslerinin de yüksek olduğunu gördük. Yine Monastero ve ark.'nın 2003 yılında yaptığı çalışmada (112), yine hastaların hastalık aktiviteleri Behçet hastalığı aktivite formu kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan bu çalışmada da Behçet hastalığında baş ağrısı görülmesi ile hastalık aktivitesi arasında bir ilişki tespit edilememiştir.

Çalışmamızda, 19 kadın ve 21 erkekten oluşan 40 kişilik sağlıklı kontrol grubunda yaptığımız değerlendirmede, 24 (% 60)'ünde baş ağrısı mevcuttu. Bu grubun 17 (% 42)'sinde gerilim tipi baş ağrısı mevcutken 7 (% 17.5)'inde migren tipi baş ağrısı tespit ettik. Kontrol grubunda erkeklerin (8/19) % 42.1'inde, kadınların ise (16/21) % 76.1'inde baş ağrısı tespit ettik. Erkeklerin tümünde gerilim tipi baş ağrısı vardı. Kadınların ise (9/21) % 42.8'inde gerilim tipi, (7/21) % 33'ünde migren tipi baş ağrısı mevcuttu. 2005 yılında Türkiye'de yapılmış bir çalışmada, 507'si kadın 200'ü erkek toplam 707 kişilik bir çalışmada, 466 kişide baş ağrısı tespit edilmiştir. Bunlardan 369'u kadın ve 97'si erkek olan bu çalışmada kadınların % 45.7'sinde gerilim baş ağrısı, % 19.7'sinde migren, % 1.7'sinde kranyal nevralji, % 0.6'sında küme baş ağrısı, % 4.9'unda sekonder baş ağrısı tesbit edilmiştir. Buna karşılık erkeklerin % 30.5'inde gerilim baş ağrısı, % 5.5'inde migren, % 2'sinde kranyal nevralji, % 1.5'inde küme baş ağrısı, % 9'unda sekonder baş ağrısı mevcuttur(116). Yine 2007, yılında 3682 kişinin katıldığı Türkiyede yapılan bir çalışmada % 66.4 oranında baş ağrısı tespit edilmiş olup, bu 3682 kişinin % 24.9'unda migren tipi baş ağrısı tespit edilmiştir. Biz çalışmamızdaki sağlıklı kontrol grubunu literatürdeki değerlerle kıyasladığımızda, tam olmamakla birlikte genel Türkiye popülasyonu ile benzer oranlarda baş ağrısı ve tipine sahip bir sağlıklı kontrol grubu ile çalıştığımızı gördük (117,118).

Yine çalışmamızda, transkraniyal dopler ultrason (TKD) ile serebral reaktiviteyi değerlendirildi. Baş ağrısı olup olmadığına bakmaksızın, Behçet

hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında, her iki tarafta (sağ ve sol) kan akım hızı parametreleri ve görsel uyarı ile oluşturulmuş göreceli kan akım hızı değişiklikleri (reaktivite) arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Behçet hastalarını kendi içinde incelediğimizde, baş ağrısı olan ve baş ağrısı olmayan hastalar arasında arka serebral arter kan akım hızı parametrelerine baktığımızda, diastolik kan akım hızları açısından, solda baş ağrısı olmayan grupta diastolik kan akım hızı anlamlı derecede farklı olarak bulunmuştur. Baş ağrısız grupta, her iki taraf diastolik kan akım hızı birbirine yakın olmasına karşın, baş ağrılı grupta sol taraf diastolik kan akımı, sağa göre daha yüksek olduğu için bu anlamlılık ortaya çıkmış olabilir. Doğrudan kan akım hızları prob ve damar arasındaki açıdan etkilendiği için, bu fark çok önemli bir fark değildir.

Buna karşın pulsatilite indeksi, ki bu indeks açıdan bağımsız daha objektif bir değerlendirme parametresidir, her iki tarafta da baş ağrılı grupta daha düşük bulunmuştur. Pulsatilite indeksi (PI), kabaca serebrovasküler direnci işaret ettiğinden dolayı, baş ağrısı olan Behçet hastalarında serebrovasküler direncin daha düşük olduğunu düşündürmektedir.

Aynı grupta görsel uyarıya karşılık oluşan serebral kan akım hızlarını incelediğimizde, sol taraf kan akım hızlarının baş ağrılı gruba göre baş ağrısız grupta daha düşük olmasına rağmen, reaktivite sonuçları her iki grupta da benzer bulunmuştur.

Baş ağrısız dönemde elde edilen bu sonuçlar, Behçet hastalarında baş ağrısı olup olmadığına bakılmaksızın, serebrovasküler reaktivitenin korunmuş olduğunu göstermektedir.

Her ne kadar, bu zamana kadar Behçet hastalarında TKD ile serebral reaktivite ve akım çalışması baş ağrılı hastalarda değerlendirilmemiş olsa da Behçet hastalarında TKD ile mikroembolik sinyallerin değerlendirildiği bir çalışma yapılmıştır. Kumral ve ark.'nın 1999 yılında yayınlanmış bu çalışmasında (106), nörolojik tutulum olup olmamasına bakılmaksızın UABHÇG kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı almış 38 erkek ve 17 kadından oluşan 55 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar nörolojik tutulum açısından beyin tomografisi ve MR inceleme ile değerlendirilmiş olup, hepsi erkek olan 10 hastada nörolojik tutulum tespit edilmiştir. Bu hastaların 4'ünde bazal ganglia lezyonu, 3'ünde

psödötümör serebri, birinde üst beyin sapı lezyonu ve birinde serebellar sistem lezyonu tespit edilmiştir. Hastalarda mikroembolik sinyaller, multigate transkraniyal dopler incelemesiyle bilateral orta serebral arter akımları incelenerek değerlendirilmiştir. Hastaların % 29'unda mikroembolik sinyaller tespit edilmiş olup, nöroBehçet grubunda bu oran % 80 olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubuna ve nörolojik tutulum olmayan Behçet hastalarına oranla anlamlı olarak yüksek olan bu değer özellikle sağ orta serebral arter inceleme sonuçlarında belirgin olarak tespit edilmiştir. Özellikle serebral arter trombüsü olan hastalarda sinyal artışı, diğer hastalara göre daha da yüksek tespit edilmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmaya göre TKD ile saptanan mikroembolik sinyal artışları, nöroBehçet hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Biz, literatürde bu çalışma dışında başka bir TKD çalışması olmadığı için verilerimizi kıyaslayamıyoruz.

Sonuç olarak, bu çalışmada Behçet hastalarında baş ağrısı sıklığının sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiş olup, hastalarda gerilim tipi ve migren baş ağrısı en fazla görülen baş ağrısı tipleridir. Hastalarda gerilim tipi baş ağrısı görülme sıklığı yüksek bulunmuştur. Baş ağrısı sıklığı ise kadınlarda yüksek tespit edilmiştir. Hastaların TKD sonuçlarına göre yapılan değerlendirmede sağlıklı kontrol grubu ile aralarında fark tespit edilmezken, baş ağrısı olan Behçet hastalarında yapılan değerlendirmede pulsatilite indeksi yani serebrovasküler direnç, baş ağrısı olan Behçet hastalarında düşük bulunmuştur.

Bu çalışmada asıl amacımız; Behçet hastalarında baş ağrısı varlığının değerlendirilmesi ve bu hastalarda yapılan TKD sonuçlarına göre hastaların serebral akım ve reaktivitelerini değerlendirmektir. Yaptığımız çalışmada karşılaştırılan gruplar arasında serebral reaktiviteler arasında anlamlı bir fark tespit edemedik. TKD çalışmasını, hastalığın baş ağrısının olduğu dönemde yapmak ve bunu baş ağrısının geçtiği dönemdeki TKD sonucuyla kıyaslamak anlamlı olabilirdi. Ne yazık ki bu çalışmamızda bu yapılamadı.

SONUÇLAR

Behçet hastalarında baş ağrısı sıklığı, tipleri ve Transkraniyal dopler ultrasonografi ile inceleme sonuçlarını değerlendirdiğimiz çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

1. Behçet hastalarında, normal populasyona göre baş ağrısı daha sık görülmektedir.
2. Behçet hastalarında gerilim baş ağrısı, diğer baş ağrısı tiplerine göre daha sık görülmektedir.
3. Behçet hastalarında, hastalık şiddet ve aktivitesiyle baş ağrısı görülme sıklığı arasında bir ilişki yoktur.
4. Behçet hastalarında, baş ağrısı olmayan gruba göre baş ağrısı olanlarda serebrovasküler direncin daha düşük olduğu görülmüştür.
5. Behçet hastalarında, baş ağrısı olup olmadığına bakılmaksızın serebrovasküler reaktivite korunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H. Behçet syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:38-42
2. Saylan T. Life story of Dr. Hulusi Behçet. *Yonsei Med J.* 1997;38:327-32.
3. Asil T. Transkraniyal Doppler ve Klinik Kullanımı, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2002;171-176
4. Suzuki Krrusowa M, Suzuki N. Behcet's disease. *Clin Exp Med.* 2004; 3: 10-20
5. Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13:18-22.
6. Saylan T, Mat C, Fresko İ, Melikoğlu M. Behçet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol* 1999;17:209-23
7. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 291-311.
8. Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, et al. Clinical features of Behçet's disease in children: an international collabarative study of 86 cases. *J Pediatr* 1998; 132: 721-5.
9. Eldem B, Onur C, Özen S. Clinical features of pediatric Behçet's disease. *J Pediatr Ophtalmol Strabismus* 1998; 35: 159-61.
10. Yurdakul S, Günaydın İ, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarlı H, Özyazgan Y, et al. The prevalance of Behçet's syndrome in a rural area in Northern Turkey. *J Rheumatol.* 1988; 15:820-2.
11. Tursen Ü, Gürler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol.* 2003; 42: 346-51.
12. Kural- Seyahi E, Fresko İ, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients fallowed at a dedicated center. *Medicine* 2003; 82: 60-76.

13. Kötter I, Vonthein R, Müller CA, Günaydın İ, Zierhut M, Stübiger N. Behçet's disease in patients of German and Turkish origin living in Germany: a comparative analysis. *J Rheumatol.* 2004;31 : 133-9.
14. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, et al. Epidemiologic features of Admantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997; 38 : 411-22.
15. Chang HK, Kim JW. The clinical features of Behçet's disease in Yongdong districts: analysis of a cohort followed from 1997 to 2001. *J Korean Med Sci.* 2002; 17 : 784-9.
16. Gül A, İnanç M, Öcal L, Aral O, Konice M, Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 : 622-5.
17. Pay S, Şimşek İ, Erdem H, Dinç A. Immunopathogenesis of Behçet's disease with special emphasize on the possible role of antigen presenting cells. *Rheumatol Int.* 2007; 27:417-424.
18. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious etiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60 : 996-1002.
19. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the etiology of Behçet's disease. *Int Rev Immunol.* 1997; 14: 21-32.
20. Sohn S, Lee ES, Bang D, Lee S. Behçet's disease.-like symptoms induced by the Herpes simplex virus in ICR mice. *Eur J Dermatol.* 1998; 8 :21-3
21. E. B. Baskan, E. Yilmaz , H. Saricaoglu, G. Alkan, I. Ercan, R. Mistik, S. B. Adim, G. Goral, K. Dilek, S. Tunalı Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease. *Clinical and experimental Dermatology* 2007; 3: 186-190.
22. Aksu K, Kabasakal Y, Sayıner A, Keser G, Oksel F, Bilgiç A, Gümüşdiş G, Doğanavşargil E. Prevalances of hepatitis A,B,C and E viruses in Behçet's disease. *Rheumatol.* 1999 ;38:1279-81.

23. Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, B enekli M, Karaarslan Y, Celik I. The effect of prophylactic penicilin treatment on the course of arrthritis episodes in patients with Behcet's disease. A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 1996; 39:2062-5.
24. The Behcet's Disease Research Commitee of Japan. Skin hypersensitivity to streptococal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behcet's disease.-a multicenter study. *J Rheumatol* 1989; 16:506-11.
25. Hirohata S, Oka H, Mizushima Y. Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon gamma by Tcells from superantigens in Behcet's disease. *Cell Immunol.* 1992; 140 :410-9.
26. Hirohata S, Hashimoto T. Abnormal Tcell responses to bacterial superantigens in Behcet's disease. *Clin Exp Immunol.* 1998; 112 : 317-2.
27. Doğanavsargil Behcet Hastalığı. Doğanavsargil E. Gumusdis G. *Klinik Romatoloji El Kitabı* 1. baskı, Güven, İzmir, 2003; 473-500.
28. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 30: 44-48.
29. Ergun T, Ince U, Eksioğlu-Demiralp E, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45 : 904-9.
30. Kaneko S, Suzuki N, Yamashita N, et al.Characterization of T cells specific for an epitope of human 60-Kd heat shock protein (hsp) in atients with Behçet's disease in Japan. *Clin Exp Immunol.* 1997; 108 : 204-12
31. Yamamoto JH, Minami M, Inaba G, M asuda K, M ochizuki M, Cellular autoimmunity to retinal specific antigens in patients with Behcet's disease. *Br J Ophthalmol.* 1993; 77: 584-9.
32. Direskeneli H, Keser G, D'Cruz D, et al. Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behcet's disease. *Clin Rheumatol.*1995; 14: 55-61.

33. Aydıntuğ AO, Tokgöz G, D'Cruz DP, et al. Antibodies to endothelial cells in patients with Behçet's disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 157-62.
34. Dinç A, Takafuta T, Jiang D, Melikoğlu M, Saruhan-Direskeneli G, Shapiro SS. Anti-endothelial cell antibodies in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 :27-30.
35. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol.* 1982;100:1455-8.
36. Al-Mtawa SA, Hegab SM. Behçet's disease. *Clin Exp Med.* 2004; 4: 103-131
37. Yazıcı H, Chamberlain MA, Schreuder I, et al. HLA antigens in Behçet's disease: a reappraisal ba a comparative study of Turkish and British patients. *Ann Rheum Dis.* 1980; 39 : 344-348.
38. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, et al. Immunology and functionnal genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci.* 2003; 60 : 1903-22.
39. Yazıcı H. Behçet's syndrome: an update. *Curr Rheumatol Rep.* 2003; 5 : 195-9
40. Espinosa G, Font J, Tassies D, Vidaller A, Deulofeu R, Lopez-Soto A, Cervera R, Ordinas A, Ingelmo M, Reverter JC. Vascular involvement in Behçet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation and thrombomodulin. *Am J Med.* 2002;112:75-6
41. Gul A, Esin S, Dilsen N, Konice M, Wigzell H, Biberfeld P. Immunohistology of skin pathergy reaction in Behçet's disease patients. *Br J Dermatol.* 1995; 132: 901-7.
42. Hamzaul K, Hamzaul A, Guemira F, Bessioul M, Hamza M, Ayed K. Cytokine profile in Behçet's disease patients. *Scand J Rheumatol.* 2002;31: 205-10.

43. Hamzaoui A, Ghrairi H, Ammar J, Zekri S, Gemira F, Hamzaoui K. IL-8 mRNA expression and IFN-gamma induction in bronchoalveolar lavage from Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatology* 2003; 21: 8-14
44. Yazıcı H, Fresko I, Tunç R, Melikoğlu M. Behçet's syndrome: pathogenesis, clinical manifestations and treatment. In: Ball GV, Bridges SL, editors. *Vasculitis*. Oxford: University Press; 2002; 406-32
45. Alpsyoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza bulguları. *TÜRK-DERM* 2003; 37: 92-9
46. Rosen T, Brown TJ. Genital Ulcers Evaluation and Treatment. *Dermatol Clin* 1998; 16: 673-85
47. Chen K-R, Kawahara Y, Myakawa S, Nishikawa T. Cutaneous vasculitis in Behcet's disease: a clinical and histopathologic study of 20 patients. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 689-96.
48. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet sendromu. In : Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O, (eds). *Dermatoloji*.1994; 393-9.
49. Chang HY, Cheon KS. The clinical significance of a Pathergy reactions in patients with Behçet's Disease. *J Korean med Sci*. 2002; 17: 371-374.
50. AL-Otaibi LM, Porter SR, Poate TWJ. Behcet' disease: A Review .*J Dent Res*. 2005; 84: 209-222.
51. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycıoğlu R, et al. Uveitis in Behçet disease: An analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. 2004; 138: 373-380.
52. Yurdakul S, Yazıcı H, Tuzun Y, Pazarlı H, Yalcın B, Altac M, Ozyazgan Y, Tuzuner N, Muftuoğlu A. The arthritis of Behcet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 1983; 42: 505-15.
53. Imamura Y, Kurokawa MS, Y oshikawa H, et al. Involvement of Th1 cells and heat shock protein 60 in pathogenesis of intestina Behçet's disease. *Clin Exp Immuol*. 2005; 139: 371-378.

54. Knapp P. Beitrag zur symptomatologie und therapie der rezidivierenden hypopyoniritis und der begleitenden aphthösen schleimhautrekrankungen. Schweiz Med Wochenschr. 1941; 71: 1288-1290.
55. Berlin C. Behcet's syndrome with involvement of the central nervous system. Arch Derm Syph. 1994; 49:227-233.
56. Cavara V, D'Ermo F. A case of Behçet's syndrome. In: The coccillium Ophthalmologium XVII. Vol3. Toronto: University of Toronto Press; 1954: 1489-1505.
57. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B, the Neuro-Behcet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. Brain. 1999;122:2171–2181.
58. Kang SJ, Kim HB, Behçet's disease in Korea .J Korean Ophthalmol Soc. 1992; 33: 332-341.
59. Remache A, Bensalah D, Zemmour F, et al. Neuro-Behçet's disease : clinical syndromes and prognosis.Yonsei med J. 2000; 41 : 41
60. Kone-Paut I, Bernard JL. Epidemiology of Behcet disease in children : a French nationwide survey. Arthritis Rheum. 1992; 35.
61. Silfverskiold BP. Recurrent Uveitis (Behçet's syndrome) and ensefalomyelomeningitis. Acta Psychiatr Neurol Scand 1951; 26: 443-453.
62. Nishimura M, Satoh KI Suga M, et al.Cerbral angio and neuroBehçet syndroma: neuroradiologycal and pathological study of one case. J Neurol Sci. 1992; 106: 19-24.
63. Totsuka S, Hattori T, Yazaki M, et al. Clinocopathologic studies on neuroBehçet's disease. Folia Psychiatr Neurol JPN. 1985; 39: 155-166.
64. Kidd D, Steuer A, Denman AM, et al. Neurological complications in Behcet's syndrome. Brain. 1999;122:2183–2194.
65. Mc Menemey WH, Lawrence BJ. Encephalomyelopathy in Behcet's disease: report of necropsy findings in two cases. Lancet. 1957;2:353–358.

66. Arai T, Mizukami K, Sasaki M, et al. Clinicopathological study on a case of neuro-Behcet's disease: in special reference to MRI, SPECT and neuropathological findings. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1994;48:77–84.
67. Hadfield MG, Aydin F, Lippman HR, et al. Neuro-Behcet's disease. *Clin Neuropathol*. 1996;15:249–255.
68. Koga M, Suetsugu M, Umeda Y. An autopsy case of chronic nodular encephalomyelitis simulating neuro-Behcet syndrome. *Jpn J Psychia- The Neurologist* . 1986;40:669–676.
69. Lucek CJ, Pires M, McCartney AC, et al. Ocular and neurological Behcet's disease without orogenital ulceration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:505–508.
70. Shakir RA, Sulaiman K, Kahn RA, et al. Neurological presentation of neuro-Behcet's syndrome: clinical categories. *Eur Neurol*. 1990;30: 249–253.
71. Park-Matsumoto YC, Ogawa K, Tazawa T, et al. Mutism developing after bilateral thalamo-capsular lesions by neuro-Behcet disease. *Acta Neurol Scand*. 1995;91:297–301.
72. Litvan I, Roig C, Rovira A, et al. Behcet's syndrome masquerading as tumor. *Neuroradiology*. 1987; 29:103.
73. Jin-No M, Fujii T, Jin-No Y, et al. Central diabetes insipidus with Behcet's disease. *Intern Med*. 1999; 38: 995–999.
74. Mead S, Kidd D, Gordon-Plant CG. Behcet's syndrome may present with partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:392–393
75. Aykutlu E, Baykan B, Serdaroglu P, et al. Epileptic seizures in Behcet's disease. *Epilepsia* 2002; 43: 832– 835.
76. Borson S. Behcet's disease as psychiatric disorder: a case report. *Am J Psychiatry*. 1982;139:1348 –1349.

77. Yamamori C, Ishino H, Inagaki T, et al. Neuro-Behcet disease with demyelination and gliosis of the frontal white matter. *Clin Neuropathol.* 1994; 13:208–215.
78. Bogdanova D, Milanov I, Georgiev D. Parkinsonian syndrome as a neurological manifestation of Behcet's disease. *Can J Neurol Sci.* 1998; 25:82–85.
79. Bussone G, La Manita L, Boiardi A, et al. Chorea in Behcet's syndrome. *J Neurol.* 1982; 227:89–92.
80. Guak TH, Kim YI, Park SM, et al. Paroxysmal focal dystonia in neuro-Behcet by a small ipsilateral thalamic lesion. *Eur Neurol.* 2002; 47:183–184.
81. Willeit J, Schmutzhard E, Aichner F, et al. CT and MR imaging in neuro-Behcet's disease. *J Comput Assist Tomogr.* 1986;10:313–315.
82. Kermodé AG, Plant GT, MacManus DG, et al. Behcet's disease with slowly enlarging midbrain mass on MRI: resolution following steroid therapy. *Neurology.* 1989;39:1251–1252.
83. Bohlega S, Al-kawi MZ, Omer S, et al. Neuro-Behcet's clinical syndromes and prognosis. In: Wechsler B, Godeau P, eds. *Behcet's Disease: Proceedings of the 6th International Conference on Behcet's Disease (Paris, France)*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers;1993; 429–433.
84. Lafitte C, Servan J, Bleibel JM, et al. Meningomyelitis révélatrice d'une maladie de Behcet. *Rev Neurol.* 1996;152:205–207.
85. Fadli ME, Youssef MM. Neuro-Behcet's syndrome in the United Arab Republic. *Eur Neurol.* 1973; 9:76–89.
86. Kansu T, Kirkali P, Kansu E, et al. Optic neuropathy in Behcet's disease. *J Clin Neuroophthalmol.* 1989; 9:277–280.
87. Mitra S, Koul RL. Pediatric neuro-Behcet's disease presenting with optic nerve head swelling. *Br J Ophthalmol.* 1999; 83:1096.

88. Wechsler B, Vidailhet M, Piette JC, et al. Cerebral venous thrombosis in Behcet's disease: clinical study and long-term follow-up of 25 cases. *Neurology*. 1992; 42:614–618.
89. Bank I, Weart C. Dural sinus thrombosis in Behcet's disease. *Arthritis Rheum*. 1984; 27:816–818.
90. Swerdlow RH, Hanna GR. Behcet's disease presentation with sagittal sinus thrombosis diagnosed noninvasively. *Headache*. 1996; 36:115–118.
91. Pamir MN, Kansu T, Erbenli A, et al. Papilledema in Behcet's syndrome. *Arch Neurol*. 1981; 38:643–645.
92. Hamza M. Large artery involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol*. 1987;14:554–559.
93. Pannone A, Lucchetti G, Stazi G, et al. Internal carotid artery dissection in a patient with Behcet's syndrome. *Ann Vasc Surg*. 1998;12:463–467
94. Siva A, Kantarci OH, Saip S, et al. Behcet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol* 2001; 248:95–103.
95. Kidd D. The prevalence of headache in Behcet's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528:377–379.
96. Siva A, Altıntaş A, Saip S. Behçet's syndrome and the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 347-57.
97. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41:646-57.
98. Breslau N, Davis GC, Andreski P. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: an epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Res* 1991; 11-23.
99. Dahlof C, Lind M. One year prevalence of migraine in Sweden: a population-based study in adults. *Cephalgia* 2001; 664-71.

100. Siva A. Baş ağrısı epidemiyolojisi, Türkiye Klinikleri J Neur 2003, 1: 94-97
101. Stewart WF, Lipton RB, Liberman J. Variation in migraine prevalence by race, 1996; 47:52-9
102. Stewart WF, Lipton R, Celestone DD, Reed ML. Prevalance of migraine in the United States. JAMA 1992; 267: 64-9.
103. Leroux E, Ducros A. cluster headache, Orphanet J rare dis. 2008; 23;3.20
104. Siva A. Birincil baş ağrılarının fizyopatolojisi, Türkiye Klinikleri J Neur 2003,1: 98-103
105. Bıçakçı Ş. Baş ağrılarında yeni sınıflama, Türkiye Klinikleri J Neur 2003,1: 85-94
106. Kumral E, Evyapan D, Oksel F, Keser G, Bereketoğlu MA, Balkir K. Transcranial Doppler detection of microembolic signals in patients with Behcet's disease J Neurol 1999; 246:592-595
107. Uzuner N. Fonksiyonel Transkranyal Doppler ve Migren Baş Ağrısı. Türk Nöroloji Dergisi 2004; 4:263-271
108. The Internetal Classification of Headache Disorders. Cephalalgia, 2004; 24 Suppl 1:9-160
109. Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Özyazgan Y, Özdoğan H, Serdaroğlu S, Ersanlı, Ülkü B.Y, Müftüoğlu A.Ü Influence of age of onset and patien's sex on the prevelance and severity of manifestations of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis. 1984; 43:783-789
110. Krause I, Mader R, Sulkes J. Behcet's disease in Israel: the influence of ethnic origin on disease expression and severity J. Rheumatol. 2001; 28:1033-36
111. Saip S, Siva A, Altıntaş A, Kiyat A, Seyahi E, Hamuryudan V, Yazıcı H. Headache in Behçet's syndrome Headache, 2005, 45:911-919
112. Monastero R, Mannino M, Lopez G Prevalence of headache in patients with Behçet's disease without overt neurological involvement, Cephalalgia, 2003, 23:105-108

113. Aykutlu E, Baykan B, Akman G, Topçular B. Headache in Behçet's disease Cephalalgia, 2005; 26:180-186
114. Kidd D The prevalence of headache in Behçet's syndrome Rheumatology 2006; 45:621-62
115. Mavioğlu H, Karaca S, Yılmaz H, Korkmaz H, Artuğ R, Selçuki D: Başağrısı Poliklinik Hastalarının Demografik ve Klinik Profili. Düşünen Adam 2000; 2:110-1153.
116. Işık U, Topuzoglu A, Av P, Ersu RH, Arman AR, Onsüz MF , Karavus M .The prevalence of headache and its asociation with socioeconomic status among school children in Turkey Headache 2009 ;49:697-703
117. Gül A, Uyar F.A, Inanç M, Öcal L, Tugal-Tutkun I, Aral O, Koniçe M, Saruhan-Direskeneli G. Lack of association of HLA-B51 with severe disease course in Behçet's disease. Rheumatol 2001; 40: 668-672
118. Siva A, Zarifoğu M. Türkiye'de baş ağrısı ve migren epidemiyolojisi çalışması. 44. Ulusal Nöroloji Kongresi, Türkiye. 2008