

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**BEHÇET VE NÖROBEHÇET HASTALARINDA
KISA VE ORTA LATANSLI BEYİN SAPI
UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Necdet BOLAT

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hande TÜRKER

Samsun 2018

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**BEHÇET VE NÖROBEHÇET HASTALARINDA
KISA VE ORTA LATANSLI BEYİN SAPI
UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Necdet BOLAT

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hande TÜRKER

Samsun 2018

TEŞEKKÜR

Nöroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitiminin süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman Őükranla anacağım, çok değerli hocalarım Prof. Dr. Hüseyin Alparıslan Őahin'e, Prof. Dr. Taner Özbenli'ye, Prof. Dr. Nilgün Cengiz'e, Prof. Dr. Kemal Balcı'ya, Prof. Dr. Musa Kazım Onar'a, Prof. Dr. Dursun Aygün'e, Prof. Dr. Hacer Erdem Tilki'ye, Doç. Dr. AyŐe Oytun Bayrak'a, Doç. Dr. Murat Terzi'ye, Doç. Dr. İbrahim Levent Güngör'e, ve tezimde özveriyle yardımını esirgemeyen sevgili hocam Doç. Dr. Hande Yiğitdinç Türker'e, değerli asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde çalışan tüm personelimize, tez çalışmam süresince özveri ile desteğini esirgemeyen eşim Burcu Bolat'a, varlıklarıyla bana güç katan kızım Zeynep Azra ve oğlum KürŐat Tuna'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Necdet Bolat

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMALAR	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAC	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 BEHÇET HASTALIĞININ TANIMI	4
2.2 EPİDEMİYOLOJİ VE PREVALANS	4
2.3 PATOGENEZ	5
2.4 TANI KRİTERLERİ (32)	6
2.5 BEHÇET HASTALIĞINDA TUTULAN ORGANLAR	8
2.5.1 DERİ VE MUKOZA BULGULARI	8
2.5.2 GÖZ BULGULARI	9
2.5.3 EKLEM BULGULARI	9
2.5.4 DİĞER TUTULUMLAR	9
2.6 MSS TUTULUM ÖZELLİKLERİ VE MR'DA PARANKİMAL VE NON-PARANKİMAL TUTULUM ÖZELLİKLERİ	10
2.7 UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLER	13
2.7.1. BEYİN SAPI İŞİTSEL UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLER (BİUP)	13
2.7.2. İŞİTSEL UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLERİN TANIMI VE ORİJİNLERİ	14
2.7.3. ORTA LATANSLI İŞİTSEL UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLER	16
2.7.4 UYARIM VE KAYITLAMA	18
2.8 TEDAVİ	20
3. HASTALAR VE YÖNTEM	22
3.1 İŞİTSEL UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLER	22
3.2 GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	23
3.3 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	23
4. BULGULAR	25

4.1 DEMOGRAFİK VERİLER	25
4.2 MR BULGULARI	25
4.3 BİUP BULGULARI	27
4.4 OLİUP BULGULARI	32
<u>5 TARTIŞMA</u>	<u>41</u>
<u>6 SONUÇLAR</u>	<u>46</u>
<u>7 KAYNAKÇA</u>	<u>47</u>



TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 2.1: Yenilenen Uluslararası Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri (ICBD)

Tablo 2.2: NB için önerilen Tanı Kriterleri

Tablo 2.3: Behçet Hastalığının Nörolojik spektrumu

Tablo 2.4: NB Sendromunda Karakteristik MR Bulguları

Tablo 2.5: BİUP Referans Değerler

Tablo 2.6: NB Sendromu tedavisinde kullanılan ilaçlar

Tablo 4.1: MR bulguları

Tablo 4.2: MR bulguları özeti

Tablo 4.3: BİUP Amplitüdüleri ortalama değerleri

Tablo 4.4 BİUP Amplitüdüleri ortalama değerleri

Tablo 4.5: BİUP Amplitüdüleri ortalama değerleri

Tablo 4.6: BİUP Latansları ortalama değerleri

Tablo 4.7: BİUP Latansları ortalama değerleri

Tablo 4.8: BİUP Latansları ortalama değerleri

Tablo 4.9: BİUP IPL Ortalama değerleri

Tablo 4.10: BİUP IPL Ortalama değerleri

Tablo 4.11: BİUP IPL Ortalama değerleri

Tablo 4.12: BİUP TALF ve TAIPLF Ortalama değerleri

Tablo 4.13: OLIUP Amplitüdüleri ortalama değerleri

Tablo 4.14 :OLİUP Latansları ortalama değerleri

Tablo 4.15 :OLİUP TALF ortalama değerleri

Şekil 2.1: Pa dalga orijini

Şekil 2.2 : OLİUP dalga örneği

Şekil 4.1 : Demografik veriler

Şekil 4.2 : Kontrol Grubu BİUP amplitüdüleri

Şekil 4.3 BH Grubu BİUP amplitüdüleri

Şekil 4.4 NB Grubu BİUP amplitüdüleri

Şekil 4.5 BİUP Dalga Latansları

Şekil 4.5 IPL Grafiği

Şekil 4.7 BİUP TALF

Şekil 4.8 Taraflar arası IPL farkları

Şekil 4.9 No-Po Amplitüdüleri

Şekil 4.10 Na-Pa Amplitüdüleri

Şekil 4.11 Nb-Pb Amplitüdüleri

Şekil 4.12 No-Po Latansları

Şekil 4.13 Na-Pa Latansları

Şekil 4.14 Nb-Pb Latansları

Şekil 4.15 Kontrol grubu OLİUP TALF

Şekil 4.16 BH grubu OLİUP TALF

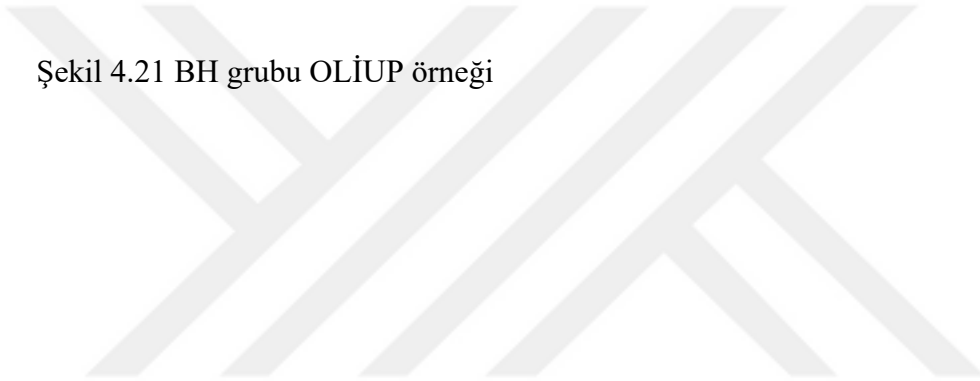
Şekil 4.17 NB grubu OLİUP TALF

Şekil 4.18 NB grubu BİUP örneği

Şekil 4.19 BH grubu BİUP örneği

Şekil 4.20 NB grubu OLİUP örneği

Şekil 4.21 BH grubu OLİUP örneği



KISALTMALAR

BH: Behçet Hastalığı

BİUP: Beyinsapı İşitsel uyandırılmış Potansiyeller

BOS: Beyin Omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

GUP: Görsel Uyandırılmış Potansiyeller

EBV: Epstein- Barr Virüs

HSV: Herpes Simpleks Virüs

ICBD: Uluslararası Behçet Uzmanları Takımı

IL: İnterlökün

IPL: İnterpik Latans

ISG: International Study group

MR: Magnetik rezonans

MS: Multiple Skleroz

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NB: Nörobeçet

NH: Nörobeçet hastalığı

OLİUP: Orta Latanslı İşitsel Uyandırılmış Potansiyeller

PSS: Periferik Sinir Sistemi

SUP: Somatosensorial Uyandırılmış Potansiyeller

SVT: Serebral Venöz tromboz

TAIPLF: Taraflar Arası İnterpik Latans Farkı

TALF: Taraflar Arası Latans Farkı

TMS: Transkranyal Magnetik Stimulasyon

UP: Uyandırılmış Potansiyeller

VEGF: Vasküler endotelial Büyüme Faktörü

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amaçlanan nörolojik tutulumu Behçet Hastalığında klinik ya da nörogörüntüleme ile tespit edilemeyen olası subklinik tutulumun elektrofizyolojik veriler ile değerlendirilmesidir.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya yaşları 19-56 (ort:35,2) arasında değişen, Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubunca (ISG) belirlenen Uluslararası Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri'ne (The International Criteria for Behçet's Disease -ICBD) göre tanı konulmuş 35 Behçet hastası (15 Behçet, 20 Nörobeçet,) ile 20 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu alındı. Her gruptaki hastalara ve kontrollere kısa ve orta latanslı beyin sapı uyandırılmış potansiyellerin ölçümü ile birlikte hasta grupta daha önceden Nörobeçet tanısı almış olanlara kontrastlı Beyin MR, SVT tanısı alanlara Beyin MR venografi, sağlıklı grup ve Behçet Hastaları grubuna ise Beyin MR uygulaması yapıldı. Bütün gönüllülere çalışma öncesinde odyolojik muayene yapıldı.

Bulgular: Orta latanslı uyandırılmış potansiyeller incelemesinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık oluşmamakla birlikte beyin sapı uyandırılmış potansiyeller (Kısa latanslı beyin sapı uyandırılmış potansiyeller) incelemesinde Nörobeçet Hastalarında özellikle interpik latanslarda kontrol grubu ile anlamlı farklılık oluşturan uzama tespit edildi. Behçet hastalarında beyin sapı işitsel uyandırılmış potansiyeller incelemesinde istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç: Beyinsapı uyandırılmış potansiyeller klinik ya da görüntüleme bulguları ile nörolojik tutulum göstermeyen Behçet hastalarının erken dönemde tespit edilmesinde ek bir yöntem olarak kullanılabilir olarak gözükmektedir. Ancak elde edilen sonuçlarla orta latans işitsel uyandırılmış potansiyeller için aynı sonuç elde edilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Behçet Hastalığı (BH), Nörobeçet(NB), Beyin Sapı İşitsel Uyandırılmış Potansiyeller(BİUP), Orta Latanslı İşitsel Uyandırılmış Potansiyeller(OLİUP)

ABSTRACT

Introduction and objective: Aim of this study is evaluation of subclinical involvement in Behcet's disease by using electrophysiologic data that can't be detected clinically or by neuroimaging utilities.

Materials and Methods: This study included 55 volunteers aged between 19-56 year old (mean:35.2) ,20 healthy people for control group and 35 Behcet patients that 20 of them were neuro-Behcet syndrom, which fulfilled The International Criteria for Behçet's Disease -ICBD that is determined by Internatiaonal Study Group of Behcet Disease (ISG). Each group has been performed short and middle latency brain stem evoked potentials and brain magnetic resonanse imaging, besides gadolinium contrast infused to whom with neurobehcet syndrom diagnosis and magnetic resonanse angiography performed for those who has cerebral venous trombosis history. All volunteers had audiological examination.

Results: Though there are not any statistically significant findings in middle latency brain stem evoked potentials, we found statistical significancy between Neuro-behcet disease patients and control groups,especially for interpeak latencies for short latency brain stem evoked potentials.

Cocnclusion: It seems reasonable to use brain stem evoked potentials as an adjunctive procedure for detecting neurological involvement in Behcet's disease which does not represent any clinical or imaging findings of neurological involvement. Nevertheless this study didn't result in the same way for middle latency brain stem evoked potentials.

Key Words: Behcet's disease, Neuro-behcet, brain stem evoked potentials, middle latency evoked potentials.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH) yineleyici oral aftlar, genital ülserasyonlar ve üveit ile kendisini gösteren, etyolojisi bilinmeyen, multi-sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. BH'nın etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, hem doğal hem adaptif immün sistemin uyarılara aşırı tepki vermesi ile karakterize bir hastalık olduğundan, görece yeni bir kavram olan otoinflamatuvar hastalıklar arasında yer aldığı düşünülmektedir.

BH'nda sinir sistemi tutulumu olguların yaklaşık %5-10'unda görülür. Bu olguların hemen hepsinde merkezi sinir sistemi (MSS) etkilenir, buna karşın periferik sinir sistemi (PSS) ve kas tutulumu oldukça seyrekir.

BH'nda primer nörolojik tutulum 2 majör form altında toplanabilir: subakut beyinsapı sendromu ya da hemiparezi ile prezente olan fokal ya da multifokal tutulumla karakterize vasküler-inflamatuvar MSS hastalığı ve vakaların %10-20'sini oluşturan ve daha az semptom ve daha iyi prognoz ile karakterize olan serebral venöz tromboz (SVT). Bu iki tip aynı bireyde nadiren bulunur ve patogenezi de birbirinden farklıdır. Histopatolojinin çekirdeğini bazı vakalarda vaskülitik tutulum oluştururken bazı vakalarda ise düşük grade kronik nonspesifik inflamasyon oluşturur. Bu heterojen tutulum nedeniyle süreç ve prognozu tahmin etmek ve tedavi cevabını öngörmek zordur.

Kısa latanslı beyin sapı işitsel uyandırılmış potansiyelleri –daha çok bilinen adıyla beyin sapı işitsel uyandırılmış potansiyeller- (BİUP), bir akustik uyarının işitme yollarının beyin sapı düzeyinde oluşturduğu potansiyeller olup, işitme yolları ve beyin sapının tetkik edilmesine yardımcı olan elektrofizyolojik bir yöntemdir. Uyarılan kulağın olduğu tarafta uyarı sonrası ilk 10 msn süre içinde beş dalga ortaya çıkar. Bu dalgalar I'den V'e kadar Romen rakamlarıyla işaretlenir.

Orta latanslı beyin sapı işitsel uyandırılmış potansiyeller (OLİUP) işitsel uyarım sonrasında latans aralığının 10-80 msn'si içerisinde ortaya çıkarlar. No, Po, Na, Pa, Nb, ve Pb olarak adlandırılan altı dalgadan oluşurlar. BİUP'lerden farklı olarak spesifik

nöral kökeni tam olarak haritalanamasa bile Na ve Pa dalgaları sırasıyla talamus ve korteksi temsil etmektedir.

BH'ında nörolojik komplikasyonlar kötü prognoz belirteci olduğundan böyle bir tutulumu erken bir safhada gösterebilmek önem arz etmektedir. Multiple skleroz (MS) ve Nöro-Behçet (NB) hastalarında yapılan bir çalışmada BİUP anormalliklerinin MS'dan daha sıklıkla ortaya çıktığı kaydedilmiştir(1). Anlar O ve arkadaşları bir nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastaları çalışma grubunda görsel uyandırılmış potansiyeller (GUP) incelemesinde P100 latans uzamasının subklinik bir nörolojik tutulumu işaret edebileceğini savunmuşlar ve hastalık takibinde de kullanılabileceğini ifade etmişlerdir(2). Besana ve arkadaşları 8 hastadan oluşan bir BH grubunda yaptıkları çalışmada nörolojik tutulumun kantitatif değerlendirmesinde Uyandırılmış Potansiyellerin (UP) kullanımını faydalı bulmuşlardır(3). Stigsby B. ve arkadaşları 44 hastalık bir çalışma grubunda UP'lerin BH'nın benzer semptomatolojiye sahip diğer hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılması, subklinik tutulumun saptanması, MSS'inde hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıtın takibinde kullanılabileceğini ifade etmişlerdir(4).

BH'ında prognozun önemli bir belirteci olan Nörolojik tutulumun beyin manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile tespit edilmesi mümkün olmakla birlikte klinik olarak NB hastası olarak kabul edilen hastaların bir kısmında beyin MR görüntüleme ile tespit edilemeyen ancak hastalarda kısıtlanmaya sebep olan tutulum söz konusu olabilmektedir. Anatomik olarak değerlendirme noktasında MR inceleme yöntemi oldukça başarılı olmakla birlikte fonksiyonel değerlendirme ancak elektrofizyolojik yöntemlerle mümkün olabilmektedir. BİUP daha önce BH ve benzeri klinik özellikleri meydana getiren demyelinizan hastalıklarda incelenmiş ve faydalı olduğu belirtilmiştir. OLİUP, BİUP'den farklı olarak daha proksimalde yer alan MSS bölgelerini değerlendirmektedir.

Behçet Hastalarında nörolojik tutulumun lokalizasyonunda yalnızca beyin sapı oluşumları değil aynı zamanda diensefalon ve subkortikal beyaz cevher de yer almaktadır. OLİUP ile özellikle bu bölgelerin fonksiyonları değerlendirilmek istenmektedir. Çalışmanın beklenen sonucu vermesi durumunda klinik ya da görüntüleme ile NB tanısı almayan hastaların non-invaziv olan bu teknik ile saptanması

mümkün olabilecektir. Literatürde OLİUP'in değerlendirilmeye alındığı bu tarz bir çalışma mevcut değildir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Behçet Hastalığının tanımı

İlk olarak Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış (5, 6) olan BH tekrarlayan oral aft, genital ülser, cilt lezyonları ve üveit ile karakterize olup multisistemik, oto-enflamatuvar bir hastalıktır. Erkek ve kadın cinsiyeti etkileyebilen bu hastalık genç erişkin dönemde yaşam kalitesini belirgin düzeyde etkileyen ve hatta ciddi kısıtlılık ya da ölüm sebebi olabilen bir hastalıktır. Mukokutanöz lezyonların görüldüğü bu hastalıkta diğer sistemler de tutulabilmektedir. Cilt lezyonları oral ve genital ülserler ya da papülopüstüler, nodüler lezyonlar şeklinde iken göz tutulumu körlüğe yol açabilen panüveit şeklinde olabilmektedir. Derin venlerin, eklemlerin ve gastrointestinal sistemin de tutulduğu bu hastalıkta nörolojik tutulum kalıcı kısıtlılığa neden olabilmektedir. Patofizyoloji ve geniş klinik spektrum göz önüne alındığında bu hastalığı bir vaskülit olarak değerlendirmek en doğrusu olacaktır(7). Etiyolojisi bilinmeyen bu hastalık daha çok erkek bireyleri etkilemektedir. Erkek egemenliği hastalığın ciddi organ tutulumlarında da söz konusudur. MSS tutulumu erkeklerde daha sık olup morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir(8). Nörolojik tutulum olguların %3-9 kadarında meydana gelmekte ve bu tutulum genellikle MSS'inde olmaktadır(8). MSS tutulumu özellikle iki şekilde meydana gelmektedir; parankimal tutulum ve vasküler tutulum. Parankimal tutulum daha sık olup genellikle beyin sapı ve nadiren de spinal kordu etkilemektedir(9, 10).

2.2 Epidemiyoloji ve prevalans

En sık 20-40 yaş arası bireyleri etkileyen bu hastalık çocukluk çağı ve 50 yaş üstü bireylerde oldukça nadiren ortaya çıkmaktadır. Erken yaşta ortaya çıkması kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir(11, 12).

BH en sık olarak Ortadoğu, Akdeniz çevresi, Uzak Doğu ve Asya merkezinde İpek Yolu çevresinde görülmektedir. Prevalansı bu bölgelerde 17-420 /100.000 olan hastalığın Avrupa ülkelerindeki prevalansı ise 17/100.000'dir (13). Bu coğrafi dağılım hastalığın olası genetik zeminine işaret edebildiği gibi bu bölgelerde yaygın olan olası

enfektif ajanlara da işaret etmektedir(14). Almanya ve Fransa’da yaşayan Türk ve Afrika kökenli bireylerde prevalansın oldukça yüksek olması etyolojide etnogenetik faktörlerin çevresel faktörlerden daha baskın olarak öne çıktığını göstermektedir(15, 16). Cinsiyet dağılımında hafif bir erkek cinsiyet hakimiyeti söz konusudur (15).

2.3 Patogenez

Etyopatogenez halen bilinmemekle birlikte kabul edilen, bakteriyel ya da viral ajanlara karşı abartılmış bir immün cevap sonucu olarak ortaya çıktığıdır.

Otoimmünite etyolojide öne sürülen bir faktör olsa da otoimmün hastalıklardan farklı olarak erkek hakimiyeti olması, eşlik eden başka otoimmün hastalıkların olmaması, spesifik bir antijen ya da antikorun gösterilememiş olması bu fikre karşı bir duruş sergilemektedir. Son zamanlardaki çalışmalarda otoenflamatuar bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Otoenflamatuar hastalıklar doğal bağışıklık sisteminin özellikle nötrofillerin hakim olduğu, epizotlarla seyreden kalıtsal hastalıklardır. Otoenflamatuar hastalıklar ve BH arasında klinik ve enflamatuar yanıtlar arasında benzerlikler olsa da, BH’ında uzamış enflamasyonu gösteren non-spesifik (paterji) cilt yanıtları varlığı doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemlerinin BH’ında daha içiçe olduğunu göstermektedir. Kazanılmış bağışıklık sisteminin etyolojiye katkısı doğal bağışıklık sisteminin etkisiyle ikincil bir yanıt olarak ortaya çıkması şeklinde açıklanmaktadır (8, 17).

Streptococcus sanguis en yaygın suçlanan mikroorganizmadır. Epstein –Barr virüs (EBV) ve Herpes simplex virüs (HSV) gibi virüslerin de suçlanması söz konusu olsa da viral etmenlerin önemi halen belirsizdir. Sadece HSV-1 genomu ve virüse karşı oluşan antikorlar kontrol grubuna göre Behçet Hastalarında yüksek oranda bulunmuştur (18).

Isı Şok Proteinleri de patogenezde rol almaktadır (19).

Sitokinlerle ilgili çalışmalarda sadece interlökin-6(IL-6) düzeylerinin progresif NB hastalarında arttığı gösterilmiştir. Antikardiolipin antikorların da IL-6 düzeyindeki artışla paralellik gösterdiği saptanmıştır(20, 21).

Beyin Omurilik sıvısı (BOS) IL-6 düzeylerinin progresif nörolojik tutulumu olan Behçet Hastalarında anlamlı derecede arttığı ancak bu artışın serum IL-6 değerlerinde

anlamli olmadığı gösterilmiştir(22). Sözü edilen çalışmada tedavi sonrasında hastaların BOS IL-6 seviyelerinde düşme gösterilmiştir. Özellikle akut parankimal tutulumu olan hastalarda IL-6 düzeylerinin belirgin yükseldiği ve 20pg/ml üstündeki değerlerin kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir(23). BOS Vasküler Endotelyal Büyüme faktörü (VEGF) düzeyleri yüksek olan hastaların uzun dönem prognozlarının kötü olduğu gösterilmiştir(24). Fibrinoid nekroz, tromboz ya da endotelyal dejenerasyonun olmaması parankimal lezyonları vaskülitte ziyade perivaskülit ile ilişkilendirmiştir(25).

BH'nın özel bir coğrafi dağılım göstermesi, sınıf 1 HLA antijeni ile birlikteliği ve ailesel birikimin olması patogenezinde genetik faktörlerin rol oynadığı hipotezini desteklemektedir(26, 27). Mendeliyen kalıtım göstermeyen BH'nda sporadik vakalar çok büyük bir çoğunluğu oluştururken pozitif aile öyküsünün Japon hastalarda %2-3, Türk ve Orta Doğu'lu hastalarda %8-34 arasında olduğu bildirilmiştir(28). İlk kez Japonya'da(29) histokompatibilite antijeni sınıf 1 HLA-B5 ile BH arasındaki genetik ilişki bildirilmiştir. HLA-B51 antijeni etnik gruplar arasında farklı olmakla birlikte, sağlıklı bireylerde de yaklaşık %20 oranında bulunmaktadır(27, 30). Behçet hastalarında HLA-B51 pozitiflik oranı %50-80 arasında değişmektedir(27, 30). HLA-B51 pozitifliği hastalığın oluşumundan ziyade prognozu ile daha yakın bir ilişkide olup negatif yöndeki etkisi özellikle daha erken klinik tablo oluşumu, oküler ve damarsal etkilenmenin daha erken dönemde ortaya çıkması üzerinde belirgindir(31). HLA B51 pozitif olan bireylerde hastalık görülme riski de 6 kat kadar artmıştır.

2.4 Tanı kriterleri (32)

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (ISG) Tanı Kriterleri 1990 yılında ortaya kondu ancak spesifitesi mükemmel olan bu kriterler sensitivite yönünden zayıftı (33). Sensitivite ve spesifiteyi arttırmak amacıyla Uluslararası Behçet Uzmanları Takımı (ICBD) 2006 yılında yeni kriterler önerdiler(Tablo 1). Bu kriterler daha öncekinden farklı olarak bir tane daha kriter içermekteydi: vasküler manifestasyonlar. Ayrıca her bir kriter bir puanlamaya tabi tutuldu. 2010 yılında tekrar yenilenen (2014 yılında yayınlandı) kriterlerde nörolojik tutulum da eklendi ve ayrıca oral lezyonlara da bir

puan daha eklendi (34). (Tablo 2.1). NB için önerilen tanı kriterleri ve BH nörolojik spektrumu aşağıdaki tablolarda sunulmuştur.(Tablo 2.2 ve Tablo 2.3)

Tablo 2.1: Yenilenen Uluslararası Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri (ICBD)

Bulgu	Puan
Oküler lezyonlar	2
Oral aft	3
Genital ülser	2
Cilt lezyonları	1
Merkezi Sinir Sistemi tutulumu	1
Paterji testi (opsiyonel)	1
Vasküler tutulum	1

Tablo 2.2: NB için önerilen Tanı Kriteri

A	B	C
<i>BH tanı kriterlerini doldurmak</i>	Nörolojik semptomların hastalıklarla açıklanamaması	Aşağıdakilerden en az biri başka
		1-Klinik kanıt
		2-Radyolojik kanıt
		3- NB uyumlu anormal BOS bulguları
		4-Elektronörofizyolojik kanıt

Kaynak: Temel ve Klinik Nöroimmunoloji, Ankara, ADA Basın- Yayın

Tablo 2.3:Behçet Hastalığının Nörolojik spektrumu

BH ile direkt ilişkili	BH ile indirekt ilişkili	Koinsidental-ilişkısiz
1-Parankimal tutulum 2-SVT 3-Nöro-psiko-behçet sendromu. 4-Baş ağrısı (Migren benzeri) 5-Periferik sinir sistemi tutulumu. 6-Subklinik NB	1-BH sistemik tutulumuna bağlı gelişen sekonder nörolojik komplikasyonlar 2-Tedaviye bağlı komplikasyonlar 3- Kronik hastalılarda görülen gerilim Tipi Baş Ağrısı	Primer baş ağrısı ya da herhangi bir koinsidental nörolojik sorun

Kaynak: Temel ve Klinik Nöroimmünoloji, Ankara, ADA Basın Yayın

2.5 Behçet Hastalığında Tutulan Organlar

2.5.1 Deri ve mukoza bulguları

Tekrarlayıcı oral ülserler BH tanısı için olmazsa olmaz koşul olup neredeyse tüm hastalarda görülmekte ve genellikle ilk semptom olarak ortaya çıkmaktadır. Ağız içi, dudak iç kısmı ve yutakta oluşabilmekte; etrafları hiperemik ve ortaları beyazdır. Değişik büyüklükte olan bu lezyonlar ağrılıdır. Sık tekrarlayıp iz bırakmadan iyileşirler.

Cilt lezyonları hastaların %80 civarında mevcuttur ve erkeklerde daha sık olarak follikülit, papülöpüstüler lezyonlar ve akneiform lezyonlar şeklindeyken kadınlarda eritema nodozum şeklindedir(8). Pozitif paterji testi hastaların %20-80'inde saptanır (8).

2.5.1.1 Oral ülser

Hastalığın en karakteristik bulgusu olup hastaların tamamında mutlaka bulunur ve %86 hastada da ilk bulgudur(6). Yılda en az 3 kez tekrarlayan ülserler tanı için vazgeçilmezdir.

2.5.1.2 Genital ülser

Nadiren başlangıç bulgusu olmakla birlikte olguların ancak %60 ile 90 kadarında vardır(6, 35, 36). Bu ülserler genelde 10-30 günde atrofik skarlar bırakarak iyileşirler.

2.5.1.3 Eritema nodozum

Daha çok kadın cinsiyette alt ekstremitelerde daha yoğun görülme özelliği olan bu lezyonlar ağrılıdır. %47.6-%55.3 oranında görülme sıklıkları vardır(31). Aynı çalışmada ilk başlangıç semptomu olarak karşılaşma oranı %8.6 olarak bulunmuştur.

2.5.1.4 Papulopüstüler lezyonlar

İlk 24-48 saat içinde püstülüzasyon gösteren bu lezyonlar daha çok yüz,sırt ve göğüs ön yüz kısmında lokalize olmaya meyillidir.

2.5.2 Göz bulguları

Göz bulguları hastaların %50'sinde mevcut olup genç erkeklerde daha kötü prognoza sahiptir. %90 bilateral olup arka-ön üveit ya da panüveit şeklinde olur. Optik sinir tutulumu oldukça nadirdir(8).

Kronik ya da nüks seyir gösterebilen bu tutulum önemli bir körlük nedeni olup tek ya da çift taraflı olarak ortaya çıkabilen bir iridosiklit tablosudur. Başlangıç döneminde tek taraflı ve ön segment tutulumu mevcutken ilerleme ile birlikte tutulum diğer tarafa ve arka segmente de yayılım gösterir(37).

2.5.3 Eklem Bulguları

Oral aft ve genital ülserden sonra üçüncü sırada sıklık gösteren bu tutulum daha çok diz, dirsek, el-ayak bileklerini etkilemektedir(38, 39).

2.5.4 Diğer Tutulumlar

Mide-barsak, kalp-damar, akciğer ve böbrek tutulumları da BH'nda görülebilen tutulumlardır. Gastrointestinal sistem özellikle Japonya'da sıklıkla tutulan sistemlerdendir. Kardiovasküler tutulum BH'nda %5 oranında arterial sistemde, %25-30

oranında venöz sistemdedir. Diğer sisitemik vaskülitlerden farklı olarak amiloidoz ve glomerulonefrit görülmez (8).

2.6 MSS tutulum özellikleri ve MR'da parankimal ve non-parankimal tutulum özellikleri

Genellikle 25-33 yaş arasında tanıdan ortalama 5 yıl sonra ortaya çıkmakta ve erkeklerde kadınlara göre dört kat daha sık görülmektedir. Diğer ciddi organ tutulumlarında da erkek hakimiyeti olmakla birlikte özellikle NB gelişimi sonrasında prognoz açısından cinsiyet farkı gözlenmemiştir (40).

MSS tutulumu %2.5-49 arasında değişmektedir (41, 42). Bu geniş aralık muhtemelen coğrafi ve etnik farklılıklardan kaynaklandığı gibi nörolojik hastalıkların dahil edilme kriterlerindeki farklılıklardan da kaynaklanmaktadır. Koinsidental olarak ortaya çıkan primer baş ağrıları çıkarıldığında prevalans %5-30 aralığına düşmektedir. Bilhassa Türkiye'de yapılan iki büyük kohort çalışmasında bu oran %5 civarı olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte uzun dönem izlemde zaman içinde bu oranın belirgin olarak arttığı izlenmiştir(15, 42, 43). Bir otopsi çalışmasında bu oran %20'dir (44).

Nörolojik tutulumun iki temel şekli parankimal tutulum ve serebral venöz tromboz(SVT). Parankimal tutulumda klinik genellikle beyin sapı veya kortikospinal traktus sendromu ile ilişkili iken sinüs trombozunda artmış intrakranial basınç ile ilişkilidir(8). SVT daha iyi prognoza sahip olup parankimal tutulum ile serebral venöz sinüslerin tutulumu aynı hastada çok nadir olduğundan bu iki durumun farklı patogeneze bağlı olduğunu düşündürmektedir (8). SVT olanlarda en sık superior sagittal sinüs tutulmakta olup bu hastalarda sıklıkla transvers sinüs tutulumu da söz konusudur. Ancak tüm venöz sinüsler etkilenebilmektedir(45) .

Arteriel tutulum kranioservikal bölgenin ekstraserebral kısmını etkiler ve nadirdir (46).

Parankimal tutulumda en sık oftalmoparezi ve diğer kranial sinir bulguları, dizatri, kortikospinal trakt bulguları, ataksi saptanır. Beyin sapı bulguları olarak değerlendirilebilecek bu bulguların sık olarak karşımıza çıkmasına karşın hastalarda aynı zamanda kognitif-davranışsal değişiklikler, emosyonel labilite, miyelopati, sfinkter

bozukluğu ve nadiren de olsa ekstrapramidal bulgular ve epileptik nöbetler görülebilmektedir(8).

MR hemen hemen patognomoniktir. Bazı çalışmalarda aseptik menenjit görece sık bir form olarak tanımlansa da aslında bunların da parankimal tutulum olduğu düşünülmektedir(47).

Psikiyatrik bulgular da %5-25 oranında ortaya çıkmakta ve diğer nörolojik semptomların yokluğunda MR bulguları da belirgin olmamaktadır (40). Kognitif bulgularda bellek bozukluğu en sık karşımıza çıkan bozukluk olup daha çok gecikmiş geri çağırma olarak izlenmiştir. Sırasıyla diğer bozukluklar edinme ve depolama süreçlerinde bozulma, dikkat bozukluğu, ve frontal yürütücü işlevlerde bozulmadır (48).

BH'ında en sık semptom baş ağrısı olup bir çok etmene bağlıdır. En sık baş ağrısı şekli migren baş ağrısıdır. Ancak bilinen migrenden farklı olarak hastalık başlangıcı ile eş zamanlı başlangıcı ve hastalığın alevlenme dönemlerine eşlik eden frontal yerleşimli bilateral olan ağrılardır. Vasküler bir baş ağrısı olarak tanımlanan bu durum hastaların %3-18'inde ortaya çıkmaktadır. Baş ağrısı olan hastalarda nörolojik tutulum bulgusu olmasa da ileri inceleme yapılmalıdır çünkü yapılan bir çalışmada bu hastaların %10'unda ayrıntılı inceleme sonucu nörolojik tutulum saptanabilmektedir(40).

Periferik sinir sistemi (PSS) tutulumu da nadir olmakla birlikte en sık olarak mononöritis , periferik nöropati, poliradikülonöritis saptanabilmektedir (49). Çok daha nadir olarak kas sistemi de tutulabilir (50).

NB olgularda uyandırılmış potansiyeller (UP) ve transkranyal magnetik stimülasyon (TMS) çalışılmış ve değişik bulgular bildirilmiştir. Bu olguların bazılarında ise klinik belirti ya da bulgu olmaksızın subklinik MSS etkilenmesi söz konusu olmuştur(8). P300 kullanılarak yapılmış olan bir çalışmada subklinik tutulum araştırılmış ve onbeş hastanın dokuzunda anlamlı P300 latans uzaması saptanmıştır(51).

BH'ında nörolojik tutulum hemen daima MSS tutulumu şeklindedir. En sık karşılaşılan tutulum ise meningoensefalit olup daha çok beyin sapı ve diensefalonu içine alır. Bu patern parankimal tutulum olarak adlandırılır. Daha az sıklıkla ise SVT şeklinde görülebilir (41). Nadir vakalarda parankimal lezyon olmaksızın aseptik menenjit, iskemik stroke, spontan arteriel diseksiyonlar, optik nöropati, polinöropati, myozit görülebilir.

Bazı vakalarda da davranış değişikliği, bipolar bozukluk, akut psikoz, amnezi, kore, progresif serebellar sendrom olabilir (41) (42) (52) (53). Spinal kord tutulumu transvers myelit ya da lomber myelodiskülit şeklinde olabilir (54).

Nörolojik tutulumu olan BH'larının yaklaşık üçte biri dural sinüs trombozu, diğer bir tabirle vasküler NB hastası olarak prezente olabilmektedir. Klinikte haftalar ya da aylar içinde var olan bir baş ağrısı, bazen altıncı kranial sinir felcinin eşlik ettiği papil ödem şeklindedir. BOS incelemesi ilginç olarak basınçta artış olması haricinde normaldir, çok nadiren inflamatuvar özellik gösterir. Parankimal tutulum ile dural sinüs trombozunun aynı hastada birlikteliği çok nadirdir (41) (52) (45) (55).

Karakteristik MR bulguları (Tablo2.4) özellikle akut dönemde beyin sapsı diensefalik yapılardan bazal ganglionlara uzanan geniş ve birleşme özelliği gösteren lezyonlardır. Kronik hastalarda lezyon bulunmama oranı %27 iken beyin sapsı atrofisi oranı % 21'dir. Serebral atrofi olmadan beyin sapsı atrofisi varlığının NB için spesifitesi % 100'dür(56). Beyin sapsı oluşumlarının daha fazla tutulmasında neden olarak bu bölgelerdeki venöz dolaşımın yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan küçük venlerdeki tromboza karşı yeterli kollateralizasyonun olmaması hipotezi öne sürülmektedir(57).

Tablo 2.4: NB Sendromunda Karakteristik MR Bulguları(58).

Özellik	Lokasyon	Lezyon natürü
Parankimal NBH	Tipik olarak beyinsapsı, özellikle pons yukarisına uzanan lezyonlar. İzole serebral lezyonlar ya da periventriküler beyaz cevher lezyonları olabilir. İzole spinal lezyon oldukça nadir olup genelde serebral ya da beyinsapsı lezyonlarına eşlik eder.	Akut-subakut fazda T1'de hipo-izointens ve genelde kontrast tutar. Difiüzyon kısıtlar. Kronik fazda kontrast tutmayan küçük lezyonlar görülebilir ya da hiç görülmez. Genellikle beyinsapsında atrofi görülür. Nonspesifik beyaz cevher lezyonları olabilir.
Non-Parankimal NBH	Serebral sinüs ya da venöz trombüs. Meningeal kontrastlanma İntrakranial basınç artışı sendromunda normal görüntü.	

UP'lerin NB tanısında kullanılması konusu tartışmalı olmakla birlikte Nakamuro ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada %64.7 oranında BİUP anormalliği

saptanmıştır(59, 60). Hastalık ciddiyetini değerlendirmek amaçlı kullanılan en sık yöntem Krause Total Ciddilik Skorudur (7).

2.7 Uyandırılmış potansiyeller

Duysal uyarımlara karşı sinir sisteminde oluşan bu elektriksel yanıtlar, latans ve amplitüdlere göre değerlendirilen dalga ve defleksiyonlardan oluşmaktadır. Görsel veya işitsel uyarılar vererek ya da duyu sinirlerinin elektriksel uyarımı ile meydana gelmektedirler(61). İlk olarak Jewett ve arkadaşlarınınca 1971 yılında tanımlanmış olan bu dalgalar çok küçük potansiyeller olup amplitüdleri yaklaşık 0.5 mikrovolttur. EEG dalgaları ile kıyaslandığında onlardan 20 ile yüzlerce mikrovolt daha düşüktür(62).

Uygun bir duysal uyarana yanıt olarak ilgili serebral korteks ve subkortikal yapılarda nanovolt veya mikrovolt düzeyinde çok düşük amplitüdlü potansiyeller meydana gelir(63). Çok düşük amplitüdlü elektriksel potansiyelleri yüksek amplitüdlü serebral biyoelektrik zemin aktivitesi içinden seçmek güç olduğundan tekrarlayan uyarımlarla ortalama yöntemi ile bu dalgaların amplitüdleri artırılır (61).

UP'ler görsel, işitsel ve somatosensöryel sistemdeki iletimi test etmek için kullanılır. Diğer laboratuvar tetkiklerle gösteremeyeceğimiz lezyonları saptayabilecek kadar hassastır. Ayrıca UP'ler duysal yolların değişik bölümlerinde meydana gelen lezyonları lokalize etmeye de yardım eder (61).

2.7.1. Beyin sapı işitsel uyandırılmış potansiyeller (BİUP)

Bir kulağa işitsel uyarım verildiğinde periferik ve santral işitme yollarında aktivasyon meydana gelir. BİUP sekizinci kranial sinir, koklear çekirdek , lateral lemniskus ve inferior kollikulustaki çekirdek ve yolların elektriksel aktivitelerinin bir sonucudur(64) .

2.7.2. İşitsel uyandırılmış potansiyellerin tanımı ve orijinleri

Kulaklardan biri ya da her ikisine uyarım verildiğinde ilk 10 msn içinde mikrovoltlar civarında 7 dalga oluşur. Bu dalgalar I'den VII'e kadar adlandırılır (65) (66).

Dalga I

Bu dalga muhtemelen sekizinci kranial sinirin spiral ganglion ile iletişim halinde olan beyin sapı parçasının proksimal parçasından kaynaklanmaktadır. İpsilateral kayıta belirgin bir yükselişe sahip başlangıcı olan bir dalgadır. İnterpik Latans (IPL) ölçümleri için önemli bir referans noktasıdır(67). Periferik işitmesi bozuk olanlarda zayıf ya da tamamen yok olmuş bir I. dalga göreceli olarak normal II-V ile birlikte iken santral duyma yolları patolojilerinde I. dalga korunmuştur(68). Bazen bu dalga iki komponent halinde ortaya çıkabilmektedir ki bu durumda ilk kısım daha yüksek amplitüdülmakta ve ölçümleme için kullanılması gereken esas parçayı oluşturmaktadır. İkinci kısım daha düşük amplitüdülmüdüdür(68).

Dalga II

Kohlear çekirdeğin kendisinden ya da yakınından kaynaklanır (67). Bir kısmı sekizinci kranial sinirin beyin sapına yakın kısmından kaynaklanabilir ki bu durumda beyin ölümünde korunmuş olabilir. Çoğu yenidoğan ve bazı yetişkinlerde çok zayıf olarak ortaya çıkabilir. Bazen de belli belirsiz olarak I. dalganın inen koluna yerleşebilir. Diğer zamanlarda genellikle III. Dalganın çıkan kolunda ortaya çıkmaktadır (68).

Dalga III

Muhtemelen alt pons seviyesinden köken alan bu dalga superior olive işlevselliği ile ilgilidir(67). Belirgin bir dalgadır.

Dalga IV ve V

Üst pons ve alt ortabeyin kısmının fonksiyonel göstergesidir. İpsilateral ya da kontralateral oluşup oluşmadığı konusunda çelişkili görüşler olsa da esasen kontralateral oldukları düşünülmektedir(68). Bu iki dalga birbiri üzerine değişik varyasyonlarda süperempoze de olabilir.

Dalga VI ve VII

Her zaman görülmezler.

En belirgin ve önemli dalgalar I-III-V olup mutlak ve intermik latansları önemlidir. Mutlak latanslar bireyler arası geniş varyasyon gösterdiğinden klinik yorum daha çok intermik latans üzerinden yapılır(69, 70).

Rutin BIUP incelemesinde 5 ana prensip söz konusudur.

1- I-V IPL: Sekizinci kranial sinir proksimalinden pons ve orta beyine kadar olan bölgenin durumunu gösterir. Ortalama üst sınırı 4.5ms'dir. Sağ-sol farkı en fazla 0.5 ms'dir(68).

2- I-III IPL: Sekizinci sinirden subaraknoid aralığa kadar olan alt pons düzeyinin durumunu gösterir. Üst limiti 2.5ms'dir. Yine sağ-sol farkı en fazla 0.5 ms'dir(68).

3- III-V IPL: alt-üst pons ve muhtemelen ortabeyne kadar olan bölgenin durumunu gösterir. Burada sağ-sol farkı en fazla 2.4 ms'dir (68).

4- V/I Amplitude Oranı

Mutlak amplitüdlere bireyler arası belirgin varyasyon gösterdiğinden ve teknik bir çok problem bu değerleri etkilediğinden bu oran önem kazanmaktadır. Oran %50 ile % 300 arasında bir değer olmalıdır. Oranda %50 altına düşüş santral bir hadiseye işaret edebilirken % 300 üzeri bir değer de periferik bir hadiseye işaret edebilir.(68).

5- Dalgaların varlığı: Bu beş dalga çoğu normal bireyde kaydedilebilmektedir. Ancak bazı bireylerde II dalga kaydedilemeyebilir(68).

Mutlak Latans Ölçümleri

I,III ve V. Dalgaların mutlak latans ölçümlerinin klinik anlamları olabilmektedir. Özellikle bazı dalgaların yokluğunda bu önem kazanır.

BIUP dalga latanslarına ait referans değerler tabloda verilmiştir. (Tablo 2.5)

Aşağıdaki durumlarda BIUP' ların anormal olduğu kabul edilmelidir:

1. İşitme kaybı ile açıklanamayan I'den V'e kadar olan dalgaların yokluğu
2. I, II veya III. dalgadan sonraki dalgaların kaybı
3. Özellikle diğer anormallikler ile birlikte olan V/I amplitüd oranında belirgin düşme
4. I-III, III-V ve I-V IPL' ların uzaması. I-III veya III-V IPL bazen I-V IPL normal olduğunda bile anormal olabilir.
5. Orta ve iç kulak disfonksiyonu olmayan durumlarda kulaklar arası I-III, III-V ve I-V IPL farklılığı (71).

Tablo 2.5: BİUP Referans Değerler(72) .

Dalga	Ortalama (ms)	Aralık (ms)
I	1.62	1.26-1.98
II	2.80	2.23-3.37
III	3.75	3.24-4.26
IV	4.84	4.15-5.53
V	5.62	4.93-6.31
IV/V	5.27	4.61-5.93
I-III	2.63	+/- 0,14
III-V	2.31	+/-0,16
I-IV/V	4.32	+/- 0,22

2.7.3. Orta Latanslı İşitsel Uyandırılmış Potansiyeller

Beynin talamik ve kortikal bölgelerinin ses uyarısına 10-100 ms içinde verdikleri tepkiyi yansıtan işitsel uyandırılmış potansiyellerdir(73).

Negatif voltaj ve pozitif voltaj sırasıyla N ve P olmak üzere araştırmacılarca farklı şekilde isimlendirilmiş ve işaretlenmiştir. Bazı araştırmacılar Po, Pa, Pb ve Pc gibi dört pozitif tepe değer, Na, Nb ve Nc gibi üç negatif tepe değer işaretlemektedir. Musiek ve Geurkink kolaylık için sadece pozitif dalgaları işaretlemektedir. Bazı araştırmacılar da, Nc ve Pc dalgalarını geç işitsel uyarılmış potansiyeller olarak kabul etmektedir(74). Pozitif dalgalar olan Po ve Pa, düşük uyarın şiddetine en dayanıklı dalgalardır. Po, Pa'dan önce küçük bir pozitif dalgadır. Po 12 ve 20 msn içinde gözlenen, "posterior auricular myojenik" cevaptır (PAM). PAM, OLİUP'un gerçek komponenti ve değişmez özelliği değildir(75). Picton'a göre No ve Po dalgaları BİUP V dalgasının hemen akabinde ortaya çıkmakta ve görece küçük ve PAM'dan ayırt edilmesi güç olmaktadır(76). Na, Pa ve Nb dalgaları yaklaşık olarak 20-30-40'ıncı ms'lerde ortaya çıkan dalgalardır(76, 77). Pa dalgası, BİUP'taki V.dalga gibi en sağlam olan dalga olup Pa'nın OLİUP'ta en tutarlı komponent olduğu ve Na-Pa

komponentlerinin bütün uyaran şiddetlerinde en fazla tanındığını bildiren yazarlar mevcuttur. Pa komponenti 25-35 ms içerisinde ortaya çıkar ve amplitüdü, normal yetişkinlerde ortalama 1.0 mikrovolt'dur(78).

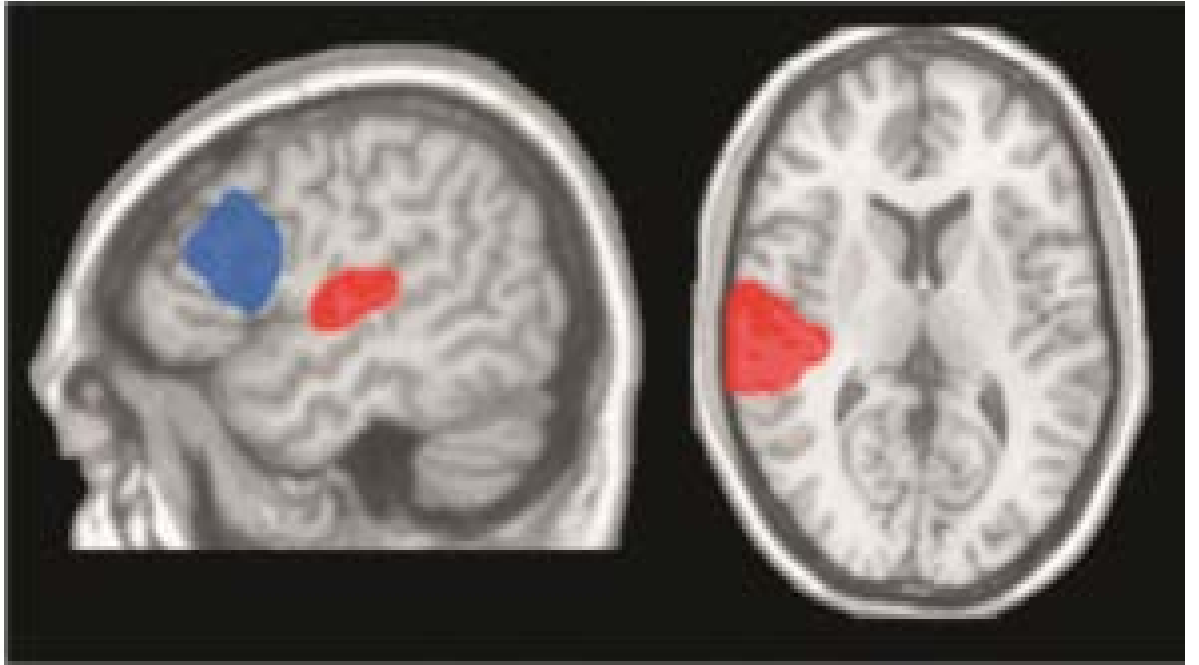
Picton, Champagne, Kellett ise, Na dalgasını 5-25 ms arasındaki maksimum negatif tepe değer; Pa dalgasını, Na ile 40 ms arasındaki maksimum pozitif tepe değer; Nb, Pa ile 55 ms arasındaki maksimum negatif tepe değer; Pb dalgasını ise, Nb ile 75 ms arasındaki pozitif tepe değer olarak tanımlamıştır(79).

Hall yetişkinlerde Na latansını 16.25 - 30 ms, Pa latansını 30 - 45 ms, Nb latansını 46.25 - 56.25 ms olarak bildirmiştir(73).

3 tip OLİUP dalga paterni mevcuttur. (Şekil 2.2)

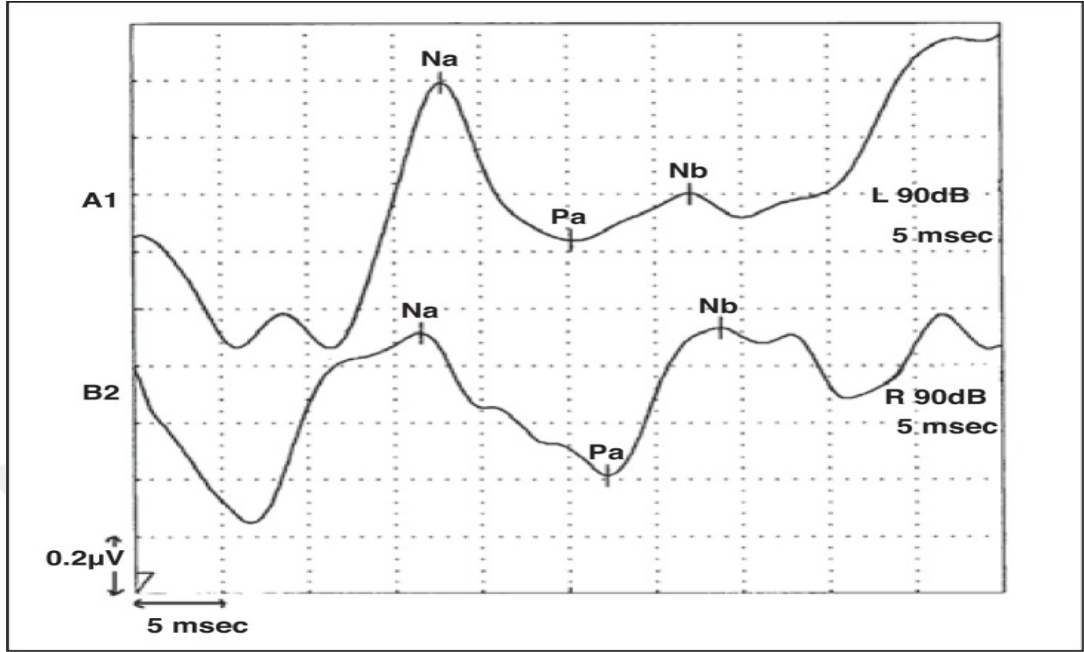
1. Pa ve Pb'nin ayrı ayrı tepe oluşturduğu durum,
2. Pa ile Pb'nin birleşik olduğu, Pb'nin omuz şeklinde görüldüğü durum,
3. Pb'nin olmadığı, sadece Pa'nın olduğu durum.

Şekil 2.1: Pa dalga orijini



Dorsolateral prefrontal korteks ve primer audotiar kortekste OLİUP- Pa dalgasının orijini oluşturulan bölgeleri gösteren şematik resim(80).

Şekil 2.2 OLİUP dalga örneği (81)



2.7.4 Uyarım ve Kayıtlama

BİUP dalgaları en iyi şekilde saçlı deride Cz noktasından kaydedilmektedir. Kulak memesi ya da mastoid çıkıntı aktif kayıt elektrodu yerleştirilme noktası iken, Cz referans olarak kullanılırsa polarite negatif, tersi yerleşimde pozitif olur. Bir cm genişliğindeki disk elektrodlar kayıt yerlerine, kontakt impedansları 5000 ohm'dan az olacak şekilde sıkıca yapıştırılmalıdır. Kulak memesi kayıtları artefaksız olduğu için mastoid çıkıntıya tercih edilir. En iyi BİUP kaydı Cz-ipsilateral kulak memesi arasında yapılmaktadır. Kaliteli bir BİUP kayıtlaması için frekans sınırları 10-3000 Hz arasında olmalıdır. Toplam süpürme hızı olarak 10 ms yeterli olmaktadır. Süpürme hızı her bir uyarıdan sonra analiz edilen potansiyel zamandır. En az 1000 gerekirse 2000 yanıt averajlanmalıdır. Temiz bir kayıt elde edildikten sonra aynı işlem en az bir kez daha yapılmalı, her işlemten sonra elde edilen traseler çakıştırılarak (süperpozisyon) potansiyellerin birbirine uygun olup olmadığı kontrol edilmelidir(71).

OLİUP işitsel uyarım sonrasındaki latans aralığının 10-15 msn'si içerisinde ortaya çıkarlar. No, Po, Na, Pa ve Nb olarak adlandırılan beş dalgadan oluşurlar. Bu beş dalgadan sadece Na ve Pa dalgaları sırasıyla 16-20 msn'de ve 27-33 ms latans

aralığında pik yaparlar. Na ve Pa klinik olarak yeterli sayılırlar. Daha erken pik yapan No 10 ms'de, Po ise 13 ms'n'de ortaya çıkarlar ve düşük amplitüdüdürler. No ve Po her normal bireyde tanımlanmayabilirler. Nb dalgası belirgin bir şekilde kişiler arası değişkenlik gösterir. Bazı yazarlar OLİUP'a 50 ms'n'de pik yapan Pb dalgasını da dahil ederler. Bu dalga uzun latanslı işisel uyarılmış potansiyellerin P1 bileşeni olarak da tanımlanır.

OLİUP kayıtlamasında ise aynı bölgelere yerleştirilen kayıt elektrotları ile kayıtlama yapılır. 100 ms'lik rarefaksiyon klikleri bu dalgaları ortaya çıkarmada en uygun uyarılardır.

Na ve Pa'nın en yüksek amplitüdüleri ve en kısa latansları 70-80 dB'de elde edilir. 80 dB'in üzerinde bu değişkenler sabittir. Klik şiddetinin 70 dB'in altına çekilmesi Na latansında artmaya ve bütün bileşenlerde amplitüd azalmasına yol açar. Na ve Pa, 30 dB'in altındaki klik şiddetinde kaydedilebilir ancak odyometrik testler için kullanılmazlar. Klik şiddetinin OLİUP üzerine etkisi ise terstir. Uyarı şiddetinin artırılması ile OLİUP amplitüdüleri azalır(82).

BIUP ve OLİUP'u etkileyen faktörler ise cinsiyet, yaş, ısı, işitme, uyarın şiddeti, hız, faz ve bazı ilaçlardır. Ayrıca OLİUP için doğal uyku, uyanıklık ve genel anestezi durumları da dalgaların latans ve amplitüdülerini etkileyebilmektedir.

10 yaş üstü bireylerde cinsiyetler arasında anatomik farklılaşmadan dolayı III-V. Dalga latanslarda erkeklerin aleyhine bir uzama olur.

Pa amplitüd ve latansında yaşla birlikte belirgin bir artış olmakta ancak aynı durum Na dalgası için geçerli olmamaktadır(83, 84). Pa dalgasının amplitüd ve latansındaki bu artış doğal uykunun II. Evresinde de görülür. Ancak NREM III ve IV evrelere ilerledikçe latansta artış belirginleşirken amplitüdüler düşmeye başlar(82).

OLİUP değerlendirmesinde BIUP değerlendirmesinin de ele alınması suretiyle olası periferik kökenli işitme kayıplarının OLİUP üzerine olabilecek olumsuz etkilerini bertaraf etmek mümkün olabilmektedir(80).

Yirmiiki nörolojik bulgusu olmayan ancak MR ya da elektrofizyolojik yöntemlerle anormallik saptanmış olan 4 Behçet Hastasında takip eden 13 yıl içerisinde

bir nörolojik atak geçirdiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada incelenen 55 semptomatik hastaya göre bu hastaların atakları daha hafif olarak değerlendirilmiştir(85).

2.8 Tedavi

Tedavi yönetiminde iki başlık söz konusudur; atak tedavisi ve profilaktik tedavi ki amaç gerektiğinde agresif bir tedavi yaklaşımı planlayarak geri dönüşsüz nörolojik hasarlanmayı engellemektir. Tedavi mümkün olan en erken dönemde yüksek doz steroidlerle başlamalı ve akabinde oral immunsupresanlarla devam etmelidir(19). Relapsing ya da progresif hastalarda da daha etkin bir tedavi sağlayabilmek maksatlı olarak siklofosfamid ya da anti TNF alfa monoklonal antikorlara geçiş sağlanmalıdır.

Oküler ve mukokutanöz lezyonların tedavisinde yeterli birikim elde edilebilmişken nörolojik tutulumlu hastaların yönetimi halen vaka bildirimleri şeklindedir. Haliyle de nörolojik tutulum tedavisine de şekil veren diğer organ tutulumlarında izlenen yollardır. Ancak maalesef ki bütün ajanlar NB sendromunda diğer organ tutulumlarında gösterdiği etkiyi göstermemekte olup bunun en bilinen örneği de asemptomatik hastalarda nörolojik tutulumu kolaylaştırabilen siklosporindir(86)

Azatiopürin kullanım kolaylığı ve fiyatı nedeni ile ilk tercih edilecek ilaçtır. Daha sonra ise en az onun kadar etkin ve hatta daha az yan etki profiline sahip mikofenolat mofetil tedavide relaps önleyici olarak kullanılabilir. Metotrexat ilk tercih edilecek ilaçlar grubunda yer alan bir diğer profilaksi ajanıdır.

İkinci sıra tercih edilebilecek ilaçlar arasında siklofosfamid ve TNF alfa monoklonal antikorları yer alır. TNF alfa monoklonal antikorlarından infliksimab refraktör NB hastalarında iyi sonuçlar vermekte ve hatta infliksimab bazı yazarlarca artık ilk tercih edilecek gruba dahil edilmektedir(87-90). Yine etanersept de refraktör NB hastalarında(91) , adalimumab ise refraktör gastrointestinal tutulumlu Behçet hastalarında tercih edilebilmektedir.

İnterferonlar oküler lezyonlar için faydalı olmakla birlikte parankimal NB hastalarında kabul edilebilir derecede faydaları konusunda çok az bildirim vardır(19).

NB sendromunda kullanılan ilaçlar Tablo 2.6'da verilmiştir.

Tablo 2.6: NB Sendromu tedavisinde kullanılan ilaçlar(19).

İlk tercih	Azatiopürin	2.5-3 mg/kg/gün p.o
	Mikofenolat Mofetil	2 gr/gün p.o
	Metotrexat	10-15 mg/hafta p.o
İkinci sıra tercih	Siklofosfamid	1000mg IV/ay (6-12 ay)
	İnfliksımab	0-2-6. aylarda 5mg/kg/ay IV yükleme ve sonra her 2 ayda bir 5 mg/kg IV
	Etanersept	25 mg S.C haftada 2 kere
	Adalimumab	160 mg S.C ve 2 hafta sonra 80 mg ve daha sonra da her hafta 40 mg S.C
Üçüncü sıra tercih	Tocilizumab	8 mg/kg 4 haftada bir
	Canakinumab	150 mg S.C 6 haftada bir
	Anakinra	100 mg/gün S.C
Muhtemel yararlı	IFN alfa	6-9 MIU/gün 1 hafta boyunca daha sonra haftada 3 kere 3 MIU
	Otolog periferik kök hücre transplantasyonu	
	Lumboperitoneal şant	

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji, Romatoloji, Dermatoloji, Göz Hastalıkları ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı birimlerine başvuran Behcet ve NB hastaları ile kontrol grubu olarak sağlıklı bireyler incelenmiştir. Çalışmaya yaşları 19-56 arasında değişen 35 Behcet ve Nörobeçet hastası ile yaşları 19-49 arasında değişen 20 sağlıklı birey alınmıştır. Hasta grubunun 16'sı kadın, 19'u erkek, kontrol grubunun ise 10'u kadın, 10'u erkektir. Çalışma öncesinde, tüm gönüllülere aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır. Hem hasta hem de kontrol grubuna alınan bireylere odyolojik muayene yapılarak uygulanacak testleri etkileyebilecek patolojiler dışlanmıştır. Tüm bireylerin genel fizik ve nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Elektrofizyoloji terminolojisinde 2005 yılına ait EEG-EMG derneğinin terminolojisi kullanılmıştır.

Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Komisyonu Birimi tarafından tez projesi olarak onaylanarak gerekli finansal bütçe sağlandı.

3.1 İşitsel Uyandırılmış Potansiyeller

Uyandırılmış potansiyel incelemeleri Key Point EMG cihazı ile yapılmıştır. Çalışma sessiz ve loş bir odada hasta yatar pozisyonda ancak uyanık iken yapılmıştır. Kayıt için alkol ve skinpure ile elektrot yerleştirilecek olan vücut yüzeyleri temizlenerek yüzeysel gümüş diskler kullanılmıştır. Gümüş diskler mastoid, verteks (Cz), ve alın (Fz) bölgelerine yerleştirilmiştir. Elektrod temas impedansının 5000 ohm'un altında olması sağlanmıştır. Elektrodlar araya iletkenliği sağlayacak EEG jeli konarak tespit edilmiştir. Monoaural stimülasyon uygulanan hastaların aktif elektrotları aynı taraf mastoid üzerine, toprak elektrotu alna(Fz) ve referans elektrodu verteks (Cz) yerleştirilmiştir.

BİUP inceleme için bireyin her iki kulağındaki klik işitme eşiği saptanmış ve bunun 60 dB üzerindeki şiddetle klik uyarı uygulanmış olup diğer kulak ise gürültü ile

maskelenmiştir. Ses manyetik yalıtkan kulaklılar aracılığı ile kulaklara ayrı ayrı verilmiştir. Klik uyarının polaritesi alternan klik olarak ayarlanmıştır. Cihaz uyarın frekansı 10/sn, frekans sınırları 3-100 Hz, analiz süresi 10 msn, gürültü şiddeti 40dB, her divizyon 0, 1 μ V olacak şekilde ayarlanmıştır. Her iki kulak için 1000 sinyalin ortalaması iki kez tekrar edilerek birbiri üzerine getirilmiştir.

BİUP analizinde ilk beş dalganın tepe latansları işaretlendi. Böylece tüm dalgaların mutlak latansları belirlenmiştir. Daha sonra I-III, III-V, I-V IPL'leri, I, III ve V.dalgalar ile I-III, III-V, I-V IPL'lerin taraflar arası latans farkı (TALF), I, III, V. dalgaların amplitüdüleri ve V/I amplitüd oranları hesaplanmıştır.

OLİUP için uyarın şiddeti ve klik uyarını polaritesi BİUP kayıtlamasında olduğu gibi ayarlanmıştır. Uyarım monoaural olarak uygulanmıştır. Cihaz uyarım frekansı 10/sn, frekans sınırları 10-200 Hz, analiz süresi 100 msn, her divizyon 0,2 μ V olarak ayarlanmıştır. Her iki kulak için 1000 sinyalin ortalaması iki kez tekrar edilerek birbiri üzerine getirilmiştir. OLİUP analizinde No, Po, Na, Pa, Nb ve Pb potansiyellerinin latans ve amplitüdüleri belirlenmiştir.

3.2 Görüntüleme Yöntemleri

Hasta ve sağlıklı grupta her hastanın beyin MR görüntülemeleri Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda 1,5 tesla MR cihazında yaptırılmış aynı zamanda serebral venöz trombüs hikayesi olan hastaların da görüntülemeleri venöz faz MR anjiyografi olarak yapılmıştır. Beyin MR'ı patolojik olan hastalara kontrast madde enjeksiyonu yapılmıştır.

3.3 İstatistiksel Değerlendirme

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk ile incelendi. Normal dağılıma uyan verilerin gruplara göre karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve çoklu karşılaştırma testlerinden de Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi ve Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma,

normal dağılıma uymayan veriler ise ortanca (min-mak) şeklinde sunuldu. Anlamlılık dűzeyi $p<0,05$ olarak alındı.



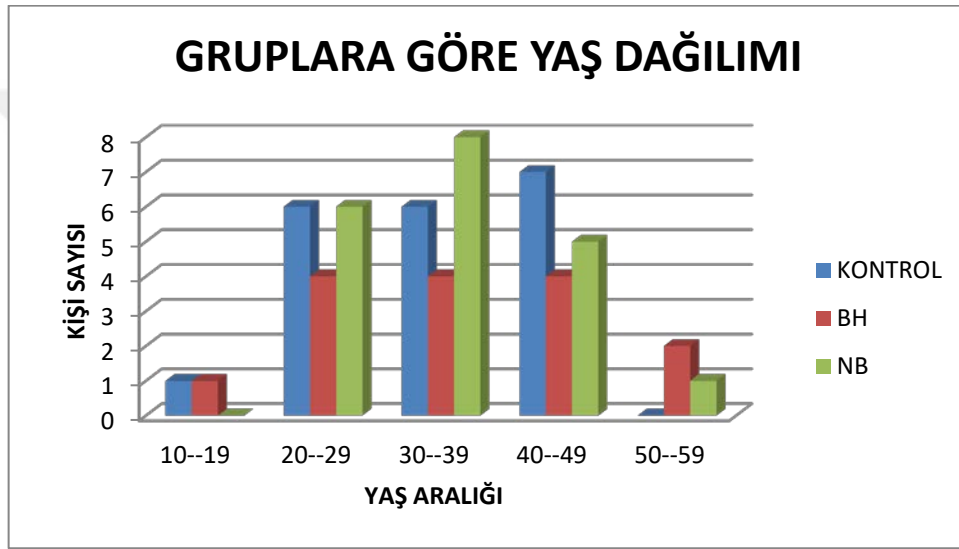
4. BULGULAR

4.1 Demografik Veriler

Çalışmaya yaşları 19-56 arasında değişen 35 Behçet ve Nörobehçet hastası ile yaşları 19-49 arasında değişen 20 sağlıklı birey alınmıştır. Hasta grubunun 16'sı kadın, 19'u erkek, kontrol grubunun ise 10'u kadın, 10'u erkektir.

Çalışmamızda değerlendirilen hasta ve sağlıklı gönüllülerin demografik özellikleri grafikte verilmiştir. (Şekil 4.1)

Şekil 4.1: Demografik veriler



Hasta ve sağlıklı gönüllü gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.($p>0.05$)

4.2 MR Bulguları

Çalışmaya alınan Behçet hastalarının 12 tanesinde MR bulguları normal sınırlarda olup bir tanesinde periventriküler beyaz cevher lezyonları, bir tanesinde şikayet ve muayene bulgusu olmaksızın intrakranial hipertansiyon bulguları, bir tanesinde hafif serebral atrofi ile birlikte beyaz cevher lezyonları ve kaudat çekirdek başında lakün ile uyumlu lezyon mevcuttu. Bir Behçet hastasında ise şüpheli optik sinir tutulumu raporlandı ancak hastada şikayet olmaması nedeni ile anlamlı olarak kabul edilmedi.

NB grubu MR bulgularında ise üç hastada normal sınırlarda iken onyedide hastada sekel nörolojik tutulumla uyumlu olan lezyonlar ve SVT hastalarında kronik ya da rekanalize trombus bulguları mevcuttu.

Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının MR bulguları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1: MR bulguları

BH1	Normal sınırlarda
BH2	Normal sınırlarda
BH3	Normal sınırlarda
BH4	Normal sınırlarda
BH5	Normal sınırlarda
BH6	Hafif atrofi, bilateral beyaz cevherde vaskülitik lezyonlar, sol kaudat nükleusta lakün, gelişimsel venöz anomali
BH7	Normal sınırlarda
BH8	Normal sınırlarda
BH9	İntrakranial hipertansiyon bulguları (Şikayet yok)
BH10	Normal sınırlarda (Şüpheli Optik sinir kontrastlanması)
BH11	Normal sınırlarda
BH12	Periventriküler beyaz cevher lezyonları
BH13	Normal sınırlarda
BH14	Nonspesifik bulgular
BH15	Normal sınırlarda
NB1	Sol talamusta yamalı kontrastlanan, sağ talamusta kontrastlanmayan nodüler lezyon
NB2	Pons ve mezensefalonda kronik sekel lezyonlar
NB3	Rekanalize trombus, parsiyel boş sella
NB4	Hafif yaygın atrofi, pons milimetrik gliozis, mezensefalonda sekel lezyon
NB5	Ponsta milimetrik sekel lezyonlar ve sağ hipokampal hacim azalması
NB6	Yaygın hafif atrofi
NB7	Bilateral vaskülitik beyaz cevher lezyonları
NB8	Pons milimetrik gliozis ve internal kapsül arka bacadaki kavernom
NB9	Sol hipokampal hacim azalması, sağda araknoid kist
NB10	Normal sınırlarda
NB11	Atrofi, araknoid kist, pons iki yanlı ve sol inferior parietal ve sağ parasantral lobül lezyonu
NB12	Beyin sapı ve sağ talamusta daha belirgin olarak NB için tipik yaygın lezyonlar
NB13	Atrofi ve yaygın serebral ve serebellar sekel NB lezyonları
NB14	Nonspesifik bulgular
NB15	Sağ pons ve mezensefalonda NB ait lezyon ve sol temporalda ensefalomalazik alan
NB16	Sol lat ventrikül oksipital horn komşuluğunda sekel lezyon
NB17	Non spesifik bulgular
NB18	Kronik trombus ile uyumlu görünüm
NB19	Rekanalize trombus, leptomeningeal ve kontrastlanma (vaskülarizasyona bağlı), sağ serebellar milimetrik enfarkt
NB20	Sol hemisferde atrofi ve ensefalomalazik alan

Çalışmamıza dahil edilen hastaların görüntüleme bulgularına göre lezyon lokalizasyonları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. (Tablo 4.2)

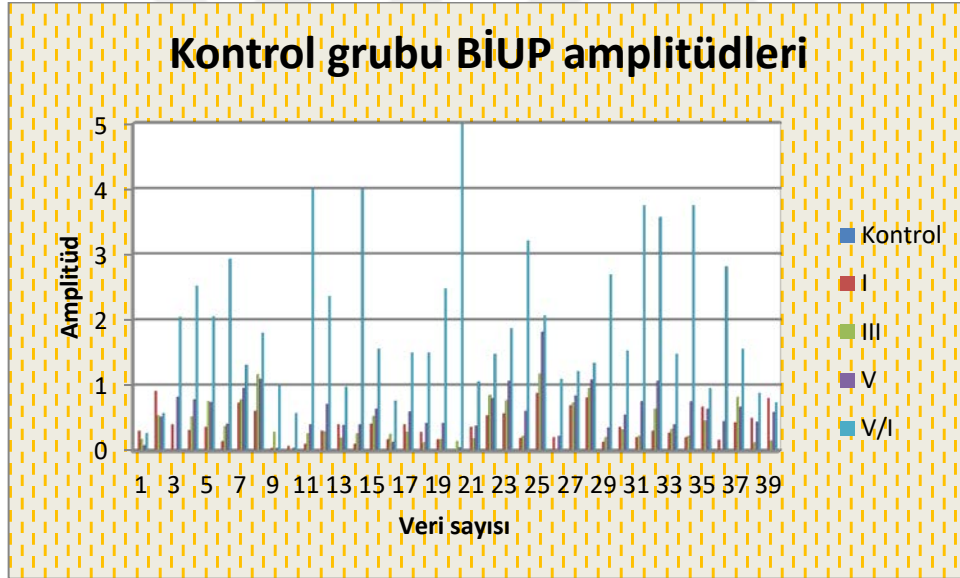
Tablo 4.2: MR bulguları özeti

Grup	Beyin sapı	Diensefalon talamus	Serebral	Beyaz cevher	Diğer	Toplam
NB	7	2	6	5	6	27
BH	Yok	yok	1	2	3	4

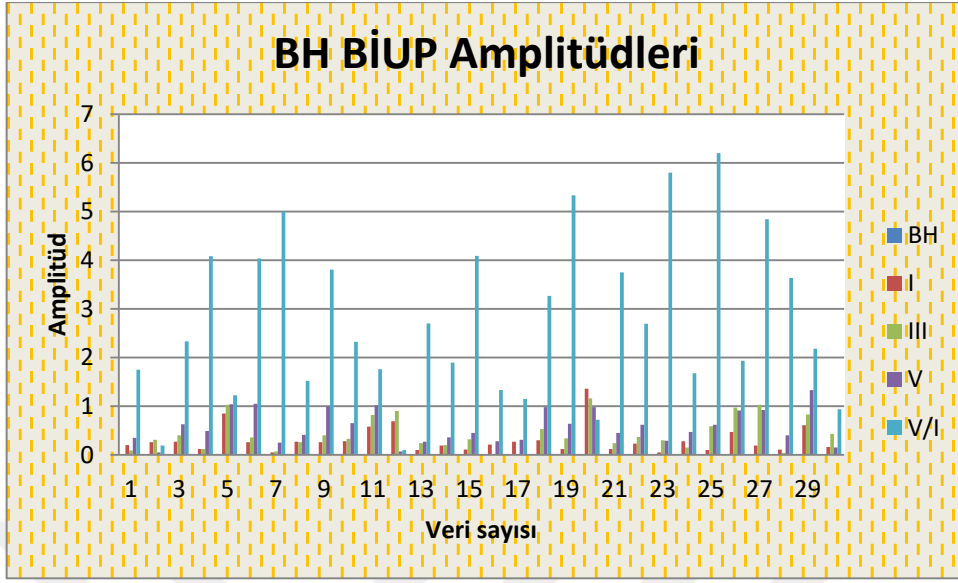
4.3 BİUP Bulguları

Çalışmamızda elde edilen BİUP bulgularına ait veriler aşağıdaki grafiklerde özetlenmiştir. (Şekil 4.2-3-4-5-6-7-8)

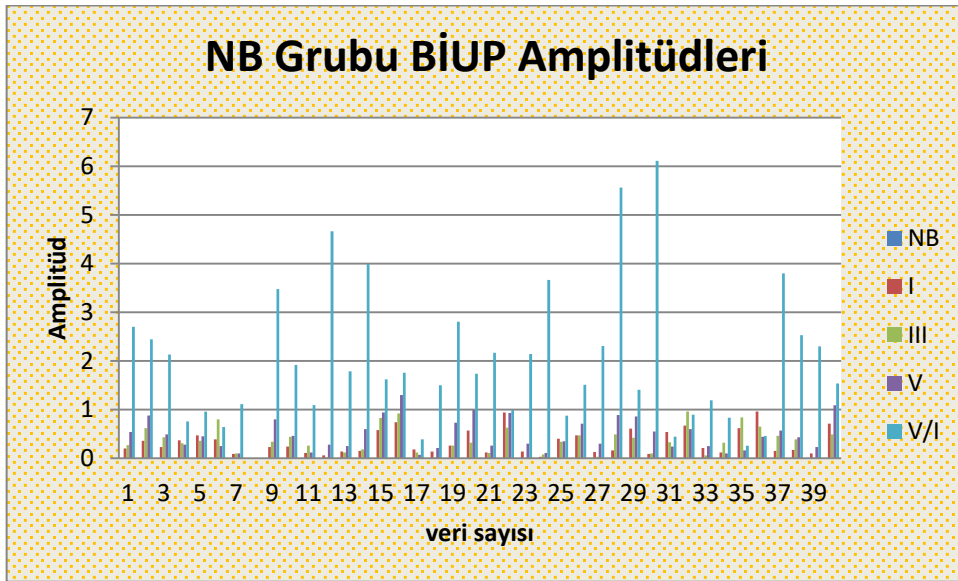
Şekil 4.2 Kontrol Grubu BİUP amplitüdüleri



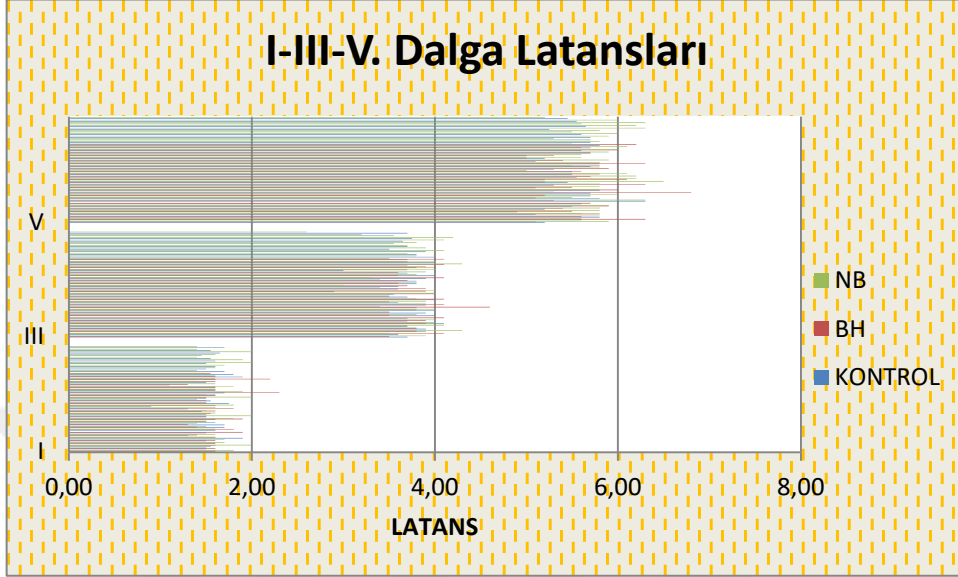
Şekil 4.3 BH Grubu BİUP amplitüdüleri



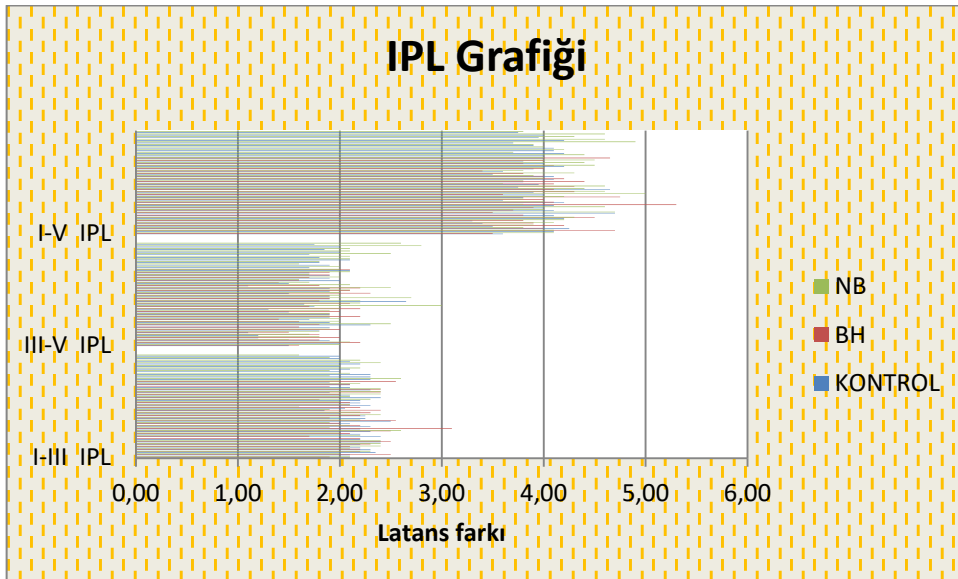
Şekil 4.4 NB Grubu BİUP amplitüdüleri



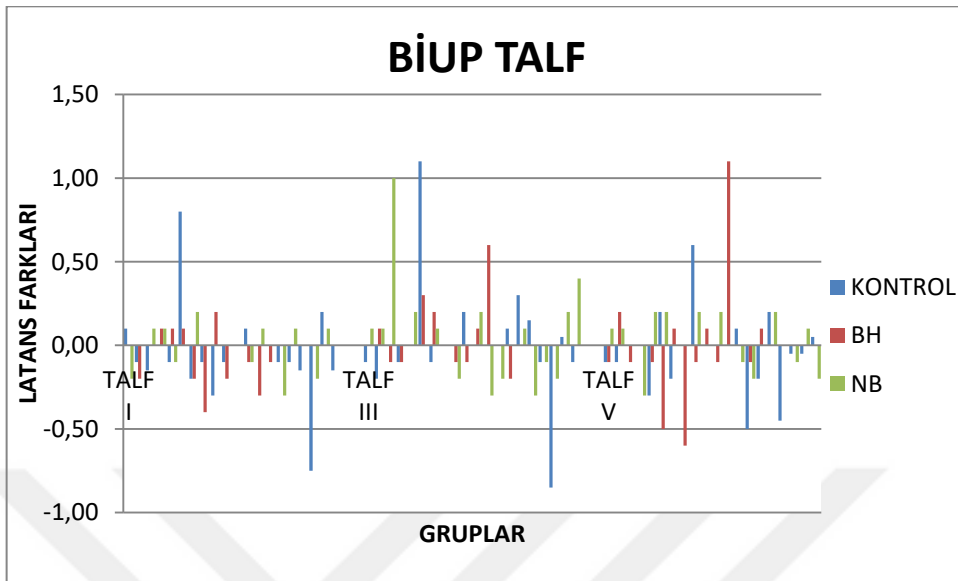
Şekil 4.5 BİUP Dalga Latansları



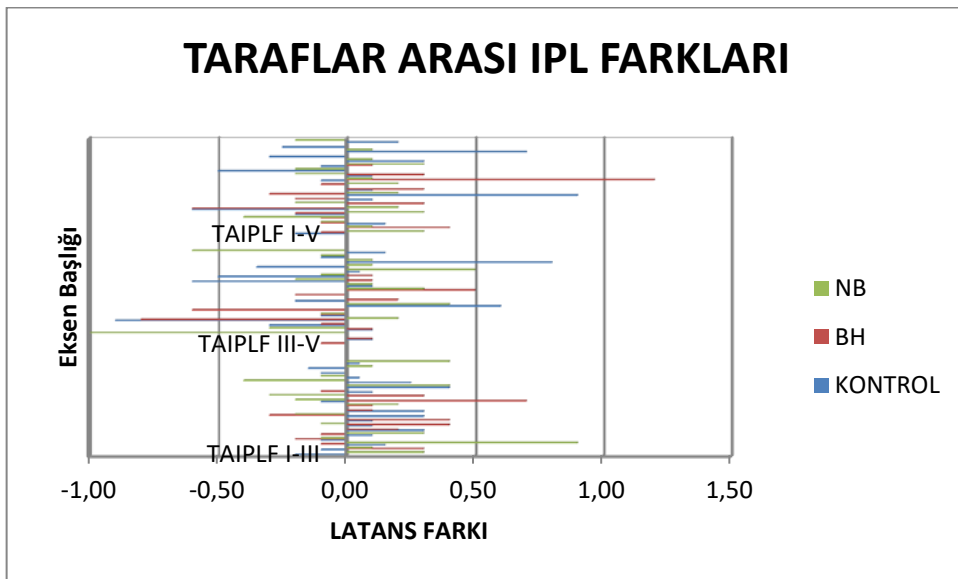
Şekil 4.6 IPL Grafiği



Şekil 4.7 BIUP TALF



Şekil 4.8 Taraflar arası IPL farkları



Çalışmada elde edilen BİUP dalga parametreleri ortalama değerleri aşağıdaki tablolarda verilmiştir. (Tablo 4.3-4-5-6-7-8-9-10-11-12)

Tablo 4.3: BİUP Amplitüdüleri ortalama değerleri

	I	III	V	V/I
KONTROL	0,37	0,40	0,60	2,0
BH	0,31	0,43	0,58	2,74
P DEĞERİ	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Tablo 4.4: BİUP Amplitüdüleri ortalama değerleri

	I	III	V	V/I
KONTROL	0,37	0,40	0,60	2,0
NB	0,33	0,36	0,49	2,01
P DEĞERİ	>0,05	>0,05	0,035	>0,05

Tablo 4.5: BİUP Amplitüdüleri ortalama değerleri

	I	III	V	V/I
NB	0,33	0,36	0,49	2,01
BH	0,31	0,43	0,58	2,74
P DEĞERİ	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Tablo 4.6: BİUP Latansları ortalama değerleri

	I L	III L	V L	I R	III R	V R
KONTROL	1,53	3,74	5,49	1,59	3,73	5,53
BH	1,59	3,86	5,70	1,66	3,81	5,71
P DEĞERİ	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Tablo 4.7 : BİUP Latansları ortalama değerleri

	I L	III L	V L	I R	III R	V R
KONTROL	1,53	3,74	5,49	1,59	3,73	5,53
NB	1,64	3,78	5,84	1,65	3,75	5,83
P DEĞERİ	>0,05	>0,05	0,002	>0,05	>0,05	>0,05

Tablo 4.8: BİUP Latansları ortalama değerleri

	I L	III L	V L	I R	III R	V R
NB	1,64	3,78	5,84	1,65	3,75	5,83
BH	1,59	3,86	5,70	1,66	3,81	5,71
P DEĞERİ	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Tablo 4.9: BİUP IPL Ortalama değerleri

BİUP IPL		IPL I-III L	IPL III-V L	IPL I-V L	IPL I-III R	IPL III-V R	IPL I-V R
	KONTROL	2,21	1,75	3,96	2,14	1,81	3,95
	BH	2,27	1,84	4,11	2,16	1,89	4,05
	P DEĞERİ	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Tablo 4.10: BİUP IPL Ortalama değerleri

BIUP IPL		IPL I-III L	IPL III-V L	IPLI-V L	IPL I-III R	IPL III-V R	IPLI-V R
	KONTROL	2,21	1,75	3,96	2,14	1,81	3,95
	NB	2,14	2,06	4,20	2,11	2,08	4,18
	P DEĞERİ	>0,05	0,006	>0,05	>0,05	0,005	0,004

Tablo 4.11: BİUP IPL Ortalama değerleri

BIUP IPL		IPL I-III L	IPL III-V L	IPLI-V L	IPL I-III R	IPL III-V R	IPLI-V R
	BH	2,27	1,84	4,11	2,16	1,89	4,05
	NB	2,14	2,06	4,20	2,11	2,08	4,18
	P DEĞERİ	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Tablo 4.12: BİUP TALF ve TAIPLF Ortalama değerleri

BIUP TALF VE TAIPLF		TALF I	TALF III	TALF V	TAIPLF I	TAIPLF III	TAIPLF V
	KONTROL	0,18	0,17	0,16	0,15	0,25	0,24
	BH	0,13	0,13	0,22	0,22	0,20	0,29
	NB	0,08	0,19	0,12	0,22	0,22	0,17
	P DEĞERİ	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Kontrol grubu ile NB grubunda BİUP incelemesinde iki yanlı III-V. dalga IPL (sol taraf p:0,006 ve sağ taraf p: 0,005) ve sağ tarafta I-V. dalga IPL arasında (p:0,004) NB grubunda uzama lehine anlamlı farklılık elde edildi. Yine sol tarafta V. dalga mutlak latansında da NB grubunda istatistiksel olarak anlamlı uzama tespit edildi. (p:0,002)

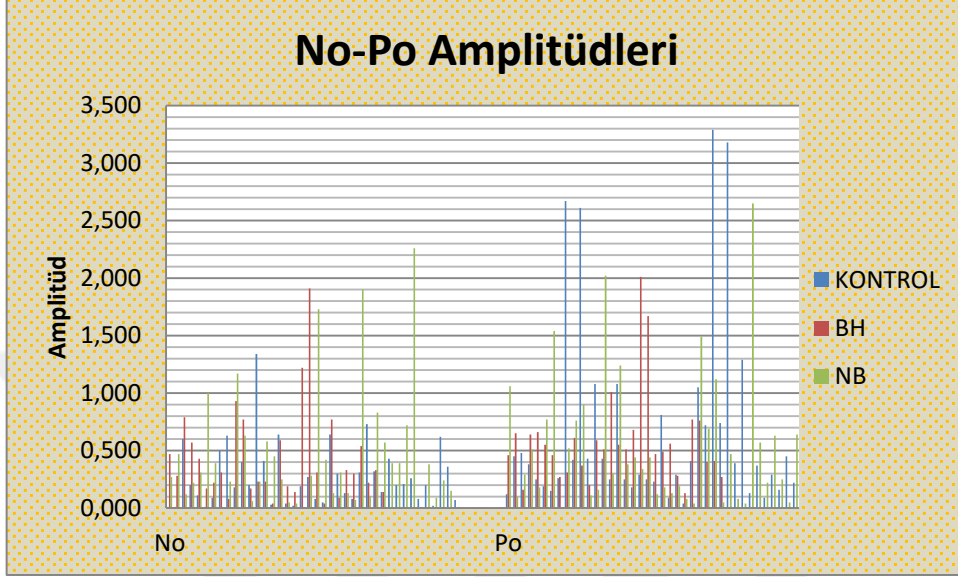
Kontrol grubu ile NB grubu karşılaştırıldığında NB grubunda BİUP V. dalga amplitüdünde azalma saptandı.(p:0,035)

4.4 OLİUP Bulguları

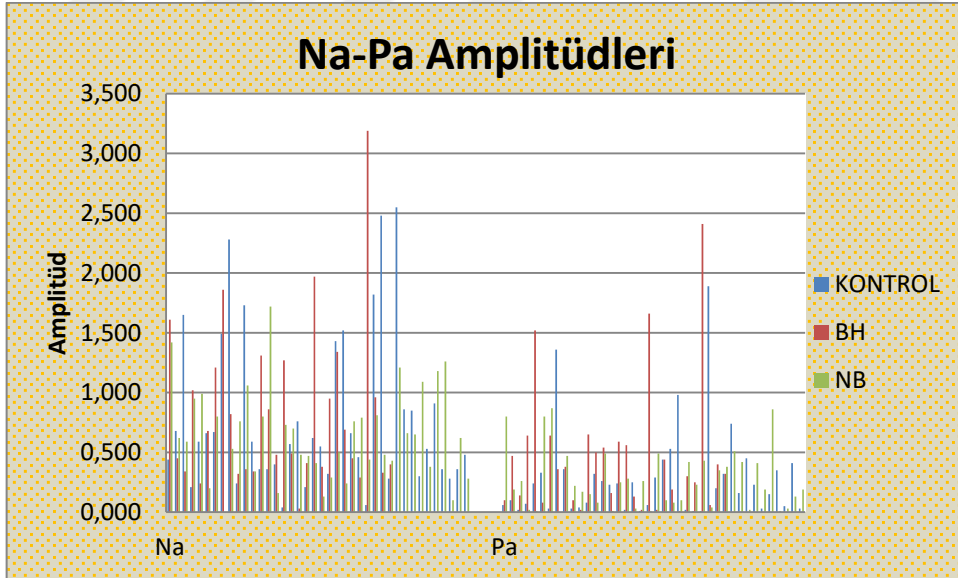
OLİUP bulgularında hasta ve sağlıklı gönüllüler arasında latans ve amplitüdlere açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. (p>0,05).

Çalışmamızda elde edilen OLİUP bulgularına ait veriler aşağıdaki grafiklerde özetlenmiştir. (Şekil 4.9-10-11-12-13-14-15-16-17)

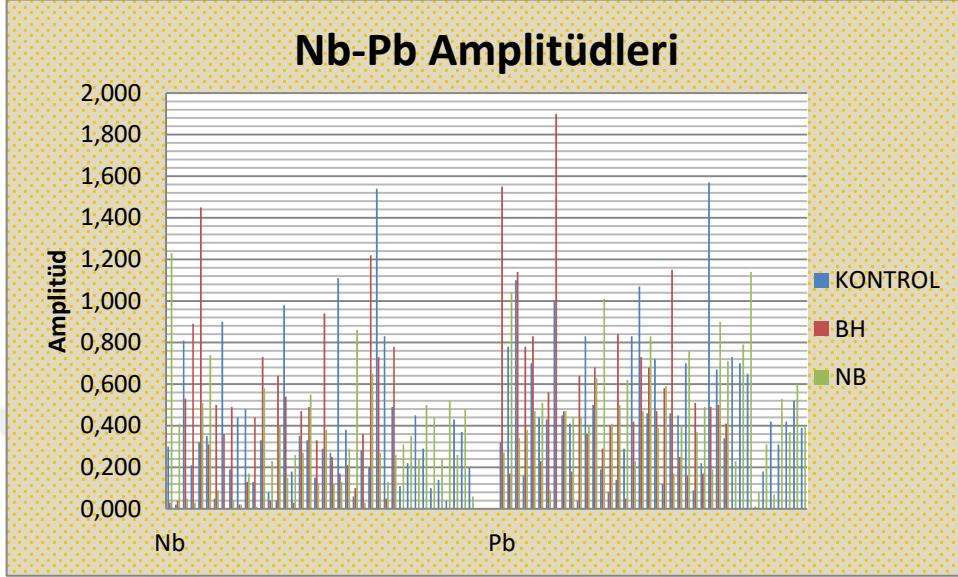
Şekil 4.9 No-Po Amplitüdüleri



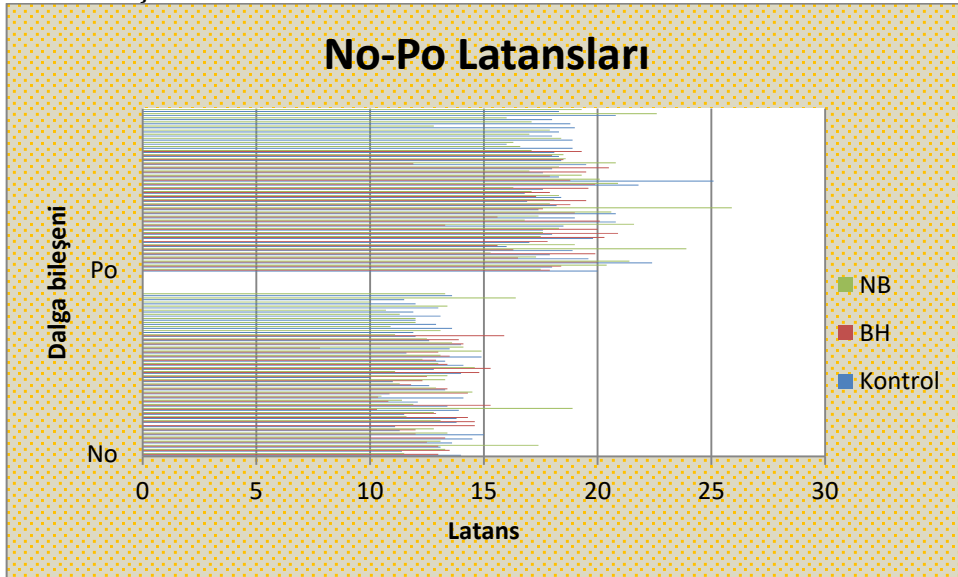
Şekil 4.10 Na-Pa amplitüdüleri



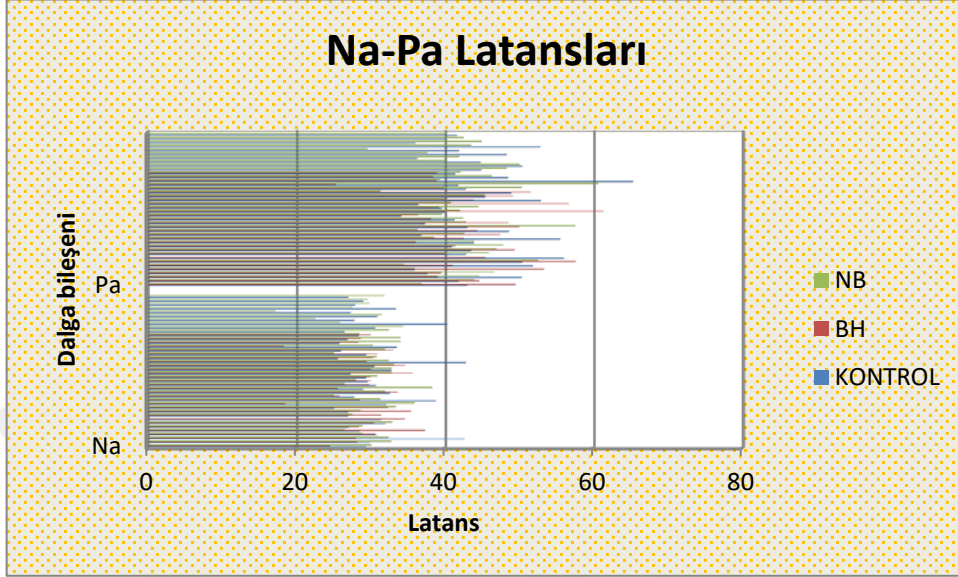
Şekil 4.11 Nb-Pb Amplitüdüleri



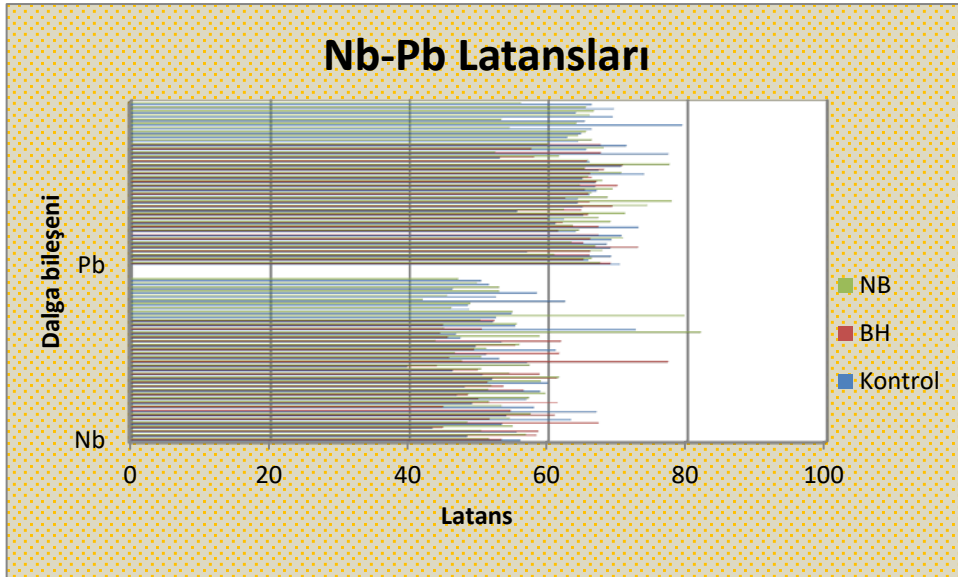
Şekil 4.12 No-Po Latansları



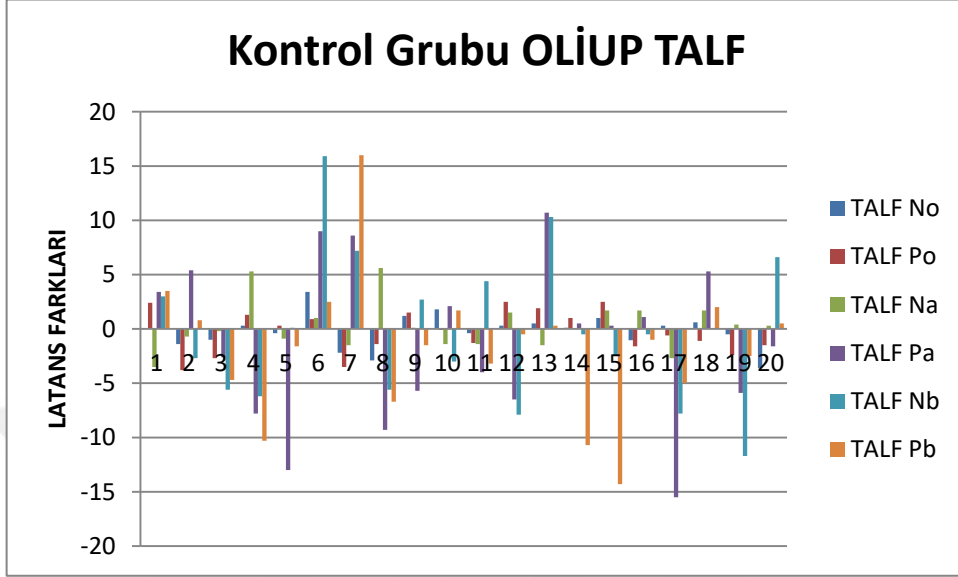
Şekil 4.13 Na-Pa Latansları



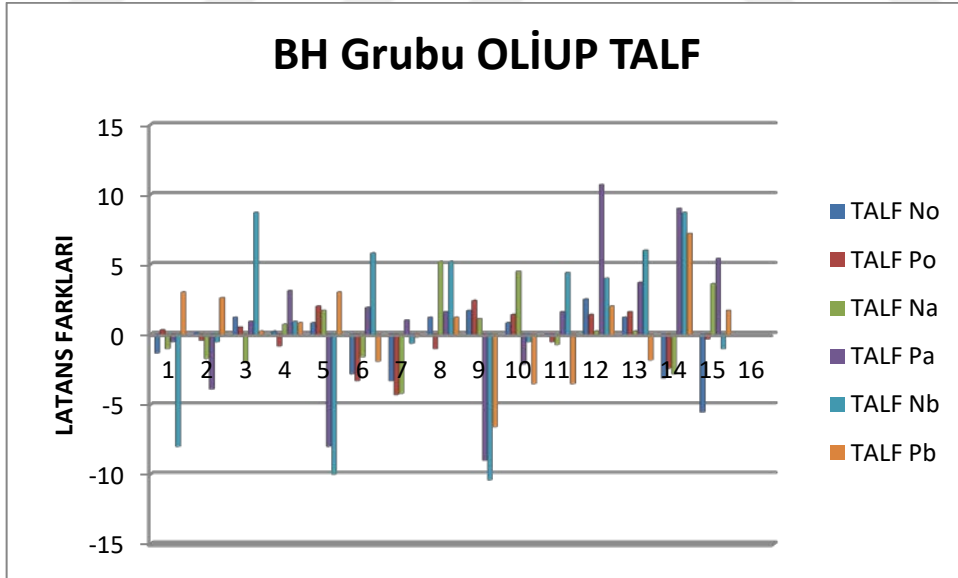
Şekil 4.14 Nb-Pb Latansları



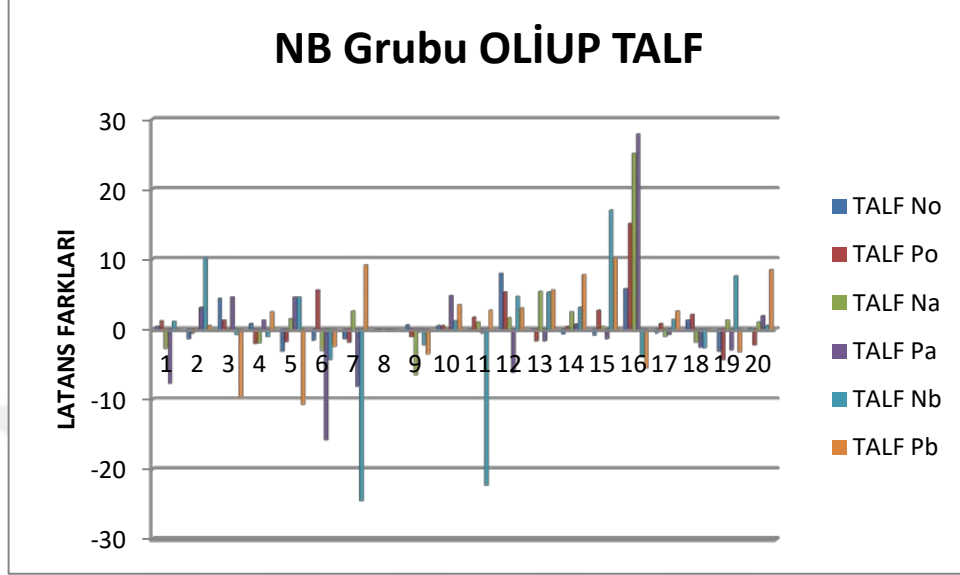
Şekil 4.15 Kontrol grubu OLİUP TALF



Şekil 4.16 BH Grubu OLİUP TALF



Şekil 4.17 NB Grubu OLİUP TALF



Çalışmada elde edilen OLİUP dalga parametreleri ortalama değerleri aşağıdaki tablolarda verilmiştir. (Tablo 4.13-14-15)

Tablo 4.13 :OLİUP Amplitüdleri ortalama değerleri

OLİUP Amplitüd		NoL	PoL	NaL	PaL	NbL	PbL	NoR	PoR	NaR	PaR	NbR	PbR
	Kontrol	0,29	0,61	0,73	0,21	0,33	0,51	0,26	0,71	0,85	0,36	0,39	0,48
	BH	0,38	0,50	0,79	0,42	0,44	0,68	0,47	0,66	0,88	0,49	0,44	0,49
	NB	0,33	0,63	0,68	0,20	0,23	0,54	0,50	0,56	0,70	0,29	0,32	0,51
	P Değeri	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

OLİUP amplitüdlerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık elde edilmedi. (P>0,05)

Tablo 4.14: OLİUP Latansları ortalama değeri

OLİUP LATANS		NoL	PoL	NaL	PaL	NbL	PbL	NoR	PoR	NaR	PaR	NbR	PbR
	Kontrol	12,72	18,6	30,4	43,73	53,23	65,7	12,92	18,89	30,12	45	53,42	67,43
	BH	12,83	18,11	29,83	44,73	54,39	65,9	13,26	18,33	29,61	43,71	53,54	65,62
	NB	12,97	18,93	30,84	43,85	54,62	68,23	12,23	17,47	28,75	42,24	52,13	62,53
	P Değeri	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

OLİUP latanslarında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık elde edilmedi. (P>0,05)

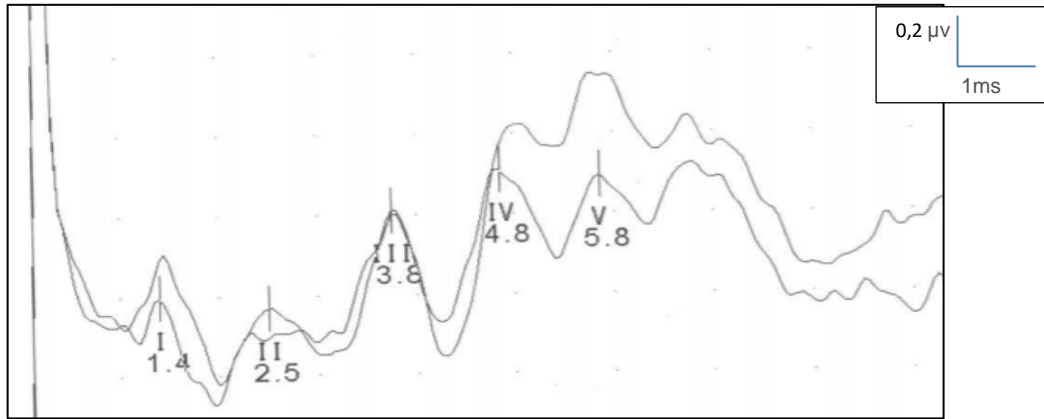
Tablo 4.15: OLİUP TALF Ortalama değeri

OLİUP TALF	TALF No	TALF Po	TALF Na	TALF Pa	TALF Nb	TALF Pb
KONTROL	1,15	1,72	1,66	5,92	5,21	4,47
BH	1,72	1,51	2,08	4,16	4,98	2,61
NB	1,64	2,98	3,64	4,28	7,00	6,33
P DEĞERİ	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

OLİUP latanslarında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık elde edilmedi. (P>0,05)

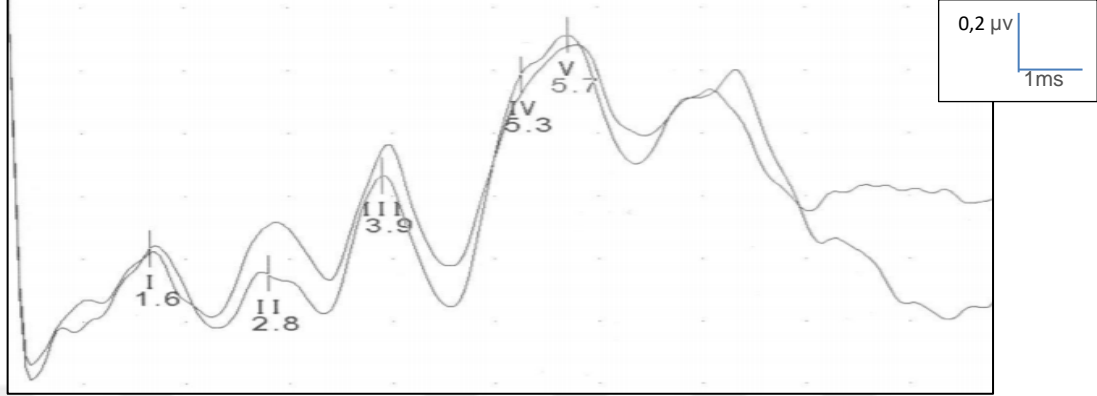
OLİUP incelemesinde hasta ve kontrol gruplarında amplitüd ve latans değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık elde edilememiştir.

Şekil 4.18: NB grubu BİUP Örneği



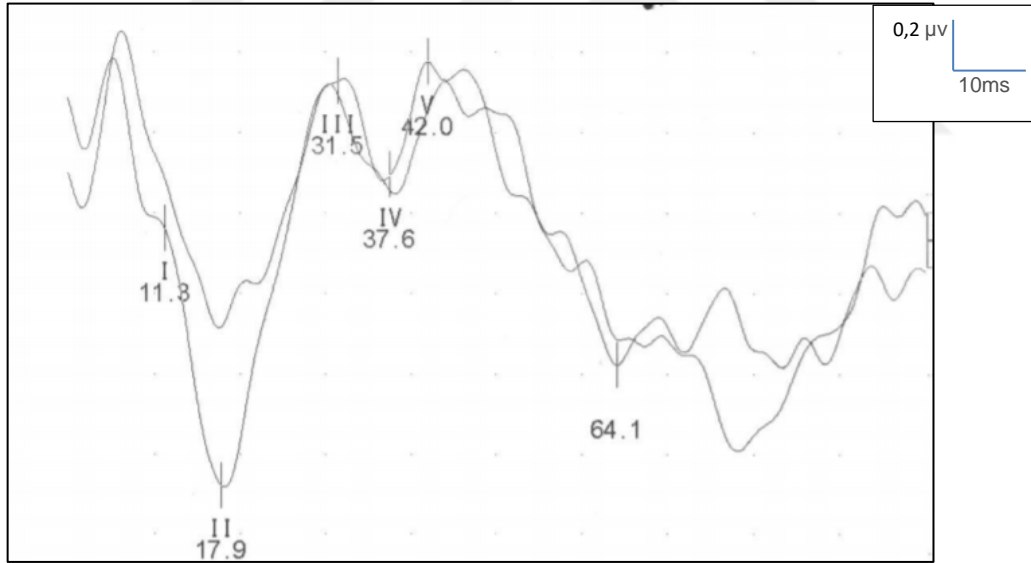
Not: Her bir divizyon 0,2 mikrovolt ve 1 msn

Şekil 4.19: BH grubu BİUP örneği



Not: Her bir divizyon 0,2 mikrovolt ve 1 msn

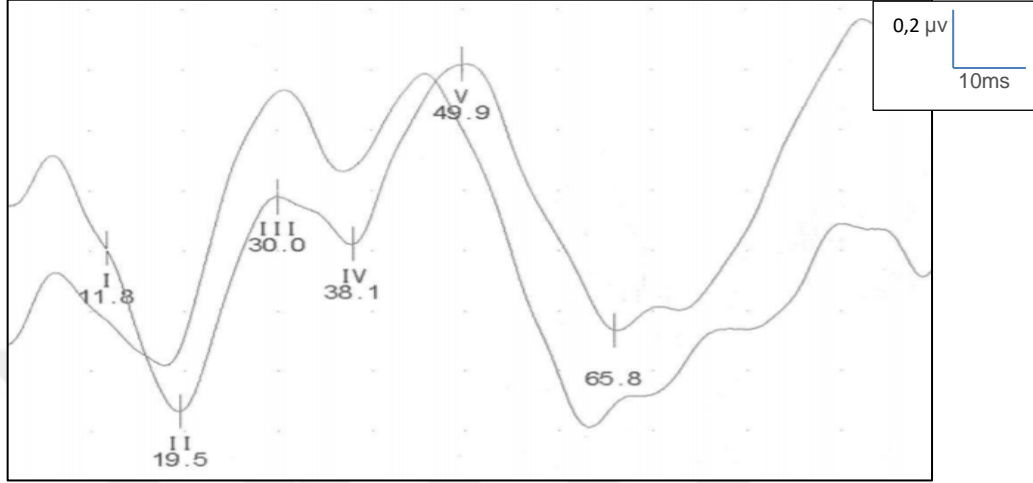
Şekil 4.20: NB grubu OLİUP örneği



Not: Her bir divizyon 0,2 mikrovolt ve 10 msn

I:No II:Po III:Na IV:Pa V:Nb VI:Pb

Şekil 4.21: BH grubu OLİUP örneği



Not: Her bir divizyon 0,2 mikrovolt ve 10 msn

I:No II:Po III:Na IV:Pa V:Nb VI:Pb

5 TARTIŞMA

BH birçok sistemi etkileyebilen otoenflamatuvar bir vaskülit olarak tanımlanmaktadır. MSS etkilenmesi hastalığın prognozunda önemli bir yere sahiptir. Özellikle nörolojik komplikasyonların gelişimi durumunda erken tedavi zorunluluğu hastalığın morbidite ve mortalitesinin MSS tutulumu ile birlikte artış göstermesinden kaynaklanmaktadır.

Bu çalışmada BH ve NB hastalarının kolay uygulanabilir, ucuz, invaziv olmayan ve yan etkisi bulunmayan kısa ve orta latanslı işitsel uyandırılmış potansiyellerin kullanılması suretiyle incelenerek nörolojik tutulum yönünden asemptomatik olan bireylerin erken dönemde saptayabilme ihtimali irdelenmiştir. Bu sayede erken dönemde saptanabilecek hastaların daha yakın takibi ya da erken dönemde agresif tedavi altına alınmasının önünü açabilecek öngörüler ileri sürmek amaçlanmıştır.

Literatürde ilk defa olarak Nakamura ve arkadaşları UP' i NB hastalarında irdelenmişlerdir. İnceledikleri 17 NB (13 tanesi beyinsapı tutulumlu 9 tanesi meningoensefalitik tutulumlu) vakasının %64.7'sinde BİUP ve/veya SUP anormalliği saptamışlardır. Bu çalışmada BİUP anormallikleri 11 hastada saptanmış ve temel anormallikler III ve V. Dalgalarındaki bozulmalar ve I-III IPL uzamasıdır(60). Aynı çalışmada SUP anormallikleri daha az oranda görülmüş olup bu durum lateral lemniskusun medial lemniskustan daha fazla etkilenmesiyle açıklanmıştır. Aynı zamanda Beyin Tomografisi (BT) incelemesi de yapılan bu hastalardan sadece bir tanesinde BT bulgusu olmasına rağmen UP'lerde anormallik saptanmadığı bildirilmiştir(60). Bizim çalışmamızda yer alan NB grubu hastalarının MR incelemelerinde 5 (%20) hastada beyin sapı tutulumu mevcuttu. Beyin sapı lokalizasyon ilişkili tutulumdaki görece düşük olan bu orana rağmen ortaya çıkan istatistiksel anlamlı farklılık BİUP incelemesinin görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan lezyonların değerlendirmesinde faydalı olabileceği sonucunu doğurmuştur.

Stigsby ve arkadaşlarınca yapılmış olan ve 5 tanesi spinal kord tutulumu, 7 tanesi dural sinüs trombozlu ve 25 tanesi beyin sapı ve/veya hemisferal tutulumu olan 37 NB hastasını içeren 54 hasta popülasyonlu çalışmada ise nörolojik tutulumu olan 31 ve olmayan 13 hastaya BİUP testi yapılmıştır. Nörolojik tutulumu olan 31 hastanın %52'sinde (16 hasta) olmayanlarınsa %31'inde (4 hasta) BİUP anormallikleri saptanmış ancak bu istatistiksel olarak anlamlılık oluşturmamıştır. Saptanmış olan

anormallikler V. Dalga ampiltüdünde düşme (%30), I-III veya III-V IPL uzaması (%37), III ve/veya V dalgaların belirsiz veya eksik olmasıdır (%33). Klinik ya da MR ile beyinsapı tutulumu saptanan 17 hastanın 8'inde BİUP anormal ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu çalışmada değerlendirilen hastaların büyük çoğunluğu klinik olarak aktif olmayan stabil hastalardır. Yazar UP anormalliklerindeki persistan kalma özelliğinin bu hastalarda bir kural olmadığını bildirmiştir. Hatta bu çalışmadaki 2 hasta ilk başta BİUP anormalliği göstermiş olsa da 4 ve 32 ay sonraki takipte görüldüklerinde BİUP anormalliklerinin ortadan kalktığını göstermişlerdir. Bununla birlikte bu çalışmada SUP ve GUP de değerlendirilmiş ve bütün UP ele alındığında nörolojik tutulumu olanların %81'inde olmayanların %38'inde UP anormalliği saptanmıştır. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışma sonucunda elde edilen veriler yorumlandığında yazar MS ile NB hastalığı açısından değerlendirmede UP anormalliğinin MS'da latans üzerinden NB'te ise amplitüd üzerinden olduğu hükmüne varmışlardır(4). Benzer şekilde aktif dönemde olmayan hastaların dahil edilmiş olduğu çalışmamızda da persistan kalmamış olan anormalliklerin saptanamamış olmasını öngörmek ihtimal dahilindedir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen NB grubunda BİUP ile değerlendirilen anatomik lokalizasyonda belirgin lezyonu olan hasta sayısı 5 olup NB grubunun % 25'ini (n=20) oluşturmaktadır.

20 NB ve 50 MS hastasının dahil edildiği Türker ve arkadaşlarının çalışmasında III ve IV dalgaların mutlak latanslarında uzama NB hasta grubunda saptanmıştır. Bununla birlikte IPL'lar arasında fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada MS grubunda BİUP bulgularında fark saptanamamıştır (1).

Yine Türker ve arkadaşlarınca yapılmış bir başka çalışmada 15 şizofreni ve 30 fibromiyalji hastasında OLIUP incelemesi değerlendirilmiş ve fibromiyalji hastalarında Na,Nb ve Pb dalga latansları istatistiksel anlamlı olarak kontrol grubundan daha uzun saptanmış ve aynı zamanda Na,Pa ve Nb latans uzamaları ile hastalık süre ve şiddeti arasında korelasyon saptandığı bildirilmiştir. Po, Pa ve Nb dalga amplitüdü de bu çalışmada kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Ancak hastalık süre şiddeti ile amplitüdüdeki düşüklük arasında istatistiksel anlamlı farklılık elde edilmemiştir. Şizofreni grubunda ise sağ No ve sol Pa dalga latansları haricindeki tüm latanslarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark oluşturan uzamalar saptanmış ve yine sağ Pb dalga amplitüdü haricindeki dalgaların amplitüdülerinde

istatistiksel anlamlı düşüklük saptanmıştır(92). Yine bir başka çalışmada diabetik santral nöropati araştırılması için OLİUP kullanılmış ve Na,Nb,Pb dalga latanslarında uzama bulunmuştur(93). Aynı çalışmada BİUP anormallikleri III dalga amplitüdünde kontrol grubuna göre düşüklük, III,V dalga latanslarında, tüm IPL'larda ve III-V TALF'nda hasta grubunda istatistiksel anlamlı farklılık oluşturan uzama şeklinde olmuştur. Çalışmamıza dahil edilen BH ve NB hasta gruplarında OLİUP amplitüd ve latans değerleri arasında hem gruplar arasında hem de kontrol grubu ile karşılaştırmada anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak şizofreni hastalarında elde edilmiş olan bulgular MSS lezyonları olmayan (MR normal) hastalık gruplarında dahi OLİUP incelemesinde anormallik saptanmış olması bu incelemenin MSS fonksiyonel yapısını değerlendirmede yeri olabileceğini göstermektedir.

Besana ve arkadaşları 8 NB ile yaptıkları bir vaka serisi bildiriminde 2 hastada IPL latans uzaması bildirmişlerdir(3). Diğer hastalarda nörolojik tutulum olmasına rağmen BİUP anormalliği rapor edilmemiştir(3).

Tunç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nörolojik belirti ve/veya bulguları olmayan 36 Behçet hastasının 24'ünde (%66.67) BAEP anormalliği bulunduğunu saptamışlardır (94). Bu iki çalışma ele alındığında BİUP anormalliklerinin saptanabilmesi BH ve NB hastalarında farklılıklar gösterebilmektedir. Bu farklılıklar hastaların aktif dönemde değerlendirilip değerlendirilmemiş olması ile ilişkilendirilebilir. Bizim çalışmamıza dahil olan hastaların hiçbiri aktif dönemde değerlendirmeye alınmamıştır. Bahsi geçen iki çalışmada ise değerlendirilen hastaların aktif dönemde olup olmadıklarıyla ilgili bilgi verilmemiştir.

BH ve NB hastalarının araştırıldığı bir SUP ve BİUP çalışmasında her iki hastalık grubunda NB lehine BİUP anormallik oranı daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel anlamlı farklılık elde edilememiştir. Bu çalışmada NB olarak değerlendirilen ancak MR bulgusu olmayan hastaların tamamında (n=4) SUP ya da BİUP anormalliği saptanmış olduğu bildirilmiştir(95).

Çeşitli etyolojileri içeren nörolojik hastalıklara sahip 20 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada OLİUP dalgaları hemen tüm hastalarda elde edilmiş ve sağlıklı grupla karşılaştırmalarda tüm dalgalarda latans uzaması ve Na-Pa intervalinde artma saptanmıştır(96). Bu çalışmada en belirgin bulgular ise Pa,Nb ve Pb dalgalarında olmuştur.

MS hastalarından oluşan 40 hastanın dahil edildiği bir çalışmada OLİUP anormallik oranı %42.5 olarak saptanmış, BİUP ve OLİUP birlikte çalışıldığında bu oranın %80'e yaklaştığı bildirilmiştir(97). MSS tutulum özellikleri itibari ile NB tutulumuna benzerlik gösteren MS hastalarında elde edilmiş olan bu bulgu OLİUP incelemesinin NB hastalarında da uygulanabilir bir yöntem olduğunun göstergesi olarak kabul edilebilir.

Çalışmamız Behçet ve NB hastalarının hem BİUP hem de OLİUP parametrelerin birlikte değerlendirmeye alınmasıyla daha önceden yapılmış olan çalışmalardan ayrılmaktadır. Özellikle OLİUP incelemesinin BH ve NB hastalarında değerlendirildiği daha önce yapılmış bir çalışma mevcut değildir. OLİUP değerlerinde patoloji oluşturabilecek lezyon lokalizasyona sahip hasta sayısı NB grubunda 10 (%50) hasta olarak saptandı. Bu hastaların 4 tanesinde hafif yaygın atrofi, 2 tanesinde talamik lezyon, 2 tanesinde hipokampal atrofi, 1 tanesinde temporal lop atrofisi, 1 tanesinde iki yanlı vaskülitik lezyonlar ve 2 tanesinde subkortikal lezyonlar vardı. Po ve Na dalgalarının talamusa lokalize edilebilmesine karşın diğer OLİUP dalgaları (Pa,Nb,Pb) için kesin orijin belirlenememiş olmakla birlikte talamokortikal alanlardan kaynaklandığı varsayılmaktadır(98). Hatta Pa ve /veya Pb dalgalarının Heschl girusundan kaynaklanıp kaynaklanmadığı dahi kesin değildir(96). Bir çalışmada magnetoensefalografi verilerinden elde edilen bulgular neticesinde ise Pa dalgasının Heschl girusunun medial kısmından, Nb dalgasının supratemporal ve Pb dalgasının ise supratemporal girus ve Heschl girusunun anterolateral parçasından kaynaklandığı bildirilmiştir. OLİUP incelemesinde istatistiksel anlamlı farklılık elde edilememiş olması sözü edilen lezyonlara bağlı ortaya çıkabilecek patolojilerin bu dalgaların orijin aldığı kortikal alanlar ya da ilgili yolaklarla anatomik yakınlığının olmaması ile açıklanabilir.

Ayrıca çalışmamızda düşük uyaran hızı (10/sn) kullanılmış olup daha önceki bazı çalışmalarda yüksek uyaran hızında nöronal yorulmanın tetiklenmesiyle santral etkilenmeyi gösterebilecek olan BİUP anormalliklerinin ortaya çıkabileceği bildirilmiştir(99). Hem BH hem de NB gruplarında ortaya çıkabilecek BİUP ve/veya OLİUP anormalliklerinin saptanması açısından bu kısıtlılık elde ettiğimiz sonuçları etkilemiş olabilir.

Baş ağrısı olan BH'nın değerlendirildiği bir çalışmada belirgin istatistiksel anlamlı farklılık sadece NB grubunda I-V IPL uzamasında elde edilmiştir(100).

Saf ses odyometrik incelemelerde sağlıklı bireyler ile BH arasında istatistiksel farklılık saptanmış olan bir başka çalışmada ise yine BİUP farklılığı saptanmamıştır(101).

Çalışmamızın ana kısıtlılığı olarak dahil edilen hasta grupların hastalığın aktif dönemlerinde olmaması nedeni ile elde edilen verilerin sadece persiste olan bulguları yansıtabileceğini vurgulamak gerekir. Bununla birlikte daha önce belirtildiği gibi yüksek frekans hızının kullanılmamış olması da nöronal yorulmayı tetikleyemediğinden daha net sonuçlar elde edilmesine engel teşkil edeceği düşünülebilir. Ancak özellikle yüksek frekans uyarımın uygulanabilirliği hasta konforu düşünüldüğünde makul gözükmemektedir.

Ayrıca biz çalışmamızda klik uyarıyı kullandık. Ancak literatürde chirp (cıvıltı sesi) uyarı ile klinik pratikte daha güvenilir verilerin elde edilebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur(102).

6 SONUÇLAR

1- Daha önceden BH ve NB hastalarını içeren bir OLİUP çalışması yoktur. Çalışmamız BİUP ve OLİUP uygulamaların BH'ında ön görülen ve erken dönemde nörolojik tutulumun saptanmasını sağlamada uygun olabileceğini araştırmış ve BİUP uygulamasının bu konuda daha önce de yapılmış olan çalışmalarla uyumlu olarak olumlu sonuçlanırken OLİUP uygulaması için aynı sonuç elde edilememiştir.

2- Kısıtlayıcı faktörler göz önünde bulundurulduğunda nöronal yorulmayı arttırıcı uyarım frekansı ile (10 pps yerine 50 pps) çalışmanın daha geniş bir grupta tekrarlanması ve BİUP/OLİUP anormalliği saptanmış olan nörolojik tutulumu olmayan hastaların klinik, görüntüleme ve elektrofizyolojik izleme alınması BH'ında nörolojik tutulumun erken dönemde saptanmasında faydalı olabilir.

3- Aktif hastalık döneminde BH'ında yapılacak bir çalışma ile daha geniş bir popülasyonda uygun uyarım şekli ve frekansı ile daha net verilerin elde edilebileceği çalışmalara ihtiyaç vardır.

4- Elektrofizyolojik olarak anormallik saptanan subklinik özellikteki BH için daha sık MR takibi önerilebilir. Ayrıca bu hastalarda tedavi yönetimi için anormallik saptanmayan hastalardan farklı bir yol çizilebilir.

7 KAYNAKÇA

1. Turker H, Terzi M, Bayrak O, Cengiz N, Onar M, Us O. Visual evoked potentials in differential diagnosis of multiple sclerosis and neurobehcet's disease. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2008;216(2):109-16.
2. Anlar O, Akdeniz N, Tombul T, Calka O, Bilgili SG. Visual evoked potential findings in Behcet's disease without neurological manifestations. *The International journal of neuroscience*. 2006;116(3):281-7.
3. Besana C, Comi G, Del Maschio A, Praderio L, Vergani A, Medaglini S, et al. Electrophysiological and MRI evaluation of neurological involvement in Behcet's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1989;52(6):749-54.
4. Stigsby B, Bohlega S, al-Kawi MZ, al-Dalaan A, el-Ramahi K. Evoked potential findings in Behcet's disease. Brain-stem auditory, visual, and somatosensory evoked potentials in 44 patients. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1994;92(4):273-81.
5. Behçet H. Über residivierende, aphtöse durch ein Virus verursachtes Geschwüre am Mund, am Auge und an der Genitalien. *Derm Wschr*. 1937;105:1152–57.
6. Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TW. Behcet's disease: a review. *Journal of dental research*. 2005;84(3):209-22.
7. Hatemi G, Merkel PA, Hamuryudan V, Boers M, Direskeneli H, Aydin SZ, et al. Outcome Measures Used in Clinical Trials for Behçet Syndrome: A Systematic Review. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(3):599-612.
8. Uğur Uygunoğlu sS, Aksel Siva. Nörobeçet Sendromu. Karabudak R, editor. Ankara: Ada Basım Yayın; 2013. 896 p.
9. Serdaroglu P, Yazici H, Ozdemir C, Yurdakul S, Bahar S, Aktin E. Neurologic involvement in Behcet's syndrome. A prospective study. *Archives of neurology*. 1989;46(3):265-9.
10. Akman-Demir G, Saip S, Siva A. Behcet's Disease. Current treatment options in neurology. 2011;13(3):290-310.
11. Yurdakul S TY, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. . Behçet sendromu. . Kotoğyan A AE, Baransü O., editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001.

12. Siva A, Altintas A, Saip S. Behcet's syndrome and the nervous system. *Current opinion in neurology*. 2004;17(3):347-57.
13. Yurdakul S, Yazici H. Behcet's syndrome. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2008;22(5):793-809.
14. Hatemi G, Yazici H. Behcet's syndrome and micro-organisms. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2011;25(3):389-406.
15. Saip S, Akman-Demir G, Siva A. Neuro-Behcet syndrome. *Handbook of clinical neurology*. 2014;121:1703-23.
16. Kaya TI. Genetics of Behcet's Disease. *Pathology research international*. 2012;2012:912589.
17. Gul A. Behcet's disease as an autoinflammatory disorder. *Current drug targets Inflammation and allergy*. 2005;4(1):81-3.
18. Tojo M, Zheng X, Yanagihori H, Oyama N, Takahashi K, Nakamura K, et al. Detection of herpes virus genomes in skin lesions from patients with Behcet's disease and other related inflammatory diseases. *Acta dermato-venereologica*. 2003;83(2):124-7.
19. Kurtuncu M, Tuzun E, Akman-Demir G. Behcet's Disease and Nervous System Involvement. *Current treatment options in neurology*. 2016;18(5):19.
20. Borhani Haghghi A, Ittehad H, Nikseresht AR, Rahmati J, Poorjahromi SG, Pourabbas B, et al. CSF levels of cytokines in neuro-Behcet's disease. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2009;111(6):507-10.
21. Wang CR, Chuang CY, Chen CY. Anticardiolipin antibodies and interleukin-6 in cerebrospinal fluid and blood of Chinese patients with neuro-Behcet's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*. 1992;10(6):599-602.
22. Hirohata S, Isshi K, Oguchi H, Ohse T, Haraoka H, Takeuchi A, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behcet's syndrome. *Clinical immunology and immunopathology*. 1997;82(1):12-7.
23. Akman-Demir G, Tuzun E, Icoz S, Yesilot N, Yentur SP, Kurtuncu M, et al. Interleukin-6 in neuro-Behcet's disease: association with disease subsets and long-term outcome. *Cytokine*. 2008;44(3):373-6.

24. Hamzaoui K, Ayed K, Hamza M, Hamzaoui A. VEGF and mRNA VEGF expression in CSF from Behcet's disease with neurological involvement. *Journal of neuroimmunology*. 2009;213(1-2):148-53.
25. Arai Y, Kohno S, Takahashi Y, Miyajima Y, Tsutusi Y. Autopsy case of neuro-Behcet's disease with multifocal neutrophilic perivascular inflammation. *Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology*. 2006;26(6):579-85.
26. Al-Fahad SA, Al-Araji AH. Neuro-Behcet's disease in Iraq: a study of 40 patients. *Journal of the neurological sciences*. 1999;170(2):105-11.
27. Yazici H, Chamberlain MA, Schreuder I, D'Amaro J, Muftuoglu M. HLA antigens in Behcet's disease: a reappraisal by a comparative study of Turkish and British patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 1980;39(4):344-8.
28. Emre Aytuğar FNP. Behçet Hastalığı. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2011;1(1):65-73.
29. Ohno S, Asanuma T, Sugiura S, Wakisaka A, Aizawa M, Itakura K. HLA-Bw51 and Behcet's disease. *Jama*. 1978;240(6):529.
30. Yazici H, Chamberlain MA, Schreuder GM, Bird-Stewart J, Denman M. HLA B5 and Behcet's disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 1983;42(5):602-3.
31. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei medical journal*. 1997;38(6):411-22.
32. Shivhare P, Gupta A, Yadav M, Konidena A, Shankarnarayan L. Evaluation of different diagnostic criteria of diseases manifesting the oral cavity - A review. Part-1. *Journal of oral biology and craniofacial research*. 2016;6(2):135-41.
33. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet (London, England)*. 1990;335(8697):1078-80.
34. The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2014;28(3):338-47.

35. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *International journal of dermatology*. 2003;42(5):346-51.
36. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *The New England journal of medicine*. 1999;341(17):1284-91.
37. Evreklioğlu C. İÖ. : Okular Behçet hastalığı. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:21-5.
38. Lee SK, Lee J. Behcet's disease--a rheumatologic perspective. *Yonsei medical journal*. 1997;38(6):395-400.
39. Yurdakul S, Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yalcin B, Altac M, et al. The arthritis of Behcet's disease: a prospective study. *Annals of the rheumatic diseases*. 1983;42(5):505-15.
40. Siva A, Saip S. The spectrum of nervous system involvement in Behcet's syndrome and its differential diagnosis. *Journal of neurology*. 2009;256(4):513-29.
41. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. *Brain : a journal of neurology*. 1999;122 (Pt 11):2171-82.
42. Borhani Haghighi A, Pourmand R, Nikseresht AR. Neuro-Behcet disease. A review. *The neurologist*. 2005;11(2):80-9.
43. Aykutlu E, Baykan B, Akman-Demir G, Topcular B, Ertas M. Headache in Behcet's disease. *Cephalgia : an international journal of headache*. 2006;26(2):180-6.
44. Lakhanpal S, Tani K, Lie JT, Katoh K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T. Pathologic features of Behcet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data. *Human pathology*. 1985;16(8):790-5.
45. Yesilot N, Bahar S, Yilmazer S, Mutlu M, Kurtuncu M, Tuncay R, et al. Cerebral venous thrombosis in Behcet's disease compared to those associated with other etiologies. *Journal of neurology*. 2009;256(7):1134-42.
46. Kocer N, Islak C, Siva A, Saip S, Akman C, Kantarci O, et al. CNS involvement in neuro-Behcet syndrome: an MR study. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1999;20(6):1015-24.

47. Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, et al. Behcet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *Journal of neurology*. 2001;248(2):95-103.
48. Oktem-Tanor O, Baykan-Kurt B, Gurvit IH, Akman-Demir G, Serdaroglu P. Neuropsychological follow-up of 12 patients with neuro-Behcet disease. *Journal of neurology*. 1999;246(2):113-9.
49. Atasoy HT, Tunc TO, Unal AE, Emre U, Koca R, Esturk E, et al. Peripheral nervous system involvement in patients with Behcet disease. *The neurologist*. 2007;13(4):225-30.
50. Sarui H, Maruyama T, Ito I, Yamakita N, Takeda N, Nose M, et al. Necrotising myositis in Behcet's disease: characteristic features on magnetic resonance imaging and a review of the literature. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(8):751-2.
51. Kececi H, Akyol M. P300 in Behcet's patients without neurological manifestations. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2001;28(1):66-9.
52. Akman-Demir G, Baykan-Kurt B, Serdaroglu P, Gurvit H, Yurdakul S, Yazici H, et al. Seven-year follow-up of neurologic involvement in Behcet syndrome. *Archives of neurology*. 1996;53(7):691-4.
53. Gardner RC, Schmahmann JD. Ataxia and cerebellar atrophy--a novel manifestation of neuro-Behcet disease? *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(2):307-8.
54. Yesilot N, Mutlu M, Gungor O, Baykal B, Serdaroglu P, Akman-Demir G. Clinical characteristics and course of spinal cord involvement in Behcet's disease. *European journal of neurology*. 2007;14(7):729-37.
55. Uluduz D, Kurtuncu M, Yapici Z, Seyahi E, Kasapcopur O, Ozdogan H, et al. Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behcet disease. *Neurology*. 2011;77(21):1900-5.
56. Coban O, Bahar S, Akman-Demir G, Tasci B, Yurdakul S, Yazici H, et al. Masked assessment of MRI findings: is it possible to differentiate neuro-Behcet's disease from other central nervous system diseases? [corrected]. *Neuroradiology*. 1999;41(4):255-60.

57. Ishida S, Shiima C, Edagawa G, Sakane S, Furukawa K. Serial MRI findings in a relapsing-remitting form of neuro-Behcet's disease: a case report. *Clinical imaging*. 2004;28(6):399-403.
58. Seema Kalra AS, Gulsen Akman-Demir, Saeed Bohlega, Afshin Borhani-Haghighi, Cris S. Constantinescu, Habib Houman, Alfred Mahr, Carlos Salvarani, Petros P. Sfikakis AS, Adnan Al-Araji. Diagnosis and management of Neuro-Behcet's disease: international consensus recommendations. *Journal of the neurological sciences*. 2014.
59. Nakamura Y, Takahashi M, Kitaguchi M, Imaoka H, Tarui S. Brainstem auditory and somatosensory evoked potentials in neuro-Behcet's syndrome. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1989 Jun;43(2):191-200.
60. Nakamura Y, Takahashi M, Kitaguchi M, Imaoka H, Tarui S. Brainstem auditory and somatosensory evoked potentials in neuro-Behcet's syndrome. *The Japanese journal of psychiatry and neurology*. 1989;43(2):191-200.
61. R. S. Evoked. potential primer: Visual, auditory and somatosensory evoked potentials in clinical diagnosis.: Butterworth Publishers 1988.
62. Guerreiro CA, Ehrenberg BL. Brainstem auditory evoked response: application in neurology. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 1982;40(1):21-8.
63. Greenberg RP, Ducker TB. Evoked potentials in the clinical neurosciences. *Journal of neurosurgery*. 1982;56(1):1-18.
64. KH C. Evoked potential in clinical medicine. 1 ed. Yiannikas KCaC, editor. New York: Raven press; 1983.
65. Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R. Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1974;36(2):179-90.
66. Chiappa KH, Choi SK, Young RR, Dorfman LJ. Brainstem auditory evoked responses in JNAD. *Annals of neurology*. 1978;4(6):585-6.

67. Rowe MJ, 3rd. Normal variability of the brain-stem auditory evoked response in young and old adult subjects. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1978;44(4):459-70.
68. Nuwer MR, Aminoff M, Goodin D, Matsuoka S, Manguiere F, Starr A, et al. IFCN recommended standards for brain-stem auditory evoked potentials. Report of an IFCN committee. *International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1994;91(1):12-7.
69. Rosenhall U, Bjorkman G, Pedersen K, Kall A. Brain-stem auditory evoked potentials in different age groups. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1985;62(6):426-30.
70. KH C. *Evoked potential in clinical medicine*. 1 ed. Con KCa, Yiannikas, editors: Raven press. New York 1983.
71. Oruç K. *Periferik Nöropatisi Olmayan Diyabetik Hastalarda Uyandırılmış Potansiyellerle Santral nöropati Varlığının Araştırılması*. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2006.
72. Tandon OP, Krishna SV. Brainstem auditory evoked potentials in children--a normative study. *Indian pediatrics*. 1990;27(7):737-40.
73. JW. HI. *Handbook of Auditory Evoked Responses*. Massachusetts.: Allyn and Bacon; 1992.
74. G. K. *Presbiakuzide orta latans işitsel uyarılmış potansiyeller*. İstanbul: M.Ü.; 2002.
75. Maurizi M, Ottaviani F, Paludetti G, Rosignoli M, Almadori G, Tassoni A. Middle-latency auditory components in response to clicks and low- and middle-frequency tone pips (0.5-1 kHz). *Audiology : official organ of the International Society of Audiology*. 1984;23(6):569-80.
76. Picton T. *Human Auditory Evoked Potentials*. San Diego, CA.: Plural Publishing; 2010.
77. Woods DL, Alain C, Covarrubias D, Zaidel O. Frequency-related differences in the speed of human auditory processing. *Hearing research*. 1993;66(1):46-52.
78. Ozdamar O, Kraus N. Auditory middle-latency responses in humans. *Audiology : official organ of the International Society of Audiology*. 1983;22(1):34-49.

79. Picton TW, Champagne SC, Kellett AJ. Human auditory evoked potentials recorded using maximum length sequences. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1992;84(1):90-100.
80. Claude Alain ARA SRA. Disorders of Peripheral and Central Auditory Processing *Handbook of Clinical Neurophysiology*: Elsevier B.V.; 2013.
81. Vaney N, Anjana Y, Khaliq F. No auditory conduction abnormality in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Functional neurology*. 2011;26(3):159-63.
82. Binnie C CR, Manguier F, Osselatin J, et al. EMG, Nerve conduction and evoked potentials. *Clinical Neurophysiology*. 2004(1):422-9.
83. Woods DL, Clayworth CC. Age-related changes in human middle latency auditory evoked potentials. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1986;65(4):297-303.
84. Alain C, McDonald KL. Age-related differences in neuromagnetic brain activity underlying concurrent sound perception. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2007;27(6):1308-14.
85. Yesilot N, Shehu M, Oktem-Tanor O, Serdaroglu P, Akman-Demir G. Silent neurological involvement in Behcet's disease. *Clinical and experimental rheumatology*. 2006;24(5 Suppl 42):S65-70.
86. Riera-Mestre A, Martinez-Yelamos S, Martinez-Yelamos A, Vidaller A, Pujol R. [Neuro-Behcet and neurotoxicity due to cyclosporine]. *Revista clinica espanola*. 2008;208(4):205-6; author reply 6.
87. Belzunegui J, Lopez L, Paniagua I, Intxausti JJ, Maiz O. Efficacy of infliximab and adalimumab in the treatment of a patient with severe neuro-Behcet's disease. *Clinical and experimental rheumatology*. 2008;26(4 Suppl 50):S133-4.
88. Kanemaru H, Makino T, Jinnin M, Yonemitsu A, Makino K, Ihn H. Case of neuro-Behcet's disease successfully maintained a remission using infliximab for 2 years. *The Journal of dermatology*. 2013;40(8):632-4.
89. Di Filippo M, Di Gregorio M, Nannini C, Gaetani L, Gallina C, Floridi P, et al. Infliximab monotherapy for neuro-Behcet's disease: a case report. *Journal of the neurological sciences*. 2014;347(1-2):389-90.

90. Kuroda R, Suzuki J, Muramatsu M, Tasaki A, Yano M, Imai N, et al. Efficacy of infliximab in neuro-Behcet's disease presenting with isolated longitudinally extensive transverse myelitis. *Journal of neurology*. 2013;260(12):3167-70.
91. Alty JE, Monaghan TM, Bamford JM. A patient with neuro-Behcet's disease is successfully treated with etanercept: further evidence for the value of TNFalpha blockade. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2007;109(3):279-81.
92. Hande Turker ABaHAS. Middle and Long Latency Auditory Evoked Potentials and Their Usage in Fibromyalgia and Schizophrenia. In: Schwartz MM, editor. *EMG Methods for Evaluating Muscle and Nerve Function*2012.
93. Oruç K. Periferik Nöropatisi Olmayan Diyabetik Hastalarda Uyandırılmış Potansiyellerle Santral nöropatini Araştırılması [Uzmanlık Tezi]. Samsun: Ondokuz mayıs Üniversitesi; 2006.
94. Tunc T, Ortapamuk H, Naldoken S, Ergun U, Ciliz D, Atasoy HT, et al. Subclinical neurological involvement in Behcet's disease. *Neurology India*. 2006;54(4):408-11.
95. GÜLEÇ TÇ. Behçet ve nörobeçet Hastalarında Somatosensöriyel ve Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri [Uzmanlık Tezi]. Van: Yüzüncüyıl Üniversitesi; 2008.
96. Pialarissi PR, Almeida FS, Camanducaia LC, Jorge JJ, Jr. Middle-latency auditory responses in neurological diseases. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2007;73(4):540-8.
97. Japaridze G, Shakarishvili R, Kevanishvili Z. Auditory brainstem, middle-latency, and slow cortical responses in multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*. 2002;106(1):47-53.
98. Nina Kraus TN. Auditory Evoked Potentials. Auditory event related potentials to words implications for audiologists2016. p. 214-9.
99. Yüksel H. Behçet Hastalığında İşitsel, vestibüler ve BİUP Sonuçlarının değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]. Antalya: Akdeniz Üniversitesi; 1995.
100. Yıldırım A. Behçet Hastalarında Nörolojik Tutulumun Klinik ve Elektrofizyolojik Parametreler ile Değerlendirilmesi [Tıpta Uzmanlık Tezi]. KAYSERİ T.C. Erciyes Üniversitesi; 2008.

101. Sonbay ND, Saka C, Tatlican S, Vuralkan E, Aygener N, Eren C, et al. Audiological evaluation in patients with Behcet's disease. *The Journal of laryngology and otology*. 2014;128(8):694-7.

102. Junius D, Riedel H, Kollmeier B. The influence of externalization and spatial cues on the generation of auditory brainstem responses and middle latency responses. *Hearing research*. 2007;225(1-2):91-104.

