

**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**BEHÇET VE NÖRO-BEHÇET HASTALARINDA
SOMATOSENSORİYEL VE BEYİN SAPI İŞİTSEL UYARILMIŞ
POTANSİYELLERİ**

**Dr. Tezay ÇAKIN GÜLEÇ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Temel TOMBUL**

VAN-2008

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında Nöro-Behçetli hastaların yanında nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastalarında da anormal mediyen duyuşal uyarılmış potansiyelleri ile beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyellerinin varlığı araştırılmış ve bunların henüz bulgu vermemiş, subklinik Nöro-Behçet vakalarının tespitinde birer belirteç olarak kullanılabilecekleri varsayımının test edilmesi amaçlanmıştır.

Büyük bir özveri ile tez danışmanlığını yapan Sayın Hocam Doç. Dr. Temel TOMBUL'a,

Hastaların uyarılmış potansiyel kayıtlarının alınmasında yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen başta Sayın Hocam Yrd. Doç. Refah SAYIN ve tüm elektromiyografi laboratuvarı çalışanlarına,

İstatistiksel testlerin yürütülmesinde yardımcı olan Sayın Murat BOYSAN'a,

Hastaların nöroloji polikliniğine yönlendirilmesinde rolü olan dermatoloji ile fizik tedavi ve rehabilitasyon anabilim dalı öğretim üyeleri ve araştırma görevlilerine,

Bana ihtiyaç duyduğum her konuda destek olan eşim Uzm. Dr. Mustafa GÜLEÇ'e teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	4
4.1. Tarihçe.....	4
4.2. Epidemiyoloji.....	4
4.3. Etiyoloji.....	5
4.3.1. Genetik Faktörler.....	5
4.3.2. Enfeksiyöz Faktörler.....	6
4.3.3. İmmünolojik Faktörler.....	8
4.4. Klinik Bulgular.....	11
4.4.1. Deri ve Mukoza Tutulumu.....	11
4.4.1.1. Oral Ülserler.....	11
4.4.1.2. Genital Ülserler.....	11
4.4.1.3. Eritema Nodosum.....	12
4.4.1.4. Papülopüstüler Lezyonlar.....	12
4.4.1.5. Diğer Deri Bulguları.....	13
4.4.2. Göz Tutulumu.....	13
4.4.2.1. Ön Segment Tutulumu.....	14
4.4.2.2. Arka Segment Tutulumu.....	14
4.4.2.3. Göz Komplikasyonları.....	15
4.4.3. Eklem Tutulumu.....	16
4.4.4. Mide-Barsak Tutulumu.....	16
4.4.5. Kalp-Damar Tutulumu.....	16
4.4.6. Akciğer Tutulumu.....	17
4.4.7. Böbrek Tutulumu.....	17
4.4.8. Sinir Sistemi Tutulumu.....	17
4.4.8.1. Behçet Hastalığının Yapısal Olmayan Baş Ağrısı.....	21

4.4.8.2. Parankimal Tutulum.....	22
4.4.8.3. Parankim Dışı Tutulum (en sık serebral venöz sinüs trombozu).....	25
4.4.8.4. Nöro-psiko-Behçet Sendromu.....	27
4.4.8.5. Subklinik Nöro-Behçet.....	27
4.4.8.6. Periferik Sinir Sistemi Tutulumu.....	29
4.4.8.7. Nöro-Behçet Tanısında Kullanılan Yardımcı Yöntemler...	30
4.4.8.7.1. Nöro-görüntüleme.....	30
4.4.8.7.1.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	30
4.4.8.7.1.2. Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi.....	32
4.4.8.7.2. Beyin Omurilik Sıvısı.....	33
4.4.8.7.3. Uyarılmış Potansiyeller.....	33
4.4.8.7.3.1. Görsel Uyarılmış Potansiyel.....	33
4.4.8.7.3.2. Duyusal Uyarılmış Potansiyeller.....	34
4.4.8.7.3.3. Beyinsapı İşitsel Uyarılmış Potansiyel.....	38
4.4.8.8. Ayırıcı Tanı.....	41
4.4.8.9. Prognoz.....	44
4.4.8.10. Tedavi.....	45
4.4.8.10.1. Parankimal Tutulum Tedavisi.....	45
4.4.8.10.1.1. Akut Dönem Tedavisi.....	45
4.4.8.10.1.2. Uzun Dönem Tedavisi.....	45
4.4.8.10.2. Parankim Dışı Tutulum (serebral venöz sinüs trombozu) Tedavisi.....	46
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
5.1. Gereç.....	48
5.1.1. Katılımcılar.....	48
5.2. Yöntem.....	49
5.2.1. İstatistiksel Analizler.....	50
6. BULGULAR.....	51

7. TARTIŞMA.....	71
8. SONUÇ.....	79
9. KAYNAKLAR.....	81
10. ÖZGEÇMİŞ.....	100

KISALTMALAR

BAEP: Beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyel.

BH: Behçet hastalığı.

BOS: Beyin omurilik sıvısı.

BT: Bilgisayarlı tomografi.

DTR: Derin tendon refleksi.

EDSS: Genişletilmiş özürölük durumu ölçeği.

EMG: Elektromiyografi.

GBS: Guillain-Barré sendromu.

HLA: İnsan lökosit antijeni.

HSV-1: Herpes simpleks virüs tip 1.

IFN- γ : İnterferon- γ .

IL: İnterlökin.

IŞP: Isı şok proteinleri.

İNO: İnternükleer oftalmopleji.

LD: Linkage disequilibrium.

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.

MS: Multipl skleroz.

MSS: Merkezi sinir sistemi.

NB: Nöro-Behçet.

NPBS: Nöro-psiko-Behçet sendromu.

ON: Optik nörit.

PNL: Polimorfonükleer.

PNP'ler: Polinöropatiler.

RAS: Rekürren aftöz stomatit.

SEP: Duyusal uyarılmış potansiyel.

SLE: Sistemik lupus eritematozus.

SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi.

SPM: Servikal spondilotik miyelopati.

SVST: Serebral venöz sinüs trombozu.

T-bet: Th1'e özgün T-box transkripsiyon faktörü.

TÇS: Torasik çıkış sendromu.

Th1: T yardımcı hücresi tip 1.

TMS: Transkraniyal manyetik stimölasyon.

TNF: Tümör nekroz edici faktör.

UP: Uyarılmış potansiyel.

VEP: Görsel uyarılmış potansiyel.

1. ÖZET

Behçet hastalığı (BH) deri ve mukoza bulgularının yanı sıra göz, eklemler, damarlar ve nadiren de sinir sistemini tutabilen kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Nöro-Behçet (NB) terimi nörolojik etkilenmenin de olduğu BH için kullanılır. Bu çalışmada NB'li hastaların yanında nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastalarında da anormal uyarılmış potansiyellerin (UP'lerin) varlığı araştırılmış ve bunların henüz klinik bulgu vermemiş, subklinik NB vakalarının tespitinde birer belirteç olarak kullanılabilecekleri varsayımının sınanması hedeflenmiştir.

Çalışmada Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvurmuş, 50 Behçet ve 12 NB hastası incelenmiştir. Katılımcıların, merkezi sinir sisteminin (MSS) elektrofizyolojik değerlendirilmesinde kullanılan iki taraflı mediyen duyuşal uyarılmış potansiyel (SEP) ve beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyel (BAEP) kayıtları alınmıştır.

NB grubunda yaş ve hastalık süresi BH grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. SEP, BH grubunda %46, NB grubunda ise %63.64 oranında anormal bulunurken BAEP için bu oranlar BH grubunda %24, NB grubunda ise %45.45 olmuştur. SEP ile BAEP anormalliğinin ortaya çıkma oranları ile dalga latans ve amplitüd parametrelerinin ortalamaları NB grubunda BH grubundan göreceli olarak yüksek olmakla birlikte, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Bu çalışmada saptanan UP anormallikleri, NB olgularının çoğunda bulunmakla birlikte nörolojik tutulum olmayan bazı BH vakalarında dahi subklinik MSS etkilenmesinin bulunabileceğine işaret etmektedir. UP tetkikleri klinik olarak farkına varılamayacak kadar küçük veya MSS'nin klinik olarak sessiz alanlarına yerleşmiş lezyonları saptamadaki etkinliklerini ortaya koyabilir. Çalışmamızın sonucu olarak, UP anormallikleri saptananlar subklinik nörolojik tutulumlu Behçet vakaları olarak kabul edilebilirler ve bu olgular MSS tutulum belirtileri açısından bilgilendirilerek daha yakından izlenmelidirler.

2. SUMMARY

Behçet's disease (BD) is a chronic systemic inflammatory disorder characterized mainly by mucocutaneous lesions, ocular, articular and vascular as well as further organ involvements. The term of neuro-Behçet (NB) is used for BD with the neurological involvement (NI). In this study, the existence of the abnormal evoked potentials (EPs) was investigated in BD or NB patients and aimed to test the hypothesis that these EPs can be used as a marker in determining the subclinical NB cases.

Bilateral median somatosensory and brainstem auditory EP (SEP, BAEP), which are used to evaluate the central nervous system (CNS) electrophysiologically, recordings of the participants (50 BD, 12 NB) were made in the Yuzuncu Yil University.

Age and illness duration were found significantly higher in group NB. The abnormality frequencies for BAEP were 24%, 45.45% in BD and NB groups respectively while SEP abnormalities were found in 46% of Behçet's and 63.64% of neuro-Behçet's patients. Although the abnormality frequencies for EPs, mean values of latency and amplitude were relatively higher in NB group, no statistically significant difference was found.

EP abnormalities which were established in this study indicate that subclinical affection of the CNS can occur even in some BD cases without NI. EPs are effective in determining the lesions small enough to escape clinical recognition or situated in clinically silent areas of the CNS. In conclusion, Behçet's patients with abnormal EPs can be accepted as patients with subclinical NI and these cases must be informed about symptoms of CNS affection and monitored closely.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

BH etiyojisi bilinmeyen oral ve genital aftlar, artrit, deri lezyonları, göz lezyonları ve merkezi sinir sistemi başta olmak üzere tüm sistemleri tutan bir multisistem hastalığıdır. BH'de nörolojik tutulum ilk kez 1941 yılında tanımlanmış (1), nöropatolojik tutulum bulguları ise 1944'te yayınlanmıştır (2). NB terimi ise ilk defa Cavara ve D'Ermo tarafından 1950'li yıllarda kullanılmıştır (3). NB, BH tanısı alan hastaların yaklaşık %5'inde görülür (4, 5).

NB'de klinik tutulum özelliklerini 2 ana grupta incelemek mümkündür. MSS'nin parankimal tutulumu özellikle beyinsapı, bazal gangliyonlar, diensefalik yapılar ve internal kapsülü etkileyerek piramidal veya motor bulgular, bilişsel değişiklikler, ataksi ve sfinkter kusurlarına neden olur. Parankim dışı tutulum ise majör damarların etkilenmesine bağlı olarak nörolojik bulguların ortaya çıkmasıdır. Bu grupta en sık serebral venöz sinüslerin tıkanması görülür ve klasik kafa içi basınç artışı sendromu ile sonuçlanır. Çok daha seyrek olarak da serebral arterlerin tıkanmasına bağlı inme benzeri tablolar görülebilir.

BH ve NB'de MSS'nin tutulumunu göstermeye yönelik elektrofizyolojik ve radyolojik çalışmalar sınırlı sayıdadır. Sinir sisteminde birçok subklinik işlev bozukluğunu göstermede görsel uyarılmış potansiyel (VEP), SEP, BAEP gibi UP'ler oldukça önemli bir yere sahiptir.

Çalışmamızda, NB'li hastaların MSS'de değişik düzeylerdeki işlevsel tutulumların yol açabileceği beyinsapı işitsel ve somatosensoriyel ileti bozukluklarının varlığını ve özelliklerini ortaya çıkarmayı amaçladık. Bunun yanı sıra nörolojik bulguları olmayan Behçet hastalarında da anormal UP'lerin varlığını araştırıp bunların henüz bulgu vermemiş, subklinik NB vakalarının tespitinde birer belirteç olarak kullanılabilecekleri varsayımını test etmeyi planladık. Ancak BH'de göz tutulumuna sık rastlanması nedeniyle MSS etkilenimi olmadığı halde VEP bozukluğu ortaya çıkabileceğinden ve literatürde konuyla ilgili eski çalışmalar da mevcut olduğundan VEP tetkiki çalışmamıza dâhil edilmemiştir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tarihçe

BH dünyada bir Türk hekiminin ismiyle bilinmesi ve ülkemizde çok sık görülmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Prof. Dr. Hulusi Behçet 3, 7 ve 21 yıl boyunca izlediği 3 hastanın oral ve genital bölgelerinde tekrarlayan aftöz ülserler ve gözlerinde de çeşitli bulgular olduğunu gözlemleyerek tüm bunların yeni bir hastalığın bulguları olabileceğini düşünmüş ve Dermatologische Wochenschrift isimli dergide yayınlanan makalesinde, ağızda ve genital bölgede tekrarlayan aftlar, hipopiyonlu iridosiklit ile karakterize olan bu hastalığı ilk kez 1937 yılında tanımlamıştır (6). Behçet 1938 yılında aynı dergide daha detaylı bir makale yayınlamıştır.

Başlangıçta dermatologlar bu bulguların başka hastalıklara bağlı olduğunu düşünmüşler ve yeni bir hastalıkla karşı karşıya olduklarına inanmamışlardır. Ancak zamanla bu kanı değişmiş ve 1947 yılında Cenevre’de düzenlenen Uluslararası Dermatoloji Kongresi’nde Zürih Tıp Fakültesi’nden Prof. Mischner’in önerisiyle hastalığa BH anlamına gelen “Morbus Behçet” ismi verilmiştir.

4.2. Epidemiyoloji

Dünyada en sık ülkemizde görülen BH ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar az sayıdadır. Demirhindi ve ark (7) İstanbul çevresinde yürüttükleri çalışmalarında, BH prevalansını 10,000’de 8 olarak tespit etmişlerdir. Buna karşın Yurdakul ve ark (8) BH prevalansını Ordu çevresinde yaşayan erişkin toplumda 10,000’de 37 olarak bildirmişlerdir. Bu sıklık farkı bölgesel ve etnik farklılıklara bağlanmıştır. Prevalans İran’da 10,000’de 1.67, Irak’ta 1.7, Suudi Arabistan’da 2, Çin’de 1.4 ve Japonya’da da 2.2 olarak bildirilmiştir (9, 10). Diğer endemik bölgelerle kıyaslandığında en yüksek prevalans oranına ülkemiz sahiptir.

Hastalığın başlangıç yaşı ile ilgili çalışmalar ortalama 28 yaş civarındaki genç erişkinlerde görüldüğünü göstermektedir. Ülkemizdeki ortalama başlangıç yaşı 23.3 iken Almanya’da 26, Japonya’da ise 35.7 olarak bildirilmiştir (11). BH’nin Van ve çevresindeki profilini inceleyen Çalka ve ark (12) ise ortalama başlangıç yaşını 26.7 olarak bulmuşlardır.

Kadın erkek dağılımı ile ilgili veriler değişkendir. Öyle ki Akdeniz ülkelerinde hastalığın erkeklerde daha sık olduğu bildirilmekle birlikte, kadın/erkek oranı aynı olan bildirilere de rastlanmaktadır. Yöremizde yapılmış yukarıda sözü edilen çalışmada kadın/erkek oranı 1.4 olarak saptanmıştır (12).

4.3. Etiyoloji

Hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Günümüzde en çok üzerinde durulan hipotez hastalığın viral, bakteriyel vb. gibi çevresel bir antijenle ve/veya ısı şok proteinleri gibi otoantijenlerle tetiklenen ve genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkan düzensiz bir immün yanıt olduğudur (13, 14).

4.3.1. Genetik Faktörler

BH’de genetik faktörlerin önemli bir rolü olduğunu işaret eden çok sayıda çalışma vardır. BH ile insan lökosit antijeninin B51 haplotipi (HLA-B51) arasındaki ilişki ilk defa 1982 yılında Ohno ve ark tarafından tanımlanmıştır (15). O yıldan bu yana değişik etnik kökenli insanlarda yapılan çalışmalarla bu güçlü ilişki kanıtlanmıştır (16). HLA-B51’in hastalığın daha şiddetli klinik formları ve göz tutulumu ile sık birliktelik gösterdiği de bildirilmiştir. HLA-B51 geninin önemi bilinmekle beraber Behçet hastalarının yalnızca yaklaşık %60’ında saptanabilmektedir (17). Yine toplumlar arasında HLA-B51 sıklığı da değişkenlikler göstermektedir. HLA-B51 Türk ve Japon Behçet hastalarında sıklıkla görülürken İngiliz hastalarda bu oran düşmektedir. Gül ve ark da HLA-B bölgesi ile BH arasındaki bağıntıyı göstermişler, ancak bu bölgenin hastalığa olan genetik yatkınlıktaki rolünün %12-19 civarında olduğunu hesaplamışlardır (17).

Bu veriler ışığında HLA-B51'in etiopatogenezden sorumlu tek gen olmadığı ve henüz tam olarak tanımlanamamış gen veya genlerle (özellikle HLA sınıf I bölgesiyle) dengesiz bağlantı (linkage disequilibrium, LD) gösterdiği öngörülebilir. Antalya Yöresi'nde yapılan bir çalışmada HLA-B51 sıklığı %70 olarak saptanmış ve HLA haplotiplerinden B51-DR5 ile A1-B51 arasında pozitif bir LD olduğu belirlenmiştir (18).

Son yıllarda BH için çok sayıda gen polimorfizmi de değerlendirilmiştir. Bu genler içerisinde HLA B51'e yakın komşuluk gösterenlerden özellikle tümör nekroz edici faktör (TNF) geni ile ilgili polimorfizmler üzerinde daha yoğun olarak çalışılmış, anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır. Ahmad ve ark (19) İngiliz toplumunda yaptıkları çalışmalarında TNF- α -1031T/C polimorfizminin, HLA-B51'den bağımsız olarak hastalıkla ilişkili olduğu göstermişlerdir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da TNF- α -1031T/C polimorfizminin HLA B51'den bağımsız bir risk faktörü olabileceği ve fonksiyonel bir görev üstlenerek hastalığın patogenezinde rol alabileceği bulunmuştur (20).

İnterlökin (IL) gibi yangıda rol alan moleküllerin yapısında bulunan ve bu moleküllerin işlevini etkileyen farklılıkların (mutasyonlar, polimorfizmler) yangısal süreçte katkıda bulundukları ve BH'ye yakınlıkla ilişkili oldukları yönünde birçok kanıt vardır. Yapılan çalışmalarda özellikle IL-1 α ve β , IL-8, IL-12 gibi birçok sitokin geni ve immün yanıtta önemli rolleri olan CTLA-4, VEGF, ICAM-1, eNOS gen polimorfizmleri ile BH arasında ilişki kuran sonuçlar bildirilmiştir (21-28).

4.3.2. Enfeksiyöz Faktörler

BH gelişiminde enfeksiyöz bir ajanın rol oynayabileceğine ilk dikkat çeken araştırmacılar birisi yine Prof. Dr. Hulusi Behçet olmuştur (6). Herpes virüslerden herpes simpleks virüs tip 1, 2 ve 6 suçlanmıştır. Özellikle herpes simpleks virüs tip 1 (HSV-1) ile BH arasındaki olası bir ilişki çoğu çalışmanın konusu olmuştur. HSV-1 DNA ile mononükleer hücrelerde yer alan tamamlayıcı RNA arasındaki hibridizasyon kontrol grubuna göre hastalarda daha yüksek oranda saptanmıştır (29).

Sonuçlar Behçet hastalarının mononükleer hücrelerinde HSV-1 genomunun en azından bir kısmının varlığını göstermektedir. Yine hastaların serumunda HSV-1 antijeni içeren immün kompleksler bulunmuştur (30). Behçet hastalarının oral ülserlerinden alınan biyopsilerde virüse özgü DNA saptanmamış ancak tükürükte, genital ve intestinal ülserlerden alınan örneklerde HSV-1 DNA gösterilmiştir (31, 32).

Çeşitli streptokok suşları da enfeksiyöz etiolojide son yıllarda giderek artan bir önem kazanmıştır. Streptokok suşlarından *S. sanguis*, *S. pyogenes*, *S. faecalis* ve *S. salivarius* ile BH arasında ilişki kurulmuştur. Behçet hastalarında streptokok antijenleri ile yapılan hipersensitivite testlerinde hastalığın bazı klinik görünümünün ortaya çıkması bu konudaki en güçlü kanıtlardan olmuştur (33). Ayrıca *S. sanguis* ve *S. pyogenes*'e karşı gelişmiş antikorlar Behçet hastalarının serumlarında kontrol grubuna göre belirgin derecede daha sık bulunmuştur (34).

BH'de gözlenen mukozal lezyonların HSV-1 ve/veya Streptokok suşları gibi enfeksiyöz ajanlar tarafından doğrudan ortaya çıkarıldığı düşünülebilirse de, bu yaklaşım çok sayıda organı etkileyen vaskülitik lezyonların nasıl ortaya çıktığını tam olarak açıklayamamaktan uzaktır. Bugün için vaskülitin doğrudan enfeksiyöz ajandan kaynaklanmadığına ancak bunlara bağlı olarak genetik yatkınlığı olan bireylerde gelişen immün düzensizliklerin hastalığın gelişiminde rol oynadığına inanılmaktadır. Etiolojide söz konusu edilen mikroorganizmalara ait yapısal moleküllere karşı gelişen immün yanıtın çapraz reaksiyon ile BH lezyonlarına neden olduğu düşünülmektedir. Oral mukoza homojenatlarına karşı T hücrelerinin proliferatif, sitotoksik ve antikor yanıtları, BH'de otoimmüitenin rolüne işaret etmektedir. Son yıllardaki çok sayıda çalışma bu mikroorganizmalardaki ısı şok proteinlerine (İŞP) karşı gelişen antikorların Behçet hastalarında çapraz otoimmün reaksiyona yol açtığına işaret etmektedir. Bu şekilde bir çapraz reaksiyonu açıklayabilecek şekilde homoloji gösteren yapılar olarak mikrobiyal 65-kilodalton (kD) İŞP ve insan 60-kD İŞP saptanmıştır (35).

Behçet hastalarının diş etleri ve aftöz ülserlerindeki mikrobiyal yük ve bununla ilişkili mikrobiyal IŞP'ne karşı oluşan immün yanıtın endojen IŞP ile çapraz reaksiyona girerek otoreaktif T hücre klonları oluşturduğu ve buna bağlı olarak da BH'deki immünopatolojik değişikliklerin görüldüğü düşünülmektedir. Sıklıkla BH'nin tekrarlayıcı mukozal ülserlerle başlayıp zaman içinde diğer klinik belirtilerin ortaya çıkması da bu görüşü desteklemektedir. IŞP'nin BH patogenezinde rol aldığını gösteren birçok kanıt söz konusudur.

BH etiyolojisinde suçlanan dört streptokok suşunda da 65-kD'lik IŞP bulunduğu saptanmıştır (34). Behçet hastalarının serumlarında bu IŞP'ye karşı IgA ve IgG alt tiplerinde antikorlar bulunduğu immunoblotting ve radioassay yöntemleriyle gösterilmiştir. Ayrıca ELİSA yöntemiyle hasta serumlarında, hem mikrobiyal hem de insan IŞP sekanslarına karşılık gelen dört B hücre epitopu belirlenebilmiştir (36). Ek olarak IŞP ile fetal oral mukoza ve insan mitokondriyal P1 antijeni arasında çapraz reaktivite *in vitro* çalışmalarda kanıtlanmıştır. Yine mikrobiyal IŞP üzerinde T hücrelere bağlanarak onları uyaran kısmın, bu uyarıyı tekrarlayan oral ülserli, juvenil romatoid artritli hastalarda veya sağlıklı kontrol grubunda değil, sadece Behçet hastalarında ortaya çıkardığı da gösterilmiştir (30).

4.3.3. İmmünolojik Faktörler

BH'nin deri ve mukoza belirtileri başta olmak üzere tüm lezyonlarında erken dönemde artmış bir nötrofil infiltrasyonu saptanır. Lökositlerde adezyon molekülleri olan L-Selectin, MAC-1 ve CD44'ün gösterimi artar ve bu hücrelerin kemotaksis ve adezyonunda rol oynar. Yine nötrofillerin yüzeylerinde endotel hücrelerine adezyonda rol oynayan CD11a/CD18, endotel hücre yüzeyinde ise ICAM-1 artmış oranda ifade edilmektedir. Behçet hastalarının serumlarında myeloperoksidaz ve süperoksit gibi aktive nötrofillerden salınan faktörler ve TNF- α , IL-1 β ve IL-8 gibi nötrofilleri uyaran çeşitli sitokinlerin arttığı saptanmıştır. Bulgular, nötrofillerde artmış süperoksit üretiminin HLA-B51 varlığında ortaya çıktığına işaret etmektedir (37). Kontrollü bir çalışmada, Behçet hastalarında aktif lenfositlerin, nötrofilleri daha güçlü bir şekilde uyardığı, nötrofil kemotaksisinin daha yoğun olduğu bulunmuştur (38).

Sonuç olarak, tüm bu bulgular BH’de nötrofillerin aktif olduğu ve doku hasarına yol açtığı/katkıda bulunduğuna işaret etmektedir (39, 40). Hastalıktaki nötrofil aktivitesinin genetik etkilerden mi yoksa enfeksiyöz ajanlarla sürekli aktivasyondan mı kaynaklandığı ise açık değildir. Bu iki durumun bir arada bulunması da mümkündür.

T lenfositlerince salgılanan sitokinlerin BH’nin gelişiminde ve hastalığın aktivasyonunda önemli olduğuna inanılır. Çoğunlukla T yardımcı hücresi tip 1 (Th1) tipindeki inflamasyona yol açan sitokinlerin aşırı ifadesinin genetik yatkınlıkla birlikte, artmış inflamatif reaksiyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Streptokokkal antijenler ve lipopolisakkaritle uyarılma sonucunda IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, interferon- γ (IFN- γ) ve TNF- α başta olmak üzere özellikle inflamasyonun gelişiminde önemli olan sitokinler artmaktadır. Behçet hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinde yakın zamanda saptanmış olan artmış T-bet (Th1’e özgün T-box transkripsiyon faktörü) gösterimi, BH’de Th1 hücrelerinin rolünü desteklemektedir (41). Son yıllarda, Ben Ahmed ve ark (42) deri ve mukoza lezyonlarında çeşitli kemokinlerle birlikte Th1 ve 2 sitokinlerini araştırmışlar, Th1 sitokinlerinde mRNA düzeyinde belirgin bir artış bildirmişlerdir. Bu çalışmada IL-8’de 700, monosit kemoatraktan proteinde (MCP) 65, IFN- γ ’da 71, IL-12’de 69 ve IL-10’da 75 kat artış gözlenirken, IL-4 ve IL-13 mRNA gösteriminde ise artış olmadığı saptanmıştır.

T hücreleri taşıdıkları reseptörlere göre α - β ve γ - δ olmak üzere ikiye ayrılırlar. Behçet hastalarında γ - δ T hücrelerinin oranının arttığı tespit edilmiştir (43, 44). Çalışmalar mikrobiyal İŞP’nin T hücre proliferasyonunu bu reseptörler üzerinden sağladığını göstermektedir (45). Behçet hastalarında γ - δ tipte reseptör taşıyan bu T hücrelerinin mitokondriyal insan İŞP’ye ait homolog peptitlere de reaksiyon verdiği gözlenmiştir. Ayrıca bu durumun BH’ye özgül olduğu da gösterilmiştir. Söz konusu γ - δ T hücrelerinin sitokin üretimi dışında T hücrelerini kontrol etme, öldürücü hücre olarak görev alma ve epitel hücre çoğalmasını etkileme özellikleri taşıdığı düşünülmektedir. İŞP’ye karşı T hücre proliferatif yanıtının BH için tanısal bir test olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Öyle ki Behçet hastalarının %76’sında pozitif olan bu test, tekrarlayan oral ülserleri olan, başka sistemik hastalığı bulunan ve sağlıklı kişilerden oluşan kontrol gruplarının yalnızca %3’ünde pozitifdir.

BH'nin aktif döneminde yapıldığında %76'dan da fazla oranda pozitif çıkmaktadır (46). BH'nin aktivitesiyle T hücre yanıtı arasında ilişki bulunmaktadır. Son yıllarda α - β T hücrelerinde ve bu hücrelerden IFN- γ yapımında da artış olduğu gösterilmiştir (47).

Hastalığın seyrinde inflamasyonda görev alan sitokinlerin salınımı ve inflamasyonun kronik seyri göz önüne alındığında monositlerin hastalıkta aktif bir görev üstlendiği akla gelebilir. TNF- α , IL-6, ve IL-8'in hastaların monositleri tarafından spontan olarak aşırı miktarlarda üretilmesi hastalığın aktivitesi ile doğrudan ilişkili gibi görünmektedir. Değişik *in vitro* çalışmalarda monositlerin hastalığın seyrinde aktif bir rol oynadığı, CD14 ifadesinin, 25F9 ve G16/1 antijenlerinin arttığı gösterilmiştir (48). Yine monositlerden TNF- α , IL-6 ve IL-8 salınımının arttığı saptanmıştır (49, 50). Makrofajların hastalığındaki rolü ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu konuda yapılan *in vitro* bir çalışmada hastalığın etiopatogenezinde klasik yoldan aktive olan makrofajların aktif olarak görev aldığına işaret edilmektedir (51).

BH'de endotel hücre hasarının ve patolojik aktivasyonunun söz konusu olduğu gösterilmiştir. Behçet hastalarının lenfositlerinin hastalığın aktif dönemlerinde endotel hücre kültürleriyle etkileşim gösterdiği tespit edilmiştir (52). BH'nin diğer sistemik vaskülitlerden bir diğer önemli farkı da artmış bir tromboz eğilimi ile birliktelik göstermesidir. BH hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilen, yaygın, tıkaçıcı-tipte bir vaskülitte kendini gösterebilir. Damarsal lezyonlardaki tıkaçıcı karakterin, hiperkoagülabilite ve protrombotik durumun işareti olduğu söylenmektedir. Hastalığın seyrinde gözlenen immün kökenli inflamasyon sonucunda gelişen endotel hücre aktivasyonu ve/veya hasarı tromboza olan eğilimden sorumlu tutulmaktadır (13, 53).

4.4. Klinik Bulgular

4.4.1. Deri ve Mukoza Tutulumu

Deri ve mukoza tutulumu ile ilgili bulgular olguların büyük bir kısmında görülmeleri, başlangıç belirtilerini oluşturmaları ve tanıda ağırlıklı bir yer tutmaları nedeniyle hastalığın en önemli bulgularını oluştururlar.

4.4.1.1. Oral Ülserler

BH'nin en karakteristik lezyonunu oluşturan ve tüm hastalarda gözlenen oral ülserler olguların %86'sında ilk bulgu olarak ortaya çıkarlar (54). Ağrılı ve yineleyici özellikteki bu lezyonlar morfolojik olarak rekürren aftöz stomatite (RAS) benzemekle birlikte, daha yaygın ve sık tekrarlayıcı bir klinik gösterirler. Genellikle dil, dudak ve yanak mukozasının keratinizasyon göstermeyen bölgelerine, daha az sıklıkta da uvula, farinks gibi ağız posterior alanlarına yerleşirler. Değişik çaplarda gözlenmeleri önemli özellikleridir. Ülserler oval-yuvarlak şekilli, çevresinde hiperemik inflamatuvar bir halo olan, grimsi beyaz tabanlı bir görünüm sergilerler. Lokal travmalar yeni lezyonların gelişimini tetikleyebilir. Ayrıca yılda en az 3 kez yineleme özelliği gösteren oral ülserler, BH'de tanı için olmazsa olmaz kriteri oluştururlar. Ülkemizde RAS tanısıyla izlenen 1238 olgunun %3,8'inin izlemde BH tanısı aldığı bildirilmiştir (55). Bu nedenle BH'nin sık görüldüğü ülkelerde RAS'lı olguların yakından izlemi önem taşımaktadır.

4.4.1.2. Genital Ülserler

BH'nin başlıca bulgularından olan genital ülserler olguların %60-90'ında gözlenirler (56, 57). Başlangıç bulgusu olarak ortaya çıkmaları nadirdir (54). Genellikle papül veya püstül olarak başlayıp hızla ülser şekline dönüşürler. Ödemli bir sınırı olan, tabanı sarı fibrinle kaplı bir yitim alanı niteliğindedirler.

Ağrılı ve yineleyici özellikteki lezyonlar en sık skrotum ve vulvada yerleşmekle birlikte erkeklerde penis, inguinal bölge, pubis ve perine kadınlarda ise labiumlar, serviks ve vajen lokalizasyonunda da gözlenebilirler. Ayrıca perianal yerleşim de görülebilmektedir. Kadınlarda genital ülserler erkeklerden daha büyük çaplı olabilir, vajinal ülserasyonlar sonrası mesane veya üretral fistüller, idrar yapmada zorluk, dispareni ve yürüme sorunları görülebilir. Oral lezyonlardan daha derin yerleşimli olan genital ülserler yaklaşık 10-30 günde genellikle atrofik skar bırakarak iyileşirler.

4.4.1.3. Eritema Nodosum

BH'de %47.6 ile %55.3 arasında değişen oranlarda görülen eritema nodosum, klinik olarak ağrılı, kurşuni mor renkli noduslarla karakterize septal bir pannikülitir (58, 59, 60). Daha çok kadınlarda ve alt ekstremitelerde görülmekle birlikte kollar, boyun ve yüzde de gözlenebilirler. Sayı olarak değişkenlik gösterirler, ortalama 2-3 hafta içinde ülserasyon göstermeden pigmentasyon bırakarak iyileşirler. Klinik olarak klasik eritema nodosumdan ayırt edilemeyen bu lezyonlarda histopatolojik olarak nötrofilik vasküler bir reaksiyon veya vaskülit izlenir (61).

4.4.1.4. Papülopüstüler Lezyonlar

Sık izlenen deri bulguları arasında yer alan papülopüstüler lezyonlar eritemli zeminde follikülit veya akne benzeri lezyonlarla karakterize olup, papül halinde başlayan lezyonlar 24-48 saatte püstüle dönüşürler. Papülopüstüler lezyonlar genellikle farklı deri alanlarında eş zamanlı bulunurlar. En sık lokalizasyonları sırt, yüz ve göğüs ön yüzüdür. Sırtta izlenen papül ve püstüller genellikle akneye benzer ve klinik olarak akne vulgaristen ayrılamayabilirler. Diğer tip papüller ekstremitelerde izlenirler ve 2-4 günde merkezinde steril püstüller oluşur. Püstülün çevresinde ise genellikle eritemli halo bulunur.

4.4.1.5. Diğer Deri Bulguları

BH'de vasküler tutulum sıklıkla venöz şekilde olup hastaların üçte birinde görülür (62). Vasküler komplikasyonlar içinde tromboflebit en sık tutulum şeklidir (63). Tromboflebit hastaların %10-37 kadarında izlenir ve yüzeysel ve/veya derin venlerde oluşabilir (62). Genellikle büyük safen vende izlenen yüzeysel tromboflebitler, ağrılı derialtı nodüller veya ip şeklindeki sert kızarıklıklar olarak klinik görüntü veren lezyonlardır. Proksimalden distale yayılma eğilimindeki bu lezyonlar BH tanı kriterleri içinde yer almamaktadırlar (64). Gezici olmaya eğilimli olan yüzeysel tromboflebit tabloları genellikle erkeklerde görülürler.

Ekstragenital ülserasyonlar klinik olarak oral aftlara benzerlerse de tekrarlayıcıdır ve genital ülserler gibi skar dokusu bırakarak iyileşirler. Bu ülserler meme, bacak, aksilla, ayaklarda interdigital bölge, inguinal bölge ve boyunda lokalizedirler. Bir çalışmada 970 Behçet hastasının 29'unda saptanmışlardır (65). Bu lezyonlar BH'nin en karakteristik ve özgül lezyonlarından kabul edilmektedirler (64, 65).

BH klinik bulguları arasında Sweet sendromu benzeri lezyon ilk olarak 1987 yılında Mizoguchi ve arkadaşları tarafından tanımlanmış, bunu diğer bildiriler izlemiştir (64). Genellikle yüz ve ekstremitelerde lokalize olan ağrılı inflamatif nodüller ve plaklar oluştururlar. BH ve Sweet sendromu pek çok benzer özellikler gösterebilirler. Sweet sendromlu bazı hastaların oral aft, genital ülserasyon, eritema nodozum benzeri erupsiyon veya iridosiklit gibi BH'de sıklıkla gözlenen bulgulara sahip olabileceği göz önünde tutulmalıdır (64).

4.4.2. Göz Tutulumu

BH sürecinde en sık tutulan organ olup sıklıkla 2. ve 4. on yıllar arasındaki yetişkinlerde görülmektedir (66). Göz tutulumu olguların yaklaşık beşte birinde başlangıç bulgusu olarak gözlenmektedir.

Oküler hastalığın karakteristiği hipopiyon ya da panüvetin izlendiği tek taraflı (%20) ya da çift taraflı (%80) iridosiklit tablosudur. Hastalık kronik ve nükslerle seyreden bir süreç izler.

Hastalığın başlangıcında alevlenmeler genellikle tek gözde ve ön segmentte olmaya eğilim gösterirken takip eden ataklarda çift taraflı tutulum ile birlikte arka göz segmenti ve vitreus kavitesi de olaya katılır. Arka segment tutulumunun kronik, tekrarlayıcı ve inatçı doğası sonunda ilerleyici ve gittikçe artan bir görme kaybı gelişir. Bu sebepten dolayı oküler BH'nin sınıflandırılması esnasında gerek terapötik ve gerekse de prognoz açısından ön ve arka segment tutulumlarının ayırt edilmesi önem taşır. Olguların çoğu panüveit olarak karşımıza çıkarken ön üveit sıklıkla kadınlarda, panüveit ise sıklıkla erkeklerde görülmektedir. Hastalar bu nedenle tutulan oküler segmente bağlı olarak farklı öznel belirtilerle başvurabilirler (67).

4.4.2.1. Ön Segment Tutulumu

Tekrarlayan ve sıklıkla çift taraflı olan ataklar esnasında özellikle de akut dönemde bulanık ve az görmeye göz ve göz çevresinde ağrı, reaktif miyozis, fotofobi ve lakrimasyon eşlik eder. Saatler veya günler içinde akut silier tip konjonktival vazodilatasyon ve injeksiyon gelişir ve bu injeksiyon kornea çevresinde menekşe tonunda koyu kırmızı hiperemi şeklinde gözlenir. Bu tipteki akut üveit atağında dikkati çeken önemli bir nokta da bu bölgedeki injeksiyon düzeyi ile ön üveitin ciddiyeti arasında ters orantılı bir uyumsuzluğun olabileceği ihtimalidir. Örneğin akut göz inflamasyonu olmasına karşın beyaz göz ile karşılaşılabilir (soğuk hipopiyon). Genellikle nükslerle seyreden bu süreçte akut iridosiklit atağını takiben mevcut inflamasyon 2-3 hafta kadar sürer. Ancak ataklar arasındaki remisyon dönemlerinde bile inflamasyon gerçek anlamda tamamıyla kaybolmamaktadır (67).

4.4.2.2. Arka Segment Tutulumu

BH'nin en çok korkulan komplikasyonu retinal vaskülitir. En çok bilinen ve yaygın olan arka segment tutulum bulguları süregelen özellikte olabilen vitritis ve perivaskülitir. BH'de görülen perivaskülit arterlerden (periarterit) ziyade sıklıkla venleri (periflebitis) etkiler.

Kan sütununu çevreleyen yamalı tutulum ve tüysü beyaz renkli bulanık görünüm ile karakterize olan aktif perivaskülit, maküler iskeminin eşlik ettiği ya da etmediği bir vasküler trombotik oklüzyon ile sonuçlanır. BH’de sıklıkla gözlenen diğer bir bulgu da retinittir. İç retina katmanların tutulduğu bu tabloda sarı-beyaz soliter ya da multifokal infiltratlar retinada dağınık tarzda yer alır ve retinaya bulanık bir görünüm kazandırır. Bahsedilen bu lezyonlar sıklıkla geçici olup skatris bırakmadan iyileşirler. Dış retina katmanlarını da kapsayan büyük, derin yerleşimli retinal eksudalar vasküler obliterasyona bağlıdır. Yaygın retina ve optik disk ödeminin eşlik ettiği jeneralize vasküler kaçak, venöz dolgunluk ve intraretinal hemorajiler hastalığın aktif fazları esnasında izlenebilirler. Vitritis vitreusun hücrel infiltrasyonu ile ön kamarada daha az miktarda hücre varlığının eşlik ettiği, retinada fokal lezyonların izlenmediği bir klinik tablodur (67).

Arka segment tutulumu olan BH olguları sıklıkla görme keskinliklerindeki ağrısız bir azalmadan ve yüzen cisimler gördüklerinden yakınır. Hastalar buna ek olarak görme alanlarındaki beneklenmelerden ve bozlaşan yerlerden söz ederler ve sıklıkla bu belirtiler remisyon dönemlerinde düzelme eğilimi gösterirler. Bazen vitreusdaki hücreler tek bulgu olabileceği gibi koryoretinal infiltratlar, retinal hemoraji ve enfarktlar da gözlenebilir. Arka segmentte meydana gelen rekürren inflammatif atakların gerek ciddiyeti ve gerekse de sayısı kalıcı oküler yapısal değişikliklere ve sonuçta kalıcı görme kaybına neden olurlar (67).

4.4.2.3. Göz Komplikasyonları

Tekrarlayan üveit ataklarını takiben çoğu olguda görsel kayıplara yol açan çeşitli komplikasyonlar oluşmaktadır. Sekonder glokom, katarakt, kistoid maküler ödem, maküla dejenerasyonu, maküler delik, optik atrofi, retina dekolmanı ve fitizis bulbi BH olan olgularda izlenebilen ciddi komplikasyonlar olup ağırlıklı olarak erkek cinsiyette daha fazla ortaya çıkmaktadır (68).

4.4.3 Eklem Tutulumu

BH’de artrit %40-70 sıklığında bildirilmekte ve oral aftlar ile genital ülserleri takiben en sık tutulumlardan birini oluşturmaktadır (69-72). Ayrıca %6-9 hastada başvuru yakınması olabilmektedir (69, 70, 73). Artrit asimetrik mono veya oligoartiküler tiptedir ve genelde erozyon veya deformiteye yol açmaz. Ancak erozif artrit de gelişebilir. En sık etkilenen eklemler dizler, ayak bilekleri, el bilekleri ve dirseklerdir. BH’deki eklem tutulumunun patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte eklem sıvılarında, hastalığın non-erozif doğasını yansıtacak şekilde, çeşitli sitokinlerin ve proteolitik enzimlerin düzeyleri romatoid artrite göre düşük bulunmaktadır. BH için özgül olabilecek herhangi bir histopatolojik bulgu gösterilememiştir. Spondiloartropati grubu hastalıklarla birlikteliğine ve bu grup hastalıklara benzer klinik özelliklerine dair bildirimler olmakla beraber, günümüzde BH’nin spondiloartropati grubu hastalıklar arasında sınıflandırılması için yeterli kanıt bulunmamaktadır (74).

4.4.4. Mide-Barsak Tutulumu

BH’nin mide-barsak tutulumu intestinal BH veya Entero-Behçet olarak da bilinir. En sık tutulum yeri ileoçekal bölge ve kolondur. Temel belirtiler karın ağrısı, diyare ve melenadır. Ülserler genellikle aftöz veya zımbayla delinmiş gibi derin, yuvarlak veya oval ülserler şeklinde izlenirler (75).

4.4.5. Kalp-Damar Tutulumu

BH’deki çoklu organ tutulumunda kardiyak lezyon sıklığı yaklaşık olarak %7 ile %29 arasında rapor edilmiştir (76). Venöz ve arteriyel vaskülit ise hastaların üçte birinde izlenmektedir. BH’de kalbin tüm katmanlarında (endokard, miyokard, perikard), kalbin ileti sisteminde, arteriyel ve venöz sistemde, hastalığa ikincil farklı tutulumlar izlenebilmektedir fakat hastalığın kalp-damar tutulumuna ait bilgilerimiz geniş çapta çalışmalar mevcut olmadığı için ancak olgu sunumları ile sınırlıdır.

4.4.6. Akciğer Tutulumu

Pulmoner arter anevrizmaları, arteriyel ve venöz tromboz, pulmoner enfarkt, tekrarlayan pnömoni, bronşiolitis obliterans, organize pnömoni ve plörezi akciğer tutulumunun temel özellikleridirler (77).

4.4.7. Böbrek Tutulumu

BH'de böbrek tutulumu sanıldığından daha sık olup karşımıza glomerülonefrit, amiloidoz, böbrek damar tutulumu, interstisyel nefrit, ilaç tedavisinin komplikasyonları ya da genitoüriner anormallikler gibi diğer sorunlar olarak çıkabilir. Böbrek tutulumu açısından rutin idrar incelemesi yararlıdır. Amiloidoz yaşam süresini etkileyen prognoz belirleyicisi olması bakımından akılda tutulması gereken bir tanıdır. Amiloidoz, glomerülonefrit ve renovasküler tutulum iyi tanımlanabilen böbrek lezyonları iken, tedavileri BH'nin diğer organ tutulumlarına göre daha zordur (78).

4.4.8. Sinir Sistemi Tutulumu

BH'de nörolojik tutulum ilk kez 1941 yılında tanımlanmış (1), nöropatolojik tutulum bulguları ise 1944'te yayınlanmıştır (2). NB terimi ise ilk defa Cavara ve D'Ermo tarafından 1950'li yıllarda kullanılmıştır (3). NB, BH tanısı alan hastaların yaklaşık %5'inde görülür (4, 5). Bu veri ülkemizde kaleme alınan kesitsel çalışmalardan elde edilmiştir. Ancak ileriye yönelik olarak değerlendirildiğinde nörolojik tutulum oranları artmakta, özellikle de erkeklerde iki katına çıkmaktadır. Türkiye'de yapılmış uzunlamasına bir takip çalışmasında nörolojik tutulumun erkeklerde %13, kadınlarda ise %5.6 olduğu bulunmuştur (79). Nörolojik tutulumun genellikle hastalığın başlangıcından sonraki 4-6 yıl içerisinde geliştiği bildirilmiştir (4, 5, 80). Diğer hayati organ tutulumları gibi sinir sistemi tutulumu da erkek olgularda daha sıktır. Siva ve ark (5) NB'nin erkek/kadın (E/K) oranını 4:1 olarak saptamışlardır.

Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler BH'nin nörolojik tutulumunun değişkenlik arz ettiğini göstermişlerdir. Tablo 4.1'de BH'deki sinir sistemi tutulum şekilleri görülmektedir. Nörolojik tutulum yelpazesi genişse de NB'yi en çok gözlenen iki temel formda ele almaktır. Bunlardan daha sık görüleni genellikle postkapiller venüllerin hastalığı ile ilişkili olduğu kabul edilen ve MSS'de fokal veya multifokal parankimal tutulumu yol açan tipidir. Parankim dışı tutulumda ise majör damarların etkilenmesine bağlı olarak nörolojik bulgular ortaya çıkar. Bu grupta en sık serebral venöz sinüslerin tıkanması görülür (serebral venöz sinüs trombozu, SVST) ve klasik kafa içi basınç artışı sendromu ile sonuçlanır. Çok daha seyrek olarak da serebral arterlerin tıkanmasına bağlı inme benzeri tablolar görülebilir. Parankimal ve parankim dışı tutulumun aynı hastada görülmesi çok nadirdir. En sık görülen bu iki birincil nörolojik tutulum şekline ek olarak nadiren Nöro-psiko-Behçet sendromu (NPBS) ve periferik sinir sistemi tutulumu da görülebilir. Bunlar BH'nin tedavisi sırasında veya sonucunda ortaya çıkan nörolojik tutulumlar (siklosporin kullanımına bağlı MSS nörotoksitesisi veya thalidomid kullanımına bağlı polinöropati gibi) veya BH'nin diğer sistemik problemlerine bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonlardır (vena cava superior sendromuna bağlı intrakraniyal basınç artışı gibi) (5, 81). Tablo 4.2'de ise son yıllarda yayımlanmış geniş serili NB çalışmaları, demografik özellikler ve klinik alt tipler açısından özetlenmiştir (82).

Tablo 4.1. BH'deki Sinir Sistemi Tutulum Şekilleri

Birincil Nörolojik

- BH'nin yapısal olmayan baş ağrısı.
- Parankimal tutulum.
- Parankim dışı tutulum (en sık SVST).
- NPBS.
- Subklinik NB.
- Periferik sinir sistemi tutulumu.

İkincil Nörolojik

- BH ile ilgili tedavi komplikasyonları.
- Sistemik hastalıklarla ilgili nörolojik komplikasyonlar.

BH ile İlişkisiz Nörolojik Tutulum

Tablo 4.2. Son Yıllarda Yayınlanmış Geniş Serilerde, NB'nin Klinik Alt Tiplerinin Demografik Özellikleri ve Görülme Sıklıkları

Araştırmacılar	Akman-Demir ve ark (4)	Kidd ve ark (80)	Siva ve ark (5)	Houman ve ark (83)	Al-Araji ve ark (84)	Sba'i ve ark (85)
Hasta sayısı	200	50	164	27	20	109
E/K oranı	3.4	1.6	3.82	2.85	2.3	2.5
BH başlama yaşı	25.8±7.8	-	26.7±8.0	28.5	30.85	-
NB başlama yaşı	31.5±8.9	-	32.0±8.7	34.26±8.79	34.1	E: 32±13 K: 31±10
Parankimal tutulum (%)	81	76	75.6	70.3	50	-
Parankim dışı tutulum (%)	10	4	12.2	11.1	30	-
Parankimal ve parankim dışı tutulum (%)	-	-	-	-	20	-
Diğer tanılar (%)	9	20	12.2	3.7	-	-

Bazı klinik serilerde, olguların birkaçında hastalığın nörolojik tutulumla başladığı bildirilmişse de, genellikle nörolojik tutulum diğer sistemik belirtilerden sonra ortaya çıkmaktadır (4, 80, 84). Hastalığın ilk olarak nörolojik tutulumla başladığı düşünülen olgularda, dikkatli ve ayrıntılı bir öykü alındığında oral ülserlerin ya da hastalığın diğer olası belirtilerinin varlığı öğrenilecektir (5). Buradan anlaşılabacağı gibi NB tanısı için birincil kriter BH tanısının varlığıdır. Uluslararası Behçet Derneği BH tanı kriterleri geliştirmiştir (86). Buna göre tanı için tekrarlayan oral ülserlere ek olarak tekrarlayıcı genital ülserler, deri lezyonları, göz lezyonları ve pozitif paterji testinden hiç olmazsa ikisinin bulunması gerekmektedir. Ülkemizde bu konuyla ilgilenen önemli araştırmacılar olan Siva ve Altıntaş (87) uzun yıllara dayanan deneyimler ve gözlemler sonucunda NB için bazı tanı kriterleri oluşturmuşlardır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. NB Tanı Kriterleri

- A)** Uluslararası Behçet Derneği BH tanı kriterlerinin karşılanması.
- B)** Başkaca bilinen herhangi bir nörolojik, sistemik hastalık veya tedavi komplikasyonu ile açıklanamayan nörolojik belirtilerin gelişmesi.
- C)** Aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığı:
 - 1.** Nörolojik muayenede objektif bulguların varlığı (klinik destekli NB tanısı).
 - 2.** Nörolojik görüntüleme (manyetik rezonans görüntüleme, MRG) NB ile uyumlu bulguların varlığı (radyolojik destekli NB tanısı).
 - 3.** Anormal beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları (laboratuar destekli NB tanısı).
 - 4.** Nörolojik belirtilerle uyumlu uyarılmış potansiyel (UP)/elektromiyografi (EMG) bulguları (nörofizyolojik destekli NB tanısı).

4.4.8.1. BH'nin Yapısal Olmayan Baş Ağrısı

Baş ağrısı BH'de en sık görülen nörolojik belirtidir. Birleşik Krallık Behçet Sendromu Derneği üyesi olan Behçet hastalarına bir baş ağrısı sorgu formu gönderilerek yapılmış bir çalışmada, tekrarlayıcı baş ağrısı sıklığı yanıt verenler arasında %82.5 olarak bulunmuştur. Bunların çoğunluğu da vasküler tip baş ağrısı olarak kabul edilmiştir (88). İtalya'da yapılan ve nörolojik tutulumu olmayan 27 Behçet hastasının katıldığı bir çalışmada ise yazarlar aurasız migrenin BH'li grupta, kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha fazla görüldüğünü bildirmişler ve bu artışın vasküler ya da nöronal subklinik bir bozuklukla ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (89). Ülkemizde 228 Behçet hastası üzerinde yürütülmüş bir çalışmada baş ağrısının nörolojik tutulumdan bağımsız olarak en sık görülen belirti (%66.2, 151/228) olduğu, ancak aurasız migrenin ya da bir başka birincil baş ağrısının BH'li gruptaki sıklığının normal popülasyona göre daha yüksek olmadığı saptanmıştır. Buna karşın çalışmada yer alan tüm hastaların %18.4'ünde (42/228), baş ağrılı olguların da %28'inde (42/151) BH ile eşzamanlı ya da daha sonra ortaya çıkan orta şiddette, zonklayıcı, bifrontal yerleşimli, vasküler özellik taşıdığı kabul edilen bir baş ağrısının varlığı tespit edilmiştir. Bu baş ağrısı tipi BH'nin yapısal olmayan baş ağrısı olarak isimlendirilmiştir. Bu gruptaki hastaların %57.1'inde (24/42) baş ağrılarındaki yineleme ile özellikle deri ve mukoza başta olmak üzere hastalığın sistemik belirtilerindeki alevlenme arasında yakın bir ilişki bulunduğu görülmüştür. Bu ağrının özellikleri nedeni ile migrenle karışabileceği ve dolayısıyla olgu sayısı sınırlı olan İtalyan çalışmasında aurasız migren olarak algılanmış olabileceği düşünülmüştür. BH'nin yapısal olmayan baş ağrısı sistemik hastalığın immün kökenli mekanizması ile tetiklenen, özgül olmayan, vasküler bir ağrı olarak değerlendirilmiştir (90).

Behçet hastalarında yapısal, bir başka deyişle parankimal veya parankim dışı tutulum ile ilişkili şiddetli baş ağrıları ile karşılaşılabilirdiği gibi, göze ait inflamasyonu olan hastaların da küçük bir bölümü ipsilateral bir yüz-baş ağrısı tanımlayabilirler. Tablo 4.4'te Behçet hastalarında karşılaşılacak baş ağrısı tipleri gösterilmiştir (82). Ayrıca bazı Behçet hastaları yeni ortaya çıkmış herhangi bir birincil baş ağrısı ya da yukarıda tanımlanan BH baş ağrısına benzemeyen şiddetli bir baş ağrısından yakınabilirler.

Bu hastalarda parankimal veya parankim dışı nörolojik tutulumu düşündürtecek muayene bulgusu olmasa dahi ileri incelemeler yapılmalıdır. Eğer hastanın baş ağrısı çok şiddetli ve/veya hayatında yaşadığı en şiddetli ağrı olarak tanımlanıyorsa, daha önceden var olan baş ağrılarına göre farklı ise, baş ağrısına herhangi bir nörolojik bulgu eşlik etmekte veya göz dibi muayenesinde papilla ödemi varsa mutlaka ileri incelemelere (nörolojik görüntüleme ve gerekiyorsa BOS incelenmesi) başvurulmalıdır. İzole şiddetli baş ağrısı tanımlayan hastaların ayrıntılı incelenmeleri sonucu yaklaşık %10 oranında nörolojik tutulum saptanmaktadır (5).

Tablo 4.4. Behçet Hastalarında Karşılaşılabilecek Baş Ağrısı Tipleri

- Parankimal tutulumla bağlı baş ağrısı.
- Parankim dışı tutulumla (en sık SVST) bağlı baş ağrısı.
- Göze ait inflamasyona bağlı baş ağrısı.
- BH'nin yapısal olmayan baş ağrısı.
- BH ile ilişkisiz birincil baş ağrıları (örneğin migren, gerilim baş ağrısı gibi).

4.4.8.2. Parankimal Tutulum

Patolojik tutulum birincil olarak parankimal yapılardadır. NB vakalarının %80 kadarında görülür. Fokal lezyon kümeleşmeleri beyinsapı, bazal gangliyonlar, diensefalik yapılar ve internal kapsülde ortaya çıkma eğilimindedirler. Ayrıca düşük dereceli bir inflamasyon MSS'nin her tarafına yayılmıştır. Etkilenen parankimal alanlar detaylı nörolojik muayene ve laboratuvar araçlarıyla (MRG, BOS ve UP'ler) saptanırlar (91);

1. Beyinsapı en yaygın olarak tutulan bölgedir. Yine de saf bir beyinsapı sendromu beyinsapı tutulumu olan hastaların sadece dörtte birinde görülmüştür. Geriye kalanlar ilave belirtilere ve/veya bulgulara sahiptirler, mental değişiklikler ile giden hemisferik tutulum en yaygın olanıdır.

NB'nin akut atak dönemindeki en yaygın lezyonlar, fokal histopatolojik değişikliklere uygun olarak, beyinsapından bazal gangliyonlar veya diensefalona uzanan, MRG tarafından gösterilmiş olanlardır. Sonraki evrelerdeki beyinsapı atrofisinin NB için özgül olduğu bulunmuştur.

2. İzole hemisferik tutulum hastaların küçük bir alt grubunda bulunur. Genellikle hemiparezi ve/veya piramidal bulgular görülür ve mental değişiklikler de tabloya eşlik eder.
3. NB'li hastaların %4-20'sinde omurilik ile ilişkili belirtiler ve/veya bulgular ön plandadır. Ancak bunların da sadece %18'i izoledir. Vakaların yarısındaki duysal sistem etkilenimi ve bu tip tutulumdaki alışılmış birincil ilerleyici gidiş önemlidir.
4. Bazen sadece piramidal tutulum bulguları ortadadır ve doğru bir lokalizasyon yapmak mümkün değildir.

Parankimal tutulumun en yaygın ortaya çıkış biçimi subakut yerleşimli bir beyinsapı sendromu şeklindedir (81). Etkilenme nadir olmayarak şiddetli bir baş ağrısı ile başlamakta, değişik kraniyal sinir tutulumları, dizatri, ataksi veya diğer beyinsapı ve/veya serebellar disfonksiyon bulgularının farklı birleşimleri görülebilmektedir. Bazı durumlarda tablo hemipareziler, tek ya da iki taraflı piramidal bulgular ile ortaya çıkabilmekte ya da bunlar diğer bulgulara eklenebilmektedir. Söz konusu bu belirti ve bulgulara kimi zaman bilinç düzeyinde etkilenme ya da değişik derecelerdeki konfüzyonel durumlar eşlik edebilmektedir (81). Klinik tabloda beyinsapı ile serebellar disfonksiyona ait bulgular, hemiparezi, bilişsel-davranışsal değişiklikler ve emosyonel labilite yanında daha nadir olarak da ilerleyici bir miyelopati, ekstrapiramidal bulgular ve epileptik nöbetler görülebilir (4, 80, 81, 92). İnme benzeri bir klinik bildirilmişse de bunlar genellikle seyrek ve çoğunlukla tablo subakut olup güçsüzlük tam olarak yerleşmez. Diğer ender olaylar izole optik nörit (ON), sekizinci sinir tutulumu ve aseptik menenjit (81, 82).

Klinik görünümün öncelikle hemisferik, beyinsapı veya omurilik tutulumu ile uyumlu olmasına bağlı olarak, parankimal tutulumlu NB olgularını lokalizasyonlarına göre değerlendirmeyi öneren yazarlar olmakla birlikte, MRG çalışmaları bu olguların çoğunda tutulumun saptandığından daha yaygın olduğunu göstermiş olup, baskın klinik bulguların da önemi belirsizdir (93). Dahası bu olgular izlendiklerinde NB'nin multifokal tutulumuyla uyumlu klinik belirti ve bulgular geliştirdikleri görülecektir (4, 80).

MSS lezyonlarının ön planda venöz bir vaskülitte bağlı olarak ortaya çıktıkları düşünülmektedir (93). Yine de, parankimal tutulumlu NB'deki patoloji her zaman aynı şekilde ve net değildir. Histopatolojik olarak incelenen olgularda vaskülit, değişik derecelerde inflamasyon, demiyelinizasyon ve dejeneratif değişiklikler gösterilebilir. Vaskülit tüm olgularda tek tip bir bulgu olmayıp bazılarında da gözlenmez. Görüntüleme çalışmaları lezyonların yerleşimlerinin arteriyel sulama alanlarıyla genellikle uyumlu olmadığını gösterdiğinden, serebral arteriyel bir vaskülit söz etmek güçtür (93, 94). Üstelik akut dönemde venöz enfarktla uyumlu olan, takipte kaybolan ya da sekel olarak küçük bir alan bırakabilen perilezyonel geniş bir ödem seçilmektedir. Bu veriler parankimal tutulumlu NB'de görülen MSS lezyonlarının olasılıkla post-kapiller venülleri/venleri (küçük damar) etkileyen inflamatuvar bir etiyolojiyle açıklanabileceğine ilişkin görüşleri desteklemektedir. Koçer ve ark (93) MSS'nin farklı seviyelerindeki venöz yapılara ait anatomik özelliklerin, lezyonların farklı bölgelere olan yatkınlığı ile klinik ve görüntüleme bulgularının oluşumunu açıklayabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Küçük damar inflamasyonu ile giden parankimal tutulumlu NB olgularının çoğunda başlangıçtaki klinik tablo tekrarlayan ve düzelen (relapsing-remitting) özellikte iken, bazıları daha sonra ikincil ilerleyici bir gidiş gösterirler. Çok az bir kısmı da başlangıçtan beri ilerleyici bir MSS disfonksiyonu sergilemektedirler.

BH'de MSS vasküler hastalığına neden olacak arteriyel özellikte tutulum bildirilmişse de bu durum nadirdir. Bilateral karotis interna trombozu, vertebral arter disseksiyonu veya tıkanıklığı, intrakraniyal arterit ve intrakraniyal anevrizmanın saptandığı BH olguları mevcuttur (93, 95-97).

Bu seyrek arteriyel tutulum örnekleri parankimal tutulumlu NB'nin arteriyel tutulumla giden bir alt grubu olabileceğini düşündürmektedir. İntrakraniyal hemoraji çok nadirdir ve bunların çoğu iskemik lezyon zemininde gelişir (93, 98).

4.4.8.3. Parankim Dışı Tutulum (en sık SVST)

Parankim dışı tutulum (en sık SVST) nörolojik tutulumlu BH olgularının yaklaşık %10-20'sinde görülür. Farklı coğrafi bölgelerde ve etnik gruplarda yapılan sınırlı çalışmalarda daha yüksek oranlar bildirilmişse de bu oranları yorumlamak güçtür. Aynı hastada parankimal ve parankim dışı tutulum seyrek olmakla birlikte, bu durumun gözlendiği bazı olgular da bildirilmiştir (4, 5, 84, 99).

Venöz sinüslerin trombozu, intrakraniyal basınç artışına neden olarak, şiddetli baş ağrısı, mental değişiklikler ve oküler motor felçlere sebep olabilirse de, bazı olgularda baş ağrısı tek belirtidir. SVST'ye bağlı klinik tablonun özellikleri trombozun yerine, oranına ve yayılımına bağlı olarak değişmektedir. Olguların çoğunda SVST görece yavaş gelişir. Hemen hiçbir SVST olgusunda çok şiddetli baş ağrısı, konvülsiyon, felç ve komaya giden fulminan bir seyir gözlenmez.

SVST'li olguların MRG'lerinde hemorajik enfarkt veya diğer parankimal MSS lezyonlarının saptanması nadirdir. Bu gözlem BH'de SVST gelişiminin çoğu olguda akut yerleşimli olmadığını düşündürmektedir. Yine de baş ağrısı yanı sıra epileptik nöbet ve fokal nörolojik bulguların eşlik ettiği akut başlangıçlı olgular da bildirilmiştir (99). Papilla ödemi ve altıncı kraniyal sinir tutulumu bildirilen en sık bulgulardır. Öte yandan seyrek de olsa bazı olgularda hemiparezi gelişebilir.

Dural sinüslerden herhangi biri tutulabilir. En sık olarak süperior sagittal sinüs trombozu görülür, ancak kayda değer sayıda olguda lateral sinüs trombozu ile karşılaşılmalıdır (99, 100).

Nöro-görüntüleme yöntemleri (özellikle MRG) ile herhangi bir patoloji gösterilmeksizin intrakraniyal hipertansiyon bildirilmişse de, bu olguların bazılarında daha sonraki ataklarında nöro-görüntüleme incelemelerinde SVST geliştiği görülmüştür (100).

Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, SVST'nin BH'deki büyük damar hastalığıyla anlamlı şekilde ilişkili olduğu ve de parankimal tutulum ile karşılaştırıldığında, SVST'nin daha erken yaşta ortaya çıktığı bildirilmiştir (101). Bu gözlemlerin, BH'de nörolojik tutulumla seyreden iki ana formun farklı patojenik mekanizmalara sahip olabileceği fikrini desteklediğine inanılmaktadır. SVST'nin parankimal tutulumdan daha iyi bir nörolojik prognoza sahip olduğu görüşü de iyice yerleşmiştir. Diğer yandan, büyük damar hastalığı olanların daha yüksek morbidite ve mortaliteye sahip oldukları göz önüne alındığında, BH bulunan bir olguda SVST gelişmesi her zaman iyi bir sonuçla ilişkili olmayabilir (82).

Yüz yetmiş dört NB olgusuyla yapılan bir çalışmada belirti ve bulgular karşılaşma sıklığına göre sınıflandırılmıştır (91);

1. En yaygın:

- Piramidal bulgular (bilateral)
- Mental davranışsal değişiklikler
- Hemiparezi (unilateral)
- Sfinkter bozukluğu
- Beyinsapı tutulumu (internükleer oftalmopleji, İNO nadir)

2. Kısmen yaygın:

- Duyusal değişiklikler
- Paraparezi
- Ensede rijidite

3. Nadir:

- Hemianopsi
- Afazi
- Apraksi

- Agnozi
- Saf serebellar sendrom

4.4.8.4. Nöro-psiko-Behçet Sendromu (NPBS)

BH bulunan bazı olgularda içgörü kaybı, dizinhibisyon, öfori, hastalıklarını umursamazlık, paranoid ve obsesif özellikler, psikomotor ajitasyon veya retardasyon gibi belirtilerin gözlenebileceği, nöro-davranışsal bir durum olan NPBS ile karşılaşmaktadır. Bu tür psikiyatrik belirtilerin ortaya çıkışı diğer nörolojik belirtilerle birlikte olabileceği gibi bağımsız da olabilmektedir. NPBS'nin başkaca nörolojik belirtiler olmaksızın ortaya çıktığı durumlarda MRG'de bir özellik saptanmayabilmektedir. Ancak bu sendrom glukokortikoid kullanımına ya da diğer tedavilere bağlı olarak ortaya çıkan psikoz tablosuyla karıştırılmamalıdır (5, 81). Söz konusu bu tür nöro-davranışsal özellikler başka araştırmacılar tarafından da gözlenmiş olup, yakın zamanda yayınlanmış değişik serilerde psikiyatrik belirtilerin genel olarak insidansının %5 ila 25 arasında değiştiği bildirilmiştir (5, 83, 84, 102).

Öktem-Tanör ve ark (102) 12 NB'li olgu üzerinde ileriye yönelik olarak yapmış oldukları nöropsikolojik bir çalışmada, bellek bozukluğunun başlıca bulgu olduğunu ortaya koymuşlardır. Hastaların tümünde en çok etkilenen bellek sürecinin, sözel ya da görsel modalite olmak üzere, gecikmeli hatırlama (delayed recall) olduğunu bildirmişlerdir. Etkilenen diğer bilişsel işlevler ise sırasıyla edinme ve depolama süreçlerinde bozulma, dikkat eksikliği ve frontal yürütücü işlevlerin bozulmasıdır.

4.4.8.5. Subklinik NB

Nörolojik bir yakınması olmadığı halde, nörolojik muayenede ve/veya laboratuvar incelemelerinde patolojik bulgu saptanan hastalar, subklinik nörolojik tutulumlu olarak adlandırılmaktadırlar (4). BH'de nörolojik tutulum yaşam kalitesini etkileyen önemli faktörlerdendir ve mümkün olduğunca erken tedavi edilmesi gerekmektedir.

Al-Araji ve ark (84) ileriye yönelik olarak yapmış oldukları takip çalışmalarında, nörolojik ve radyodiyagnostik olarak asemptomatik olan Behçet hastalıklı iki olguda, unilateral piramidal bulgular saptamışlardır. Ülkemizde yürütülmüş bir araştırmada ise çalışmaya katılan tüm vakaların %17'sini oluşturan subklinik tutulum gösteren Behçet hastalarının, 3.5 yıllık takip süresinin sonunda %16 oranında akut atak geliştirdiği gösterilmiştir (91).

Shimizu ve ark (91) tarafından yapılan bir çalışmada, Behçet hastası olup nörolojik tutulumu olmayan ancak BOS proteini yüksek bulunmuş ve/veya BOS'unda hücre saptanmış olgular, NB gelişim potansiyeli açısından yüksek riskli bulunmuşlardır.

Nörolojik tutulumu bulunduğu şüphelenilen 98 hastayla yapılan kraniyal MRG çalışmasında, 43 hastada klinik ve nörolojik muayene bulguları ile parankimal MSS tutulumu ve 14 hastada da intrakraniyal basınç artışı olduğu düşünülmüş. Özgül olmayan nörolojik belirtileri (gerilim tipi baş ağrısı, baş dönmesi) bulunan 41 hastanın 25'inde herhangi bir nörolojik muayene bulgusu saptanmazken 16'sının nörolojik muayenesinde bazı anormal bulgulara ulaşılmıştır. On altı hastadan oluşan bu grup subklinik nörolojik tutulumlu olarak adlandırılmış ve bu hastaların kraniyal MRG incelemelerinde periventriküler (n=4 hasta), nonperiventriküler (n=2 hasta) ve geniş (n=1 hasta) beyaz cevher lezyonu saptanmıştır. Dokuz hastanın kraniyal MRG'si normal bulunmuştur. Yirmi beş hastadan oluşan, klinik olarak MSS tutulumu olmayan Behçet hastalarından oluşan gruba da kraniyal MRG incelemesi yapılmış ve sadece 3 hastada birkaç adet milimetrik periventriküler beyaz cevher lezyonları saptanmıştır (103). Diğer taraftan, subklinik MSS tutulumunun tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT) ile de gösterildiği çalışmalar mevcuttur (104).

Japonya'da nörolojik tutulumu olmayan 170 Behçet hastası üzerinde yapılan bir otopsi çalışmasında da, vakaların %34'ünde MSS lezyonu saptanmıştır (91).

Bazı araştırmacılar tarafından nöropati düşündürtecek yakınmaları bulunmayan hastalarla yapılan elektromiyografik çalışmalarda, olguların bir kısmında subklinik nöropati saptanmış, yine klinik olarak belirgin kas tutulumu olmayan bir grup hastada da ancak elektron mikroskopisiyle belirlenen sessiz kas tutulumu bildirilmiştir (81, 105).

Parankimal tutulumlu NB olgularında duyuşal ve beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyeller çalışılmış ve değişik anormallikler bildirilmiştir. Fakat bu hastaların bazılarında incelenen alanlarla ilişkili klinik belirti ve bulgular olmaksızın anormal yanıtların elde edilmesi subklinik MSS etkilenmesini göstermesi bakımından anlamlı bulunmuştur. Öyle ki Stigsby ve ark (106) nörolojik belirtileri olmayan Behçet hastalarının %38'inin, bir ya da daha fazla UP modalitesi anormalliğine sahip olduklarını bildirmişlerdir. Yakın zamanda nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastalarında P300 kullanılarak subklinik tutulum çalışılmış, araştırmacılar normal kontrollerle kıyaslandığında nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastalarında P300 latanslarında istatistiksel olarak anlamlı bir uzama saptamışlardır (107). Yine asemptomatik Behçet hastalarında otonom sinir sistemi tutulumu da bildirilmiştir (108).

Asemptomatik hastalarda, klinik, laboratuvar, nöro-görüntüleme, elektrofizyoloji çalışmalarıyla değişik nörolojik etkilenmenin saptanması, subklinik NB'nin alt grup olarak var olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu olgularda, subklinik tutulumu göstermenin klinik ve prognostik değeri şimdilik açık değildir. Bununla birlikte bir bölümünün klinik takip sırasında akut atak geçirdiği göz önünde bulundurulduğunda, bu tip hastaların açık nörolojik bulguların ortaya çıkışından önce tespit edilmelerinin önemi kendiliğinden ortaya çıkmaktadır.

4.4.8.6. Periferik Sinir Sistemi Tutulumu

BH'de nörolojik tutulum büyük sıklıkla MSS'de kendini gösterir. Periferik sinir sistemi tutulumuna ait etiyolojik olarak iyi belgelenmiş çok az sayıda olgu bulunmaktadır ve bu konudaki yayınlar birkaç vakadan oluşan olgu sunumlarından öteye gitmemektedir.

Klinik ve elektrofizyolojik bulguların mononöritis multipleks, alt ekstremitelerde hâkim periferik nöropati ve poliradikülonevrit ile uyumlu olduğu periferik sinir sistemi tutulumu bulunan sınırlı sayıda BH olgusu bildirilmiştir (109). NB'li yedi olgudan oluşan küçük bir seride, iki hastada periferik sinir sistemi tutulumunun olduğu, hastalardan birisinde sensorimotor aksonal nöropati, diğerinde ise tekrarlayıcı miyozit epizotlarıyla birlikte aksonal duysal nöropati tablosu ile karşılaşıldığı kaydedilmiştir (110). Kas tutulumu ise oldukça nadirdir ve sınırlı sayıda olguda fokal veya jeneralize miyozit bildirilmiştir (105, 111).

4.4.8.7. NB Tanısında Kullanılan Yardımcı Yöntemler

4.4.8.7.1. Nöro-görüntüleme

4.4.8.7.1.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

NB olgularında nöro-görüntüleme yöntemlerinden MRG, bilgisayarlı tomografiye (BT) oranla çok daha duyarlıdır (112). Atak dönemindeki olgularda MRG görüntüsü tipik olup beyinsapından bazal gangliyonlara ve diensefalik yapılara uzanan tek, bazen iki yanlı lezyonlar saptanmıştır. En sık etkilenen bölge mezodiensefalik bileşke iken bunu ikinci sıklıkla pontobulber bölge takip eder (82, 93). Bu bölgelerin neden daha fazla etkilendiği hep araştırma konusu olmuştur. Bir hipotez mezensefalik, diensefalik ve pontin düzeydeki venöz kollateral dolaşımın hemen hemen olmaması nedeniyle, vaskülitte bağlı olarak küçük venlerin trombozuyla bölgede geniş lezyonlar geliştiğini ortaya koymuştur (113). Atak dönemi geçtikten sonra lezyonlar genellikle küçülür, aynı bölgede sınırları silik, dağınık ve küçük lezyonlar görülebilir veya lezyonlar tamamen kaybolabilir. Bazen kitle etkisi yapabilir ve beyin tümörleri ile ayırıcı tanısında güçlük yaşanabilir. Hipotalamotalamik bölge, serebral hemisfer, beyincik ve omurilik daha az sıklıkla etkilenir (82). Beyinsapından bazal gangliyonlara ve diensefalik yapılara uzanan lezyonları ikinci sıklıkla ventrikül çevresi beyaz cevher içindeki küçük ve dağınık lezyonlar izler. Wechsler NB hastalarında en sık tutulan bölgenin %70 sıklığı ile serebral beyaz cevher olduğunu, %60 oranında beyinsapının, %40 oranında da bazal gangliyonlar ve talamusun etkilendiğini iddia etmiştir (114).

Serebral korteks ve serebellar tutulum oldukça nadirdir (103). En sık saptanan nörolojik bulgu olan piramidal bulgulara paralel olarak, beyinsapı ve internal kapsüldeki kortikospinal traktus tutulumunun karakteristik bir özellik olduğu bildirilmiştir (114). Yapılan bir çalışmada NB hastalarında parankimal tutulum 4 ana kategoriye ayrılmıştır; 1) Beyinsapı veya bazal gangliyonlardan diensefalona uzanan geniş lezyonlar. 2) Periventriküler beyaz cevherde, sınırları daha az belirgin, geniş bir şekilde yayılan lezyonlar. 3) Periventriküler: beyaz cevherde, ventriküle komşu, dağınık ve çok sayıdaki sinyal artışı odakları. 4) Nonperiventriküler: subkortikal veya derin beyaz cevherde, ventrikülden uzak, dağınık ve çok sayıdaki sinyal artışı odakları (103). Subkortikal alanı etkileyen hemisferik lezyonlar daha çok temporal ve oksipital bölgeyi tutma eğilimindedir (93). MRG lezyonları genel olarak T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens, T1 ağırlıklı kesitlerde de hipointens görülmektedir. Flair görüntülerin jukstakortikal beyaz cevher lezyonlarına duyarlılığı daha yüksektir. Tablo 4.5'te Serdaroğlu'nun (91) çalışmasından yararlanılarak, NB'de MRG ile gösterilmiş lezyonlara ilişkin bazı veriler özetlenmiştir.

Tablo 4.5. MRG ile Gösterilmiş Lezyon Tipi ve Sıklığı (91)

Lezyon Tipi	Lezyon Sıklığı
Mezensefalon-diensefalik yapıdaki lezyonlar	%36
Bazal gangliyonlardaki lezyonlar	%26
Beyaz cevherde, çok sayıdaki hemisferik lezyonlar (periventriküler değişiklikler)	%16
Beyinsapı atrofisi	%20
Omurilik lezyonları	%12

MRG spektroskopisi çalışmalarında lezyon alanında laktik asit piki saptanmazken diğer majör pikler normal bulunmuştur (115).

Difüzyon-ADC çalışmalarında, akut dönemde T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens olan lezyonların, kan-beyin bariyerinin bozulmasına bağlı gelişen vazojenik ödem sonucu difüzyon kesitlerinde hiperintens, ADC haritalamasında ise hiperintens veya normointens olarak görülmeye başladığı belirtilmiştir (115, 116).

İleri dönemlerde beyinsapı atrofisi (kortikal atrofi olmaksızın) ve üçüncü ventrikülde genişleme saptanabilir (117). Multipl skleroz (MS) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında kortikal atrofi olmaksızın beyinsapı atrofisi bildirilmemiştir (114).

Dural sinüs oklüzyonu MRG ile gösterilebilir. Majör vasküler patolojisi olan hastalarda anjiyografiye gerek duyulabilir (118).

NB hastalarında omurilik tutulumu iki veya daha fazla vertebra segmenti boyunca uzanan, posterolateral bölgedeki asimetrik tutulum şeklindedir. Sıklıkla torakal ve servikal omurilik seviyesinde tutulum görülür. Posterolateral tutulum ile paralel bir biçimde hastaların başlangıç olarak duyuşsal belirtiler vermelerine karşılık, klinik tablo bazen motor tipte, üst beyinsapı tutulum bulguları şeklinde de ortaya çıkabilir (93).

4.4.8.7.1.2. Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi (SPECT)

Nörolojik semptomları olan sekiz Behçet hastasında yapılmış olan bir SPECT çalışmasında derin bazal gangliyonlarda veya frontal ve temporal kortekste lokalize hipoperfüzyon alanları gösterilmiştir (104). Bu çalışmanın ilginç olan yönü olguların beşinde MRG'nin normal olması ve de hastaların yedisinin BH'nin nadir görüldüğü pediatrik popülasyondan oluşmasıdır. Bir diğer SPECT çalışmasında, MRG'leri normal bulunan ancak klinik olarak nöropsikiyatrik bulgu ve belirtileri olan on erişkin Behçet hastasının pariyetal ve temporal loblarında belirgin hipoperfüzyon gösterilmiştir (119). Metabolik azalmanın işareti olan bu yaygın hipoperfüzyon alanları, NB'ye özgül değilse de bu hasta popülasyonunun beyinlerindeki erken fonksiyonel değişimlerin işareti olarak yorumlanabilirler.

4.4.8.7.2. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)

Parankimal NB’de BOS bulguları tanıya yardımcıdır. Normal veya patolojik olarak bulunabilir, genellikle hafif-orta düzeyde lenfosit ve polimorfonükleer (PNL) hücre artışı ile protein düzeyinde ılımlı bir artış saptanır (120). Akman-Demir ve ark (4) akut atakta artmış BOS proteini ve hücre sayısının prognoz üzerine olumsuz etkisi olduğunu bildirmiştir. Daha az hastayı kapsayan bir çalışmada akut atakta BOS’taki hücre sayısının özürlülük ve hasta kaybı ile ilgisi olduğu saptanmıştır (80). NB’de BOS incelemelerinde genellikle oligoklonal IgG bantları saptanmaz, ancak IgG indeksi artmış olabilir (120). Parankim dışı tutulumda basınç yüksekliği dışında BOS normaldir (4, 5). Akman-Demir ve ark 200 NB hastasını inceledikleri çalışmalarında, anormal BOS bulgularının, parankimal tutulumun (özellikle de beyinsapı), atak sayısının 2’den fazla olmasının ve ilerleyici klinik gidişin kötü prognostik faktörler olduğunu bildirmişlerdir (4).

4.4.8.7.3. Uyarılmış Potansiyeller (UP’ler)

4.4.8.7.3.1. Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP)

Bu inceleme retinadan oksipital kortekse kadar uzanan görme yollarının işlevini yansıtmakla birlikte, özellikle ön (prekiyazmatik) görme yollarındaki iletim bozukluğunu göstermede duyarlıdır. Elde edilen kortikal yanıt sıklıkla bir ilk negatif pik (N75), onu izleyen büyük bir pozitif dalga (P100) ve daha sonraki negatif bir pikten (N145) oluşur. VEP latansı P100 dalgasının tepe latansı olarak okunur ve bu değer 60 yaşın altındaki normal bireylerde 115 ms’nin altındadır. Anormal VEP kortikal yanıtın tamamen kaybı, P100 latansının anormal derecede uzun olması veya gözler arasındaki latans farkının normal değerlerin üzerine çıkması şeklinde belirir. VEP ön görme yollarındaki lezyonları göstermekte son derece duyarlıdır. Akut ON’de bozuk bulunabildikleri gibi, daha önce geçirilmiş ancak hasta tarafından fark edilememiş bir ON’yi ortaya koymakta da başarılı olur.

Bu nedenle VEP'in optik sinir lezyonlarını göstermede MRG yöntemine oranla daha duyarlı ve ucuz olduğunu, normal bir VEP incelemesinin hastada bir optik sinir-kiyazma lezyonu olasılığını hemen hemen dışlatabildiğini söyleyebiliriz. Ancak VEP bozukluklarının ON'ye özgün olmadığını da unutmamak gerekir. BH'de VEP anormalliği nörolojik tutulum olmasa bile görülebilir (121).

4.4.8.7.3.2. Duyusal Uyarılmış Potansiyeller (SEP)

SEP'leri bugünkü anlamda ilk inceleyen bilim insanı İngiltere'den Dawson olmuştur (1947). İlk klinik uygulamalarda da öncülük 1960'lardan itibaren, yine İngiltere'den Halliday ve grubuna aittir (122).

SEP incelemesi afferent periferik sinir liflerinin uyarılmasının ardından periferik ve MSS kaynaklı bir dizi potansiyelin kaydedilmesinden ibarettir. Bu incelemede kaydedilen potansiyellerden sorumlu olan yapılar, periferik sinir sisteminde kalın miyelinli lifler, MSS'de ise arka kordon-mediya l lemniskus sistemidir. Periferik sinirleri uyara bilecek herhangi bir stimulus türü verilebilirse de, uygulama kolaylığı ve ölçülebilir özellikleri nedeniyle EMG incelemesinde kullanılan türden elektriksel uyarılar tercih edilir. Kaydedilmesi ve yorumlanması daha kolay olduğundan mikst sinirlerin uyarılması ile gerçekleştirilen SEP incelemeleri standart hale gelmiştir. Bunların en çok uygulananları medyan ve ulnar sinirlerin el bileği, tibia l sinirin ayak bileği, peroneal sinirin ise diz düzeyinden uyarılması ile yapılan SEP incelemeleridir. Dermatoma l uyarım veya kutanoz sinir uyarımı ile yapılan SEP'ler monoradiküler lezyonlar gibi bazı özel durumlarda ve nadir olarak kullanılır. Mikst sinir uyarımında hafif bir parmak hareketi oluşturmaya yetecek kadar uyarım şiddeti yeterli olur ve hasta tarafından oldukça iyi tolere edilir. Kayıt elektrotları periferik nöral yapıların (medyan ve ulnar SEP için Erb noktası, tibia l SEP için diz ardı), omuriliğin (medyan ve ulnar SEP'te servikal, tibia l SEP'te lomber düzeyde orta hatta) ve kafatasının üzerine (karşı parietal bölge veya verteks) yerleştirilerek kayıt cihazının farklı kanallarına bağlanır. Referans elektrotları ise kafatası üzerinde ve/veya dışındaki noktalara yapıştırılır (121).

SEP'lerin tam olarak niceleyici değeriendirilmesi řu şekilde yapılır: Önce kortikal ve subkortikal bileşenlerin tepe latansları ölçölür. Latans, uyarım sinyali ile birlikte ortaya çıkan bileşenlerin negatif ya da pozitif tepe noktalarına kadar ölçölün zaman birimidir ve ms olarak ifade edilir. Bu değeri mutlak anlamda latansı verir. Çoğunlukla iki beden yarısından uyarımla elde edilen mutlak latansları karşılaştırmak gerekli olur. Ancak mutlak latanslar ekstremite ve tüm boy uzunluğuna göre bireyler arası çok değerişkenlik gösterir. Bu nedenle mutlak latanslar yanı sıra ve hatta çoğu kez onun yerine “interpik latans” ya da “santral iletim zamanı” dediğimiz değerieler ölçölür. Böylesine ölçüm yaklaşımı ile bir yandan bireyler arası boy farklarının yarattığı latans değerişkenliği azaltılmış olur, bir yandan da periferik sinir sistemindeki özellikler ve patolojiler kısmen devre dışı bırakılmış olur. Amplitüdler ve potansiyellerin morfolojik özellikleri de değeriendirilir. Ancak amplitüd değeriendirmesi genellikle güç olur. Çünkü aynı bireyde bile değerişik zamanlarda çok değerişik amplitüd değerieleri elde edilebilir (122).

Mediyan SEP'te Erb noktasından elde edilen potansiyele SEP terminolojisi açısından N9 potansiyeli adı verilir. N9 brakial pleksustan elde edilen mikst sinir aksiyon potansiyelidir. Servikal spinal potansiyelin en sivri negatif tepesi N13 olarak adlandırılır. N13 servikal potansiyeli, hızlı ileten miyelinli lifler tarafından taşınan afferent aktivitenin, dorsal boynuz gri cevherde tetiklediği segmental postsinaptik potansiyeli temsil eder. N20 ve P30(27) kontrlateral postservikal bölgedeki elektrottan kaydedilen somatosensoriyel alıcı alandan gelen aktivitedir. N20, primer somatosensoriyel korteksten köken almaktadır. P30(27) ise kontrlateral pariyetal saçlı deriden elde edilen ve N20'yi izleyen belirgin pozitif dalgadır (122).

SEP incelemesinde bir anomaliyi en çok gösteren bulgu, lezyon düzeyinden ve bunun distalinden kaynaklanan potansiyellerin kaybolması veya latanslarının uzamasıdır (121). Örneğin; mediyan sinirin bilekten uyarımı ile Erb noktası, servikal kord ve karşı pariyetal korteksten yazdırım yapılyorsa ve biz N9'u normal alır ve N13 ve N20 bileşenlerini birlikte gecikmiş bulursak, bu bize pleksus brakialis ile servikal omurilik arasında bir lezyon olduğunu gösterir. Tutuluş muhtemelen servikal kökler veya spinal düzeydedir.

Çoğu kez latans değişimlerinin yanı sıra, amplitüd ufalması (diğer yana göre) veya bileşen yitimi de karşımıza çıkar. SEP’lerde en sık görülen anormallik, santral iletim zamanının veya tepe latansları intervalinin uzamasıdır. Sağ ve sol taraf uyarımı ile elde edilen dalgalar arasında anlamlı latans farkı bulunması tek taraflı lezyonlar için değerli bir SEP bulgusudur. SEP dalgalarının latansları vücut boyu, ekstremitte sıcaklığı, sinir iletim hızları ve hasta yaşı gibi faktörlerden etkilendiğinden, incelemede anormal sonuçlar elde edildiğine karar vermeden önce bulguların bu faktörlere göre düzeltilmesi gerekir. Tablo 4.6’da SEP’lerin uygulanabileceği nörolojik hastalıklar listelenmiştir (122).

Tablo 4.6. SEP’lerin Uygulanabileceği Nörolojik Hastalıklar (122)

A) Periferik sinir sistemi

1. Bazı periferik mononöropati ve polinöropatiler (PNP’ler)
2. Guillain-Barré sendromu (GBS)
3. Pleksopatiler ve torasik çıkış sendromu (TÇS)
4. Servikal spondilotik miyelopati (SPM)
5. Radikülopatiler

B) Duyusal spinal gangliyon yaygın tutuluşu

1. Bazı periferik mononöropati ve polinöropatiler (PNP’ler)
2. Guillain-Barré sendromu (GBS)
3. Pleksopatiler ve torasik çıkış sendromu (TÇS)
4. Servikal spondilotik miyelopati (SPM)
5. Radikülopatiler

C) MSS tutulumu

1. Friedreich ataksisi
2. Spinoserebellar ataksiler
3. Subakut kombine dejenerasyon (B12 yetmezliği vb.)
4. Multipl skleroz (MS)
5. Spinal travmalar
6. Koma ve beyin ölümü

SEP periferik sinirlerin proksimal kesimlerini tutan lezyonlarda EMG incelemesinin sağladığı bilgilere katkı sağlayabilir. GBS’de F yanıtı dâhil olmak üzere proksimal iletim anormallikleri sağlanamadığı zaman SEP’lere de bakmak pratik açıdan yararlı olabilir. Pleksus brakialis travmatik lezyonlarında prognozun tayini için SEP’ten de faydalanılır. Olayın pregangliyonik mi yoksa postgangliyonik mi olduğuna karar veririr. SEP’lerin en yoğun kullanıldığı hastalıklardan birisi de TÇS’dir. TÇS’de hastalık çok ilerlemediği sürece, standart EMG incelemeleri normal sınırlarda kalabildiğinden, klinik kullanımda SEP’lere ağırlık verilmiştir. SPM’de %60-70 oranında SEP anormallikleri bildirilmiştir. Mediyen ve tibiyal SEP’teki anormalliğin oldukça sık görüldüğü göz önüne alınırsa, bazen amiyotrofik lateral sklerozla karışabilen bu hastalıkta, en küçük kuşkuda ayırıcı tanı için SEP’lere başvurmak yararlı olabilir. Subakut kombine dejenerasyonda çok ılımlı bir duyusal nöropati yanında, ağır ve ileri bir dorsal funikulus-lemniskal sistem tutuluşunu gösteren SEP bulguları görülür. Spinal ve periferik SEP’lerin latansı çok hafif geciktiği halde, N20 gibi bileşenlerde aşırı gecikme ve dalga anormallikleri görülür. Omurilik travmalarında lezyonun tam mı, yoksa yarı tam mı olduğuna karar verebilmek ve prognozu tayin edebilmek için SEP’ten faydalanılır. MSS lezyonları içinde en çok SEP anormalliğine neden olan patolojik süreçler omuriliği tutanlardır. MS’de somatosensoriyel yol üzerindeki sessiz plağın gösterilmesi bakımından SEP’lerin kullanılması faydalı olur. Şimdiye kadar yapılan birçok çalışmaya göre en fazla patolojiyi gösteren UP’nin SEP olduğu anlaşılmaktadır MS’de görülen SEP anormallikleri, değişik bileşenlerde gecikme veya yitim ve SEP’in morfolojisindeki değişimlerdir. %40-50 oranında servikal spinal bileşenin (N13) kaybolduğu görülür. İskemik ve travmatik komalarda SEP’ler prognozu saptamak için kullanılmışlardır. Yararı tartışmalıdır. Beyin ölümünde mediyen SEP’lerin yararlı olduğu bildirilmiştir. Beyin ölümünde N13 servikal yanıt korunduğu halde N20 kortikal yanıt ortadan kalkar. Bu da sinyallerin omuriliğe ulaştığını, daha yukarıda ise serebral aktivite oluşturamadığını gösterir. Histeriklerdeki duyu kusurlarında da SEP’ler kullanılmıştır ancak burada çok dikkat etmek gerekir. Kortikal ve subkortikal kökenli miyoklonilerin ayrılmasında, ilkinde yüksek amplitüdlü “dev” kortikal potansiyeller görülmesi nedeniyle SEP incelemesi faydalı olabilir. BH’de de SEP anormalliği nörolojik tutulum olmasa da görülebilir (122).

4.4.8.7.3.3. Beyinsapı İşitsel Uyarılmış Potansiyel (BAEP)

BAEP işitme sinirinin ve beyinsapındaki işitme yollarının işlevini değerlendirir. Uyarıcı kulaklardan her birine sıra ile bir kulaklık (ya da gereğinde dış kulak yoluna yerleştirilen bir prob) aracılığıyla uygulanan, işitme eşiğinin 60-70 dB üzerindeki bir şiddette ve akustik özellikleri belirlenmiş 10 Hz frekanstaki bir klik sesidir. En sık kullanılan rarefaksiyon kliği kulak zarının dışa doğru hareketine neden olur. Bu sırada karşı tarafa, diğer kulağa verilen uyarının kemik yoluyla iletilen etkisini maskeleyerek amacıyla bir beyaz gürültü verilir. BAEP'i oluşturan potansiyeller, işitsel uyarımı izleyerek beyinsapı işitsel yollarının ardışık aktivasyonu ile ortaya çıkan bir dalgalar serisidir. Kayıtlama sağ ve sol kulak memesi (veya mastoid çıkıntısı üzerindeki deri) ile verteks üzerine yerleştirilen elektrotlar aracılığı ile yapılır. Böylece sağ kulak-verteks ve sol kulak-verteks bağlantıları kayıt cihazının birer kanalı ile ilişkilendirilerek iki kanallı kayıtlama yapılır. Elde edilen dalgalar yaklaşık 0.1-0.5 mV şiddette yani elektroensefalografi (EEG) aktivitesinin 1/100'ü kadar olan potansiyellerdir. Bu nedenle her seferinde 1500-2000'in üzerinde kaydın ortalama alınması ve tüm UP'lerde olduğu gibi ortalamanın en az iki kez yinelenmesi gerekir. Normal erişkinlerde ilk 10 ms içinde yedi bileşenli bir dalga meydana gelir. Bunlar da 1'den 5'e kadar numaralanır. İlk 5 dalga her normal bireyde çıkar. Son iki dalga ise (6. ve 7.) her normal bireyden elde edilemeyebilir. Klinik lokalizasyonda en fazla kullanılan ilk beş BAEP dalgasının kaynaklandığı düşünülen anatomik bölgeler şöyledir;

I. dalga: VIII sinir aksiyon potansiyeli.

II. dalga: Koklear nükleus (ve VIII. sinir).

III. dalga: İpsilateral süperior oliver nükleus.

IV. dalga: Lateral lemnisküs nükleus veya aksonları.

V. dalga: İnferyor kollikulus.

Beyinsapı işitsel yollarını etkileyen bir patolojik sürecin varlığında, lezyonun etkilediği düzeyden sonraki potansiyellerin latansinin uzaması veya bu potansiyellerin kaybolması beklenir.

Böyle bir anormalliği en çok yansıtan parametre, dalgalar (pikler) arası latanslardır. I-III interpik latansının uzaması VIII. sinir ve alt ponsa ilişkin patolojik durumları gösterirken, III-V interpik latansındaki uzama daha çok orta pons ve alt mezensefalonun uyarılan kulakla aynı tarafta olan lezyonunu işaret eder. I-V interpik latansı, beyinsapı işitme yollarındaki iletimin total süresini yansıtır ve bu yolların herhangi bir düzeyindeki lezyondan etkilenerek uzayabilir. En sık görülen değişimler I-III ya da I-V dalgalar arasındaki zaman intervalinin açılması yani santral iletim zamanının uzamasıdır. Beyinsapına ait nörolojik bir lezyonun değerlendirilmesinde I. dalganın elde edilmesi önem taşır. I. dalganın yokluğu halinde değerlendirmelerde hata yapılabilir. Periferik işitme kayıplarında, I. dalga kaybı ile birlikte diğer dalgalar da elde edilemez. Amplitüd değerleri çok değişkendir, genellikle kullanılmaz. Ancak bunların oranları elde edilip kullanılabilir. Örneğin I/V potansiyel amplitüd oranı gibi (121).

Yaşın beklenen latanslara etkisi vardır. Bir buçuk yaşın altında normal BAEP değerleri yaşa bağlıdır. Prematür süt çocuğu ve yeni doğanların beklenen BAEP latans değerleri haftalık olarak değişir. Erişkinlerde cinsiyetin de latanslar üzerine etkisi vardır. Bayanlarda I-V interpik latansı erkeklerden yaklaşık olarak 0.1 ms daha kısadır. Yaşlı erişkinlerdeki I-V interpik latansları da genç erişkinlerden ortalama 0.1-0.15 ms daha uzundur (122).

BAEP'in nörolojide en çok kullanıldığı alanlardan biri, MS varlığı düşünülen hastalarda klinik olarak belirti vermeyen ya da şüpheli belirti ve bulguları olan beyinsapı lezyonlarının ortaya konmasıdır (121). Kesin MS tanısı olan hastaların yaklaşık %50'sinde BAEP anormallikleri saptanır. Daha da önemlisi, beyinsapına ait klinik bulgu ve yakınmaların yokluğunda dahi, olası ve muhtemel MS tanısı alan hastaların yaklaşık %20'sinde BAEP anormaldir. Bu tarz vakalarda, BAEP bileşeni dalgaların, çoğunlukla da dalga IV ve V'in yokluğu veya amplitüdlerinin düşüklüğü veya III-V interpik latansının uzaması gibi anormallikler saptanır. Nadiren I-III interpik intervalinde uzama gözlenir, bu bulgu akustik sinirin proksimal ve intra-aksiyal kısmını kaplayan miyelinin etkilenimi ile açıklanabilir. Beyinsapını etkileyen santral pontin miyelinoliz, metakromatik lökodistrofi ve adrenolökodistrofi gibi diğer demiyelinizan süreçlerde de BAEP anormallikleri görülür.

Wallenberg sendromu ve ventral pons enfarktı ile oluşan kilitlenme sendromu gibi işitsel yolları etkilemeyen beyinsapı lezyonlarında BAEP normaldir. Pontin gliyomların varlığında ise BAEP hemen her zaman anormaldir. BAEP'in tanısında kullanılabildiği diğer bir hastalık grubu arka çukur tümörleridir. Akustik nörinomlarda BAEP anormalliği erken ortaya çıkar ve tanıya oldukça yardımcı olur. BAEP olguların %90'ında anormal olduğundan, akustik nörinom için en duyarlı tarama testidir. Her ne kadar çağdaş MRG cihazlarının duyarlılığına ve sağladıkları anatomik bilginin yüksek değerine ulaşamasa da ucuz bir inceleme oluşu, kardiyak pacemaker gibi implantları taşıyan hastalarda kullanılabilmesi gibi nedenler bu alanda BAEP'e bir kullanım yeri kazandırabilir (122).

Arka kafa çukurunun diğer yer kaplayıcı lezyonları ancak beyinsapının içinden kaynaklandıkları ya da belirgin beyinsapı basısı oluşturdıkları zaman BAEP anormalliğine neden olurlar. Bu nedenle söz konusu lezyonların tanısında BAEP önemli bir rol oynamaz. Arka çukur tümörlerinin cerrahisinde BAEP'in intraoperatif kullanımı VIII. sinirin cerrahi travmadan korunmasına yardımcı olabilir. BH da nörolojik tutulumdan bağımsız olarak BAEP anormalliğine yol açabilir. Küçük çocuklarda ve standart odyolojik muayeneye koopere olamayan hastalarda, BAEP işitmenin değerlendirilmesinde kullanılır. Latans yoğunluğu testi, V. dalga için uyarılabilirlik eşiğinin belirlenmesine ve uyarı yoğunluğu ile V. dalga latansı arasındaki ilişkinin gösterilmesine olanak sağlar. Test bu şekilde uygulanarak, duyma eşiği saptanabilir ve iletim ve sensorinöral tipte duyma bozuklukları ayırım yapılabilirse de beyinsapı odyometrisi gerçekte bir işitme testi değildir; beyinsapının işitsel uyaranlara duyarlılığını ölçer (122).

BAEP genellikle anestetik ve sedatif maddelerden, komaya neden olan metabolik bozukluklardan ve beyinsapı işitsel yollarını etkilemeyen fakat komaya yol açan yapısal lezyonlardan etkilenmez. Bu nedenle komalı hastalarda prognozu belirleme ya da beyin ölümü tanısı amacıyla kullanılabılır (121).

4.4.8.8. Ayırıcı Tanı

BH ayırıcı tanısında yaygın bağ dokusu hastalıkları ve sistemik vaskülitler (romatoid artrit, juvenil romatoid artrit, SLE, skleroderma, poliarteritis nodoza, Wegener granülomatozu, temporal arterit) yer almaktadır. Özellikle kronik sistemik hastalıklar ile ilişkili tekrarlayan aftöz stomatit varlığında SLE ve çölyak hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmelidir (123). Seronegatif spondiloartropatiler (ankilozan spondilit, Reiter sendromu, psöriyatik artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve Whipple hastalığında gelişen artritler vs.) ve özellikle de oral aft ve genital ülserlerin görülebildiği, konjonktivit, üretrit ve sakroileitin eşlik ettiği Reiter sendromu akla gelmelidir. Eritema nodozum, üveit ve artraljinin görüldüğü ancak genital ülserle rastlanmadığı sarkoidozda ayırıcı tanıda yer almaktadır (124). Ayrıca tekrarlayan orogenital ülserasyon ile giden büllöz deri hastalıkları ve eritema multiforme de ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Bilinen Behçet hastalarında NB tanısının konması daha kolay gibi görünmektedir. Ancak bir Behçet hastasının da diğer nörolojik hastalıklara yakalanabileceği unutulmamalıdır. Nörolojik tutulum varlığında erken tanı ve tedavi, MSS patolojisini ve ilerleyişini önlemek açısından oldukça önemlidir (125). NB'nin yukarıda anlatılan özellikleri ayırıcı tanıda çok yardımcı olmaktadır. Klinik tablo, yerleşim şekli ve özellikle MRG bulguları diğer olasılıkları ortadan kaldırabilir veya ek incelemelerde ne kadar ileri gidilmesi gerektiği noktasında yol gösterebilir. Burada üzerinde durulması gereken en önemli konulardan biri özellikle diğer sistemik tutulumları nedeniyle immünsupresif tedavi alan hastalarda ateş, baş ağrısı ve davranış değişikliği ile giden tabloya BOS'ta pleositoz (özellikle nötrofilik) da eşlik ediyorsa olası bir MSS enfeksiyonunun dışlanması gerekliliğidir. Burada da varsa tipik MRG bulguları ayırıcı tanıda kullanılabilir (112, 117).

BH bilinmeyen olgularda tanı, biraz daha güç olabilir. Ancak Türkiye gibi BH'nin sık görüldüğü ülkelerde nedeni saptanamamış MSS hastalıklarında BH giderek daha sık akla gelmektedir.

Özellikle yukarıda sayılan klinik belirtiler ve tipik MRG bulguları olan hastalar sorgulandığında, geçmişte BH'ye ait bulguların ortaya çıktığı saptanabilir veya enjeksiyon yerlerinde paterji reaksiyonu gözlenebilir. Fakat paterji de BH'ye spesifik değildir. BH tanı kriterlerini doldurmayan olgular ise diğer bütün olasılıklar dışlandıktan sonra NB olarak ele alınabilir (117).

Eskiden beri MS, NB ile ayırıcı tanıda sık sık gündeme gelmiştir. Kliniğinin ataklar ile seyretmesi, daha çok genç erişkinlerde görülmesi nedeniyle MS ayırıcı tanıda yer almaktadır. MS ile parankimal tutulumlu NB'nin klinik, laboratuvar ve MRG ile ayırıcı tanısı Tablo 4.7'de özetlenmiştir (82).

Tablo 4.7. MS ve Parankimal Tutulumlu NB'nin Ayırıcı Tanısı

	MS	Parankimal Tutulumlu NB
Cinsiyet	K>E	K<E
Başlangıç belirtisi;		
Sık	ON, duysal, omurilik, beyinsapı/İNO, motor, serebellar	Baş ağrısı, motor, serebellar, beyinsapı/kraniyal nöropatiler
Seyrek	Baş ağrısı, beyinsapı/kraniyal nöropatiler	ON, duysal, omurilik, beyinsapı/İNO
MRG;		
Periventriküler ve subkortikal lezyonlar	(+++)	(±)
Beyinsapı lezyonları	Küçük, yukarı veya aşağı yayılım (-)	Büyük, yukarı veya aşağı yayılım (+)
Omurilik lezyonları	(++)	(±)
BOS;		
İnflamatuvar değişiklikler	(±)	(++)
Oligoklonal bant pozitifliği	>%90	<%20

Genç yaşta görülen daha çok valvüler kapak hastalıklarına bağlı gelişen serebrovasküler hastalıklar da BH ayırıcı tanısında yer almaktadır (112). Birincil MSS tümörleri de ayırıcı tanıda yer alır. Bazı vakalarda kontrast tutulum şekli ve tipik lokalizasyon bulguları ile kraniyal MRG'de ayırıcı tanıya gidilebilse de, bu durum bazen gereksiz cerrahi müdahalelere sebep olabilir (112, 126, 127). Behçet hastalarında, kraniyal MRG lezyonları küçük damar hastalığı sonucu oluşan mikroenfarktlerden oluşabilir. Benzer lezyonlar MSS'nin multifokal veya demiyelinizan tutulumu ile giden hastalıklarında da olabilir (sarkoidoz, MS, SLE gibi diğer vaskülitik hastalıklar). Ayırıcı tanıda BH majör bulgularının varlığı çok yardımcıdır (128). Özetle, NB kuşkusunu ile izlenen bir hastada mutlaka kraniyal MRG ve BOS incelemesi yapılmalıdır.

Klinik tablo gerektiriyorsa spinal MRG ve olanaklar elveriyorsa da bilişsel tutulumu belgelemek açısından nöropsikolojik değerlendirme yapılabilir. Eğer BH bilinmiyorsa, sistemik Behçet bulguları açısından ayrıntılı bir sorgulama, genital muayene (aktif lezyon bulunmasa bile genital ülserler genellikle skar bırakır) ve paterji testi yapılmalıdır. Genç, erkek hasta, BH öyküsünün olması, baskın motor/mental klinik tablo ve BOS'ta PNL hücre artışı NB tanısındaki önemli ipuçlarıdır (91).

4.4.8.9. Prognoz

Ülkemizde yeni yapılmış bir çalışmada BH'nin 20 yıllık bir süre içindeki uzun dönem mortalite ve morbiditesine bakılmıştır (79). Buna göre genellikle hastalığın ilk yıllarında hastalık yükünün arttığı, zamanla ise aktivitesinin azaldığı saptanmıştır. İstisna olarak büyük damar tutulumu ve MSS tutulumu hastalığın seyri sırasında geç dönemde de ortaya çıkabilmektedirler. Dahası bu seride ölümlerin çoğunun bu iki durumdan kaynaklandığı görülmüştür. BH'de morbiditenin önemli nedenlerinden biri nörolojik tutulumdur. Nörolojik tutulum başlangıcından 10 yıllık bir süre sonra, BH için değiştirilmiş Kurtzke'nin genişletilmiş özürülük durumu ölçeği (EDSS) kullanılarak yapılmış olan bir değerlendirmede, hastaların %78.2'sinde hafif (EDSS>3) ve %45.1'inde de orta-ağır (EDSS>6) derecede özürülük geliştiği görülmüştür (5). Ancak bu çalışmada (5) EDSS değerleri, parankimal tutulumlu hastalarda daha yüksek bulunurken SVST'li olgularda minimal özürülüğün ifadesi olarak 1 ile 2 arasında değişmektedir. Nörolojik tutulumun serebellar belirtilerle başlaması ve başından beri ilerleyici bir klinik seyir izlemesi olumsuz prognostik etkenler olarak öne çıkarken, SVST ile ilişkili tutulum ve tek bir dönemle sınırlı etkilenme nörolojik açıdan olumlu prognoz lehine gözükmektedir. Öte yandan BOS'ta protein artışı ve pleositoz da kötü prognoz işareti olarak bildirilmiştir (4).

4.4.8.10. Tedavi

BH'deki nörolojik tutulum bir örnek olmadığından tedaviye yanıtı öngörmek zordur. BH'de henüz herhangi bir nörolojik tutulum şekli için kullanılan çeşitli tedavi yaklaşımlarının etkinliğine dair bilimsel olarak gösterilebilmiş hiçbir kanıt yoktur. Ampirik izlenimler güncel tedavi yaklaşımlarımıza temel oluşturmaktadır (129, 130).

4.4.8.10.1. Parankimal Tutulum Tedavisi

4.4.8.10.1.1. Akut Dönem Tedavisi

MSS tutulumunun erken, akut döneminde kortikosteroidler kullanılmaktadır. Ancak bunların etkinliği geçicidir ve sonraki atakları ya da ilerleyişi engelleyemezler. Akut dönemde genellikle eğer bir kontrendikasyon yoksa 7 gün yüksek doz (1 g/gün) intravenöz metilprednizolon verilir. İntravenöz uygulama sonrası MS'li hastalardan farklı olarak steroid tedavisi kesilmemekte, oral olarak 1 mg/kg/gün olarak tedaviye devam edilmekte ve 2-3 aylık süre içinde klinik izlemle doz azaltılarak tedavi sonlandırılmaktadır (129, 130).

Bir diğer yöntem ise tedaviye başından beri 1 mg/kg/gün olarak oral metilprednizolon ile başlamak, klinik yanıtı göre 4 hafta bu dozda gitmek, ondan sonra da bir önceki uygulamada olduğu gibi erken dönem atakları önlemek için 2-3 ay süre içinde ilaç dozunu azaltarak tedaviyi sonlandırmaktır. İki uygulama arasında görünür bir fark yoktur ancak yüksek doz uygulamanın daha erken ve az sekelle iyileşme sağladığı görüşü ağır basmaktadır (131).

4.4.8.10.1.2. Uzun Dönem Tedavisi

Kolşisin, azatiyopirin, siklosporin-A, siklofosfamid, metotreksat, klorambusil, IFN- α , pentoksifilin ve talidomid gibi ajanların BH'nin bazı sistemik bulgularını tedavi ettikleri gösterilmişse de, bunların hiçbirinin NB'de etkili oldukları uygun tasarlanmış bir klinik çalışmada gösterilmemiştir.

İlerleyici NB olgularında, yaygın uygulama kortikosteroidlere ek olarak azatiyopirin, metotreksat veya aylık pulse siklofosfamid gibi immünsupresiflerden birinin kullanılmasıdır. Ancak böyle bir birleşimin nörolojik etkinliği bu güne kadar gösterilememiştir. Siklosporinin nörotoksisiteye neden olduğu ya da MSS belirtilerinin gelişimini kolaylaştırdığı bildirilmiştir ve bu yüzden NB'de kullanımı önerilmemektedir (132, 133).

Yakın zamanda BH'nin göz ve diğer sistemik bulgularının infliksimab ve etanersept gibi monoklonal anti-TNF- α antikorlarıyla tedavisi bildirilmiştir, ancak bunların nörolojik tutulumu olan olgularda etkili olup olmadığına dair bir bilgi yoktur (134). Mikofenolat mofetil ve takrolimus gibi diğer immünsupresif/immünmodülatör ajanlar da göz inflamasyonu ve diğer sistemik bulguların tedavisinde kullanılmışlardır (135). Ancak bunların da MSS tutulumunu önleyici ya da yeni nörolojik atakların gelişimini engelleyici potansiyel etkileri üzerine bir bilgi yoktur. BH'nin göz tutulumunu tedavi etmede yaygın olarak kullanılan IFN- α ile bir NB olgusunun başarıyla tedavi edildiği bildirilmiştir (136).

BH'de intrakraniyal anevrizmalar nadirdir, ancak kanamamış küçük anevrizmalar saptandığında bunlar medikal olarak steroidler ve/veya sitostatiklerle tedavi edilebilirler. BH'ye bağlı anevrizmaların cerrahi tedavisine alternatif olarak endovasküler uygulama diğer bir seçenektir. Bu tedavi yaklaşımı yakın zamanda kanamış, periferik yerleşimli, fuziform, disseke anevrizmalar için önerilmiştir (97).

4.4.8.10.2. Parankim Dışı Tutulum (SVST) Tedavisi

SVST tedavisinde bir görüş birliği olmamakla birlikte, en yaygın uygulama kortikosteroidlerin antikoagülan veya antiagregan ilaçlarla birlikte verilmesidir. Bazı yazarlar antikoagülan ve kortikosteroid kombinasyonu önerirken (99), bazıları da sadece kortikosterid kullanmaktadırlar (100). Ancak SVST tedavisinde antikoagülasyon düşünüldüğünde, SVST'nin sistemik büyük damar hastalığıyla yakın ilişkili olduğu unutulmayarak öncelikle pulmoner ve diğer anevrizmaların dışlanması gerekmektedir. SVST tedavisindeki güncel yaklaşım düşük molekül ağırlıklı heparin preparatlarından birini kortikosteroidlerle birlikte vermektir (129).

Nadir olmakla birlikte BH'de SVST, sistemik veya trombolitik tedavi gerektirecek kadar ciddi olabilmektedir. SVST'nin yinelemesi pek mutlak değildir. Bu nedenle parankim dışı tutulumlu NB'de uzun dönem tedavilerden herhangi biri önerilmez.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Gereç

Bu çalışmada Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Dermatoloji Poliklinikleri'ne başvurmuş Behçet ve NB hastaları incelenmiştir. Behçet hastaları Uluslararası Behçet Derneği BH tanı kriterlerini (86) karşılarken, NB hastalarında bunlara ek olarak NB tanı kriterlerini (87) karşılama şartı da aranmıştır. NB'li vakaların tümünün çalışmanın yürütüldüğü sırada atak döneminde olmadıkları görüldü. Çalışmaya aşağıda belirtilen şartları taşıyan, yaş ortalaması 28.80 ± 9.63 olan 50 Behçet hastası (BH grubu) ile yaş ortalaması 37.08 ± 6.07 olan 12 NB hastası (NB grubu) dâhil edilmiştir. BH grubu 22 erkek (yaş ortalaması 29.05 ± 11.54) ve 28 kadından (yaş ortalaması 28.61 ± 8.04) oluşurken NB grubunda 7 erkek (yaş ortalaması 37.86 ± 7.45) ve 5 kadın (yaş ortalaması 36.00 ± 3.94) bulunmaktadır. Çalışmada kontrol grubu oluşturulmamış, BH ve NB grupları karşılaştırılmıştır.

5.1.1. Katılımcılar

Katılımcıların çalışmaya kabul edilme şartları;

- a) Çalışmada yer almak konusunda gönüllü olmaları.
- b) Behçet hastalarının, Uluslararası Behçet Derneği BH tanı kriterlerini karşılamaları.
- c) NB hastalarının, Uluslararası Behçet Derneği BH tanı kriterlerine ek olarak Siva ve Altıntaş tarafından kaleme alınmış NB tanı kriterlerini de karşılamaları.
- d) Herhangi bir başka fiziksel hastalıklarının olmaması.
- e) Alkol ve/veya psikoaktif madde kullanım bozukluğunun bulunmaması.
- f) Çalışmaya katıldıkları anda 16-70 yaş aralığında olmaları.

5.2. Yöntem

Tüm katılımcıların bilgilendirilmiş yazılı onamları alınmıştır. Çalışma Ağustos 2007-Ağustos 2008 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'ne ait EMG laboratuvarında yürütülmüştür. Çalışmaya katılan iki hasta hariç tüm hastaların iki taraflı median SEP ve BAEP kayıtları alınmıştır. Altmış bir numaralı NB hastasında median SEP, 62 numaralı NB hastasında ise BAEP tetkiki yapılamamıştır. Bu amaçla Nihon Kohden Neuropack 2 EMG/UP cihazı kullanılmıştır.

Olguların SEP incelemesi her iki taraflı olarak median sinirden ayrı ayrı yapıldı. Kayıt için skalp iğne elektrotları, uyarı için de yüzeysel keçe stimulus elektrotları kullanıldı. Median SEP için uyarıcı elektrot el bileğinde median sinir üzerine, kaydedici aktif elektrot karşı tarafta Cz'nin (verteks) 2 cm arkası ile 7 cm dış yanına ve referans elektrot da Fz'ye (frontal orta hattaki elektrot noktası, alın ve saçlı derinin birleştiği nokta) yerleştirildi. İncelenen taraftaki tenar kasta hafif kasılma oluşturan uyarının %10 V üzeri, 0.1 s süre ve 0.5 s aralıklarla verildi. Aynı işlem iki kez tekrarlandı ve iki farklı trasenin benzer olduğu durumlarda ölçüm yapıldı. Analiz süresi 100 ms, amplitüd ise 2.5 μ V idi. Toplam 200 averaj elde edildi. Ölçüm için median SEP'te ilk negatif dalga N20, ilk pozitif dalga ise P25 olarak alındı, mutlak latans ile pikten pike amplitüd ölçüldü. N20 ve P25 dalga latanslarında uzama veya amplitüd düşüklüğü ya da bileşenlerde eksiklik veya tanımlanamayacak şekilde bozulma patolojik yanıtlar olarak kabul edildi.

BAEP incelemesinde kayıt için iğne elektrotlardan biri Cz'ye (aktif), diğeri (referans) ise incelenen taraftaki kulak memesine yerleştirildi. Kaydı alınan kulağa 90 dB şiddet ve 10 Hz frekansında klik uyarı verilirken karşı kulağa da -40 dB şiddetinde maskeleyici bir düz ses uygulandı. Bu işlem her iki kulak için de ayrı ayrı yapıldı. Analiz süresi 10 ms idi. Her kulaktan 2000 klik uyarı ile ortalama yapıldı. BAEP kaydından I., III., V. dalga latansları ile I-III, III-V, I-V intermik latansları belirlendi. Bu potansiyellerin latanslarının uzaması veya kaybolması patolojik yanıt olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda SEP parametrelerinden olan N20 latansı için 23 ms ve üzeri, P25 latansı için 28 ms ve üzeri, amplitüd için ise 0.8 μ V ve altı patolojik yanıt olarak belirlenmiştir (137). Ayrıca N20 dalgasındaki belirsizleşme de patolojik bir yanıt türü olarak kabul edilmiştir. BAEP parametrelerinden olan I. dalga latansı için 2.2 ms ve üzeri, III. dalga latansı için 4.3 ms ve üzeri, V. dalga latansı için 6.2 ms ve üzeri, I-III interpike latansı için 2.5 ms ve üzeri, III-V interpike latansı için 2.4 ms ve üzeri, I-V interpike latansı için ise 4.5 ms ve üzeri patolojik olarak kabul edilmiştir (138).

5.2.1. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel değerlendirme SPSS 13.0 for Windows programı ile yapıldı. Cinsiyete ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde khi kare (χ^2) analizi kullanılmıştır. Yaş ve hastalık süresi ile ilgili tanımlayıcı istatistiklerde ise t testinden yararlanılmıştır. BH ve NB grupları SEP parametreleri (sağ ve sol kola ait N20 ve P25 latansları ile amplitüdler) bakımından t testi ile karşılaştırılmışlar, SEP anormalliği açısından da χ^2 testi aracılığıyla analiz edilmişlerdir. BAEP parametreleri (sağ ve sol kulağa ait I., III. ve V. dalga latansları ile I-III, III-V ve I-V interpike latansları) için de t testi kullanılmış olup BAEP anormalliği açısından karşılaştırma yapılırken yine χ^2 testinden yararlanılmıştır. Her iki grup UP anormalliği bakımından da karşılaştırılmıştır. Bunun için de χ^2 analizi kullanılmıştır. Cinsiyet, yaş ve hastalık süresi gibi özelliklerin SEP anormalliği üzerinde etkisinin bulunup bulunmadığını görmek için lojistik regresyon analizi yapılmış, aynı analiz BAEP anormalliği için de tekrarlanmıştır.

Vakaların bir kısmında bazı UP yanıtlarının hiç alınamadığı görülmüştür. Sayısal bir veri oluşmadığı için de kullandığımız istatistik programı bunları kayıp veri olarak algılamakta ve bu vakaları analizlere dâhil etmemektedir. Bu sorununun aşılabilmesi için istatistiksel analizler yapılırken yanıtın oluşmadığı parametrelere sayısal değer olarak “0” verilmek durumunda kalınmıştır. Ancak yanıt alınan UP’lerin ortalama ve standart sapmaları ayrı tablolarda okuyucuların dikkatine sunulmuştur.

6. BULGULAR

Çalışma kabul edilme şartlarını karşılayan 50 Behçet hastası (BH grubu) ve 12 NB hastasına (NB grubu) ait mediyen SEP ve BAEP sonuçlarının tümü bulgular bölümünün sonunda liste halinde verilmiştir.

Cinsiyete ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde kadın ve erkek gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($\chi^{(1)}=0.799$, $p>0.05$). Sonuçlar Tablo 6.1’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 6.1. Cinsiyete İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler

		Hasta Grubu				
		BH		NB		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	22.00	44.00	7.00	58.33	$\chi^{(1)}$ =0.799, p>0.05
	Kadın	28.00	56.00	5.00	41.67	

NB grubunda yaş ve hastalık süresi BH grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 6.2’de gösterilmiştir.

Tablo 6.2. Yaş ve Hastalık Süresine İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler

	Hasta Grubu					
	BH (n=50)		NB (n=12)			
	M	SD	M	SD	t (60)	P
Yaş	28.80	9.63	37.08	6.07	−2.837	0.006
Hastalık Süresi (yıl)	3.86	3.39	6.33	4.14	−2.176	0.034

BH ve NB grupları SEP parametreleri (sağ ve sol kola ait N20 ve P25 latansları ile amplitüdler) açısından gruplar arasında tam bir paralellik olduğu, istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadığı görülmüştür (Tablo 6.3).

Tablo 6.3. SEP Parametrelerine İlişkin t Testi Tablosu

	Hasta Grubu					
	BH (n=50)		NB (n=11)			
	M	SD	M	SD	t (59)	P
Sağ Kol N20 Latansı	17.48	4.56	15.91	7.96	0.892	0.376
Sağ Kol P25 Latansı	20.50	5.38	19.00	9.65	0.713	0.478
Sağ Kol Amplitüdü	3.63	2.34	2.52	1.90	1.468	0.147
Sol Kol N20 Latansı	16.04	6.06	13.82	8.98	1.004	0.320
Sol Kol P25 Latansı	18.82	7.13	16.45	10.68	0.905	0.369
Sol Kol Amplitüdü	3.18	2.66	2.18	1.66	1.192	0.238

SEP anormalliği NB grubunda BH grubuna göre göreceli olarak daha sıkken, aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı saptandı. ($\chi^{(1)}=1.122$, $p>0.05$). Behçet hastalarının 23'ünde (%46) SEP anormalliği vardır. Tüm gruba oranlandığında (n=50) hastaların 14'ünde (%28) bozukluk tek, 9'unda (%18) ise çift taraflı idi.

En sık karşımıza çıkan SEP anormalliği N20 dalgasındaki belirsizleşme idi. On bir NB hastasının 7'sinde (%63.64) SEP anormalliği saptanmıştır. Tüm gruba oranlandığında (n=11) hastaların 2'sinde (%18.18) bozukluk tek, 5'inde (%45.45) ise çift taraflıdır. En sık görülen SEP anormalliği yine N20 dalgasındaki belirsizleşmedir. NB hastalarında N20 belirsizleşmesi ve özellikle de SEP yanıtının alınamaması BH hastalarına göre belirgin olarak daha sık görülmüştür. Sonuçlara Tablo 6.4, 6.5 ve 6.6'da ayrıntılı biçimde yer verilmiştir.

Tablo 6.4. SEP Anormalliğine İlişkin χ^2 Testi Tablosu

		Hasta Grubu				
		BH (n=50)		NB (n=11)		
		n	%	n	%	
SEP Anormalliği	Yok	27.00	54.00	4.00	36.36	$\chi^{(1)}=1.122$, p>0.05
	Var	23.00	46.00	7.00	63.64	

Tablo 6.5. SEP Bozukluğu Olan Ekstremitelerde Anormalliklerin Dağılım Tablosu

		SEP Anormalliği					
		N20 Belirsizleşmesi		Amplitüdde Düşme		Yanıt Alınamaması	
		n	%	n	%	n	%
SEP Bozukluğu Olan Ekstremiteler	BH (n=46)	23.00	50.00	4.00	8.70	9.00	19.57
	NB (n=14)	7.00	50.00	0.00	0.00	5.00	35.71

**Tablo 6.6. SEP Anormalliğinin SEP Parametreleri Çalışılan Tüm Ekstremiteler
Bazındaki Dağılım Tablosu**

		SEP Anormalliği					
		N20 Belirsizleşmesi		Amplitüdde Düşme		Yanıt Alınamaması	
		n	%	n	%	n	%
SEP Parametreleri Çalışılan Tüm Ekstremiteler	BH (n=100)	23.00	23.00	4.00	4.00	9.00	9.00
	NB (n=22)	7.00	31.82	0.00	0.00	5.00	22.73

Yanıt alınan hastalardaki SEP parametrelerine ilişkin ortalama değer ve standart sapmalar Tablo 6.7’de gösterilmiştir. NB grubundaki latans ortalamalarının daha yüksek, amplitüd ortalamalarının ise daha düşük olduğu görülmektedir.

Tablo 6.7. Yanıt Alınan Hastalardaki SEP Parametrelerine İlişkin Ortalama Değer ve Standart Sapma Tablosu

	Hasta Grubu			
	BH		NB	
	M	SD	M	SD
Sağ Kol N20 Latansı	18.60 (n=47)	0.97	19.44 (n=9)	1.33
Sağ Kol P25 Latansı	21.81 (n=47)	1.31	23.22 (n=9)	2.49
Sağ Kol Amplitüdü	3.86 (n=47)	2.22	3.08 (n=9)	1.60
Sol Kol N20 Latansı	18.23 (n=44)	1.03	19.00 (n=8)	1.60
Sol Kol P25 Latansı	21.39 (n=44)	1.35	22.63 (n=8)	1.85
Sol Kol Amplitüdü	3.61 (n=44)	2.54	3.00 (n=8)	1.07

BAEP parametreleri açısından da BH ve NB grupları arasında bir paralellik bulunduğu, istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın oluşmadığı görülmüştür (Tablo 6.8). Bununla birlikte NB grubunda latanslarda hafif uzama, amplitüdlerde ise göreceli bir düşüklük söz konusudur.

Tablo 6.8. BAEP Parametrelerine İlişkin t Testi Tablosu

	Hasta Grubu					
	BH (n=50)		NB (n=11)			
	M	SD	M	SD	t (59)	P
Sağ Kulak I. Dalga Latansı	1.59	0.37	1.30	0.85	1.762	0.083
Sağ Kulak III. Dalga Latansı	3.73	0.59	3.32	1.69	1.410	0.164
Sağ Kulak V. Dalga Latansı	5.48	0.82	5.34	1.81	0.408	0.685
Sağ Kulak I-III İnterpik Latans	2.05	0.47	1.61	1.06	1.365	0.200
Sağ Kulak III-V İnterpik Latans	1.77	0.31	1.50	0.76	1.923	0.059
Sağ Kulak I-V İnterpik Latans	3.78	0.81	2.96	1.91	2.282	0.026
Sol Kulak I. Dalga Latansı	1.43	0.55	1.41	0.73	0.086	0.931
Sol Kulak III. Dalga Latansı	3.30	1.25	3.21	1.60	0.212	0.832
Sol Kulak V. Dalga Latansı	5.17	1.56	5.33	1.80	−0.295	0.769
Sol Kulak I-III İnterpik Latans	1.83	0.76	1.80	0.93	0.121	0.904
Sol Kulak III-V İnterpik Latans	1.63	0.63	1.61	0.84	0.075	0.940
Sol Kulak I-V İnterpik Latans	3.43	1.41	3.35	1.67	0.155	0.877

BAEP anormalliği açısından, NB grubundaki oranın BH grubundan yaklaşık iki kat fazla olduğu görülmekle birlikte aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşmaması vaka sayısının azlığı ile ilişkili olabilir. ($\chi^{(1)}=2.065$, $p>0.05$). BH grubundaki 12 hastada (%24) BAEP anormalliği bulunduğu görülmüştür. Tüm gruba (n=50) oranlandığında %18 oranında tek, %6 oranında ise çift taraflı BAEP anormalliği vardır. BAEP anormallikleri içinde en sık karşımıza çıkanlar III. dalga latansı (uzama veya kayıp) ve I-III interpiik latansı (uzama veya hesaplanamama) ile ilgili olanlardır. NB grubundaki 11 hastanın 5'inde (%45.45) BAEP anormalliği bulunduğu görülmüştür.

Tüm gruba oranlandığında (n=11) %45.45 oranında çift taraflı BAEP anormalliği olup bunlar içinde en sık karşımıza çıkanlar III. ve V. dalga latansı (uzama veya kayıp) ile I-III intermik latansı (uzama veya hesaplanamama) ilgili olanlardır. Sonuçlara Tablo 6.9, 6.10 ve 6.11’de ayrıntılı biçimde yer verilmiştir.

Tablo 6.9. BAEP Anormalliğine İlişkin χ^2 Testi Tablosu

		Hasta Grubu				
		BH (n=50)		NB (n=11)		
		n	%	n	%	
BAEP Anormalliği	Yok	38.00	76.00	6.00	54.55	$\chi^{(1)}=2.065$, p>0.05
	Var	12.00	24.00	5.00	45.45	

Tablo 6.10. BAEP Anormalliğinin Taraf Bazındaki Dağılım Tablosu

		Anormal Olarak Saptanmış BAEP Parametreleri											
		I. Dalga Latansı		III. Dalga Latansı		V. Dalga Latansı		I-III İnterik Latans		III-V İnterik Latans		I-V İnterik Latans	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
BAEP Anormalliği Olan Taraflar	BH (n=24)	9.00	37.50	12.00	50.00	6.00	25.00	12.00	50.00	7.00	29.17	10.00	41.67
	NB (n=10)	6.00	60.00	7.00	70.00	7.00	70.00	7.00	70.00	5.00	50.00	6.00	60.00

Tablo 6.11. BAEP Anormalliğinin BAEP Parametreleri Çalışılan Sağ ve Sol Taraflar Bazındaki Dağılım Tablosu

		Anormal Olarak Saptanmış BAEP Parametreleri											
		I. Dalga Latansı		III. Dalga Latansı		V. Dalga Latansı		I-III İnterik Latans		III-V İnterik Latans		I-V İnterik Latans	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
BAEP Parametreleri Çalışılan Sağ ve Sol Taraflar	BH (n=100)	9.00	9.00	12.00	12.00	6.00	6.00	12.00	12.00	7.00	7.00	10.00	10.00
	NB (n=22)	6.00	27.27	7.00	31.82	7.00	31.82	7.00	31.82	5.00	22.73	6.00	27.27

Yanıt alınan hastalardaki BAEP parametrelerine ilişkin ortalama değer ve standart sapmalar Tablo 6.12’de gösterilmiştir. NB grubundaki latans ortalamalarının daha yüksek olduğu görülmektedir.

Tablo 6.12. Yanıt Alınan Hastalardaki BAEP Parametrelerine İlişkin Ortalama Değer ve Standart Sapma Tablosu

	Hasta Grubu			
	BH		NB	
	M	SD	M	SD
Sağ Kulak I. Dalga Latansı	1.65 (n=48)	0.18	1.79 (n=8)	0.21
Sağ Kulak III. Dalga Latansı	3.81 (n=49)	0.26	4.06 (n=9)	0.45
Sağ Kulak V. Dalga Latansı	5.59 (n=49)	0.23	5.87 (n=10)	0.41
Sağ Kulak I-III İnterpik Latans	2.14 (n=48)	0.22	2.21 (n=8)	0.27
Sağ Kulak III-V İnterpik Latans	1.80 (n=49)	0.17	1.83 (n=9)	0.17
Sağ Kulak I-V İnterpik Latans	3.94 (n=48)	0.21	4.06 (n=8)	0.24
Sol Kulak I. Dalga Latansı	1.62 (n=44)	0.17	1.72 (n=9)	0.24
Sol Kulak III. Dalga Latansı	3.75 (n=44)	0.21	3.92 (n=9)	0.19
Sol Kulak V. Dalga Latansı	5.62 (n=46)	0.26	5.86 (n=10)	0.36
Sol Kulak I-III İnterpik Latans	2.13 (n=43)	0.17	2.20 (n=9)	0.30
Sol Kulak III-V İnterpik Latans	1.85 (n=44)	0.20	1.97 (n=9)	0.30
Sol Kulak I-V İnterpik Latans	3.99 (n=43)	0.23	4.10 (n=9)	0.24

SEP ve/veya BAEP anormalliği bulunan hastalar UP anormalliği çatısı altında toplanarak yeni bir analize daha tabii tutulmuşlardır. NB grubunda UP anormalliği (%83.33) BH grubuna (%56) göre yüksek olmakla birlikte aralarında istatistiksel olarak önemli bir fark tespit edilmemiştir ($\chi^{(1)}=3.047$, $p>0.05$). Ayrıntılı sonuçlar Tablo 6.13’tedir.

Tablo 6.13. UP Anormalliğine İlişkin χ^2 Testi Tablosu

		Hasta Grubu				
		BH (n=50)		NB (n=12)		
		n	%	n	%	
UP Anormalliği	Yok	22.00	44.00	2.00	16.67	$\chi^{(1)}=3.047,$ p>0.05
	Var	28.00	56.00	10.00	83.33	

Cinsiyet, yaş ve hastalık süresi gibi özelliklerin SEP anormalliği üzerinde etkisinin bulunup bulunmadığını görmek için yapılan lojistik regresyon analizinde bu parametrelerin SEP anormalliği üzerine istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisinin bulunmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Sonuçlara Tablo 6.14’te yer verilmiştir.

Tablo 6.14. SEP Anormalliğinde Cinsiyet, Yaş ve Hastalık Süresinin Etkisine İlişkin Lojistik Regresyon Analizi Tablosu (n=61)

	B	S_x	Wald	sd	P	ODDS	%95 G.A.
Cinsiyet	-0.107	0.521	0.042	1	0.837	0.898	0.324-2.495
Yaş	-0.021	0.031	0.466	1	0.495	0.979	0.921-1.041
Hastalık Süresi	-0.025	0.082	0.092	1	0.762	0.975	0.831-1.146

Cinsiyet, yaş ve hastalık süresi gibi özelliklerin BAEP anormalliği üzerinde etkisinin bulunup bulunmadığını görmek için yapılan lojistik regresyon analizinde, bu parametrelerin BAEP anormalliği üzerine istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisinin bulunmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Sonuçlara Tablo 6.15’de yer verilmiştir.

Tablo 6.15. BAEP Anormalliğinde Cinsiyet, Yaş ve Hastalık Süresinin Etkisine İlişkin Lojistik Regresyon Analizi Tablosu (n=61)

	B	S_x	Wald	sd	P	ODDS	%95 G.A.
Cinsiyet	-0.210	0.602	0.121	1	0.728	0.811	0.249-2.639
Yaş	0.078	0.040	3.691	1	0.055	1.081	0.998-1.170
Hastalık Süresi	-0.054	0.095	0.330	1	0.566	0.947	0.786-1.140

Tablo 6.16’da NB’li hastaların SEP, BAEP ve MRG anormallikleri bir arada sunulmuştur. NB’li hastaların %33.33’ünde (n=4) MRG anormalliğinin bulunmadığı görülmektedir. Ancak bu dört hastanın tümünde de UP anormalliği olduğu dikkati çekmektedir. Burada vaka azlığı nedeniyle herhangi istatistiksel analiz yapılmamıştır.

Tablo 6.16. NB’li Hastalarda SEP, BAEP ve MRG Anormallikleri (n=12)

Hasta No	SEP Anormalliği	BAEP Anormalliği	MRG Anormalliği
51	Yok	Yok	Var
52	Yok	Yok	Var
53	Yok	Var	Yok
54	Var	Var	Var
55	Var	Yok	Yok
56	Var	Yok	Var
57	Var	Var	Var
58	Var	Yok	Yok
59	Var	Yok	Var
60	Var	Var	Yok
61	Bilinmiyor	Var	Var
62	Yok	Bilinmiyor	Var

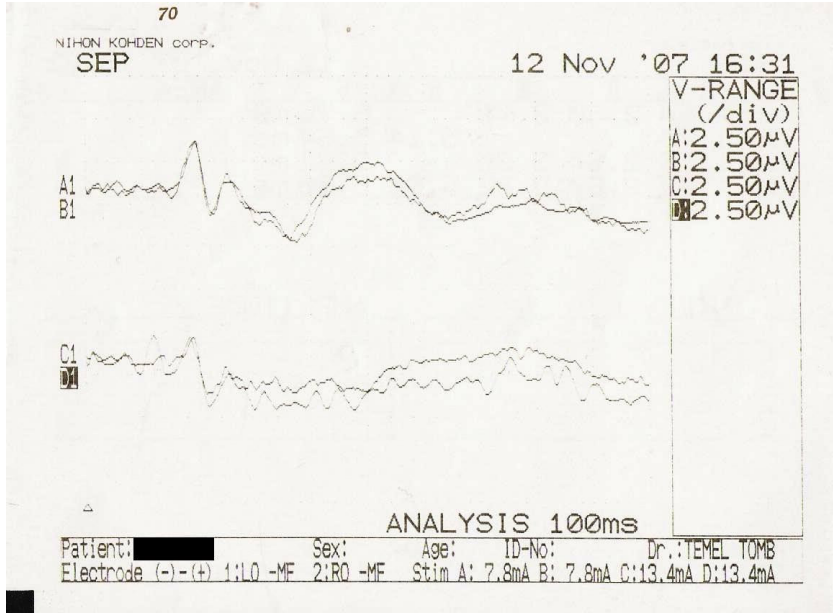
NB tanısı konan hastalarımızın MSS'ye ait çeşitli belirti ve bulguları mevcuttu. Klinik ve MRG bulguları değerlendirildiğinde olguların tümü parankimal tip NB tutulumu göstermekteydi. Tablo 6.17'de NB'li hastaların nörolojik belirtileri ve pozitif muayene bulgularına yer verilmiştir.

Tablo 6.17. NB'li Hastaların Nörolojik Belirtileri ve Pozitif Muayene Bulguları (n=12)

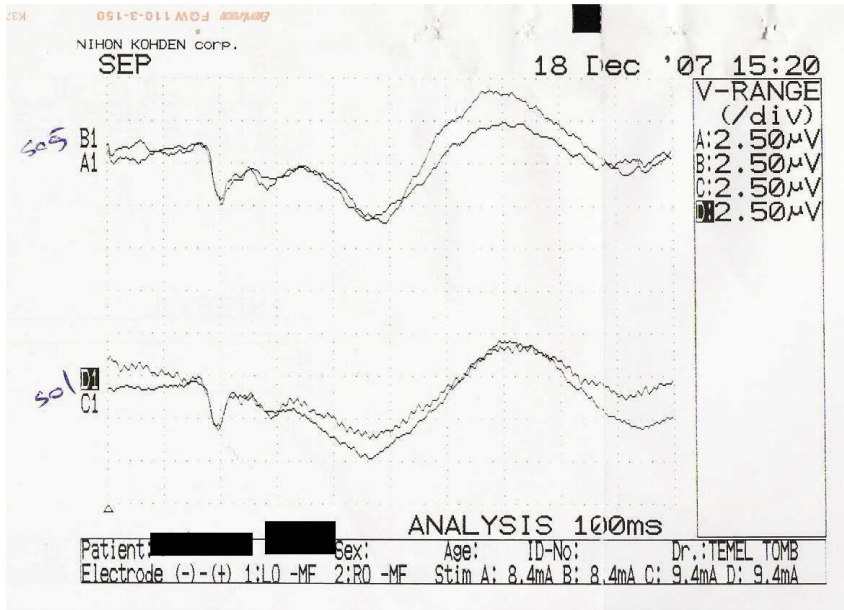
Hasta No	Pozitif Nörolojik Muayene Bulguları
51	El ve ayaklarda uyuşma, nörolojik muayene normal
52	Vertigo, diplopi, nistagmus, pozitif Romberg testi
53	Yürüyüş bozukluğu, bilateral papil sınırları silikliği, derin tendon refleksi (DTR) canlılığı, pozitif Romberg testi, ataksi
54	Baş ağrısı, nörolojik muayene normal
55	Görme bulanıklığı, bilateral optik atrofi, DTR canlılığı, pozitif Romberg testi
56	Baş ağrısı, nörolojik muayene normal
57	Yürüyüş ve konuşma bozukluğu, davranışsal problemler, bilişsel bozukluklar, nistagmus, DTR canlılığı, pozitif Romberg testi, ataksi, pozitif Babinski yanıtı, ağır derecede dizartri
58	Nörolojik muayene normal
59	Baş ağrısı, nörolojik muayene normal
60	Diplopi, hemiparezi, İNO
61	Paraparezi, DTR canlılığı, pozitif Babinski yanıtı
62	Sağ vücut yarısında uyuşukluk, sağ hemihipoestezi

Aşağıdaki şekillerde hastalara ait SEP ve BAEP trase örnekleri verilmiştir.

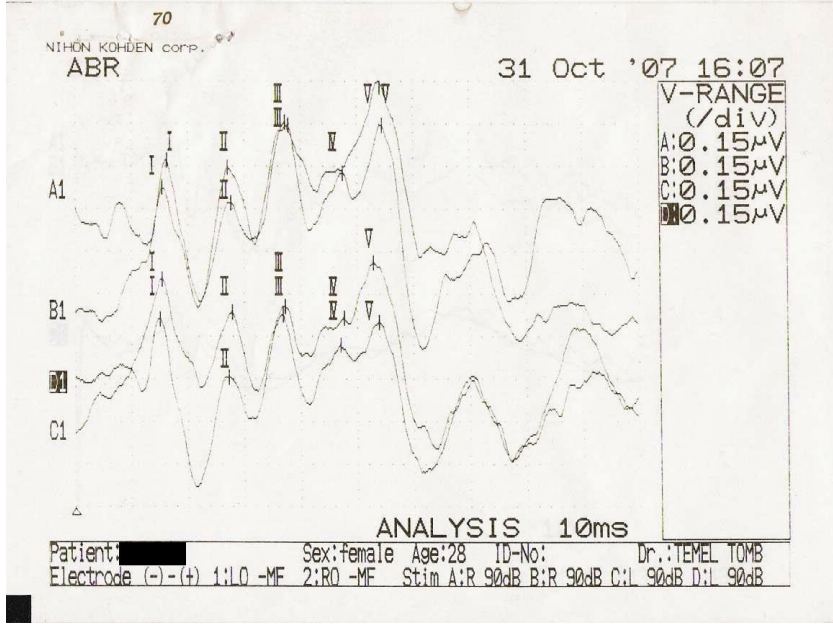
Şekil 6.1. On Dört Nolu Behçet Hastasına Ait Normal SEP Trasesi Örneği



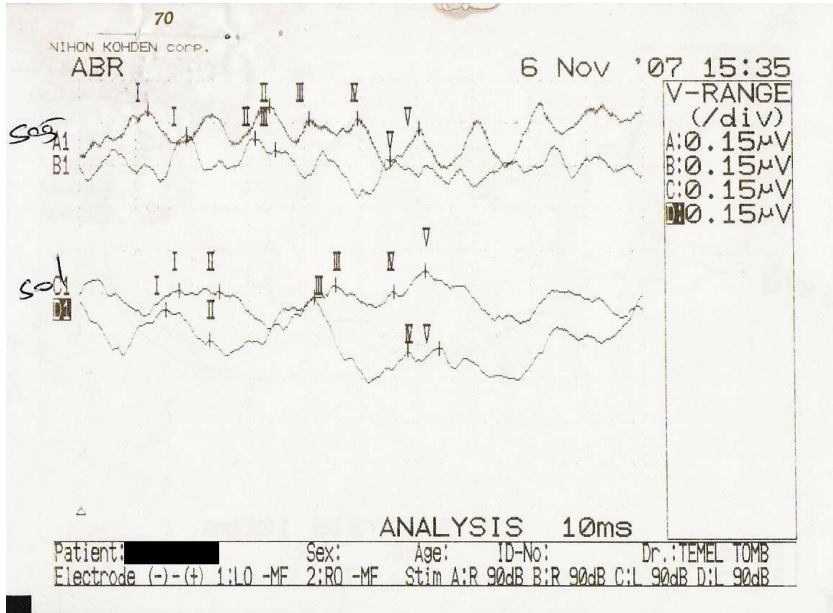
Şekil 6.2. Altı Nolu NB Hastasına Ait Anormal (bilateral N18 belirsizliği) SEP Trasesi Örneği



Şekil 6.3. İki Nolu Behçet Hastasına Ait Normal BAEP Trasesi Örneği



Şekil 6.4. On Sekiz Nolu Behçet Hastasına Ait Anormal (bilateral yanıt yokluğu) BAEP Trasesi Örneği



Hastalara Ait Mediyan SEP ve BAEP Sonuçları

Hasta No	Hasta Grubu	Cinsiyet	Yaş	Hastalık Süresi (yıl)	MEDIYAN SEP						BAEP	
					Sağ Kol			Sol Kol			Sağ Kulak	Sol Kulak
					N20 (ms)	P25 (ms)	Amplitüd (µV)	N20 (ms)	P25 (ms)	Amplitüd (µV)	I, III, V, I-III, III-V, I-V (ms)	I, III, V, I-III, III-V, I-V (ms)
1	BH	K	26	5.0	17	20	3.0	17	20	2.5	1.6, 3.5, 5.4, 1.9, 1.9, 3.8	1.5, 3.5, 5.3, 2.0, 1.8, 3.8
2	BH	K	28	1.0	18	21	4.5	18	21	3.5	1.6, 3.7, 5.4, 2.1, 1.7, 3.8	1.5, 3.6, 5.3, 2.1, 1.7, 3.8
3	BH	K	16	1.0	18	20	7.0	17*	19	<u>0.8</u>	1.6, 3.9, 5.6, 2.3, 1.7, 4.0	1.5, 3.8, 5.6, 2.3, 1.4, 4.1
4	BH	K	26	5.0	17	21	2.5	18	21	2.5	1.5, 3.6, 5.5, 2.1, 1.9, 4.0	1.3, 3.6, 5.6, 2.3, 2.0, 4.3
5	BH	E	37	7.0	19	22	2.5	19	22	2.0	1.8, 3.8, 5.6, 2.0, 1.8, 3.8	1.9, 3.7, 5.6, 1.8, 1.9, 3.7
6	BH	E	26	2.0	18*	21	2.0	18*	21	2.0	1.5, 3.6, 5.4, 2.1, 1.8, 3.9	Y, Y, Y, Y, Y, Y
7	BH	E	17	1.0	19*	22	2.7	Y	Y	Y	1.4, 3.6, 5.4, 1.8, 1.8, 4.0	1.4, 3.8, 5.6, 2.4, 1.8, 4.2
8	BH	E	25	1.0	19*	23	4.0	20*	21	<u>1.8</u>	1.5, 3.8, 5.4, 2.3, 1.6, 3.9	1.5, 3.8, 5.8, 2.3, 2.0, 4.3
9	BH	E	25	8.0	19	22	3.0	19	22	3.0	1.5, 3.7, 5.5, 2.2, 1.8, 4.0	1.5, 3.6, 5.5, 2.1, 1.9, 4.0
10	BH	K	33	3.0	17	20	4.0	18	20	4.0	1.5, 3.5, 5.2, 2.0, 1.7, 3.7	1.5, 3.5, 5.2, 2.0, 1.7, 3.7

_: Latansta uzama, amplitüdde ise düşme veya asimetri.

*: Belirsizleşme.

Y: Yanıt yok.

Ç: Çekilemedi.

Hastalara Ait Mediyan SEP ve BAEP Sonuçları

Hasta No	Hasta Grubu	Cinsiyet	Yaş	Hastalık Süresi (yıl)	MEDIYAN SEP						BAEP	
					Sağ Kol			Sol Kol			Sağ Kulak	Sol Kulak
					N20 (ms)	P25 (ms)	Amplitüd (µV)	N20 (ms)	P25 (ms)	Amplitüd (µV)	I, III, V, I-III, III-V, I-V (ms)	I, III, V, I-III, III-V, I-V (ms)
11	BH	K	35	3.0	Y	Y	Y	Y	Y	Y	1.9, 4.0, 6.1, 2.1, 2.1, 4.2	1.9, 3.9, 6.1, 2.0, 2.2, 4.2
12	BH	K	44	10.0	18	20	2.5	17	20	2.5	1.4, 3.8, 5.4, 2.4, 1.6, 4.0	1.7, 3.8, 5.5, 2.1, 1.7, 3.8
13	BH	E	28	7.0	20	23	2.2	Y	Y	Y	1.6, 3.7, 5.7, 2.1, 2.0, 4.1	1.5, 3.7, 5.8, 2.2, 2.1, 4.3
14	BH	E	18	8.0	19	22	4.0	19	22	4.0	1.6, 3.7, 5.7, 2.1, 2.0, 4.1	1.6, 3.8, 5.5, 2.2, 1.7, 3.9
15	BH	E	22	1.0	18	22	3.0	18*	21	2.5	1.8, 3.7, 5.9, 1.9, 2.2, 4.1	1.7, 3.9, 5.5, 2.2, 1.6, 3.8
16	BH	K	46	3.0	Y	Y	Y	Y	Y	Y	1.6, 3.8, 5.6, 2.2, 1.8, 4.0	1.5, 3.6, 5.6, 2.1, 2.0, 4.1
17	BH	K	25	3.0	18	22	7.5	18*	23	7.5	1.9, 4.3, 6.1, 2.4, 1.8, 4.2	1.7, 4.1, 5.6, 2.4, 1.5, 3.9
18	BH	K	27	1.0	19*	22	2.5	19	23	3.7	Y, Y, Y, Y, Y, Y	Y, Y, Y, Y, Y, Y
19	BH	K	34	3.0	17	20	5.0	17	19	5.0	1.3, 4.3, 6.1, 3.0, 1.8, 4.8	1.6, 3.7, 5.7, 2.1, 2.0, 4.1
20	BH	K	23	2.0	18	21	7.0	18	20	6.0	1.6, 3.7, 5.5, 2.1, 1.8, 3.9	1.7, 3.7, 5.6, 2.0, 1.9, 3.9

_: Latansta uzama, amplitüdde ise düşme veya asimetri.

*: Belirsizleşme.

Y: Yanıt yok.

Ç: Çekilemedi.

Hastalara Ait Mediyan SEP ve BAEP Sonuçları

Hasta No	Hasta Grubu	Cinsiyet	Yaş	Hastalık Süresi (yıl)	MEDIYAN SEP						BAEP	
					Sağ Kol			Sol Kol			Sağ Kulak	Sol Kulak
					N20 (ms)	P25 (ms)	Amplitüd (µV)	N20 (ms)	P25 (ms)	Amplitüd (µV)	I, III, V, I-III, III-V, I-V (ms)	I, III, V, I-III, III-V, I-V (ms)
21	BH	K	30	5.0	17	20	4.0	17	20	2.0	1.5, 3.6, 5.5, 2.1, 1.9, 4.0	1.5, 3.6, 5.5, 2.1, 1.9, 4.0
22	BH	E	20	5.0	19	22	3.5	18*	21	1.5	1.7, 3.8, 5.7, 2.1, 1.9, 4.0	1.6, 3.9, 5.9, 2.3, 2.0, 4.3
23	BH	E	18	2.0	19	22	4.0	17*	23	2.7	1.6, 3.7, 5.8, 2.1, 2.1, 4.2	1.5, 3.7, 5.9, 2.1, 2.2, 4.4
24	BH	K	21	2.0	18	20	4.0	17	21	4.0	1.5, 3.4, 5.1, 1.9, 1.7, 3.6	1.4, 3.4, 5.1, 2.0, 1.7, 3.7
25	BH	E	67	1.5	20	23	3.7	20	23	3.5	1.8, 4.0, 5.6, 2.2, 1.6, 3.8	Y, 3.9, 5.8, Y, 1.9, Y
26	BH	K	38	12.0	19	22	4.0	19	21	2.6	1.7, 3.8, 5.8, 2.1, 2.0, 4.1	Y, Y, 6.5, Y, Y, Y
27	BH	K	26	2.0	17	20	4.0	17	20	3.5	1.7, 3.6, 5.4, 1.9, 1.8, 3.7	1.6, 3.6, 5.6, 2.0, 2.0, 4.0
28	BH	K	26	1.0	19	22	4.2	18	22	3.7	1.7, 3.6, 5.6, 1.9, 2.0, 3.9	1.5, 3.5, 5.5, 2.0, 2.0, 4.0
29	BH	K	24	1.0	18*	21	2.8	17*	21	3.0	1.7, 3.6, 5.5, 1.9, 1.9, 3.8	1.6, 3.6, 5.5, 2.0, 1.9, 3.9
30	BH	K	20	1.0	18	21	2.7	17*	20	3.1	1.6, 3.7, 5.5, 2.1, 1.8, 3.9	1.6, 3.6, 5.5, 2.0, 1.9, 3.9

_: Latansta uzama, amplitüdde ise düşme veya asimetri.

*: Belirsizleşme.

Y: Yanıt yok.

Ç: Çekilemedi.

Hastalara Ait Mediyan SEP ve BAEP Sonuçları

Hasta No	Hasta Grubu	Cinsiyet	Yaş	Hastalık Süresi (yıl)	MEDIYAN SEP						BAEP	
					Sağ Kol			Sol Kol			Sağ Kulak	Sol Kulak
					N20 (ms)	P25 (ms)	Amplitüd (µV)	N20 (ms)	P25 (ms)	Amplitüd (µV)	I, III, V, I-III, III-V, I-V (ms)	I, III, V, I-III, III-V, I-V (ms)
31	BH	K	31	2.0	18*	21	1.0	18*	20	0.7	1.6, 3.6, 5.4, 2.0, 1.8, 3.8	Y, Y, Y, Y, Y, Y
32	BH	K	24	9.0	18*	21	1.0	19*	22	1.2	1.7, 3.8, 5.3, 2.1, 1.5, 3.6	1.6, 3.7, 5.4, 2.1, 1.7, 3.8
33	BH	E	25	1.0	20	23	2.5	20*	23	2.5	1.7, 3.9, 5.8, 2.2, 1.9, 4.1	2.0, 4.1, 6.0, 2.1, 1.9, 4.0
34	BH	E	34	1.0	19	21	2.5	19	20	1.7	Y, 4.2, 5.6, Y, 1.4, Y	Y, Y, 5.5, Y, Y, Y
35	BH	E	34	10.0	20	22	4.5	19	22	4.5	1.5, 3.8, 5.4, 2.3, 1.6, 3.9	1.4, 4.0, 5.9, 2.6, 2.2, 4.8
36	BH	E	29	7.0	19*	23	6.7	18	22	10.0	1.6, 4.0, 5.8, 2.4, 1.8, 4.2	1.6, 3.9, 5.6, 2.3, 1.7, 4.0
37	BH	E	34	5.0	18	20	3.5	17	20	4.0	2.0, 4.8, 5.8, 2.8, 2.0, 3.8	1.7, 3.5, 5.4, 1.8, 1.9, 3.7
38	BH	E	48	9.0	19*	23	2.5	19*	22	1.5	2.2, 4.2, 5.9, 2.0, 1.7, 3.7	1.9, 4.3, 5.7, 2.4, 1.4, 3.8
39	BH	E	34	5.0	20	23	2.2	Y	Y	Y	1.6, 3.9, 5.4, 2.3, 1.5, 3.8	1.9, 3.9, 6.0, 2.0, 2.1, 4.1
40	BH	K	36	10.0	18*	20	3.5	17	20	3.5	1.7, 3.7, 5.3, 2.0, 1.6, 3.6	1.8, 3.7, 5.4, 1.9, 1.7, 3.6

_: Latansta uzama, amplitüdde ise düşme veya asimetri.

*: Belirsizleşme.

Y: Yanıt yok.

Ç: Çekilemedi.

Hastalara Ait Mediyan SEP ve BAEP Sonuçları

Hasta No	Hasta Grubu	Cinsiyet	Yaş	Hastalık Süresi (yıl)	MEDIYAN SEP						BAEP	
					Sağ Kol			Sol Kol			Sağ Kulak	Sol Kulak
					N20 (ms)	P25 (ms)	Amplitüd (µV)	N20 (ms)	P25 (ms)	Amplitüd (µV)	I, III, V, I-III, III-V, I-V (ms)	I, III, V, I-III, III-V, I-V (ms)
41	BH	E	20	1.0	20	24	7.0	20	24	7.5	1.5, 3.7, 5.4, 2.2, 1.7, 3.9	1.7, 3.6, 5.8, 1.9, 2.2, 4.1
42	BH	K	44	13.0	19	22	3.0	18	20	3.0	1.6, 3.6, 5.5, 2.0, 1.9, 3.9	1.5, 3.6, 5.4, 2.1, 1.8, 3.9
43	BH	K	32	3.0	17	23	15.0	17	22	15.0	1.5, 3.7, 5.5, 2.2, 1.8, 4.0	1.4, 3.6, 5.3, 2.2, 1.7, 3.9
44	BH	K	16	1.0	Y	Y	Y	18	21	6.0	1.6, 3.5, 5.6, 1.9, 2.1, 4.0	1.8, Y, Y, Y, Y, Y
45	BH	E	34	1.0	19	22	3.0	18	22	3.0	2.0, 4.1, 5.8, 2.1, 1.7, 3.8	1.8, 3.9, 5.7, 2.1, 1.8, 3.9
46	BH	K	21	1.0	19	24	4.5	19	23	4.5	1.6, 3.7, 5.7, 2.1, 2.0, 4.1	1.6, 3.7, 5.5, 2.1, 1.8, 3.9
47	BH	E	27	1.5	20	24	2.8	20	24	2.8	1.6, 3.9, 5.6, 2.3, 1.7, 4.0	1.7, 3.9, 5.8, 2.2, 1.9, 4.1
48	BH	K	19	1.0	19	24	4.0	19	23	3.0	1.7, 4.0, 5.7, 2.3, 1.7, 4.0	1.5, 3.6, 5.5, 2.1, 1.9, 4.0
49	BH	E	17	2.0	20	24	2.5	20	24	1.7	1.8, 3.9, 5.5, 2.1, 1.6, 3.7	1.7, 3.8, 5.4, 2.1, 1.6, 3.7
50	BH	K	30	2.0	20	24	4.0	Y	Y	Y	2.1, 4.1, 6.0, 2.0, 1.9, 3.9	1.9, <u>4.4</u> , 6.0, <u>2.5</u> , 1.6, 4.1

_: Latansta uzama, amplitüdde ise düşme veya asimetri.

*: Belirsizleşme.

Y: Yanıt yok.

Ç: Çekilemedi.

Hastalara Ait Mediyan SEP ve BAEP Sonuçları

Hasta No	Hasta Grubu	Cinsiyet	Yaş	Hastalık Süresi (yıl)	MEDIYAN SEP						BAEP	
					Sağ Kol			Sol Kol			Sağ Kulak	Sol Kulak
					N20 (ms)	P25 (ms)	Amplitüd (µV)	N20 (ms)	P25 (ms)	Amplitüd (µV)	I, III, V, I-III, III-V, I-V (ms)	I, III, V, I-III, III-V, I-V (ms)
51	NB	E	52	12.0	20	23	2.5	20	23	3.0	1.9, 4.0, 6.1, 2.1, 2.1, 4.2	1.9, 3.9, 5.9, 2.0, 2.0, 4.0
52	NB	E	35	5.0	20	24	7.0	20	24	4.5	1.6, 3.6, 5.4, 2.0, 1.8, 3.8	1.7, 3.6, 5.6, 1.9, 2.0, 3.9
53	NB	E	31	5.0	19	22	3.0	18	22	3.0	Y, Y, 5.5, Y, Y, Y	1.4, 4.2, 5.4, 2.8, 2.2, 4.0
54	NB	K	35	10.0	Y	Y	Y	Y	Y	Y	2.0, 4.4, 6.4, 2.4, 2.0, 4.4	1.9, 4.0, 6.4, 2.1, 2.4, 4.5
55	NB	E	35	6.0	Y	Y	Y	Y	Y	Y	1.6, 3.8, 5.7, 2.2, 1.9, 4.1	1.6, 4.0, 5.9, 2.4, 1.9, 4.3
56	NB	K	30	2.0	18*	20	3.5	17*	20	3.5	1.5, 3.6, 5.5, 2.1, 1.9, 4.0	1.5, 3.8, 5.6, 2.3, 1.4, 4.1
57	NB	E	44	15.0	22	24	1.2	22*	24	1.0	2.1, 4.9, 6.5, 2.8, 1.6, 4.4	2.2, 4.1, 6.3, 1.9, 2.2, 4.1
58	NB	K	36	3.0	18*	20	2.5	18*	20	2.5	1.8, 3.9, 5.7, 2.1, 1.8, 3.9	1.6, 4.0, 5.9, 2.4, 1.9, 4.3
59	NB	K	39	4.0	20*	25	3.0	19*	25	4.0	1.8, 3.8, 5.6, 2.0, 1.6, 3.8	1.7, 3.7, 5.4, 2.0, 1.7, 3.7
60	NB	E	35	1.0	20	28	2.5	Y	Y	Y	Y, 4.5, 6.3, Y, 1.8, Y	Y, Y, 6.2, Y, Y, Y

_: Latansta uzama, amplitüdde ise düşme veya asimetri.

*: Belirsizleşme.

Y: Yanıt yok.

Ç: Çekilemedi.

Hastalara Ait Mediyen SEP ve BAEP Sonuçları

Hasta No	Hasta Grubu	Cinsiyet	Yaş	Hastalık Süresi (yıl)	MEDİYAN SEP						BAEP	
					Sağ Kol			Sol Kol			Sağ Kulak	Sol Kulak
					N20 (ms)	P25 (ms)	Amplitüd (µV)	N20 (ms)	P25 (ms)	Amplitüd (µV)	I, III, V, I-III, III-V, I-V (ms)	I, III, V, I-III, III-V, I-V (ms)
61	NB	E	33	7.0	Ç	Ç	Ç	Ç	Ç	Ç	Y, Y, Y, Y, Y, Y	Y, Y, Y, Y, Y, Y
62	NB	K	40	6.0	18	23	2.5	18	23	2.5	Ç	Ç

_ : Latansta uzama, amplitüdde ise düşme veya asimetri.

*: Belirsizleşme.

Y: Yanıt yok.

Ç: Çekilemedi.

7. TARTIŞMA

BH deri ve mukoza bulgularının yanı sıra göz, eklemler ve damarlar başta olmak üzere pek çok organı tutabilen kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. BH'de nörolojik tutulum sıklığı için %2.2-49 arasında oranlar bildirilmiş olmakla birlikte geniş serili iki ulusal çalışmada bu oranının yaklaşık olarak %5 olduğu bildirilmiştir (4, 5). Beyinsapının en çok etkilenen bölge olduğu ve BH'deki kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (4, 91). BH'ye bağlı lezyonlar radyolojik olarak genellikle beyinsapı veya periventriküler beyaz cevhere lokalizedir. BH'deki MSS lezyonlarını tespit etmede MRG'nin duyarlılığı yüksek değildir. Nörolojik tutulum geliştiğinde MSS hastalığının ilerleyişini azaltmak için erken tanı ve tedavi gereklidir. Elektrofizyolojik çalışmalar MRG'ye göre işlevsel bilgi sağlayabilir. Behçet hastalarında SEP anormallikleri MSS'de arka kordon-mediya lemniskus sistemine (121), BAEP anormallikleri ise beyinsapında lemniskus lateralis sistemine (139) ait ileti bozukluklarını gösterebilir.

Yaptığımız çalışmada NB'li hastaların yanında nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastalarında da anormal UP'lerin varlığı araştırılmış ve bunların henüz bulgu vermemiş, subklinik NB vakalarının tespitinde birer belirteç olarak kullanılabilecekleri varsayımının test edilmesi ile tüm katılımcıların demografik özelliklerinin saptanması amaçlanmıştır.

Konuyla ilgili bilimsel literatür tarandığında yalnızca BH veya NB bulunan hastalarda UP çalışmalarının oldukça az sayıda olduğu görülmüş, BH ve NB olgularının her ikisini de barındıran sadece bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmada Stigsby ve ark (106) ihtiyatlı bir şekilde kullanıldığı zaman BH'deki UP çalışmalarının NB'yi benzer belirtilere sahip diğer bozukluklardan ayırmada, subklinik MSS katılımını ortaya çıkarmada, MSS hastalık aktivitesini değerlendirme ve izlemede ve de tedavi yanıtının değerlendirilmesinde nesnel ölçüler sağlamada faydalı olabileceği ileri sürmüşlerdir. Benzer bir çalışmada Nakamura ve ark (139) NB hastalarının UP'leri üzerinde çalışmış ve anormal UP'lerin MSS'deki subklinik lezyonların varlığını gösteren hassas bilgiler sağlayabileceği sonucunu çıkarmışlardır.

Çalışmamızda BH ve NB grupları arasındaki cinsiyete ilişkin fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Ancak NB grubunda yaş ve hastalık süresi BH grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

SEP anormalliğinin ortaya çıkma oranları ile parametrelerinin ortalamaları açısından BH ve NB grupları arasında paralellik olduğu, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Yanıt alınan hastalardaki SEP parametrelerine ilişkin ortalama değerler incelendiğinde NB grubundaki latans ortalamalarının daha uzun, amplitüd ortalamalarının ise daha düşük olduğu görülmektedir.

BAEP anormalliğinin ortaya çıkma oranları ile parametrelerinin ortalamaları açısından da BH ve NB grupları arasında bir paralellik bulunduğu, istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olmadığı anlaşılmıştır. Yanıt alınan hastalardaki BAEP parametrelerine ilişkin ortalama değerlere dikkat edildiğinde NB grubundaki latans ortalamalarının daha uzun olduğu görülmektedir.

Herhangi bir UP anormalliğinin varlığı açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark tespit edilmemiştir. Cinsiyet, yaş ve hastalık süresi gibi özelliklerin SEP ve BAEP anormalliği üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisinin bulunmadığı görülmüştür.

NB grubundaki yaş ve hastalık süresinin BH grubuna oranla istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunması anlamlı olup önceki çalışma sonuçlarıyla da uyumludur (4, 5, 80). Zira hasta olarak geçirilen sürenin uzunluğu nörolojik tutulum şansını tabii olarak artırmakta, ileri yaş bu riske dolaylı olarak katkıda bulunmaktadır.

Çalışmamızda SEP anormalliğine BH grubunda %46, NB grubunda ise %63.64 oranında rastlanmıştır. NB grubunda SEP anormalliğinin göreceli olarak daha yüksek olduğu görülmektedir. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı farkın olmaması NB vaka sayısının azlığına bağlı olabilir.

Stigsby ve ark (106) tarafından yapılan çalışmada da nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastalarında SEP anormalliği saptanmamış olmakla birlikte NB hastalarında %38 oranında SEP anormalliği bulunmuştur. Ancak SEP anormalliği bakımından BH ve NB grupları arasındaki bu fark da istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır. Benzer bir çalışmada NB hastalarında mediyen SEP kortikal N20 dalga latansının uzadığı saptanmıştır (139). Bu araştırmacılar NB hastalarında %37.4 oranında mediyen ve/veya tibiya SEP anormalliği bulmuşlardır. Mediyen SEP kortikal N20 dalgası talamus veya talamokortikal radyasyon (radiatio) liflerinde oluşmaktadır ve bu santral iletinin uzaması MSS işlevinin bozulduğunu göstermektedir. Nakamura ve ark (139) somatosensoriyel sistem dışında klinik belirti ve bulguları olan bazı NB hastalarında da anormal SEP bulgularına rastlamışlar ve klinik olarak kuşulanılmayan vakalarda dahi anormal SEP yanıtlarıyla karşılaşılmasını, SEP'in subklinik lezyonları saptamada hassas bir yöntem olduğu sonucuyla açıklamışlardır.

Çalışmamızda BH ve NB gruplarında en sık karşılaşılan SEP anormallikleri N20 belirsizleşmesi ile hiç yanıt alınamaması olmuştur. Bu bulgular, Stigsby ve ark (106) tarafından yapılmış çalışmada saptananlarla tam olarak uyuşmamaktadır. Araştırmacılar çalışmalarında patolojik SEP bulguları içinde N20 anormalliğini (amplitüdde düşme $\pm$ latansta uzama) %91 oranında bulurlarken bu oran bizim çalışmamızda % 58.70 olmuştur. Çalışmamızda NB'li grupta N20 belirsizleşmesi ve özellikle de SEP yanıtının alınamaması belirgin olarak daha sık görülmüştür.

Çalışmamızda BAEP anormalliğine BH grubunda %24, NB grubunda ise %45.45 oranında rastlanmıştır. NB grubunda göreceli olarak daha yüksek oranda anormallik varken, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Stigsby ve ark (106) tarafından yapılan çalışmada da çalışmamızla benzer sonuçlara ulaşılmış, BH grubunda %31, NB grubunda ise %52 oranında BAEP anormalliği bildirilmiş ve bu iki grup arasındaki BAEP anormalliğine ilişkin farkın istatistiksel açıdan önemli olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Tunc ve ark (140) ise nörolojik belirti ve/veya bulguları olmayan 36 Behçet hastasının 24'ünde (%66.67) BAEP anormalliği bulunduğunu saptamışlardır.

Bu araştırmacılar BAEP'in Behçet hastalarını değerlendirmede daha önce çok fazla kullanılmamış olmasıyla birlikte, lateral akustik yolun işlevsel bütünlüğünü değerlendirmede ve şiddetli inflamatuvar değişiklik, demiyelinizasyon ve beyinsapı atrofisi gibi patolojik durumları saptamada faydalı bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Benzer başka bir çalışmada NB hastalarında %64.7 oranında BAEP anormalliği olduğu saptanmıştır (139).

BH ve NB gruplarında en sık karşılaşılan BAEP anormalliklerini III. ve V. dalga latanslarında uzama veya kayıp ile I-III intermik latansında uzama veya hesaplanamama olarak saptadık. Elde ettiğimiz bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmalarda bulunanlarla örtüşmektedir. Nakamura ve ark (139) NB'li hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada majör BAEP anormalliklerinin III. veya V. dalga bozuklukları ile I-III intermik latansında uzama olduğunu saptamışlardır. Vardığımız sonuçlar ile yine uyumlu olarak Stigsby ve ark (106) da yaptıkları çalışmada en sık görülen BAEP anormalliklerinin I-III veya III-V intermik latanslarında uzama ile III. ve/veya V. dalga latanslarında uzama ya da hesaplanamama olduğunu rapor etmişlerdir. Bu sonuçlara göre BH ve NB'deki en çok etkilenmenin pons, sonra da mezensefalon düzeyinde olduğu görülmektedir.

SEP ve BAEP anormallikleri tek ve çift taraflı bozukluk açısından değerlendirildiklerinde BH grubunda %18 oranında çift taraflı SEP bozukluğu bulunurken bu oran NB grubunda %45.45 olarak saptanmıştır. Çift taraflı BAEP bozukluğuna ise BH grubunda %6, NB grubunda ise %45.45 oranında rastlanmıştır. Bu sonuçlara göre NB grubunda daha yüksek oranda çift taraflı SEP ve BAEP bozukluğu olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda I. dalgada önemli oranda anormallik (uzama veya kayıp) saptanmıştır. I. dalgadaki bu etkilenme 8. kraniyal sinir tutulumundan kaynaklanmaktadır. Kidd ve ark (80) da 50 vakadan oluşan kendi serilerinde 8. kraniyal sinir tutulumunu nadiren saptadıklarını bildirmişlerdir. Kesin olmamakla birlikte BH'de 8. kraniyal sinir tutulumunun sanıldığından çok daha sık görülüyor olabileceğini düşünüyoruz.

SEP ve/veya BAEP anormalliği bulunan hastalar UP anormalliği çatısı altında bir araya getirilmişlerdir. BH grubunda %56 oranında UP anormalliği tespit edilirken bu oran NB grubunda %83.33 olmuştur. Ancak UP anormalliği açısından yine de gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark oluşmamıştır ($p>0.05$). Bu bulgu Stigsby ve ark (106) tarafından yapılan çalışmanın sonuçlarıyla çelişmektedir. İlgili araştırmacılar BH grubunda %38, NB grubunda ise %81 oranında UP anormalliği bildirilmişler, UP anormalliği bakımından gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde olduğunu bulmuşlardır ($P=0.008$). Bu durum adı geçen çalışmaya dâhil edilen vakaların büyük çoğunluğunda NB hastalığı bulunması (31 NB olgusuna karşı 13 BH olgusu) ve UP'lere VEP'in de ilave edilmiş olmasıyla açıklanabilir.

Mevcut çalışmamızda NB grubunda SEP anormalliğine %63.64 oranında, BAEP anormalliğine ise %45.45 oranında rastlanmıştır. Görüldüğü üzere nörolojik tutulumu olan Behçet hastalarının bile tümünde UP anormalliği bulunmamaktadır. Bu durum SEP anormalliği saptanmayan NB'li vakaların arka kordonlarının, BAEP anormalliği saptanmayan NB'li vakaların ise lateral lemniskuslarının korunmuş olması ile açıklanabilir.

Cinsiyet, yaş ve hastalık süresi gibi özelliklerin gerek SEP gerekse de BAEP anormalliği üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisinin bulunmadığı görülmüştür. Bu sonuç daha önce ulaşılanlarla örtüşmektedir. Zira BH ve NB grupları UP anormallikleri bakımından paralel bir seyir izlemekte, nörolojik tutulum olsun olmasın BH UP'ler açısından kendi karakteristik özelliklerini muhafaza etmektedir.

Behçet hastalarının bir kısmının nörolojik bir yakınması olmadığı halde, laboratuvar incelemelerinde patolojik bulgulara sahip olacağını düşünen bazı araştırmacılar da subklinik düzeyde olan bu nörolojik tutulumu göstermede P300 ve/veya VEP gibi diğer UP'lerden faydalanma yoluna gitmişlerdir. Böyle bir çalışmada nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastalarında normal kontrollerle kıyaslandığında P300 latanslarında istatistiksel olarak anlamlı bir uzama saptanmıştır (107). Bu bulgu da bazı Behçet hastalarında subklinik bir nörolojik tutulum olduğu yönündeki kanıyı desteklemektedir.

Anlar ve ark (141) nörolojik belirtileri olmayan 44 Behçet hastasında VEP kayıtlaması yapmış ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptamışlardır. Sonuç olarak P100 ölçümlerinin BH'deki subklinik nörolojik etkilenmeyi yansıtabileceğini ve hastalığın takip ve değerlendirilmesinde VEP incelemelerinin kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

BH'de sözü edilen bu subklinik MSS tutulumunu göstermede UP'ler ile birlikte veya bunların dışında başka bazı tanısal enstrümanların kullanıldığı da olmuştur. Tunc ve ark'nın (140), çeşitli tanı yöntemlerini içeren çalışmasında araştırmacılar nörolojik belirtisi olmayan 49 Behçet hastasındaki subklinik nörolojik tutulumu göstermek için nöro-görüntüleme (MRG, SPECT) ve/veya nörofizyolojik değerlendirme (BAEP, EEG) yapmışlardır. Behçet hastalarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla MRG ve EEG anormalliğine sahip olduğu görülmüştür. Ancak SPECT çekilen hastaların %45.4'ünde anormallik saptanmış olmasına rağmen istatistiksel açıdan fark bulunamamıştır.

Behçet hastalarındaki EEG bulguları ile ilgili bir başka çalışmada Midorikawa (142) nörolojik tutulumu olan hastaların %80'inde ve nörolojik belirtileri olmayan hastaların ise %36'sında anormallik saptamıştır.

Transkraniyal manyetik stimülasyonu (TMS) BH'deki motor disfonksiyonu değerlendirmede ilk kez kullanan Stigsby ve ark (143) olmuştur. Araştırmacılar santral motor ileti zamanında anlamlı fakat ılımlı derecede bir uzama saptamışlardır. Parisi ve ark (144) ise TMS ile yaptıkları çalışmalarında, nörolojik belirti ve bulguları olmayan 7 hastanın 2'sinde santral motor ileti zamanını uzamış olarak bulmuşlar ve bu verilerin sadece nörolojik bozukluğu saptamada değil aynı zamanda Behçet hastalarındaki subklinik veya presemptomatik santral motor tutulumu göstermede faydalı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Mevcut çalışma bir nöro-görüntüleme çalışması olarak tasarlanmamış olmakla birlikte NB'li hastaların MRG sonuçlarına da ulaşılmış, herhangi bir MRG anormalliğinin bulunmadığı NB'li hastaların tümünde de (n=4) UP anormalliği bulunduğu görülmüştür.

Vaka azlığı nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamış olmasına rağmen, bu durum UP'lerin MRG ile saptanamayacak kadar küçük lezyonların tespitinde önemli bir rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

Öte yandan NB'li 12 hastanın 8'inde MRG anormallikleri ile karşılaşılmıştır (%66.67). Bu bulgu İtalya'dan Besana ve ark (145) yaptığı çalışmanın sonuçlarıyla örtüşmektedir. Araştırmacılar nörolojik tutulumu olan Behçet hastalarında %66.67 oranında MRG anormalliği bulunduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda parankimal tutulumu olan bu hastalar MRG anormallikleri açısından 4 gruba ayrılarak incelenmişlerdir. Hastaların 1'inde beyinsapı veya bazal gangliyonlardan diensefalona uzanan geniş lezyonlar (1. grup), 4'ünde periventriküler beyaz cevherde, ventriküle komşu, dağınık ve çok sayıdaki sinyal artışı odakları (2. grup), 1'inde nonperiventriküler subkortikal veya derin beyaz cevherde, ventrikülden uzak, dağınık ve çok sayıdaki sinyal artışı odakları (3. grup) ve 2'sinde de beyinsapı veya bazal gangliyonlardan diensefalona uzanan geniş lezyonlar ile periventriküler beyaz cevherde, ventriküle komşu, dağınık ve çok sayıdaki sinyal artışı odakları (4. grup) saptanmıştır. Birinci gruptaki hasta ile 2. gruptaki hastalardan 2'sinde herhangi UP anormalliği bulunmamaktadır. Geriye kalan 5 hastanın ise tümünde SEP ve/veya BAEP anormalliği vardır. Dördüncü gruptaki hastalardan her ikisinde de UP anormalliğine rastlanmıştır. Bu bulgu MRG'deki lezyon yükü ile UP anormalliği arasındaki ilişkiyi göstermesi bakımından önemli olabilir. Ancak kesin bir yargıya varmak için nöro-görüntüleme ve nörofizyolojik incelemelerin birlikte yapıldığı geniş vaka serilerine ihtiyaç vardır.

Besana ve ark (145) da yaptıkları çalışmada, Behçet hastalarındaki nörolojik etkilenmenin niceleyici değerlendirmesinde UP ve MRG incelemelerinin faydalı olduğunu ve MSS tutulumu olsun olmasın tüm Behçet hastalarına bu tanısal tetkiklerin uygulanması gerektiğini savunmuşlardır.

Çalışmamızdan elde edilen bulgular BH'de MSS'nin subklinik etkilenmesinin olduğunu göstermektedir.

Behçet hastalarının %56'sında (n=28) UP anormalliğine rastlanmıştır. BH'de nörolojik tutulum kötü prognoz için bir belirteç olarak kabul edildiğinden, erken evrede bu etkilenmeyi saptamak ve tedaviyi buna göre yönlendirmek önemli görünmektedir. Bunun dışında UP anormalliği olan ve olmayan Behçet hastaları nörolojik tutulum geliştirme oranları açısından da izlenmelidir. MRG ile birlikte UP testleri, tedaviye verilen yanıtın nesnel bir şekilde ölçümünü sağlayabilir ve özürllülüğē neden olma potansiyeli taşıyan bu hastalığın kontrollü klinik çalışmalarında özellikle faydalı olabilirler. Subklinik MSS tutulumu olan hastalardaki UP bulgularının ataksız dönemde dahi bozuk olabilmesini, bu hastaların NB relapsı açısından da izlenmeleri gerektiğini düşündürmektedir

BH'si olan vakalara MSS tutulumu olsun olmasın bu tanısal tetkiklerin uygulanması gerektiğini düşünüyöruz. UP anormalliği saptanan Behçet hastaları subklinik nörolojik tutulumlu vakalar olarak kabul edilmeli, bu hastalar daha yakından izlenmeli ve MSS tutulum belirtileri açısından bilgilendirilmelidirler.

8. SONUÇ

NB'li hastaların yanında nörolojik tutulumları olmayan Behçet hastalarında da anormal SEP ve BAEP'lerin varlığının araştırıldığı ve bunların henüz bulgu vermemiş, subklinik NB vakalarının tespitinde birer belirteç olarak kullanılabilecekleri varsayımının test edilmesinin amaçlandığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. BH ve NB grupları arasındaki cinsiyete ilişkin fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Ancak NB grubunda yaş ve hastalık süresi BH grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
2. SEP BH grubunda %46, NB grubunda ise %63.64 oranında patolojik olarak bulunmuştur. SEP parametreleri ve anormalliği açısından BH ve NB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.
3. BH ve NB gruplarında en sık karşılaşılan SEP anormallikleri N20 belirsizleşmesi ile hiç yanıt alınamaması olmuştur.
4. BAEP BH grubunda %24, NB grubunda ise %45.45 oranında patolojik olarak bulunmuştur. BAEP parametreleri ve anormalliği bakımından da BH ve NB grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olmadığı anlaşılmıştır.
5. BH ve NB gruplarında en sık karşılaşılan BAEP anormallikleri III. ve V. dalga latanslarında uzama veya kayıp ile I-III interpike latansında uzama veya hesaplanamama olmuştur.
6. UP (SEP ve/veya BAEP) anormalliği NB grubunda BH grubuna oranla daha yüksek olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark tespit edilmemiştir.
7. Cinsiyet, yaş ve hastalık süresi gibi özelliklerin gerek SEP gerekse de BAEP anormalliği üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisinin bulunmadığı görülmüştür.
8. NB'li 12 hastanın 8'inde MRG anormallikleri ile karşılaşılmış, herhangi bir MRG anormalliğinin bulunmadığı NB'li hastaların da tümünde UP anormalliği olduğu görülmüştür.

Çalışmamızdan elde edilen bulgular NB’li hastaların çoğu ile bazı nörolojik belirti ve bulgusu olmayan Behçet hastalarında somatosensoriyel ve işitsel iletide santral bir bozukluğun olduğunu göstermektedir. UP tetkikleri klinik olarak farkına varılamayacak kadar küçük veya MSS’nin klinik olarak sessiz alanlarına yerleşmiş lezyonları ortaya çıkarmada başarılı olmuşlardır.

Sonuç olarak bütün Behçet hastalarına MSS etkilenmesi olsun veya olmasın, bu tanısal tetkikler uygulanmalı, UP anormalliği saptananlar subklinik nörolojik tutulumlu vakalar olarak kabul edilmeli ve bu hastalar klinik MSS tutulum belirti ve bulguları açısından bilgilendirilerek daha yakından izlenmelidirler.

9. KAYNAKLAR

1. Knapp P.: Beitrag zur Symptomatologie und Therapie der rezidivierenden Hypopyoniritis und der begleitenden aphtösen Schleimhauterkrankungen, Schweiz Med. Wochenschr.; 71: 1288-1290, 1941.
2. Berlin C.: Behçet's syndrome with involvement of the central nervous system, Arch. Dem. Syph.; 49: 227-233, 1944.
3. Cavara V. and D'Ermo F.A.: A case of Behçet's syndrome. XVII Concilium Ophthalmol. Acta; 3: 1489-1505, 1956.
4. Akman-Demir G., Serdaroğlu P., Taşçı B., the Neuro-Behçet Study Group: Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's Disease: Evaluation 200 patients, Brain; 122: 2183-2194, 1999.
5. Siva A., Kantarci O.H., Saip S., Altintas A., Hamuryudan V., Islak C., Kocer N., Yazici H.: Behçet's disease: Diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement, J. Neurol.; 248: 95-103, 2001.
6. Behcet H.: Über rezidiverende, aphtöse durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, AM Auge, und den Genitalien, Dermatol. Wochenschr.; 105: 1152-1157, 1937.
7. Demirhindi O., Yazıcı H., Binyıldız P., Dayıoğlu N., Tüzün Y., Altaç M., Or H., Müftüoğlu A., Yurdakul S., Pazarlı H., Ülkü B., Ertuş S., Orhan M. ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi öğrencileri: Silivri Fener köyü yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içerisinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi; 12: 509-514, 1981.

8. Yurdakul S., Günaydın İ., Tüzün Y., Tankurt N., Pazarlı H., Özyazgan Y., Yazıcı H.: The prevalence of Behçet's syndrome in rural area in Northern Turkey, *J. Rheumatol.*; 15: 820-822, 1988.
9. Kaneko F., Nakamura K., Sato M.: Epidemiology and Behcet's disease in Asian countries and Japan, *Adv. Med. Biol.*; 528: 25-29, 2003.
10. Al-Rawi Z.S., Neda A.H.: Prevalence of Behçet's disease among Iraqis, *Adv. Exp. Biol.*; 528: 37-41, 2003.
11. Altenburg A., Papoutsis N., Orawa H., Martus P., Krause L., Zouboulis C.C.: Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades-Behcet disease in Germany –current pathogenic concepts and therapeutic possibilities, *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*; 4: 49-64, 2006.
12. Çalka Ö., Akdeniz N., Metin A., Sayarlıoğlu H.: Profile of Behcet's disease at Van and vicinity, *Eur. J. Gen. Med.*; 2: 43-46, 2005.
13. Zierhut M., Mizuki N., Ohno S., Inoko H., Gul A., Onoe K., Isogai E.: Immunology and functional genomics of Behcet's disease, *Cell. Mol. Life Sci.*; 60: 1903-1922, 2003.
14. Alpsoy E.: Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri, *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*; 37: 92-99, 2003.
15. Ohno S., Ohguchi M., Hirose S., Matsuda H., Wakisaka A., Aizawa M.: Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease, *Arch. Ophthalmol.*; 100: 1455-1458, 1982.

16. Arayssi T., Hamdan A.: New insights into the pathogenesis and therapy of Behçet's disease, *Curr. Opin. Pharmacol.*; 4: 183-188, 2004.
17. Zouboulis C.C., Vaiopoulos G., Marcomichelakis N., Palimeris G., Markidou I., Thouas B., Kaklamanis P.: Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behçet's disease in Greece, *Clin. Exp. Rheumatol.*; 21 (30): 19-26, 2003.
18. Alpsoy E., Yilmaz E., Savas A., Coskun M., Yegin O.: HLA antigens and linkage disequilibrium patterns in Turkish Behçet's patients, *J. Dermatol.*; 25: 158-162, 1998.
19. Ahmad T., Wallace G.R., James T., Neville M., Bunce M., Mulcahy-Hawes K., Armuzzi A., Crawshaw J., Fortune F., Walton R., Stanford M.R., Welsh K.I., Marshall S.E., Jewell D.P.: Mapping the HLA association in Behçet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms? *Arthritis Rheum.*; 48: 807-813, 2003.
20. Akman A., Sallakçı N., Coskun M., Bacanlı A., Yavuzer U., Alpsoy E., Yegin O.: TNF-alfa gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease, *Br. J. Dermatol.*; 155: 350-356, 2006.
21. Coskun M., Bacanlı A., Sallakçı N., Alpsoy E., Yavuzer U., Yegin O.: Specific interleukin-1 gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet's disease, *Exp. Dermatol.*; 14: 124-129, 2005.
22. Karasneh J., Hajeer A.H., Barrett J., Ollier W.E., Thornhill M., Gul A.: Association of specific interleukin 1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behçet's disease, *Rheumatology*; 42: 860-864, 2003.

23. Duymaz-Tozki J., Yilmaz V., Uyar F.A., Hajeer A.H., Saruhan-Direskeneli G., Gul A.: Polymorphisms of the IL-8 and CXCR2 genes are not associated with Behçet's disease, *J. Rheumatol.*; 32: 93-97, 2005.
24. Yanagihori H., Oyama N., Nakamura K., Mizuki N., Oguma K., Kaneko F.: Role of IL-12B promoter polymorphism in Adamantiades-Behçet's disease susceptibility: An involvement of Th1 immunoreactivity against *Streptococcus Sanguinis* antigen, *J. Invest. Dermatol.*; 126: 1444-1447, 2006.
25. Sallakci N., Bacanli A., Coskun M., Yavuzer U., Alpsoy E., Yegin O.: CTLA-4 gene 49 A/G polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease, *Clin. Exp. Dermatol.*; 30: 546-550, 2005.
26. Nam E.J., Han S.W., Kim S.U., Cho J.H., Sa K.H., Lee W.K., Park J.Y., Kang Y.M.: Association of Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms With Behçet's Disease in a Korean Population, *Human Immunol.*; 66: 1068-1073, 2005.
27. Boiardi L., Salvarani C., Casali B., Olivieri I., Ciancio G., Cantini F., Salvi F., Malatesta R., Govoni M., Trotta F., Filippini D., Paolazzi G., Nicoli D., Farnetti E., Macchioni L.: Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behçet's Disease, *J. Rheumatol.*; 28: 1283-1287, 2001.
28. Salvarani C., Boiardi L., Casali B., Olivieri I., Ciancio G., Cantini F., Salvi F., Malatesta R., Govoni M., Trotta F., Flippini D., Paolazzi G., Nicoli D., Farnetti E., Macchioni P.: Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease, *J. Rheumatol.*; 29: 535-540, 2002.
29. Eglin R.P., Lehner T., Subak-Sharpe J.H.: Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behcet's syndrome and recurrent oral ulcers, *Lancet*; 2: 1356-1361, 1982.

30. Lehner T.: The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behcet's disease, *Int. Rev. Immunol.*; 14: 21-32, 1997.
31. Studd M., McCance D.J., Lehner T.: Detection of HSV-1 DNA in patients with Behcet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction, *J. Med. Microbiol.*; 34: 39-43, 1991.
32. Lee E.S., Lee S., Bang D., Sohn S.: Herpes simplex virus detection by polymerase chain reaction in intestinal ulcer of patients with Behcet's disease, In "Proceedings of the 7th International Conference on Behcet's Disease" Ed. M. Hamza, 71-74, Pub Adhona, Tunis, 1997.
33. Kaneko F., Takahashi Y., Muramatsu Y., Miura Y.: Immunological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum-like eruptions in Behcet's disease, *Br. J. Dermatol.*; 113: 303-312, 1985.
34. Isogai E., Ohno S., Takehashi K.: Close association of *Streptococcus sanguis* uncommon serotypes with Behçet's disease, *Bifidobact. Microflora*; 9: 27-41, 1990.
35. Lehner T., Lavery E., Smith R., van der Zee R., Mizushima Y., Shinnick T.: Association between the 65-kilodalton heat shock protein, *streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behçet's disease, *Infect. Immun.*; 59: 1434-1441, 1991.
36. Direskeneli H., Hasan A., Shinnick T., Mizushima Y., van der Zee R., Fortune F., Stanford M. R., Lehner T.: Recognition of B-cell epitopes of the 65 kDa HSP in Behcet's disease, *Scand. J. Immunol.*; 43 (4): 464-471, 1996.

37. Takeno M., Kariyone A., Yamashita N., Takiguchi M., Mizushima Y., Kaneoka H., Sakane T.: Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behcet's disease and from HLA-B51 transgenic mice, *Arthritis Rheum.*; 38: 426-33, 1995.
38. Sahin S., Akoglu T., Direskeneli H., Sen L.S., Lawrence R.: Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behçet's disease, *Ann. Rheum. Dis.*; 55: 128-133, 1996.
39. Sakane T.: New perspective in Behçet's disease, *Int. Rev. Immunol.*; 14: 89-96, 1997.
40. Rizzi R., Bruno S., Dammacco R.: Behçet's disease: An immune-mediated vasculitis involving vessels of all sizes, *Int. J. Clin. Lab. Res.*; 27: 225-232, 1997.
41. Li B., Yang P., Zhou H., Zhang Z., Xie C., Lin X., Huang X., Kijlstra A.: T-bet expression is upregulated in active Behcet's disease, *Br. J. Ophthalmol.*; 87: 1264-1267, 2003.
42. Ben Ahmed M., Houman H., Miled M., Dellagi K., Louzir H.: Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease, *Arthritis Rheum.*; 50: 2291-2295, 2004.
43. Fortune F., Walker J., Lehner T.: The expression of gamma delta T cell receptor and the prevalence of primed, activated and IgA-bound T cells in Behcet's syndrome, *Clin. Exp. Immunol.*; 82: 326-332, 1990.
44. Hamzaoui K., Hamzaoui A., Hentati F., Kahan A., Ayed K., Chabbou A., Ben Hamida M., Hamza M.: Phenotype and functional profile of T cells expressing gamma delta receptor from patients with active Behcet's disease, *J. Rheumatol.*; 21: 2301-2306, 1994.

45. Hasan A., Fortune F., Wilson A., Warr K., Shinnick T., Mizushima Y., van der Zee R., Stanford M.R., Sanderson J., Lehner T.: Role of gamma delta T cells in pathogenesis and diagnosis of Behcet's disease, *Lancet*; 347: 789-794, 1996.
46. Lehner T.: State of art in Behçet Disease, 8th International Conference on Behçet's disease, Reggio Emilia, 1998.
47. Sayinalp N., Ozcebe O.I., Ozdemir O., Haznedaroglu I.C., Dunder S., Kirazli S.: Cytokines in Behçet's disease, *J. Rheumatol.*; 23: 321-322, 1996.
48. Sahin S., Lawrence R., Direskeneli H., Hamuryudan V., Yazici H., Akoglu T.: Monocyte activity in Behçet's disease, *Br. J. Rheumatol.*; 35: 424-429, 1996.
49. Alpsoy E., Cayirli C., Er H., Yilmaz E.: The levels of plasma interleukin-2 and soluble interleukin-2r in Behçet's disease: A marker of disease activity, *J. Dermatol.*; 25: 513-516, 1998.
50. Nakamura S., Sugita M., Tanaka S., Ohno S.: Enhanced production of in vitro tumor necrosis factor-alpha from monocytes in Behcet's disease, *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*; 96: 1282-1285, 1992.
51. Hamzaoui K., Hamzaoui A., Guemira F., Bessioud M., Hamza M., Ayed K.: Cytokine profile in Behcet's disease patients. Relationship with disease activity, *Scand. J. Rheumatol.*; 31: 205-210, 2002.
52. Treudler R., Zouboulis C.C., Buttner P., Detmar M., Orfanos C.E.: Enhanced interaction of patients' lymphocytes with human dermal microvascular endothelial cell cultures in active Adamantiades-Behcet disease, *Arch. Dermatol.*; 132: 1323-1329, 1996.

53. Kiraz S., Ertenli I., Ozturk M.A., Haznedaroglu I.C., Celik I., Calguneri M.: Pathological haemostasis and "prothrombotic state" in Behcet's disease, *Thromb. Res.*; 105: 125-133, 2002.
54. Al-Otaibi L.M., Porter S.R., Poate T.W.J.: Behçet's disease: a review, *J. Dental Res.*; 84: 209-222, 2005.
55. Ekmekçi P., Boyvat A., Özdemir E., Gürler A., Gürgey E.: Is long term observation of patients with recurrent aphthous stomatitis necessary? Clinical follow-up of 1238 cases, *Adv. Exp. Med. Biol.*; 528: 127-130, 2003.
56. Sakane T., Takeno M., Suzuki N., Inaba G.: Behçet's disease, *N. Eng. J. Med.*; 341: 1284-1291, 1999.
57. Türsen Ü., Gürler A., Boyvat A.: Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease, *Int. J. Dermatol.*; 42: 346-351, 2003.
58. Bang D., Yoon K.H., Chung H.G., Choi E.H., Lee E.S., Lee S.: Epidemiological and clinical factors in Behçet's disease, *Yonsei Med. J.*; 38: 428-436, 1997.
59. Alpsoy E., Dönmez L., Bacanlı A., Apaydın C., Bütün B.: Review of the chronology of clinical manifestations in 60 patients with Behçet's disease, *Dermatology*; 207: 354-356, 2003.
60. Zouboulis C.C., Kotter I., Djawari D., Kirch W., Kohl P.K., Ochsendorf F.R., Keitel W., Stadler R., Wollina U., Proksch E., Sohnchen R., Weber H., Gollnick H.P.M., Holzle E., Fritz K., Licht T., Orfanos C.E.: Epidemiological features of Adamatiades- Behçet's disease in Germany and in Europe, *Yonsei Med. J.*; 38: 411-422, 1997.

61. Ghate J.V., Jorizzo J.L.: Behçet's disease and complex aphthosis, *J. Am. Acad. Dermatol.*; 40: 1-18, 1999.
62. Thomas I., Helmold M.E., Nychay S.: Behçet's disease presenting as superior vena cava syndrome, *J. Am. Acad. Dermatol.*; 26: 863-865, 1992.
63. Kuzu M.A., Özaslan C., Köksoy C., Gürler A., Tüzüner A.: Vascular involvement in Behçet's disease: 8-year audit, *World J. Surg.*; 18: 948-953, 1994.
64. Lee E.S., Bang D., Lee S.: Dermatologic manifestation of Behçet's disease, *Yonsei Med. J.*; 38: 380-389, 1997.
65. Azizlerli G., Ozarmagan G., Ovul C., Sarica R., Mustafa S.O.: A new kind of skin lesion in Behcet's disease: extragenital ulcerations, *Acta Derm. Venereol.*; 72: 286, 1992.
66. Evereklioglu C.: Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease, *Surv. Ophthalmol.*; 50: 294-350, 2005.
67. Evereklioglu C., İlhan Ö.: Okular Behçet hastalığı, *Türkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci.*; 3: 21-25, 2007.
68. Shenoy R.: Conjunctival ulcer: mucocutaneous or ocular manifestation of Behçet's disease? A case report, *Eur. J. Ophthalmol.*; 12: 435-436, 2002.
69. Lee S.K., Lee J.: Behcet's disease--a rheumatologic perspective, *Yonsei Med. J.*; 38: 395-400, 1997.

70. Gur A., Sarac A.J., Burkan Y.K., Nas K., Cevik R.: Arthropathy, quality of life, depression, and anxiety in Behcet's disease: Relationship between arthritis and these factors, Clin. Rheumatol.; 25: 524-531, 2006.
71. Kim H.A., Choi K.W., Song Y.W.: Arthropathy in Behcet's disease, Scand. J. Rheumatol.; 26: 125-129, 1997.
72. Yurdakul S., Yazici H., Tüzün Y., Pazarli H., Yalçın B., Altaç M., Ozyazgan Y., Tüzüner N., Müftüoğlu A.: The arthritis of Behçet's disease: a prospective study, Ann. Rheum. Dis.; 5: 505-515, 1983.
73. Chamberlain M.A.: Behcet's syndrome in 32 patients in Yorkshire, Ann. Rheum. Dis.; 36: 491-499, 1977.
74. Akar S.: Behçet hastalığında eklem tutulumu, Türkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci.; 3: 26-28, 2007.
75. Akbaylar H.: Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: Entero-Behçet, Türkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci.; 3: 29-32, 2007.
76. James D.G., Thompson A.: A recognition of the reverse cardiovascular manifestations in Behçet's disease, Am. Heart J.; 103: 457-458, 1982.
77. İtil B.O.: Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: Pulmoner Behçet, Türkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci.; 3: 40-43, 2007.
78. Sağlam F., Çamsarı T.: Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: Böbrek tutulumuyla Behçet hastalığı, Türkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci.; 3: 44-46, 2007.

79. Kural-Seyahi E., Fresko I., Seyahi N., Ozyazgan Y., Mat C., Hamuryudan V., Yurdakul S., Yazici H.: The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center, *Medicine (Baltimore)*; 82: 60-76, 2003.
80. Kidd D., Steuer A., Denman A.M., Rudge P.: Neurological complications in Behçet's syndrome, *Brain*; 122: 2183-2194, 1999.
81. Siva A., Yazıcı H.: Behçet's disease, In "Handbook of Systemic Autoimmune Diseases Volume 3-The Neurologic Involvement in Systemic Autoimmune Diseases" Eds. S. Levine, E. Doruk, 193-216, Elsevier Science, New York, 2004.
82. Siva A., Altintas A., Saip S.: Behçet's syndrome and the nervous system, *Curr. Opin. Neurol.*; 17: 347-357, 2004.
83. Houman M.H., Hamzaoui-B'Chir S., Ben Ghorbel I., Lamloum M., Ben Ahmed M., Abdelhak S., Miled M.: Neurologic manifestations of Behcet's disease: analysis of a series of 27 patients (article in French), *Rev. Med. Interne*; 23: 592-606, 2002.
84. Al-Araji A., Sharquie K., Al-Rawi Z.: Prevalence and patterns of neurological involvement in Behcet's disease: a prospective study from Iraq, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*; 74: 608-613, 2003.
85. Sbaï A., Wechsler B., Duhaut P., Du-Boutin L.T., Amoura Z., Cacoub P., Godeau P., Piette J.C.: Neuro-Behçet's disease (isolated cerebral thrombophlebitis excluded). Clinical pattern, prognostic factors, treatment and long term follow-up, *Adv. Exp. Med. Biol.*; 528: 371-376, 2003.

86. International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease, *Lancet*; 335 (8697): 1078-1080, 1990.
87. Siva A., Altıntaş A.: Neuro-Behçet syndrome, In “Intravenous Immunoglobulins in the Treatment of Neurological Disorders” Ed. G. Said, 115-126, Martin Dunitz Publishers, London, 2000.
88. Kidd D.: The prevalence of headache in Behçet’s syndrome, *Adv. Exp. Med. Biol.*; 528: 377-379, 2003.
89. Monastero R., Mannino M., Lopez G., Camarda C., Cannizarro C., Camarda L.K., Ciccio F., Triolo G., Camarda R.: Prevalence of headache in patients with Behçet’s disease without overt neurological involvement, *Cephalalgia*; 23: 105-108, 2003.
90. Saip S., Siva A., Altintas A., Seyahi E., Hamuryudan V., Yazici H.: Headache in Behçet’s syndrome, *Headache*; 45: 911-919, 2005.
91. Serdaroglu P.: Behçet’s disease and the nervous system, *J. Neurol.*; 245: 197-205, 1998.
92. Aykutlu E., Baykan B., Serdaroglu P., Gökyigit A, Akman-Demir G.: Epileptic seizures in Behçet disease, *Epilepsia*; 43: 832-835, 2002.
93. Koçer N., Islak C., Siva A., Saip S., Akman C., Kantarci O., Hamuryudan V.: CNS involvement in neuro-Behçet syndrome: an MRI study, *Am. J. Neuroradiol.*; 20: 1015-1024, 1999.
94. Hadfield M.G., Aydin F., Lippman H.R., Sanders K.M.: Neuro-Behçet’s disease, *Clin. Neuropathol.*; 16: 55-60, 1997.

95. Krespi Y., Akman-Demir G., Poyraz M., Tugcu B., Coban O., Tuncay R., Serdaroglu P., Bahar S.: Cerebral vasculitis and ischaemic stroke in Behçet's disease: report of one case and review of the literature, *Eur. J. Neurol.*; 8: 719-722, 2001.
96. Sagduyu A., Sirin H., Oksel F., Turk T., Ozenc D.: An unusual case of Behçet's disease presenting with bilateral internal carotid artery occlusion, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*; 73: 343, 2002.
97. Kizilkilic O., Albayram S., Adaletli I., Ak H., Islak C., Kocer N.: Endovascular treatment of Behçet's disease-associated intracranial aneurysms: report of two cases and review of the literature, *Neuroradiology*; 45: 328-334, 2003.
98. Kikuchi S., Niino M., Shinpo K., Terae S., Tashiro K.: Intracranial hemorrhage in neuro-Behçet's syndrome, *Intern. Med.*; 41: 692-695, 2002.
99. Wechsler B., Vidailhet M., Piette J.C., Bousser M.G., Dell Isola B., Blétry O., Godeau P.: Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease: clinical study and long-term follow-up of 25 cases, *Neurology*; 42: 614-618, 1992.
100. Akman-Demir G., Bahar S., Baykan-Kurt B., Gurvit H., Serdaroglu P.: Intracranial hypertension in Behçet's Disease, *Eur. J. Neurol.*; 3: 66-70, 1996.
101. Tunc R., Saip S., Siva A., Yazici H.: Cerebral venous thrombosis is associated with major vessel disease in Behçet's syndrome, *Ann. Rheum. Dis.*; 63: 1693-1694, 2004.
102. Oktem-Tanör O., Baykan-Kurt B., Gürvit I.H., Akman-Demir G., Serdaroglu P.: Neuropsychological follow-up 12 patients with neuro-Behçet disease, *J. Neurol.*; 246: 113-119, 1999.

103. Akman-Demir G., Bahar S., Coban O., Tasci B., Serdaroglu P.: Cranial MRI in Behçet's disease: 134 examinations of 98 patients, *Neuroradiology*; 45: 851-859, 2003.
104. Nobili F., Cutolo M., Sulli A., Vitali P., Vignola S., Rodriguez G.: Brain functional involvement by perfusion SPECT in systemic sclerosis and Behçet's disease, *Ann. N. Y. Sci.*; 966: 409-414, 2002.
105. Serdaroglu P.: Neuromuscular manifestations in the course of Behçet's disease, *Acta Myol.*; 2: 41-45, 1998.
106. Stigsby B., Bohlega S., Al-Kawi M.Z., Al-Dalaan A., El-Ramahi K.: Evoked potential findings in Behçet's disease. Brain-stem auditory, visual, and somatosensory evoked potentials in 44 patients, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*; 92 (4): 273-281, 1994.
107. Kececi H., Akyol M.: P300 in Behçet's patients without neurological manifestations, *Can. J. Neurol. Sci.*; 2: 66-69, 2001.
108. Karatas G.K., Onder M., Meray J.: Autonomic nervous system involvement in Behçet's disease, *Rheumatol. Int.*; 22: 155-159, 2002.
109. Namer I.J., Karabudak R., Zileli T., Ruacan S., Küçükali T., Kansu E.: Peripheral nervous system involvement in Behçet's disease: case report and review of the literature, *Eur. Neurol.*; 26: 235-240, 1987.
110. Lannuzel A., Lamaury I., Charpentier D., Caparros-Lefebvre D.: Neurological manifestations of Behçet's disease in a Caribbean population: clinical and imaging findings, *J. Neurol.*; 249: 410-418, 2002.

111. Sarui H., Maruyama T., Ito I., Yamakita N., Takeda N., Nose M., Yasuda K.: Necrotising myositis in Behçet's disease: characteristic features on magnetic resonance imaging and a review of the literature, *Ann. Rheum. Dis.*; 61: 751-752, 2002.
112. Akman-Demir G., Serdaroğlu P.: Neuro-Behçet's disease: a practical approach to diagnosis and treatment, *Pract. Neurol.*; 2: 340-347, 2002.
113. Ishida S., Shiima C., Edagawa G., Sakane S., Furukawa K.: Serial MRI findings in a relapsing-remitting form of neuro-Behçet's disease: a case report, *J. Clin. Imaging*; 28: 399-403, 2004.
114. Lee S.H., Yoon P.H., Park S.J., Kim D.I.: MRI findings in neuro-Behçet's disease, *Clin. Radiol.*; 56: 485-494, 2001.
115. Sener R.N.: Neuro-Behçet's disease: diffusion MR imaging and proton MR spectroscopy, *Am. J. Neuroradiol.*; 24: 1612-1614, 2003.
116. Kang D.W., Chu K., Cho J.Y., Koo J.S., Yoon B.W., Roh J.K., Song I.C., Chang K.H.: Diffusion weighted magnetic resonance imaging in neuro-Behçet's disease, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*; 70: 412-413, 2001.
117. Akman-Demir G.: Nöro-Behçet tanı sorunları ve tedavi yaklaşımı, *Türk Nöroloji Dergisi*; 1-2: 58-67, 1998.
118. Danaci M., Akpolat T., Koyuncu M., Unal R., Belet U.: The advantages of MRI and MRA for diagnosing Behçet's disease and internal jugular vein thrombosis, *Comput. Med. Imaging Graph.*; 24: 121-124, 2000.-118.
119. Saip S., Siva A.: Nöro-Behçet sendromu, *Türkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci.*; 1: 32-41, 2005.

120. Akman-Demir G., Yeşilot N., Serdaroğlu P.: Behçet hastalığında nörolojik tutulum: Klinik özellikler, tanı ve tedaviye yaklaşım, J. Neurol. Sci. [Turkish]; 23: 3-7, 2006.
121. Öge A.E., Yayla V.: Uyandırılmış potansiyeller, In ‘‘Nöroloji’’ Ed. A.E. Öge, 149-154, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2004.
122. Ertekin C.: Santral ve periferik EMG anatomi-fizyoloji-klinik. 1st Ed., Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, İzmir, 2006.
123. Marshall S.E.: Behçet’s disease, Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.; 18: 291-311, 2004.
124. Kontogiannis V., Powell R.J.: Behçet’s disease, Postgrad. Med. J.; 76: 629-637, 2000.
125. Lawton G., Bhakta B.B., Chamberlain M.A., Tennant A.: The Behçet’s disease activity index, Rheumatology; 43: 73-78, 2004.
126. Tuzgen S., Kaya A.H., Erdinçler D., Oguzoglu S.A., Ulu O., Saip S.: Two cases of neuro-Behçet’s disease mimicking cerebral tumor, Neurol. India; 51: 376-378, 2003.
127. Imoto H., Nishizaki T., Nogami K., Sakamoto K., Nomura S., Akimura T., Matsunaga T., Suzuki M.: Neuro-Behçet’s disease manifesting as a neoplasm-like lesion: case report, Neurol. Med. Chir. (Tokyo); 42: 406-409, 2002.
128. Verity D.H., Wallace G.R., Vaughan R.W., Stanford M.R.: Behçet’s disease: from Hippocrates to the third millennium, Br. J. Ophthalmol.; 87: 1175-118, 2003.

129. Siva A., Fresko I.: Behçet's disease, *Curr. Treatment Options Neurol.*; 2: 435-447, 2000.
130. Kantarci O., Siva A.: Behçet's disease: diagnosis and management, In "Neurological Therapeutics: Principles and Practice, Chapter 95" Ed. J. Noseworthy, 1084-1093, Martin Dunitz Publishers, London, 2003.
131. Saip S., Siva A.: Nöro-Behçet sendromu, *Türkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci.*; 1: 32-41, 2005.
132. Schwartz R.B., Bravo S.M., Klufas R.A., Hsu L., Barnes P.D., Robson C.D., Antin J.H.: Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases, *Am. J. Roentgenol.*; 165: 627-631, 1995.
133. Kotake S., Higashi K., Yoshikawa K., Sasamoto Y., Okamoto T., Matsuda H.: Central nervous system symptoms in patient with Behçet disease receiving cyclosporine therapy, *Ophthalmology*; 106: 586-589, 1999.
134. Sfrikakis P.P.: Behçet's disease: a new target for anti-tumour necrosis factor treatment, *Ann. Rheum. Dis.*; 61: 51-53, 2002.
135. Russell A.I., Lawson W.A., Haskard D.O.: Potential new therapeutic options in Behçet's syndrome, *BioDrugs*; 15: 25-35, 2001.
136. Nichols J.C., Ince A., Akduman L., Mann E.S.: Interferon-alpha 2a treatment of neuro-Behcet disease, *J. Neuroophthalmol.*; 21: 109-111, 2001.

137. Maugu  re F., Allison T., Babiloni C., Buchner H., Eisen A.A., Goodin D.S., Jones S.J., Kakigi R., Matsuoka S., Nuwer M., Rossini P.M., Shibasaki H.: Somatosensory evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.*; 52: 79-90, 1999.
138. Nuwer M.R., Aminoff M., Goodin D., Matsuoka S., Maugu  re F., Starr A., Vibert J.F.: IFCN recommended standards for brain-stem auditory evoked potentials. Report of an IFCN committee, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*; 91: 12-17, 1994.
139. Nakamura Y., Takahashi M., Kitaguchi M., Imaoka H., Tarui S.: Brainstem auditory and somatosensory evoked potentials in neuro-Behçet's syndrome, *Jpn. Psychiatry Neurol.*; 43 (2): 191-200, 1989.
140. Tunc T., Ortapamuk H., Naldoken S., Ergun U., Ciliz D., Atasoy H.T., Okuyucu E., Inan L.E., Eksioglu M.: Subclinical neurological involvement in Behcet's disease, *Neurol. India*; 54: 408-411, 2006.
141. Anlar O., Akdeniz N., Tombul T., Calka O., Bilgili S.G.: Visual evoked potential findings in Behçet's disease without neurological manifestations, *Int. J. Neurosci.*; 116: 281-287, 2006.
142. Midorikawa T.: Electroencephalographic studies on Behçet's Disease with special reference to the electroencephalographics of neurobeh  et's disease, *Rinsho Shinkeigaku*; 15: 860-869, 1975.
143. Stigsby B., Bohlega S., Delaan A., Al-Kawi Z.: Magnetic brain stimulation: motor-evoked potential and central conduction studies in Behçet's disease (abstract), *Acta Neurol. Scand.*; 85: 40, 1992.

144. Parisi L., Terracciano M.E., Valente G.O., Calandriello E., Accorinti M., Spadaro M.: Pre-symptomatic neurological involvement in Behcet's disease: the diagnostic role of magnetic transcranial stimulation, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*; 101: 42-47, 1996.
145. Besana C., Comi G., Del Maschio A., Praderio L., Vergani A., Medaglini S., Martinelli V., Triuzzi F., Locatelli T.: Electrophysiological and MRI evaluation of neurological involvement in Behçet's disease, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*; 52: 749-754, 1989.

10. ÖZGEÇMİŞ

20.01.1978 tarihinde Isparta’da doğdum. İlköğretimimi Burdur’daki Gazi İlkokulu’nda, ortaöğretimimi ise Burdur Anadolu Lisesi’nde tamamladım. 1996 yılında Akdeniz Üniversitesi’nde tıp eğitimine başladım. 02.07.2002 tarihinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. Devlet Hizmet Yükümlülüğü kapsamında Van İli sınırları içindeki çeşitli sağlık kurumlarında 07.01.2003 ile 31.08.2003 tarihleri arasında pratisyen hekim olarak çalıştım. 2003 Nisan Dönemi Tıpta Uzmanlık Sınavı’nı kazanarak 01.09.2003 tarihinde Yüzüncü Yıl Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime başladım. Uzm. Dr. Mustafa Güleç ile evliyim.