

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ VASKÜLİT ARAŞTIRMA, TANI
VE TEDAVİ MERKEZİ'NDE KAYITLI NÖROLOJİK
TUTULUMLU BEHÇET HASTALIĞI MEVCUT OLAN
HASTALARIN HASTALIK VE TEDAVİ-YANIT
KARAKTERİSTİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Ertuğrul Çağrı BÖLEK

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2018**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ VASKÜLİT ARAŞTIRMA, TANI
VE TEDAVİ MERKEZİ'NDE KAYITLI NÖROLOJİK
TUTULUMLU BEHÇET HASTALIĞI MEVCUT OLAN
HASTALARIN HASTALIK VE TEDAVİ-YANIT
KARAKTERİSTİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Ertuğrul Çağrı BÖLEK

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ömer KARADAĞ

ANKARA
2018



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

14.03.2018

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Ertuğrul Çağrı Bölek'in, 14.03.2018 tarihinde jürimiz huzurunda savunmasını yaptığı **"Hacettepe Üniversitesi Vaskülit Araştırma Tanı ve Tedavi Merkezi'nde Kayıtlı Nörolojik Tutulumlu Behçet Hastalığı Mevcut Olan Hastaların Hastalık ve Tedavi-Yanıt Karakteristiklerinin İncelenmesi "** başlıklı tez çalışması Jürimiz tarafından İç Hastalıkları Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla arz ederim.

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Şule Apraş Bilgen
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Danışman

Doç.Dr.Ömer Karadağ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Üye

Doç.Dr.Abdurrahman Tufan
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

ONAYLI POSTA Bu tez Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki Jüri Üyeleri tarafından görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Dekanlığı tarafından kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Bülent Altun
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

“Money does not represent such a value as men have placed upon it. All my money has been invested into experiments with which I have made new discoveries enabling mankind to have a little easier life.”

Nikola Tesla

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Şule APRAŞ BİLGİN’e bilim dalında sağladığı düzenli çalışma ortamı için,

Tez Danışmanım Sayın Doç. Dr. Ömer KARADAĞ’a çalışmanın her aşamasında sağladığı destek için,

Sayın Yrd. Doç. Dr. Levent KILIÇ başta olmak üzere Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı öğretim üyelerinin tümüne bana sağladıkları motivasyon için,

Sayın Uzm. Dr. Alper SARI başta olmak üzere tüm romatoloji bilim dalı uzman doktorlarına çalışmamın her aşamasındaki özverili yardımları için,

Aileme ve eşim Hatice BÖLEK’e bu yoğun zamanlarda gösterdiği sabırları için

İçtenlikle teşekkür ederim.

Tanımladığı hastalık ile çalışmamıza ilham kaynağı olan merhum Ord. Prof. Dr. Hulusi BEHÇET başta olmak üzere omuzlarında yükseldiğimiz, bilime ve bilgiye gönül veren, ismi okunduğunda göğsümüzü kabartan tüm büyüklerimizi rahmet ve minnetle anıyorum.

Dr. Ertuğrul Çağrı BÖLEK

ANKARA, 2018

ÖZET

Bölek, EÇ. Hacettepe Üniversitesi Vaskülit Araştırma, Tanı ve Tedavi Merkezi'nde Kayıtlı Nörolojik Tutulumlu Behçet Hastalığı Mevcut Olan Hastaların Hastalık ve Tedavi-Yanıt Karakteristiklerinin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2018. Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Vaskülit Araştırma, Tanı ve Tedavi Merkezi'nde (HUVAM) kayıtlı nörolojik tutulumlu Behçet hastalığı (BH) mevcut olan hastaların tutulum, seyir ve tedavi-yanıt karakteristikleri açısından incelenmesi amaçlanmıştır. HUVAM'a kayıtlı verilerine erişilebilen 456 hastanın BH açısından International Study Group (ISG) kriterlerine göre kriterleri karşılayan 329'u ve kriterleri karşılamayıp tecrübeli bir romatoloji uzmanı tarafından inkomplet BH lehine değerlendirilen 90' değerlendirilmeye alınmıştır. Bunların 77'si (%18,4) International Criteria of Recommendations'a (ICR) göre Nöro-Behçet Hastalığı (NBH) olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların 61'i (%79,2) kesin, 16'sı (%20,8) olası NBH olarak değerlendirildi. Yetmiş yedi hastanın; 47'sinde (%61) izole, 5'inde (%6,5) ise mikst paternde parankimal hastalığı olduğu tespit edildi. Üç (%3,9) hastanın periferik sinir sistemi tutulumu, 22 (%28,6) hastanın da non-parankimal hastalığı olduğu saptandı. Bu hastaların 47'si (%61) erkek ve 30'u (%39) kadındı. Bu hastalarda ortalama Behçet hastalığı tanı yaşı $27,7 \pm 9,4$ olarak bulundu. NBH olanlar, olmayanlara kıyasla daha fazla göz tutulumuna sahiplerdi (%65,8'e karşı %47,2, $p = 0,003$). En sık parankimal tutulum bölgesi beyin sapıydı (%72,9), bu grupta en sık nörolojik bulguların sırasıyla piramidal bulgular (%64), ekstrapiramidal bulgular ve ataksi (%58), duyu bulguları (%56) olduğu görüldü. Akut başlangıçlı izole ve mikst parankimal hastalığı olanların %58,3'ünde tek atak izlenmişti ve 36 aylık (min:3,5, max:404 ay) takip süresinde; ortanca olaysız sağ kalım süresi 113 ay olduğu kaydedilmiştir. On dört ölüm kaydı saptanmış olup bunların 9'u NBH olan gruptaydı. Non-parankimal NBH olup ölen hasta kaydedilmemiştir. Veri kısıtlılığı nedeniyle tedavinin sonlanımlara etkisi üzerine ileri yorum yapılamamıştır.

Anahtar kelimeler: Behçet sendromu; Nörolojik belirtiler; Manyetik rezonans görüntüleme, Belirti ve bulgular, Olaysız sağkalım

ABSTRACT

Bölek, EÇ. Evaluation of Disease and Treatment-Response Characteristics of Patients with Neurologic Involvement of Behcet's Disease Registered in Hacettepe University Vasculitis Research, Diagnosis and Treatment Center. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine

Department. Ankara, 2018. In this study, we aimed to evaluate disease and treatment response characteristics of patients with neurologic involvement of Behcet's Disease (BD) registered in Hacettepe University Vasculitis Research, Diagnosis and Treatment Center (HUVAC). Among 456 registered patients whose data was available, 329 fulfilled the diagnostic criteria of International Study Group (ISG) for BD. Ninety patients who did not met criteria were also considered to have incomplete BD after review of an experienced rheumatologist. In the final analysis 77/419 (18.4%) patient were classified as Neuro-Behcet's disease (NBD) according to the International Criteria of Recommendations (ICR). Of these patients, 61 (79.2%) had definite and 16 (20.8%) had possible NBD. Forty seven (61%) of the patients were male and 30 (39%) of the patients were female. The mean age at diagnosis of Behçet's disease was 27.7 ± 9.4 years. Patients with NBD had more ocular involvement than those without NBD (65.8% versus 47.2%, $p = 0.003$). Brainstem was the most frequently affected area and the most common neurological findings were pyramidal findings (64%), extrapyramidal findings and ataxia (58%), sensory findings (56%), respectively. Patients with acute onset isolated or mixed parenchymal disease, 58.3% had only one attack. Median event-free survival time was 113 months in the follow-up time of 36 months (min: 3,5, max: 404 months). There were fourteen death records and 9 of these patients were in the NBD group. No death was recorded in non-parenchymal NBD group. No further conclusions on the effect of treatment on outcomes could be made due to data limitations.

Key words: Behcet Syndrome; Neurologic Manifestations; Magnetic Resonance Imaging, Signs and Symptoms, Event-Free Survival

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	
ONAY SAYFASI	
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.1. Behçet Hastalığı Hakkında Genel Bilgiler	3
2.1.1. Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Patogenez	4
2.1.3. Klinik Prezantasyon ve Tanı	5
2.1.4. Nöro-Behçet Hastalığı (NBH)	8
2.1.5. Tedavi	14
2.1.6. Özürlülük ve Fiziksel Sakatlık Ölçümü	15
3. BİREYLER ve YÖNTEM	16
3.1. Hastalar ve Çalışma Protokolü	16
3.2. Çalışma Protokolü	17
3.3. İstatistiksel Yöntemler	18
3.4. Araştırmanın Etik Yönü	19
4. BULGULAR	22
4.1. Demografik Veriler	22
4.2. Parankimal Tutulum Yerlerine Göre Dağılım	27
4.3. Parankimal Tutulumu Olan Hastalarda Nörolojik Bulgular	28
4.4. Spinal Kord Tutulumu Olan Hastaların Özellikleri	29
4.5. Non-Parankimal Tutulumu Olan Hastalarda Nörolojik Bulgular	30
4.6. Mikst Paternde Tutulumu Olan Hastaların Özellikleri	30
4.7. Periferik Sinir Sistemi Tutulumu Olan Hastaların Özellikleri	31
4.8. Hastaların Tedavi Özellikleri	33

4.9. Hastaların Nörolojik Sekel ve Fiziksel Sakatlık Durumlarının Değerlendirilmesi	33
4.10. Parankimal Tutulumu Olan Hastaların Nüks ve Atak Durumları	34
4.11. Hastaların Genel Sağkalım İncelemesi	36
5. TARTIŞMA	39
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	46
7. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	47
7.1. Sonuçlar	47
7.2. Öneriler	49
KAYNAKLAR	51
EKLER	58
EK 1. Etik Kurul Onayı	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
ADC	<i>Apparent diffusion coefficient</i> (Görünür difüzyon katsayısı)
BH	Behçet hastalığı
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
CI	Confidence interval (Güven aralığı)
CPT	Cilt paterji testi
CYC	Siklofosfamid
DMARD	<i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i> (Hastalığı modifiye eden anti-romatizmal ilaçlar)
DVT	Derin ven trombozu
EDSS	<i>Expanded disability status scale</i> (Genişletilmiş özürlülük durum ölçeği)
EN	Eritema nodosum
FLAIR	<i>Fluid attenuation inversion recovery</i>
GİS	Gastrointestinal sistem
GÜ	Genital ülser
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i> (İnsan Lökosit Antijeni)
HUVAM	Hacettepe Üniversitesi Vaskülit Araştırma, Tanı ve Tedavi Uygulama ve Araştırma Merkezi
ICBD	<i>International Criteria for Behcet's Disease</i> (Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri)
ICD	<i>International Classification of Diseases</i> (Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması)
ICR	<i>International Consensus Recommendation</i> (Uluslararası Uzlaşi Önerileri)
IFN- α	İnterferon – alfa
IL	İnterlökin
IQR	<i>Interquartile range</i> (Çeyrekler arası aralık)

ISG	<i>International Study Group</i> (Uluslararası Çalışma Grubu)
LP	Lomber ponksiyon
Max	Maksimum
Min	Minimum
MMF	Mikofenolat mofetil
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MRS	Modifiye Rankin Skalası
MS	Multipl skleroz
MTX	Metotreksat
NA	<i>Not Applicable</i> (Uygulanamaz)
NB	Nöro-Behçet
NBH	Nöro-Behçet hastalığı
NF-k B	Nükleer faktör- kappa B
OBS	Ölüm Bildirimi Sistemi
PSS	Periferik sinir sistemi
PTE	Pulmoner tromboemboli
RAS	Rekürren aftöz stomatit
SD	Standart deviasyon (sapma)
SLE	Sistemik lupus eritematozus
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SSS	Santral sinir sistemi
SST	Serebral sinüs trombozu
SVO	Serebrovasküler olay
T1W	T1 Ağırlıklı (Görüntüleme)
T2W	T2 Ağırlıklı (Görüntüleme)
TNF- α	Tümör nekrozis faktör alfa
TNFAIP3	TNF- α 'nın indüklediği protein 3

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. International Study Group (ISG) 1990 Behçet hastalığı tanı kriterleri	7
Tablo 2.2. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD) 2014 BH tanı kriterleri.....	8
Tablo 2.3. Nöro-Behçet hastalığı (NBH) Uluslararası Konsensus Önerileri (ICR) kriterleri.....	10
Tablo 2.4. Nöro-Behçet hastalığı (NBH) konsensus sınıflandırması.....	11
Tablo 2.5. NBH için ICR tanı kriterlerinde kullanılan koşullar -1	12
Tablo 2.6. NBH için ICR tanı kriterlerinde kullanılan koşullar -2	12
Tablo 2.7. NBH için ICR tanı kriterlerinde kullanılan koşullar -3	13
Tablo 2.8. Modifiye Rankin Skalası (MRS).....	15
Şekil 3.1. Akış Şeması-1: Hastaların çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma şeması	20
Şekil 3.2. Akış Şeması-2: Nörolojik Bulgusu olan hastaların gruplara göre dağılımı	21
Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri.....	22
Tablo 4.2. NBH olan ve olmayan hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	Error! Bookmark not defined.
Tablo 4.3. Parankimal, non-parankimal ve mikst NBH gruplarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin dağılımı	26
Tablo 4.4 Parankimal NBH'de manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) bölgelere göre tutulum bölgelerinin nöroanatomik dağılımı.....	27
Tablo 4.5 Parankimal NBH olanlarda nörolojik bulguların dağılımı	28
Tablo 4.6 Spinal tutulumu bulunan parankimal NBH olan 12 hastanın klinik ve tutulum özellikleri.....	29
Tablo 4.7 Non-Parankimal NBH olanlarda nörolojik bulguların dağılımı	30
Tablo 4.8 Mikst paternde tutulumu olan NBH olan hastaların özellikleri	31

Tablo 4.9. Tedavi dağılım özellikleri.....	33
Şekil 4.1 Modifiye Rankin Skorlaması, NBH hasta sayılarının dağılımı.....	34
Şekil 4.2 Akut başlangıçlı parankimal NBH olan hastaların atak sayılarının dağılımı...35	
Şekil 4.4 Çalışmaya alınan hastaların genel sağ kalım analiz grafiği	36
Şekil 4.5 NBH olan ve olmayan hastaların genel sağ kalım analiz grafiği	37
Şekil 4.6. 1.Grup ve 2.Grup hastaların karşılaştırmalı sağ kalım analizi	38



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Behçet hastalığı (BH); tekrarlayan oral aftlar, genital ülserler, deri bulguları ve göz bulgularının yanı sıra kas-iskelet sistemi bulguları, nörolojik bulgular ve gastrointestinal sistem (GİS) tutulumları ile seyir gösterebilen bir vaskülitir. Hastalığın klinik yansıması; bahsi geçen bu bulguların değişik ağırlıktaki birlikteliklerinden oluşan heterojen bir tablodur.

İlk defa 1937 yılında bir Türk dermatoloji hekimi olan Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral ve genital ülserlere eşlik eden hipopyonlu üveit triadıyla tanımlanmıştır. Hastalık sürecindeki inflamatuvar gidişin arteriyel ve venöz damarsal yatağı etkileyebilmesi de göz önüne alınarak ilerleyen dönemde vaskülitler içerisinde sınıflandırılmıştır(1). Hastalık aktivitesi yaş ilerledikçe azalsa da çoğu zaman sekel ile iyileşen hastalığı nörolojik, GİS ve göz tutulumları morbidite ve mortalitenin başlıca sebepleridir. Hastalığın tedavisi; hastalığın tutulum paterni, şiddeti ve önceki tedavilere olan yanıtlar göz önüne alınarak düzenlenmektedir.

Nöro-Behçet hastalığı (NBH) ise hastalığın sinir sistemi tutulumu yapan formuna verilen özel bir isimdir. Hastalığın nörolojik tutulumu çoğu zaman santral sinir sistemini (SSS) etkilese de nadiren periferik sinir sistemi (PSS) ve kas tutulumu da görülebilmektedir. Santral sinir sistemindeki etkilenim çoğunlukla parankimal hasar şeklinde olup daha az sıklıkta parankim dışı (serebral sinüs trombozu, organik beyin sendromu ve psödotümör serebri vb.) formlar da mevcuttur. Tutulum şekline, seviyesine ve yerleşimine göre klinik olarak farklı nörolojik ve nöro-psikiyatrik bulgular verebileceği gibi nörolojik tutulumların görüntülemeye rastlantısal olarak saptandığı subklinik NBH formu da saptanabilmektedir.

Nöro-Behçet hastalığı için hastalığın doğal seyri, bölgesel farklılıklar ve farklı tedavi yaklaşımları nedeniyle oluşan bir çeşitlilik mevcuttur. Hastalığın oluşturduğu fiziksel hasar ve sakatlığın ölçümü ile hastalık aktivitesinin takibi için izlemde kullanılacak yeni testlerin, parametrelerin ve mümkünse biyobelirteçlerin geliştirilmesi ve iyileştirilmesi önemlidir.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Vaskülit Tanı ve Tedavi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (HUVAM) kayıtlı bu hastaları tanısını, tedavisini, seyrini ve sonlanım noktalarını da ortaya koyan retrospektif, geniş kapsamlı tanımlayıcı bir

Çalışma planlanmıştır. Hastaların verilerinin güncellenmesine ve detaylı yapılandırılmış bir kohortun oluşmasına da öncülük edecek bu çalışma sayesinde merkezimizde ilerde yapılacak bu konudaki diğerk BH araştırmalarına da zemin oluşacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı Hakkında Genel Bilgiler

Behçet hastalığı klasik olarak oral aft, genital ülser, cilt ve göz bulguları ile seyretmesine karşın kas-iskelet sisteminden sinir sistemine kadar birçok organ ve doku sistemini de etkileyebilen idiyopatik bir vaskülitir.

2.1.1. Epidemiyolojisi

Hastalık ilk defa 1937 yılında İstanbul’da, Türk dermatoloji hekimi Hulusi Behçet tarafından oral aft, genital ülser ve hipopyonlu üveit triadıyla tanımlanmıştır (2, 3). Klasik mukokütanöz semptomlar ve üveit en sık yakınmalar olsa da hastalık birçok organ sistemini etkileyebilir ve her çapta arter veya veni tutan vaskülit tablosuyla kendini gösterebilir. Bazı yazarlar tarafından, multisistemik tutulumu ve geniş yelpazedeki klinik prezantasyonları nedeniyle sendrom şeklinde de adlandırılmaktadır (4, 5).

Behçet hastalığına, 2012 Chapel-Hill Vaskülit Sınıflaması’na göre “*Variable vessel vasculitis* (değişken damar vaskülit)”; yani farklı çaptaki ve yapıdaki (arter veya ven) tutabilen hastalıklar arasında Cogan Sendromu ile birlikte yer verilmiştir (1).

Hastalık 20-421/100.000 aralığında değişen yüksek prevalans değerleri ile en sık Türkiye’den bildirilmekte olup; Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa’da daha az sıklıkta rastlanmaktadır (6-9). Behçet hastalığı tarihi İpek Yolu (*Silk Road*) olarak da anılan, Akdeniz ülkelerinden başlayıp Türkiye ve İran üzerinden Uzakdoğu ülkelerine kadar uzanan coğrafyada yaşayan popülasyonlarda daha sık olarak görülmektedir. Ek olarak hastalığın tutulum özelliklerinin bölgeler arasında farklılıklar gösterebildiği bilinmektedir. Örneğin; GİS tutulumu sıklığı Japonya ve Kore kaynaklı bazı çalışmalarda %10-30 arasında bildirilmişken; Türk Behçet hastalığı gruplarında %1-2 oranında bulunmuştur (10, 11).

Hastalığın başlangıcı çoğunlukla yaşamın 3. dekadında olmakla birlikte, BH herhangi bir yaşta başlayabilir. 50 yaş ve üzerinde nadiren görülmektedir (12). Behçet hastalığı her iki cinsiyette yaklaşık eşit oranda görülse de, erkek hastalarda daha ağır klinik seyir izlenmektedir (13). Bunun yanı sıra Bonitsis ve arkadaşlarının yaptığı bir

meta-analizde genital ülserler (GÜ), eklem tutulumu ve eritema nodosum (EN) kadın cinsiyette daha sık görülürken, cilt paterji testi (CPT) pozitifliği, follikülit, göz tutulumu ve vasküler manifestasyonların erkeklerde daha sık olduğu bildirilmiştir (14).

2.1.2. Patogenez

Hastalığın etiyolojisi multifaktöriyel olup, sebepler kesin olarak bilinmemektedir. Bazı hastalarda endotel hücrelerine, enolaz ve retinal S-antijenine karşı olduğu gösterilen otoantikörler hastalık oluşum mekanizmasının otoimmün kökenli olabileceğini düşündürmektedir (15). Buna rağmen Behçet hastalığı hem vaskülitik hem de otoinflamatuvar hastalık özelliklerini bünyesinde beraber barındıran sistemik bir hastalıktır (16, 17).

Bazı araştırmacılar rekürren aftöz stomatitin (RAS) ortak etiyopatogenetik özellikleri nedeniyle Behçet hastalığının inkomplet bir varyantı olabileceğini öne sürmüştür. Fakat BH coğrafik dağılımı ve HLA ilişkisi itibarıyla RAS'tan farklılık göstermektedir (18-20).

İnsan Lökosit Antijeni (HLA) B51'in Behçet patogenezinde endojen olarak veya patojenik eksojen antijenlerin anormal sunumu aracılığıyla tetikleyici bir rolü olabileceği düşünülmektedir (21). HLA-B51 ile BH arasındaki ilişki coğrafik dağılım ile de bağlantılı gibi görünmektedir. Tarihi İpek Yolu olarak adlandırılan coğrafyada HLA-B51 pozitifliğinin genel popülasyonda sıklığı da diğer bölgelere göre anlamlı olarak daha fazladır (22). Türk ve Japon hasta grupları içerisinde HLA-B51 pozitifliği yaklaşık %60-70 civarında olup, Avrupalı hasta gruplarında ise pozitiflik %10-20 civarında bildirilmektedir. Bunun yanında HLA-B27 pozitifliği olan hastalar da mevcut olup, anterior üveit sıklığının daha yüksek olduğu fakat BH seyrinin daha hafif olduğu bilinmektedir (24). Ek olarak Amerika ve İngiltere kökenli olup BH bulunanlarda sağlıklı popülasyona kıyasla artmış HLA-A2 ve HLA-A28 pozitifliği de bildirilmektedir (25-27).

Takeuchi ve arkadaşlarının yaptığı güncel bir çalışma Behçet hastalığı immünogenetiğine farklı bir bakış kazandırmıştır. Araştırmacılar; Türk BH kohortunda interlekin 1A (IL-1a) – interlekin 1B (IL-1b), interferon regülatör faktör 8, and CCAAT/ enhancer bağlayıcı protein beta-protein tirozin fosfataz 1'in de

aralarında bulunduğu protein genlerinde belirli genetik risk lokusları tanımlamışlardır (28).

Yakın dönemde tespit edilen bir çeşit monogenik vaskülit olan *Haploinsufficiency of A20*'de de Behçet hastalığı bulgularını taklit eden ülserler, göz bulguları ve gastrointestinal bulgular görülebilmektedir (29). Bu genetik hastalık nükleer faktör- kappa B'yi (NF-k B) kodlayan TNF- α tarafından indüklenen protein 3'ün (TNFAIP3) regülatörü olarak görev yapan A20 proteinini kodlayan gende heterozigot germline mutasyon sonucu gelişmektedir (30). Özellikle aile öyküsü olan ve BH olarak takip edilen bazı bireylerde, bu mutasyonun mevcut olabileceği düşünülmektedir.

Tüm bunlara ek olarak bazı Streptococcus türlerinin ve Mycobacterium tuberculosis'in ısı şoku proteinlerine karşı gelişen bozulmuş T hücre yanıtının Behçet hastalığında da olduğunu gösteren deliller mevcuttur (31). Bu bulgular mikrobiyal etkenlerin bazı otoimmün hastalıklarda olduğu gibi BH patogeneğinde de yer alabileceğini düşündürmektedir.

2.1.3. Klinik Prezantasyon ve Tanı

Hastalığın en sık ve en klasik bulgusu oral aftlardır. Genellikle 10 mm'den küçük, minör aft olarak adlandırılan ağrılı aftlar görülmektedir. Oral aft sıklığının %98 civarında olduğu bildirilmektedir (32).

Hastalığın en sık ikinci bulgusu ise genellikle genital ülserlerdir. Erkeklerde skrotumda, kadınlarda ise genellikle vulva üzerine görülen bu lezyonlar ağrılıdır. Sıklıkla skar bırakarak iyileştiği için tanıda skarın görülmesi de yeterli olabilmektedir. Bunun yanında parmak aralarında, meme altlarında ve aksillada da benzer görünüme sahip ekstrapenital ülserler de görülebilmektedir (9).

Cilt bulguları çoğunlukla üçüncü sıklıkta görülmektedir. Eritema nodosum benzeri lezyonların yanında psödofollikülit, papülopüstüler lezyonlar ve akneiform nodüller görülebilir. Cilt paterji testi pozitifliği yaygın bir bulgu olmamasına karşın, BH için yüksek özgüllükte bir test olarak tarif edilmektedir. 20 G çapında bir iğne ile genellikle ön kol cildine oblik olarak 3-6 yerden batırılarak test uygulanır. Test uygulandıktan 48 saat sonra, uygulama yerinde 1-2 mm'lik bir papül ya da püstül gelişmesi pozitiflik olarak kabul edilir. Paterji reaksiyonu BH dışında vasküler

cerrahiler, diş işlemleri, intraoküler enjeksiyon ya da venöz ponksiyon ile de tetiklenebilmektedir (33).

Klasik Behçet triadı içerisinde yer alan göz tutulumu en sık görülen majör organ tutulumudur. Yüzde elli civarında bir sıklık tanımlansa da bölgeler arasında farklılıklar görülebilmektedir (7, 12). Genç erkeklerde %70'lere varan sıklıkta gelişebileceği bildirilmiştir (9). Ön üveit, arka üveit, panüveit veya retinal vaskülit şeklinde görülebilir. Bunların görülme sıklıkları bölgesel farklılıklar göstermektedir.

Hastalığın gastrointestinal sistem tutulumu Uzak Doğu ülkelerinde, Akdeniz bölgesine göre daha yüksek sıklıklarda bildirilmektedir. Vaskülitik lezyonlara bağlı olarak gelişebilen perforasyon ve gastrointestinal iskemi gibi komplikasyonları nedeniyle GİS tutulumu önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olabilmektedir. Endoskopik görünümü Crohn hastalığı ile karışabileceği için BH'nin diğer ekstraintestinal bulgularının varlığı iki hastalığın ayırımında yardımcı olabilmektedir (34).

BH'ye bağlı en yaygın kas iskelet sistemi tutulum şekli artraljidir. Artrit ise klasik olarak erozif olmayan, inflamatuvar diğer artrit sebeplerine benzer şekilde seyreder. Artrit prevalansı %30-50 arasında bildirilmektedir (7, 27, 35).

BH'ye bağlı damarsal tutulumda en sık venöz yatağın etkilendiği bilinmektedir. En sık vasküler tutulum yüzeysel tromboflebit olup, ikinci sıklıkta derin ven trombozu (DVT) görülmektedir. Ek olarak vena cava inferior ve superior ile hepatik venlerin trombozu (Budd-Chiari sendromu) gibi büyük damar tutulumlarına da neden olmaktadır (36-38). Arteriyel yatakta ise anevrizmalar ve tromboz ile karakterize bir tutulum görülmektedir. Behçet hastalığına bağlı anevrizmalar histopatolojik olarak incelendiğinde vazo vazorumlarda nötrofilik inflamasyon ve endotel aktivasyonu görülmektedir (39). Ek olarak serebral sinüs trombozu (SST) vasküler yatakta meydana gelmiş olsa da sonuçları ve yerleşim bölgesi itibarıyla nörolojik tutulum içinde de sınıflandırılmaktadır.

Behçet hastalığının tanısı için spesifik bir laboratuvar bulgusu, görüntüleme yöntemi ya da özgül bir histopatolojik bulgu mevcut değildir. Tanımlanmış bazı kriter setleri özellikle bilimsel araştırmalarda hastaları sınıflandırmak amacıyla oluşturulmuştur. 1990 yılında tanımlanmış olan Uluslararası Çalışma Grubu (ISG)

kriterleri dünya üzerinde en sık kullanılan ve iyi bilinen sınıflama kriter setidir. ISG kriterleri Tablo 2.1’de ayrıntılı olarak verilmiştir (32).

Tablo 2.1. International Study Group (ISG) 1990 Behçet hastalığı tanı kriterleri

<u>Bulgular</u>	<u>Acıklama</u>
Tekrarlayan Oral Aft	Bir yıl içerisinde en az 3 defa tekrarlayan ve hekim tarafından tespit edilen minör, majör aftöz veya herpetiform lezyonlar
Tekrarlayan Genital Ülser	Hekim ya da hasta tarafından gözlenen aftöz ülser ya da skar
Göz Lezyonları	Anterior üveit, posterior üveit, yarık lamba ile vitreusta hücre ya da retinal vaskülit
Cilt Lezyonları	Hekim ya da hasta tarafından gözlenen eritema nodozum, kortikosteroid kullanmayan adölesan sonrası dönemdeki bir hastada hekim tarafından gözlenen psödofollikülit ya da papülopüstüler lezyonlar, akneiform nodüller
Paterji Testi	Hekim tarafından 24-48 saat sonra değerlendirilir.
Behçet hastalığı tanısı; oral aft ile birlikte diğer bulgulardan 2 tanesi varlığında konulmaktadır.	

Bunun dışında ISG kadar genel kabul görmemiş ve henüz yaygın kullanımda olmayan tanımlanmış farklı kriter setleri bulunmaktadır. Bunların içinde güncel olanlarından biri Uluslararası Behçet hastalığı kriterleridir (International Criteria for Behcet’s Disease: ICBD). 2014 yılında Davatchi ve arkadaşları tarafından revize edilen bu kriter seti; 27 ülkeden klinik olarak tanımlanmış Behçet hastalığı tanısı bulunan toplam 2556 kişilik hasta ve 1163 kişilik Behçet hastalığını taklit eden hastalığı bulunan kontrol grubu üzerinden geliştirilmiştir. Bu çalışmada ICBD kriter setinin duyarlılığı %93,9 ve özgüllüğü %92,1 olarak bulunmuş olup karşılaştırıldığı ISG kriterlerinin duyarlılığı %81,2 ve özgüllüğü ise %95,9 olarak tespit edilmiştir (40). Bu yeni kriter setinde ISG’den farklı olarak nörolojik tutulum ve vasküler lezyonların varlığı da kriterler arasında ek olarak yer almıştır. ICBD’de tanı konulması için elde

edilmesi gereken 4 puanlık sisteme paterji testi pozitifliği dahil edilmemektedir. Paterji testi pozitifliğinin varlığı tanıyı destekleyici ek puan olarak değerlendirilir.

Tablo2.2. The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD) 2014 BH tanı kriterleri

Oral Aft	2 Puan
Genital Aft	2 Puan
Oküler Lezyonlar (Anterior Üveit, Posterior Üveit, Retinal Vaskülit)	2 Puan
Cilt Lezyonları (Psödofolikülit veya Eritema Nodosum)	1 Puan
Vasküler Lezyonlar (Süperfisyal flebit, DVT, büyük venlerde tromboz, arteriyel tromboz veya anevrizma)	1 Puan
Paterji Testi	1 Puan*
Nörolojik Tutulum	1 Puan
≥4 puan Behçet hastalığı için yeterlidir.	

*Paterji testi zorunlu değildir. Orijinal kriterler paterjiyi içermez, varlığı tanıyı destekleyen ek puan getirir.

2.1.4. Nöro-Behçet Hastalığı (NBH)

Behçet hastalığına özgü nörolojik tutulumlar NBH adıyla ayrı bir isimle sınıflandırılmaktadır. NBH parankimal ve non-parankimal olarak temel iki ana başlık altında incelenmektedir ve erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 2,8 kat daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (24). Hastalığın en yaygın görülen şekli parankimal form olarak tanımlanmıştır (5). Özellikle Türkiye'den geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalarda NBH içinde %80 oranında parankimal formun görüldüğü bildirilmektedir (41, 42).

Non-parankimal NBH çoğunlukla serebral sinüs trombozu ile birlikte intrakraniyal hipertansiyon sendromu olarak ortaya çıkarken, parankimal NBH'de mekanizmanın küçük damar hastalığına bağlı değişiklikler olduğu düşünülmektedir.

Akut ve subakut parankimal nörolojik tutulumda temel patoloji perivaskülit olmakla birlikte histopatolojik bulgular patognomonik değildir. Lenfositler, nötrofiller ve nadiren eozinofillerin eşlik ettiği perivasküler infiltrasyon; nekroz bulguları ile birlikte ya da nekroz olmaksızın görülebilir. İlerleyen evrelerde ise inflamasyondan ziyade aksonal kayıp ve gliosis belirginleşir (23, 43).

NBH ayırıcı tanısında uveo-menenjitik sendromlarla ortaya çıkabilen sarkoidoz, sistemik lupus eritematosus (SLE), Sjögren sendromu ile özellikle üveal tutulum ve diensefalik lezyon tutulumuna neden olabilen SSS lenfomaları akılda bulundurulmalıdır (23). Akut parankimal hastalığın klinik ayırıcı tanısında arteriyel inme de yer almaktadır. Bunlara ek olarak; özellikle parankimal hastalıkta, diğer BH bulgularının belirgin olmadığı hastalarda multipl skleroz (MS) ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Duyusal prezantasyon, optik nörit, internükleer oftalmopleji, ekstremitte ataksisi ve serebellar disartri MS’de daha sık görülürken, baş ağrısı, motor belirtiler, psödobulbar konuşma ve bilişsel-davranışsal değişiklikler NBH’de daha yaygındır. Ayırımın yapılmasında diğer SSS bölümlerinde tutulum olmaksızın beyin sapı atrofi ve bulgularının bulunması değerlidir. Benzer şekilde MS hastalarında BOS’ta bulunan oligoklonal bant NBH olan hastalarda daha az sıklıkta saptanmaktadır. NBH’de MS’e kıyasla daha az sıklıkta spinal kord tutulumu olduğu bilinmektedir (44, 45). BOS incelemesinde MS’te lenfositler ağırlıkta tespit edilirken, NBH’de nötrofil predominansı izlenmektedir (45).

2014 yılında Kalra ve arkadaşları tarafından yayınlanan NBH tanı ve tedavisi için uluslararası uzlaş önerilerinde tanı için bazı özellikler tanımlanmıştır. Buna göre olguyu açıklayabilecek daha uygun bir ön tanı bulunmamalıdır. Hasta ISG veya sonradan yayınlanan geçerliliği olan kriterlerden biri ile BH açısından uygun bulunmalıdır. Sonrasında NBH ile uyumlu nörolojik sendromun görüntüleme veya BOS bulgularıyla desteklenip desteklenmediği dikkate alınmalıdır. Bu kriter setine göre hasta kesin (*definite*) ya da olası (*probable*) NBH olarak değerlendirilmektedir (23). Tanı için gerekli koşullar Tablo 2.3’te verilmiştir

Tablo 2.3. Nöro-Behçet hastalığı (NBH) Uluslararası Konsensus Önerileri (ICR) kriterleri

Kesin Nöro-Behçet Hastalığı için aşağıdaki 3 kriteri sağlamalı*	
1	Behçet hastalığı için ISG Kriterleri sağlanmalıdır ^a
2	Behçet hastalığından kaynaklandığı düşünülen nörolojik sendrom ^b (objektif nörolojik bulgularla) aşağıdakilerden biri ya da ikisiyle desteklenmelidir: - Nörolojik görüntüleme - CSF
3	Nörolojik bulgular için daha iyi bir açıklama bulunmamalıdır
Olası Nöro-Behçet hastalığı için; Nörolojik bulguların daha iyi açıklanamadığı bir durumda, aşağıdaki 2 kriterden birini sağlamalı	
1	Nörolojik sendromun kesin NBH düşündürmesi fakat sistemik Behçet hastalığı ISG Kriterleri’ni sağlamaması
2	Karakteristik olmayan nörolojik bulguların ISG kriterlerince desteklenen Behçet hastalığında bulunması
^a ISG 1990 kriterleri veya sonraki diğer kabul görmüş kriterler	
^b Tablo 2.5, 2.6 ve 2.7’de belirtilen tanımlanmış sendromlar ve incelemelerde saptanan karakteristik bulgular	

* Kalra ve arkadaşlarının çalışmasından alınmıştır(23).

NBH için ICR’ye göre sinir sistemi tutulumu bölgesine göre sınıflandırma Tablo 2.4’te verilmiştir (23).

Tablo 2.4. Nöro-Behçet hastalığı (NBH) konsensus sınıflandırması

<u>Santral Sinir Sistemi</u> Parankimal - Multifokal-Diffüz - Beyin sapı - Spinal kord - Serebral - Asemptomatik (Sessiz) - Optik nöropati Non-Parankimal - Serebral venöz tromboz: İntrakraniyal hipertansiyon - İntrakraniyal anevrizma - Servikal ekstrakraniyal anevrizma/diseksiyon - Akut menenjiyal sendrom
<u>Periferik Sinir Sistemi (Behçet hastalığı ile ilişkisi kesin değil)</u> - Periferik nöropati ve Mononöritis Multipleks - Myopati ve myozit
Mikst Parankimal ve Non-Parankimal Hastalık

* Kalra ve arkadaşlarının çalışmasından alınmıştır(23)

ICR kriterlerinde kullanılan nörolojik sendromlar, görüntüleme ve BOS bulgularına yönelik koşullara dair bilgiler Tablo 2.5, 2.6 ve 2.7’de verilmiştir.

Tablo 2.5. NBH için ICR tanı kriterlerinde kullanılan koşullar -1

<u>Tanımlanmış Nörolojik Sendromlar</u> (Aşağıdaki prezantasyonlardan bir veya daha fazlasının ilk atakta veya sonraki ataklarda ya da progresyonda mevcut olması) Parankimal Sendrom - Beyin sapı: oftalmoparezi, kraniyal nöropati, serebellar ya da piramidal disfonksiyonu içeren beyin sapı tutulumuna ait semptom ve bulgular - Multifokal (Diffüz): beyin sapı semptom ve bulgularının, serebral veya spinal kord tutulumunun değişik kombinasyonları - Myelopati - Serebral: Ensefalopati, hemiparezi, hemisensöriyel işitme kaybı, nöbetler ve disfajiyi içeren serebral hemisferik tutulumu destekleyen semptom ve bulgular ile kognitif disfonksiyon ve psikoza içeren mental değişiklikler - Optik nöropati Non-Parankimal Sendromlar - Serebral venöz tromboz - İntrakraniyal hipertansiyon (Psödötümör Cerebri) - Akut meningeal sendrom

Tablo 2.6. NBH için ICR tanı kriterlerinde kullanılan koşullar -2

Karakteristik beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları Aşağıdakilerin bir ya da daha fazlasını içeren inflamatuvar değişiklikler: - Artmış hücre sayısı - Protein artışı - Yüksek İnterlökin-6 (IL-6) düzeyi
Dışlanması gereken özel durumlar: - SSS enfeksiyonları - SSS neoplazmları - Behçet hastalığı için verilen tedavilerden kaynaklanan nörolojik komplikasyonlar

Tablo 2.7. NBH için ICR tanı kriterlerinde kullanılan koşullar -3**Karakteristik MRI bulguları****Parankimal NBH****Lezyonların tabiatı**

- Akut/Subakut lezyonlar için; T1 ağırlıklı (T1W) sekanslarda hipointens-izointens görünüm, sıklıkla gad-T1W görüntülerde artmış kontrast tutulumu, T2 ağırlıklı (T2W) ve Fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) sekanslarda hiperintens görünüm, difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens görünüm, görünür difüzyon katsayısı (ADC: *apparent diffusion coefficient*) haritalamada ADC kısıtlılığı
- Kronik fazda küçük lezyonlar görünebilir, genellikle kontrastlanmazlar, fakat lezyonlar tamamen gerileyebilir. Geçirilmiş ataklara kanıt olarak özellikle beyin sapında atrofi kalabilir. Non-spesifik beyaz cevher lezyonları görünebilir.

Yerleşim Yeri: Klinik prezantasyonu belirler.

- Beyin sapı ön planda tipik tutulum bölgesidir; lezyonlar genellikle ponsu içerir. Bazen yukarı doğru genişleyerek orta-beyin yapılarını, bazal gangliyonları ve diensefalonu tutabilir.
- Serebral prezantasyonda, peri-ventriküler bölge için kesin bir yatkınlık olmaksızın küçük, çok sayıda beyaz cevher lezyonları görülebilir. İzole serebral hemisfer lezyonları görülebilir, tümör, apse ve konjenital kistlerden ayrımı yapılmalıdır.
- Tek veya çok sayıda, çoğunlukla beyin sapı, bazal ganglia veya serebral lezyonlara eşlik eden değişken uzunlukta servikal veya torasik spinal kord tutulumu görülebilir. İzole spinal kord tutulumu nadirdir.

Non-Parankimal NBH

- MRG venografi ya da bilgisayarlı tomografide (BT) serebral sinüs veya ven trombozunun kanıtlanması
- İntrakraniyal hipertansiyon sendromunda normal görünüm olabilir.
- Akut menenjiyal sendromda özellikle Gad-T1W sekanslarda menenjiyal kontrastlanma görülebilir.

* Tablo 2.5, 2.6 ve 2.7; Kalra ve arkadaşlarının çalışmasından alınmıştır(23)

2.1.5. Tedavi

BH için tedavi; genellikle ana ilaç olan kolşisin ve topikal tedavilerdir. Kolşisin tedavisi mukokütanöz semptomlarda iyileşme sağlarken; kolşisin tedavisine benzatin penisilin eklenmesi ile elde edilen iyileşme oranındaki artış yalnızca kolşisin tedavisine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir (46).

BH için farklı immünsüpresif ajanlardan, sitokin tedavileri ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) antagonistleri gibi biyolojik ajanlara kadar uzanan spektrumda seçenekler mevcuttur. Medikal tedavilerin yanı sıra vasküler anevrizma gelişimi ve GİS tutulumuna bağlı intestinal perforasyon gibi durumlar cerrahi tedavi gerektirebilir.

NBH tedavisi için randomize kontrollü bir çalışma mevcut değildir. Genel tecrübe SLE ve sarkoidozun nörolojik tutulumunda olduğu gibi intravenöz pulse metilprednizolon sonrası tedricen azaltılan kortikosteroid idame tedavisinin köşe taşı olduğu yönündedir. Hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmasında ana steroid tedavisinin yanında genellikle hastalığı modifiye eden anti-romatizmal ilaçlar (DMARD) da kullanılmaktadır. Bu grupta yer alan azatiopurinin göz tutulumunda atak sıklığını azalttığı gösterilmiştir (47). Birçok merkezde, azatiopurin tolere edilebilir olması ve yan etki profilinin azlığı nedeniyle BH'ye bağlı aralarında NBH'nin de bulunduğu ciddi organ komplikasyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır (23). Mikofenolat mofetil (MMF), metotreksat (MTX) ve siklofosamid (CYC) tedavisi de azatiopurine alternatif olarak kullanılabilecek DMARD tedavilerdir (48-50).

Mevcut tedaviler altında progresyon gösteren hastalar için anti-TNF ajanlar (infliximab ve adalimumab) da tedavi için seçenek olabilirler (51-56). Interlökin-6 reseptörüne karşı geliştirilmiş olan bir monoklonal antikor olan tosilizumabın da NBH tedavisinde remisyon sağladığına dair vaka raporları mevcuttur (57, 58). Genel olarak biyolojik ajanlar içerisinde tedavide kullanımı ve etkinliği hakkında en çok kanıt bulunan ilaç ise infliximabdır.

Çoklu tedaviye dirençli hastalarda İnterferon alfa (IFN- α) uygulanması da başarılı bir alternatif olarak görülmektedir (59). 2003 yılında Çalgüneri ve arkadaşları yayınladıkları bir çalışmada kolşisin, steroid, penisilin, azatiopurin, siklosporin tedavilerine dirençli 29 hastada interferon alfanın kullanılabileceğine dikkat çekmişlerdir. Mukokütanöz semptomları, artrit, vasküler tutulum ve NBH (4 tane) bulunan bu hasta serisinde, progrese olan 1 üveit hastası dışında, interferon tedavisine

iyi yanıt verdikleri kaydedilmiştir. Özellikle nörolojik tutulumlu hastaların komplet yanıt verdiği bildirilmiştir (60).

2.1.6. Özürlülük ve Fiziksel Sakatlık Ölçümü

Nöro-Behçet hastalığı; BH tutulumları içinde önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Serebrovasküler olay (SVO) ve multipl skleroz (MS) gibi nörolojik hastalık örneklerinde de görüldüğü gibi hastalık remisyona girdikten ya da akut dönem geçtikten sonra nörolojik ve fiziksel iyileşme her zaman tam olmamaktadır. Sonraki dönemde geçirilmiş hastalığa ait bu sekel bulgular NBH için morbiditenin kaynağını oluşturmaktadır. Bu durumu ölçümlemek için çeşitli skala ve skorlamalar kullanılmaktadır. Literatürde NBH için de en çok kullanılanlar ölçüm skalaları; Modifiye Rankin Skalası (MRS) ve EDSS'dir (expanded disability status scale: genişletilmiş özürlülük durum ölçeği) (61). Pratikte EDSS en sık olarak MS'de, MRS ise SVO'da kullanılmaktadır. Modifiye Rankin Skalası Tablo 2.7'de verilmiştir.

Tablo 2.8. Modifiye Rankin Skalası (MRS)

Rankin Disability Score (Özürlülük skoru)	
Grade	Tanımı
0	Hiç Semptom Yok
1	Belirgin sakatlık yok, semptomlara rağmen hasta günlük aktivitelerini ve görevlerini yerine getirebiliyor.
2	Hafif sakatlık; geçmişte yaptığı bütün olağan görev ve aktiviteleri yapamıyor ama yardım olmaksızın kendi işlerini yapabiliyor.
3	Orta derecede sakatlık; kendi işlerini görmek için kısmen yardıma ihtiyacı var, ama kendi başına yardımsız yürüyebiliyor.
4	Ağır sakatlık; yardımsız yürüyemiyor ve yardımsız bedensel ihtiyaçlarını karşılayamıyor.
5	Çok ağır sakatlık; yatağa bağımlı, inkontinan ve devamlı bakıma ve dikkate muhtaç
6	Ölüm

3. BİREYLER ve YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Çalışma Protokolü

Kasım 2014'ten itibaren Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde takipli olan hastalar ile henüz yeni tanı almış ya da olası tüm vaskülit hastalarına ait veriler, sekreteryaya aracılığıyla HUVAM'da prospektif olarak kaydedilmektedir. Bu tez çalışması için Kasım 2014'ten Ekim 2017 tarihine kadar HUVAM'a International Classification of Diseases kodları (ICD)-10 sistemine göre M35.2 Behçet hastalığı tanı kodu ile bildirimini yapılan 585 erişkin hasta çalışma kapsamında tarandı. Ayrıca etik kurul onayı alındıktan sonra görülen Nöro-Behçet hastalığı tanısı olan 19 erişkin hasta ile bire bir görüşme yapılarak hastalık seyrine dair bilgileri derinleştirildi. Doğrudan görüşme yapılan hastalar da HUVAM'dan alınan 585 hasta içerisinde bulunmaktaydı.

Hastaların 129'u veri eksikliği nedeniyle değerlendirme dışı bırakıldı. Kalan 456 hasta ISG kriterleri açısından tekrar değerlendirildi. Bu hastaların 329'u Behçet hastalığı için ISG kriterlerini karşılamaktaydı. ISG kriterlerini karşılamayan 127 hastanın medikal bilgileri Behçet hastalığı konusunda tecrübeli bir romatoloji uzmanı (Doç. Dr. Ömer Karadağ) tarafından aşağıdaki parametreler dikkate alınarak retrospektif olarak tekrar değerlendirildi. Uzman değerlendirmesi sonucunda bu hastaların 37'si Behçet hastalığı olarak değerlendirilmedi. Doksan hasta ise inkomplet Behçet hastalığı olarak değerlendirildi.

Uzman görüşünde Behçet hastalığı lehine dikkate alınan parametreler:

- Göz muayene bulgularının, göz hekimi tarafından tipik Behçet hastalığı üveiti olarak ifade edilmesi,
- HLA B51 pozitifliği ve/veya HLA B52 negatifliği,
- Hem arteriyel hem venöz vasküler tutulum olması,
- Nörolojik tutulumdaki klinik ve/veya görüntüleme özelliklerinin nöroloji ve/veya nöroradyoloji hekimi tarafından Nöro-Behçet hastalığı ile uyumlu olarak ifade edilmesidir.

Behçet hastalığı ve inkomplet Behçet hastalığı olarak değerlendirilen toplam 419 hastanın hastane dosyaları ve hastane otomasyon sistemine (Nucleus®) kayıtlı medikal bilgileri taranarak herhangi bir zamanda nörolojik yakınma ya da bulgusu olan 123 hasta tanımlandı. Bu hastalar aynı romatoloji uzmanı ile Nöro-Behçet hastalığı

(NBH) Uluslararası Konsensus Önerileri (ICR) Kriterleri'ne göre tekrar retrospektif olarak değerlendirildi. Kesin veya olası NBH ICR kriterlerini karşılamayan 46 hasta çalışma dışında bırakıldı. NBH ICR kriterlerine göre Nöro-Behçet hastalığı olarak değerlendirilen 77 hasta son analize dahil edildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilmesine dair detaylı akış şeması aşağıda Şekil 3.1 ve 3.2 'de verilmiştir.

3.2. Çalışma Protokolü

Bu çalışma tanımlayıcı nitelikte olup, yukarıda açıklanan hasta popülasyonundan seçilen 419 hastalık örneklem üzerinden gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada elde edilecek verilerin kaydedilmesi için IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programı üzerinden bir veri tabanı bilgisayar dosyası oluşturuldu. HUVAM'dan alınan bilgiler çalışma veri tabanına aktarıldı. Bire bir görüşülen 19 hastadan elde edilen bilgiler çalışma veri tabanına ayrıca kaydedildi. Hastaların eski dosya kayıtları ve hastane otomasyon sistemindeki (Nucleus®) bilgileri, görüntülemeleri, diğer tetkikleri ve raporları ayrıntılı olarak incelendi. Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ölüm Bildirimi Sistemi (ÖBS) sistemi aracılığıyla hastaların sağ kalım durumları ve varsa ölüm tarihleri kaydedildi.

Hastaların sosyodemografik bilgileri (doğum tarihi, cinsiyetleri, birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalarında Behçet hastalığı öyküsü varlığı, sigara kullanımı) kaydedildi. Hastanın bir klinisyen tarafından Behçet hastalığı olarak değerlendirildiği ilk tarih BH tanı tarihi olarak değerlendirildi. Behçet hastalığı takip süresi hesaplanırken hastalık başlangıç tarihi olarak hastanın tanı tarihi esas alındı. Tanı tarihi ile son kontrol muayene tarihi arasındaki süre Behçet hastalığı için hastalık takip süresi olarak belirlendi. Herhangi bir zamanda oral aft, genital ülser, paterji testi pozitifliği, cilt bulguları (eritema nodosum ve/veya papülopüstüler-akneiform lezyonlar), göz bulguları (üveit, retinal vaskülit) varlığına dair veriler kaydedildi. Ayrıca ISG kriter seti dışında kalan diğer Behçet hastalığı bulguları olan; artrit ve SSS dışı vasküler tutulumlar (yüzeyel tromboflebit, DVT, venöz trombozlar, PTE, arteriyel anevrizma, arteriyel tromboz) kaydedildi. Gastroenteroloji uzmanı tarafından Behçet hastalığının

GİS tutulumu (Entero-Behçet) olarak değerlendirilmiş hastalar da GİS tutulumu varlığı mevcut olarak kaydedildi.

Hastalardan HLA-B5 ve HLA-B51 durumları değerlendirilmiş olanların sonuçları kaydedildi.

Nörolojik yakınma ya da bulguları mevcut olan hastaların bulguları sınıflandırılırken Tablo 2.4, 2.5, 2.6 ve 2.7 'de verilen kriterler kullanıldı. Nöro-Behçet hastalığı lehine değerlendirilen hastaların semptomlarının başlangıç tarihi, tanı tarihi, bulguları, tanı sonrasındaki atak sayıları, tipleri (parankimal, non-parankimal, mikst ve PSS) kaydedildi.

Atak kavramı tanımlanırken; 24 saatten uzun süren akut ya da subakut gelişen, bir önceki atak ile arasında en az 2 ay olan nörolojik semptom ve bulgular esas alındı (41). Akut atakla başlayıp nörolojik kayıplara neden olan, relaps ve remisyonlarla seyreden ve immünsüpresif tedaviye iyi yanıt veren meningoensefalit tablosu akut başlangıçlı parankimal NBH olarak değerlendirildi. Ataklarla seyretmeyip, yavaş ve ilerleyici seyir gösteren form ise kronik progresif parankimal NBH olarak tanımlandı (41, 62).

Hastaların tanıda ve/veya takibinde yapılan bütün MRG görüntüleme özellikleri ile tüm seyir boyunca aldıkları tedaviler incelendi. Hastalar fiziksel hasar ve sakatlık durumlarının tespiti açısından Modifiye Rankin Skalası'na göre retrospektif olarak son fizik muayene kayıtları ile değerlendirildi.

Kaydedilen tüm parametrelerde elde edilebilen veriler üzerinden değerlendirme yapılmıştır, sayılar ve oranlar bunun üzerinden hesaplanmıştır.

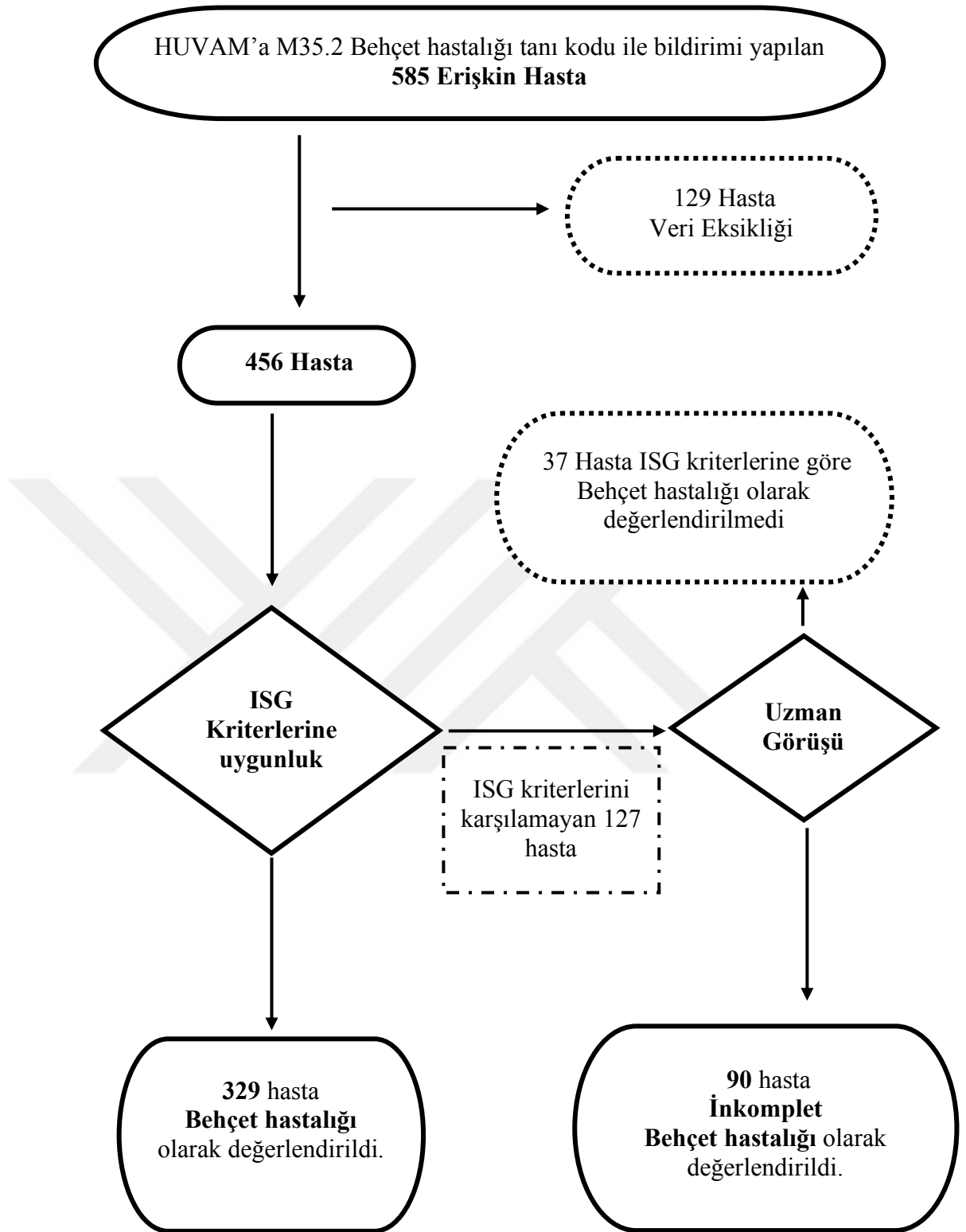
3.3. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizlerin tümü IBM SPSS Statistics 24.0 istatistiksel paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı verilerin değerlendirilmesinde kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%), sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (çeyrekler arası aralık-IQR), minimum ve maksimum değerleri ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo analizleri ve Ki-kare testi (Pearson Ki-Kare ve gerekli durumlarda Fisher Exact Test) kullanıldı. İki grupta sayısal ölçümlerin normal dağılıma uygunluğu varyasyon katsayısı, çarpıklık basıklık, Shapiro Wilks ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelendi. İki grup karşılaştırmaları; normal dağılım

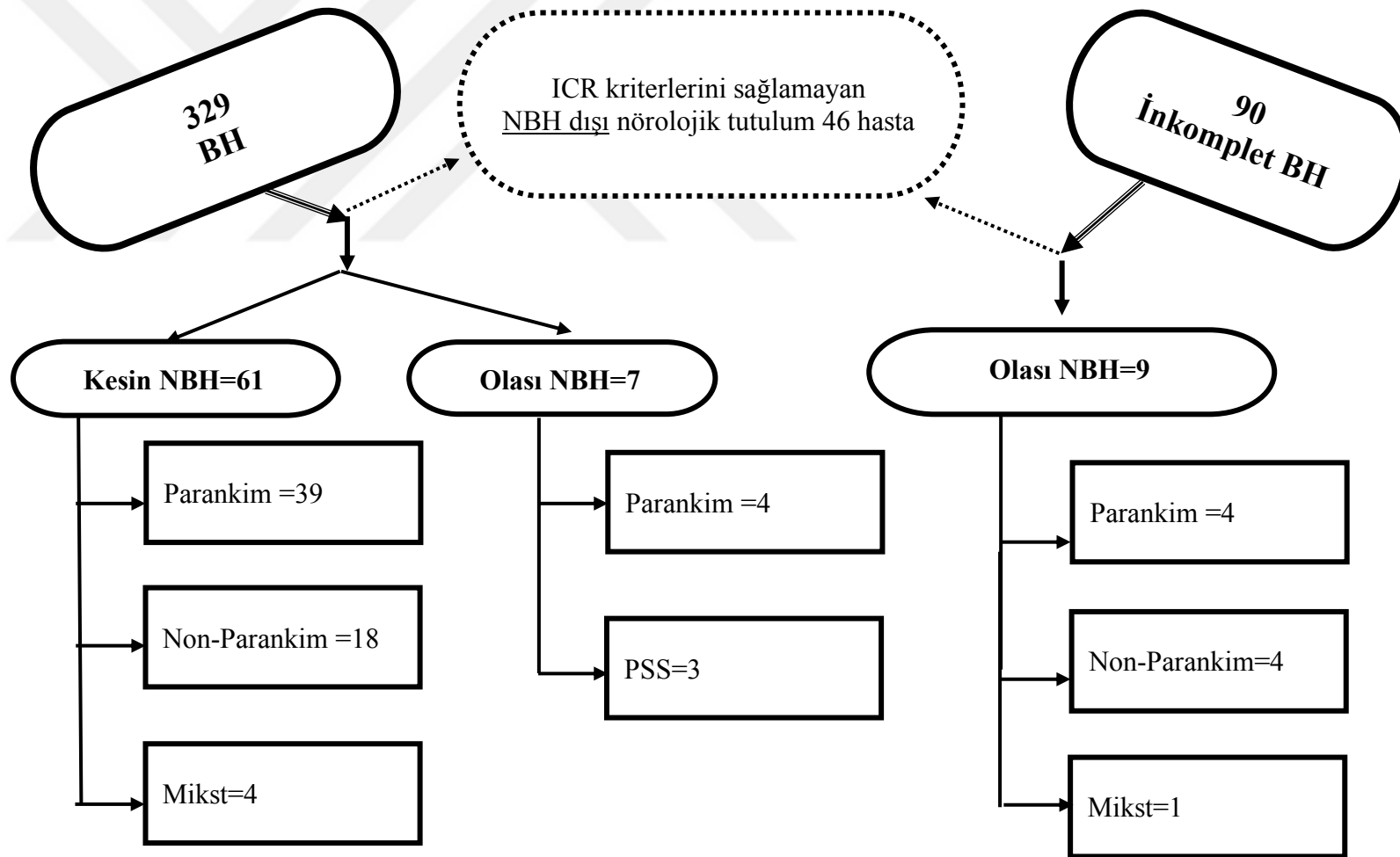
gösteren sayısal değişkenlerde bağımsız gruplar T testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Hastaların Behçet hastalığı için genel sağkalım ve Nöro-Behçet hastalığı için olaysız sağ kalım süresi için Kaplan-Meier sağ kalım analizi ile Log-Rank testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.4. Araştırmanın Etik Yönü

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar ve Yerel Etik Kurulu'ndan izin alındı. GO 17/494 proje numaralı çalışmaya ait 16969557-1146 sayılı raporda verilen etik kurul onayı 26.07.2017 tarihli Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu toplantısı ile alınmıştır (EK 1).



Şekil 3.1. Akış Şeması-1: Hastaların çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma şeması



Şekil 3.2. Akış Şeması-2: Nörolojik Bulgusu olan hastaların gruplara göre dağılımı

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen 419 hastanın 225'i (%53,7) erkek, 194'ü (%46,3) kadındı. Ortalama Behçet hastalığı tanı yaşı $29,2 \pm 9$ idi. Hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin dağılımı Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

	Tüm Hastalar (n=419)
Cinsiyet (erkek / kadın)	225 (%53,7) / 194 (%46,3)
BH tanı yaşı, ortalama $\pm$ SD	29,2 $\pm$ 9
BH takip süresi, yıl, medyan (IQR)	9,4 (13)
Ailede Behçet hastalığı öyküsü	%25,5
Sigara kullanımı	%48,1
HLA B51 pozitifliği	%69,3 *
<u>BH ile ilgili etkilenimler:</u>	
Oral aft varlığı	%99,5
Genital ülser	%74,4
Paterji testi pozitifliği	%43,9 †
Cilt tutulumu	%74,8
Eritema nodosum	%43,5
Papülopüstüller/akneiform lezyon	%54,6
Göz tutulumu	%50,6
Artrit öyküsü	%28,7
Vasküler tutulum (SSS Dahil)	%29,4
Vasküler tutulum (SSS dışı)	%26,6
Arteriyel (SSS dışı)	%10,4
Venöz (SSS dışı)	%21,4
GİS tutulumu	%5,3

* Değerlendirilen 150 hastada 104 pozitif sonuç saptanmıştır.

†Test verisine ulaşılabilen 164 hastada 72 pozitif sonuç saptanmıştır.

419 hastanın 123'ünde nörolojik bulgu saptanmış olup bunların 46'sı ICR kriterlerine göre NBH olarak değerlendirilmemiştir. Bunun dışındaki 77 (%18,4) hastada NBH saptandı. Bu hastaların 47'si (%61) erkek ve 30'u (%39) kadındı. Bu hastalarda ortalama Behçet hastalığı tanı yaşı $27,7 \pm 9,4$ olarak bulundu. NBH olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında göz tutulumu NBH olan hastalarda daha sık olduğu saptandı (%65,8'e karşı %47,2, $p = 0,003$). BH tanısı ile NBH tanısı arasındaki medyan süre farkı 3,2 yıl (IQR = 10) olarak hesaplandı. Nöro-Behçet hastalığı tanısı olan ve olmayan hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.2'de verilmiştir.



Tablo 4.2. NBH olan ve olmayan hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n=419)	NBH (N=77)	NBH olmayan (N=342)	p*
Cinsiyet, Erkek / Kadın (%)	225 (%53,7) / 194 (%46,3)	47 (%61) / 30 (%39)	178 (%52) / 164 (%48)	0,15
BH tanı yaşı, Ortalama $\pm$ SD	29,21 $\pm$ 9,04	27,71 $\pm$ 9,43	29,56 $\pm$ 8,93	0,11
BH takip süresi, yıl, medyan (IQR)	9,36 (13,02)	12,9 (12,42)	8,81 (13,15)	0,002
Ailede Behçet hastalığı öyküsü	%25,5	%28,1	%24,6	0,58
Sigara Kullanımı	%48,1	%41,4	%49,8	0,21
HLA B51 Pozitifliği	104/150 (%69,3)	14/21 (%66,7)	90/129 (%69,8)	0,77
<u>BH ile ilgili etkilenimler:</u>				
Oral Aft	%99,5	%100)	%99,4	1
Genital Ülser	%74,4	%73,3	%74,7	0,81
Paterji Testi Pozitifliği	72/164 (%43,9)	18/33 (%54,5)	54/131 (%41,2)	0,17
Cilt Tutulumu	%74,8	%74,7	%74,9	0,97
Eritema Nodosum	%43,5	%46,7	%42,8	0,54
Papülopüstüller/Akneiform Lezyon	%54,6	%50	%55,6	0,38
Göz Tutulumu	%50,6	%65,8	%47,2	0,003
Artrit Varlığı	%28,7	%25,7	%29,3	0,53
Vasküler Tutulum (<i>SSS Dışındaki</i>)	%26,6	%28	%26,3	0,77
Arteriyel (<i>SSS Dışındaki</i>)	%10,4	%16	%9,2	0,08
Venöz (<i>SSS Dışındaki</i>)	%21,4	%20	%21,7	0,75
GİS Tutulum Varlığı	%5,3	%6,6	%5	0,57
* NBH olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin iki grup arasındaki farklılığın istatistiksel anlamlılığını inceleyen testlere aittir.				

ISG kriterlerine göre Behçet hastalığı olarak değerlendirilen 329 hasta grubu için analizler tekrarlandığında; benzer şekilde göz tutulumu sıklığının NBH tanısı olan grupta (48/68, %70,6), NBH tanısı olmayan gruptan (141/261, %54) daha yüksek sıklıkta olduğu bulundu ($p = 0,014$). Buna rağmen her iki gruptaki oral aft, genital ülser, paterji pozitifliği cilt tutulumu, artrit, vasküler tutulum, GİS tutulumu sıklıkları benzerdi.

ICR kriterlerine göre NBH olan hastaların 61'i (%79,2) kesin, 16'sı (%20,8) olası tanı olarak değerlendirildi. Yetmiş yedi hastanın; 47'sinde (%61) izole, 5'inde (%6,5) ise mikst paternde olmak üzere toplam 52 hastanın parankimal hastalığı olduğu tespit edildi. Bunun yanında 3 (%3,9) hastanın periferik sinir sistemi tutulumu, 22 (%28,6) hastanın da izole non-parankimal hastalık (sinüs ven trombozu ve/veya psödötümör serebri) olduğu görüldü. NBH hastalarının tutulum paternine göre dağılımı Şekil 3.2'de verilmiştir. İzole parankim tutulumu olan hastaların 4'ünün (%8,5) progresif parankimal form, 43'ünün (%91,5) akut başlangıçlı parankimal form olduğu bilinmektedir.

Temel sosyodemografik ve klinik özelliklerin NBH olan grup içerisinde parankimal ve non-parankimal hasta gruplarında tekrar değerlendirilmesinde; izole parankim tutulumu olanlarda herhangi bir zamanda sigara kullanımının (%51,2), non-parankimal tutulumu olanlara (%19) kıyasla daha yüksek sıklıkta olduğu saptandı ($p = 0,015$). Benzer şekilde izole parankimal tutulumu olan hastalarda göz tutulumu sıklığının non-parankimal tutulumlu hastalara kıyasla daha sık olduğu tespit edildi (%76,6'ya karşı %38,1; $p = 0,002$).

Parankimal hastalığı olan 52 hastada özellikle NBH gelişimi öncesi süreçte, özellikle dirençli göz tutulumu (üveit) nedeniyle siklosporin kullanım öyküsü olan 11 hasta kaydedildi. Bu gruptaki siklosporin kullanım öyküsü sıklığının diğer 367 hastaya oranla daha sık olduğu izlendi (%21,6'ya karşı %5, $p < 0,001$).

Non-parankimal hastalığı olan hastalarda SSS dışı herhangi bir vasküler tutulum varlığının (%52,4'e karşı %14,9; $p = 0,001$) ve venöz vasküler tutulum varlığının (%42,9'a karşı %8,5; $p = 0,002$) izole parankimal hastalığı olanlara kıyasla daha sık olduğu görülmüştür. Arteriyel tutulum non-parankimal hastalığı olan grupta daha sık olsa da iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Parankimal, non-parankimal ve mikst NBH gruplarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin dağılımı ayrıntılı olarak Tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3. Parankimal, non-parankimal ve mikst NBH gruplarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

	Parankimal (n=47)	Non-Parankimal (n=22)	Mikst (n=5)	P*
Cinsiyet (erkek / kadın)	29 (%61,7) / 18 (%38,3)	10 (%45,5) / 12 (%54,5)	5 (%100) / 0 (%0)	0,20
BH tanı yaşı, ortalama $\pm$ SD	28,3 $\pm$ 8,8	25,4 $\pm$ 10,2	27,6 $\pm$ 8,1	0,19
BH takip süresi, yıl, medyan (IQR)	12,4 (IQR=13,4)	13,1 (IQR=12,5)	12,9 (IQR=18,4)	0,73
NBH tanı yaşı, ortalama $\pm$ SD	34,5 $\pm$ 9,3	29,7 $\pm$ 11,3	29,9 $\pm$ 9,7	0,07
Nörolojik bulgu ile BH tanısı alma oranı	%25,5	%31,8	%80	0,59
BH izleminde nörolojik bulgu gelişen hastalarda BH tanısı ile NBH tanısı arasında medyan süre, yıl (IQR)	5,7 (IQR=11)	6,2 (IQR=5,77)	-	0,63
Ailede Behçet hastalığı öyküsü	%25	%27,8	%50	1
Sigara kullanımı	%51,2	%19	%40	0,015
HLA B51 pozitifliği [†]	9/12 (%75)	4/8 (%50)	1/1 (%100)	0,36
Oral aft	%100	%100	%100	-
Genital ülser	%78,7	%61,9	%75	0,15
Paterji testi pozitifliği [†]	10/20 (%50)	6/10 (%60)	0/1 (%0)	0,71
Cilt tutulumu	%70,2	%85,7	%50	0,17
Eritema nodosum	%41,3	%59,1	%25	0,17
Papülopüstüler/ akneiform lezyon	%50	%47,6	%25	0,86
Göz tutulumu	%76,6	%38,1	%100	0,002
Artrit öyküsü	%23,4	%25	%25	1
Vasküler tutulum (SSS dışı)	%14,9	%52,4	%50	0,001
Arteriyel (SSS dışı)	%10,6	%23,8	%25	0,26
Venöz (SSS dışı)	%8,5	%42,9	%50	0,002
GİS Tutulumu	%6,4	%9,1	%0	0,65

* Parankimal ve Non-parankimal hasta grupları arasındaki farklılığı ölçümleme için hesaplanmıştır. [†] Verilerine ulaşılan hasta sayısı ve oranlar verilmiştir.

4.2. Parankimal Tutulum Yerlerine Göre Dağılım

Parankimal tutulumu bulunan toplam 52 hasta içerisinde 3 hastada (%5,8) optik nörit saptandı. Beyin parankim tutulumları içinde en sık beyin sapı tutulumu (%72,9) izlenirken en az kraniyal sinir tutulumu (%4,2) ve menenjiyal (%2,1) tutulum saptandı. Tutulum bölgelerine göre Tablo 4.4’de verilmiştir.

Tablo 4.4 Parankimal NBH’de manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bölgelere göre tutulum bölgelerinin nöroanatomik dağılımı (n=52; İzole parankimal ve mikst patern)

	%
Beyin Sapı Tutulumu	35/48 (%72,9) *
Mezensefalon	23/48 (%47,9)
Crus Cerebri Tutulumu	9/48 (%18,8)
Pons	28/48 (%58,3)
Medulla Oblongata	10/48 (%20,8)
Beyaz Cevher	31/48 (%64,6)
Capsula Interna	10/48 (%20,8)
Diensefalon Tutulumu	18/48 (%37,5)
Talamus	18/48 (%37,5)
Hipotalamus	2/48 (%4,2)
Serebellar	21/48 (%43,8)
Serebellar Pedinkül Tutulumu	17/48 (%35,4)
Serebellar Beyaz Cevher	4/48 (%8,3)
Bazal Gangliyon	15/48 (%31,3)
Spinal Kord Tutulumu	12/49 (%24,5)
Optik Nörit	3/52 (%5,8)
Kraniyal Sinir Tutulumu	2/48 (%4,2) †
Menenjiyal Tutulum	1/48 (%2,1) ‡

* Üç hastada izole beyin sapı tutulumu olup, diğer hastalarda eşlik eden başka parankim bölgeleri mevcuttur.

† Bir hasta 3. kraniyal sinir çevresinde geçirilmiş nörite işaret edebilecek MRG bulgusuna (ince kesitlerde artmış intensite) sahiptir. Diğer hastada; 5,7 ve 8. kraniyal sinir çevresinde kontrast tutulumu saptanmıştır.

‡ Bir hastada pons ve diensefalon tutulumu yanında MRG incelemesinde leptomeningeal kontrastlanması vardır. Hastanın duyu ve motor bulguları yanında baş ağrısı ve bulantı-kusma yakınmaları mevcuttur. Ense sertliği saptanmamıştır.

4.3. Parankimal Tutulumu Olan Hastalarda Nörolojik Bulgular

Parankimal tutulumu olan 52 hastanın en sık üç nörolojik bulgusunun sırasıyla piramidal bulgular (%64), ekstrapiramidal bulgular ve ataksi (%58), duyu bulgular (%56) olduğu görüldü. Parankimal NBH ilişkili nörolojik bulguların dağılımı Tablo.4.5 'de özetlenmiştir

Tablo 4.5 Parankimal NBH olanlarda nörolojik bulguların dağılımı (n=52; İzole parankimal ve mikst patern)

Bulgu	%
Piramidal Bulgular (Paralizi, parezi)	32/50 (%64)
Ekstrapiramidal Bulgular ve Ataksi	29/50 (%58)
Duyusal Bulgular (Anestezi, Hipoestezi)	28/50 (%56)
Görme ile ilgili bulgular (Görme kaybı, çift görme, bakış kısıtlılığı)	24/51 (%47,1)
Baş Ağrısı	20/50 (%40)
Konuşma Bozukluğu (Dizartri)	17/50 (%34)
Sfinkter Disfonksiyonu	14/50 (%28)
Baş Dönmesi	12/51 (%23,5)
Bulantı-Kusma	10/50 (%20)
Nöropsikiyatrik Bulgular (Unutkanlık, demans, Depresyon, disinhibisyon, bilinç değişiklikleri)	8/49 (%16,3)
Kraniyal Sinir Bölgeleri ile ilgili bulgular	12/50 (%24)
Yutma disfonksiyonu, GAG refleksi kaybı	6/50 (%12)
Fasial Paralizi	6/50 (%12)
İşitme kaybı	2/50 (%4)
Bakış kısıtlılığı	1/50 (%2)
Epileptik Nöbet	2/49 (%4,1)
Koma	1/49 (%2)

4.4. Spinal Kord Tutulumu Olan Hastaların Özellikleri

Spinal kord tutulumu olan 12 hastanın özellikleri Tablo 4.6'da özetlenmiştir.

Tablo 4.6 Spinal tutulumu bulunan parankimal NBH olan 12 hastanın klinik ve tutulum özellikleri

No	NBH Tanı yaşı, cinsiyet	Bulgular									Kord Bölgesi / Tutulum Özelliği	İzole Spinal Kord tutulumu
		Baş Ağrısı	Piramidal	Duyu	Görme	Ataksi-Ekstrapiramidal	Dizartri	Yutma Bozukluğu	Sfinkter	Erektile Disfonksiyon		
1	21, E	-	+	+	+	-	-	-	+	-	Tüm kordda hafif diffüz atrofi (Torakalde belirgin)	+
2	27, E	-	+	+	-	-	-	-	+	+	Servikal (C3) / Torakal (T9-10) Atrofi	-
3	29, E	+	+	+	-	-	-	-	+	-	Servikal(C2) / Torakal (T4-10) Diffüz atrofi zemininde (Demyelinizan plak) Fokal Atrofi	-
4	43, E	-	+	+	-	-	-	-	+	+	Servikal (C2-6) Lateral Piyal yüzey kontrast tutulumu	-
5	30, E	-	+	+	-	-	-	-	+	+	Servikal / Torakal (C3-T10) Diffüz Ekspansil tutulum (Longitudinal Myelit)	-
6	27, K	-	-	-	-	+	-	-	+	-	Servikal (C4) Hiperintens Lezyon	-
7	30, E	+	+	+	-	-	-	-	-	-	Medulla oblongata – C2 Servikal arası T2W hiperintens, Kontrastlanma	-
8	29, K	-	+	+	-	-	+	+	+	-	Servikal (C2-3, C4-5) / Üst Torakal Demyelinizan, 2 vertebra boyu	-
9	28, E	-	+	+	-	-	-	-	+	-	Torakal (T1-4) Transvers Myelit Tüm kordda atrofi	+
10	42, E	-	+	+	-	-	+	+	+	-	Torakal (T4-9) Atrofi	-
11	33, E	-	+	+	-	+	-	-	+	-	Tüm Kordda Atrofi (Torakalde belirgin)	-
12	22, K	-	+	+	-	-	-	-	+	-	Torakal T2W Hiperintens	-

4.5. Non-Parankimal Tutulumu Olan Hastalarda Nörolojik Bulgular

İzole non-Parankimal NBH olanlarda %90,9 sıklık ile en yaygın bulgunun baş ağrısı olduğu tespit edildi. Non-parankimal hastaların yakınmalarının ve nörolojik değerlendirmesinde saptanan bulgularının dağılımı Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7 Non-Parankimal NBH olanlarda nörolojik bulguların dağılımı (n=22)

Baş Ağrısı	21/21 (%100)
Görme ile ilgili bulgular (Görme kaybı, çift görme, bakış kısıtlılığı)	9/21 (%42,9)
Bulantı-Kusma	5/20 (%25)
Epileptik Nöbet	3/21 (%14,3)
Nöropsikiyatrik Bulgular	1/21 (%4,3) *

* Senkop

4.6. Mikst Paternde Tutulumu Olan Hastaların Özellikleri

Beş hastanın parankimal ve vasküler olmak üzere mikst paternde tutulumu mevcuttu. Bu grupta 2 hastanın arteriyel (1 ve 3 numaralı hastalar) anevrizması olup diğer hastalarda serebral sinüs trombozu saptanmıştı. Serebral sinüs trombozu olan hastaların birinde (2 numaralı hasta) ayrıca eşlik eden internal karotis arterin intrakraniyal parçalarında tromboz olduğu görülmüştü. Mikst paternde tutulumu olan hastaları nörolojik tutulum özellikleri ve bulguları Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8 Mikst paternde tutulumu olan NBH olan hastaların özellikleri (n=5)

No	NBH Tanı yaşı, cinsiyet	Bulgular										Parankimal	Non-Parankimal
		Baş Ağrısı	Piramidal	Duyu	Görme	Ataksi-Ekstrapiramidal	Dizartri	Yutma Bozukluğu	Sfinkter	Erektile Disfonksiyon	Epileptik Nöbet		
1	27, E	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	- Her iki talamus, pons, medulla oblongata, beyaz cevher - Spinal; C3 düzeyinde sol paramedyan T2W hiperintens lezyon, T9-10 düzeyinde spinal kordda atrofi	Anterior komünikan arter anevrizması
2	39, E	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	Ponsta sağ paramedyan tutulumu (İzole beyin sapı)	-Superior sagittal sinüs trombozu - İnternal Karotis Arter petröz, kavernöz kısımda tromboz
3	41, E	(Veriye ulaşılamadı)										Pons (izole beyin sapı)	Supraklinoid İnternal Karotis Arter Anevrizması
4	21, E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	Serebral serebellar atrofi, bilateral sentrum semiovalede T2W hiperintens	Sigmoid sinüs trombozu
5	21, E	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	Bilateral frontoparyetal beyaz cevher lezyonları	Sağ Transvers Sinüs trombozu

4.7. Periferik Sinir Sistemi Tutulumu Olan Hastaların Özellikleri

Behçet hastalığı nedeniyle izlenen 3 hastanın duyuşal periferik nöropati bulguları bulunması üzerine araştırılırken EMG çekilmesi üzerine tanı aldıkları anlaşıldı. Üç hastanın da parankimal olarak NBH lehine değerlendirilebilecek SSS tutulumu mevcut değildi. Hastaların üçü de ISG kriterlerini karşılıyordu.

Duyusal aksonal polinöropatisi mevcut olan hastalardan birinin proteinüri etiyolojisi araştırılırken böbrek biyopsisi ile tanı almış AA amiloidozu ve Hepatit B virüs (HBV) taşıyıcılığı olduğu öğrenildi. Nöropatisi bilinmekte iken; tedaviye dirençli eritema nodosum ve oral aftöz lezyonları olması üzerine infliksimab verildiği, bu tedavi altında da nörolojik bulgularında gerileme olmadığı görülmüştür.

Sensorimotor aksonal polinöropatisi mevcut olan ikinci hastanın steroidin tetiklemiş olduğu düşünülen, sonrasında ilaçsız izlemde olan diyabet tanısı mevcut olup kaydedilen diyabetik komplikasyonu mevcut değildi. Hastanın bu şikayetleri öncesinde dirençli üveit nedeniyle interferon aldığı tespit edildi. Aynı hastanın eş zamanlı nörojenik mesane şikayetleri ile erektil disfonksiyonu mevcut olup, cinsel istekte artış ve disinhibisyon yakınmasıyla psikiyatri takibi mevcuttu.

Ağırlıklı olarak vasküler (aort ve periferik arter anevrizmaları) tutulum ile izlenen üçüncü hastaya duyu kaybı nedeniyle yapılan EMG’de sensorimotor aksonal polinöropati ve demiyelinizan bazı özelliklerin mevcut olduğu öğrenildi. Nöroloji bölümüne de danışılan hasta kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati açısından şüpheli olarak değerlendirilmiş ve İVİG tedavisi verilmiş fakat nöropatisi gerilememiştir.

4.8. Hastaların Tedavi Özellikleri

Parankimal NBH olan hastaların tüm tedavi ve takip süreci boyunca almış oldukları tedavilerin dağılımları Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.9. Tedavi dağılım özellikleri

(n=52 İzole parankimal ve mikst patern, n=22 non-parankimal)

	Parankimal Ve Mikst	Non- Parankimal
Pulse Kortikosteroid	%75,5	%47,6
İV Siklofosfamid	%57,1	%38,1
İdame Kortikosteroid tedavi (Prednizolon/Metil-Prednizolon)	%90	%71,4
Alfa-İnterferon	%76,9	%71,4
Azatiopurin	%62,7	%52,4
Anti-TNF Biyolojik İlaçlar	%23,5	%23,8
Alfa-İnterferon ve/veya Anti-TNF	%82,9	%71,4
Kolşisin	%96,2	%90,9

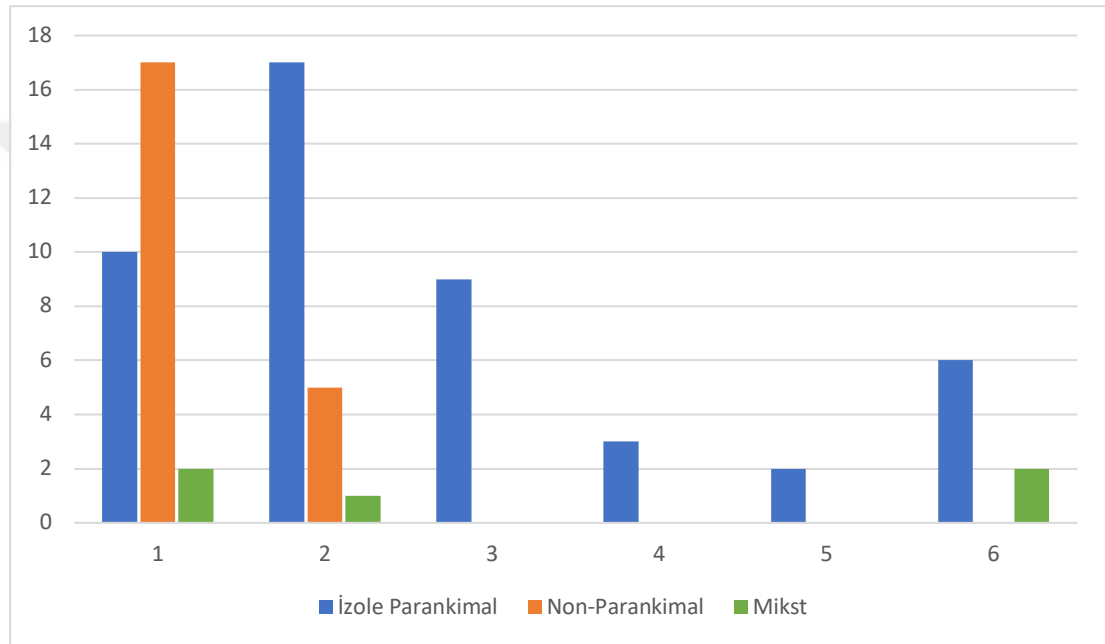
Parankimal hastalıktan farklı olarak 2 hastada kafa içi basınç artışı nedeniyle lumboperitoneal şant cerrahisi, 1 hastada kafa içi basınç artışına eşlik eden ensefalosel ve BOS kaçağı nedeniyle onarım cerrahisi, 1 hastada supraklinoid anevrizma kliplleme cerrahisi olmak üzere; 4 invaziv işlem saptandı. Ayrıca non-parankimal NBH olanların %76,2’sinde anti-koagülan kullanımı (varfarin veya düşük molekül ağırlıklı heparin) ve %59,1’inde anti-agregan kullanımı (asetil salisilik asit veya klopidoğrel) kaydedilmiştir. Anti-koagülan ve/veya anti-agregan kullanımı bu grupta %95,5 sıklıkta tespit edilmiştir.

4.9. Hastaların Nörolojik Sekel ve Fiziksel Sakatlık Durumlarının Değerlendirilmesi

NBH tanısı mevcut olan hastalarda sekel ve nörolojik hasara dair sonlanımı değerlendirmek için son muayene ve durum bilgilerine ulaşılabilen hastalarda geriye

yönelik olarak Modifiye Rankin Disability Skalası ile değerlendirildi. Her skor için, üç grupta ayrı ayrı hasta sayılarının dağılımı Şekil 4.1’de verilmiştir. Non-parankimal NBH olan hastaların skor olarak sadece 1 ve 2 aldıkları, parankimal NBH olan hastaların başta 6 (ölüm) olmak üzere non-parankimal hastalara göre daha yüksek skor aldıkları izlenmiştir.

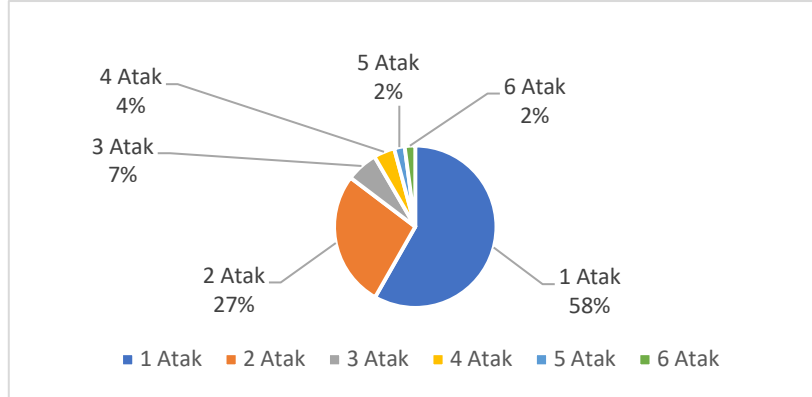
Şekil 4.1 Modifiye Rankin Skorlaması, NBH hasta sayılarının dağılımı (İzole parankimal, non-parankimal ve mikst patern)



4.10. Parankimal Tutulumu Olan Hastaların Nüks ve Atak Durumları

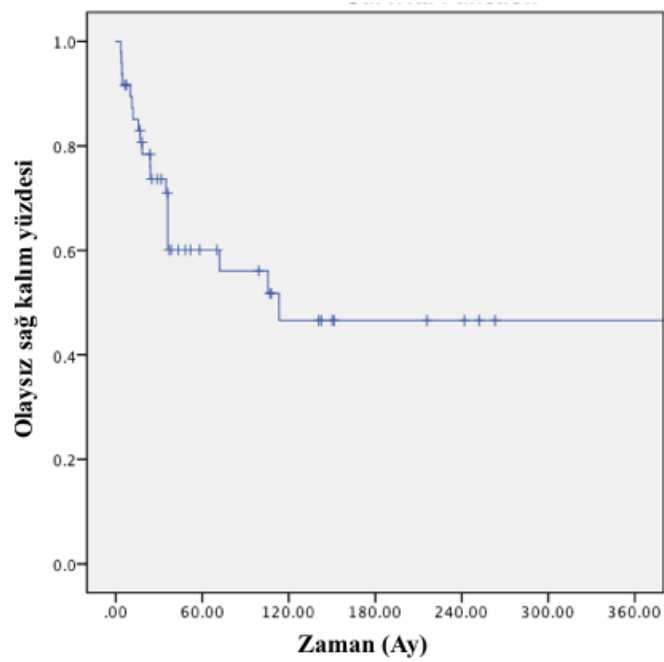
Akut başlangıçlı izole parankimal ve mikst parankimal tutulumu olan hastaların %58,3’ünde hastalığın tek atak ile sınırlı olduğu görüldü. Parankimal tutulumu olan hastaları atak sayılarına göre dağılımını gösteren grafik Şekil 4.2’de verilmiştir. Kronik progresif seyirli olan hastalar atak paterniyle seyretmedikleri için değerlendirmeye dahil edilmemişlerdir.

Şekil 4.2 Akut başlangıçlı parankimal NBH olan hastaların atak sayılarının dağılımı (n=48 Akut başlangıçlı izole parankimal ve mikst patern)



Akut başlangıçlı parankimal tutulumu olan hastalarda; NBH tanısı aldıktan sonra tekrar nörolojik atak geçirmesine veya ölüm gerçekleşmesine kadar olan süre değerlendirilerek bu grup için olaysız sağ kalım değerlendirilmiştir. Bu grup için medyan 36 aylık (min:3,5, max:404 ay) takip süresinde; medyan olaysız sağ kalım süresi 113 ay olarak hesaplanmıştır. Olaysız sağ kalım analiz grafiği Şekil 4.3’de verilmiştir.

Şekil 4.3 Akut parankimal NBH olan hastaların olaysız sağ kalım analiz grafiği

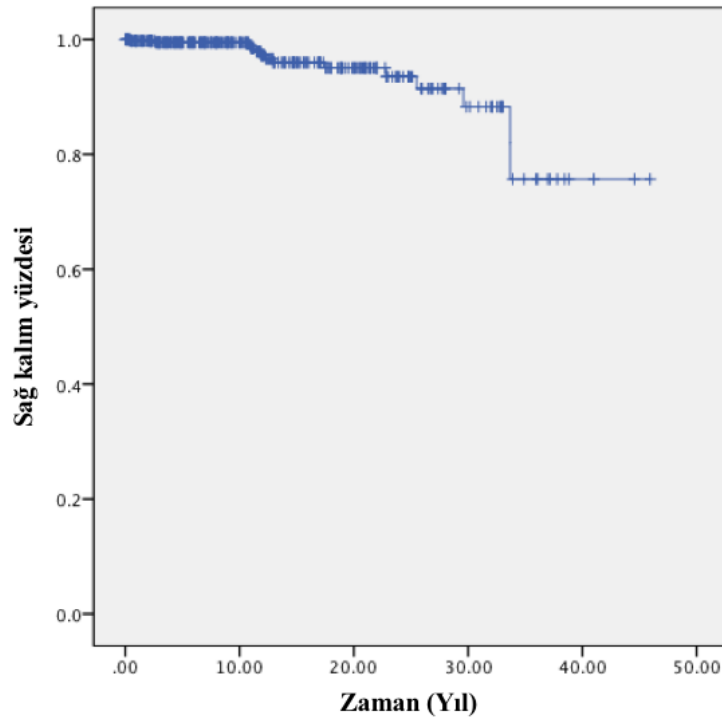


Ayrıca 3 yıllık olaysız sağ kalım yüzdesi %73, 5, yıllık olaysız sağ kalım yüzdesi %64,5, 10 yıllık ataksız sağ kalım yüzdesi %58,3 olarak hesaplanmıştır.

4.11. Hastaların Genel Sağkalım İncelemesi

Çalışmaya dahil edilen 419 hastada 9,4 yıllık (min:0, max:45 yıl) takip süresince toplam 14 ölüm kaydedilmiştir. Ortalama sağ kalım 41,4 yıl olarak hesaplanmıştır. Bu hastaların 9 tanesinin NBH grubunda olduğu saptanmıştır (6 hastada izole parankimal, 2 hastada mikst patern ve 1 hastada periferik sinir sistemi tutulumu). İzole non-parankimal hastalığı olan hastalarda ölüm gerçekleşmemiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara ait genel sağ kalım eğrisi Şekil 4.4’de verilmiştir

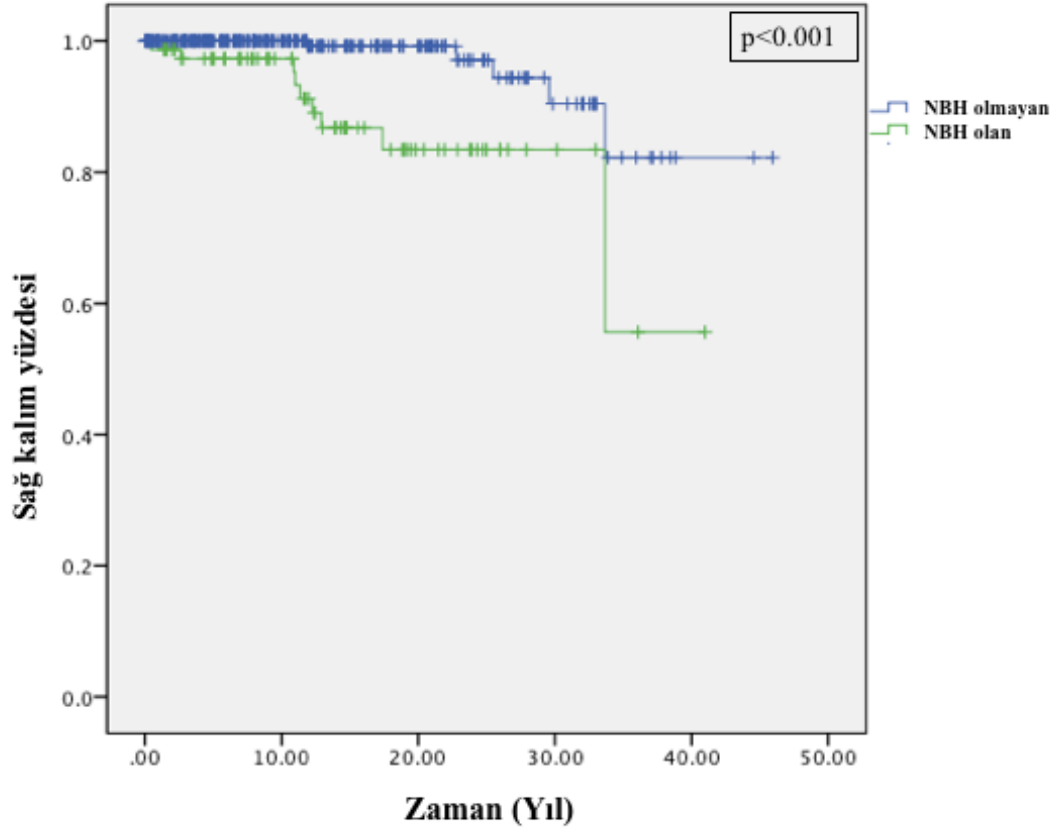
Şekil 4.4 Çalışmaya alınan hastaların genel sağ kalım analiz grafiği



NBH olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında sağkalımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$). NBH olan ve olmayan hastalar için karşılaştırmalı sağ kalım analizi Şekil 4.5’de verilmiştir. Aynı takip süresinde NBH

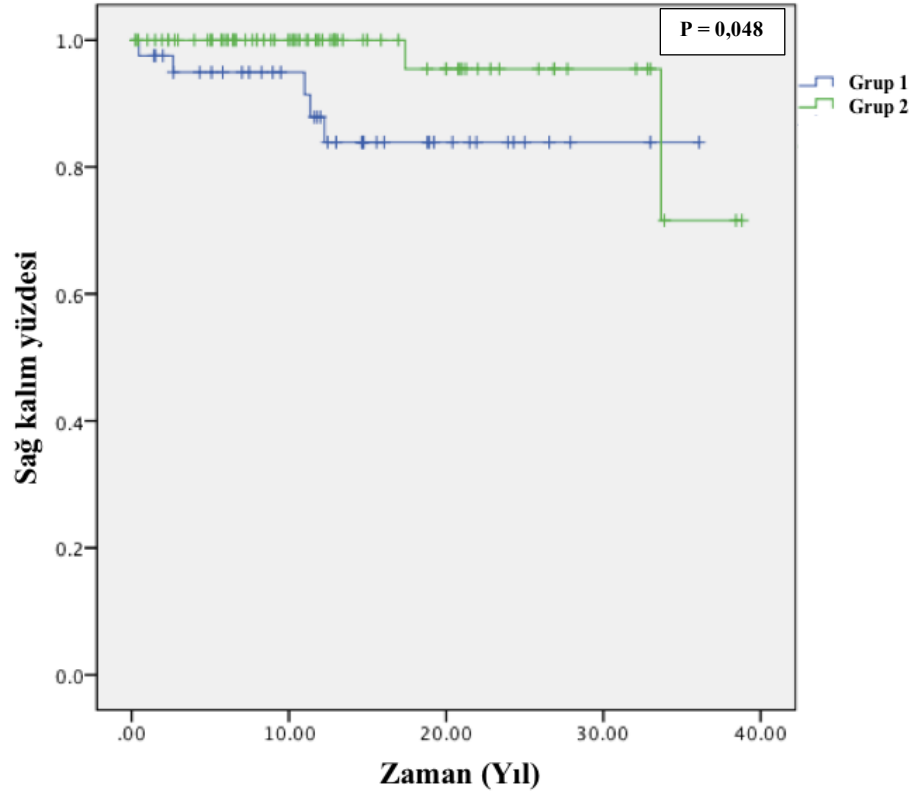
olan hastaların ortalama sağ kalım süresi 34 yıl, NBH olmayan hastaların sağ kalım süresi 43 yıl olarak saptanmıştır.

Şekil 4.5 NBH olan ve olmayan hastaların genel sağ kalım analiz grafiği



Parankimal hastalığı bulunan fakat SSS veya SSS dışı vasküler tutulumu bulunmayan hastaların (Grup 1), SSS dışı vasküler tutulumu olup NBH olmayan (özellikle parankimal ve SSS vasküler tutulumu olmayan) hastalar (Grup 2) olarak tanımlandığında yapılan mortalite açısından genel sağ kalım analizi grafiği Şekil 4.6'da verilmiştir. Grup 1'in ortalama sağ kalımı 31,62 yıl, Grup 2'nin ortalama sağ kalımı 35,33 yıl olarak hesaplanmıştır. İki sağ kalım eğrisi arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0.048$).

Şekil 4.6. Grup 1 ve Grup 2 hastaların karşılaştırmalı sağ kalım analizi



5. TARTIŞMA

Bu çalışma kapsamında değerlendirmeye alınan komplet ve inkomplet BH olan 419 hasta arasında 77 NBH (%18,3) saptanmıştır. Bunların 47'si izole parankimal tutulum, 22'si non-parankimal tutulum, 5'i mikst tutulum ve 3 tanesi PSS tutulum olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların 47 (%61)'si erkek ve 30 (%39)'u kadındı. NBH olan bireylerin ortalama BH tanı yaşı $27,7 \pm 9,4$ yıl ve BH tanısı ile NBH tanısı arasındaki medyan süre farkı 3,2 yıl (IQR = 10) idi. Parankimal hasta grubunda NBH tanı yaşı $34,5 \pm 9,28$, non-parankimal olan grupta $29,7 \pm 11,3$ olarak hesaplanmıştır.

NBH olan ve olmayan grup sosyodemografik ve klinik özelliklerine göre karşılaştırıldığında; NBH olan hastalarda göz tutulumu sıklığı olmayanlara kıyasla daha fazla olarak tespit edilmiştir (%65,8'e karşı %47,2, $p = 0,003$). Benzer şekilde NBH olan içinde de parankimal hastalığı olanlarda diğerlerinden daha yüksek oranda göz tutulumu kaydedilmiştir (%76,6'ya karşı %38,1; $p = 0,002$).

Değerlendirmeye alınan tüm hastalarda HLA-B51 150 hastada bakılmış ve 104 hasta için (%69,3) pozitif olarak tespit edilmiştir. NBH olan ve olmayan hastalar arasında ya da parankimal ve non-parankimal NBH olanlar arasında HLA-B51 ya da HLA-B5 pozitiflik oranları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

NBH olan hastalar içerisinde; izole parankimal tutulumu olan hastalar non-parankimal hastalara kıyasla daha yüksek sigara kullanımına sahipti (%51'e karşı %19 $p = 0,015$). Ek olarak parankimal hastalar içinde progresif formda olan 4 hastanın 2'sinin sigara kullandığı (%50) kaydedilmiştir. Buna rağmen NBH olan ve olmayan hastalar arasındaki sigara kullanım sıklıkları sırasıyla %41,4 ve %49,8 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,21$).

İzole parankim tutulumu olan 47 hastadan 4'ünün (%8,5) kronik progresif parankimal, 43'ünün (%91,5) akut başlangıçlı parankimal form olduğu görülmüştür. Mikst formda olan hastaların ise parankimal tutulumunun tamamının akut başlangıçlı parankimal form olduğu görüldü. Akut başlangıçlı form olarak tanımlanan izole veya mikst parankimal hastalığı olan 48 hastanın 20'sinde (%42) hastalığın birden fazla atakla seyrettiği görülmüştür.

Akut başlangıçlı parankimal hastalığı olan 48 hastanın olaysız sağ kalımları analizi incelendiğinde medyan 36 aylık takip süresinde; medyan olaysız sağ kalım süresi 113 ay olarak hesaplanmıştır. Medyan 9,4 yıllık takip süresinde, 14 ölüm içinden

8'inin parankimal tutulum olmak üzere toplam 9'unun NBH tanısı ile izlendiği bilinmektedir. Aynı takip süresinde NBH olan hastaların ortalama sağ kalım süresi 34 yıl, NBH olmayan hastaların sağ kalım süresi 43 yıl olarak saptanmıştır. Şekil 4.4'e göre NBH olan hastaların ilk 20 yıl içinde, daha erken öldükleri fakat hasta sayısının azlığı nedeniyle 30 yıldan sonra eğrilerde kesişme olduğu izlenmiştir. Eğrilerin seyri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Ek olarak parankimal nörolojik tutulumlu NBH olanların içinden SSS ve SSS dışı vasküler tutulumu bulunmayan hastalar ile SSS dışı vasküler tutulumu olup NBH hastalığı olmayan hastalar genel sağ kalım açısından karşılaştırıldığında ilk grubun ortalama sağ kalımı 31,6 yıl Grup 2'nin ortalama sağ kalımı 35,3 yıl olarak hesaplanmıştır ($p = 0.048$). Nörolojik tutulumu olan grupta ölümlerin daha erken olduğu kaydedilmiştir.

Genel NBH sıklığının Akman-Demir ile Davatchi ve arkadaşlarının yapmış olduğu geniş kapsamlı iki çalışmada %3-10 aralığında olduğu görülmektedir (35, 41). Nitekim Kuveyt'ten yayınlanan, Farah S. ve arkadaşlarının iki eğitim hastanesinde takipli hastalarla yaptığı bir çalışmada değerlendirmeye alınan 41 hastanın 24'ünde (%59) NBH saptanmıştır (63). Parankimal tutulum oranını ise Türkiye'den yapılan çalışmalarda; Akman-Demir ve arkadaşları 200 hasta içerisinde %80 olarak, Siva ve arkadaşları 164 hasta içinde %76 olarak bildirmişlerdir (41, 42).

Al-Araji ve arkadaşlarının 2009 yılında Lancet dergisinde yayınlamış oldukları derleme yazısında NBH ile ilgili yapılmış, Türkiye kaynaklı iki büyük serinin de aralarında bulunduğu 19 çalışmanın hasta grubunu birlikte değerlendirmişlerdir. Bu derlemeye göre toplam 1031 hastada %74,9 oranında parankimal hastalık görülürken %17,7 sıklıkta non-parankimal hastalık (serebral sinüs trombozu, psödotümör cerebri) görülmektedir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi nörolojik tutulumu değerlendirmek için yapılan hastane tabanlı bir araştırma ile genel toplumda yapılan çalışmalar arasında farklılıklar olabileceği düşünülmüştür (5, 24).

Al-Araji'nin derlemesinde hastalar içerisinde erkek/kadın hasta oranı 2,8/1 olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar içerisinde Türkiye'den yayınlanan 200 ve 164 hastalık serilerde erkek/kadın oranı sırasıyla 3,4 ve 3,82 olarak değerlendirilmiştir (41, 42). İtalya'dan yayınlanan bir seride aynı oranın 0,35, İngiltere'den yayınlanan bir çalışmada ise oranın 1 olarak tespit edildiği görülmüştür (64, 65). Bizim çalışmamızda NBH olan hastalarda erkek/kadın oranı 1,57 olduğu tespit edilmiştir.

NBH olanlar ile olmayanlar arasında cinsiyet dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Türkiye’den yayınlanan 1999 ve 2001 yıllarında yayınlanan iki büyük NBH serisinde hastaların ortalama tanı yaşları 25.8 ve 26,7 olarak tespit edilmiş olup NBH tanısı alma yaşları 31,5 ve 32 olarak bildirilmiştir (41, 42). Buna karşılık Japonya’dan 54 hastanın incelendiği bir çalışmada ise BH tanı yaşı 35.8 ± 10.3 iken ilk nörolojik bulgu yaşları $39.8 \pm 11,2$ olarak tespit edilmiştir.

HLA B-51 pozitifliği; Japonya ve Türkiye kökenli BH olanlarda yaklaşık olarak %60-70 sıklıkta saptanmasına karşın Avrupa toplumlarında bu oranın %10 civarında olduğu bilinmektedir (27). Bu açıdan bizim hasta serimizin HLA B51 pozitiflik oranı Türk BH popülasyonu için literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Türkiye’den yayınlanan 209 hastalık bir çalışmada HLA B51 pozitifliği olan 62 hastanın 5’inin (%8.1) nörolojik tutulumu mevcut iken negatif olan 147 hastalarda bu sıklığın 3 hasta (%2) olduğu saptanmıştır ($p=0,038$) (66). Kore’den 193 hasta ile yapılan bir çalışmada HLA B51 pozitifliği olanlarda daha erken yaşlarda BH başlangıcı görülmekle birlikte HLA B-51 negatif olan bireylerde nörolojik ve gastrointestinal tutulumun daha sık olduğu kaydedilmiştir (67). Ancak bu çalışma genelinde HLA B51 bakılan hasta sayısı 96 olup toplam 39 hastada (%40,6) pozitiflik kaydedilmiştir. Ek olarak Japonya’dan bildirilen bazı yazılarda HLA B51 pozitifliğinin NBH hastalığı içinde kronik progresif parankimal hastalık formunda akut başlangıçlı forma göre daha sık olduğuna dair veriler bulunmaktadır (68, 69). Tüm bunlar göz önünde alındığında hastaların HLA paterni ile hastalık tutulumları ve seyri arasındaki ilişki henüz tam açıklığa kavuşmuş değildir. Bizim çalışmamızda ise HLA B-51 pozitifliği ile nörolojik tutulum ve alt tipleri arasında bir farklılık bulunmamıştır.

Sigara kullanımı üzerine Aramaki ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada 150 hastalık bir Japon BH kohortunda kronik progresif NBH olan 17 hastanın 16’sının sigara kullanımıyla diğer gruba göre daha yüksek sıklıkta olduğu kaydedilmiştir ($p < 0,001$). Ancak aynı çalışmada kronik progresif form ile akut başlangıçlı parankimal NBH olan hastalar ($n=10$) arasında sigara kullanımı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (66, 68).

BH tutulum özellikleri açısından Japonya’da bildirilen serilerde de parankimal NBH olanlarda NBH olmayanlara göre göz tutulumu bizim bulgularımıza benzer şekilde daha sık iken, genital ülser NBH olmayan grupta daha sık olarak saptanmıştır (69).

Tüm bu değerlendirmelerdeki sosyodemografik ve klinik özelliklere dair oranlardaki farklılığa etnik ve coğrafi farklılıkların katkıda bulunuyor olduğu düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda parankimal tutulumu olan NBH arasında en sık tutulum bölgesi %72,9 oranıyla beyin sapı tutulumu olup bu anatomik bölge içerisinde sıklık sırasıyla pons (%58,3), mezensefalon (%47,9), medulla oblongata (%20,8) tutulumu olarak izlenmiştir. Bizim çalışmamızda parankimal hastalarda serebral beyaz cevher tutulumu %64,5 olarak bulunmuş ve sıklık sırasında ikinci anatomik bölgedir.

Literatürdeki bazı çalışmalarda beyin sapı tutulumu oransal olarak Kore ‘den %86, Japonya akut formda %60, kronik progresif formda %73 olarak bildirilmiştir (69, 70). Türkiye’den yayınlanan çalışmalardan 200 hastalık Akman-Demir ve arkadaşlarının NBH serisinde 162 parankimal tip içinde %51 sıklıkta beyin sapı tutulumu saptanmıştır. Aynı çalışmada beyaz cevher tutulumu %15 olarak verilmiştir(41). Yine Türkiye’den yayınlanan NBH olanlarda yapılan MRG çalışmasında 65 hastanın %86’sında beyin sapı tutulumu, %6 beyaz cevher tutulumu raporlanmıştır (71). Ayrıca Kuzey İtalya’dan yayınlanan bir çalışmada ise 34 NBH hastasının MRG’de hastalığın evresine göre değerlendirildiğinde akut dönemdeki 21 hastanın 8’inde (%38,1’i) ve remisyondaki 13 hastanın 9’unda (%69,2) beyaz cevher tutulumu saptanmıştır. Bu sayısal farklılıkta çalışma örneklemi, araştırmanın hastane tabanlı olması ve bölgesel özellikler etkili olabilir. Bunun yanında bizim çalışmamızda hastalar arasında remisyonda olan hastaların da olması farklılığa katkıda bulunmuştur.

Spinal kord tutulumu çalışmamızdaki parankimal NBH olanlar içinde 12 (%24,5) hasta olarak kayıtlı olup spinal tutulumların %16,7’si (2 hasta) izole spinal tutulumdur. 2007 yılında Yesilot ve arkadaşlarının yaptığı Türkiye’den yayınlanan 216 parankimal NBH incelendiği çalışmada spinal tutulum 24 hastada (%11,1) saptanmış olup spinal tutulumu olan hastaların %25’i (6 hasta) izole spinal tutulumdur (72). Japonya’dan 52 parankimal NBH içinde akut formda %6, kronik progresif

formda %13 olarak bildirilmiştir (69). Bunun yanında İtalya'dan spinal tutulum sıklığı %24 olarak bildirilmiştir (64).

Bizim çalışmamızda yapılan tetkikler bütün hastalarda atak dönemine aynı yakınlıkta çekilmediği (akut faz veya remisyon dönemi gibi) ve aynı cihazla çekilip aynı okuyucu tarafından değerlendirilmediği için MRG'ye dair veriler homojen değildir. Hastaların parankim tutulumlarının MRG'deki kontrast tutulumu, T2W görüntülemeye hiperintesitesi, ekspansil özelliği gibi değerlendirme bulgularının bu nedenle analiz edilmesi uygun bulunmadığından değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda hastaların en sık yakınması non-parankimal grupta baş ağrısı (%100) ve görme ile ilgili bulgular (%42,9) iken parankimal hastalıkta en sık üç bulgu sırayla piramidal bulgular (%64), ekstrapiramidal bulgular ve ataksi (%58) ile duyu bulguları (%56) olarak saptanmıştır. Kraniyal sinir ile ilgili bölgelerde en sık yutma bozuklukları ve fasial paralizi saptanmıştır. Literatürde bildirilen yazılarda yaygınlıkları değişmekle birlikte nörolojik bulgu en sık bulgular baş ağrısı, piramidal bulgular, duyu bozuklukları ve konuşma bozuklukları olarak bildirilmektedir (61, 69, 73, 74). Japonya'dan bildirilen seride en sık bulgular arasında özellikle akut parankimal formda ateş %42 sıklıkla bildirilmektedir (69). Bizim olgularımız arasında atak sırasında ateş kaydedilmiş hastaya rastlanmamıştır.

Takibimizdeki Nöro-Behçet hastalığı mevcut hastaların tüm hastalık süreleri boyunca aldıkları tedavi dağılımları Tablo 4.9'da verilmiştir. Merkezimizde genel yaklaşım çoğunlukla indüksiyon tedavisi olarak pulse İV kortikosteroid ve İV siklofosfamid tedavisi ve/veya interferon-alfa başlanmaktadır. İdame tedavide azaltma şeması ile verilen oral kortikosteroid tedavi yanına steroid-azaltıcı bir ajan olarak DMARD'a (özellikle azatiopurin) geçilebilmekte veya interferona devam edilebilmektedir. Kolşisin eğer bir kontrendikasyon yok ise çoğunlukla ek olarak verilmektedir. Nüks eden, tekrar atak geçiren ya da nörolojik hasar progresyonu devam eden hastalarda atak tedavisinin ardından, idame ajanlar arasında değişiklik yapılması ya da biyolojik ajan tedavilerine (Anti-TNF tedaviler; infliksimab gibi) geçilmesi düşünülmektedir. Görüldüğü üzere hastaların birçoğu kombinasyon tedavi almaktadır. Alfa-İnterferon ve/veya Anti-TNF kullanım oranı bizim çalışmamızda %82,9 oranında bildirilmiştir.

Hastaların bir kısmının tedavisinin farklı merkezlerde başlanması ve sonrasında takibimize girmesi süregelen tedavilerde hastalar arasında farklılığa neden olmaktadır. Ek olarak hastaların aldıkları steroid doz ve sürelerinin birbirinden farklı olması ile hastalığın heterojen ve ataklı seyretmesi, atak süreleri arasındaki değişiklikler bu farklılığa katkıda bulunmaktadır. Bunun yanında Behçet hastalığının kendisinin genel olarak heterojen seyri nedeniyle; nörolojik hastalığı stabil seyretse dahi arada gerçekleşen üveit, vasküler ve mukokütanöz başta olmak üzere hastalık tutulumları ya da mevcut bu etkilenimlerden birindeki tedavi yanıtısızlığı hastalarda tedavi değişikliğine neden olmaktadır.

Hastaların tutulumları ile ilgili tedavi kayıtlarına kronolojik sırayla erişilememiştir. Bu nedenle hastalarda geriye yönelik tedavi rejimleri, kombinasyonları ve yanıtları hakkında değerlendirme yapmak bu nedenle sağlıklı olmayacaktır. Bunun yanında hastaların Behçet hastalığına ait diğer tutulumlardan dolayı olabilecek tedavi değişiklikleri de bu konudaki retrospektif bilgide karışıklığa neden olabilecektir. Tüm bu değişkenlikler göz önünde bulundurulduğunda, çalışmanın retrospektif olmasından kaynaklı tedaviler arasında bir kıyaslama yapılması mümkün olmamıştır.

Hastaların nörolojik tutulumu bağlı fiziksel hasar ve sakatlık durumlarının ölçülmesi için Modifiye Rankin Skalası ile derecelendirme yapılmıştır. Esasen SVO gibi hastalıklarda kullanılan bu ölçeğin ve aynı parametrelerden geliştirilmiş benzeri ölçeklerin kullanımı literatürde NBH serilerinde de bulunmaktadır (41, 75). Bu ölçeğe göre hastalık paterni, hastaya ait özellikler ve tedavi yanıtı gibi parametreler için sağ kalım dışında bir sonlanım noktası oluşturulması amaçlanmaktadır. Bu skora sisteminde ölen hastalar 6 olarak derecelendirilmektedir. Ölüm dışındaki derecelendirmeler hastanın fiziksel özrürlük durumuna göre yapılmaktadır, detayları Tablo 2.7’de verilmiştir. Burada fiziksel ölçütler olarak hastanın olağan aktivitelerini sürdürebilmesi, bağımsız ya da destekle yürüme durumu, yatağa bağımlılığı ve inkontinans varlığı esas alınmaktadır.

Bizim merkezimizde takip edilen hastalara da ait olan Rankin skorlamasına göre hasta dağılımları yukarıda Şekil 4.1’de verilmiştir. Hastalığın doğal seyrine uygun olarak parankimal hastalığı olan hastalarda fiziksel hasar daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu skora hastaların sonlanımı hakkında fikir verse de bazı

kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle Behçet hastalığı aynı anda birden fazla etkilenime neden olabileceği için bahsi geçen fiziksel hasar kaynağı sadece nörolojik tutulumdan kaynaklanmayabilir, özgül değildir. Örneğin; üveit nedeniyle görme kaybı yaşayan bir hasta da bazı fiziksel aktivitelerinde kısıtlılık yaşayabileceği gibi, hastanın yürüme ile ilgili aktivitelerindeki kısıtlılık hastanın vasküler tutulumu ve ondan kaynaklı sekeller nedeniyle de meydana geliyor olabilir. İkinci olarak nörolojik tutulumdan kaynaklanan tüm hasarı yansıtmayabilir. Skorlama daha çok fiziksel hasar üzerine kurgulanmış olduğundan, parankimal yaygın hasarı olsa bile görece korunmuş motor fonksiyonları mevcut ise hastanın kaybolan duyuşal fonksiyonları, görme bozukluğu ya da çift görmesi ek olarak ağrı durumu, psikiyatrik yakınma ve problemleri bu hasar sisteminde özürlülük durumunu tam olarak yansıtmayacaktır.

Multipl sklerozdakine benzer EDSS (expanded disability status scale: genişletilmiş özürlülük durum ölçeği) gibi bileşik indekslerin kullanımı Nöro-Behçet hastalığı takibinde de daha yararlı olabilir (76). Literatürde bu testin bazı çalışmalarda NBH da kullanıldığı görülmektedir (42, 61). Fakat retrospektif çalışmalarda, ayrıntılı nörolojik muayene gerektiren karışık skorlarmaların geriye yönelik doldurulması her zaman Rankin skorlamasında olduğu kadar kolay olmamaktadır.

Literatürde olaysız sağ kalım süresi; Türkiye'den Akman-Demir ve arkadaşlarının çalışmasında yaklaşık 120 ay, Fransa'dan Noel ve arkadaşlarının çalışmasında 72 ay olarak bildirilmiştir (41, 61). Bölgesel farklılıklar yanında hasta gruplarının kendi içlerinde ve birbirleri arasındaki tedavi rejimlerinin farklı olması bu duruma katkıda bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu bağlamda geriye yönelik tedavi kolları arasında karşılaştırma yapılamamıştır.

Behçet Hastalığı olan hastalarda ölüm sebepleri üzerine Türkiye'den yapılan geniş kapsamlı, 387 hastanın incelendiği bir çalışmada genel olarak 42 ölümün 5'i (%12) nörolojik tutulum olarak kaydedilmiştir (77). Bu çalışmaya göre büyük damar tutulumundan (17/42, %41) sonra en çok ölüm sebebi nörolojik tutulum olarak belirlenmiştir. Bunu kalp ve böbrek hastalıkları izlemektedir. Bizim çalışmamızda nörolojik tutulumu olan hastaların ölüm oranı daha yüksek olduğu bilinmekle birlikte, ölüm sebeplerine net olarak erişilememiştir.

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

1. Hastanemizin 2001 yılında dosya sisteminden bilgisayar sistemine geçişi ile 2013-2014 arasında mevcut tıbbi otomasyon sisteminin değişimi sırasında bazı hastaların bilgilerinin bu esnada kaybolma ihtimalinin mevcuttur.
2. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan dolayı bazı hastaların klinik, laboratuvar ve görüntüleme verilerine ulaşamaması. Hastalara uygulanan tedaviler epikrizlerden derlendiği için bir kısım tedavilere ve tedavilerin ayrıntılarına ulaşamamıştır. Bundan dolayı elde edilen veriler üzerinden değerlendirme yapılmıştır.
3. Aynı şekilde veri eksikliği olması nedeniyle hastaların BH tanı yaşları gibi oral aft dışında ilk gelişen majör tutulum bulgusu gibi ayrıntılı bilgilere erişilemediğinden semptom tarihi ve tanı alma süresi arasındaki ilişki kurulamamıştır.
4. İzlemlere düzenli gelmeyen ve izlemleri sırasında takip merkezi değişikliği yapan hastalar bulunmasından dolayı bu hastaların tedaviye cevaplarına, atak durumlarına ve fiziksel hasarlarına ulaşamamıştır.
5. Hastaların tümünün NBH tanısının başından itibaren merkezimizde takipli olmadığı, farklı aşamalarda tarafımıza başvurdıkları ve özellikle dışarıda tedavi başlangıcı yapıldıktan sonra refere edilen vakaların bulunduğu izlenmiştir. Bu nedenle başvurusuna göre değişken zamanlı olarak merkezimizde yapılan MRG tetkik bulguları hastalığın seyrini ve gelişimini kronolojik olarak tam yansıtmamaktadır.
6. Ölen hastaların ÖBS sisteminden ölüm tarihlerine ulaşılmasına rağmen kesin son ölüm sebepleri (kardiyovasküler hastalık, kaza, Behçet hastalığına bağlı ölümler) öğrenilememiştir. Mortalite üzerine ayrıntılı değerlendirme ve yorum yapılmasını zorlaştırmaktadır.
7. Hastaların tedavileri, değişimleri, toplam süre ve kümülatif ilaç dozları düzenli olarak bilinemediğinden tedavinin nüks ile mortalite başta olmak üzere sonlanım noktaları üzerine etkileri değerlendirilememiştir.

7. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

7.1. Sonuçlar

1. Dört yüz on dokuz hasta arasından 77'si (%18,3) Nöro-Behçet hastalığı olan birey değerlendirilmiştir. Bunların 47'sinin (%61,1) izole parankimal tutulum, 22'sinin (%22,5) non-parankimal tutulum, 5'inin (%6,5) mikst tutulum ve 3'ünün (%3,9) PSS tutulum olduğu bulunmuştur.
2. Nöro-Behçet hastalığı olan hastaların ortalama Behçet hastalığı tanı yaşı 27,7'dir. Parankimal ve non-parankimal grup arasında tanı yaşları ve cinsiyet dağılımları açısından farklılık saptanmamıştır.
3. İzlemede tanı alan hastalarda parankimal tutulumda medyan 5,75 yıl, non-parankimal tutulumda 6,25 yıl sonra Nöro-Behçet hastalığı gelişmiştir.
4. NBH olan hasta grubunda göz tutulumu sıklığının NBH olmayanlara kıyasla daha sık olduğu kaydedilmiştir (%65,8'e karşı %47,2, $p=0,003$). Benzer şekilde NBH grubu içinde de izole parankimal NBH olanlarda, non-parankimal NBH olanlara kıyasla göz tutulumu daha sık olarak saptanmıştır (%76,6'ya karşı %38,1; $p=0,002$).
5. Parankimal hastalığı olanların %25,5'inde, non-parankimal hastalığı olanların %31,8'inde ilk defa nörolojik bulgular ile olan başvurusunda Behçet hastalığı tanısı aldıkları kaydedilmiştir.
6. Parankimal tutulumu olanların MRG'ye göre SSS etkilenen bölgeleri sıklık sırasıyla beyin sapı, serebral beyaz cevher, serebellum, diensefalon, bazal gangliyonlar ve spinal kord olarak bulunmuştur. Bunları kraniyal sinir tutulumu, optik nörit ve menenjiyal tutulum takip etmiştir.
7. Parankimal hastalığı olanların en sık üç bulgusu sırasıyla piramidal bulgular, ekstrapiramidal bulgular ve ataksi ile duyu bulgularıdır. Non-parankimal tutulumu olan hastalarda ise en sık baş ağrısı, görme bozukluğu, çift görme ve bulantı-kusma kaydedilmiştir.
8. Hastaların izlem boyunca kolşisin dışında en sık kullanmış oldukları üç tedavi ajanı sırasıyla kortikosteroidler (IV pulse ve idame), interferon ve siklofosfamidir. Bunları azatiyopurin ve Anti-TNF'ler takip etmektedir. Hastaların ilaç uyumları, tedaviye devam süreleri, kombinasyonları ve tedavi

değişimlerine net olarak erişilememiştir. Bunun yanında hastalığın nörolojik etkilenim dışındaki diğer tutulumlarının (özellikle üveit ve vasküler tutulum) remisyon ve tedavi direnci durumları bilinmemektedir. Bundan ötürü tedavi ajanlarının etkinlikleri ve sağ kalım üzerine etkisi değerlendirilememiştir.

9. Akut başlangıçlı parankimal tutulumu olanların %58,3'ünün tek atak geçirdiği kaydedilmiştir. Nöro-Behçet hastalığı için 36 aylık (min:3,5, max:404 ay) takip süresinde; medyan olaysız sağ kalım süresi 113 ay olarak hesaplamıştır.
10. Takipleri verilen 419 hastalık Behçet hastalığı kohortu içerisinde medyan 9,4 (IQR=13) yıl takip süresince toplam 14 ölüm kaydedilmiştir. Bu ölümlerin; parankimal hastalığı olan 8 hasta (6 adet izole parankimal, 2 adet mikst) ve 1 periferik sinir sistemi hastalığı olan hasta olmak üzere 9 tanesi Nöro-Behçet hastalığı olanlardadır. İzole non-parankimal hastalığı olup ölen hasta kaydedilmemiştir.
11. İzole Parankimal nörolojik tutulumlu, vasküler tutulumu olmayan hastalar ile NBH olmayıp vasküler tutulumu olan hastaların kıyaslandığı sağ kalım analizinde nörolojik tutulumlu grubun ilk 15 yıl içinde ölümlerin gerçekleştiği, vasküler tutulumlu grupta 15 yıldan sonra ölümlerin geliştiği kaydedilmiştir. Bu bilginin ileri yorumlanması ve diğer faktörler ile beraber analiz edilmesi için multivariate (çok değişkenli) analiz yapılması gerekecektir.

7.2. Öneriler

1. NBH olanlarda, özellikle parankimal alt grubunda üveit sıklığı diğer BH olanlara göre daha sık olarak bulunmuştur. Literatür bilgisi ile genel olarak uyumludur. Üveiti mevcut olan hastalar nörolojik yakınmalar açısından yakın takip edilmelidir.
2. NBH ve genel BH kohortunda erkek sayısı kadınlardan fazla olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak grupların cinsiyet dağılımı arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Literatür bilgisi olarak genellikle erkek hastalarda BH için ağır tutulumlar (nörolojik gibi) daha fazla beklenmektedir. Bu açıdan nörolojik bulgular açısından daha dikkatli olarak yaklaşılmaktadır.
3. Akut başlangıçlı parankimal tutulumu olanlarda olaysız sağ kalım süreleri medyan 113 ay olarak tespit edilmiştir. Literatürde daha düşük olaysız sağ kalım süreleri mevcut olduğu gibi yakın değerler de mevcuttur. Bu bilgi daha geniş kapsamlı ve çok merkezli çalışma verileri ile teyit edilmelidir.
4. Genel sağkalım ve olaysız sağ kalım grafikleri incelendiğinde; olaysız sağkalım eğrisinde ilk 10 yıl, genel sağ kalım eğrisinde ilk 20 yıldan sonra düz çizmeye başlaması hastalığın «burn-out» fenomeni ile uyumludur. Hastalık aktivitesi bulguların başladığı ilk dönemde yüksek iken ilerleyen yıllarda düşmektedir.
5. Özellikle parankimal hastalığı olanların %25,5'inde ilk defa nörolojik bulgular ile olan başvurusunda Behçet hastalığı tanısı aldığı göz önünde bulundurulduğunda; Behçet hastalığının endemik olduğu ülkemizde özellikle genç yaşta SVO lehine değerlendirilebilen nörolojik hasar durumlarında veya sebebi açıklanamayan serebral sinüs trombozu olgularında Nöro-Behçet hastalığı göz önünde bulundurulmalıdır.
6. Bu konuda tecrübeli merkezlerin verileri ve hasta serileri bu alandaki bilgiye zemin oluşturmakla birlikte hastalığın doğal seyri, bölgesel farklılıklar ve farklı tedavi yaklaşımları nedeniyle oluşan bir çeşitlilik mevcuttur. Ulusal ve/veya uluslararası veri tabanları oluşturularak çok merkezli veri toplama yoluyla hastalık seyri ve tedavisinin daha iyi aydınlatılması sağlanabilir.

7. Nöro-Behçet hastalığının, Behçet hastalığı seyri içinde tutulumları ile yarattığı morbidite mortalite nedeniyle takibi önem arz etmektedir. Düzenli romatoloji izlemi yanında nöroimmünoloji konusunda tecrübeli nöroloji ve nöroradyoloji uzmanlarınca multidisipliner değerlendirilmesi gerekmektedir.
8. Nöro-Behçet hastalığının nadir bir hastalık olduğundan takip ve tedavilerinin tecrübeli merkezlerce yapılması, hasta takipleri açısından kolaylık sağlayacağı gibi düzenli kayıt sistemleri ile bu hastalık konusundaki bilimsel bilgi birikiminin artmasına da fırsat tanıyacaktır.
9. Hastalığın oluşturduğu fiziksel hasar ve sakatlığın ölçümü ile hastalık aktivitesinin takibi için izlemde kullanılacak yeni testlerin, parametrelerin ve mümkünse biyobelirteçlerin geliştirilmesi ve iyileştirilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
2. Behcet H. Uber rezidivierende aphthose, durch ein veirus verursachte geschwure am mund, am auge und an den genitalien. *Derm Wschr.* 1937(105):1151.
3. Feigenbaum A. Description of Behcet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *Br J Ophthalmol.* 1956;40(6):355-7.
4. Yazici H. Behcet's syndrome: an update. *Curr Rheumatol Rep.* 2003;5(3):195-9.
5. Saip S, Akman-Demir G, Siva A. Neuro-Behcet syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2014;121:1703-23.
6. Azizlerli G, Kose AA, Sarica R, Gul A, Tutkun IT, Kulac M, et al. Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol.* 2003;42(10):803-6.
7. Hatemi G, Yazici Y, Yazici H. Behcet's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39(2):245-61.
8. Yurdakul S, Gunaydin I, Tuzun Y, Tankurt N, Pazarli H, Ozyazgan Y, et al. The prevalence of Behcet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol.* 1988;15(5):820-2.
9. Esatoglu SN, Kutlubay Z, Ucar D, Hatemi I, Uygunoglu U, Siva A, et al. Behcet's syndrome: providing integrated care. *J Multidiscip Healthc.* 2017;10:309-19.
10. Cheon J. Behcet's Disease: Gastrointestinal Involvement. *Behcet's Syndrome.* New York: Springer; 2010.
11. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Miyagi R, Ueda A, Ohno S, et al. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease in Japan: a study of 43 patients. *Rheumatol Int.* 2014;34(6):851-6.
12. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(1):57-65.

13. Yurdakul S, Yazici H. Behcet's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(5):793-809.
14. Bonitsis NG, Luong Nguyen LB, LaValley MP, Papoutsis N, Altenburg A, Kotter I, et al. Gender-specific differences in Adamantiades-Behcet's disease manifestations: an analysis of the German registry and meta-analysis of data from the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(1):121-33.
15. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behcet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(2):119.
16. Barnes CG, Yazici H. Behcet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(12):1171-4.
17. Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, Hayashi K. Behcet disease (Behcet syndrome). *Semin Arthritis Rheum*. 1979;8(4):223-60.
18. Bulur I, Onder M. Behcet disease: New aspects. *Clin Dermatol*. 2017;35(5):421-34.
19. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis*. 2006;12(1):1-21.
20. Kalampokis I, Rabinovich CE. Successful management of refractory pediatric-onset complex aphthosis with lenalidomide. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(4):221-3.
21. Giza M, Kofteri D, Chen L, Bowness P. Is Behcet's disease a 'class 1-opathy'? The role of HLA-B*51 in the pathogenesis of Behcet's disease. *Clin Exp Immunol*. 2018;191(1):11-8.
22. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens*. 1999;54(3):213-20.
23. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, Bohlega S, Borhani-Haghighi A, Constantinescu CS, et al. Diagnosis and management of Neuro-Behcet's disease: international consensus recommendations. *J Neurol*. 2014;261(9):1662-76.
24. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behcet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol*. 2009;8(2):192-204.

25. Muftuoglu AU, Yazici H, Yurdakul S, Pazarli H, Ozyazgan Y, Tuzun Y, et al. Behcet's disease: lack of correlation of clinical manifestations with HLA antigens. *Tissue Antigens*. 1981;17(2):226-30.
26. Lovisetto P, Monteverde A, Cargnino M, Cadario G, Biarese V, Marchi L, et al. [Behcet's disease. II. Etiopathogenetic and therapeutic aspects. Personal observations]. *Minerva Med*. 1984;75(39):2263-82.
27. Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behcet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(3):148-55.
28. Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, Ombrello MJ, Kirino Y, Satorius C, et al. Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behcet's disease susceptibility. *Nat Genet*. 2017;49(3):438-43.
29. Ozen S, Acar-Ozen NP. Recent advances in childhood vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(5):530-4.
30. Zhou Q, Wang H, Schwartz DM, Stoffels M, Park YH, Zhang Y, et al. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet*. 2016;48(1):67-73.
31. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behcet's disease. *Int Rev Immunol*. 1997;14(1):21-32.
32. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet*. 1990;335(8697):1078-80.
33. Sequeira FF, Daryani D. The oral and skin pathergy test. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77(4):526-30.
34. Hatemi I, Hatemi G, Celik AF, Melikoglu M, Arzuhal N, Mat C, et al. Frequency of pathergy phenomenon and other features of Behcet's syndrome among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4 Suppl 50):S91-5.
35. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behcet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. *Int J Rheum Dis*. 2010;13(4):367-73.
36. Merashli M, Eid RE, Uthman I. A review of current management of vasculo-Behcet's. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(1):50-6.

37. Yazici H, Seyahi E. Behcet syndrome: the vascular cluster. *Turk J Med Sci.* 2016;46(5):1277-80.
38. Seyahi E. Behcet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(2):279-95.
39. Kobayashi M, Ito M, Nakagawa A, Matsushita M, Nishikimi N, Sakurai T, et al. Neutrophil and endothelial cell activation in the vasa vasorum in vasculo-Behcet disease. *Histopathology.* 2000;36(4):362-71.
40. International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's D. The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(3):338-47.
41. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. *Brain.* 1999;122 (Pt 11):2171-82.
42. Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, et al. Behcet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol.* 2001;248(2):95-103.
43. Hirohata S. Histopathology of central nervous system lesions in Behcet's disease. *J Neurol Sci.* 2008;267(1-2):41-7.
44. Motomura S, Tabira T, Kuroiwa Y. A clinical comparative study of multiple sclerosis and neuro-Behcet's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1980;43(3):210-3.
45. McLean BN, Miller D, Thompson EJ. Oligoclonal banding of IgG in CSF, blood-brain barrier function, and MRI findings in patients with sarcoidosis, systemic lupus erythematosus, and Behcet's disease involving the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;58(5):548-54.
46. Calguneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behcet's disease. *Dermatology.* 1996;192(2):125-8.
47. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. Management of Behcet disease: a systematic literature review for the European

League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1528-34.

48. Ait Ben Haddou EH, Imounan F, Regragui W, Mouti O, Benchakroune N, Abouqal R, et al. Neurological manifestations of Behcet's disease: evaluation of 40 patients treated by cyclophosphamide. *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168(4):344-9.
49. Shugaiv E, Tuzun E, Mutlu M, Kiyat-Atamer A, Kurtuncu M, Akman-Demir G. Mycophenolate mofetil as a novel immunosuppressant in the treatment of neuro-Behcet's disease with parenchymal involvement: presentation of four cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4 Suppl 67):S64-7.
50. Hirohata S, Suda H, Hashimoto T. Low-dose weekly methotrexate for progressive neuropsychiatric manifestations in Behcet's disease. *J Neurol Sci*. 1998;159(2):181-5.
51. Fasano A, D'Agostino M, Caldarola G, Feliciani C, De Simone C. Infliximab monotherapy in neuro-Behcet's disease: four year follow-up in a long-standing case resistant to conventional therapies. *J Neuroimmunol*. 2011;239(1-2):105-7.
52. Handa T, Tsunekawa H, Yoneda M, Watanabe D, Mukai T, Yamamura M, et al. Long-term remission of ocular and extraocular manifestations in Behcet's disease using infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4 Suppl 67):S58-63.
53. Borhani Haghighi A, Safari A, Nazarinia MA, Habibagahi Z, Shenavandeh S. Infliximab for patients with neuro-Behcet's disease: case series and literature review. *Clin Rheumatol*. 2011;30(7):1007-12.
54. Leccese P, D'Angelo S, Angela P, Coniglio G, Olivieri I. Switching to adalimumab is effective in a case of neuro-Behcet's disease refractory to infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4 Suppl 60):S102.
55. Elezoglou A, Kafasi N, Kaklamanis PH, Theodossiadis PG, Kapsimali V, Choremi E, et al. Infliximab treatment-induced formation of autoantibodies is common in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(4 Suppl 45):S65-9.
56. Korkmaz FN, Ozen G, Unal AU, Kahraman Koytak P, Tuncer N, Direskeneli H. Severe neuro-Behcet's disease treated with a combination of immunosuppressives and a TNF-inhibitor. *Acta Reumatol Port*. 2016;41(4):367-71.
57. Borhani Haghighi A, Safari A. Tocilizumab may be a potential addition to our weapons against neuro-Behcet's disease. *Med Hypotheses*. 2008;71(1):156-7.

58. Shapiro LS, Farrell J, Borhani Haghighi A. Tocilizumab treatment for neuro-Behcet's disease, the first report. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114(3):297-8.
59. Nichols JC, Ince A, Akduman L, Mann ES. Interferon-alpha 2a treatment of neuro-Behcet disease. *J Neuroophthalmol.* 2001;21(2):109-11.
60. Calguneri M, Ozturk MA, Ertenli I, Kiraz S, Apras S, Ozbalkan Z. Effects of interferon alpha treatment on the clinical course of refractory Behcet's disease: an open study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(5):492-3.
61. Noel N, Bernard R, Wechsler B, Resche-Rigon M, Depaz R, Le Thi Huong Boutin D, et al. Long-term outcome of neuro-Behcet's disease. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(5):1306-14.
62. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, et al. Clinical characteristics of neuro-Behcet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis. *Mod Rheumatol.* 2012;22(3):405-13.
63. Farah S, Al-Shubaili A, Montaser A, Hussein JM, Malaviya AN, Mukhtar M, et al. Behcet's syndrome: a report of 41 patients with emphasis on neurological manifestations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(3):382-4.
64. Lo Monaco A, La Corte R, Caniatti L, Borrelli M, Trotta F. Neurological involvement in North Italian patients with Behcet disease. *Rheumatol Int.* 2006;26(12):1113-9.
65. Joseph FG, Scolding NJ. Neuro-Behcet's disease in Caucasians: a study of 22 patients. *Eur J Neurol.* 2007;14(2):174-80.
66. Tuna S, Alan S, Turkoglu E. Effects of Smoking and HLA-B51 on Clinical Manifestations in Behçet's Disease: Retrospective Analysis of 209 Patients in a Turkish Population. *Archives of Rheumatology.* 2015;30(4):319-25.
67. Ryu HJ, Seo MR, Choi HJ, Baek HJ. Clinical phenotypes of Korean patients with Behcet disease according to gender, age at onset, and HLA-B51. *Korean J Intern Med.* 2017.
68. Aramaki K, Kikuchi H, Hirohata S. HLA-B51 and cigarette smoking as risk factors for chronic progressive neurological manifestations in Behcet's disease. *Mod Rheumatol.* 2007;17(1):81-2.

69. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Kirino Y, Ihata A, Ueda A, et al. Neurological manifestations of Behcet's disease in Japan: a study of 54 patients. *J Neurol*. 2010;257(6):1012-20.
70. Lee SH, Yoon PH, Park SJ, Kim DI. MRI findings in neuro-behcet's disease. *Clin Radiol*. 2001;56(6):485-94.
71. Akman-Demir G, Bahar S, Coban O, Tasci B, Serdaroglu P. Cranial MRI in Behcet's disease: 134 examinations of 98 patients. *Neuroradiology*. 2003;45(12):851-9.
72. Yesilot N, Mutlu M, Gungor O, Baykal B, Serdaroglu P, Akman-Demir G. Clinical characteristics and course of spinal cord involvement in Behcet's disease. *Eur J Neurol*. 2007;14(7):729-37.
73. Akman-Demir G, Saip S, Siva A. Behcet's Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13(3):290-310.
74. Yoon DL, Kim YJ, Koo BS, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Neuro-behcet's disease in South Korea: clinical characteristics and treatment response. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(4):453-8.
75. Riera-Mestre A, Martinez-Yelamos S, Martinez-Yelamos A, Ferrer I, Pujol R, Vidaller A. Clinicopathologic features and outcomes of neuro-Behcet disease in Spain: a study of 20 patients. *Eur J Intern Med*. 2010;21(6):536-41.
76. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
77. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(1):60-76.

EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
 Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -1146

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 26 TEMMUZ 2017 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2017/18
Proje No : GO 17/494 (Değerlendirme Tarihi: 30.05.2017)
Karar No : GO 17/494- 20

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Ömer KARADAĞ' ın sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Seza ÖZEN, Prof. Dr. Meryem Aslı TUNCER, Prof. Dr. Kader Karlı OĞUZ, Doç. Dr. Umut KALYONCU ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Dr. Ertuğrul Çağrı BÖLEK' in uzmanlık tezi olan, GO 17/494 kayıt numaralı, "*Hacettepe Üniversitesi Vaskülit Araştırma, Tanı ve Tedavi Merkezi'nde Kayıtlı Nörolojik Tutulumlu Behçet Hastalığı Mevcut Olan Hastaların Hastalık ve Tedavi-Yanıt Karakteristiklerinin İncelenmesi*" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| İZİMLİ | |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| İZİMLİ | |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye) | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Neddet SAĞLAM (Üye) | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| İZİMLİ | |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | İZİMLİ |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEŞ (Üye) | İZİMLİ |
| | 17. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGEL (Üye) |
| | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |

