



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**NÖRO-BEHÇET HASTALARININ KLİNİK VE
LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN ANALİZİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmed Serkan Emekli

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Murat Kürtüncü

İSTANBUL – 2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince her daim destek olan, bilgi ve deneyimleriyle kendilerini daha iyi bir hekim ve daha iyi bir insan olmama adayan başta Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Betül Baykan olmak üzere tüm Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Eğitimimin her aşamasında bilgisi, fikirleri ve vizyonu ile ufku açan ve bir abi gibi yol gösteren değerli tez hocam Prof. Dr. Murat Kürtüncü'ye,

Engin bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yetişmemde büyük katkısı olan Prof. Dr. Mefküre Eraksoy'a,

Tüm eğitim sürecimi anlayışla ve fedakârca destekleyen Prof. Dr. Nerses Bebek, Doç. Dr. Hacer Durmuş Tekçe'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince bilimi sevdiren, öğrenmeye ve üretmeye yönlendiren Prof. Dr. Yeşim Parman, Prof. Dr. Başar Bilgiç, Prof. Dr. Haşmet Hanağası, Prof. Dr. Oğuzhan Çoban, Prof. Dr. Nilüfer Yeşilot, Prof. Dr. Hakan Gürvit, Prof. Dr. Zuhal Yapıcı, Prof. Dr. Ali Emre Öge, Prof. Dr. Barış Baslo, Prof. Dr. Elif Kocasoy Orhan, Doç. Dr. Pınar Tektürk, Doç. Dr. Esme Ekizoğlu, Uzm. Dr. Tuncay Gündüz, Uzm. Dr. Görkem Şirin, Uzm. Dr. Mine Sezgin ve Uzm. Dr. Ayşe Deniz Elmalı'ya,

Bu süreçte iş arkadaşı olmanın ötesinde birer dost ve kardeş olan Dr. Erdi Şahin, Dr. Çağla Akı, Uzm. Dr. Arman Çakar ve Uzm. Dr. Bedia Samancı'ya,

Kendilerinden çok şeyler öğrendiğim, birbirimizde güzel izler bıraktığımıza inandığım ve bu yılları güzelleştiren değerli asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm iş arkadaşlarıma,

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında çok büyük emeği olan, hayatımın her anında desteğini hissettiğim abim Mehmed Akif Emekli'ye,

Sonsuz sevgilerini, özverilerini ve koşulsuz desteklerini esirgemeyerek bugünlere gelmemi sağlayan kardeşim ve canım anneme,

Her zaman yanımda olan, desteğini hep hissettiğim, çok sevdiğim eşim İnci'ye sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ahmed Serkan Emekli

İstanbul 2020

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
TABLO LİSTESİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	1
SUMMARY	3
1. GİRİŞ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Behçet Hastalığı.....	7
2.1.1 Behçet Hastalığı Tanımı ve Tarihçesi	7
2.1.2. Epidemiyolojisi	7
2.1.3. Klinik Özellikler	8
2.1.4. Tanı Kriterleri	11
2.1.5. Patogenezi.....	13
2.1.6. Tedavi	19
2.2. Behçet Hastalığı Nörolojik Tutulumu	21
2.2.1. Parenkimal Nöro-Behçet Hastalığı	21
2.2.2. Parenkimal Olmayan Nöro-Behçet Hastalığı	22
2.2.3. Subklinik Nörolojik Tutulum	22
2.2.4. Diğer Klinik Özellikler	23
2.2.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	23
2.2.6. Laboratuvar Bulguları ve Patogenezi	24
2.2.7. Tedavi	26
2.2.8. Prognoz.....	27
2.2.9. Parenkimal Nöro-Behçet Hastalığı'nda Görüntüleme Bulguları	28
3. AMAÇLAR.....	32
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
4.1. Örneklem	33
4.2. Verilerin Toplanması	33

4.2.1. Hasta Seçimi.....	33
4.2.2. Değerlendirilen Klinik ve Demografik Bulgular	33
4.3. Haritaların Oluşturulması.....	35
4.3.1. Standart Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme Taslağı.....	35
4.3.2. Bilgisayar Yardımlı Dizayn Programları.....	36
4.3.3. Lezyonların İşaretlenmesi.....	37
4.3.4. Coğrafi Bilgi Sistemi Yazılımları ve Uygulama Alanları.....	39
4.3.5. Dijitalize Lezyonların Taslak Haritaya Taşınması	40
4.3.6. Lezyon Dağılım Haritalarının Oluşturulması.....	41
4.4. Analiz.....	46
4.4.1. İstatistiksel Analiz Yapılacak Anatomik Bölgelerin Belirlenmesi	46
4.4.2. Alan Analizi.....	46
4.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	46
5. BULGULAR.....	48
5.1. Demografik Veriler	48
5.2. Klinik Bulgular	48
5.2.1. Hasta Alt Gruplarının Karşılaştırılması	51
5.3. Lezyon Dağılım Haritaları	58
5.3.1. Tüm Atak Sırasındaki MRG Lezyon Olasılık Dağılım Haritası.....	58
5.3.2. Hasta Alt Grupları İçin Lezyon Olasılık Dağılım Haritaları	59
5.3.3. Hasta Alt Grupları için Lezyon Olasılık Fark Haritaları.....	72
5.3.4. Alan Analizi ve Anlamlılık Bölgeleri	80
6. TARTIŞMA	89
6.1. p-NBH Hastalarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri ile Hastalık Alt Grupları Arasındaki Farkların Değerlendirilmesi	89
6.2. Lezyon Olasılık Dağılım Haritalarının Değerlendirilmesi	95
6.3. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları	98
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	99
8. KAYNAKLAR	101
9. EKLER	113
Ek-1: Etik Kurul Onayı	113
10. ÖZGEÇMİŞ	114

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. BH Tedavisi. MSS: Merkezi sinir sistemi. GIS: Gastrointestinal sistem. MMF: Mikofenolat mofetil. MTX: Metotreksat. IFN α : İnterferon alfa. (Yazici H. ve ark. 2018'den uyarlanmıştır).....	20
Şekil 2. ICBM-152 normal erişkin T1 ağırlıklı standart beyin MRG atlası (120)	36
Şekil 3. ICBM-152 beyin MRG taslağının, 7mm aralıklı kesitlerinin AutoCAD programında dizilmesi.	37
Şekil 4. T2 ağırlıklı kesitlerdeki hiperintens lezyonların AutoCAD programında poligon olarak işaretlenmesi.	38
Şekil 5. Atak sırasındaki MRG incelemesindeki lezyonların her kesitte poligon olarak işaretlenmesi.	38
Şekil 6. Haritaların oluşturulması için her atak sırasındaki MRG ile elde edilmiş yüksek çözünürlüklü hücresel verilerin eklenmesi.	40
Şekil 7. Tüm atak sırasındaki MRG verilerinin birleştirilmesi sonucu elde edilen tüm kesitleri içeren lezyon haritasının görünümü.	41
Şekil 8. Her atak sırasındaki MRG incelemesindeki lezyonlar işaretlenerek her piksel için 1 birimlik veri atanması.	42
Şekil 9. Taslak haritada koordinat düzlemindeki vektörel lokalizasyonları belirlenmiş yüksek çözünürlüklü lezyon verilerinin kesişim noktalarının birleştirilmesi ve toplama işlemi.....	42
Şekil 10. QGIS programında kullanılan veri hesaplayıcı.	44
Şekil 11. A ve B grupları için ayrı ayrı oluşturulan lezyon dağılım olasılık haritaları. .	45
Şekil 12. A ve B grubu için oluşturulan lezyon dağılım olasılık haritalarının birbirinden çıkarılarak oluşturulmuş olasılık fark haritası ve farkın seviyesine göre oluşturulmuş renk skalası.	45
Şekil 13. İstatistiksel analiz yapılacak bölgenin seçilmesi.	46
Şekil 14. Tüm atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.	59
Şekil 15. Erkek hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.	60
Şekil 16. Kadın hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.	60
Şekil 17. Progresif seyretmeyen hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.....	61
Şekil 18. Progresif seyreden hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.	62
Şekil 19. Takip sonunda NBÖS>2 olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.	63
Şekil 20. Takip sonunda NBÖS $\leq$ 2 olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.	63
Şekil 21. Üveiti olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.	64
Şekil 22. Üveiti olmayan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası. ..	65
Şekil 23. Paterji testi pozitif olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.....	66

Şekil 24. Paterji testi negatif olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.....	66
Şekil 25. BOS total protein > 45 mg/dl olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.	67
Şekil 26. BOS total protein $\leq$ 45 mg/dl olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.	68
Şekil 27. p-NBH başlangıç yaşı >35 olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.	69
Şekil 28. p-NBH başlangıç yaşı <35 olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.	69
Şekil 29. Siklosporin kullanan hastaların ilk atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.....	70
Şekil 30. Siklosporin kullanmayan hastaların ilk atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.....	71
Şekil 31. Erkek ve kadın hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım farkı haritası.....	72
Şekil 32. Progresif olan ve olmayan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım farkı haritası.	73
Şekil 33. Takip süresi sonunda NBÖS > 2 ve $\leq$ 2 olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım farkı haritası.	74
Şekil 34. Üveiti olan ve olmayan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım farkı haritası.....	75
Şekil 35. Paterji testi pozitif ve negatif olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım farkı haritası.	76
Şekil 36. BOS total protein düzeyi > 45 mg/dl ve $\leq$ 45 mg/dl olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım fark haritası.	77
Şekil 37. p-NBH başlangıç yaşı > 35 ve < 35 olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım farkı haritası.	78
Şekil 38. Siklosporin kullanmış ve kullanmamış hastaların ilk atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım farkı haritası.	79

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri (29).....	12
Tablo 2. Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (30).....	13
Tablo 3. Uluslararası Uzlaşma Önerileri Kriteri 2014 (Kalra S. ve ark. 2014'ten alıntılanmıştır).....	24
Tablo 4. Nöro-Behçet Hastalığı Özürlülük Skoru (99).....	34
Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik, klinik ve takip bilgileri.	49
Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen hastaların BH ve p-NBH için aldığı tedaviler.	50
Tablo 7. Cinsiyete göre hasta gruplarının karşılaştırılması.....	51
Tablo 8. Paterji testine göre hasta gruplarının karşılaştırılması.....	52
Tablo 9. Üveit varlığına göre hasta gruplarının karşılaştırılması.....	52
Tablo 10. Beyin omurilik sıvısı total protein düzeyine göre hasta gruplarının karşılaştırılması.....	53
Tablo 11. Progresif seyreden ve progresif seymeyen hasta gruplarının karşılaştırılması.....	54
Tablo 12. Nöro-Behçet Özürlülük Skoruna göre hasta gruplarının karşılaştırılması.....	55
Tablo 13. Nöro-Behçet hastalık başlangıç yaşına göre hasta gruplarının karşılaştırılması.....	56
Tablo 14. İlk atak öncesi siklosporin kullanımına göre hasta gruplarının karşılaştırılması.....	57
Tablo 15. Hasta alt gruplarının ilk atak NBÖS'na göre karşılaştırılması. Ortalama±standart sapma.....	58
Tablo 16. Erkek ve kadın hastaların atak sırasındaki lezyonlarının alan analizi istatistiksel sonuçları ve anlamlılık bölgeleri. R: sağ, L: sol.	80
Tablo 17. Progresif seyreden ve seymeyen hastaların atak sırasındaki lezyonlarının alan analizi istatistiksel sonuçları ve anlamlılık bölgeleri. R: sağ, L: sol.	82
Tablo 18. Takip sonundaki NBÖS'e göre atak sırasındaki lezyonların alan analizi istatistiksel sonuçları ve anlamlılık bölgeleri. R: sağ, L: sol.	83
Tablo 19. Üveiti olan ve olmayan hastaların atak sırasındaki lezyonlarının alan analizi istatistiksel sonuçları ve anlamlılık bölgeleri. R: sağ, L: sol.	84
Tablo 20. Paterji testine göre atak sırasındaki lezyonların alan analizi istatistiksel sonuçları ve anlamlılık bölgeleri. R: sağ, L: sol.	85
Tablo 21. BOS total protein düzeyine göre atak sırasındaki lezyonların alan analizi istatistiksel sonuçları ve anlamlılık bölgeleri. R: sağ, L: sol.	86
Tablo 22. P-NBH başlangıç yaşına göre atak sırasındaki lezyonların alan analizi sonuçları ve istatistiksel anlamlılık bölgeleri. R: sağ, L: sol.	87
Tablo 23. İlk atak öncesi siklosporin kullanımına göre atak sırasındaki lezyonların alan analizi istatistiksel sonuçları ve anlamlılık bölgeleri. R: sağ, L: sol.....	88

KISALTMALAR

BAFF	: B hücre aktive edici faktör
BD	: Behçet's disease
BH	: Behçet hastalığı
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CAD	: Bilgisayar yardımcı tasarım
CBS	: Coğrafi bilgi sistemleri
CXCL	: C-X-C motif kemokin ligand
DEFA1B	: Defensin alfa 1B
DVST	: Dural venöz sinüs trombozu
DWI	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
ERAP1	: Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1
FDCT	: Flat-detector bilgisayarlı tomografi anjiyografi
GWAS	: Genom boyu ilişkilendirme analizi
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HSP	: Isı şok proteini
ICBM	: International Consortium of Brain Mapping
ICR	: Uluslararası Uzlaşma Önerileri
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünoglobulin
IL	: İnterlökin
KIR	: Öldürücü imünoglobulin benzeri reseptör
LP	: Lomber ponksiyon
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
MICA	: MHC sınıf I polipeptid-ilişkili sekans A
MMP	: Matriks metaloproteinaz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme

MS	: Multipl skleroz
MSS	: Merkezi sinir sistemi
Mtch1	: Mitokondriyal taşıyıcı homolog-1
NBD	: Neuro-Behçet's disease
NBH	: Nöro-Behçet Hastalığı
NBÖS	: Nöro-Behçet Hastalığı Özürlülük Skoru
NET	: Nötrofilik ekstraselüler tuzak
NF-M	: Orta moleküler ağırlıklı nörofilaman
NK	: Doğal öldürücü
NLRP3	: NLR ailesi pirin alanı içeren-3
OKB	: Oligoklonal band
p-NBD	: Parenchymal Neuro-Behçet's disease
p-NBH	: Parenkimal Nöro-Behçet hastalığı
PSS	: Periferik sinir sistemi
STIP-1	: Stres ilişkili fosfoprotein-1
SWI	: Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme
Tc17	: CD-8+ sitotoksik IL-17 üreten lenfosit
TGF	: Dönüştürücü büyüme faktörü
Th	: Yardımcı T
TIMP-1	: Metaloproteinaz doku inhibitörü-1
TNF	: Tümör nekrozis faktör
Treg	: Regülatör T

ÖZET

Tez tanıtımı: Emekli AS, Nöro-Behçet Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Analizi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2020.

Giriş ve Amaç: Behçet hastalığı (BH), multisistemik tutulumu olan inflamatuvar bir hastalıktır. BH'nin en yıkıcı ve özürlülüğe sebep olan tutulumlarından birisi nörolojik tutulumdur. Büyük serilerde, parenkimal lezyonların sıklıkla mezodiensefalik bölge ve beyinsapında yerleştiği bildirilmiştir. Literatürde, günümüze kadar parenkimal lezyonların olasılık haritalamasıyla ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, beyin parenkimindeki lezyonların daha kesin bir şekilde etkilediği bölgeler ve olasılıklarının sunulması ile bunun hastaların klinik ve laboratuvar özellikleriyle olan ilişkisinin ortaya konulması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmamıza, Parenkimal Nöro-Behçet Hastalığı (p-NBH) tanısı olan 55 hastanın 66 adet atak sırasında çekilmiş manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG) dahil edildi. Lezyonların tespiti için T2 ağırlıklı aksiyel kesitler kullanıldı ve lezyonlar bilgisayar yardımlı dizayn yazılımı aracılığıyla dijitalize edildi. Lezyon sınırları poligonlar olarak belirlendi ve yüksek çözünürlüklü verilere dönüştürüldü. Dijitalize lezyonlar International Brain Mapping 152 beyin atlasına taşındı. Keşisen sınırların belirlenmesi için alan analizi uygulandı. Lezyon olasılık haritaları hastalığın klinik ve laboratuvar alt gruplarına göre elde edildi. Alt gruplar arasındaki farkların çarpıcı bir şekilde ortaya konulması için lezyon olasılık dağılım fark haritaları, oluşturuldu. İstatistiksel anlamlı farkın saptandığı anatomik bölgeler belirlendi. Ayrıca, hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ortaya konuldu.

Bulgular: Haritaların oluşturulması için p-NBH tanısı olan 55 hastanın 66 adet atak sırasındaki manyetik rezonans görüntüleme incelemeleri kullanıldı. Geç başlangıçlı hastalığın, progresif seyir ve ciddi özürlülük ile ilişkili olduğu saptandı. İlk atak sırasında ortaya çıkan yüksek özürlülüğün, progresif seyri gösterebileceği belirlendi. Lezyon topografisine bakıldığında, en çok etkilenen bölgenin rostral pons, mezensefalon ve diensefalik bölge olduğu saptandı. Kadınlarda beyin sapının ($p<0,01$), geç başlangıçlı hastalıkta kortikospinal yolak ile beyin sapının anlamlı derecede daha fazla etkilendiği saptandı ($p<0,01$). Progresif seyir ve takip süresi

sonundaki ciddi özürlülüğün, akut ataklar sırasındaki kortikospinal yolak lezyonları ile ilişkili olduğu görüldü ($p<0,01$). Paterji testi pozitif olan hastalarda sağ hemisferin, paterji testi negatif olan hastalarda ise sol hemisferin daha fazla etkilendiği saptandı ($p<0,01$). Siklosporin kullanımı sonrasında ortaya çıkan lezyonları hemisferik ak madde gibi atipik bölgelerde yerleştiği gözlendi.

Tartışma: Nöro-Behçet Hastalığıyla (NBH) ilgili yayınlanmış çalışmalarda, lezyonlar kaba anatomik bölgelere göre sınıflandırılmıştır. Çalışmamız, p-NBH alt gruplarındaki tutulumları ve lezyon lokalizasyonlarını daha kesin bir şekilde ortaya koymaktadır. Ayrıca, hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ile lezyon dağılımı açısından karşılaştırma da yapılmıştır. Lezyon olasılık haritalamasının yapılmasını sağlayan yeni geliştirdiğimiz bu yöntem, kodlama gerektirmeyen basit ve hızlı bir yöntem olarak birçok farklı nörolojik hastalıkta kullanım alanı bulabilir.

Anahtar kelimeler: parenkimal Nöro-Behçet Hastalığı, Behçet Hastalığı, paterji testi, siklosporin, lezyon haritalaması, olasılık haritalaması

SUMMARY

Dissertation Information: Emekli AS, Analysis of Clinical and Laboratory Features of Patients with Neuro-Behçet's Disease. Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Neurology, Neurology Dissertation, Istanbul, 2020.

Introduction and Objective: Behçet's disease (BD) is an inflammatory disorder with multisystemic involvement. Neuro-Behçet's disease (NBD) is the most disabling involvement of BD. In NBD, parenchymal lesions tend to occur in the mesodiencephalic region and brainstem, as reported in large series of NBD. In this study, we aimed to map the probability of parenchymal lesions to present more accurate localization of affected structures within the brain parenchyma and its relationship with the clinical and laboratory features of these patients.

Method: We included 66 non-standardized acute MRIs of 55 patients with parenchymal NBD (p-NBD). T2-weighted axial images were used to detect the lesions and digitalized by CAD software. Boundaries of lesions were determined as polygons and converted into high definition raster datasets. Digitalized lesions are transferred into the International Consortium of Brain Mapping 152 brain template. Spatial analyses were performed to sum up intersected boundaries. Lesion probability maps were obtained according to clinical and laboratory subgroups. Subtraction maps were created to exhibit the differences explicitly. Statistically significant anatomical locations were determined. Besides, the clinical and laboratory features of the patients were correlated with the lesion locations.

Findings: A total of 66 MRIs of 55 patients were used to generate probability maps. We found that late-onset disease was associated with progressive and severe disease. Higher disability scores in the first attack predicted progressive disease course. Based on the lesion topography, the most frequently affected parenchymal structures were rostral pons, mesencephalon, and diencephalic region. Interestingly, the brainstem was more commonly affected in females ($p<0.01$). In the late-onset disease, lesions were localized in the corticospinal tracts and caudal brainstem ($p<0.01$). Progressive disease and severe disability at the end of the follow up period was associated with corticospinal tract lesions during relapses ($p<0.01$). Patients with positive pathergy test were more likely to be affected in the right hemisphere ($p<0.01$). Cyclosporin

induced lesions tend to be in atypical locations such as hemispheric white matter.

Discussion: In the published studies on NBD, lesions were localized according to rough anatomical regions. Our study provides accurate localization of lesions with objective visual maps and structural involvement of NBD subgroups. Besides, our study investigated the relationship of the clinical and laboratory features with lesion locations. This novel technique for lesion probability mapping is simple, fast and does not require any coding.

Keywords: parenchymal Neuro-Behçet's disease, Behçet's disease, pathergy reaction, cyclosporin, lesion mapping, probability mapping.



1. GİRİŞ

Behçet hastalığını (BH) oluşturan üç ana bulgu olan oral aft, genital ülser ve üveit triadını ilk kez bir Türk dermatoloğu olan Hulusi Behçet tanımlamıştır (1). BH’de oral aft, genital ülser ve üveit bulgularının yanı sıra artrit-artralji, cilt bulguları, paterji fenomeni ile gastrointestinal, nörolojik ve vasküler tutulum da görülebilmektedir (2). Etiyolojisi bilinmeyen vasküler inflamasyonun görüldüğü bu hastalık özellikle “İpek Yolu” üzerinde kalan Uzak Doğu ve Akdeniz ülkelerinde daha sık görülmektedir. İlginç olarak bu yol üzerinde insan lökosit antijeni (HLA)-B51 gibi genetik faktörler de daha sık olarak saptanmıştır (3).

BH’nin nörolojik tutulumu sıklıkla merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu tutulum hastaların yaklaşık %3-9’unda görülmektedir (4) ve BH’nin en önemli morbidite ve mortaliteye sebep olan tutulumudur (5). BH’de nörolojik tutulum, 20 ile 40 yaşlar arasında başlamakta ve erkeklerde 2,8 kat daha sık görülmektedir (6). Ayrıca erkek hastaların, uzun dönem takip edildiklerinde morbidite ve mortalite olarak daha fazla risk altında oldukları da saptanmıştır (5).

Nöro-Behçet Hastalığı (NBH), parenkimal, parenkimal olmayan ve periferik sinir sistemi (PSS) tutulumu şeklinde sınıflandırılmaktadır (7). Parenkimal MSS tutulumu, genellikle günler, haftalar içerisinde yerleşen baş ağrısı, ataksi, dizartri ve hemipareziye eşlik eden beyin sapı ve kortikospinal traktus bulgularıyla ortaya çıkan piramidosebellar sendrom şeklinde görülmektedir (4,8). Klinik olarak ataklar ve remisyonlarla seyredildiği gibi, atak sonrasında progresif seyir veya belirgin bir atak dönemi olmaksızın progresif bir seyir izleyebilmektedir (9,10). Parenkimal tutulum ön planda beyinde olmakla birlikte büyük kohortlarda %11-14 oranında spinal kord tutulumu bildirilmiştir (9,11).

Akut parenkimal Nöro-Behçet Hastalığı (p-NBH) atağı sırasında yapılan beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde genellikle inflamatuvar bulgular saptanmaktadır (9,12). NBH’de yaklaşık %50 hastada on yıl içinde orta, ileri derecede özürllülük oluşmaktadır (12). p-NBH’de beş yıl içinde relaps oranının %35, yedi yıl içerisinde ise %47 olduğu belirtilmektedir (8). Erken serebellar semptomlar, progresif seyir, parenkimal tutulum ve tekrarlayan ataklar kötü prognozu, dural venöz sinüs trombozu (DVST) ve tek atak geçirmenin ise iyi prognozu gösterdiği bildirilmiştir (9,12). Ayrıca artmış BOS proteini ve BOS pleositozu da kötü prognozu göstermektedir (9).

Literatürdeki büyük serilerde lezyonların en sık olarak beyinsapı, mezodiensefalik bölge ve bazal gangliada yerleştiği bildirilmiştir (9,13,14). Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI) sekanslarında lezyonların hemorajik karakterde olduğu ve hastaların bazılarında oklüde venlerin varlığı da bildirilmiştir (14). Lezyonların kortikospinal traktus boyunca yayıldığı özellikle internal kapsül arka bacağındaki lezyonların p-NBH için tipik olduğu düşünülmektedir (15). Fakat literatürde, günümüze kadar parenkimal lezyonların olasılık haritalamasıyla ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, beyin parenkim lezyonlarının olasılık haritalaması yapılmıştır. Bunun yanı sıra, lezyonların yerleşim yerlerinin klinik özellikler ile ilişkisi de ortaya konmaya çalışılmıştır. Hastaların ilk belirti, başlangıç yaşı, BH'nin diğer tüm belirtileri, NBH tutulum tipi, NBH başlangıç yaşı, özürlülük düzeyi, alınan tedaviler in değerlendirilmesi planlanmıştır. Ayrıca, literatürde ilk kez olarak p-NBH'de lezyonların lokalizasyonlarının net bir şekilde ortaya konulması ile tutulum görülen bölgelerin haritalandırılması hedeflenmiştir. Bu haritaların oluşturulmasından sonra hastalığın farklı klinik ve laboratuvar alt gruplarına göre hem gruplar arasındaki farkların değerlendirilmesi hem de alt gruplarda lezyon olasılık dağılım haritalarının oluşturulması amaçlanmıştır. Ayrıca, klinik ve laboratuvar özellikler ile lezyon lokalizasyonunun prognoza etkisinin değerlendirilerek risk grubundaki hastaların belirlenmesi ve bu hastalara yönelik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinin sağlanması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

2.1.1 Behçet Hastalığı Tanımı ve Tarihçesi

BH'ye benzer klinik bulguları olan hastalardan, ilk kez milattan önce 5. yüzyılda Hipokrat, sonrasında ise 20. yüzyıla kadar birçok farklı yazar bahsetmiştir (16). BH'yi oluşturan üç ana bulgu olan oral aft, genital ülser ve üveit triadını ilk kez Türk dermatolog Hulusi Behçet tanımlamıştır (1). Daha sonraki çalışmalarında Hulusi Behçet bu hastalığa üçlü semptomlar kompleksi demiştir (17). Zaman içerisinde, BH'nin ilk tanımlandığından daha çeşitli klinik bulgularla seyreden multisistemik bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Oral aft, genital ülser, üveit bulgularının yanı sıra artrit-artralji, cilt bulguları, paterji fenomeni ile gastrointestinal, nörolojik ve vasküler tutulum görülebilmektedir (2). Etiyolojisi bilinmeyen vasküler inflamasyonun görüldüğü bu hastalık, özellikle "İpek Yolu" üzerinde kalan Uzakdoğu ve Akdeniz ülkelerinde sıklıkla görülmektedir. Benzer şekilde bu yol üzerinde HLA-B51 gibi genetik faktörler de daha sık olarak saptanmıştır (3).

Hastalık sıklıkla üçüncü dekada ve oral aft ile başlamaktadır (18). Çocukluk çağında ve ileri yaşta başlaması nadir olarak görülmektedir. Hastalık erkeklerde kadınlardan iki kat daha sık görülmekte, genç ve erkek hastalarda daha ciddi bir seyir izlemektedir (5).

2.1.2. Epidemiyolojisi

BH'nin hem klinik özellikleri hem de sıklığı bölgesel olarak ciddi farklılıklar göstermektedir. BH'den, Orta Doğu ve Uzak Doğu Asya'daki sıklığı ve bu bölgelerde endemik kabul edilmesinden dolayı "İpek Yolu Hastalığı" olarak da bahsedilmektedir. Hastalık sıklıkla 30 ve 45 derecede kuzey paralelleri arasındaki ülkelerde görülmektedir (3). Bu ülkelerden literatürde hastalığın görüldüğü en sık ülke olan Türkiye'de 100.000'de 20 ile 420 arasındaki sıklıkta bildirilmiştir. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da ise daha nadir görüldüğü bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde sıklığı 100.000'de 5 olarak bildirilmiştir (19). Ayrıca kuzeyden güneye doğru da hastalık sıklığı artmaktadır (3).

İlginç olarak Avrupa’da yapılan epidemiyolojik çalışmalarda BH’nin daha sık olduğu bölgelerden göçenlerde hastalığın yine daha sık gözüküğü görülmektedir. Örnek olarak Almanya’da yapılan çalışmalarda, Alman kökenlilerde hastalık sıklığı 100.000’de 1,5 iken, Alman olmayan Avrupa kökenlilerde 26,6, Türkiye kökenlilerde ise 77,4 olarak saptanmıştır (20). Almanya’daki Türk kökenlilerde hastalık sıklığı Almanya’da görüldüğünden çok daha sık olmasına rağmen, köken aldıkları ülkeden daha az sıklıkta görülmektedir (20). Bu da hastalığın ortaya çıkmasında genetik faktörler kadar çevresel faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir (21).

BH’nin, dünya üzerindeki farklı coğrafyalarda değişken prevalansa sahip olmasının yanı sıra farklı coğrafyalarda bazı semptomları daha baskın olarak görülmektedir. Uzakdoğu ülkelerinden Japonya’da hastaların üçte birinde gastrointestinal tutulum görülürken Türkiye’de çok nadir olarak ortaya çıkmaktadır. Türkiye’de %53,9, Lübnan’da %69,6 gibi oranlarda saptanan paterji fenomeni, Akdeniz havzasındaki ülkelerde sık görülürken, Almanya’da %23,8, Hindistan %8,6, Brezilya’da %11,1 gibi oranlarda görülmektedir (18,22).

2.1.3. Klinik Özellikler

2.1.3.1. Oral Aft

Oral aft, BH için Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri’ne göre olmazsa olmaz bulgulardandır. Genellikle hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkmaktadır. BH’de en sık görülen klinik bulgudur. Birçok bildiride hastaların %95’inden fazlasında görüldüğü bildirilmiştir. Çok nadiren oral aft olmadan BH’nin diğer klinik bulguları ortaya çıkabilir (4). Oral aft, iyi sınırlı, oval veya yuvarlak sınırları olan, boyutları birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişen, ağrılı mukozal lezyonlardır. Minör aftöz ülserler (<10 milimetre) en sık görülen (%85) formudur (23). Genellikle birkaç hafta içerisinde skar bırakmadan iyileşirler. Bir santimetreden büyük ve herpetiform ülserler daha az sıklıkla görülmektedir. Oral aftlar, normal toplumun da neredeyse dörtte birinde görülen rekürren aftöz stomatitlere benzemektedir (18).

2.1.3.2. Genital Ülser

Genital ülserler, oral aftlar ile klinik karakter olarak benzer özelliklerdedir. Genital ülserler, daha derin, büyük ve skar bırakma sıklığı daha fazladır. Daha büyük ülserler daha sık skar bırakırken küçük ve labia minördeki ülserler skar bırakmadan

iyileşirler (24). Genital ülserler genellikle haftalar içerisinde iyileşirler. Kadınlarda sıklıkla labia minör ve majörde yerleşirken erkeklerde sıklıkta skrotumda görülürler (23). Genellikle hastaların %65-75'inde genital ülserler görülmektedir. Hastalık ilk bulgusu olarak ortaya çıkması nadiren görülürken, en sık ikinci bulgu olarak ortaya çıkmaktadırlar (18).

2.1.3.3. Cilt Tutulumu

BH'nın yaklaşık %80'inde değişik tiplerde cilt tutulumu görülmektedir. Akne benzeri lezyonlar veya papülopüstüller lezyonlar, sıklıkla görülen akne bölgeleri olan yüz, gövde ve sırtın üst kesimlerinin yanında daha nadir olarak görülen kollar ve bacaklarda da görülmektedir. Bu lezyonlar kubbe şeklinde püstül ve eritematöz ve ödematöz bir tabandan oluşmaktadır (18). Görüntü ve patoloji olarak bu lezyonlar akne vulgaristen ayırt edilemezler (25). Hastaların yaklaşık yarısında eritema nodozum veya yüzeysel tromboflebit görülmektedir. Bu lezyonlar sıklıkla alt ekstremitelerde yerleşirler (23).

2.1.3.4. Paterji Fenomeni

Paterji reaksiyonu, cildin, iğne batırılması gibi travmaya karşı verdiği özgün olmayan bir aşırı yanıtıdır. 20-gauge iğnenin intradermal enjeksiyonuyla tipik olarak 24-48 saat sonra papül veya püstülün oluşması testin pozitif olduğunu göstermektedir. BH tanısı için kullanılabilen özgün bir test olarak değerlendirilmektedir (23). Bu testin duyarlılığı farklı coğrafi ve etnik gruplarda %10 ile %70 arasında değişkenlik göstermektedir (18). Türkiye, Japonya gibi ülkelerde daha sık görülürken, Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Hindistan gibi ülkelerde daha nadir olarak görülmektedir (18). İran'da yapılan bir çalışmada testin duyarlılığı %35-%64 arasında, özgünlüğü %86-%98 arasında saptanmıştır. Kontrol grubunda ise %0,2-13,6 oranında yanlış pozitiflik saptanmıştır (26). Ayrıca aynı çalışmada uzun yıllar içerisinde testin duyarlılığının azalırken özgünlüğünün arttığı ve yanlış pozitiflik oranının da düştüğü bulunmuştur (26).

2.1.3.5. Göz Tutulumu

Göz tutulumu, hastaların yaklaşık yarısında görülmekte ve ciddi morbiditeye sebep olmaktadır (18). Sıklıkla, kronik, tekrarlayıcı, ataklar ve remisyonlarla seyredabilen, bilateral, hem ön hem arka kamarayı etkileyen üveit şeklindedir (22). Diğer tutulum tipi hem arter hem de venleri etkileyen retinal vaskülitir. Göz tutulumu, erkek ve genç hastalarda daha sık ve daha şiddetli olarak izlenmektedir. Genellikle, hastalık

başlangıcından sonraki ilk üç yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır (23). Bulanık görme, görme keskinliğinde azalma, fotofobi, ağrı ve konjunktival hiperemi en sık görülen oküler semptomlardandır. Hipopiyon gibi yoğun inflamasyon hastaların yaklaşık beşte birinde görülmekte ve tedavisiz kaldığında körlükle sonuçlanabilmektedir (4).

2.1.3.6. İskelet-Kas Sistemi Tutulumu

Eklem tutulumu, hastaların yaklaşık yarısında artrit veya artralji şeklinde ortaya çıkmaktadır. Genellikle, simetrik olabilen mono veya oligoartiküler tutulum şeklinde görülmektedir. Eklem tutulumu, ataklar ve remisyonlarla seyretmekte, haftalar içerisinde iyileşmekte ve genellikle deformite bırakmamaktadır (18). Eklem bulguları Japonya’da %56,9 oranında görülürken ülkemizde %11,6 oranında görülmektedir (18). En sık olarak diz eklemi tutulumu sonrasında ise sırasıyla ayak bilekleri, el bilekleri ve dirseklerde tutulum görülmektedir (23).

2.1.3.7. Vasküler ve Kardiyak Tutulum

Kapillerlerden büyük damarlara kadar her boyutta ve türde damar tutulumu yapabilir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık gözlenmektedir (23). Süperfisyonel flebitten derin ven trombozu, DVST ve büyük ven trombozuna kadar geniş bir klinik ile ortaya çıkabilmektedir. Hastaların yaklaşık üçte birinde yüzeysel veya derin ven tromboflebiti saptanmaktadır (23). Nadiren ortaya çıkan, hepatik venlerin trombozuyla karakterize Budd-Chiari sendromu en önemli mortalite sebeplerindendir (23). Tromboflebit sıklığı yüksek olmasına rağmen tromboemboli nadiren görülür. Bunu sebebi muhtemelen trombüsün damar duvarına yüksek oranda yapışık olmasından kaynaklanmaktadır (23).

Alt ekstremitte derin ven trombozu olan ve olmayan BH’de sağlıklı kontrollere göre ven duvarı kalınlığının artmış olduğu gösterilmiştir (27). Klinik olarak vasküler tutulum olmadan da BH’nın ven duvarını etkilediği düşünülmektedir.

Arteriyel tutulumu daha nadir olarak görülmekte (<%5) ve genellikle tromboz ve anevrizmalar olarak ortaya çıkmaktadır. Pulmoner arter anevrizması, MSS tutulumu ve büyük damar trombozuyla birlikte, BH’de mortalitenin en önemli sebeplerindendir (5,23).

Sporadik olarak valvüler lezyonlar, miyokardit, perikardit, intrakardiyak tromboz, ventriküler anevrizmalar gibi kardiyak tutulum bildirilmiştir (23).

2.1.3.8. Gastrointestinal Tutulum

Gastrointestinal tutulum çoğunlukla mukozal ülserasyonlar şeklinde ve sıklıkla ileum ve çekumda görülmektedir. Klinik olarak karın ağrısı, kronik ishal ve hematokezya ile bulgu vermektedir. Bu tutulum Uzak Doğu Asya’da daha sık, örneğin Japonya’da hastaların üçte birinde, görülmekle birlikte Orta Doğu’da daha nadiren izlenmektedir (18). İnflamatuvar barsak hastalıklarından klinik ve histopatolojik olarak ayırmak güçtür fakat rektal tutulumun BH’de nadiren görülmesi ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır (23).

2.1.3.9. Nörolojik Tutulum

BH’nin nörolojik tutulumu sıklıkla MSS tutulumu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu tutulum hastaların yaklaşık %3-%9’unda görülmektedir (4). BH’nin en önemli morbidite ve mortaliteye sebep olan tutulumlarından biridir. MSS tutulumu hastaların %75’inde parenkimal tutulum ve bunun içerisinde de %11-%14’ünde spinal kord tutulumu olarak ortaya çıkmaktadır (6,11). Hastaların %10-20’si ile üçte biri arasındaki oranlarda ise tutulum DVST şeklinde olmaktadır (4).

BH’nin nörolojik tutulumundan ilerideki ilgili bölümde daha ayrıntılı olarak bahsedilecektir (Bknz. 1.2. Behçet Hastalığı Nörolojik Tutulumu).

2.1.4. Tanı Kriterleri

BH’nin, 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından tanımlanmasından sonra günümüze kadar, ilki Curth tarafından oluşturulan ve sonuncusu ise Uluslararası Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri olmak üzere 17 kez tanı kriteri yayınlanmıştır. Başka hiçbir hastalıkta BH’de olduğu kadar çok tanı kriterinin oluşturulmamış olması dikkat çekicidir (28). Bu kadar çok tanı kriteri oluşturulması ve bu kriterlerin yıllar içerisinde sürekli geliştirilme ihtiyacının ilk ve en önemli nedeni BH’nin günümüzde dahi bir tanı testinin bulunamamasıdır. Bu nedenle oluşturulan tanı kriterleri coğrafi açıdan ciddi farklılıklar gösteren klinik bulgularla sınırlı kalmıştır. Klinik bulguların sıklık ve karakterindeki coğrafi farklılıklar nedeniyle oluşturulan tanı kriterleri, belirli bölgeler için daha özgün ve duyarlı iken başka coğrafi bölgeler için aynı hassasiyeti sağlayamamıştır. Hastalığın tanımlanmasından itibaren 42 yıl içerisinde dokuz kez tanı kriterleri oluşturulmuş ve bir uzlaşa sağlanamamıştır. Bunun önüne geçmek amacıyla 1990 yılında yedi ülkenin (Türkiye, Japonya, İran, Fransa, Tunus, Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri) katılımıyla Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu oluşturulmuş ve 1990 yılında

tanı kriterlerini yayınlamışlardır (Tablo 1). 1990 yılında yayınlanan bu tanı kriterlerinden sonra başka birçok tanı kriterleri yayınlanmış olsa da ülkemizde ve dünyada hala sıklıkla kullanılmaktadır (29).

Tablo 1. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri (29)

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri	
Tekrarlayan oral ülser	12 aylık periyotta en az 3 kez tekrarlayan, hasta veya hekim tarafından gözlenen minör aftöz, majör aftöz veya herpetiform ülserasyon
Ve aşağıdakilerden iki tanesi;	
Tekrarlayan genital ülser	Hasta veya hekim tarafından gözlenen aftöz ülserasyon veya skarlaşma
Göz lezyonları	Ön üveit, arka üveit veya biomikroskopide vitrözde hücreler ya da oftalmolog tarafından gözlenen retinal vaskülit
Cilt lezyonları	Hasta veya hekim tarafından gözlenen eritema nodosum, psödo folikülit veya papülopüstüler lezyonlar ya da hekim tarafından gözlenen, kortikosteroid kullanmayan adölesan sonrası hastalardaki akneiform nodüller
Pozitif paterji testi	Hekim tarafından 24-48. saatte değerlendirilen
Başka klinik açıklaması olmayan durumlarda geçerlidir.	

Bu kriterler günümüzde de sıklıkla kullanılmasına rağmen belirli kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle çalışmanın kontrol grubu hastalarının %80'i gastrointestinal tutulumun az görüldüğü Orta Doğu toplumlarındandır. Ayrıca kontrol grubunda Crohn veya ülseratif kolit değil de sıklıkla bağ dokusu hastalığı olan hastaların bulunması, hastaların bu kriterlerle benzer gastrointestinal tutulum yapan Crohn hastalığından ayırt edilmesini zorlaştırmıştır (21).

Bu nedenlerle Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri 27 ülkeden bilim insanının katılımıyla ilk olarak 2006 yılında oluşturulmuştur. 2010 yılında yenilenen kriterler 2014 yılında yayınlanmıştır. Bu kriterlere göre BH tanısı için, oral aft, genital ülser, oküler bulgular, cilt bulguları, vasküler bulgular, nörolojik bulgular ve pozitif paterji testini içeren listeden hastanın 4 puan alması gerekmektedir (Tablo 2) (30).

Tablo 2. Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (30)

Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri	
Oral aft	2 Puan
Genital ülser	2 Puan
Oküler tutulum	2 Puan
Cilt tutulumu	1 Puan
Vasküler tutulum	1 Puan
Nörolojik tutulum	1 Puan
Pozitif paterji testi	1 Puan

İki uluslararası kriterler değerlendirildiğinde Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri'nin duyarlılığı %77,5, özgünlüğü %99,2 olarak, Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri'nin ise duyarlılığı %96,8, özgünlüğü %97,2 olarak hesaplanmıştır (18).

2.1.5. Patogenezi

2.1.5.1. Genetik Faktörler

BH, değişik çevresel faktörlerle tetiklenen ve genetik temelleri olduğu düşünülen multisistemik bir hastalıktır. Ailesel birikim, coğrafi yayılım özellikleri ve HLA-B51 ilişkisi nedeniyle genetik bir temeli olduğunu düşündürmektedir (31).

BH ile HLA-A5 arasındaki ilişki ilk kez 1973'te Ohno ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (32). İnsan lökosit antijenlerinin belirli tipleri, özellikle de bulunmasından

daha sonra HLA-B5 olarak adlandırılan bu faktör, BH'ye yatkınlığa sebep olduğu bulunan en güçlü ilişkiye sahiptir (33). HLA-B51 ile BH ilişkisinin araştırıldığı, 4800 vaka ve 16289 sağlıklı kontrolün dahil olduğu bir meta analizde HLA-B51/B5 taşıyıcılığının BH riskini yaklaşık 5,78 kat artırdığı gösterilmiş ve bu ilişki farklı coğrafi bölgelerde de benzer bulunmuştur (34). Yine de bazı çalışmalar bu ilişkinin hastalık patogeneze katkısını %20 olarak bildirmişlerdir (35). HLA-B51 pozitifliği özellikle 'İpek Yolu' üzerindeki bölgelerde daha sık görülmektedir. Yüksek BH prevalansı ile HLA-B51 pozitifliği, özellikle 30 ve 45 derece kuzey enlemlerinde ilişkili bulunmuştur (3). HLA-B51/B5 genotipinin BH klinik bulgularıyla ilişkisini araştıran bir meta analizde ise, HLAB51/B5'in erkek cinsiyetle ve artmış genital ülser, göz tutulumu, cilt tutulumu sıklığıyla ve düşük gastrointestinal tutulum sıklığıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (36).

HLA-B51 ile BH arasındaki ilişki uzun zamandır iyi bilinmekle birlikte, HLA-B51'in BH patogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Olasılıkla tek bir patogenetik mekanizmadan ziyade birden çok mekanizma yoluyla BH patogenezinde etkili olmaktadır. Bu mekanizmalardan biri düşük afiniteli peptidleri de bağlayabilen HLA-B51'in, bir sınıf I majör histokompatibilite kompleksi (MHC) olarak CD-8+ T hücrelere antijen sunması ve adaptif immün sistemi aktive etmesidir. HLA-B51 aynı zamanda öldürücü immünoglobulin benzeri reseptörlere (KIR) bağlanarak doğal öldürücü (NK) hücre ve T hücre aracılı sitotoksitenin düzenlenmesini de sağlayabilmektedir (33).

HLA-B51 ile BH arasındaki ilişki kuvvetli olmakla birlikte bu ilişkinin HLA-B51'in kendisiyle mi yoksa insan genomunda MHC bölgesinde sıklıkla gözlenen bağlantı dengesizliği nedeniyle mi olduğu halen devam eden bir tartışmadır (37). Bağlantı dengesizliği araştırılması için bu bölgedeki tümör nekrozis faktör (TNF) ve MHC sınıf I polipeptid-ilişkili sekans A (MICA) genleri olası ilk adaylar olarak incelenmiş ve MICA gen polimorfizmi BH'der anlamlı derecede artmış olarak bulunmuştur. Bu allellerin HLA-B51 ile kuvvetli bağlantı dengesizliği gösterdiği bildirilmiştir (38).

Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) geni, peptidleri MHC sınıf I bağlanma bölgesine uygun uzunluğa getirmeye sağlayan kırpma işlemi yapan endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1'i kodlamaktadır (37). Genom boyu ilişkilendirme analizinde (GWAS), Kirino ve ark. tarafından ERAP1 varyantının BH ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin HLA-B51 pozitif hastalarla sınırlı olduğu gösterilmiştir

(39). ERAP1 varyantının hastalıkla ilişkisinin sadece HLA-B51 pozitif hastalarla sınırlı olması HLA-B51'in hastalıkla direk ilişkisi olduğunu göstermektedir (37).

Ayrıca, GWAS çalışmalarıyla immün sistemin aktivasyonu ve inflamasyonun artışına neden olan interlökin 23R-interlökin 12RB2 (IL23R-IL12RB2), IL10, TNFAIP3, STAT4, CCR1, CCR3, KLRC4, MEFV, FUT2, IL12A, TLR4, NOD2 gen polimorfizmleriyle BH arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (37,39,40).

BH, Mendelyan bir kalıtım paterni göstermemektedir. Fakat çoğu BH vakası sporadik olmakla birlikte ailesel birikim olduğu gösterilmiştir. Gül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Türkiye’de BH’de kardeş konkordans oranı 11,4 ile 52,5 arasında bulunmuştur (41). Ayrıca pediatrik hastalarda ailesel özelliğin daha fazla olduğu ve çocuklarda ebeveynlerine göre hastalığın daha erken başladığı gösterilmiştir (42,43). Literatürdeki az sayıda ikiz çalışmasında yeterli vaka sayısı bulunmamakla birlikte yapılan bir çalışmada monozigotik ikizlerde, dizigotik ikizlere göre yüksek konkordans oranı görülmüştür (44).

2.1.5.2. Enfeksiyöz Faktörler

Diğer inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi BH’de de enfeksiyöz faktörlerin bir tetikleyici olup olmadığı hastalığın tanımlanmasından beri araştırılmaktadır. Çoğunlukla oral ülserle başlayan bu hastalıkta, oral floranın sağlıklı kontrollere göre daha az bakteriyel çeşitliliğe sahip olduğu gösterilmiştir (45). BH’nin oral florasında özellikle streptokok sanguinis yüksek oranda saptanmıştır. Bu hastalar, streptokokal antijenlere karşı da cilt testinde hipersensitivite göstermektedirler (46). Ayrıca BH’de yaygın olarak görülen püstüler lezyonların sıklıkla steril olmadığı ve klasik aknelere göre mikrobiyolojik özelliklerinin farklı olduğu bildirilmiştir (47).

BH’de immün yanıtın farklı mikrobiyal etkenlere karşı moleküler benzerlik sebebiyle de oluşabileceği düşünülmektedir. Özellikle bakteriyel bir ısı şok proteini (heat shock protein-HSP) olan 65 kDa HSP ile insan 65 kDa HSP arasındaki moleküler benzerlik nedeniyle, tekrarlayan maruziyetin HSP-spesifik T hücre aktivasyonuna ve bunun sonucunda hücre aracılı sitotoksositeye sebep olduğu düşünülmektedir (46). Nitekim, güncel bir çalışmada, Lule ve ark. bakteriyel HSP-65 ve insan orta moleküler ağırlıklı nörofilamanın (NF-M) homoloji gösterdiği ve NF-M’ye karşı immünreaktif hasta serumlarının HSP-65’e karşı çapraz-reaksiyon gösterdiği bildirilmiştir (48). Ayrıca,

streptokokal antijenlerin BH’de T hücrelerinden, IL-6 ve interferon-gama (IFN-gama) üretimini arttırdığı gösterilmiştir (49).

2.1.5.3. İmmün Patofizyoloji

BH patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte genetik olarak yatkın olan kişilerde çevresel faktörlerle tetiklenen, artmış ve disregüle immün yanıtın altta yatan sebep olduğu düşünülmektedir (2).

Diğer etiyojisi bilinmeyen inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi BH’de de oto-immünite uzun yıllarca araştırılmıştır. Bakteriyel HSP, endotelial hücreler, enolaz ve retinal S antijenlerine karşı oto-antikörlerin bulunması oto-immün bir etiyojisi düşündürmüştür (50). Fakat bu bulguların hastalığın bir sonucu olarak oluşan doku hasarıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir (21). Oto-immün hastalıklara göre BH’de erkek cinsiyet baskın olması diğer oto-immün hastalıklarla birliktelik göstermemesi gibi farklılıklar bulunmaktadır (51).

Oto-inflamatuvar hastalıklar gibi rekürren inflamasyon atakları şeklinde seyretmesi, özellikle mukokütanöz ve eklem bulgularının oto-inflamatuvar hastalıklarda da görülmesi ve patofizyolojideki doğal bağışıklığın rolü nedeniyle BH’nin bu grup hastalıklara benzeyebileceği düşünülmüştür (52). Fakat klinik olarak BH’nin çocukluk çağında nadir olması ve oto-inflamatuvar hastalıklarda vaskülitik bulguların genellikle bulunmaması gibi önemli farklılıklar bulunmaktadır (21).

Sonuç olarak BH’yi oto-immün veya oto-inflamatuvar bir hastalık olarak sınıflandırmaktan çok, BH’nin doğal bağışıklık ve adaptif bağışıklığın etkilendiği ayrı bir grup hastalık olduğu görüşü oluşmuştur (50).

Paterji reaksiyonu gibi tipik BH lezyonlarında nötrofil infiltrasyonları olduğu bilinmektedir (53). HLA-B51 transgenik fare modelinde, BH’nin tipik klinik bulgularını gözlenmemekle birlikte, artmış nötrofilik aktivite gösterilmiştir (54). Nötrofiller, nekroz ve apoptoz gibi bir çeşit hücre ölümü şekli olan nötrofilik ekstraselüler tuzaklar (NET) oluşturabilirler. Bu ağ yapısı, hücresiz DNA, kromatin, histon proteinleri ile myeloperoksidaz ve granzim gibi nötrofilik enzimleri içermektedir. Oluşan bu yapının trombüs gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. BH’de özellikle de vasküler tutulumu olan hastalarda spontan NETozis, trombin oluşumunda artış ve DNaz ile

trombin oluşumunda anlamlı azalma gösterilmiş ve BH'deki prokoagülan duruma katkı yaptığı gösterilmiştir (55).

Son yıllarda yeni T hücre alt gruplarının keşfi BH patogenezinde yeni bir bakış getirmiştir. T hücre dengesinde $\gamma\delta$ -T hücreler, sitotoksik T hücreler, yardımcı T (Th) 1 hücreler, regülatör T (Treg) hücreler ve daha yeni olarak Th-17 T hücrelerin BH patogenezinde rolü olduğu gösterilmiştir (56).

$\gamma\delta$ -T hücreler periferik kanda %1-%10 arasında bulunan MHC bağımsız olarak bakteriyel non-peptid ürünleri tanıyabilen, mukozal ilk savunma hattındaki hücrelerdendir (57). BH'de poliklonal artışının olduğu gözlenmiştir (58). CD-4+ T hücrelerle birlikte, artmış nötrofil aktivasyonu ve geç adaptif yanıtın oluşmasına sebep oldukları, artmış IL-17 ve IFN- γ üretimi yaptıkları gösterilmiştir (59). NK hücrelerinin sayısı aktif BH'de artmıştır ve Th-1 yönüne kutuplaşmış bir yanıt göstermektedirler (60). Aktif BH'de periferik kanda ve lezyonlarda artmış Th1 sitokin üretimi görülmüştür (56). NK hücrelerin aktivasyonunda HLA-B51 ilişkisinden daha önce bahsedilmişti (bkz. 1.1.5.1. Genetik Faktörler).

Th17 hücreler Th hücrelerin IL-17, IL-22 ve TNF- α üreten yeni bir alt tipidir. IL-1, IL-6 ve dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) naif T hücrelerden Th17 farklılaşmasını uyarmaktadır. Th17 hücrelerinin, nötrofilik inflamasyon ve otoimmün hastalıklarda rolü olduğu bilinmektedir (37). BH'de Th17 hücrelerin sayısının arttığı ve Treg hücrelerin sayısının ise azaldığı gösterilmiştir (61).

1970'li yıllarda BH'nin, ankilozan spondilit, psoriyatik artrit ve inflamatuvar barsak hastalıklarıyla birlikte seronegatif spondiloartritler sınıfına dahil edilmesi düşüncesi ortaya çıkmış, zaman içerisinde bu tartışmalar zaman zaman devam etmekle birlikte son yıllarda MHC-1-opati kavramı ortaya atılmıştır (62,63). Bu gruba dahil edilen tüm bu hastalıklarda, bariyer disfonksiyonu (oral mukoza, cilt, barsaklar) ve fiziksel stres bölgelerine (göz, damar duvarı ve entez bölgeleri) lokalize hastalıklar görülmektedir. Bu konseptte, geleneksel olmayan lenfositlerin, IL-23/17 kaskadı aracılığıyla doku spesifik inflamasyona ve hasara sebep olduğu düşünülmektedir (63). Bu hücreler bariyer hasarı veya mekanik stres durumunda lenfoid stres gözetimine katılmaktadır (63). Bu hücrelerin IL23 yolağı aracılığıyla aktive olması ve CD-8+ sitotoksik IL-17 üreten lenfositleri (Tc17), MHC-1 ve ERAP aracılığıyla aktive etmektedir (63). Bunun sonucunda hem sitotoksik T hücre aracılı yanıtın oluştuğu hem de üretilen IL-17, TNF- α ve IL-8 ile doğal

immün yanıt ve nötrofilik yanıtın sekonder olarak yükseltilmesiyle doku hasarına neden olduğu düşünülmektedir (63).

Patofizyolojik olarak benzer ekstraartiküler klinik bulgular, TNF- α antagonistleriyle tedavide fayda gösterilmesi benzer patogenezleri olduğunu düşündürse de BH'de sakroileitin görülmemesi, HLA-B27 yerine HLA-B51 ilişkisi olması, HLA-B51 pozitifliği olmayan veya hastalığın HLA-B51 ilişkisinin gösterilemediği endemik olmayan bölgelerdeki hastalığın patofizyolojisini açıklayamaması nedeniyle bu gruba dahil etme konusunda tartışmalar devam etmektedir (39,64,65).

KontROLSÜZ, tetiklenmemiş bir doğal bağışıklık yanıtı adaptif bağışıklık sistemini aktive etmektedir. Sonrasında aşırı artmış sitokin kaskadı, IL-1, IL-6, TNF- α ve C-X-C motif kemokin ligand (CXCL)-8 gibi kemokinlerle T ve B hücre aktivasyonuna sebep olmaktadır (46). Doku hasarına sebep olan nötrofilik aktivasyona, CXCL-8'in ana kaynağı olan T hücreler neden olmaktadır (46).

Sonuç olarak BH'de hem doğal hem de adaptif immün sistem, proinflamatuvar ve Th1/Th17 sitokin profiliyle aktive olmaktadır. Çevresel faktörlerin etkisiyle genetik yatkınlığı olan kişilerde bu hastalığın ortaya çıktığı fakat hem klinik hem de bahsedilen patofizyolojik özellikleri itibariyle bilinen herhangi bir hastalık grubuna dahil edilmesi pek mümkün olmamaktadır. Bu nedenlerle BH kendine has özellikleri itibariyle çevresel etmenlerin etkilediği oto-inflamatuvar yanıtın da arttığı olası antijen ilişkili bir immün yanıt sürekliliğinde değerlendirilmelidir (21).

2.1.5.4. Patoloji

BH'nin dokularında yapılan histopatolojik çalışmalarda her dokuda gösterilemese de çoğunlukla vaskülitik bulgular gözlenmiştir (66).

Klasik olarak her tür ve boyuttan kapiller, ven ve arteri etkileyen lenfositik infiltrasyon ve lökositoklastik perivaskülit görülmektedir. Nötrofiller ve CD-4+ T hücreleri içeren hücrel infiltrasyonlar sıklıkla perivasküler alandadır. BH'nin olmazsa olmazlarından mukokütanöz lezyonlarda da lenfositik infiltrasyon, immünoglobulin (Ig) ve kompleman birikimi olduğu gösterilmiştir (67).

Paterji testi sonrasında ortaya çıkan lezyonlardan yapılan histopatolojik çalışmalarda nötrofilik ve mononükleer hücre infiltrasyonu sıklıkla gözlenmektedir (53). Paterji testi pozitif hastalardan alınan cilt altı doku örneklerinde en sık olarak miks tipte

inflamatuvar hücre infiltrasyonu, bunu takiben lenfositik ve nötrofilik infiltrasyon olduğu gösterilmiştir (53). Ayrıca dermiste endotelial ödem ve kalınlaşma, eritrosit ekstrasvazasyonu, perivasküler hücre infiltrasyonu, lenfositik vaskülit ve lökositoklastik vaskülit bulguları saptanmıştır (53).

Oküler BH lezyonlarında histopatolojik olarak damar etrafında lökosit infiltrasyonu, tıkaçıcı retinal perivaskülit ve tromboz izlenmektedir. Karakteristik olarak granülomatöz olmayan panüveit karakteristik bulgusudur (68). Aktif hastalık durumunda, nötrofiller gözün ön kamerasında, korneal epitelde, iris, koroid ve siliyer cisimde bulunmaktadır (68).

BH MSS lezyonlarında T lenfosit ve monositlerin perivasküler bölgede bulundukları ve etkilenen nöronlarda apoptozis olduğu gösterilmiştir (69). Etkilenen bölgeler genellikle spinal kord, beyin sapı, serebellum, bazal çekirdekler, talamus, internal kapsül ve daha nadiren periventriküler ak maddedir (69).

2.1.6. Tedavi

BH, alevlenmeler ve remisyonlarla seyrettiğinden, tedavi, alevlenmelerdeki inflamasyonun hızla baskılanması, sonraki atakların engellenmesi ve organ fonksiyonlarının korunması prensibiyle planlanmaktadır. BH’de daha sık olarak görülen fakat özürlülük bırakmayan cilt, mukoza, eklem tutulumlarının tedavisiyle daha nadir görülen ama özürlülük ve mortaliteye sebep olabilecek majör organ tutulumlarının tedavi yaklaşımları farklılık göstermektedir. Hastalığın tedavisini her hasta için hastaya özel olarak planlamak, özellikle de genç ve erkek hastalarda daha şiddetli hastalık riski açısından dikkatli olmak ve gereğinde daha agresif tedavilerle tedavi etmek gerekmektedir (21).

Mukokütanöz bulgular için kortikosteroidleri içeren topikal tedaviler genellikle yeterli olmaktadır. Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada apremilast tedavisinin aktif mukokütanöz tutulumda faydalı olduğu bildirilmiştir (70).

Eklem tutulumu ve mukokutanöz tutulumda, kolşisin, düşük maliyetli, etkili ve güvenli olması nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. Kortikosteroidler hastalıktaki her türlü inflamatuvar alevlenmenin baskılanmasında kullanılabilmektedir.

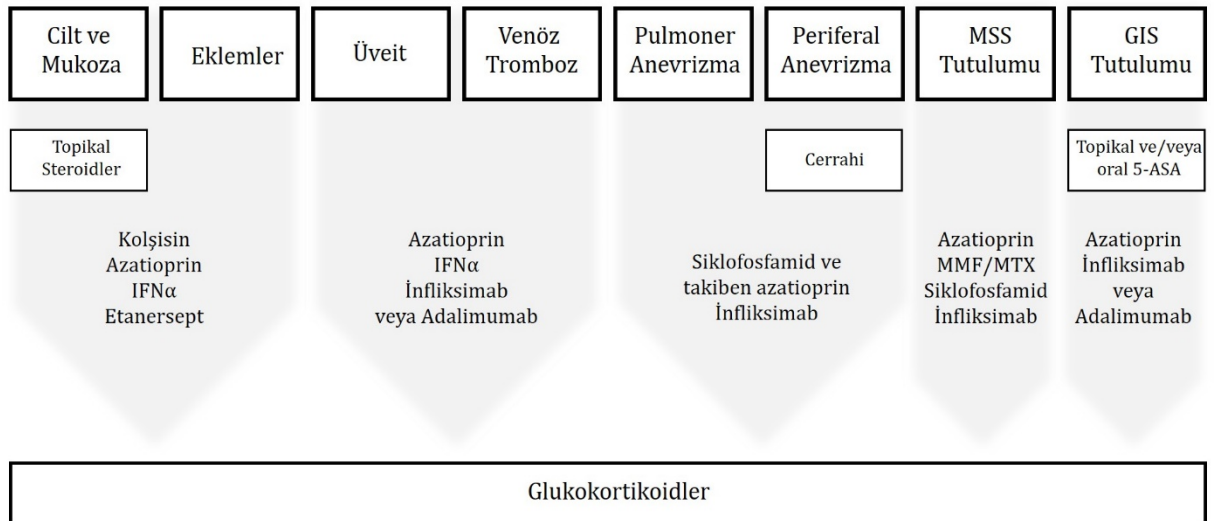
Posterior göz tutulumu, kortikosteroidlerle birlikte, azatioprin, siklosporin, IFN-alfa ve infliksimab gibi anti-TNF antikoru ile tedavi edilmektedir (71).

Derin ven trombozunun tedavisinde antikoagülan kullanımı, pulmoner emboliyi önleme konusunda ek bir faydasının olmaması nedeniyle önerilmemektedir (71,72). Ayrıca BH’de tromboza, pro-koagülan durumdan çok damar duvarı inflamasyonu sebep olmaktadır. Bu nedenle tedavisinde steroidler, azatioprin ve siklosporin gibi immünsüpresif ajanların kullanılması önerilmektedir (73,74).

Gastrointestinal sistem tutulumunun tedavisine 5-aminosalisilik asitle başlanmakta, hastalık şiddeti arttıkça immünsüpresan olarak azatioprin önerilmektedir. Refrakter vakalarda anti-TNF ajanlar ve talidomid de kullanılabilir. Medikal tedaviye rağmen oluşan ciddi kanamalarda ve perforasyonlarda cerrahi tedavi gerekebilir (71).

MSS tutulumunda, akut epizodlarda yüksek doz intravenöz metilprednisolon tedavisini takiben 6-12 ayda yavaşça dozu azaltılarak kesilen oral steroidler kullanılmaktadır (4). Uzun dönemli tedavide kanıta dayalı bir tedavi seçeneği henüz bulunmamaktadır fakat tedavide ilk seçenek olarak azatioprin önerilmektedir (75). Azatioprin tedavisine yanıt alınamayan olgularda infliksimab tedavisi bir seçenek olarak son yıllarda ortaya çıkmıştır (76). Siklosporinin ise nörotoksisiteye sebep olarak parenkimal nörolojik tutuluma sebep olabileceği ve nörolojik tutulumu olan hastalarda kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (77). DVST tedavisinde de intravenöz yüksek doz metilprednisolon tedavisini takiben dozu yavaşça azaltılarak kesilen oral steroidler önerilmekte, uzun dönemli tedavide ise yine azatioprin kullanılmaktadır (4).

BH tedavisi Şekil 1’de özetlenmiştir.



Şekil 1. BH Tedavisi. MSS: Merkezi sinir sistemi. GIS: Gastrointestinal sistem. MMF: Mikofenolat mofetil. MTX: Metotreksat. IFN α : İnterferon alfa. (Yazıcı H. ve ark. 2018’den uyarlanmıştır).

2.2. Behçet Hastalığı Nörolojik Tutulumu

NBH, BH'nin uzun süreli morbidite ve mortaliteye sebep olan en ciddi tutulumlarından biridir. Büyük serilerde NBH sıklığı %3 ile %9 arasındaki oranlarda bildirilmiştir (4). Bazı çalışmalarda bu sıklığın %49'a kadar çıktığı belirtilse de bu değişkenlik coğrafi farklılıkların etkisi ve BH ile koinsidental olan primer baş ağrılarının da dahil edilmesinden etkilenmiş olabilir (8). İki dekad boyunca takip edilen hastalarda NBH sıklığı, erkeklerde %13 ve kadınlarda %5,6 olarak saptanmıştır (5). Bir otopsi çalışmasında BH hastalarının %20'sinde beyin tutulumunu gösteren patolojik değişiklikler izlenmiştir (8).

BH'de en sık nörolojik yakınma baş ağrısıdır ve yaklaşık hastaların %70'inde görülmektedir (78). BH'de baş ağrısı, MSS tutulumu ile ilişkili olabildiği gibi, primer baş ağrıları, oküler inflamasyonla ilişkili baş ağrıları, BH'nin yapısal olmayan baş ağrısı da bunun nedenleri arasındadır (78). Baş ağrısı nedeniyle nöroloji birimine yönlendirilen BH hastalarının %46'sında migren, %26'sında gerilim tipi baş ağrısı, üçte birinde sekonder baş ağrısı, %13 hastada ise BH'nin sistemik alevlenmesine eşlik eden baş ağrısı saptanmıştır (79).

BH nörolojik tutulumu, 20 ile 40 yaşlar arasında başlamakta ve erkeklerde 2,8 kat daha sık görülmektedir (6). Ayrıca, erkek hastaların uzun dönem takip edildiklerinde morbidite ve mortalitelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (5). NBH, BH'nin sistemik bulguları ortaya çıktıktan üç ile altı yıl sonrasında ortaya çıkmaktadır (6). Fakat bazı hastalarda BH'nin ilk bulgusu olarak nörolojik tutulumun görülebildiği bildirilmiştir (4). Çocukluk çağında BH ve NBH birlikteliği nadir olarak görülmektedir. Bir NBH kohortunda, BH olanlarda, çocukluk çağında (<16 yaş) nörolojik tutulum görülme oranı %3,6 olarak bulunmuştur (80). Çocukluk çağı başlangıçlı NBH tanısı alan bu hastaların %88,5'inde DVST saptanmıştır (80).

NBH, parenkimal, parenkimal olmayan ve PSS tutulumu şeklinde sınıflandırılmaktadır (7). NBH'de, hemen daima MSS'de etkilenme görülmektedir (8).

2.2.1. Parenkimal Nöro-Behçet Hastalığı

Parenkimal MSS tutulumu, genellikle günler, haftalar içerisinde yerleşen baş ağrısı, ataksi, dizartri ve hemipareziye eşlik eden beyin sapı ve kortikospinal traktus bulgularıyla ortaya çıkan piramidocerebellar sendrom şeklinde görülmektedir (4,8).

Parenkimal tutulum, daha az sıklıkla duysal bulgular, miyelopati, sfinkter disfonksiyonu, emosyonel labilite, kognitif-davranış değişiklikleri ve çok daha nadiren ekstrapiramidal bulgular, nöbet, optik nöropati ve kranyal sinir tutulumuyla da görülebilmektedir (4,8). Parenkimal tutulumu olan hastaların %75'inde subakut meningoensefalit görülmektedir (6). Klinik olarak ataklar ve remisyonlarla seyredildiği gibi, atak sonrasında progresif seyir veya belirgin bir atak dönemi olmaksızın progresif bir seyir izleyebilmektedir (9,10). Parenkimal tutulum ön planda beyinde olmakla birlikte büyük kohortlarda %11-14 oranında spinal kord tutulumu bildirilmiştir (9,11).

2.2.2. Parenkimal Olmayan Nöro-Behçet Hastalığı

Parenkimal olmayan NBH'nin en sık formu DVST'dir (8). NBH hastalarının yaklaşık %10-20'si ile üçte birinde görülmektedir (4,8). En sık intrakranyal hipertansiyon kliniği ile birlikte baş ağrısı ve papilödem bulgularıyla ortaya çıkmaktadır (9,81). Ayrıca hastaların üçte birinde diplopi ve kranyal sinir felçleri eşlik edebilmektedir (81). Tromboz gelişmesinin, haftalar veya aylar sürdüğü düşünülmektedir, bu nedenle şikayetler müphem kalabilir ve tanısı güçleşebilir (78). BH'ye bağlı DVST'de, BH'ye bağlı olmayan DVST'ye göre venöz infarkt gelişmesi, nöbet, afazi, hemiparezi gibi bulgular daha azdır (9,81). Sıklıkla süperior sagital sinüs trombozu görülmektedir (81). Patofizyolojik olarak parenkimal NBH'den daha çok vasküler BH'ye benzediğinden, parenkimal tutulumla birlikteliği çok nadirdir ve periferik venöz tutulum eşlik edebilmektedir (4,9). Daha önce BH patofizyolojisinde ve tedavisinde bahsedildiği üzere inflamatuvar karakterde oluşan trombozun tedavisinde antikoagülasyonun ek faydası gösterilememiş, bu nedenle tedavide öncelikli olarak yüksek doz steroidler ve immünsüpresiflerin kullanılması önerilmiştir (4,75).

2.2.3. Subklinik Nörolojik Tutulum

Bazı serilerde nörolojik bir yakınması olmayan BH hastalarında nörolojik muayene bulgularının saptandığı ve bu gruptaki hastaların bazılarının ileri dönemde hafif nörolojik ataklar geçirebildiği bildirilmiştir (9). Sessiz veya subklinik nörolojik tutulumu olan hastaların prospektif takibinde, bu hastalarda mortalite ve morbiditenin anlamlı derecede az olduğu saptanmıştır (82).

2.2.4. Diğer Klinik Özellikler

BH hastalarının bazıları, öfori, disinhibisyon, psikomotor ajitasyon, paranoid veya obsesif düşünceler gibi nöro-davranışsal bir sendrom geliştirebilirler (4). NBH hastalarının prospektif olarak nöropsikolojik incelemelerinin yapıldığı bir çalışmada ön planda geri getirme gücü şeklinde bir bellek bozukluğu ve sonrasında apati ve disinhibisyon gibi frontal işlevlerin etkilendiği gösterilmiştir (83). p-NBH hastalarının nöropsikolojik olarak incelendiği diğer bir çalışmada yine benzer şekilde frontal yürütücü işlev bozukluğu saptanmıştır (84).

Nadiren parenkimal lezyon olmadan aseptik menenjit şeklinde bir tutulum görülebilmektedir (8,9). Vertebral arter diseksiyonu, büyük damar oklüzyonu ve anevrizmalar da NBH'nin nadir görülen tutulumlarıdır (9,85,86).

Süperior vena kava sendromuna bağlı intrakranyal hipertansiyon, BH'nin kardiyak komplikasyonlarına bağlı serebral emboli gibi nedenlerle ortaya çıkan nörolojik etkiler, sekonder nörolojik tutulum olarak değerlendirilmektedir (4). Ayrıca çok nadiren polinöropati, miyozit gibi PSS tutulumu görülebilmektedir (8,9,12).

2.2.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı

NBH tanısı için Uluslararası Uzlaşma Önerileri (ICR) kriteri oluşturulmuştur (Tablo 3) (7). Bu kriterlere göre kesin NBH tanısı konulması için BH için geçerli bir kriterin doldurulması, tanınan bir nörolojik sendromun görüntüleme veya BOS bulgularıyla desteklenmesi ve mevcut nörolojik sendromun başka bir durumla açıklanamıyor olması gerektiği belirtilmiştir (7).

NBH, klinik ve laboratuvar bulgularındaki çeşitlilik nedeniyle başka birçok hastalıkla ayırıcı tanıya girmektedir. En sık olarak multipl skleroz (MS) ayırıcı tanıya girmekle birlikte, genç inme, sarkoidoz, tüberküloz ve enfeksiyonlar, beyin sapı gliomları ve maligniteler de ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardandır. Ayrıca, hem göz tutulumu hem MSS tutulumu yapabilen Vogt-Koyanagi-Harada, Reiter, Eales', Susac, Cogan, Sweet sendromu gibi nadir hastalıkların da benzer bulgulara yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (4).

Tablo 3. Uluslararası Uzlaşma Önerileri Kriteri 2014 (Kalra S. ve ark. 2014'ten alıntılanmıştır)

Kesin NBH tanısı için aşağıdaki üç kriterin karşılanması gerekmektedir.
BH için ISG ^a kriterlerini doldurması
BH'de ortaya çıkan objektif nörolojik bulgunun aşağıdakilerin birinde veya herbirinde karakteristik ve ilgili anormallikleri görülerek desteklenmesi
Nörogörüntüleme
BOS
Nörolojik bulguların daha iyi bir açıklamasının olmaması
Olası NBH tanısı için nörolojik bulguları daha iyi açıklayacak bir neden olmaması ile birlikte aşağıdaki kriterlerden birinin karşılanması gerekmektedir.
Kesin NBH'deki gibi nörolojik sendrom ile sistemik BH bulgularının olması ve ISG kriterlerinin karşılanmaması
ISG kriterlerince desteklenmiş BH tanısı kapsamında, karakteristik olmayan nörolojik bir sendromun ortaya çıkması
^a ISG (International Study Group Criteria 1990) veya mevcut veya gelecekteki kabul edilmiş başka bir kriter

2.2.6. Laboratuvar Bulguları ve Patogenez

Hem parenkimal hem de parenkimal olmayan tutulumun tanısında lomber ponksiyon (LP) incelemeleri önemli bir yer tutmaktadır. Akut p-NBH atağı sırasında yapılan BOS incelemesinde genellikle inflamatuvar bulgular saptanmaktadır (9,12). Hücre sayısında artış, milimetre küpte yüzden az olmakla birlikte bine varan sayıda bulunabilmektedir (8,9). Erken dönemde nötrofilik bir pleositoz hakimken geç dönemde lenfositik hücre hakimiyeti görülmektedir (9). Oligoklonal bandların (OKB) saptanma sıklığı büyük serilerde %20'nin altında bulunmuştur (9,87). DVST olan hastaların LP incelemelerinde ise hücre ve protein miktarı genellikle normal olmakla birlikte basınç artışı saptanmaktadır (8).

Akut dönemde ve kronik progresif NBH'de, BOS IL-6 düzeylerinin artmış olduğu ve hastalık aktivitesi ve prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (88). İnflamatuvar ve/veya enfeksiyöz nörolojik hastalıklarla birlikte NBH'de BOS CXCL10 düzeyi yüksek bulunmuştur (89). p-NBH'de atak sırasında, doğal immünite fonksiyonlarıyla ilişkili olan defensin alpha 1B (DEFA1B) ve NLR ailesi pirin alanı içeren-3 (NLRP3) ekspresyon düzeylerinin artmış olduğu saptanmıştır (90). NBH, BH'ye bağlı olduğu düşünülen baş ağrısı, MS ve inflamatuvar olmayan nörolojik hastalıklarda BOS matriks metaloproteinaz 9 (MMP-9) ve metaloproteinaz doku inhibitörü-1 (TIMP-1) oranını karşılaştıran bir çalışmada, NBH'de bu oranın inflamatuvar olmayan hasta grubu ve BH'ye bağlı baş ağrısı

olduğu düşünölen gruba göre anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır (91). MMP-9 seviyesi ile BOS polimorfonökleer hücre sayısı arasında da ilişki saptanmıştır. Bu sonuçlar MSS’de lökosit invazyonunu sağlayan MMP ailesinin patogeneizde bir rolü olduğunu düşöndürmüştür (91). Bir başka çalışmada NBH ve MS hastalarının serum ve BOS MMP-9 düzeyleri incelenmiş, NBH’de serumda MMP-9 seviyesinin düşük olduğu ve BOS/serum MMP-9 oranının MS hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğu ve ayırıcı tanıda işe yarayabileceği bildirilmiştir (92). İlk klinik atak sonrasında, BOS IL-10 düzeyinde sadece NBH’de anlamlı artış saptanmıştır (93). Bu bulgunun saptanmadığı MS’den erken dönemde NBH’nin ayırımına yardımcı olabileceği düşünölmüştür (93). NBH, inflamatuvar olmayan nörolojik hastalık ve BH’ye bağlı baş ağrısı olan hastalarda BOS’da TBX21 (Th1), RORC (Th17), GATA3 (Th2), Foxp3 (Treg) mRNA ekspresyonunun incelendiği bir başka çalışmada, NBH’de RORC/Foxp3 ile TBX21/GATA3 oranlarında anlamlı derecede artış saptanmıştır. Bu sonuçlar Th1 ve Th17 mRNA ekspresyonlarının Treg aktivitesini etkilediğini ve patofizyolojide rol oynayabileceğini düşöndürmüştür (94). Kronik progresif formdaki NBH’de, BOS’da TNF ailesine ait B hücre aktive edici faktör (BAFF) düzeyi akut atak esnasındaki düzeyine göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (95).

İmmünohistokimya ve immünositokimya çalışmalarında, hipokampal ve serebellar moleküler tabakalara karşı yüzey antijenlerine karşı antikorlar olduğu saptanmıştır. Yapılan protein makro-dizileme çalışmasıyla stres ilişkili fosfoprotein-1 (STIP-1) antijenik hedef olarak saptanmıştır (96). Çalışmadaki NBH hastalarının serumlarında %30 oranında STIP-1 oto-antikoru saptanmıştır (96). NBH hastalarının serumlarıyla yapılan bir başka çalışmada ise mitokondriyal taşıyıcı homolog-1 (Mtch1)’e karşı otoantikorlar %47,2 duyarlılık ve %97,6 özgünlük ile saptanmıştır (97). Bu hastaların daha çok atak geçirdiği ve artmış engelliliklerinin olduğu saptanmıştır (97). Nöronal aksonal uzantılara karşı antikoru olan NBH hastalarının serumlarından elde edilen saflaştırılmış IgG serumları sıçanlara verildiğinde lokomotor aktivitenin azaldığı gözlenmiş, ayrıca nöroblastom hücre kültürlerinde artmış apoptozise sebep olduğu saptanmıştır (98). Bu sonuçlarla anti-nöronal antikorların NBH’de rol oynadığı düşünölmektedir (98).

Akut, kronik progresif ve uzun dönem remisyonda olan üç NBH olan hastanın otopsi çalışmasında, akut NBH’de CD45RO+ T hücreler, CD68+ monositler ve az sayıda CD20+ B hücreleri içeren küçük damar etrafında mononökleer hücre infiltrasyonu

saptanmıştır (69). İnflamatuvar lezyonlarda çoğu nöronun apoptozise gittiği, kronik progresif formda ise pons, serebellum, medulla oblongata, internal kapsül ve mezensefalonda benzer histopatolojik özellikler daha ılımlı olarak izlenmiştir (69). Uzun dönem remisyonadaki NBH’de bazal ponsta güve yeniği ve kistik lezyonların olduğu atrofi ile birlikte seyrek, dağınık perivasküler T lenfositler ve monositler görülmüştür (69). Her üç farklı klinik aşamada da dikkati çeken özellik olarak perivasküler T lenfosit ve monosit infiltrasyonu görülmektedir (69).

2.2.7. Tedavi

Endemik olduğu bölgeler haricinde nadir bir hastalık olan BH’de nörolojik tutulumun olduğu hasta sayısı büyük merkezlerde bile az sayıdadır. Bu nedenlerle randomize kontrollü çalışmalar yapılamamıştır (6). Tedavi ile ilgili literatürdeki verilerin birçoğu deneyimlere dayanmaktadır (8). NBH ile ilgili tedavi önerileri genellikle BH’nin diğer organ tutulumlarındaki tedavi çalışmalarından elde edilmiştir (8). Fakat diğer tutulumlardan elde edilen veriler her zaman NBH için geçerli olmamaktadır. Buna en iyi örnek siklosporin tedavisinin üveitte başarıyla kullanılmasına rağmen, asemptomatik hastalarda parenkimal NBH’ye sebep olmasıdır (77).

NBH’de tedavi iki önemli gruba ayrılabilir. Bunlardan ilki akut atak tedavisi, diğeri ise relapsların önlenmesi için verilen tedavilerdir. Tedavinin ana hedefi, geriye dönüşsüz nörolojik hasarı engellemektir. Bu nedenle tedavi mümkün olan en erken dönemde yüksek doz kortikosteroidleri takiben uzun dönem kullanılacak immünsüpresif ajanların başlanmasıdır (8).

2.2.7.1. Atak Tedavisi

Akut atak tedavisinde yüksek doz intravenöz metilprednizolon (1 gr/gün) olarak 5-10 gün kadar verilmelidir (6). MSS’nin diğer inflamatuvar hastalıklarından farklı olarak yüksek doz kortikosteroid tedavisinden sonra oral steroid tedavisinin 32 mg/gün olarak başlanması ve dozların tedricen azaltılması önerilmektedir (8). Azaltılan dozlardaki steroid tedavisinin, DVST’de 2-4 mg/gün dozunda 3-6 ay, parenkimal tutulumda 4-8 mg/gün dozunda 6-12 ay devam edilmesi önerilmektedir. Oral steroid tedavisinin başlangıcı ile birlikte 4 hafta, haftalık 1 gr intravenöz metilprednizolon tedavisi önerilmektedir (8).

2.2.7.2. Relapsların Engellenmesi

Tedavinin öncelikli hedefini relapsların ve özürlülüğün engellenmesi oluşturmaktadır. Bu nedenle ilk nörolojik atak sonrasında immünsüpresif ajanların tedaviye eklenmesi önerilmektedir. İlk basamak immünsüpresif ajanlar olarak azatioprin, mikofenolat mofetil ve metotreksat gösterilmektedir (8). NBH olan 354 hastanın analizinde azatioprinin hastalık süresinden bağımsız olarak hastalık aktivitesini kontrol etmede rolü olduğu gösterilmiştir (99). İlk basamak immünsüpresif ajanlardan azatioprini tolere edemeyen hastalarda mikofenolat mofetilin iyi bir seçenek olduğu düşünülmektedir (100).

İlk basamak tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ikinci basamak tedavi olarak siklofosamid veya anti-TNF- α tedavilerine geçilmesi önerilmektedir (4). Son yıllarda öncelikle vaka bazında bildirimlerde sonrasında ise açık etiketli, prospektif faz 3 bir çalışmada gösterildiği üzere infliksimab, relapsların ve özürlülük birikiminin engellenmesini sağlamaktadır (101). Bir başka gözlemsel çalışmada diğer immünsüpresif tedavilere refrakter olan ciddi NBH'de infliksimab tedavisiyle hastaların %35'inde tam remisyon, toplamda ise %94'ünde iyileşme gözlenmiştir (102).

Bahsedilen tedavilere yanıtsız kalan hastalarda, IL-6 reseptör antagonisti olan tosilizumab, IL-1 β antagonisti olan kanakinumab, IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra veya bir immünregülatör olan IFN- α tedavilerinden fayda görülebileceği bildirilmiştir (8).

DVST'si olan hastalarda klinik rekürrens oranı %16 gibi düşük bir oranda olmakla birlikte, rekürrens olursa uzun dönem azatioprin tedavisinin eklenmesi önerilmektedir (4).

2.2.8. Prognoz

BH'de nörolojik tutulum, ciddi bir morbidite, mortalite sebebi olarak göze çarpmaktadır. NBH'de yaklaşık %50 hastada on yıl içinde orta, ileri derecede özürlülük oluşmaktadır (12). p-NBH'de beş yıl içinde relaps oranının %35, yedi yıl içerisinde ise %47 olduğu belirtilmektedir (8). Hastaların yaklaşık üçte birinde sekonder progresyon izlenmekte ve daha az bir kısım hastada ise hastalık başlangıcından itibaren progresif seyir gözlenmektedir (9). Altı yıllık takip sonunda hastaların dörtte birinin günlük yaşam

aktivitelerinde bağımlı olduğu veya öldüğü bildirilmiştir (103). Ayrıca, HLA-B51 pozitifliğinin kötü prognoz ve tekrarlayan relapslarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (103).

Erken serebellar semptomlar, progresif seyir, parenkimal tutulum ve tekrarlayan ataklar kötü prognozu, DVST ve tek atak geçirmenin ise iyi prognozu gösterdiği bildirilmiştir (9,12). Ayrıca artmış BOS proteini ve BOS pleositozu kötü prognozu göstermektedir (9). Beyin sapı ve spinal kord tutulumu olan hastaların daha az düzeldiği, sessiz nörolojik tutulumu olan hastaların ise özürlülük olasılığının düşük olduğu belirtilmektedir (6,82).

2.2.9. Parenkimal Nöro-Behçet Hastalığı'nda Görüntüleme Bulguları

Kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi p-NBH lezyonlarını göstermede bilgisayarlı tomografiye göre daha duyarlı ve özgündür (4).

MRG, vücuttaki anatomik ve fizyolojik değişiklikleri iyonizan radyasyon kullanmadan gösterebilen bir radyolojik görüntüleme yöntemidir. Güçlü bir eksternal manyetik alana maruz bırakılan protonlar, manyetik alana paralel veya dik olarak hizalanırlar. Eksternal manyetik alan ile birlikte bir radyo frekans dalgası uygulanır ve protonlar bu sayede yüksek enerji seviyesine geçerler. Protonların, bu yeni durumdan düşük enerjili hallerine dönerken ortaya çıkardıkları manyetik akım, sinyal alıcılar tarafından alınarak görüntüye dönüştürülürler (104).

MRG incelemelerinde, tetkikin yapıldığı MRG cihazının gücü (manyetik alan gücü Tesla birimi ile ifade edilir), inceleme sırasında ilgili anatomik bölgenin duruş pozisyonu ve referans noktaların alınıp alınmaması, hareket artefaktları, inceleme protokolü, kesit kalınlığı gibi faktörler değişken olabilmektedir. Özellikle haritalama veya volümetrik inceleme yapılması planlanan MRG çalışmalarında çekimin yapıldığı MRG cihazının ve çekim protokolünün aynı olması büyük önem arz etmektedir. Klinik pratikte ise, her hastanın MRG incelemesi standardize olarak yapılamamaktadır. Bu durum da retrospektif olarak MRG ile lezyon haritalamasını veya volümetrik analizlerin yazılımlar vasıtasıyla yapılabilmesini imkânsız kılmaktadır.

MRG, yıllar içerisinde özellikle yumuşak dokuyu ve nörolojik hastalıklarda da MSS'deki değişiklikleri hassasiyetle gösterebilmesi nedeniyle tanı ve takip amacıyla en sık kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir. p-NBH'de MRG, klinik kullanıma

girmesinden itibaren hem tanı anında hem de ataklar ve progresyonun takibi amacıyla kullanılmaktadır.

p-NBH'de atak sırasındaki lezyonlar T1 ağırlıklı kesitlerde izo/hipointens, T2 ağırlıklı ve FLAIR MRG sekanslarında hiperintens olarak görülmektedir (85). Kontrastlı T1 ağırlıklı sekanslarda, T2 ve FLAIR sekanslarda saptanan lezyonun boyutundan çok daha küçük bir bölgede kontrastlanma izlenmektedir. Literatürdeki büyük serilerde lezyonların en sık beyin sapı, mezodiensefalik bölge ve bazal gangliada yerleştiği bildirilmiştir (9,13,105). Hemisferik ak madde lezyonları görülebilse de p-NBH için tipik bir lezyon lokalizasyonu değildir. Hastaların uzun dönem takiplerinde yapılan görüntüleme çalışmalarında bu lezyonlar yerlerine küçük, dağınık lezyonlar ile atrofi bıraktığı bildirilmiştir (86,106). Lezyonların yerleşimi ve dağılım itibarıyla oluşturduğu koronal kesitlerdeki tipik görüntü “kaskad bulgusu” olarak adlandırılmıştır (8). Bu bulgu, lezyonların diensefalik veya bazal ganglia düzeyinden kaudal beyin sapına doğru olan yayılımının oluşturduğu görüntüden ismini almıştır.

Lezyonlar akut ve subakut dönemde asimetric olarak dağılmakta ve uzun lif yolları etrafında uzanmaktadır. Lezyonlar mezodiensefalik bileşke posterior bölgesinde ise daha çok kaudal uzanım gösterirken, anterior bölgede olan lezyonların en çok kortikospinal traktusu etkilediği izlenmiştir (13). Bu lezyonlarda nükleus ruberin korunduğu bildirilmiş ve buna lezyonların uzun lif yolları etrafındaki ödemden oluşmasının sebep olduğu belirtilmiştir (13). p-NBH lezyonları arteriyel sulama alanlarının sınırlarına uymamakta ve beyin sapındaki küçük venlerin trombozunun bu lezyonlara sebep olduğu düşünülmektedir (13). Lezyonların regrese olması veya kaybolması da arteriyel bir infarkt olmadığını ve altta yatan sebebin inflamasyon ve ödem olduğunu düşündürmektedir (105). Telensefalik bölgedeki yapılarda venöz kan, aralarında anastomozlar bulunan derin ve yüzeysel ven sistemi ile drene olmaktadır (13). Ancak, beyinsapındaki venöz sistemde anastomozların neredeyse hiç bulunmaması nedeniyle lezyonların beyinsapında yerleştiği düşünülmektedir (13).

SWI sekanslarında lezyonların hemorajik karakterde olduğu ve hastaların bazılarında oklüde venlerin gösterilebildiği bildirilmiştir (14). Flat-detector bilgisayarlı tomografi anjiyografi (FDCT) incelemesiyle, beyin sapı perforan venlerindeki düzensizlikler gösterilebilmektedir (107). Arteriyel infarktlar beyaz iskemi yaparken, bunun aksine venöz iskemi genellikle hemorajiktir. Venöz iskemi sonucunda damar

duvarındaki basıncın arteriyel basıncın etkisini aşmasının diapedez yoluyla hasarlanan bölgeye kan sızmasına sebep olduğu düşünülmektedir (14).

Lezyonların kortikospinal traktus boyunca yayıldığı özellikle internal kapsül arka bacağındaki lezyonların p-NBH için tipik olduğu düşünülmektedir (15). Bir başka çalışmada da kortikospinal traktus tutulumunun p-NBH için tipik olduğu bildirilmiştir (108). Bu çalışmada, en sık kontrastlanan bölgenin de kortikospinal traktus boyunca internal kapsül arka bacağı ve beyin sapı olduğu saptanmıştır (108). İki nöroradyologun, p-NBH, MS ve MSS tutulumu olan sistemik lupus eritematozus hastalarının kranyal MRG incelemelerini kör olarak ayırıcı tanı açısından değerlendirdiği bir çalışmada, akut p-NBH tanısı %95,5 oranında konulabilmektedir (109). Ancak, bu oran kronik p-NBH'de %40 oranında kalmıştır (109). Aynı çalışmada, kortikal atrofi olmayan hastalarda beyin sapı atrofisinin p-NBH'ye %100 oranında spesifik olduğu bildirilmiştir (109). Hastaların uzun dönem takiplerinde, ataklarla seyreden p-NBH'de lezyon yükünün arttığı ve progresif hastalarda ise kara delik görünümü ve atrofinin izlendiği bildirilmiştir (110). Bunun nedeni olarak inflamasyonun sürekli devam etmesi gösterilmiştir (110). p-NBH hastalarının ilk görüntülemelerinde beyin sapı atrofi olması bağımsız olarak progresif seyir ile ilişkili bulunmuş ve bu hastalara tedavi yaklaşımının daha agresif olması gerektiği bildirilmiştir (111).

Nörolojik tutulumu olan ve olmayan kronik BH hastalarında yapılan difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) incelemelerin değerlendirildiği bir çalışmada, semptomatik ve asemptomatik hastaların ayırımında DWI incelemelerinin kullanılabileceği düşünülmüştür (112). Hatta, hastalar arasında yapısal bozukluk saptanmayanlarda subklinik tutulum tespitinin DWI incelemeleriyle yapılabildiği bildirilmiştir (112).

Kronik progresif p-NBH'de yapılan kantitatif beyin sapı atrofisinin değerlendirildiği bir çalışmada, mezensefalon tegmentumu ve ponsta atrofi olmasının, %80 duyarlılık ve %94,4 özgünlük ile kronik progresif p-NBH'den akut p-NBH ve NBH olmayan hastaların ayırımını sağladığı saptanmıştır (113). Yine beyin sapı atrofisini değerlendiren başka bir çalışmada, kronik progresif p-NBH'de beyin sapı atrofi ve serebellar atrofinin, p-NBH hastalarının MS hastalarından ayrılmasında faydalı olabileceği düşünülmüştür (114).

Periventriküler ve subkortikal lezyonlar bazen, yanlış olarak NBH olarak bildirilmektedir. Bu lezyonların NBH'nin bir tutulumu mu yoksa BH ile MS

birlikteliğinden mi kaynaklandığı uzun zamandır tartışılmaktadır. p-NBH ve MS ayırımında Barkhof kriterlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, Barkhof negatif olan hastaların tipik büyük beyin sapı, diensefalon ve bazal ganglia bölgelerini içeren lezyonlar ve beyin sapı tutulumunu işaret eden semptomlar gösterdiği saptanmıştır (115). Barkhof pozitif olan hastaların ise klasik MS benzeri lezyonlarının olduğu, McDonald kriterlerini doldurduğu, beyin sapı semptomlarının daha az olduğu, kadın cinsiyet baskın oldukları, daha sık atak geçirdikleri, BOS hücre sayılarının normal olduğu ve OKB saptanma oranlarının MS hastalarıyla benzer olduğu saptanmıştır (115). Barkhof pozitif olan gruptaki hastaların ayrıca HLA-B51 pozitiflik oranının BH kohortlarında bildirilenlere göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, MS-benzeri lezyonları olan BH hastalarına immünsüpresif tedavinin yanında interferon veya glatiramer asetat tedavileri verildiğinde bu hastaların klinik seyrinin daha iyi olduğu bildirilmiştir (115). Sonuç olarak, nörolojik bulgusu olan bir grup BH hastalarında MS benzeri lezyonların görülmesi, BH ile birlikte MS'in çakışan bir sendromu ya da daha yüksek olasılıkla MS hastalığı ile birlikte BH'nin sistemik bulgularının olduğunu düşündürmektedir.

p-NBH'de spinal tutulum beyin tutulumundan daha nadir olarak görülmektedir. Spinal kord tutulumunda uzun segment (üç segment ve üzeri) miyelopati bulguları izlenmektedir. En sık olarak servikal ve dorsal spinal kord etkilenmektedir (11). Spinal kord tutulumunda kontrastlanma göstermeyen, santral hipointens bölgeyi çevreleyen hiperintens bir halkanın olduğu paterne "bagel bulgusu" denilmiştir (116). Aynı çalışmada tanımlanan diğer patern ise ön boynuz hücrelerinin simetrik olarak tutulduğu motor nöron paternidir (116).

3. AMAÇLAR

1. Hastaların, demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının ortaya konulması
2. Takip edilme sürelerince hastaların ilk belirtisi, başlangıç yaşı, BH'nin diğer tüm belirtileri, NBH tutulum tipi, NBH başlangıç yaşı, özürlülük düzeyi, alınan tedavilere göre farklılıkların değerlendirilmesi
3. p-NBH hastalarında lezyonların lokalizasyonlarının net bir şekilde ortaya konulması ile tutulum görülen bölgelerin haritalandırılması
4. Farklı klinik ve laboratuvar alt gruplara göre lezyon olasılık haritalaması yapılması
5. Farklı klinik, laboratuvar özellikler ile lezyon lokalizasyonunun prognoza etkisinin değerlendirilmesi

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Örneklem

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Nöro-Behçet Polikliniği'nde 1973 yılından beri takip edilmekte olan hastalar dâhil edilmiştir.

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (09.03.2018 Karar No: 05). Hasta verileri retrospektif olarak incelenmiş, hastaların takip ve tedavisini değiştirecek bir müdahalede bulunulmamıştır.

4.2. Verilerin Toplanması

4.2.1. Hasta Seçimi

Çalışmamızda, retrospektif olarak p-NBH atağı sırasında MRG incelemesi yapılmış olan hastaların standardize olmayan MRG incelemeleri yeni bir yöntem vasıtasıyla haritalandırılmıştır.

Bu hastalardan parenkimal beyin tutulumu olan, ataklar ve remisyonlarla seyreden veya ataklarla birlikte progresif seyir izleyen, spinal kord tutulumu olmayan, atak sırasında MRG yapılmış olan ve bu incelemelerde 7 mm aralıklı aksiyel T2 kesitleri bulunan Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri veya Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri'ne göre BH tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. Parenkimal beyin lezyon lokalizasyonunun özürülük düzeyine etkisini maskeleyememek amacıyla spinal kord tutulumu olan hastalar ile MS-benzeri tutulumu olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

4.2.2. Değerlendirilen Klinik ve Demografik Bulgular

Hastaların cinsiyeti, BH başlangıç yaşı, NBH başlangıç yaşı, BH sonrasında nörolojik tutulumu kadar geçen süre, BH ilk belirtisi, üveit varlığı, BH diğer klinik bulguları, paterji testi pozitifliği, OKB pozitifliği, BOS total protein düzeyi değerlendirilmiştir. Hastaların takipleri süresince yapılan nörolojik muayeneleri sırasında verilen Nöro-Behçet Hastalığı özürülük skoru (NBÖS) prognostik değerlendirmeler için kullanılmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Nöro-Behçet Hastalığı Özürölülük Skoru (99)

Nöro-Behçet Hastalığı Özürölülük Skoru (NBÖS)	
Motor Durum Skoru	
0	Normal Nörolojik Muayene
1	Normal değil. Nörolojik muayene bulguları işlevini etkilemez. Kendi kendine bakabilir, günlük işlerini bağımsız yapabilir. Yardımsız ev dışında tam hareketlidir.
2	Normal değil. Nörolojik muayene bulguları işlevini etkiler. Günlük işlerini bağımsız yapabilir. Yardımsız 100 mt yürüyebilir.
3	Normal değil, Günlük işlerini bağımsız yapamaz. Kendi kendine yemek yiyebilir. 5 metreden fazla yardımsız yürüyebilir. Günlük işlerinin çoğunu yapmada yardıma ihtiyaç duyar. Tekerlekli sandalyeden yatağına kendisi geçebilir.
4	Normal değil, günlük hemen hemen tüm işlerinde yardıma ihtiyaç duyar. Kendi kendine beslenemez veya yardımsız 5 metreden fazla yürüyemez. Tekerlekli sandalyeye veya yatağına bağımlıdır. Günün yarısından fazlasını yatağında geçirir.
X	Behçet hastalığının diğer organ tutulumlarına bağılı özürölülüğü (göz, eklem, damar, vs), MDS'yi etkilediğı hastalarda özürölülük puanının yanına "X" konur.
Bilişsel Durum Skoru	
0	Normal
1	Günlük işlerini etkilemeyen kognitif tutulum. Mesleğini devam ettirebilir. Unutkanlıktan yakını.
2	Günlük işlerinin önemli bir kısmını etkileyen bilişsel yıkım veya sosyal ilişkilerde bozulma veya mesleğini devam ettiremez veya psödobulber affekti vardır.
3	Bilişsel yıkımdan dolayı hiçbir işlevini yapamaz. Günlük işleri için yardıma muhtaç veya demans kriterlerini dolduran bilişsel yıkım.
Parenkimal Nöro-Behçet Özürölülük Skoru	
Yukarıdaki iki gruptan elde edilen puanların toplamına eşittir.	
8	Hasta Nöro-Behçet nedeniyle kaybedilmişse 8 puan alır.

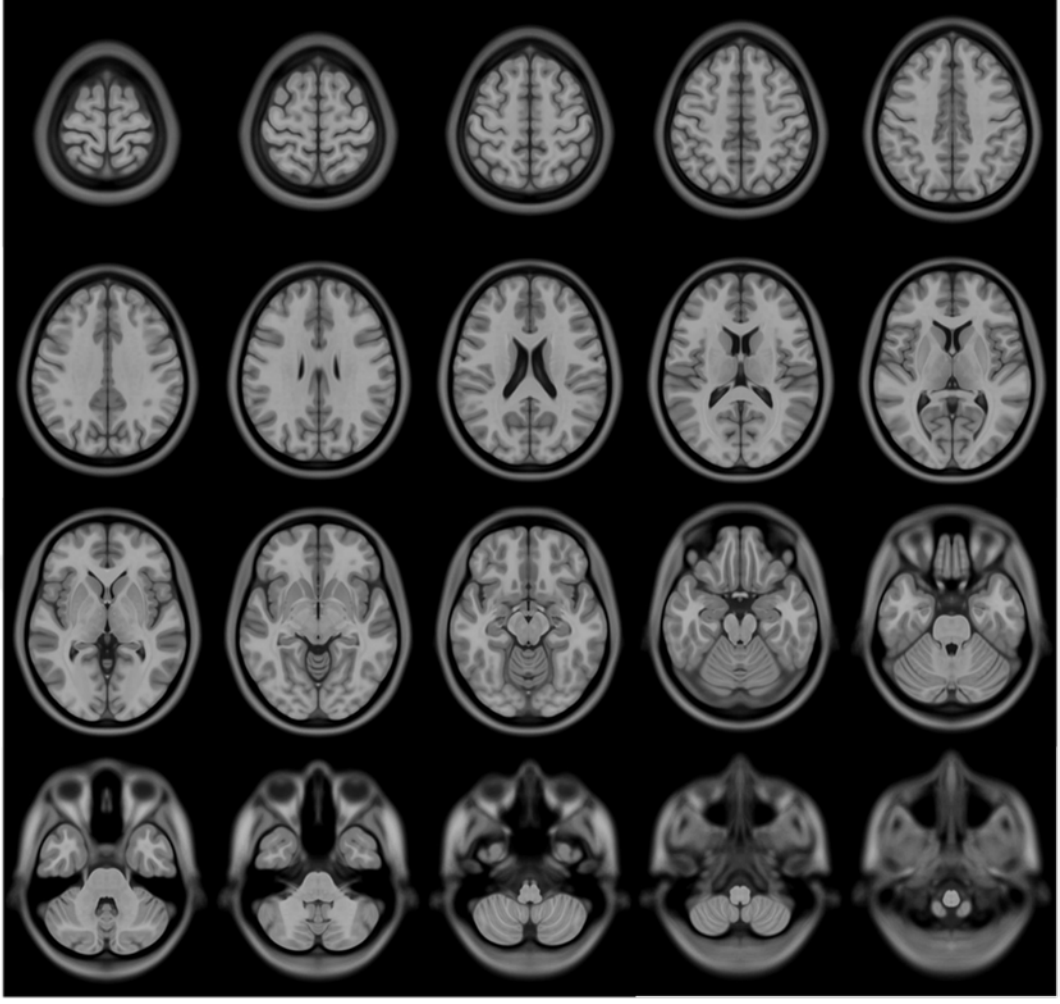
4.3. Haritaların Oluşturulması

4.3.1. Standart Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme Taslağı

Hastaların atak sırasında çekilmiş standart olmayan beyin MRG incelemelerindeki aksiyel 7 mm aralıklı T2 kesitlerindeki lezyonlar manüel olarak işaretlenmesi sırasında lezyon lokalizasyonlarının net olarak ortaya konulabilmesi ve volümetrik farklılıkların giderilmesi amacıyla standardize bir beyin MRG görüntüleme atlası taslak olarak kullanılmıştır.

Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle hem bilimsel amaçlarla hem de stereotaktik girişimlerin planlanabilmesi amacıyla birçok normal beyin MRG atlası oluşturulmuştur. Bu beyin atlasları hem çalışmalar için taslak olması hem de nöroanatomik yapıların net olarak ortaya konulabilmesi amacıyla kullanılmaktadır. 1990'lı yılların öncesinde yapılan tek modaliteli atlaslar (yapısal MRG) nörokimyasal ve fonksiyonel varyasyonları göstermemesi nedeniyle yetersiz kalmaktadır. 1990'lı yıllarda oluşturulan International Consortium of Brain Mapping (ICBM), 7000 kişinin klinik, demografik, görüntüleme ve davranışsal özelliklerini içeren bir veri tabanı ile dört boyutlu beyin MRG atlasları oluşturmuştur (117-119).

Çalışmamızda, ICBM projesi kapsamında 152 sağlıklı erişkinin örneklem olarak kullanıldığı ICBM-152 atlası taslak olarak kullanılmıştır (Şekil 2) (120).



Şekil 2. ICBM-152 normal erişkin T1 ağırlıklı standart beyin MRG atlası (120)

4.3.2. Bilgisayar Yardımlı Dizayn Programları

Bilgisayar yardımcı tasarım (CAD), bir tasarımın oluşturulması, modifikasyonu, analizi ve optimizasyonunu sağlamak amacıyla bilgisayarın yardımcı olarak kullanılmasıdır (121).

CAD, ilk olarak 1960'lı yıllarda endüstriyel kullanıma girmiş ve bir dekad sonra medikal alanda ilk kullanımını diş hekimliği pratiğinde bulmuştur. Günümüzde kişiye özgü olarak her türlü dental rekonstrüksiyondan, atopik dermatitli çocuklarda etkilenen vücut yüzey alanının hesaplanmasına veya doku greftlerinin oluşturulması gibi geniş alanlarda kullanılması mümkündür (122,123).

Bilgisayarın günlük ve endüstriyel hayatın içerisine girmesiyle birlikte, CAD her alanda yıllar içerisinde etkinliğini artırmıştır. CAD, mühendislik, mimari, endüstriyel

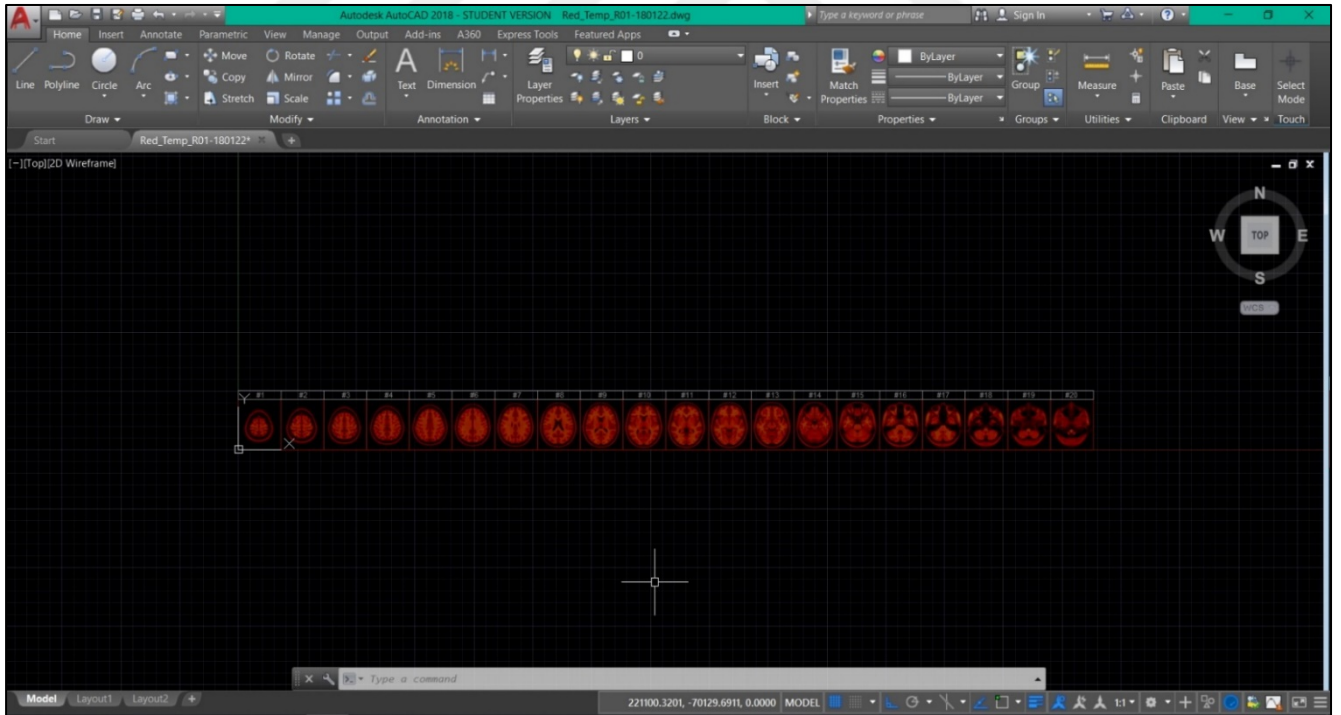
olarak hem 2 boyutlu hem de 3 boyutlu modellemelerin yapılmasından üretim aşamasına kadar her alanda kullanılmaktadır.

4.3.3. Lezyonların İşaretlenmesi

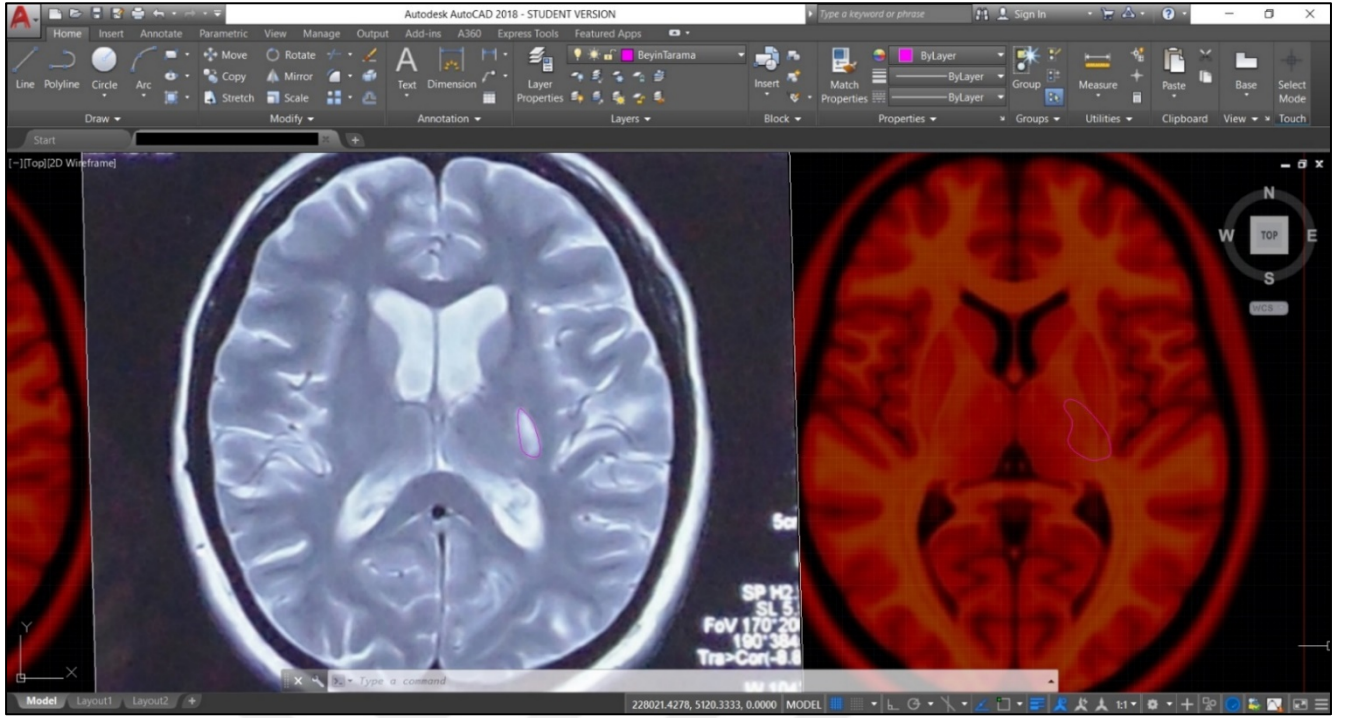
Çalışmamızda CAD yazılımı (Autodesk-AutoCAD 2018-Lisans seri numarası: 900-93329914) aracılığıyla, atak sırasındaki MRG incelemesi kesitleri, ICBM-152 beyin MRG atlasının ilgili kesitlerine hizalanmıştır (Şekil 3).

Daha sonra bu taslak üzerine, atak sırasındaki MRG'lerdeki aksiyel 7mm aralıklı beyin MRG görüntüleri hizalanmıştır. Hizalama sonrasında T2 hiperintens lezyon sınırları poligon olarak AutoCAD programında işaretlenmiştir (Şekil 4).

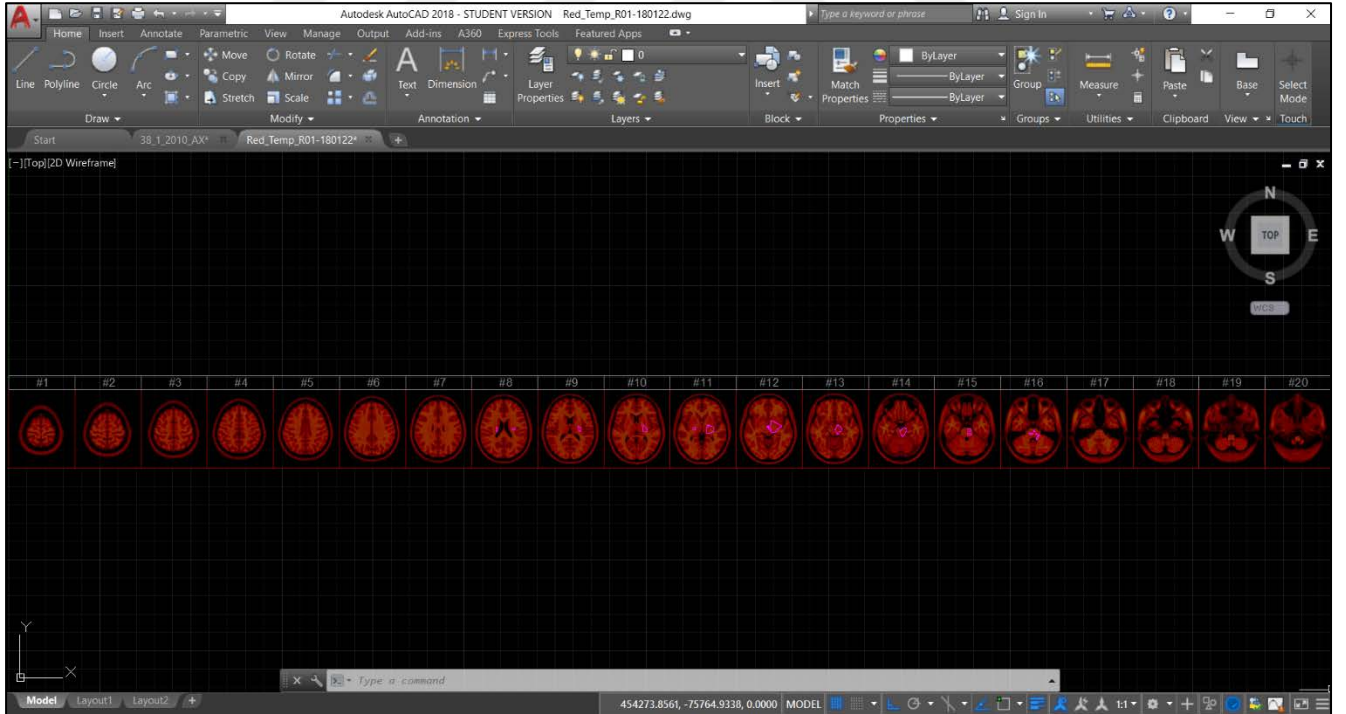
Her atak sırasındaki MRG için T2 hiperintens lezyonlar tüm kesitlerde poligon olarak işaretlenmiş ve bu işaretlenen poligonların içerisine, her atak ve her lezyon için eşit birimde olmak üzere 1 birim değer (1: Var) atanmıştır (Şekil 5).



Şekil 3. ICBM-152 beyin MRG taslağının, 7mm aralıklı kesitlerinin AutoCAD programında dizilmesi.



Şekil 4. T2 ağırlıklı kesitlerdeki hiperintens lezyonların AutoCAD programında poligon olarak işaretlenmesi.



Şekil 5. Atak sırasındaki MRG incelemesindeki lezyonların her kesitte poligon olarak işaretlenmesi.

4.3.4. Coğrafi Bilgi Sistemi Yazılımları ve Uygulama Alanları

Coğrafi bilgi sistemleri (CBS), alansal veya coğrafi bilgilerin edinilmesi, saklanması, analizi, yönetilmesi ve sunulmasını sağlayan sistemlere denilmektedir (124). Bu sistemde, haritalar üzerinde verilerin görüntülenmesi ve işlenmesi için katmanlar kullanılmaktadır. Günümüzde sıklıkla kullanılan Google Maps, Google Earth, Open Street Maps gibi uygulamalar uydu görüntüleri ve haritalar üzerinden spesifik lokasyonları ve bilgileri edinmeye ve gerçek zamanlı verilere ulaşmamızı sağlamaktadır. Coğrafi verilerle hastalık insidansı veya epidemiyolojik verilerin birleştirilmesi, hastalık yayılım ve risk tahmini gibi alanlarda kullanımıyla halk sağlığı alanında yer edinmiştir. Örneğin, travmatik beyin hasarı riskinin yüksek olduğu bölgelerin belirlenmesine veya 2019 yılının aralık ayında Çin'in Wuhan eyaletinde ortaya çıkan yeni tip koronavirüs salgınının, yayılımı, mortalitesi ve iyileşme oranları gibi bilgilerin gerçek zamanlı olarak işlenmesi ve takip edilebilmesini sağlamıştır (125,126).

Organizmalar, organlar ve bunların içerisinde de beyin, alansal olarak bir dağılıma sahip çok katmanlı ve çok ölçekli, ayrıca zamansal olarak da değişim gösteren dinamik yapılar olarak ele alınabilir. Jeoinformatik ve nöroinformatik bilimi, materyal olarak farklı nesnelerle ilgilenmekle birlikte, alansal verilerin işlenmesi için benzer yöntemler kullanılmaktadır. CBS'de kullanılan, vektör ve yüksek çözünürlüklü veriler, nöroanatomi yapıların gösterilmesine ve bu sayede alansal analiz yapılabilmesine olanak tanımaktadır. CBS teknolojileri, beyin haritalaması için de gerekli olan, alan ve bölgeler arası mesafeler, koordinat düzleminde bunların ifade edilmesi gibi benzer girdiler kullanılmaktadır (127).

CBS yazılımlarının bu nedenlerle anatomik ve topografik verilerin analiz edilmesini sağlayabileceği düşünülmektedir. Örneğin, transanal endoskopik mikrocerrahi operasyonlarındaki bulguların değerlendirilmesi için ve rektumdaki lezyonların anatomik ve topografik olarak lokalizasyonlarının ortaya konulması için hem 2 boyutlu hem 3 boyutlu haritalar çıkarılmasında kullanılmıştır (128).

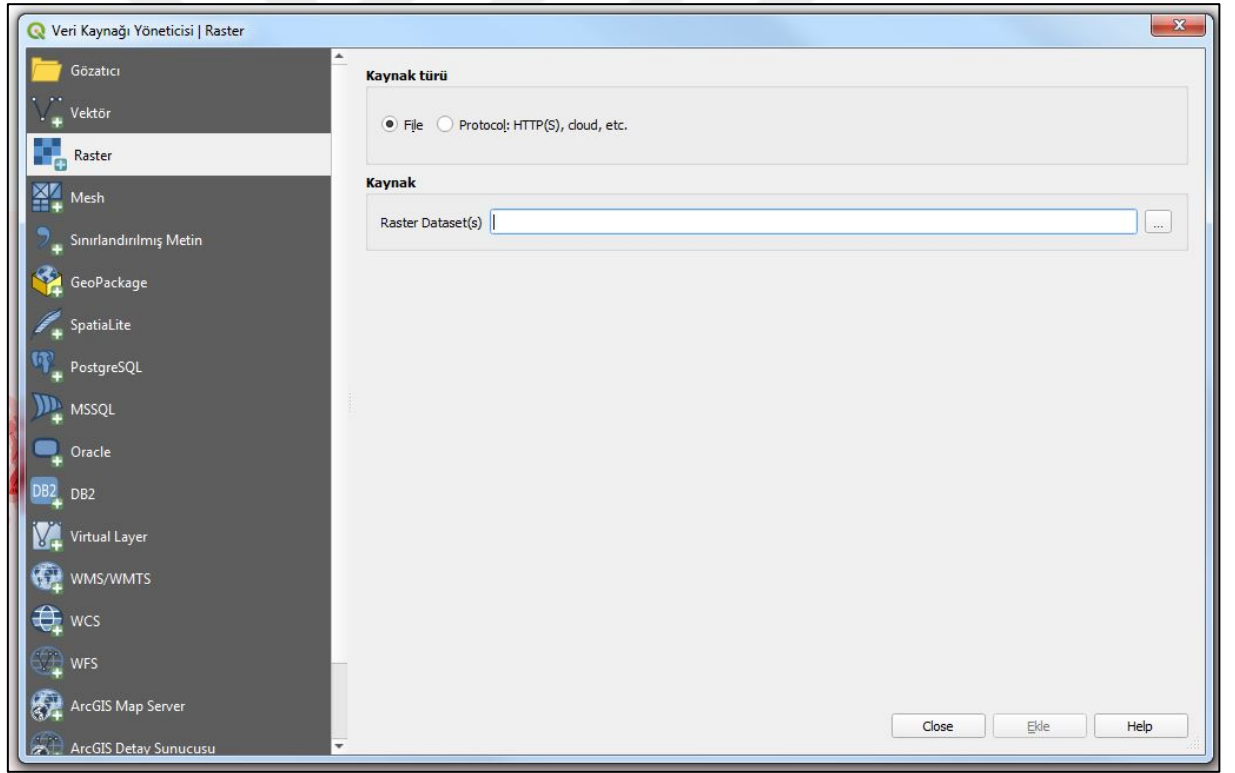
CBS uygulamaları için ArcGIS (<http://esri.com/software/arcgis>) veya açık kaynak kodlu QGIS (<http://www.qgis.org>), gvSIG (<http://www.gvsig.com/>), Grass GIS (<https://grass.osgeo.org/>), SAGA GIS (<http://www.saga-gis.org/en/index.html>) gibi yazılımlar hali hazırda kullanımdadır. Haritalama teknolojileriyle benzer olarak beyin

haritalaması için bilgisayarlı tomografi veya beyin MRG yöntemleri ile elde edilen çok katmanlı ve kesitli görüntüler kullanılabilir.

Çalışmamızda açık kaynak kodlu olan QGIS programı kullanılmıştır.

4.3.5. Dijitalize Lezyonların Taslak Haritaya Taşınması

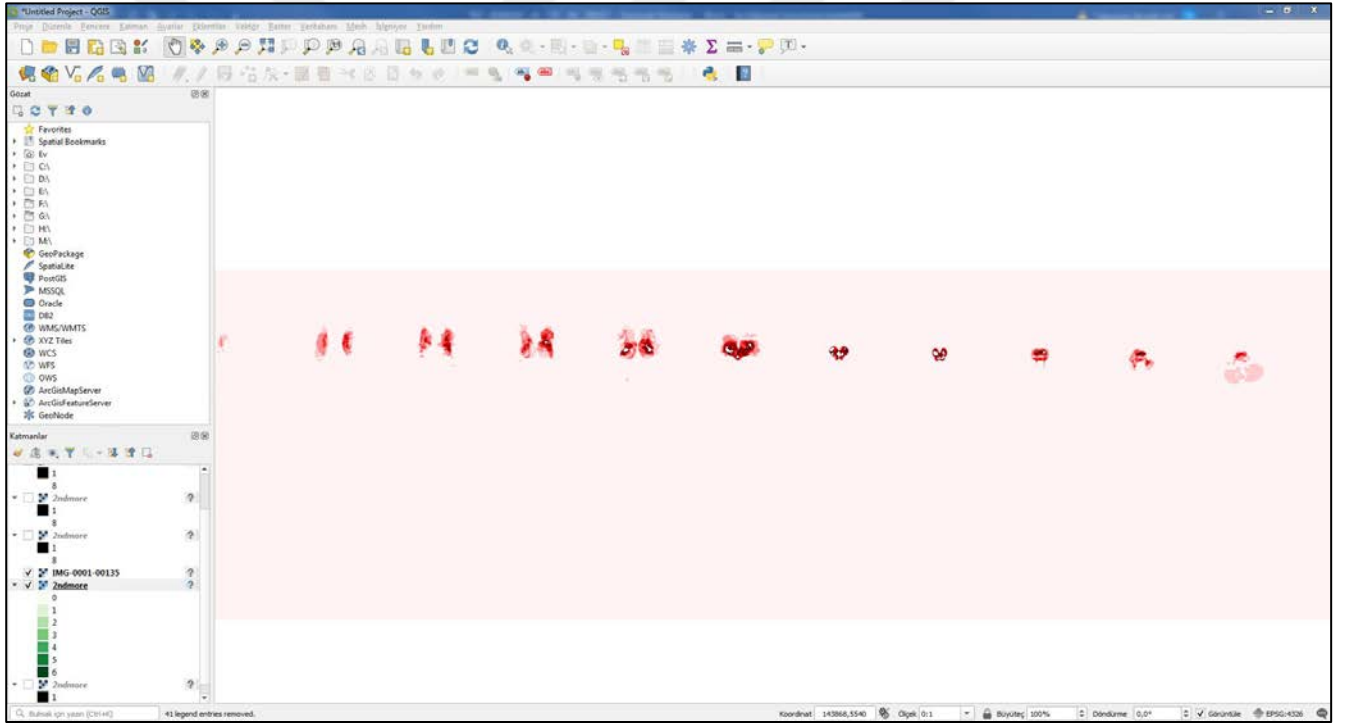
Çalışmamızda da benzer bir mantık ile beyin MRG kesitlerinin her biri birer katman olarak ele alınmıştır. Her atak sırasındaki MRG incelemesindeki her katmandaki (her kesitteki) lezyonlar taslak harita üzerinde poligon (iki ucu aynı koordinatlarda birleştirilmiş kapalı çizgiler) olarak işaretlenmiştir. İşaretlenen lezyon bölgeleri içleri dolu hücresel yüksek çözünürlüklü veri haline getirilmiştir. Her atak sırasındaki MRG için elde edilen bu veriler taslak harita üzerinde birleştirilmek üzere QGIS programı içerisine eklenilmiştir (Şekil 6).



Şekil 6. Haritaların oluşturulması için her atak sırasındaki MRG ile elde edilmiş yüksek çözünürlüklü hücresel verilerin eklenmesi.

4.3.6. Lezyon Dağılım Haritalarının Oluşturulması

Her MRG kesitinde, veri kaybı olmaması ve yüksek çözünürlüklü veriler elde edilebilmesi için yaklaşık 1 milyon piksel olacak şekilde çalışılmıştır. Poligonlara ve sonrasında vektörel yüksek çözünürlüklü veriye dönüştürülen her lezyona 1 birim (1: Var, 0: Yok) atanmıştır. Tüm atak haritasının oluşturulması amacıyla, taslak harita üzerinde koordinat düzleminde konumları belirlenmiş olan tüm lezyon verileri (içleri veri dolu poligonlar) aynı harita üzerinde birleştirilerek cebirsel olarak toplanmıştır. Böylece her atak sırasındaki MRG verisinin eklenilmesi sonucunda da tüm kesitlerin birleştirilmesiyle oluşturulmuş harita yüksek çözünürlüklü veri olarak elde edilmiştir (Şekil 7). Ortaya çıkan haritada sıfırdan maksimum kesişim noktası sayısına kadar olan bir değişim derecesi elde edilmiştir.



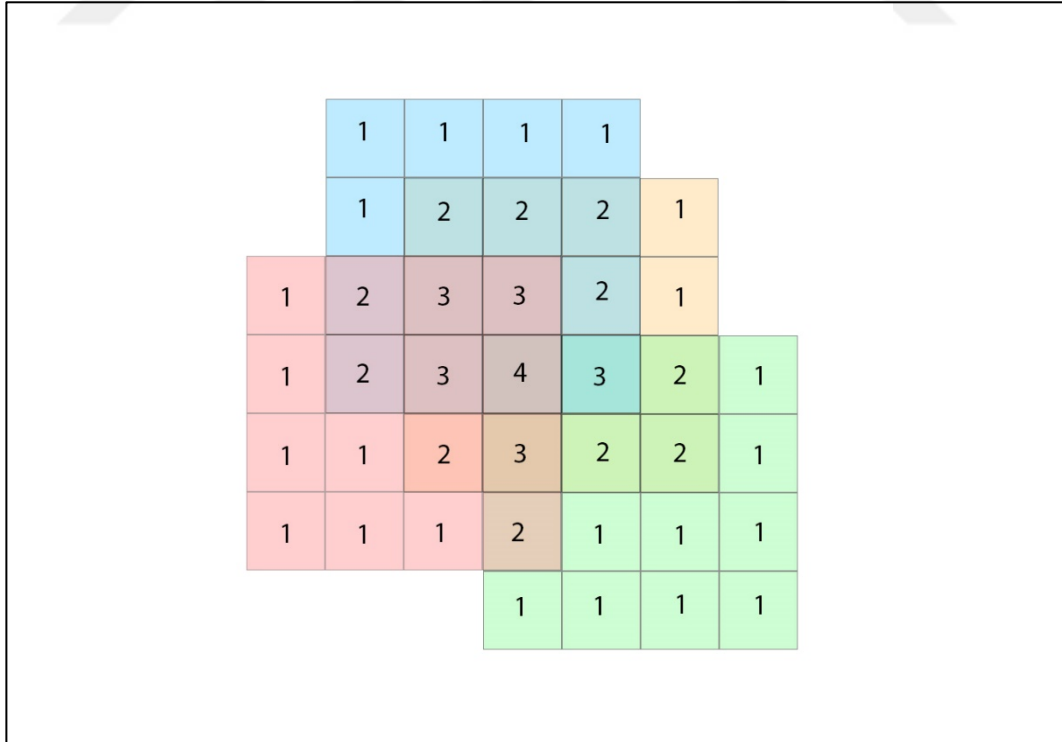
Şekil 7. Tüm atak sırasındaki MRG verilerinin birleştirilmesi sonucu elde edilen tüm kesitleri içeren lezyon haritasının görünümü.

Bir örnek verirsek, elimizde dört adet farklı atak sırasındaki MRG'den elde edilmiş lezyonlar olsun ve bu lezyonların her birini 4x4 piksel olarak düşünelim. Bu lezyonların içerisindeki 16 pikselin her birine 1 birimlik veri, yani "lezyon var" verisi, atayalım (Şekil 8). Taslak harita üzerinde koordinatları belirli olan bu lezyonları tek bir harita üzerinde kesişim noktaları hesaplanarak vektörel ve cebirsel toplama işlemi yaptığımızda kesişen her pikselde, kesişim sayısını temsil eden sayıda toplam birim elde

edilecektir (Şekil 9). Değişim dereceleri her harita için verilerin alındığı atak sırasındaki MRG sayısına oranlanarak her piksel için lezyon olasılıkları elde edilmiştir. Elde edilen bu oranlar için de her %10'luk değişim bir renk skalası içerisinde renklendirilerek lezyon yoğunluğu görsel hale getirilmiştir.

Atak MRG 1 Lezyon	<table> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> </table>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	Atak MRG 3 Lezyon	<table> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> </table>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1																																
1	1	1	1																																
1	1	1	1																																
1	1	1	1																																
1	1	1	1																																
1	1	1	1																																
1	1	1	1																																
1	1	1	1																																
Atak MRG 2 Lezyon	<table> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> </table>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	Atak MRG 4 Lezyon	<table> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> </table>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1																																
1	1	1	1																																
1	1	1	1																																
1	1	1	1																																
1	1	1	1																																
1	1	1	1																																
1	1	1	1																																
1	1	1	1																																

Şekil 9. Her atak sırasındaki MRG incelemesindeki lezyonlar işaretlenerek her piksel için 1 birimlik veri atanması.



Şekil 8. Taslak haritada koordinat düzlemindeki vektörel lokalizasyonları belirlenmiş yüksek çözünürlüklü lezyon verilerinin kesişim noktalarının birleştirilmesi ve toplama işlemi.

4.3.7. Hasta Alt Gruplarına Göre Olasılık ve Fark Haritalarının Oluşturulması

Atak sırasındaki MRG'leri alt gruplara, cinsiyete göre erkek ve kadın, hastalık seyrine göre progresif olan ve olmayan, üveit varlığına göre var ve yok, paterji testi pozitifliğine göre pozitif ve negatif, BOS total protein düzeyine göre >45 mg/dl ve ≤45 mg/dl, son NBÖS'na göre >2 ve ≤2, NBH başlangıç yaşına göre erken başlangıç yaşı ve geç başlangıç yaşı, siklosporin kullanımına göre kullanmış ve kullanmamış olarak ayrılmışlardır.

Belirlenmiş bu hastalık alt gruplarının her biri için benzer yöntem ile lezyon olasılık haritaları çıkarılmıştır. Çıkarılan bu haritalarda hastalık alt grupları arasındaki farklar görsel olarak görülebilmektedir fakat aradaki farkın seviyesinin hem anlaşılabilmesi hem de istatistiksel hesaplama yapılacak bölgelerin belirlenebilmesi amacıyla hastalık alt grupları için olasılık fark haritaları oluşturulmuştur.

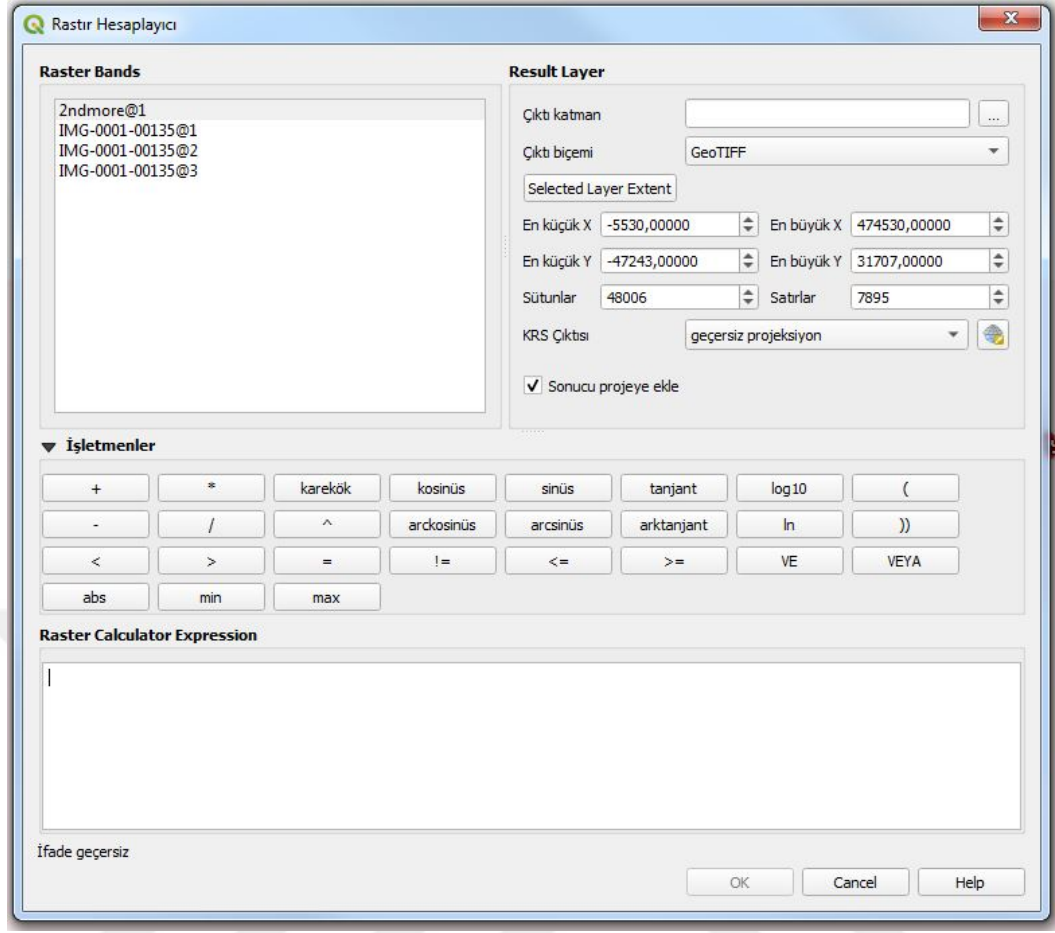
Oluşturulacak fark haritalarında farklı gruplar için örneklem sayıları eşit olmadığından haritalar yüzde haritasına çevrildikten sonra olasılık fark haritaları hesaplanmıştır. Haritalar üzerindeki cebirsel hesaplamalar için QGIS'te bulunan "Rastır hesaplayıcı" fonksiyonu kullanılmıştır (Şekil 10).

Bu hesaplamanın yapılması için her harita aşağıdaki formülle yüzde haritasına dönüştürülmüştür.

$$(X \text{ Alt Grup Olasılık Haritası}) = (X \text{ Alt Grup Haritası}) \times \frac{100}{(X \text{ Alt Grup Örneklem Sayısı})}$$

Hesaplanan olasılık haritalarının, aşağıdaki formül kullanılarak birbirinden cebirsel olarak çıkarılmasıyla olasılık fark haritaları oluşturulmuştur.

$$\left(\begin{array}{c} X - Y \text{ Alt Grup} \\ \text{Olasılık Fark Haritası} \end{array} \right) = \left(\begin{array}{c} X \text{ Alt Grup} \\ \text{Olasılık Haritası} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{c} Y \text{ Alt Grup} \\ \text{Olasılık Haritası} \end{array} \right)$$

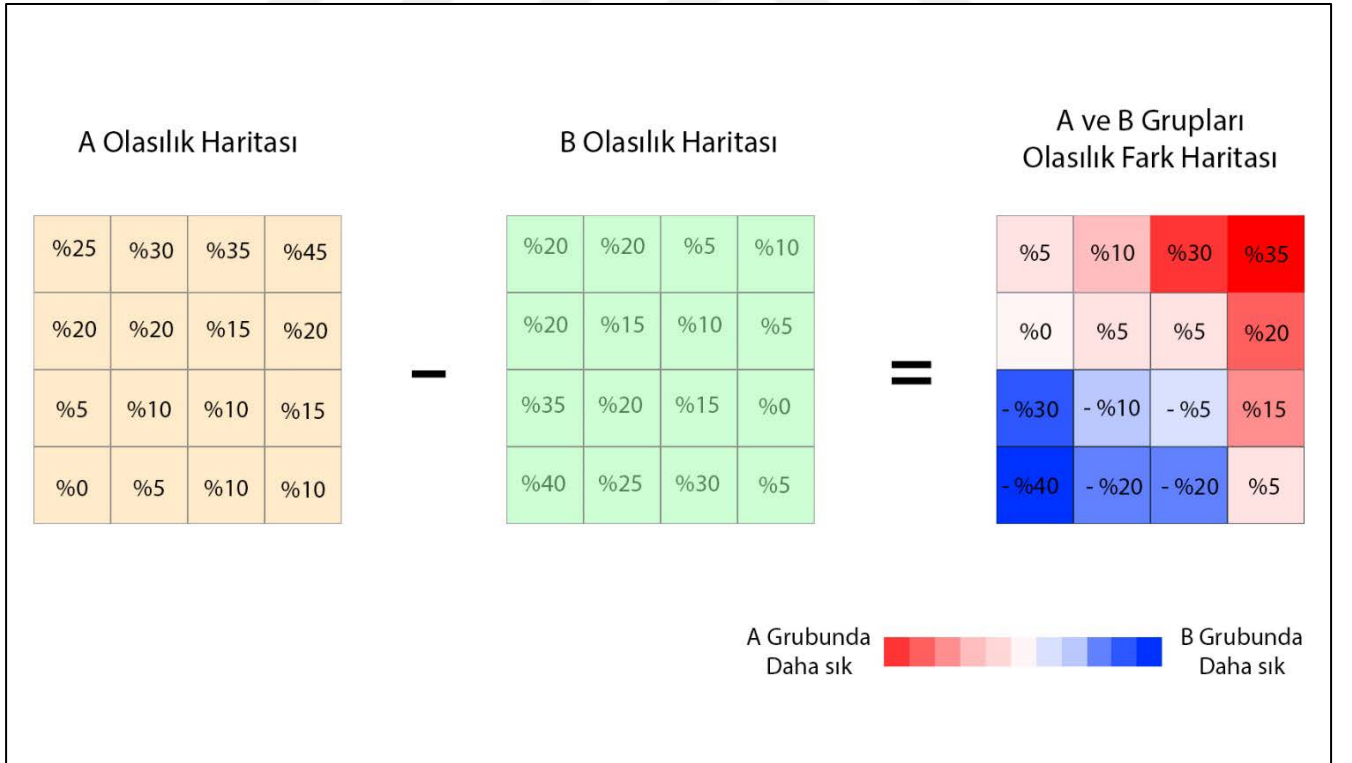


Şekil 10. QGIS programında kullanılan veri hesaplayıcı.

Örneğin, hastalık alt gruplarından cinsiyet için oluşturulmuş lezyon dağılım haritalarımız olsun. Bu haritalardan A olasılık haritasının, erkek hastaların lezyon dağılım olasılığını; B olasılık haritasının ise kadın hastaların lezyon dağılım olasılığını temsil ettiğini düşünelim (Şekil 11). Bu haritaların her biri için alt grup olasılık haritası hesaplama denklemiyle olasılık haritaları oluşturalım. A alt grup olasılık haritasından, B alt grup olasılık haritasının içindeki verilerin birbirinden cebirsel olarak çıkarılmasıyla, A-B grupları olasılık fark haritası elde edilecektir (Şekil 12). Bu sayede vektörel olarak iki olasılık haritasının birbirinden çıkarılması sonucunda ortaya çıkan dağılım paterninde pozitif (>0) veriler içeren pikseller erkek hastaların lezyonlarının görece daha fazla olduğu bölgeleri, negatif (<0) veriler içeren pikseller ise kadın hastaların lezyonlarının görece daha fazla olduğu bölgeleri gösterecektir (Şekil 12).



Şekil 11. A ve B grupları için ayrı ayrı oluşturulan lezyon dağılım olasılık haritaları.



Şekil 12. A ve B grubu için oluşturulan lezyon dağılım olasılık haritalarının birbirinden çıkarılarak oluşturulmuş olasılık fark haritası ve farkın seviyesine göre oluşturulmuş renk skalası.

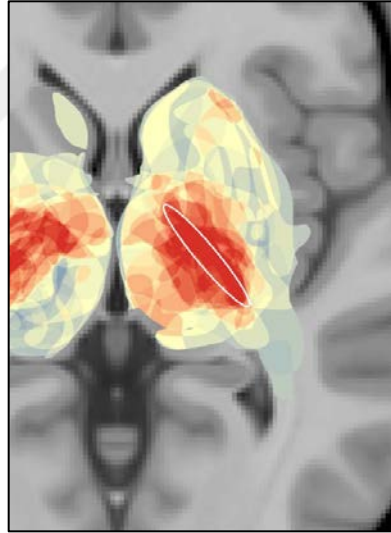
4.4. Analiz

4.4.1. İstatistiksel Analiz Yapılacak Anatomik Bölgelerin Belirlenmesi

Ortaya çıkan olasılık fark haritalarında, lezyon olasılık farklarının en yüksek olduğu anatomik bölgeler görsel olarak tespit edilmiştir. İstatistiksel değerlendirme bazal ganglialar, internal kapsül, mezensefalon, pons ve bulbusta yapılmıştır.

4.4.2. Alan Analizi

Tespit edilen bu anatomik bölgelerde eğer karşılaştırılan hastalık gruplarından birisi bu anatomik bölgenin üçte birinden daha fazla alanı kapsayacak şekilde bir fark oluşturmuşsa, her iki grup için o anatomik bölgede lezyon oluşturan ortalama atak sayısı hesaplanmıştır (Şekil 13). İstatistiksel hesaplama yapılacak anatomik bölge poligon olarak işaretlendikten sonra alt grup haritaları üzerinde o bölgede lezyonu olan ortalama atak sayısı hesaplanmıştır.



Şekil 13. İstatistiksel analiz yapılacak bölgenin seçilmesi.

4.5. İstatistiksel Değerlendirme

Hasta gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması için ortalama ve ortanca değerler ile standart sapmaları hesaplanmıştır. Hasta alt gruplarının her biri için, ayrılan her bir alt grup açısından birbiri arasındaki farkın belirlenmesi için Fisher kesin olasılık testi kullanılmıştır. Gruplar arasında takip süreleri açısından fark olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir.

Alt grup olasılık fark haritaları üzerinde belirlenmiş istatistiksel analiz yapılacak bölgelerde, her grup için o bölgede lezyon oluşturan ortalama atak sayısı ve toplam hasta sayıları hesaplandıktan sonra Fisher kesin olasılık testi kullanılarak p değerleri hesaplanmıştır. İstatistiksel değerlendirme, her harita için birden çok bölgede yapıldığından, Bonferroni düzeltmesi kullanılarak p anlamlılık sınırı olarak 0,01 alınmıştır.



5. BULGULAR

Bu çalışmada p-NBH tanısı alan 55 hastanın demografik, klinik, laboratuvar özellikleri ile atak sırasındaki MRG'leri değerlendirilmiştir.

5.1. Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen hastaların doğum yılı ortanca değeri 1957 (1948-1994) idi. Bu hastaların 40'ı (%72,7) erkek ve 15'i (%27,3) kadındı. Hastaların 9'unun (%16,3) ailelerinde BH öyküsü mevcuttu. BH başlangıç yaşı ortanca değeri 27 (6-46) idi. P-NBH başlangıç yaşı ortanca değeri 33 (22-64) idi. BH sonrası nörolojik tutuluma kadar geçen süre ortanca değeri 6 (0-36) yıldır (Tablo 5).

5.2. Klinik Bulgular

Hastaların 12'si (%21,8) atak sonrasında progresif seyir izlerken, 43'ü (%78,2) atak sonrasında progresif seyir göstermedi (Tablo 5).

BH başlangıç bulgusu olarak hastaların 38'inde (%69,1) oral aft, 15'inde (%27,3) genital ülser, 10'unda (%18,2) göz bulguları, 8'inde (%14,5) diğer cilt bulguları, 2'sinde (%3,6) ise parenkimal nörolojik tutulum görüldü (Tablo 5).

Seyirleri süresince hastaların 52'sinde (%94,5) oral aft, 41'inde (%74,5) genital ülser, 36'sında (%65,4) üveit, 36'sında (%65,4) psödofollikülit, 23'ünde (%41,8) eritema nodozum, 37'sinde (%67,2) artrit, 2'sinde (%3,6) gastrointestinal tutulum, 2'sinde (%3,6) pulmoner arter anevrizması, 1'inde ise (%1,8) periferik venöz tutulum izlendi (Tablo 5).

Paterji testi sonucu olan 44 hastanın 28'inde (%63,6) paterji testi pozitif. OKB sonucu olan 25 hastanın 2'sinde (%8) OKB patern 2 olarak saptandı. BOS total protein düzeyi bilinen 37 hastanın 19'unda (%51,3) BOS total protein düzeyi patolojik olarak yüksekti (Tablo 5).

Hastaların ilk atak sırasındaki NBÖS skoru ortalama $3,0 \pm 1,6$ (ortalama $\pm$ standart sapma) idi. Hastaların ortalama takip süresi $6,3 \pm 6,4$ yıldır (Tablo 5).

BH ve p-NBH tedavisi için hastaların 33'ü (%60) kolşisin, 51'i (%92,7) azatioprin, 48'i (%87,3) oral steroid, 12'si (%21,8) siklosporin, 12'si (%21,8) intravenöz siklofosfamid, 8'i (%14,6) oral siklofosfamid, 5'i (%9,1) mikofenolat mofetil, 12'si (%21,8) azatioprin ve siklofosfamid, 3'ü (%5,4) azatioprin, siklofosfamid ve siklosporin, 3'ü (%5,4) azatioprin ve siklofosfamid, 3'ü (%5,4) ise azatioprin ve mikofenolat mofetil tedavisi almıştı (Tablo 6).

Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik, klinik ve takip bilgileri. Ortalama±standart sapma. Ortanca(aralık).

	n (%)
Cinsiyet	55
Erkek	40 (%72,7)
Kadın	15 (%27,3)
Doğum Yılı	Ortanca: 1957 (1948-1994)
Ailede Behçet Hastalığı Öyküsü	9 (%16,3)
Behçet Hastalığı Başlangıç Yaşı	Ortanca: 27 (6-46)
Nöro-Behçet Hastalığı Başlangıç Yaşı	Ortanca: 33 (22-64)
Behçet Hastalığı Sonrası Nörolojik Tutulumu Kadar Süre (Yıl)	Ortanca: 6 (0-36)
Hastalık Alt Tipi	55
Progresif olmayan	43 (%78,2)
Progresif	12 (%21,8)
Behçet Hastalığı İlk Bulgusu	55
Oral Aft	38 (%69,1)
Genital Ülser	15 (%27,3)
Göz Bulguları	10 (%18,2)
Cilt	8 (%14,5)
Parenkimal Nörolojik Tutulum	2 (%3,6)
Takip Süresi Sonundaki Tüm Behçet Hastalığı Bulguları	55
Oral Aft	52 (%94,5)
Genital Ülser	41 (%74,5)
Üveit	36 (%65,4)
Psödofollikülit	36 (%65,4)
Eritema Nodosum	23 (%41,8)
Artrit	37 (%67,2)
Gastrointestinal Tutulum	2 (%3,6)
Pulmoner Arter Tutulumu	2 (%3,6)
Periferik Venöz Tutulum	1 (%1,8)
Paterji Testi	44
Pozitif	28 (%63,6)
Negatif	16 (%36,4)
Oligoklonal Band	25
Patern 2	2 (%8)
Patern 1	23 (%92)
BOS Total Protein	37
Yüksek (> 45 mg/dl)	19 (%51,3)
Normal (≤ 45 mg/dl)	18 (%48,7)
İlk Atak NBÖS	3,0±1,6
Takip Süresi (yıl)	Ortalama: 6,3±6,4 Ortanca: 4 (0-26)

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen hastaların BH ve p-NBH için aldığı tedaviler.

Tedavi	n (%)
Kolşisin	33 (%60)
Azatioprin	51 (%92,7)
Oral Steroid	48 (%87,3)
Siklosporin	12 (%21,8)
Siklofosfamid (intravenöz)	12 (%21,8)
Siklofosfamid (oral)	8 (%14,6)
Mikofenolat Mofetil	5 (%9,1)
İnfliksımab	0 (%0)
Azatioprin + Siklofosfamid	12 (%21,8)
Azatioprin + Siklosporin + Siklofosfamid	3 (%5,4)
Azatioprin + Siklosporin	3 (%5,4)
Azatioprin + Mikofenolat Mofetil	5 (%9,1)

5.2.1. Hasta Alt Gruplarının Karşılaştırılması

Hastalar, cinsiyet, paterji testi pozitifliği, üveit varlığı, BOS total protein düzeyi normal veya patolojik olmasına göre gruplara ayrıldığında, grupların dağılımı arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 7, Tablo 8, Tablo 9, Tablo 10).

Tablo 7. Cinsiyete göre hasta gruplarının karşılaştırılması.

**p* değeri, takip süresi karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi ile diğer alt gruplarda Fisher'in kesin olasılık testi ile hesaplanmıştır.

Cinsiyete Göre Hasta Gruplarının Karşılaştırılması				
		Erkek (n:40)	Kadın (n:15)	<i>p</i> değeri*
Hastalık Alt Tipi	Progresif Olmayan	30 (%75)	13 (%87)	0,48
	Progresif	10 (%25)	2 (%13)	
Başlangıç Yaşı	Erken Başlangıç <35	24 (%60)	7 (%47)	0,54
	Geç Başlangıç >35	16 (%40)	8 (%53)	
Üveit	Var	26 (%65)	10 (%67)	1
	Yok	14 (%35)	5 (%33)	
Paterji Testi	Pozitif	22 (%69)	6 (%50)	0,30
	Negatif	10 (%31)	6 (%50)	
BOS Total Protein	Patolojik	13 (%48)	6 (%60)	0,71
	Normal	14 (%52)	4 (%40)	
Son NBÖS	≤ 2	23 (%58)	10 (%67)	0,76
	> 2	17 (%42)	5 (%33)	
Takip Süresi	Ortanca Yıl (Aralık)	4 (0-26)	5,5 (0-16)	0,34

Tablo 8. Paterji testine göre hasta gruplarının karşılaştırılması.

*p değeri, takip süresi karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi ile diğer alt gruplarda Fisher'in kesin olasılık testi ile hesaplanmıştır.

Paterji Testine Göre Hasta Gruplarının Karşılaştırılması				
		Pozitif (n:28)	Negatif (n:16)	p değeri*
Cinsiyet	Erkek	22 (%69)	10 (%31)	0,30
	Kadın	6 (%50)	6 (%50)	
Hastalık Alt Tipi	Progresif Olmayan	21 (%75)	14 (%88)	0,45
	Progresif	7 (%25)	2 (%12)	
Başlangıç Yaşı	Erken Başlangıç <35	13 (%46)	11 (%69)	0,21
	Geç Başlangıç >35	15 (%54)	5 (%31)	
Üveit	Var	19 (%68)	9 (%56)	0,52
	Yok	9 (%32)	7 (%44)	
BOS Total Protein	Patolojik	10 (%45)	6 (%60)	0,70
	Normal	12 (%55)	4 (%40)	
Son NBÖS	≤ 2	14 (%50)	12 (%75)	0,13
	> 2	14 (%50)	4 (%25)	
Takip Süresi	Ortanca Yıl (Aralık)	5,4 (0-26)	4,1 (0-17)	0,35

Tablo 9. Üveit varlığına göre hasta gruplarının karşılaştırılması.

*p değeri, takip süresi karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi ile diğer alt gruplarda Fisher'in kesin olasılık testi ile hesaplanmıştır.

Üveit Varlığına Göre Hasta Gruplarının Karşılaştırılması				
		Var (n:36)	Yok (n:19)	p değeri*
Cinsiyet	Erkek	26 (%72)	14 (%74)	1
	Kadın	10 (%28)	5 (%26)	
Hastalık Alt Tipi	Progresif Olmayan	29 (%81)	14 (%74)	0,73
	Progresif	7 (%19)	5 (%26)	
Başlangıç Yaşı	Erken Başlangıç <35	20 (%56)	11 (%58)	1
	Geç Başlangıç >35	16 (%44)	8 (%42)	
Paterji Testi	Pozitif	19 (%68)	9 (%56)	0,52
	Negatif	9 (%32)	7 (%44)	
BOS Total Protein	Patolojik	13 (%52)	6 (%50)	1
	Normal	12 (%48)	6 (%50)	
Son NBÖS	≤ 2	21 (%58)	12 (%63)	0,78
	> 2	15 (%42)	7 (%37)	
Takip Süresi	Ortanca Yıl (Aralık)	4,5 (0-26)	3,3 (0-22)	0,31

Tablo 10. *Beyin omurilik sıvısı total protein düzeyine göre hasta gruplarının karşılaştırılması.*

**p değeri, takip süresi karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi ile diğer alt gruplarda Fisher'in kesin olasılık testi ile hesaplanmıştır.*

Beyin Omurilik Sıvısı Total Protein Düzeyine Göre Hasta Gruplarının Karşılaştırılması				
		<i>Patolojik (≥ 45 mg/dl) (n:19)</i>	<i>Normal (<45 mg/dl) (n:18)</i>	<i>p değeri*</i>
Cinsiyet	Erkek	13 (%68)	14 (%78)	0,71
	Kadın	6 (%32)	4 (%22)	
Hastalık Alt Tipi	Progresif Olmayan	14 (%74)	15 (%83)	0,69
	Progresif	5 (%26)	3 (%17)	
Başlangıç Yaşı	Erken Başlangıç <35	12 (%63)	11 (%61)	1
	Geç Başlangıç >35	7 (%37)	7 (%39)	
Üveit	Var	13 (%68)	12 (%67)	1
	Yok	6 (%32)	6 (%33)	
Paterji Testi	Pozitif	10 (%63)	12 (%75)	0,70
	Negatif	6 (%37)	4 (%25)	
Son NBÖS	≤ 2	12 (%63)	8 (%44)	0,33
	> 2	7 (%37)	10 (%56)	
Takip Süresi	Ortanca Yıl (Aralık)	4,1 (0-16)	7,6 (0-26)	0,053

Progresif seyir izleyen hastaların, son NBÖS'ünün, progresif olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p<0,001$), ayrıca bu hastaların p-NBH başlangıç yaşının da daha geç olduğu bulundu ($p=0,021$) (Tablo 11).

Tablo 11. Progresif seyreden ve progresif seyretmeyen hasta gruplarının karşılaştırılması.

**p* değeri, takip süresi karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi ile diğer alt gruplarda Fisher'in kesin olasılık testi ile hesaplanmıştır.

Progresif Olan ve Olmayan Hasta Gruplarının Karşılaştırılması				
		Progresif Olmayan (n:43)	Progresif (n:12)	<i>p</i> değeri*
Cinsiyet	Erkek	30 (%70)	10 (%83)	0,48
	Kadın	13 (%30)	2 (%17)	
Başlangıç Yaşı	Erken Başlangıç < 35	28 (%65)	3 (%25)	0,021
	Geç Başlangıç > 35	15 (%35)	9 (%75)	
Üveit	Var	29 (%67)	7 (%58)	0,73
	Yok	14 (%33)	5 (%42)	
Paterji Testi	Pozitif	21 (%60)	7 (%78)	0,45
	Negatif	14 (%40)	2 (%22)	
BOS Total Protein	Patolojik	14 (%48)	5 (%63)	0,69
	Normal	15 (%52)	3 (%37)	
Son NBÖS	≤ 2	33 (%77)	0 (%0)	<0,001
	> 2	10 (%23)	12 (%100)	
Takip Süresi	Ortanca Yıl (Aralık)	4,7 (0-26)	2,7 (0-18)	0,36

Takip süresi sonunda son NBÖS > 2 olan hasta grubunun, son NBÖS ≤ 2 olan hastalara göre anlamlı derecede daha fazla progresif seyir izleyen hastalardan oluştuğu ($p<0,001$), ayrıca bu hastaların p-NBH başlangıç yaşının da daha geç olduğu saptandı ($p=0,005$) (Tablo 12).

Tablo 12. Nöro-Behçet Özürlülük Skoruna göre hasta gruplarının karşılaştırılması.

*p değeri, takip süresi karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi ile diğer alt gruplarda Fisher'in kesin olasılık testi ile hesaplanmıştır.

Son Nöro-Behçet Özürlülük Skoruna Göre Hasta Gruplarının Karşılaştırılması				
		≤ 2 (n:33)	> 2 (n:22)	p değeri*
Cinsiyet	Erkek	23 (%70)	17 (%77)	0,76
	Kadın	10 (%30)	5 (%23)	
Hastalık Alt Tipi	Progresif Olmayan	33 (%100)	10 (%45)	<0,001
	Progresif	0 (%0)	12 (%55)	
Başlangıç Yaşı	Erken Başlangıç <35	24 (%73)	7 (%32)	0,005
	Geç Başlangıç >35	9 (%27)	15 (%68)	
Üveit	Var	21 (%64)	15 (%68)	0,78
	Yok	12 (%36)	7 (%32)	
Paterji Testi	Pozitif	14 (%54)	14 (%78)	0,13
	Negatif	12 (%46)	4 (%22)	
BOS Total Protein	Patolojik	12 (%60)	7 (%41)	0,33
	Normal	8 (%40)	10 (%59)	
Takip Süresi	Ortanca Yıl (Aralık)	4,2 (0-22)	4,0 (0-26)	0,55

p-NBH başlangıç yaşı > 35 olan hastaların, < 35 olan hastalara göre anlamlı derecede daha fazla progresif seyir izlediği ($p=0,021$), ayrıca takip süresi sonunda NBÖS'lerinin daha yüksek olduğu bulundu ($p=0,005$) (Tablo 13).

Tablo 13. Nöro-Behçet hastalık başlangıç yaşına göre hasta gruplarının karşılaştırılması.

* p değeri, takip süresi karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi ile diğer alt gruplarda Fisher'in kesin olasılık testi ile hesaplanmıştır.

Nöro-Behçet Hastalık Başlangıç Yaşına Göre Hasta Gruplarının Karşılaştırılması				
		<i>Erken Başlangıçlı</i> <i>< 35 (n:31)</i>	<i>Geç Başlangıçlı</i> <i>> 35 (n:24)</i>	<i>p değeri*</i>
Cinsiyet	Erkek	24 (%77)	16 (%67)	0,54
	Kadın	7 (%23)	8 (%33)	
Hastalık Alt Tipi	Progresif Olmayan	28 (%90)	15 (%63)	0,021
	Progresif	3 (%10)	9 (%37)	
Üveit	Var	20 (%65)	16 (%67)	1
	Yok	11 (%35)	8 (%33)	
Paterji Testi	Pozitif	13 (%54)	15 (%75)	0,21
	Negatif	11 (%46)	5 (%25)	
BOS Total Protein	Patolojik	12 (%52)	7 (%50)	1
	Normal	11 (%48)	7 (%50)	
Son NBÖS	≤ 2	24 (%77)	9 (%37)	0,005
	> 2	7 (%23)	15 (%67)	
Takip Süresi	Ortanca Yıl (Aralık)	4,2 (0-22)	4 (0-26)	0,89

İlk atak öncesi siklosporin alan hastaların progresif seyir izlemediği ($p=0,048$) ve BH'nda üveit tedavisi için verilen siklosporinin üveiti olan hasta grubunda kullanımının anlamlı derecede fazla olduğu saptandı ($p=0,012$) (Tablo 14).

Tablo 14. İlk atak öncesi siklosporin kullanımına göre hasta gruplarının karşılaştırılması.

* p değeri, takip süresi karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi ile diğer alt gruplarda Fisher'in kesin olasılık testi ile hesaplanmıştır.

İlk Atak Öncesi Siklosporin Kullanımına Göre Hasta Gruplarının Karşılaştırılması				
		<i>Siklosporin Kullanan (n:12)</i>	<i>Siklosporin Kullanmayan (n:39)</i>	<i>p değeri*</i>
Cinsiyet	Erkek	8	28	0,73
	Kadın	4	11	
Hastalık Alt Tipi	Progresif Olmayan	12	28	0,048
	Progresif	0	11	
Başlangıç Yaşı	Erken Başlangıç <35	9	22	0,19
	Geç Başlangıç >35	3	21	
Üveit	Var	12	22	0,012
	Yok	0	17	
Paterji Testi	Pozitif	7	20	1
	Negatif	4	10	
BOS Total Protein	Patolojik	4	14	0,70
	Normal	5	11	
NBÖS	≤ 2	9	22	0,32
	> 2	3	17	
Takip Süresi	Ortanca Yıl (Aralık)	5,5 (0-19)	5,5 (0-19)	0,61

İlk atak ile ortaya çıkan NBÖS, takip süresi içerisinde progresif seyreden hastalarda ortalama $3,9 \pm 1,7$, progresif seyir göstermeyen hastalarda ortalama $2,8 \pm 1,6$ bulundu. Progresif seyir gösteren hastalarda ilk atak ile ortaya çıkan NBÖS'ün, progresif seyir göstermeyenlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p=0,035$). Cinsiyet, p-NBH başlangıç yaşı, üveit varlığı, paterji testi pozitifliği ve BOS total protein düzeyine göre ayrılan gruplarda ise ilk atak ile ortaya çıkan NBÖS arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 15).

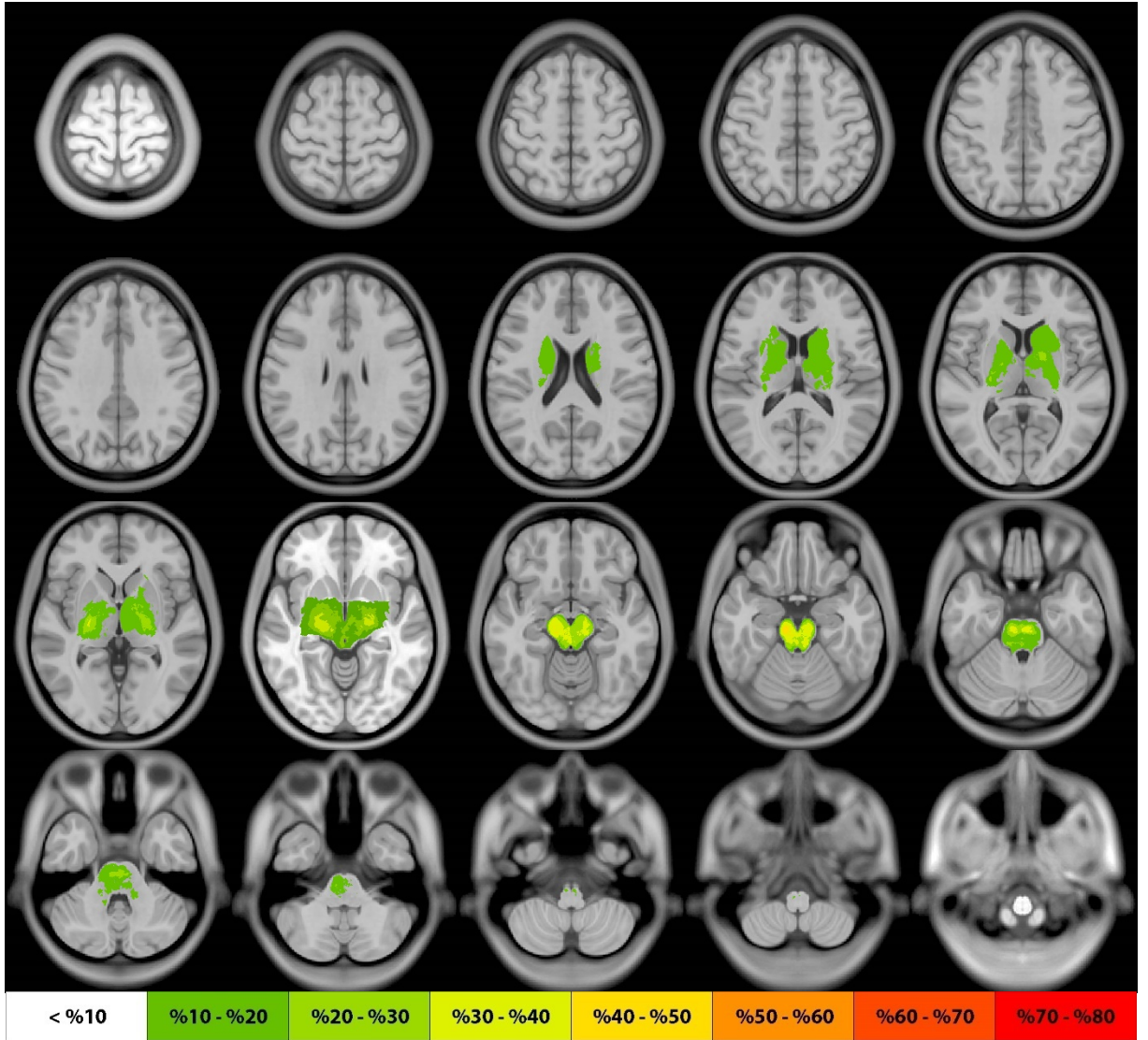
Tablo 15. Hasta alt gruplarının ilk atak NBÖS'na göre karşılaştırılması. Ortalama $\pm$ standart sapma. *p değeri, Mann-Whitney U testi ile hesaplanmıştır.

İlk Atak NBÖS Karşılaştırması			p değeri*
Hastalık Alt Tipi	Progresif	$3,9 \pm 1,7$	0,035
	Progresif Olmayan	$2,8 \pm 1,6$	
Cinsiyet	Erkek	$2,8 \pm 1,6$	0,11
	Kadın	$3,6 \pm 1,8$	
Başlangıç Yaşı	Erken Başlangıç <35	$2,8 \pm 1,6$	0,21
	Geç Başlangıç >35	$3,3 \pm 1,6$	
Üveit	Var	$3,0 \pm 1,6$	0,92
	Yok	$3,1 \pm 1,7$	
Paterji Testi	Pozitif	$3,5 \pm 1,5$	0,22
	Negatif	$2,9 \pm 1,6$	
BOS Total Protein	Patolojik	$3,2 \pm 1,7$	1
	Normal	$3,3 \pm 1,7$	

5.3. Lezyon Dağılım Haritaları

5.3.1. Tüm Atak Sırasındaki MRG Lezyon Olasılık Dağılım Haritası

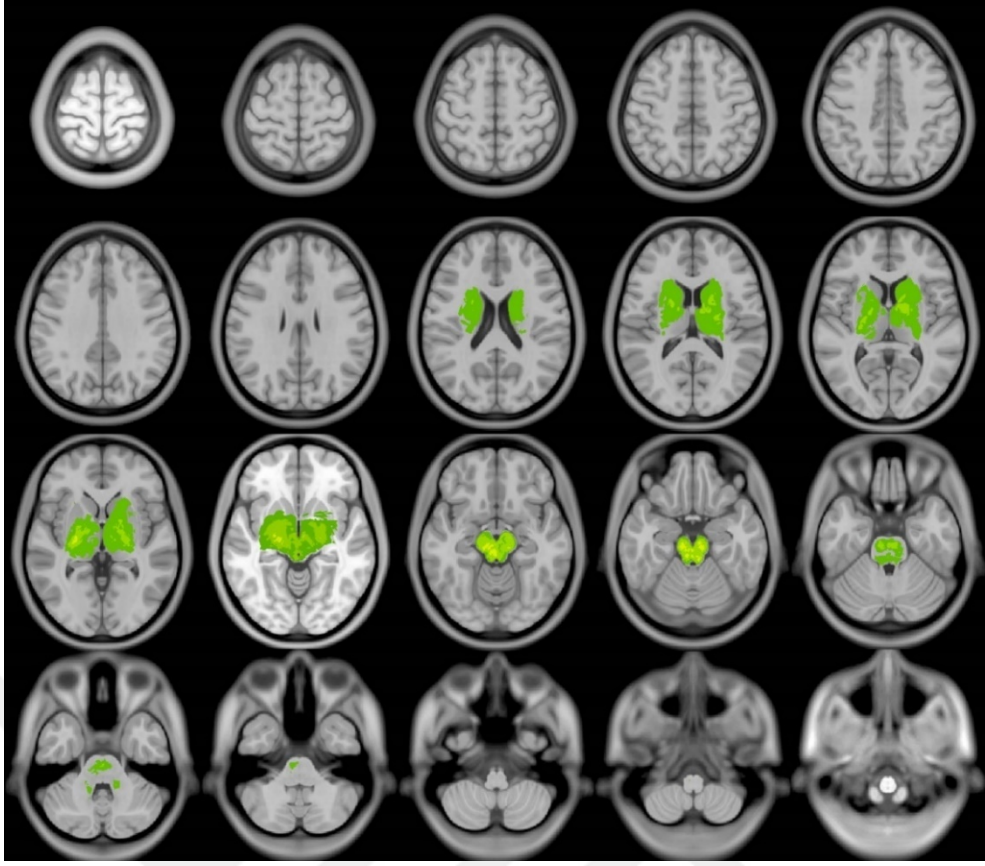
Tüm atak sırasındaki MRG lezyon dağılım haritasında lezyonların en sık rostral pons, mezensefalon ve diensefalik bölgede olduğu izlendi (Şekil 14).



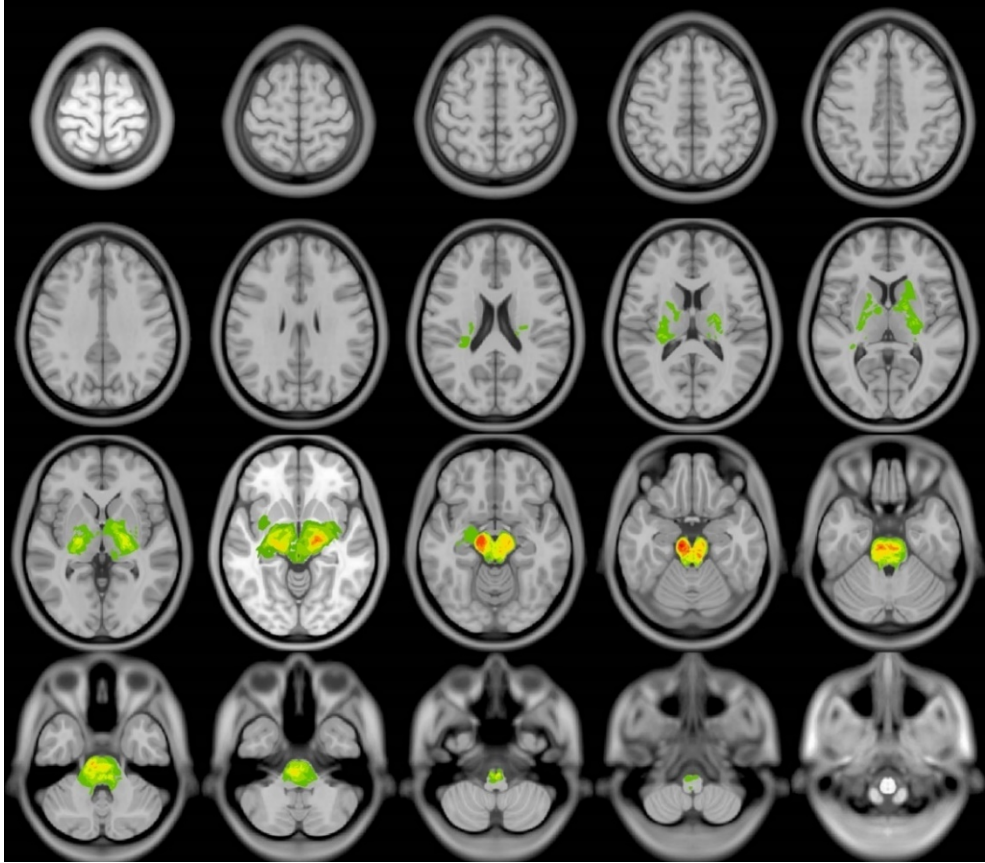
Şekil 14. Tüm atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası. Renk skalasında; yüzde %10 aralıklı olarak lezyon sıklığı belirtilmiştir. Lezyon, %10'dan daha az hastada bulunuyorsa renklendirilmemiştir.

5.3.2. Hasta Alt Grupları İçin Lezyon Olasılık Dağılım Haritaları

Hastaların cinsiyetlerine göre ayrı haritalar oluşturulduğunda lezyonların erkeklerde bazal ganglia, diensefalon ve mezensefalon ile birlikte kortikospinal traktus boyunca, kadınlarda ise mezodiensefalik bölgeden başlayarak kaudale doğru beyin sapında kümелendiği ve her iki grupta da en sık mezensefalonda yerleştiği izlendi (Şekil 15, Şekil 16).

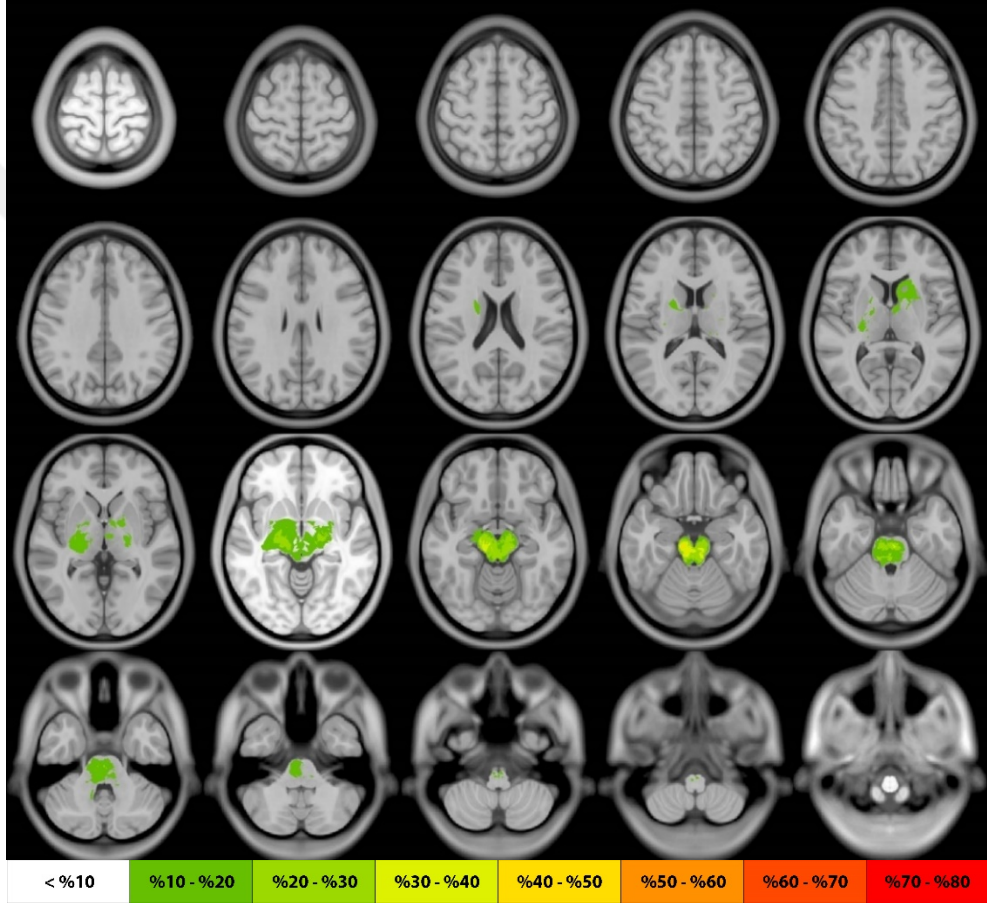


Şekil 15. Erkek hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası. Renk skalasında; yüzde %10 aralıklı olarak lezyon sıklığı belirtilmiştir. Lezyon, %10'dan daha az hastada bulunuyorsa renklendirilmemiştir.



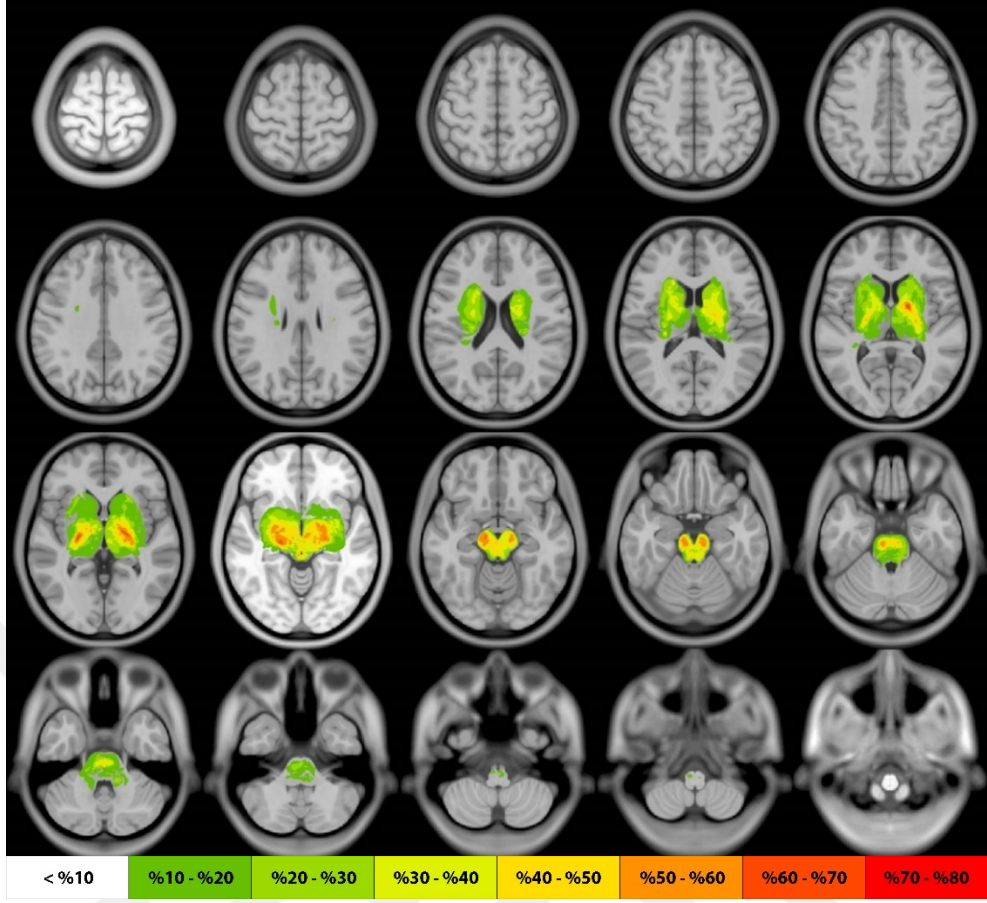
Şekil 16. Kadın hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası. Renk skalasında; yüzde %10 aralıklı olarak lezyon sıklığı belirtilmiştir. Lezyon, %10'dan daha az hastada bulunuyorsa renklendirilmemiştir.

Hastalık alt tipine göre ayrı haritalar oluşturulduğunda atak sırasındaki lezyonların progresif seyretmeyen hastalarda bazal gangliadan başlayarak rostral ponsa kadar uzandığı ve en sık olarak mezensefalonda olduğu saptandı (Şekil 17). Progresif seyir gösteren hastalarda ise lezyonların internal kapsül arka bacağından başlayarak anterior ponsa kadar kortikospinal traktus seyri boyunca belirgin olarak daha sık olduğu izlendi (Şekil 18).



Şekil 17. Progresif seyretmeyen hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.

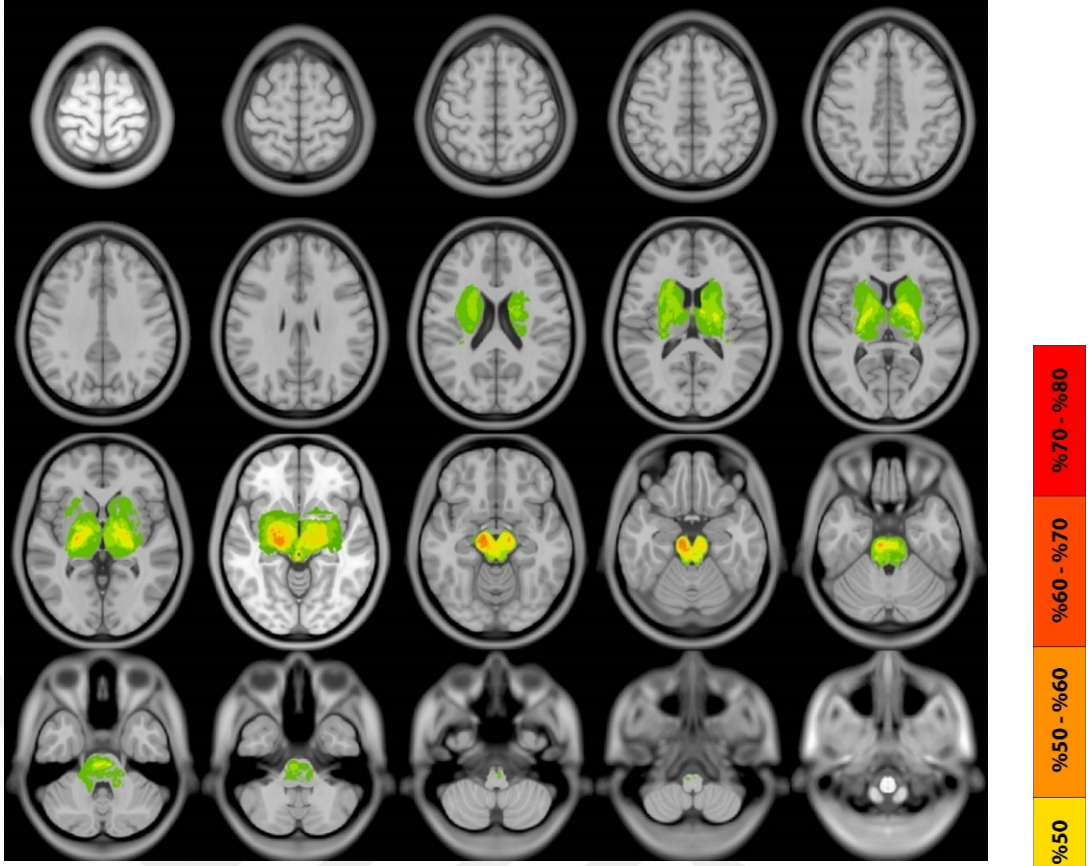
Renk skalasında; yüzde %10 aralıklı olarak lezyon sıklığı belirtilmiştir. Lezyon, %10'dan daha az hastada bulunuyorsa renklendirilmemiştir.



Şekil 18. Progresif seyreden hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.

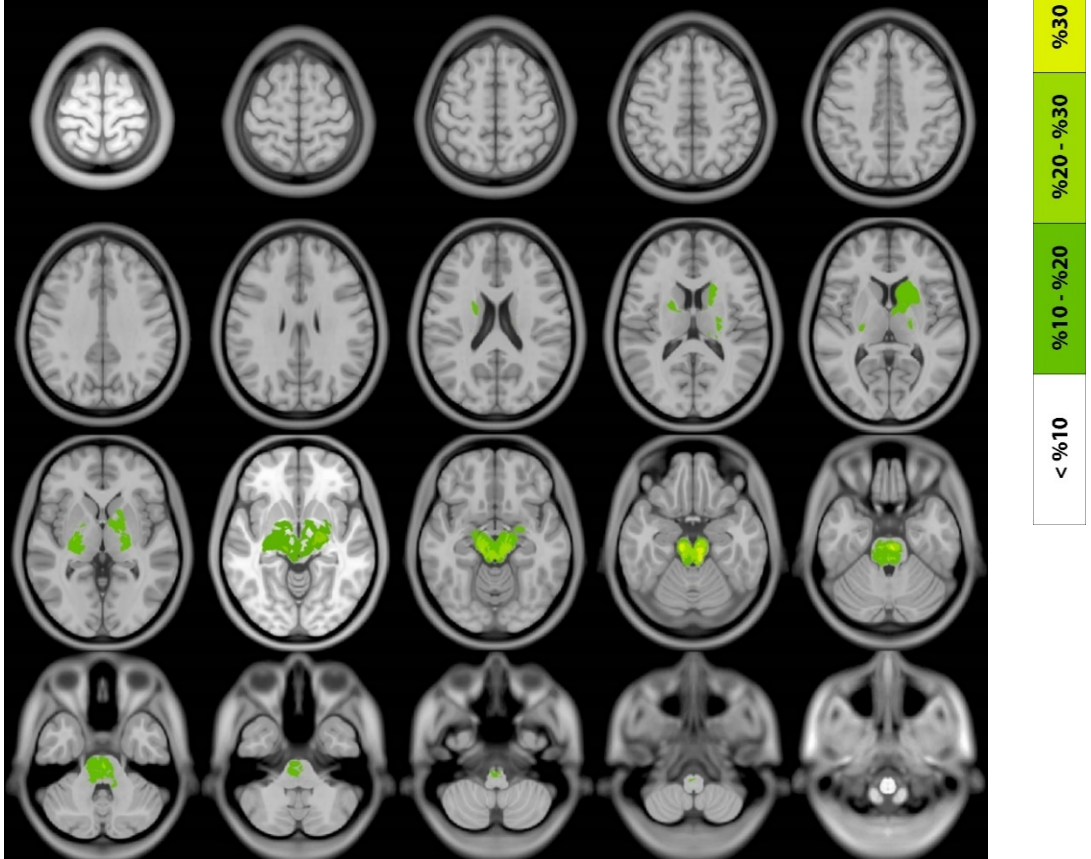
Renk skalasında; yüzde %10 aralıklı olarak lezyon sıklığı belirtilmiştir. Lezyon, %10'dan daha az hastada bulunuyorsa renklendirilmemiştir.

Takip süresi sonunda NBÖS'e göre iki gruba ayrılan hastaların lezyon dağılım haritalarına bakıldığında, NBÖS >2 olan hastaların atak sırasındaki lezyonlarının internal kapsül arka bacağından başlayarak anterior ponsa kadar kortikospinal traktus seyrini takiben yoğunlaştığı ve en sık olarak da anterior mezensefalon ve anterior rostral ponsa olduğu izlendi (Şekil 19). Takip süresi sonunda NBÖS $\leq$ 2 olan hastaların atak sırasındaki lezyon dağılım haritasına bakıldığında ise lezyonların en sık mezensefalonda olduğu izlendi (Şekil 20).



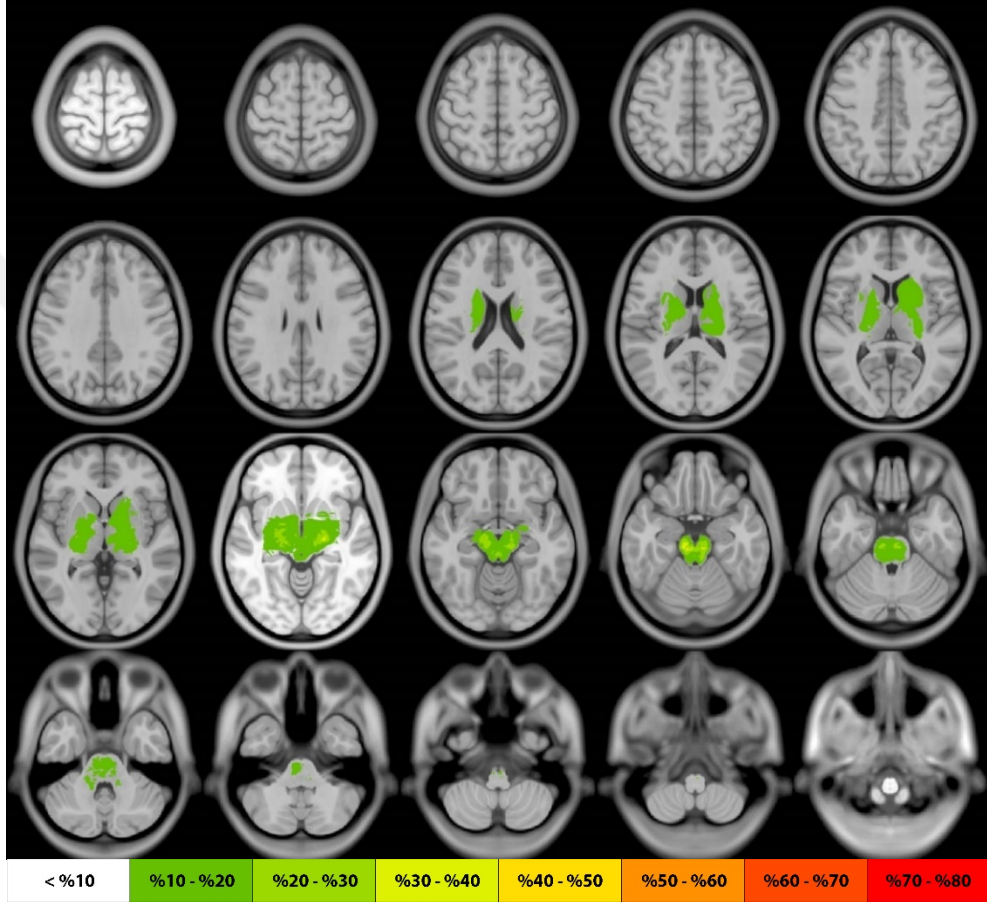
Şekil 19. Takip sonunda NBÖS > 2 olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.

Renk skalasında; yüzde %10 aralıklı olarak lezyon sıklığı belirtilmiştir. Lezyon, %10'dan daha az hastada bulunuyorsa renklendirilmemiştir.

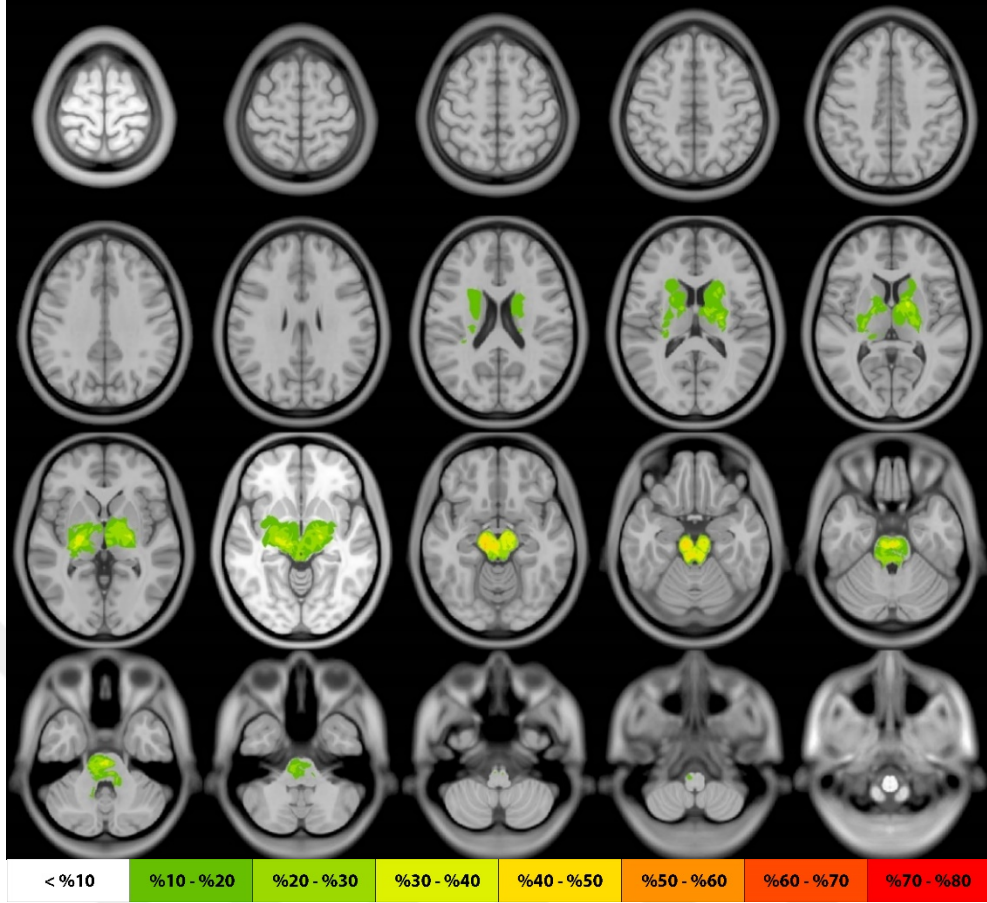


Şekil 20. Takip sonunda NBÖS ≤ 2 olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası. Renk skalasında; yüzde %10 aralıklı olarak lezyon sıklığı belirtilmiştir. Lezyon, %10'dan daha az hastada bulunuyorsa renklendirilmemiştir.

Üveiti olan ve olmayan hastalar olarak gruplara ayrıldığında, üveiti olan hastaların atak sırasındaki lezyonlarının bazal gangliadan başlayarak beyinsapına doğru yayıldığı, en sık mezodiensefalik bölgede olduğu saptandı (Şekil 21). Üveiti olmayan hastaların atak sırasındaki lezyon dağılım haritasına bakıldığında ise, lezyonların mezodiensefalik bölgeden rostral ponsa kadar olan bölgede yoğunlaştığı izlendi (Şekil 22).



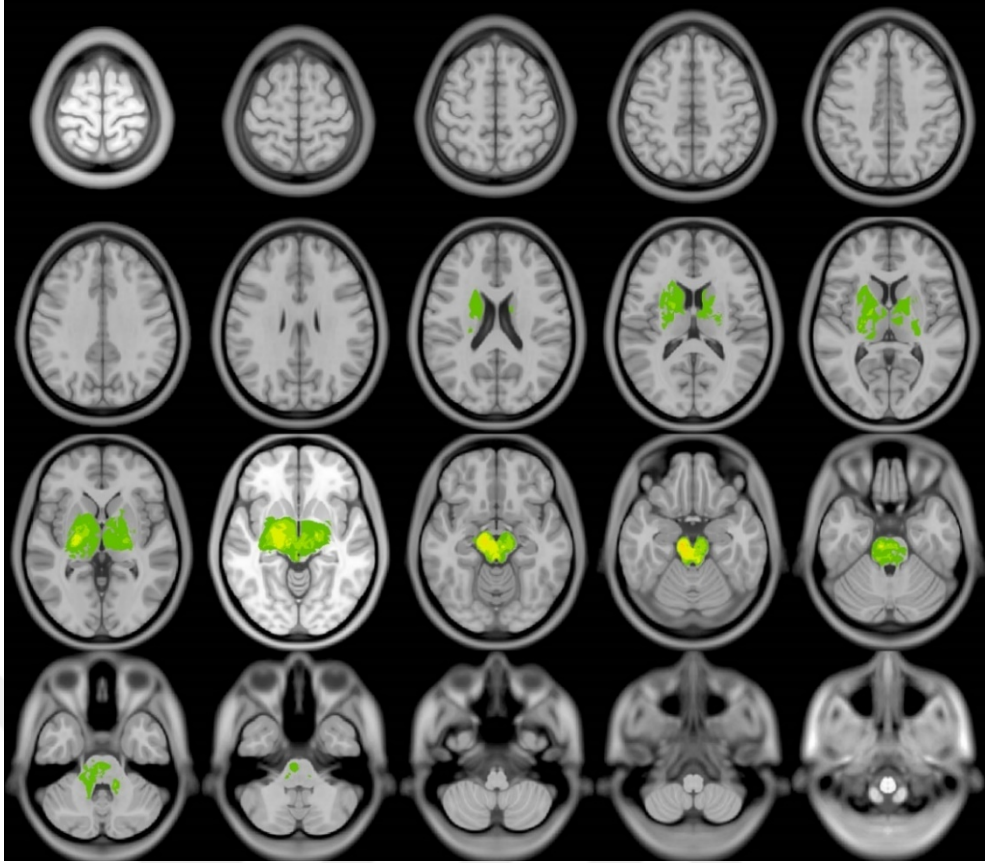
Şekil 21. Üveiti olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası. Renk skalasında; yüzde %10 aralıklı olarak lezyon sıklığı belirtilmiştir. Lezyon, %10'dan daha az hastada bulunuyorsa renklendirilmemiştir.



Şekil 22. Üveiti olmayan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.

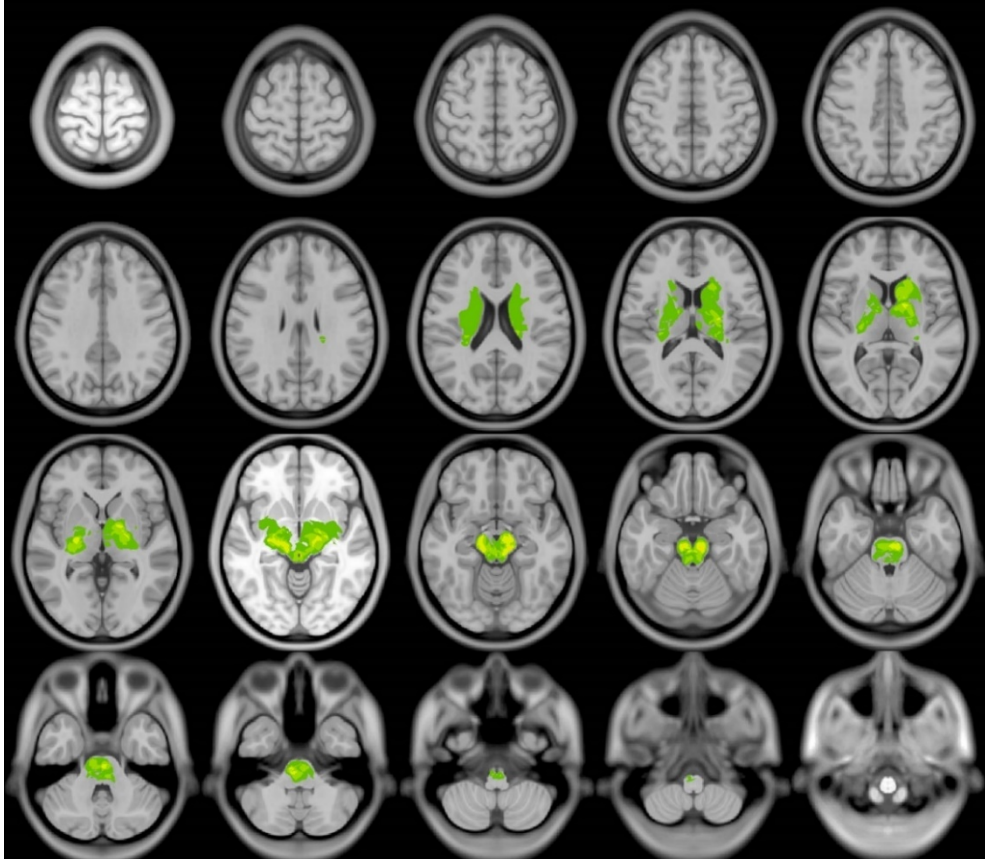
Renk skalasında; yüzde %10 aralıklı olarak lezyon sıklığı belirtilmiştir. Lezyon, %10'dan daha az hastada bulunuyorsa renklendirilmemiştir.

Paterji testi sonucu bilinen 44 hastanın 55 adet atak sırasındaki lezyonlarının dağılım haritalarına bakıldığında, paterji testi pozitif olan hastaların lezyonlarının bazal ganglia düzeyinden başlayarak rostral ponsa kadar beynin sağ tarafında daha sık olarak yerleştiği görüldü (Şekil 23). Paterji testi negatif olan hastaların atak sırasındaki lezyon dağılımına bakıldığında ise lezyonların bazal ganglia düzeyinde ve mezensefalonda beynin sol tarafında daha sık olduğu ayrıca beyinsapında lezyonların medulla oblongataya kadar uzandığı izlendi (Şekil 24).



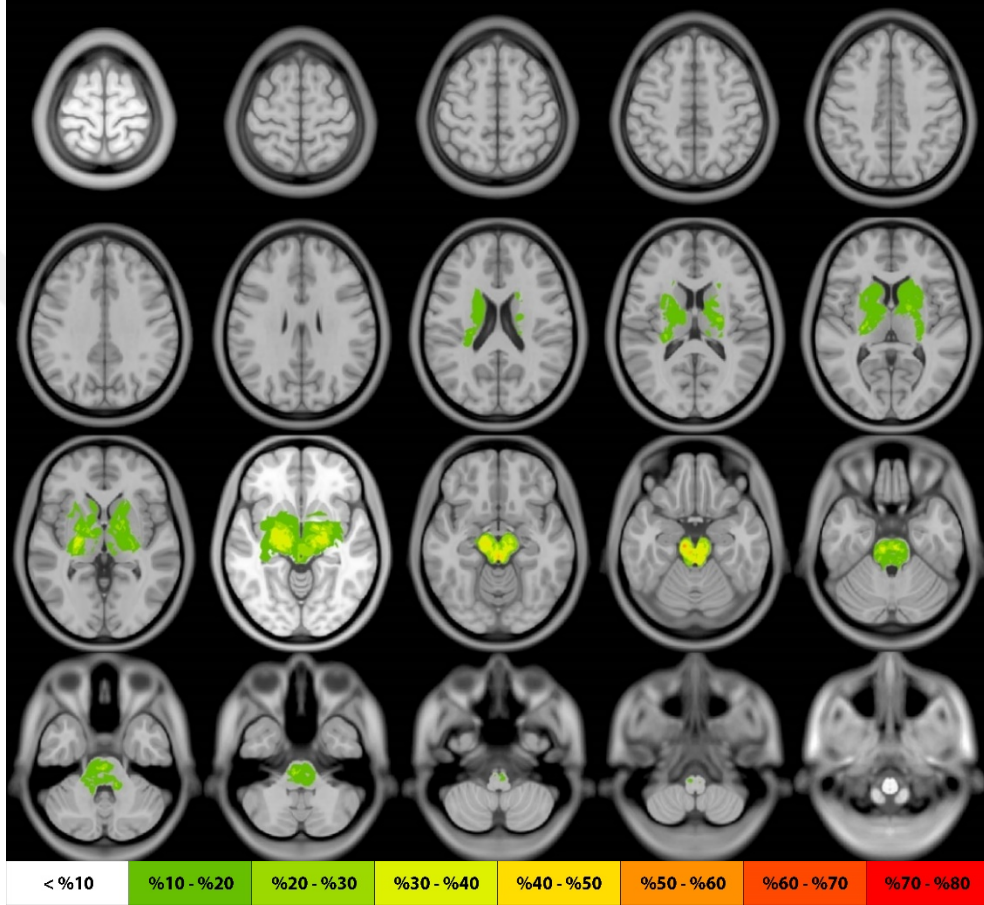
Şekil 23. Paterji testi pozitif olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.

Renk skalasında; yüzde %10 aralıklı olarak lezyon sıklığı belirtilmiştir. Lezyon, %10'dan daha az hastada bulunuyorsa renklendirilmemiştir.



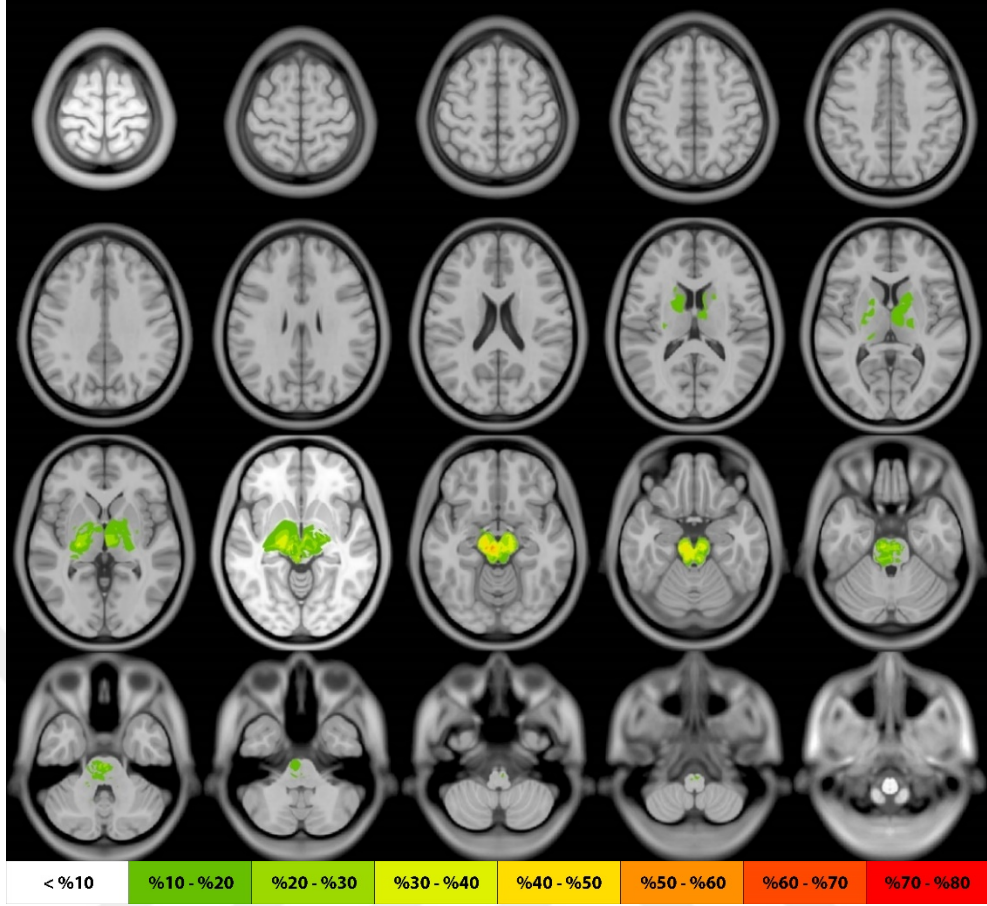
Şekil 24. Paterji testi negatif olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası. Renk skalasında; yüzde %10 aralıklı olarak lezyon sıklığı belirtilmiştir. Lezyon, %10'dan daha az hastada bulunuyorsa renklendirilmemiştir.

BOS total protein düzeyi bilinen 37 hastanın 46 adet atak sırasındaki lezyonlarının dağılım haritalarına bakıldığında, BOS total protein düzeyi > 45 mg/dl olan hastalarda lezyonların en yoğun olarak mezodiensefalik bölgede yerleştiği görüldü (Şekil 25). BOS total protein düzeyi ≤ 45 mg/dl olan hastaların lezyon dağılımı incelendiğinde ise yine en sık olarak mezensefalonda olduğu izlendi (Şekil 26).



Şekil 25. BOS total protein > 45 mg/dl olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.

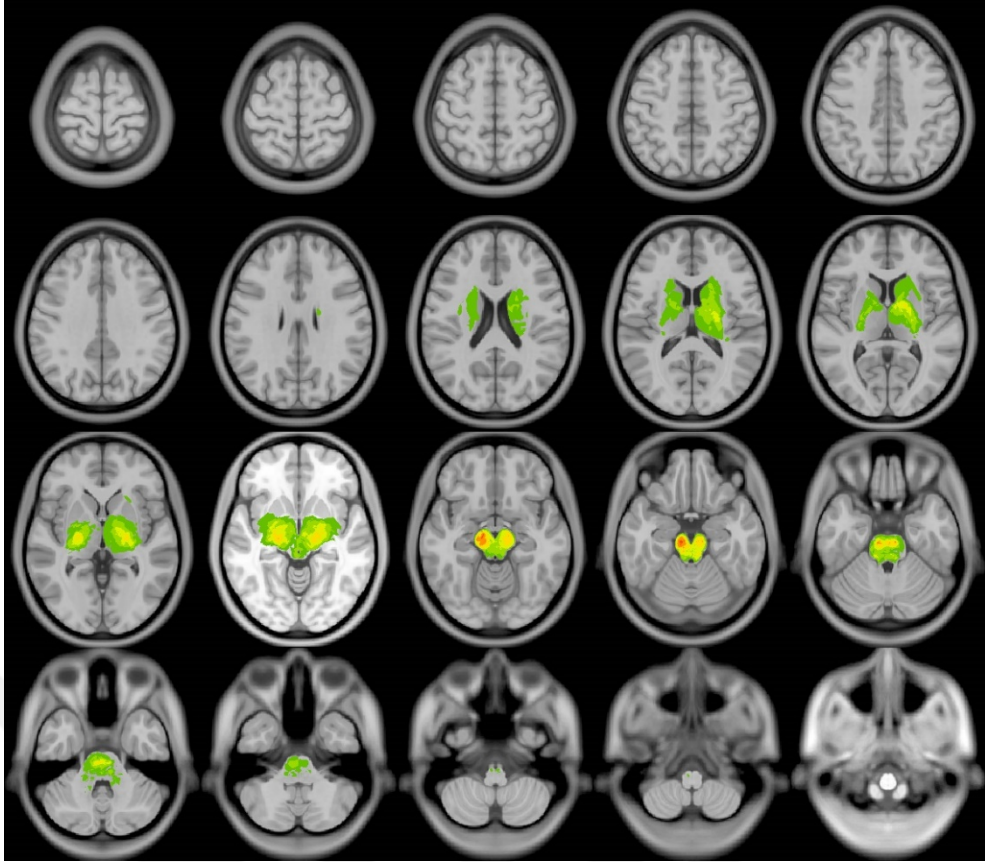
Renk skalasında; yüzde %10 aralıklı olarak lezyon sıklığı belirtilmiştir. Lezyon, %10'dan daha az hastada bulunuyorsa renklendirilmemiştir.



Şekil 26. BOS total protein ≤ 45 mg/dl olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.

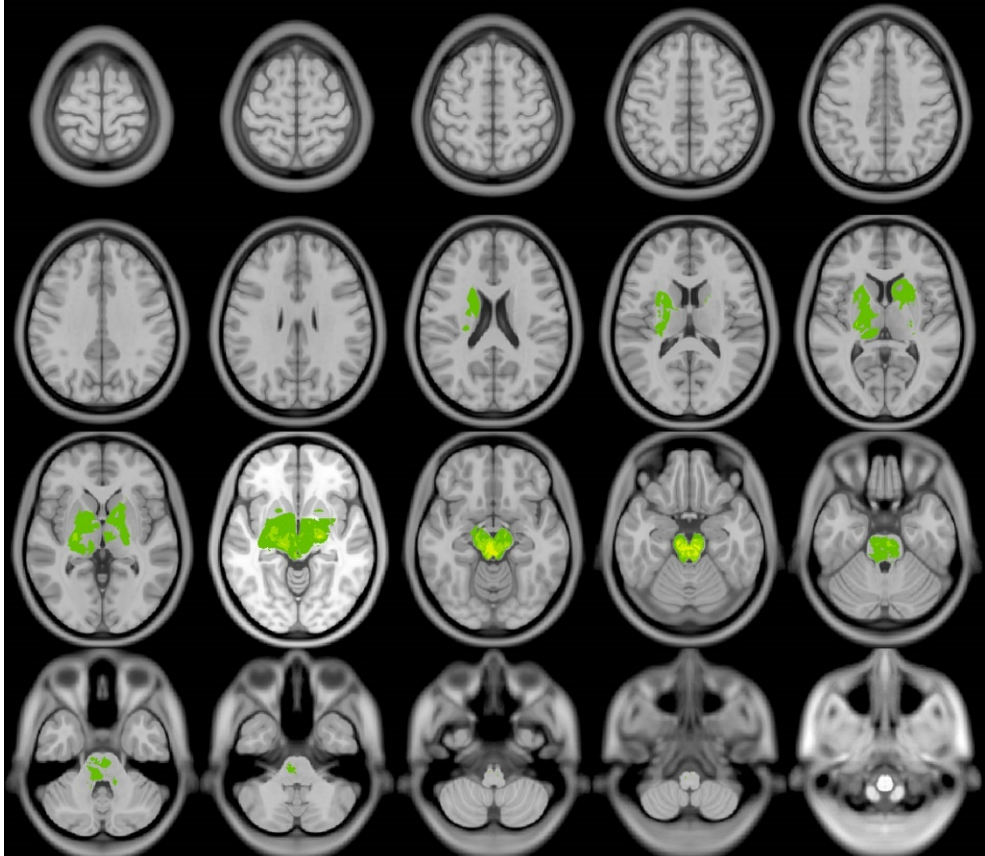
Renk skalasında; yüzde %10 aralıklı olarak lezyon sıklığı belirtilmiştir. Lezyon, %10'dan daha az hastada bulunuyorsa renklendirilmemiştir.

Hastalar, p-NBH başlangıç yaşına göre gruplara ayrılarak hastalık başlangıç yaşı 35'ten büyük olan hastaların atak sırasındaki lezyon dağılım haritasına bakıldığında, lezyonların internal kapsül arka bacağından başlayarak kaudal ponsa kadar kortikospinal traktus seyri boyunca yoğunlaştığı izlendi (Şekil 27). p-NBH başlangıç yaşı 35'ten küçük olan hastaların lezyonlarının ise en sık olarak mezodiensefalik bölgede olduğu görüldü (Şekil 28).



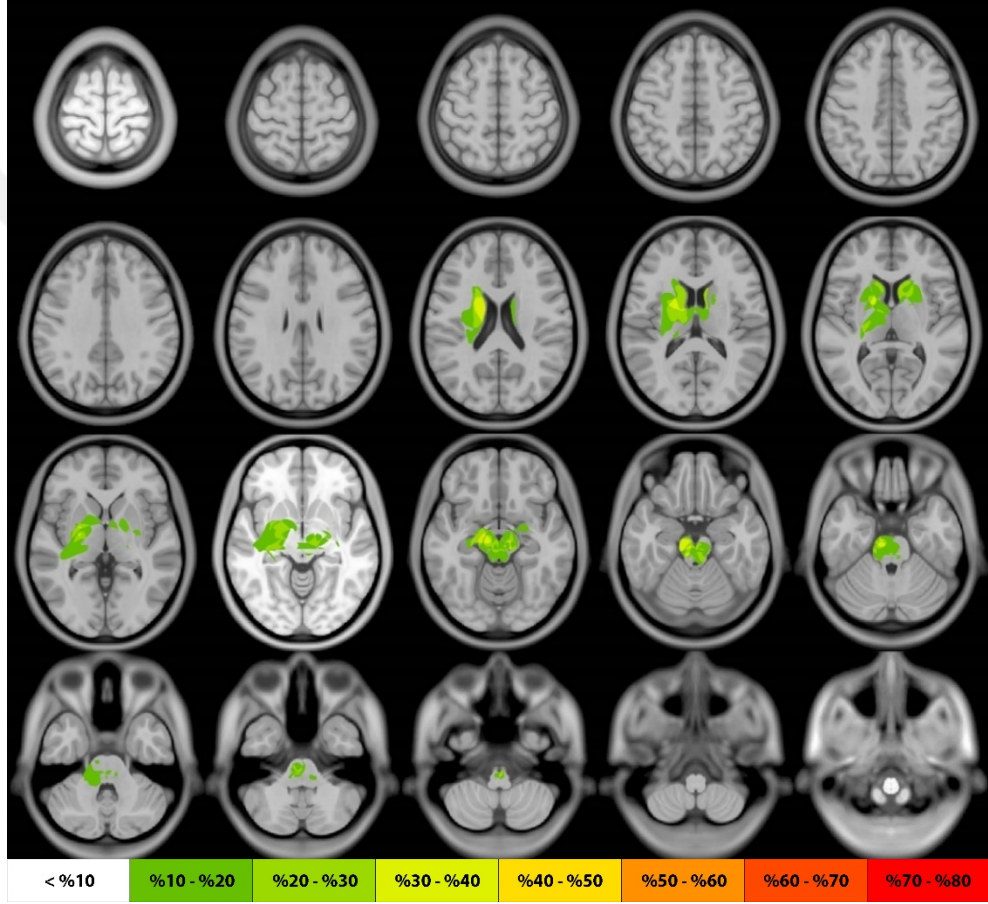
Şekil 27. p-NBH başlangıç yaşı >35 olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.

Renk skalasında; yüzde %10 aralıklı olarak lezyon sıklığı belirtilmiştir. Lezyon, %10'dan daha az hastada bulunuyorsa renklendirilmemiştir.



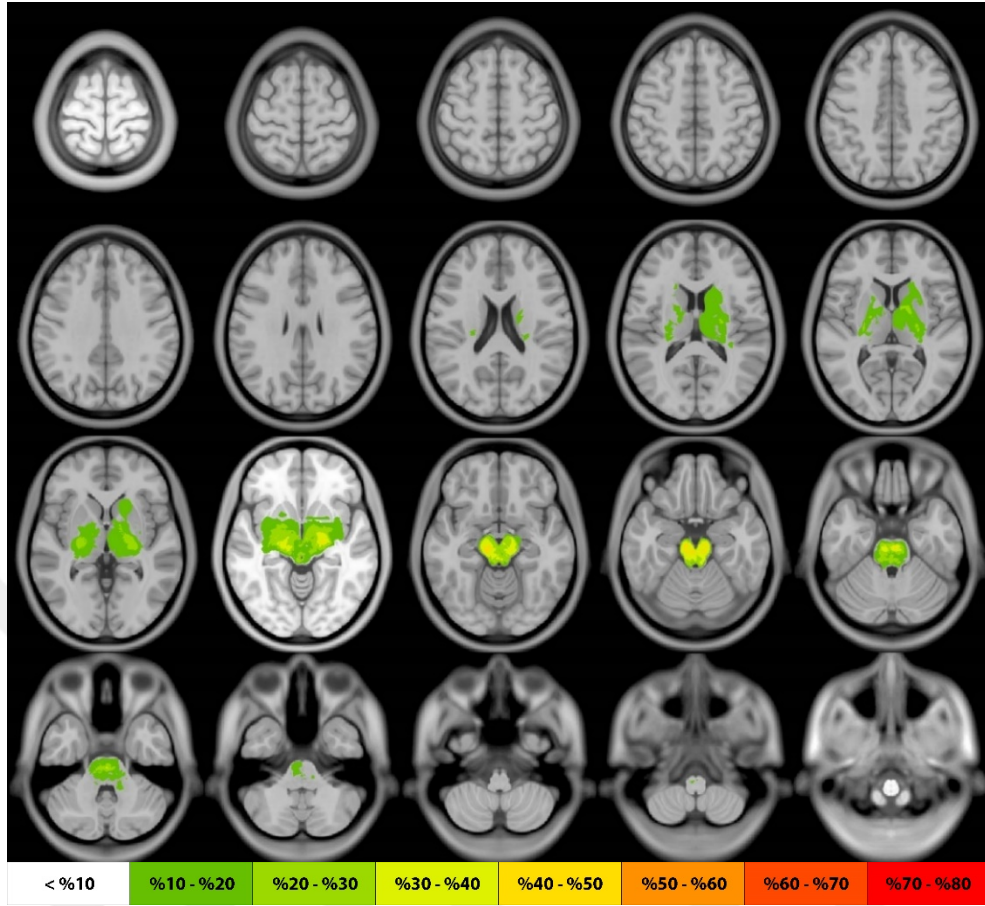
Şekil 28. p-NBH başlangıç yaşı <35 olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası. Renk skalasında; yüzde %10 aralıklı olarak lezyon sıklığı belirtilmiştir. Lezyon, %10'dan daha az hastada bulunuyorsa renklendirilmemiştir.

Hastaların ilk atakları sırasında elde edilen 51 adet MRG incelemelerindeki lezyonlar, atak öncesinde siklosporin kullanan ve kullanmayan hastalar olarak gruplandırılarak haritalandırıldığında, ilk atak öncesinde siklosporin kullanan hastaların lezyonlarının rostral kesitlerde de izlenecek şekilde bazal ganglia, sağ kaudat başı ve temporal ak madde gibi atipik bölgelerde olduğu izlendi (Şekil 29). İlk atak öncesinde siklosporin kullanmayan hastaların lezyon dağılım haritasında ise lezyonların en sık olarak mezodiensefalik bölgede olduğu görüldü (Şekil 30).



Şekil 29. Siklosporin kullanan hastaların ilk atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.

Renk skalasında; yüzde %10 aralıklı olarak lezyon sıklığı belirtilmiştir. Lezyon, %10'dan daha az hastada bulunuyorsa renklendirilmemiştir.

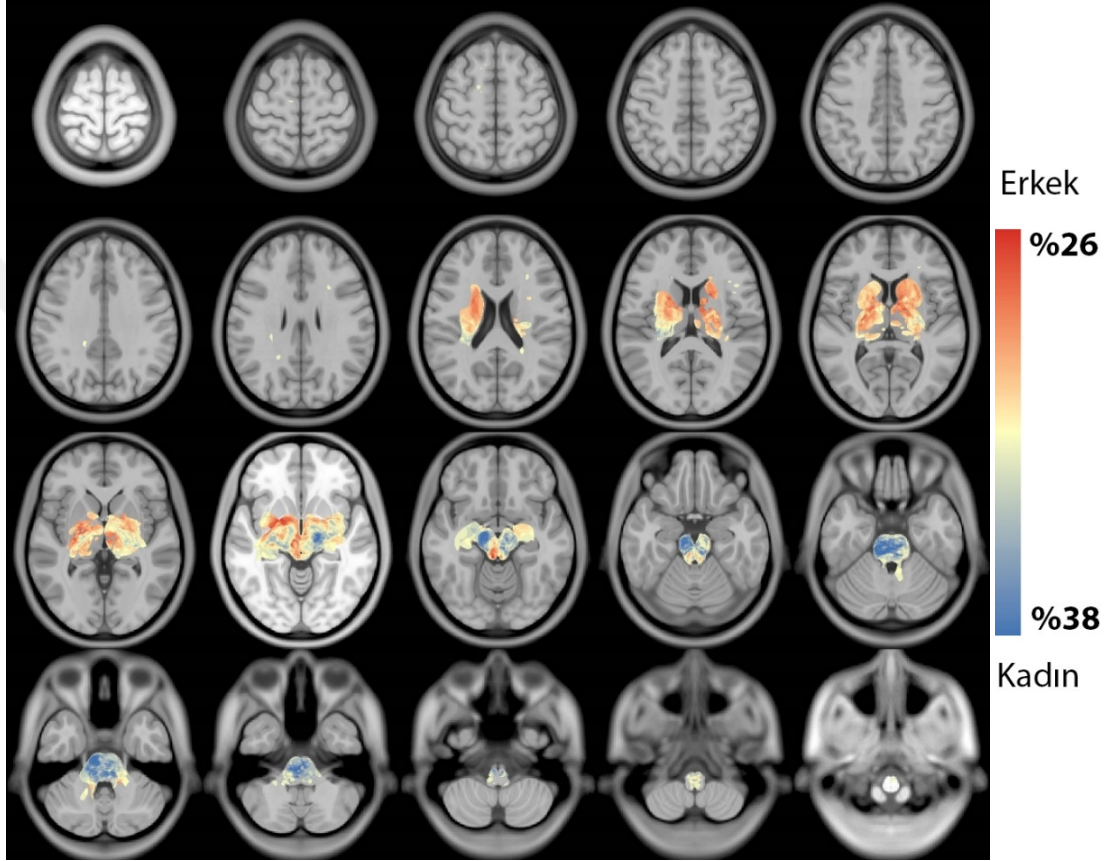


Şekil 30. Siklosporin kullanmayan hastaların ilk atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım haritası.

Renk skalasında; yüzde %10 aralıklı olarak lezyon sıklığı belirtilmiştir. Lezyon, %10'dan daha az hastada bulunuyorsa renklendirilmemiştir.

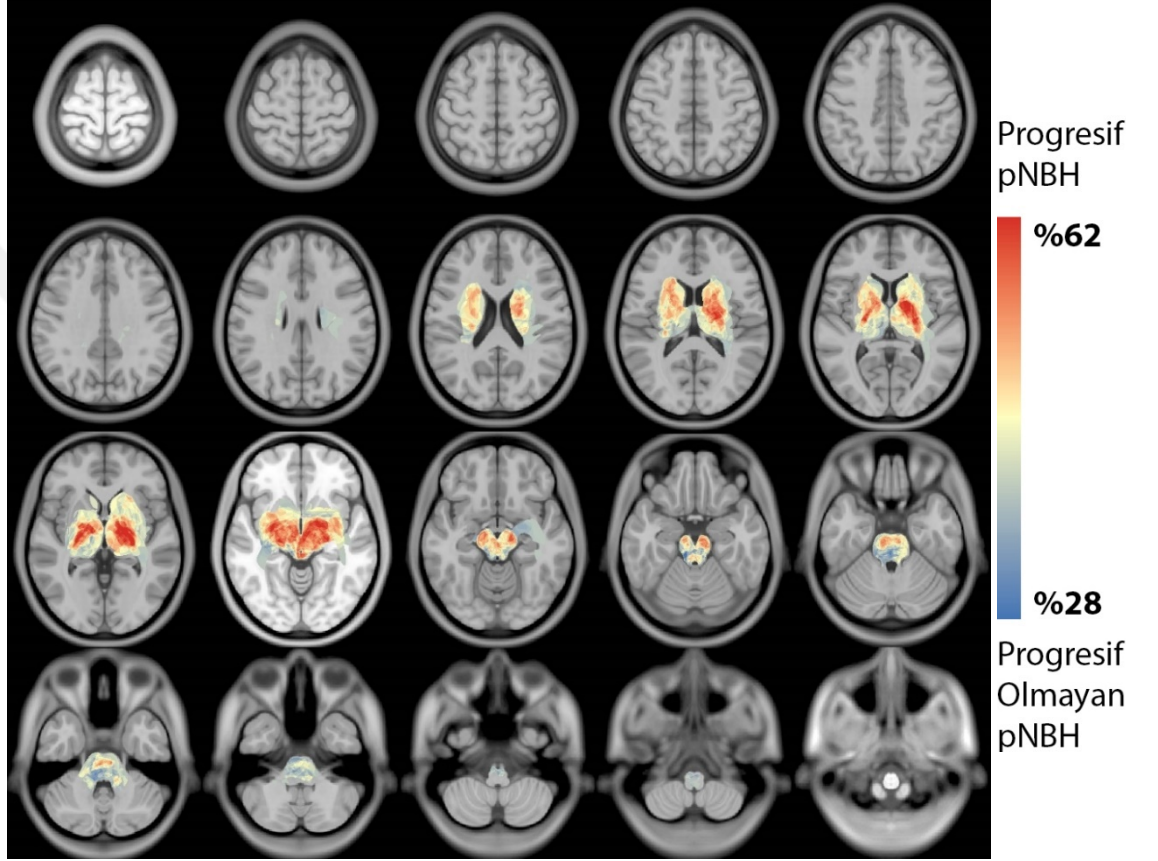
5.3.3. Hasta Alt Grupları için Lezyon Olasılık Fark Haritaları

Erkek ve kadın hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım farkı haritasının, erkekler lehine maksimum lezyon olasılık farkı %26 daha fazla olacak şekilde bazal ganglia düzeyinde, kadınlar lehine maksimum lezyon olasılık farkı %38 daha fazla olacak şekilde beyin sapı düzeyinde olduğunu gösterdiği görüldü (Şekil 31).



Şekil 31. Erkek ve kadın hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım farkı haritası. Lezyon olasılık fark düzeyi kırmızı ve mavi renkler arasındaki skalada gösterilmiştir. Maksimum lezyon olasılık farkı her grup için yüzde olarak belirtilmiştir.

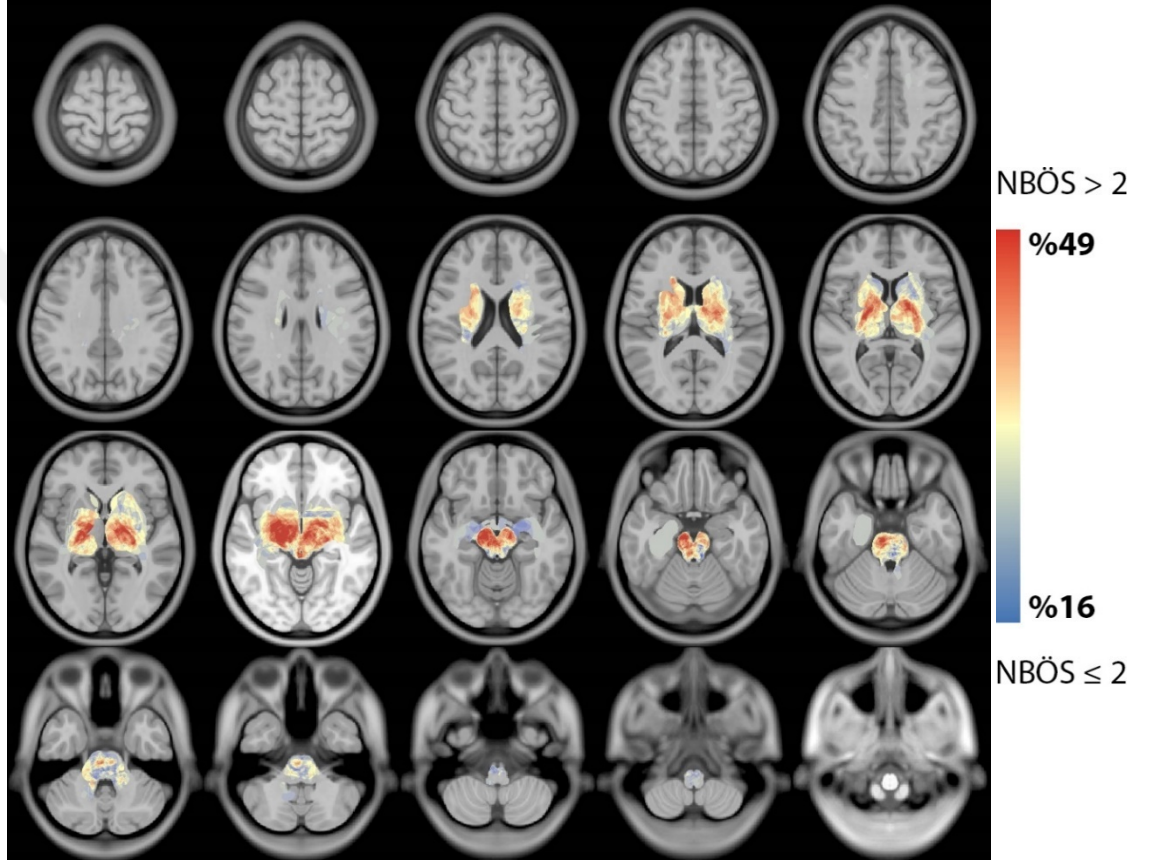
Progresif seyreden ve progresif seyretmeyen hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım farkı haritasında, progresif seyredenler lehine maksimum lezyon olasılık farkı %62 daha fazla olacak şekilde kortikospinal traktus boyunca, progresif seyretmeyenler lehine maksimum lezyon olasılık farkı %28 daha fazla olacak şekilde beyin sapında olduğu izlendi (Şekil 32).



Şekil 32. Progresif olan ve olmayan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım farkı haritası.

Lezyon olasılık fark düzeyi kırmızı ve mavi renkler arasındaki skalada gösterilmiştir. Maksimum lezyon olasılık farkı her grup için yüzde olarak belirtilmiştir.

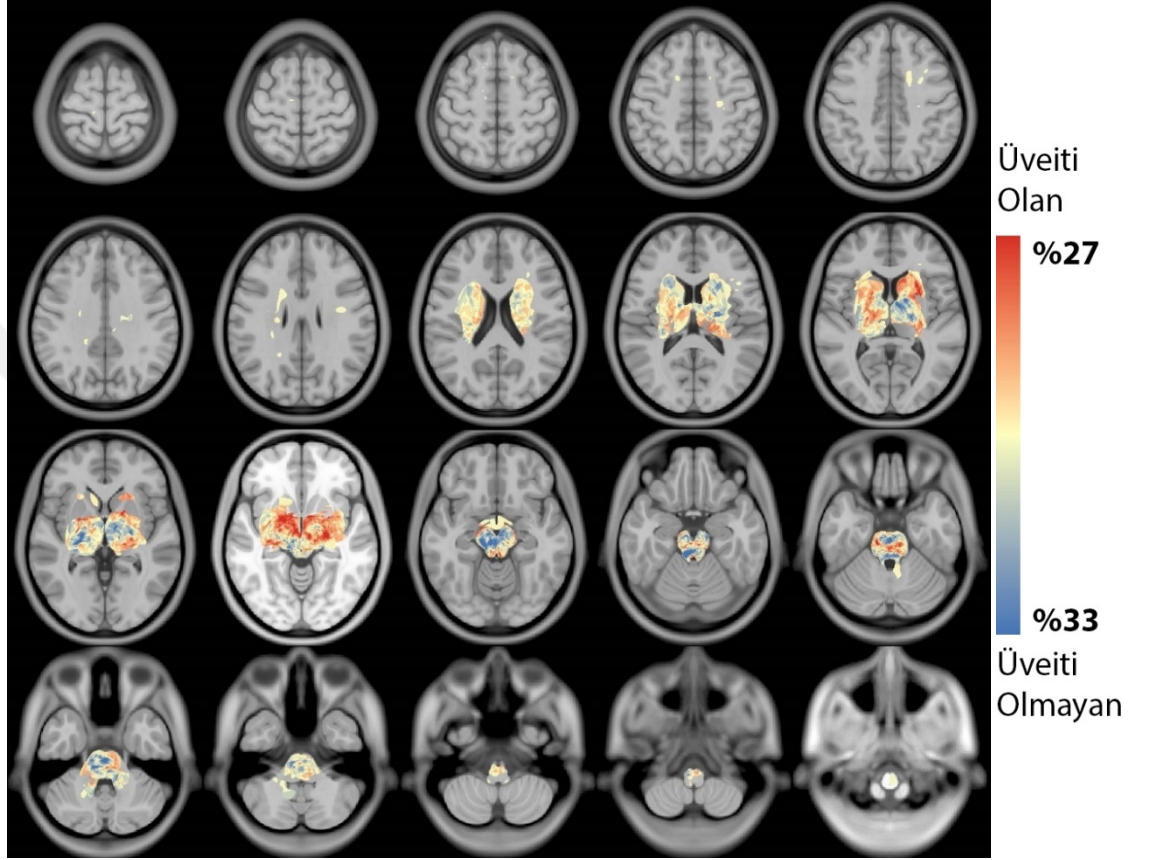
Takip süresi sonunda NBÖS > 2 olan ve NBÖS ≤ 2 olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım fark haritasında, NBÖS > 2 olanlar lehine maksimum lezyon olasılık farkı %49 daha fazla olacak şekilde kortikospinal traktus boyunca, NBÖS ≤ 2 olanlar lehine maksimum lezyon olasılık farkı %16 daha fazla olacak şekilde beyin sapında dağıldığı gözlemlendi (Şekil 33).



Şekil 33. Takip süresi sonunda NBÖS > 2 ve ≤ 2 olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım farkı haritası.

Lezyon olasılık fark düzeyi kırmızı ve mavi renkler arasındaki skalada gösterilmiştir. Maksimum lezyon olasılık farkı her grup için yüzde olarak belirtilmiştir.

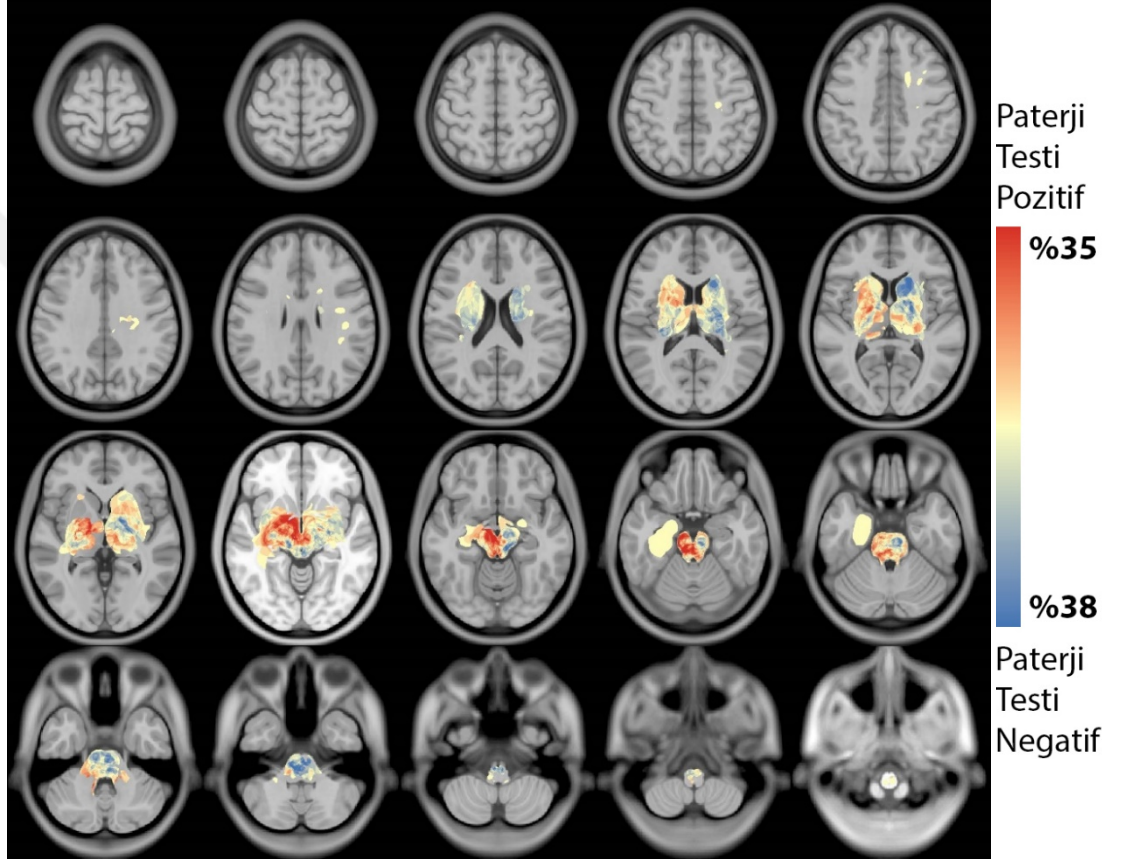
Üveiti olan ve üveiti olmayan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım farkı haritasında, üveiti olanlar lehine maksimum lezyon olasılık farkı %27 daha fazla olacak şekilde diensefalonda, üveiti olmayanlar lehine maksimum lezyon olasılık farkı %33 daha fazla olacak şekilde beyin sapında olduğu izlendi (Şekil 34).



Şekil 34. Üveiti olan ve olmayan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım farkı haritası.

Lezyon olasılık fark düzeyi kırmızı ve mavi renkler arasındaki skalada gösterilmiştir. Maksimum lezyon olasılık farkı her grup için yüzde olarak belirtilmiştir.

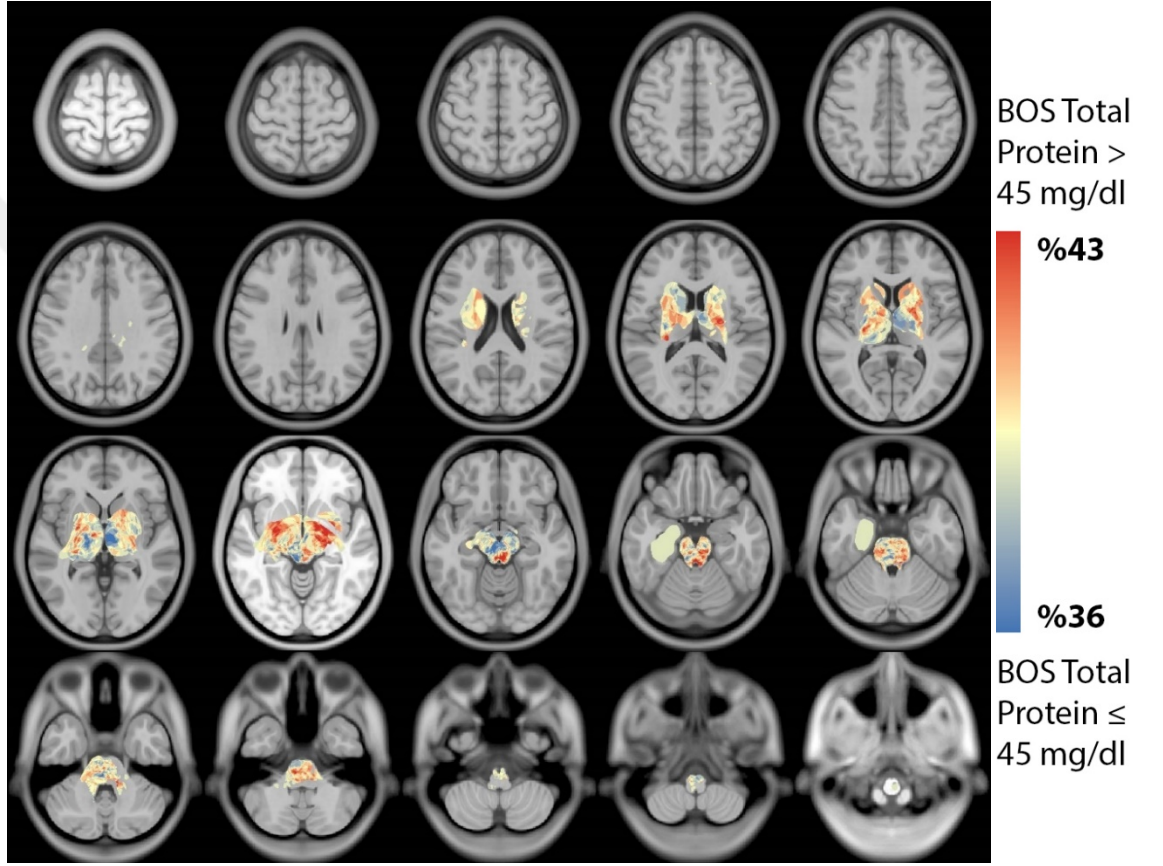
Paterji testi pozitif olan ve paterji testi negatif olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım farkı haritasında, paterji testi pozitif olanlar lehine maksimum lezyon olasılık farkı %35 daha fazla olacak şekilde beynin sağ tarafında mezodiensefalik bölgede, paterji testi negatif olanlar lehine maksimum lezyon olasılık farkı %38 daha fazla olacak şekilde beynin sol tarafında bazal ganglia düzeyinde ve kaudal beyin sapında olduğu izlendi (Şekil 35).



Şekil 35. Paterji testi pozitif ve negatif olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım farkı haritası.

Lezyon olasılık fark düzeyi kırmızı ve mavi renkler arasındaki skalada gösterilmiştir. Maksimum lezyon olasılık farkı her grup için yüzde olarak belirtilmiştir.

BOS total protein düzeyi > 45 mg/dl olan ve BOS total protein düzeyi ≤ 45 mg/dl olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım farkı haritasında, BOS total protein düzeyi yüksek olanlar lehine maksimum lezyon olasılık farkı %43 daha fazla olacak şekilde diensefalonda, BOS total protein düzeyi normal olanlar lehine maksimum lezyon olasılık farkı %36 daha fazla olacak şekilde talamus ve mezensefalonda dağıldığı görüldü (Şekil 36).

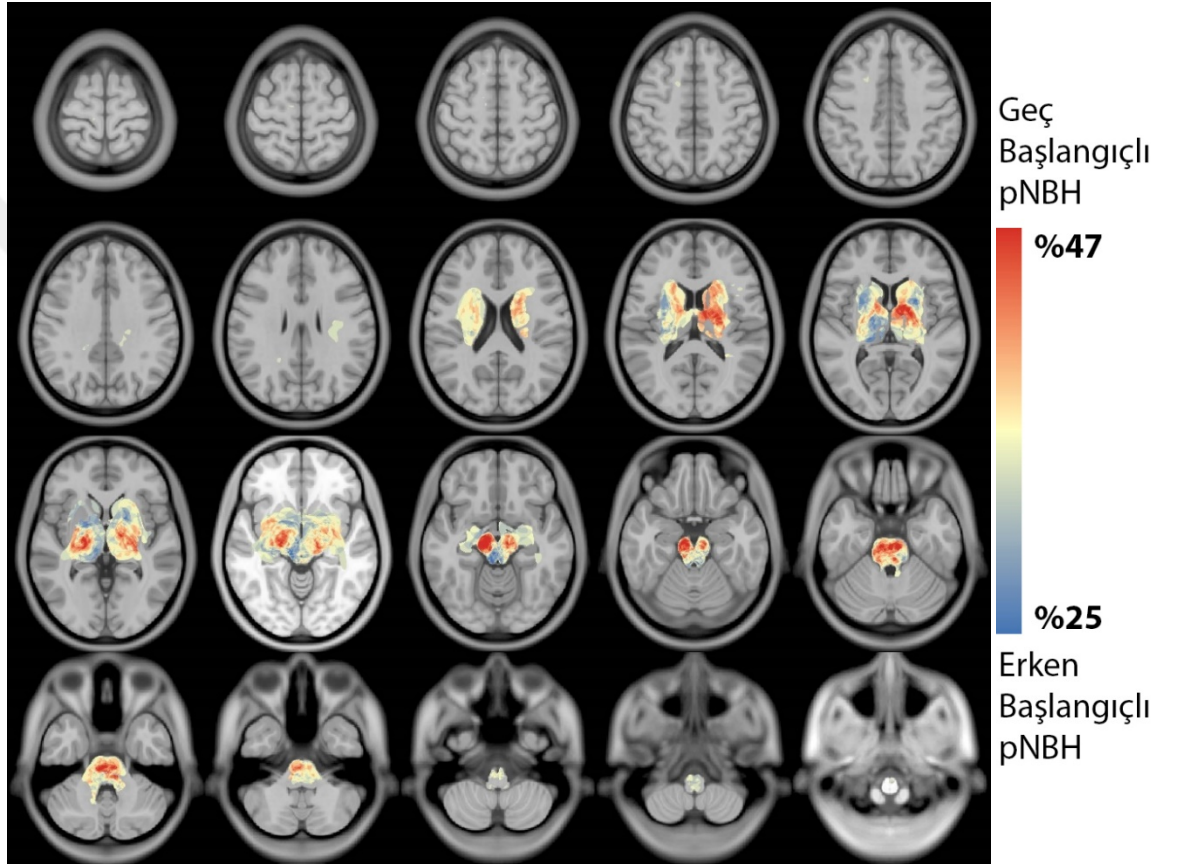


Şekil 36. BOS total protein düzeyi > 45 mg/dl ve ≤ 45 mg/dl olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım fark haritası.

Lezyon olasılık fark düzeyi kırmızı ve mavi renkler arasındaki skalada gösterilmiştir.

Maksimum lezyon olasılık farkı her grup için yüzde olarak belirtilmiştir.

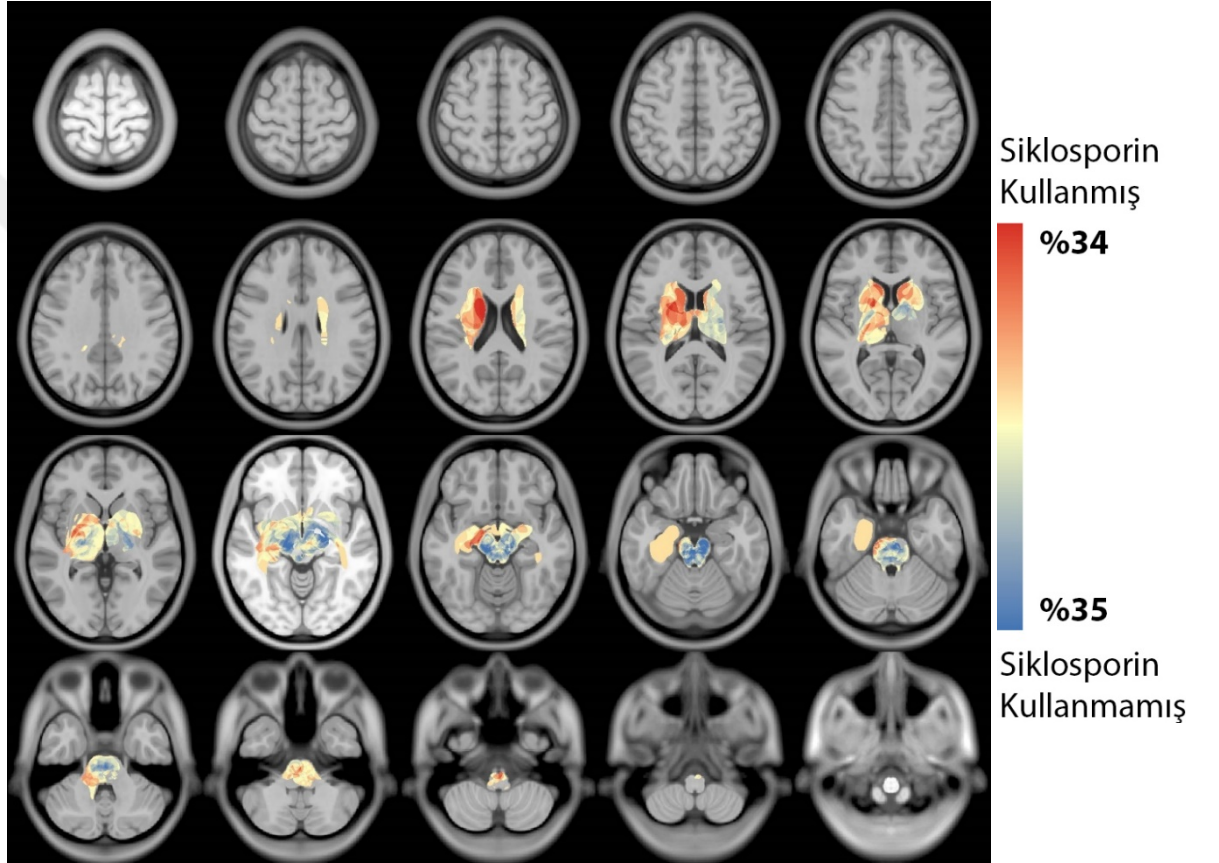
p-NBH başlangıç yaşı > 35 olan ve p-NBH başlangıç yaşı < 35 olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım farkı haritasında, başlangıç yaşı geç olanlar lehine maksimum lezyon olasılık farkı %47 daha fazla olacak şekilde beyin sapı ve kortikospinal traktus seyri boyunca, başlangıç yaşı erken olanlar lehine ise maksimum lezyon olasılık farkı %25 daha fazla olacak şekilde bazal ganglia, talamus ve posterior mezensefalonda olduğu gözlemlendi (Şekil 37).



Şekil 37. p-NBH başlangıç yaşı > 35 ve < 35 olan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım farkı haritası.

Lezyon olasılık fark düzeyi kırmızı ve mavi renkler arasındaki skalada gösterilmiştir. Maksimum lezyon olasılık farkı her grup için yüzde olarak belirtilmiştir.

İlk atak öncesi siklosporin kullanan ve kullanmayan hastaların atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım farkı haritasında, siklosporin kullananlar lehine maksimum lezyon olasılık farkı %34 daha fazla olacak şekilde bazal ganglia düzeyinde ve temporal ak maddede, siklosporin kullanmayanlar lehine ise maksimum lezyon olasılık farkı %35 daha fazla olacak şekilde mezodiensefalik bölge ve beyin sapında olduğu izlendi (Şekil 38).



Şekil 38. Siklosporin kullanmış ve kullanmamış hastaların ilk atak sırasındaki lezyon olasılık dağılım farkı haritası.

Lezyon olasılık fark düzeyi kırmızı ve mavi renkler arasındaki skalada gösterilmiştir. Maksimum lezyon olasılık farkı her grup için yüzde olarak belirtilmiştir.

5.3.4. Alan Analizi ve Anlamlılık Bölgeleri

Kadın hastaların atak sırasındaki lezyon sıklığının, sağ serebral pedinkül ($p=0,006$), sol serebral pedinkül ($p=0,007$), pons ($p=0,001$ ve $p<0,001$) ve pontobulber bileşkede ($p<0,001$) erkeklere göre anlamlı derecede fazla olduğu saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. Erkek ve kadın hastaların atak sırasındaki lezyonlarının alan analizi istatistiksel sonuçları ve anlamlılık bölgeleri. R: sağ, L: sol.

* p değeri Fisher'in kesin olasılık testi ile hesaplanmıştır.

Kesit No	Anatomik Bölge	Erkek (n:47)		Kadın (n:19)		p değeri*
		Lezyon Pozitif	Lezyon Negatif	Lezyon Pozitif	Lezyon Negatif	
8	R Kaudat Başı	9 (%19)	38 (%81)	1 (%5)	18 (%95)	0,259
9	R Putamen	8 (%17)	39 (%83)	1 (%5)	18 (%95)	0,268
9	L Putamen	9 (%19)	38 (%81)	1 (%5)	18 (%95)	0,259
9	L Kaudat Başı	8 (%17)	39 (%83)	1 (%5)	18 (%95)	0,268
10	R İnternal Kapsül Arka Bacak	10 (%21)	37 (%79)	1 (%5)	18 (%95)	0,156
10	L Kaudat Başı	8 (%17)	39 (%83)	1 (%5)	18 (%95)	0,268
10	L İnternal Kapsül Arka Bacak	9 (%19)	38 (%81)	1 (%5)	18 (%95)	0,259
11	R Talamus	6 (%13)	41 (%87)	1 (%5)	18 (%95)	0,441
11	L Talamus	9 (%19)	38 (%81)	1 (%5)	18 (%95)	0,259
11	L Bazal Ganglia	8 (%17)	39 (%83)	1 (%5)	18 (%95)	0,268
12	R Diensefalon	13 (%28)	34 (%72)	1 (%5)	18 (%95)	0,051
12	R Serebral Pedinkül	10 (%21)	37 (%79)	8 (%42)	11 (%58)	0,126
12	R Medyal Mezensefalon	11 (%23)	36 (%77)	1 (%5)	18 (%95)	0,156
12	L Medyal Mezensefalon	12 (%26)	35 (%74)	3 (%16)	16 (%84)	0,524
12	L Serebral Pedinkül	10 (%21)	37 (%79)	11 (%58)	8 (%42)	0,007
12	L Diensefalon	8 (%17)	39 (%83)	1 (%5)	18 (%95)	0,268
13	R Serebral Pedinkül	12 (%26)	35 (%74)	12 (%63)	7 (%37)	0,006
13	R Posterior Mesensefalon	14 (%30)	33 (%70)	1 (%5)	18 (%95)	0,049
13	L Posterior Mezensefalon	12 (%26)	35 (%74)	3 (%16)	16 (%84)	0,524
13	L Serebral Pedinkül	9 (%19)	38 (%81)	9 (%47)	10 (%53)	0,032
14	R Serebral Pedinkül	16 (%34)	31 (%66)	14 (%74)	5 (%26)	0,006
15	Rostral Pons	3 (%6)	44 (%94)	8 (%42)	11 (%58)	0,001
16	Pons	1 (%1)	46 (%99)	9 (%47)	10 (%53)	<0,001
17	Pontobulber bileşke	2 (%4)	45 (%96)	9 (%47)	10 (%53)	<0,001

Takip süresince progresif seyir gösteren hastalarda, progresif seyir göstermeyen hastalara göre atak sırasındaki lezyon sıklığının, sol korona radiata ($p=0,006$), sağ internal kapsül arka bacak ($p=0,001$ ve $p<0,001$), sol internal kapsül arka bacak ($p<0,001$ ve $p=0,006$), sağ diensefalik bölge ($p<0,001$), sol diensefalik bölge ($p=0,001$), sol serebral pedinkül ($p=0,007$ ve $p=0,009$) ve rostral pons anteriorda ($p=0,009$) anlamlı derecede fazla olduğu bulundu (Tablo 17). Bu fark sağ serebral pedinkülde ($p=0,011$), sağ korona radiata ($p=0,013$) ve kaudal pons anteriorda ($p=0,017$) ise anlamlılık sınırına yakın olmakla birlikte anlamlı bulunmadı (Tablo 17).



Tablo 17. Progresif seyreden ve seyretmeyen hastaların atak sırasındaki lezyonlarının alan analizi istatistiksel sonuçları ve anlamlılık bölgeleri. R: sağ, L: sol.

*p değeri Fisher'in kesin olasılık testi ile hesaplanmıştır.

		Progresif Olmayan (n:47)		Progresif Olan (n:19)		
Kesit No	Anatomik Bölge	Lezyon Pozitif	Lezyon Negatif	Lezyon Pozitif	Lezyon Negatif	p değeri*
8	R Korona Radiata	3 (%6)	44 (%94)	6 (%32)	13 (%68)	0,013
8	L Korona Radiata	2 (%4)	45 (%96)	6 (%32)	13 (%68)	0,006
9	R İnternal Kapsül Arka Bacak	4 (%9)	43 (%91)	5 (%26)	14 (%74)	0,106
9	L İnternal Kapsül Arka Bacak	2 (%4)	45 (%96)	8 (%42)	11 (%58)	0,006
10	R İnternal Kapsül Arka Bacak	4 (%9)	43 (%91)	9 (%47)	10 (%53)	0,001
10	L İnternal Kapsül Arka Bacak	4 (%9)	43 (%91)	12 (%63)	7 (%37)	<0,001
11	R İnternal Kapsül Arka Bacak	7 (%15)	40 (%85)	12 (%63)	7 (%37)	<0,001
11	L İnternal Kapsül Arka Bacak	4 (%9)	43 (%91)	12 (%63)	7 (%37)	<0,001
12	R Diensefalon	5 (%11)	42 (%89)	11 (%58)	8 (%42)	<0,001
12	L Diensefalon	5 (%11)	42 (%89)	10 (%53)	9 (%47)	0,001
13	R Serebral Pedinkül	13 (%28)	34 (%72)	12 (%63)	7 (%37)	0,011
13	R Mezensefalon Posterior	11 (%23)	36 (%77)	4 (%21)	15 (%79)	1
13	L Mezensefalon Posterior	11 (%23)	36 (%77)	4 (%21)	15 (%79)	1
13	L Serebral Pedinkül	10 (%21)	37 (%79)	11 (%58)	8 (%42)	0,007
14	R Serebral Pedinkül	12 (%26)	35 (%74)	10 (%53)	9 (%47)	0,046
14	Posterior Mezensefalon	18 (%38)	29 (%62)	4 (%21)	15 (%79)	0,252
14	L Serebral Pedinkül	9 (%19)	38 (%81)	10 (%53)	9 (%47)	0,009
15	Rostral Pons Anterior	9 (%19)	38 (%81)	10 (%53)	9 (%47)	0,009
15	Rostral Pons Posterior	10 (%21)	37 (%79)	2 (%11)	17 (%89)	0,484
16	Pons Anterior	6 (%13)	41 (%87)	8 (%42)	11 (%58)	0,017
17	Pontobulber Bileşke	8 (%17)	39 (%83)	1 (%5)	18 (%95)	0,268
18	Medüller Piramis	4 (%9)	43 (%91)	1 (%5)	18 (%95)	1

Takip süresi sonunda NBÖS > 2 olanların atak sırasındaki lezyon sıklığının, sağ internal kapsül arka bacak (p=0,005 ve p<0,001), sol internal kapsül arka bacak (p=0,008 ve p=0,002), sağ talamus (p=0,001), sol talamus (p=0,003), sağ diensefalik bölge (p=0,001), sol diensefalik bölge (p=0,008), sağ anterior mezensefalon (p=0,003), sol anterior mezensefalon (p=0,008), sağ serebral pedinkül (p=0,004) ve rostral pons anterior (p=0,009) NBÖS ≤ 2 olanlara göre anlamlı derecede fazla olduğu saptandı (Tablo 18).

Tablo 18. Takip sonundaki NBÖS'e göre atak sırasındaki lezyonların alan analizi istatistiksel sonuçları ve anlamlılık bölgeleri. R: sağ, L: sol.

*p değeri Fisher'in kesin olasılık testi ile hesaplanmıştır.

Kesit No	Anatomik Bölge	NBÖS > 2 (n:29)		NBÖS ≤ 2 (n:37)		p değeri*
		Lezyon Pozitif	Lezyon Negatif	Lezyon Pozitif	Lezyon Negatif	
9	R İnternal Kapsül Arka Bacak	8 (%28)	21 (%72)	1 (%3)	36 (%97)	0,005
9	L İnternal Kapsül Arka Bacak	9 (%31)	20 (%69)	2 (%5)	35 (%95)	0,008
10	R İnternal Kapsül Arka Bacak	11 (%38)	18 (%62)	1 (%3)	36 (%97)	<0,001
10	R Kaudat Başı	1 (%3)	28 (%97)	3 (%8)	34 (%92)	0,625
10	L Kaudat Başı	3 (%10)	26 (%90)	5 (%14)	32 (%86)	1
10	L İnternal Kapsül Arka Bacak	13 (%45)	16 (%55)	4 (%11)	33 (%89)	0,002
11	R Putamen	2 (%7)	27 (%93)	1 (%3)	36 (%97)	0,578
11	R Talamus	11 (%38)	18 (%62)	2 (%5)	35 (%95)	0,001
11	L Talamus	10 (%34)	19 (%66)	2 (%5)	35 (%95)	0,003
11	L Putamen	2 (%7)	27 (%93)	3 (%8)	34 (%92)	1
12	R Diensefalon	14 (48%)	15 (%52)	4 (%11)	33 (%89)	0,001
12	L Diensefalon	12 (41%)	17 (%59)	4 (%11)	33 (%89)	0,008
13	R Mezensefalon Anterior	17 (%59)	12 (%41)	8 (%22)	29 (%78)	0,003
13	L Mezensefalon Anterior	15 (%52)	14 (%48)	7 (%19)	30 (%81)	0,008
14	L Mezensefalon Posterior	7 (%24)	22 (%76)	14 (%38)	23 (%62)	0,292
14	R Serebral Pedinkül	16 (%55)	13 (%45)	7 (%19)	30 (%81)	0,004
14	L Serebral Pedinkül	14 (%48)	15 (%52)	10 (%27)	27 (%73)	0,121
15	Rostral Pons Anterior	16 (%55)	13 (%45)	8 (%22)	29 (%78)	0,009
15	Rostral Pons Posterior	6 (%21)	23 (%79)	8 (%22)	29 (%78)	1
16	Anterior Pons	12 (%41)	17 (%59)	5 (%14)	32 (%86)	0,013
16	Pons	3 (%10)	26 (%90)	6 (%16)	31 (%84)	0,720
17	Pontobulber Bileşke	2 (%7)	27 (%93)	6 (%16)	31 (%84)	0,289

Üveiti olanların atak sırasındaki lezyon sıklığı ile üveiti olmayanlar arasında anlamlı derecede fark bulunmadı (Tablo 19).

Tablo 19. Üveiti olan ve olmayan hastaların atak sırasındaki lezyonlarının alan analizi istatistiksel sonuçları ve anlamlılık bölgeleri. R: sağ, L: sol.

*p değeri Fisher'in kesin olasılık testi ile hesaplanmıştır.

Kesit No	Anatomik Bölge	Üveiti Olan (n:42)		Üveiti Olmayan (n:24)		p değeri*
		Lezyon Pozitif	Lezyon Negatif	Lezyon Pozitif	Lezyon Negatif	
10	R Kaudat Başı	5 (%12)	37 (%88)	1 (%4)	23 (%96)	0,404
10	L Kaudat Başı	7 (%17)	35 (%83)	1 (%4)	23 (%96)	0,241
10	L Putamen	8 (%19)	34 (%81)	1 (%4)	23 (%96)	0,139
11	R Putamen	8 (%19)	34 (%81)	1 (%4)	23 (%96)	0,139
11	R İnternal Kapsül Arka Bacak	9 (%21)	33 (%79)	10 (%42)	14 (%58)	0,097
11	R Talamus	8 (%19)	34 (%81)	3 (%13)	21 (%87)	0,733
11	L Talamus	7 (%17)	35 (%83)	2 (%8)	22 (%92)	0,469
11	L İnternal Kapsül Arka Bacak	8 (%19)	34 (%81)	8 (%33)	16 (%67)	0,238
12	R Diensefalon	12 (%29)	30 (%71)	2 (%8)	22 (%92)	0,066
12	L Diensefalon	17 (%40)	25 (%60)	5 (%21)	19 (%79)	0,174
13	Anterior Mezensefalon	11 (%26)	31 (%74)	11 (%46)	13 (%54)	0,174
13	Posterior Mezensefalon	9 (%21)	33 (%79)	3 (%13)	21 (%87)	0,512
14	Mezensefalon	9 (%21)	33 (%79)	11 (%46)	13 (%54)	0,053
15	Rostral Pons	9 (%21)	33 (%79)	9 (%38)	15 (%62)	0,250
16	Pons	7 (%17)	35 (%83)	9 (%38)	15 (%62)	0,076

Paterji testi pozitif olanların atak sırasındaki lezyon sıklığının, sağ diensefalik bölgede ($p=0,01$) paterji testi negatif olanlara göre anlamlı derecede fazla olduğu saptandı (Tablo 20). Paterji testi negatif olanların atak sırasındaki lezyon sıklığının ise sol kaudat nükleus başında ($p=0,007$) paterji testi pozitif olanlara göre anlamlı derecede fazla olduğu bulundu (Tablo 20). Ayrıca lezyon sıklığındaki fark, paterji testi negatif olanlar lehine sol internal kapsül arka bacak ($p=0,026$), sol diensefalon ($p=0,02$) ve ponsta ($p=0,028$) anlamlılık sınırına yakın olmakla birlikte anlamlı fark bulunmadı (Tablo 20).

Tablo 20. Paterji testine göre atak sırasındaki lezyonların alan analizi istatistiksel sonuçları ve anlamlılık bölgeleri. R: sağ, L: sol.

*p değeri Fisher'in kesin olasılık testi ile hesaplanmıştır.

Kesit No	Anatomik Bölge	Paterji Testi Pozitif (n:35)		Paterji Testi Negatif (n:20)		p değeri*
		Lezyon Pozitif	Lezyon Negatif	Lezyon Pozitif	Lezyon Negatif	
8	R Korona Radiata	1 (%3)	34 (%97)	4 (%20)	16 (%80)	0,053
8	L Korona Radiata	2 (%6)	33 (%94)	4 (%20)	16 (%80)	0,175
9	R Putamen	6 (%17)	29 (%83)	2 (%10)	18 (%90)	0,696
9	L Putamen	4 (%11)	31 (%89)	6 (%30)	14 (%70)	0,144
10	R Putamen	5 (%14)	30 (%86)	1 (%5)	19 (%95)	0,399
10	R Kaudat Başı	2 (%6)	33 (%94)	2 (%10)	18 (%90)	0,616
10	R İnternal Kapsül Arka Bacak	9 (%26)	26 (%74)	2 (%10)	18 (%90)	0,293
10	R Talamus	5 (%14)	30 (%86)	1 (%5)	19 (%95)	0,399
10	L Talamus	4 (%11)	31 (%89)	1 (%5)	19 (%95)	0,643
10	L İnternal Kapsül Arka Bacak	3 (%9)	32 (%91)	6 (%30)	14 (%70)	0,059
10	L Kaudat Başı	1 (%3)	34 (%97)	6 (%30)	14 (%70)	0,007
11	R İnternal Kapsül Arka Bacak	10 (%29)	25 (%71)	2 (%10)	18 (%90)	0,176
11	R Talamus	3 (%9)	32 (%91)	1 (%5)	19 (%95)	1,000
11	L Talamus	6 (%17)	29 (%83)	1 (%5)	19 (%95)	0,246
11	L İnternal Kapsül Arka Bacak	3 (%9)	32 (%91)	7 (%35)	13 (%65)	0,026
12	R Diensefalon	13 (%37)	22 (%63)	1 (%5)	19 (%95)	0,010
12	L Diensefalon	4 (%11)	31 (%89)	8 (%40)	12 (%60)	0,020
13	R Mezensefalon	15 (%43)	20 (%57)	4 (%20)	16 (%80)	0,140
13	L Mezensefalon	8 (%23)	27 (%77)	9 (%45)	11 (%55)	0,130
14	R Mezensefalon	16 (%46)	19 (%54)	5 (%25)	15 (%75)	0,158
14	L Mezensefalon	10 (%29)	25 (%71)	10 (%50)	10 (%50)	0,149
15	R Rostral Pons	8 (%23)	27 (%77)	3 (%15)	17 (%85)	0,728
16	Pons	4 (%11)	31 (%89)	7 (%35)	13 (%65)	0,028
17	Pontobulber Bileşke	2 (%6)	33 (%94)	8 (%40)	12 (%60)	0,003

BOS total protein düzeyi > 45 mg/dl olanların atak sırasındaki lezyon sıklığı ile ≤ 45 mg/dl olanlar arasında anlamlı derecede fark bulunmadı (Tablo 21).

Tablo 21. BOS total protein düzeyine göre atak sırasındaki lezyonların alan analizi istatistiksel sonuçları ve anlamlılık bölgeleri. R: sağ, L: sol.
*p değeri Fisher'in kesin olasılık testi ile hesaplanmıştır.

Kesit No	Anatomik Bölge	BOS Total Protein ≥ 45 mg/dl (n:25)		BOS Total Protein < 45 mg/dl (n:21)		p değeri*
		Lezyon Pozitif	Lezyon Negatif	Lezyon Pozitif	Lezyon Negatif	
9	R İnternal Kapsül Arka Bacak	6 (%24)	19 (%76)	1 (%5)	20 (%95)	0,106
9	L İnternal Kapsül Arka Bacak	6 (%24)	19 (%76)	1 (%5)	20 (%95)	0,106
10	R Kaudat Başı	3 (%12)	22 (%88)	1 (%5)	20 (%95)	0,614
10	L Kaudat Başı	4 (%16)	21 (%84)	1 (%5)	20 (%95)	0,357
10	L Putamen	5 (%20)	20 (%80)	1 (%5)	20 (%95)	0,198
11	R Putamen	6 (%24)	19 (%76)	1 (%5)	20 (%95)	0,106
11	R Talamus	1 (%4)	24 (%96)	4 (%19)	17 (%81)	0,163
11	L Talamus	2 (%8)	23 (%92)	6 (%29)	15 (%71)	0,117
12	R Diensefalon	9 (%36)	16 (%64)	3 (%14)	18 (%86)	0,176
12	L Diensefalon	8 (%32)	17 (%68)	1 (%5)	20 (%95)	0,027
13	Mezensefalon Anterior	5 (%20)	20 (%80)	10 (48%)	11 (%52)	0,063
13	Mezensefalon Posterior	11 (%44)	14 (%56)	4 (19%)	17 (%81)	0,115

p-NBH başlangıç yaşı > 35 olanların atak sırasındaki lezyon sıklığının, sol internal kapsül arka bacak (p=0,004 ve p=0,006), sol diensefalon (p=0,007), sağ serebral pedinkül (p=0,01), anterior pons (p=0,004, p=0,006) ve pontobulber bileşkede (p=0,004), p-NBH başlangıç yaşı < 35 olanlara göre anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı (Tablo 22). Bu fark sağ internal kapsül arka bacak (p=0,032), sağ diensefalon (p=0,036), sağ anterior mezensefalon (p=0,025) ve sol anterior mezensefalonda (p=0,021) anlamlılık sınırına yakın olmakla birlikte anlamlı fark bulunmadı (Tablo 22).

Tablo 22. P-NBH başlangıç yaşına göre atak sırasındaki lezyonların alan analizi sonuçları ve istatistiksel anlamlılık bölgeleri. R: sağ, L: sol.

*p değeri Fisher'in kesin olasılık testi ile hesaplanmıştır.

Kesit No	Anatomik Bölge	Geç Başlangıçlı p-NBH (n:34)		Erken Başlangıçlı p-NBH (N:32)		p değeri*
		Lezyon Pozitif	Lezyon Negatif	Lezyon Pozitif	Lezyon Negatif	
9	R Putamen	2 (%6)	29 (%94)	5 (%16)	30 (%84)	0,433
9	L Kaudat Başı	7 (%21)	24 (%89)	2 (%6)	33 (%94)	0,072
9	L İnternal Kapsül Arka Bacak	11 (%32)	20 (%68)	2 (%6)	33 (%94)	0,004
10	R Putamen	1 (%3)	30 (%97)	5 (%16)	30 (%84)	0,202
10	R İnternal Kapsül Arka Bacak	2 (%6)	29 (%94)	7 (%22)	28 (%78)	0,156
10	L İnternal Kapsül Arka Bacak	13 (%38)	18 (%62)	4 (%13)	31 (%87)	0,006
10	L Putamen	2 (%6)	29 (%94)	7 (%22)	28 (%78)	0,156
11	R İnternal Kapsül Arka Bacak	13 (%38)	18 (%62)	6 (%19)	29 (%81)	0,032
11	R Talamus	1 (%3)	30 (%97)	5 (%16)	30 (%84)	0,202
11	L İnternal Kapsül Arka Bacak	13 (%38)	18 (%62)	5 (%16)	30 (%84)	0,015
12	R Diensefalon	14 (%41)	17 (%59)	7 (%22)	28 (%78)	0,036
12	Posterior Mezensefalon	4 (%12)	27 (%88)	9 (%28)	26 (%72)	0,228
12	L Diensefalon	14 (%41)	17 (%59)	5 (%16)	30 (%84)	0,007
13	R Serebral Pedinkül	16 (%47)	15 (%53)	7 (%22)	28 (%78)	0,010
13	Posterior Mezensefalon	4 (%12)	27 (%88)	10 (%31)	25 (%69)	0,143
13	L Serebral Pedinkül	15 (%44)	16 (%56)	8 (%25)	27 (%75)	0,040
14	R Anterior Mezensefalon	19 (%56)	12 (%44)	11 (%34)	24 (%66)	0,025
14	L Anterior Mezensefalon	16 (%47)	15 (%53)	8 (%25)	27 (%75)	0,021
15	Rostral Pons Anterior	16 (%47)	15 (%53)	6 (%19)	29 (%81)	0,004
16	Anterior Pons	13 (%38)	18 (%62)	4 (%13)	31 (%87)	0,006
17	Anterior Pontobulber Bileşke	9 (%26)	22 (%74)	1 (%3)	34 (%97)	0,004

İlk atak öncesi siklosporin kullananların atak sırasındaki lezyon sıklığı ile ilk atak öncesinde siklosporin kullanmayanlar arasında anlamlı derecede fark bulunmadı (Tablo 23). Sağ kaudat başı ve sağ putamende ($p=0,022$) lezyon olasılık dağılım sıklığı farkı anlamlılık sınırına yakın olarak bulundu (Tablo 23).

Tablo 23. İlk atak öncesi siklosporin kullanımına göre atak sırasındaki lezyonların alan analizi istatistiksel sonuçları ve anlamlılık bölgeleri. R: sağ, L: sol.

* p değeri Fisher'in kesin olasılık testi ile hesaplanmıştır.

Kesit No	Anatomik Bölge	Siklosporin Kullanan (n:12)		Siklosporin Kullanmayan (n:39)		p değeri*
		Lezyon Pozitif	Lezyon Negatif	Lezyon Pozitif	Lezyon Negatif	
8	R Kaudat Başı	4 (%33)	8 (%67)	2 (%5)	37 (%95)	0,022
9	R Putamen	4 (%33)	8 (%67)	2 (%5)	37 (%95)	0,022
9	R Kaudat başı	3 (%25)	9 (%75)	2 (%5)	37 (%95)	0,078
9	R Talamus	3 (%25)	9 (%75)	2 (%5)	37 (%95)	0,078
10	R İnternal Kapsül Arka Bacak	4 (%33)	8 (%67)	3 (%8)	36 (%92)	0,044
10	R Kaudat başı	3 (%25)	9 (%75)	1 (%3)	38 (%97)	0,036
10	L Kaudat Başı	3 (%25)	9 (%75)	3 (%8)	36 (%92)	0,134
11	R İnternal Kapsül Arka Bacak	1 (%8)	11 (%92)	10 (%26)	29 (%74)	0,262
11	L İnternal Kapsül Arka Bacak	1 (%8)	11 (%92)	9 (%23)	30 (%77)	0,417
12	R Temporal Ak Madde	2 (%17)	10 (%83)	1 (%3)	38 (%97)	0,134
12	R Diensefalon	1 (%8)	11 (%92)	13 (%33)	26 (%67)	0,142
12	L Diensefalon	2 (%17)	10 (%83)	16 (%41)	23 (%59)	0,174
13	Mezensefalon	1 (%8)	11 (%92)	15 (%38)	24 (%62)	0,075
14	Mezensefalon	2 (%17)	10 (%83)	17 (%44)	22 (%56)	0,171
14	Mezensefalon	1 (%8)	11 (%92)	16 (%41)	23 (%59)	0,076
15	Pons	2 (%17)	10 (%83)	16 (%41)	23 (%59)	0,174
16	R Serebellar Pedinkül	2 (%17)	10 (%83)	1 (%3)	38 (%97)	0,134
16	Pons	1 (%8)	11 (%92)	11 (%28)	28 (%72)	0,250
18	Anterior Bulbus	3 (%25)	9 (%75)	1 (%3)	38 (%97)	0,036

6. TARTIŞMA

Bu bölümde, çalışmamızdaki p-NBH hastalarının demografik, klinik, laboratuvar verileri ile birlikte lezyon olasılık dağılım haritaları ve lezyon olasılık dağılım fark haritaları ile ilgili yorum ve önerilerde bulunulacaktır.

6.1. p-NBH Hastalarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri ile Hastalık Alt Grupları Arasındaki Farkların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda hastalar, lezyon olasılık haritalaması yapıp, alt gruplara ayrıldı. Ortaya çıkan haritalardaki lezyon olasılık dağılım farklarının başka hastalık bulgusuyla ilişkilerinin olup olmadığının değerlendirilmesinde alt gruplar arasında farklılık olup olmaması büyük önem arz etmektedir. Her alt grupta prognostik değerlendirmelerin süreden bağımsız olup olmadığının değerlendirilmesi açısından takip süreleri karşılaştırıldı. Lezyon lokalizasyonunun progresyon ve özürülük birikimini göstermesini maskelememek adına, spinal lezyonu olan veya BH'nin diğer klinik bulguları nedeniyle özürülülüğü olan hastalar dahil edilmedi.

Çalışmaya dâhil edilmeyen diğer bir hasta grubu ise MS-benzeri nöroradyolojik bulguları olan hastalardır. Bu hastalar Barkhof kriterleri baz alınarak değerlendirildiğinde, Barkhof kriterini dolduran hastalar demografik, klinik, tedavi yanıtı ve OKB pozitifliği açısından kriterleri karşılamayan hastalardan ayrılmaktadır (115). Bu bilgiler ışığında, bu hastaların BH'nin sistemik bulgularına eşlik eden MS hastaları veya NBH ile birlikte seyreden MS hastaları olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda, görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi de amaçlanmış olduğundan p-NBH tanısı net olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

BH'de, birçok özellik açısından farklı coğrafi bölgeler arasında varyasyonlar görülebilmektedir. Ülkemizde bulunan bir BH merkezinde uzun dönem takip edilen bir kohortta, nörolojik tutulumun erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık üç kat daha sık olduğu bulunmuştur (5). Bizim merkezimizden bildirilen NBH kohortunda ise bu oran 3,4 olarak bulunmuştur (9). Yayımlanan büyük serilerde de bildirilenlere benzer şekilde çalışmamıza dâhil edilen hastaların %72,7'si erkek, %27,3'ü kadındı (Tablo 5). BH'de, erkeklerde ve erken başlangıçlı hastalarda, hastalığın seyrinin daha kötü olduğu

bilinmektedir (5). Fakat çalışmamızdaki hastalar cinsiyet açısından alt gruplara ayrıldığında, hastalık seyri açısından anlamlı fark izlenmedi (Tablo 7). Cinsiyet, p-NBH açısından takip süresi sonunda yüksek NBÖS ve progresif seyir ile ilişkili bulunmadı (Tablo 7). Bu sonuçtan hareketle, literatürde bildirilenlere benzer şekilde cinsiyetin p-NBH’de, BH’nin aksine prognozu etkilemediği düşünülmektedir (9,12). Fakat burada dikkat edilmesi gereken husus, NBH’de BH’ye göre erkek hasta oranının daha yüksek olmasıdır (5). Dolayısıyla, erkeklerde NBH gelişme oranı kadınlara göre daha fazla olmakta ancak, NBH geliştiğinde, hastalığın seyrinde cinsiyetler arasında fark görülmemektedir.

Farklı etnik gruplarda ve coğrafi bölgelerde endemik yayılım özelliği olması nedeniyle BH’nin etiyolojisinde genetik temellerin olduğu düşünülmektedir (31). BH, görece çok daha iyi bilinen HLA-B51 ve diğer birçok genetik faktörle birlikte çevresel faktörlerin etkilediği multisistemik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (31). Farklı genetik özelliklerin hastalık etiyolojisinde rol aldığı gösterilse de Mendelyan bir kalıtım özelliği gösterilememiştir. Ancak, yapılan çalışmalarda %9 ile %47 oranlarında ailesel birikim olduğu gösterilmiştir (129). Ayrıca pediatrik hastalarda ailesel özelliğin daha fazla olduğu ve çocuklarda ebeveynlerine göre hastalığın daha erken başladığı da ortaya konmuştur (42,43). Literatürdeki verilere benzer bir şekilde çalışmamıza dâhil edilen hastaların %16,3’ünde ailesel özellik olduğu saptandı (Tablo 5). Ailesel özellik gösteren hasta sayısının az olması nedeniyle hastalık alt grupları arasındaki farklılıklar ve lezyon dağılım haritaları değerlendirilmemiştir. Ailesel özelliğin ön planda olduğu ve daha fazla sayıda hastanın, klinik ve laboratuvar özellikler ile birlikte lezyon olasılık dağılım haritalarının değerlendirilerek, hastalık seyrine etkisinin inceleneceği çalışmalarla, BH ve NBH’nin etiyopatogenezine ışık tutulabileceği düşünülmektedir.

BH’nin en sık görülen başlangıç bulgusu oral aft olmakla birlikte diğer klinik bulgularla ve hatta nörolojik bulgularla da hastalığın başlayabildiği bildirilmiştir (4). BH’nin başlangıcında görülen en sık ikinci bulgu ise genital ülserdir (18). Çalışmamızdaki hastalarda literatürle uyumlu şekilde, BH başlangıç bulgusunun en sık oral aft (%69,1) ve ikinci sıklıkta genital ülser (%27,3) olduğu bulundu (Tablo 5) (18). Hastalığın daha nadir olarak cilt tutulumu veya oküler bulgularla başladığı izlendi. İki hastada (%3,6), parenkimal nörolojik tutulum hastalığın ilk bulgusu olarak izlendi (Tablo 5).

Tüm klinik bulgular değerlendirildiğinde oral aft görülme sıklığı %94,5 oranında bulundu (Tablo 5). Hastaların takip süresi sonunda genital ülser sıklığı literatürle uygun olarak %74,5 oranında saptandı (Tablo 5) (18). BH tanısında en sık kullanılan kriterlerden biri olan Uluslararası Çalışma Grubu Kriterleri'nde oral aft olmazsa olmaz bulgu olarak belirtilmiştir (29). Kriterlerin özgünlüğü %99,2 olmasına rağmen bu kriterlerle çalışmamızdaki hastaların %5,5'ine, ortalama 6 yıllık takip süresine rağmen tanı konması mümkün olamamıştır. Bu bağlamda, Uluslararası Çalışma Grubu Kriterleri'nin duyarlılığının %77'ye kadar düşebildiği bildirilmiştir (18) Çalışmamızda Uluslararası Çalışma Grubu Kriterleri'ne göre BH tanısı alamayan bu hastalar, daha güncel olan Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri'ne göre tanı almıştır.

Jüvenil veya geç başlangıçlı olgular bildirilmekle birlikte, BH, sıklıkla üçüncü dekada başlamaktadır (130). Çalışmamızdaki hastaların BH başlangıç yaşı ortanca değeri literatürle uyumlu olarak 27 yaş olarak bulundu (Tablo 5). Hastaların 28'inde (%51) BH üçüncü dekada başlamıştı fakat jüvenil ve ileri yaş başlangıçlı hastalar da bulunmaktaydı. BH başlangıç yaşı dağılımı açısından incelendiğinde, çalışmamızdaki hastalar literatürle benzer dağılım göstermekteydi (130) (Tablo 5). Hastaların NBH başlangıç yaşı ortanca değeri 33 yaş olarak bulundu (Tablo 5). Özellikle ülkemizde yapılmış çalışmalarla benzer olarak BH tanısından sonra nörolojik tutulumu kadar geçen süre ortanca değeri 6 yıldır (9,12) (Tablo 5). Literatürde, nörolojik tutulumu olan BH hastalarının başlangıç yaşlarının 25 ile 33 arasında değiştiği ve BH başlangıcından yaklaşık olarak 3-5 yıl sonra nörolojik bulguların ortaya çıktığı bildirilmiştir (6) (Tablo 5). Büyük serilerde, hastalık başlangıç yaşının nörolojik sonlanımla veya kötü prognozla ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (9,12). Uzun dönem p-NBH hastalarının değerlendirildiği bir seride ise hastalık başlangıç yaşı ileri olan hastaların progresif seyir gösterdiği bildirilmiştir (103). Çalışmamızdaki hastalar erken (<35 yaş) ve geç (>35 yaş) başlangıçlı olarak sınıflandırıldığında, geç başlangıçlı olanların progresif seyrettiği ve takip süresi sonunda özürllüklerinin daha fazla olduğu saptandı (Tablo 13).

p-NBH'de, hastalığın MS'e benzer şekilde ataklar ve remisyonlarla seyrettiği, atak sonrasında sekonder progresyon ve daha az bir grup hasta da ise primer progresif şekilde seyir izleyebildiği bildirilmiştir (9). Çalışmamız, atak sırasındaki MRG incelemelerindeki lezyonların haritalamasını içerdiğinden atak geçirmeden primer progresif seyir izleyen hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Çalışmaya dâhil edilen hastaların %21,8'inin ilk atak sonrasında progresif seyir izlediği saptandı (Tablo 5).

Literatürde, p-NBH hastalarının yaklaşık üçte bir oranında sekonder progresif seyir izleyebileceği bildirilmiştir (6,9,12). Çalışmamızda, yakın zamanda yayımlanan bir hasta serisine benzer şekilde progresif seyir gösteren hastaların geç başlangıçlı olduğu bulundu (103) (Tablo 11). Progresif seyir izlenen bütün hastaların NBÖS'lerinin takip süresi sonunda 2'nin üzerinde olduğu saptandı. Bu bulgu parenkimal nörolojik tutulumun hastaların günlük işlevlerini etkilediği veya bağımsız olmalarını engellediği izlendi (Tablo 11).

BH'de oküler bulgular hastaların yaklaşık %50'sinde görülmektedir (2). Bu oranlar gençlerde ve erkeklerde %70'e kadar çıkabilmektedir (130). Ülkemizde uzun dönem takip edilen hastaların bildirildiği bir çalışmada erkek hastalarda bilateral göz tutulumu sıklığı erkeklerde %87, kadınlarda ise %71 olarak bulunmuştur (5). Ayrıca, BH üveitinin, erkeklerde ve genç hastalarda, daha şiddetli ve sık ataklarla seyrettiği bildirilmiştir (23). Çalışmamızdaki hastalarda üveit görülme sıklığı literatür ile benzer şekilde %65,4 oranında saptandı (Tablo 5). Yakın zamanda yayımlanmış olan bir çalışmada, üveitin p-NBH relapslarıyla ilişkili olmadığı saptanmıştır (103). Ancak, merkezimizden bildirilen daha büyük bir hasta serisinde, üveit varlığı tekrarlayan parenkimal ataklarla ilişkili bulunmuştur (131). Çalışmamızdaki hastalar relaps riski açısından değerlendirilmemiştir fakat üveit varlığının, progresif seyir veya biriken özürllülükle ilişkili olmadığı saptandı (Tablo 9).

Paterji reaksiyonu, cildin, iğne batırılması gibi bir travmaya karşı verdiği özgün olmayan bir aşırı yanıtıdır. Sadece ciltte değil böbrek ve sinoviya gibi farklı dokularda da paterji reaksiyonları bildirilmiştir (132,133). Bu testin duyarlılığı farklı coğrafi ve etnik gruplarda değişkenlik göstermektedir (18). Yirminci yüzyılın sonlarında yapılan çalışmalarda ülkemizdeki paterji test pozitifliği oranı %56-92 arasında bildirilmiştir (134). Son 10 yıl içerisinde ülkemizde yapılmış olan çalışmalarda ise paterji testi pozitifliği oranı %40-45 arasında bulunmuştur (135). Yıllar içerisinde ülkemizdeki paterji testi pozitiflik oranının düşüyor olması, testin duyarlılığının zamanla azaldığı gözlemini doğruluyor görünmektedir (26). Çalışmamızdaki hastaların 44'ünün paterji test sonucu bilinmekteydi. Bu hastaların %63,6'sında paterji reaksiyonu pozitif saptandı (Tablo 5). Çalışmamıza, 1980'li yıllardan itibaren kliniğimizde takip edilen hastaların alınmış olması nedeniyle paterji testi pozitiflik oranının ülkemizde yakın geçmişte yapılan çalışmalara oranla daha yüksek bulunduğu düşünülmektedir. Paterji testi pozitifliğinin, p-NBH prognozuyla olan ilişkisine dair veri bulunamamıştır. Çalışmamızda, küçük bir

hasta grubunda dahi olsa paterji testi pozitifliğinin p-NBH seyrini etkilemediği gösterildi (Tablo 8).

OKB, lokal olarak sentezlenmiş Ig'leri kalitatif olarak göstermektedir. Günlük nöroloji pratiğinde, OKB'nin BOS'da bulunup serumda bulunmaması pozitif sonuç olarak değerlendirilmektedir. Klinikte OKB en sık olarak MS hastalığının tanısında kullanılmaktadır. MS hastalarının yaklaşık %95'inde BOS'da OKB saptanmaktadır (87). Bu nedenle OKB pozitifliği, MS tanısında kullanılmakta ancak başka birçok sistemik ve inflamatuvar hastalıkta da saptanabilmektedir. NBH'de patofizyolojide immünitenin rolü nedeniyle OKB, araştırılması açısından ilgi çekici bir alan olmuştur. Bir çalışmada, p-NBH hastalarının %10,8'inde OKB patern 2 olarak saptanmıştır (87). Ancak, OKB pozitifliğinin, sebat etmediği bulunmuştur (87). Çalışmamızdaki hastalarda literatürle benzer olarak %8 oranında OKB pozitifliği olduğu gösterildi fakat bu hastalarda OKB persistansı açısından değerlendirme yapılmadı (Tablo 5). Hastalardan, 25'inin OKB sonucunun bilinmesi ve bunlardan sadece ikisinde OKB pozitifliği saptanması nedeniyle yeterli hasta sayısına ulaşamadığından alt grup analizleri ve haritaları değerlendirilmemiştir. OKB verisinin olduğu daha büyük hasta gruplarında, lezyon dağılımlarının incelenmesi, hastalığın patofizyolojisini aydınlatmak açısından değerli olacaktır.

BOS bulgularının, NBH'de tanı, tedavi ve prognozun belirlenmesinde önemli bir yeri vardır. Daha önceki çalışmalarda NBH'de BOS proteininin yüksek olması ve BOS'de pleositoz görülmesi kötü prognoz belirteci olarak bulunmuştur (9). Atak sırasındaki BOS total protein düzeyi bilinen 37 hastanın 19'unda (%51,3) protein yüksekliği (> 45 mg/dl) saptandı (Tablo 5). Yeterli sayıda hastanın BOS hücre sayımı verileri elde edilemediğinden, BOS pleositozu açısından değerlendirme yapılamadı. Ayrıca, BOS total protein yüksekliği, progresif seyirle ve biriken özürlülük ile ilişkili bulunmadı (Tablo 10) (9). Ancak, hastalık seyrine etkisiyle ilgili kesin bir yargıya varmak için çalışmamızdaki hasta sayısının az olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda, hastaların atak sırasındaki semptomatolojisi ayrıntılı olarak değerlendirilmedi. Ancak, özürlülük ve klinik bulguların ciddiyetinin anlaşılabilmesi açısından NBÖS'ler değerlendirildi. Literatürde, p-NBH hastalarının uzun dönem takibinde, tanı sırasında yüksek özürlülüğe sebep olan hastalığın kötü sonlanımla ilişkisi olduğu bildirilmiştir (103). Çalışmamızdaki hastaların ilk atak NBÖS ortalaması $3,0 \pm 1,6$

olarak hesaplandı (Tablo 5). Bu bulgu, hastaların günlük işlevlerinde yardıma ihtiyaç duyabilecekleri derecede etkilendiklerini göstermektedir. Progresif seyir gösteren hastaların ilk atak NBÖS'lerinin daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 15). Bu sonuca göre, ilk atak sırasında ortaya çıkan yüksek özürlülük, hastalığın progresif seyrini tahmin etmede yardımcı olabilir. Bu hasta grubunda tedavinin daha erken ve agresif bir şekilde yapılması özürlülüğün engellenmesinde faydalı olabilir.

BH tedavisi etkilenen doku ve organa göre değişiklik göstermektedir. Tedavide her bir akut alevlenmede kortikosteroidler kullanılabilir (Bkz. Şekil 1). p-NBH'de akut atak tedavisinde öncelikle intravenöz yüksek doz kortikosteroidler kullanılmaktadır. Yüksek doz kortikosteroidi takiben oral steroid tedavisinin 6-9 ay içerisinde dozu azaltılarak kesilmesi önerilmektedir (8). Bu nedenle çalışmamızdaki hastaların çok yüksek bir oranı (%87,3) oral steroid tedavisi almıştır. Relapsların engellenmesi amacıyla immünsüpresif tedavi başlanması önerilmektedir. Bu ajanlar arasında ilk seçenek hastalık aktivitesini kontrol etmede rolü gösterilen azatioprin tedavisidir (99). Literatürle benzer şekilde çalışmamızdaki hastaların yine çok yüksek bir oranı (%92,7) azatioprin tedavisi almıştır. Relapsların engellenmesinde ilk basamak tedavilerle kontrol altına alınamayan hastalıkta, ikinci basamak tedavi olarak siklofosfamid veya infliksimab tedavileri önerilmektedir (4). Çalışmamızda, hastaların %21,8'ine intravenöz siklofosfamid, %14,6'sına ise oral siklofosfamid tedavileri verilmiştir. İnfliksimab tedavisinin çalışmamızdaki hastaların takip dönemlerinden sonra klinik pratiğe girmesi nedeniyle hastalardan hiçbiri infliksimab tedavisi almamıştır.

BH tedavileri içerisinde yer alan siklosporin, NBH açısından farklı bir konuma sahiptir. Siklosporinin nörotoksositeye yol açarak parenkimal nörolojik tutulum yapabileceği düşünülmüş ve nörolojik tutulumu olan hastalarda kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (77). Bu nedenle, siklosporin tedavisi altındayken nörolojik atak geçiren bir BH hastasında siklosporin tedavisine son verilmektedir. İlk atak sonrasında siklosporin tedavilerinin kesilmesi nedeniyle, hastaların sadece ilk atakları değerlendirmeye alındı. Siklosporin alan hasta grubunun tamamında üveit olduğu saptandı (Tablo 14). Ancak bu veriyle, siklosporinin üveite sebep olduğu gibi bir yargıya varılmamalıdır. Dikkat edilmesi gereken nokta, bu hastaların, siklosporin tedavisini üveit nedeniyle almış olduklarıdır. Çalışmamızda, siklosporin tedavisi altındayken p-NBH atağı geçiren hastaların hiçbirinde progresif seyir izlenmedi. Bu sonuç, siklosporinin nörotoksik etki yaparak parenkimal lezyonlara sebep olduğu gözlemini desteklemektedir. Hasta sayısının

düşük olması ve hastaların çoğunun başka immünsüpresif tedaviler alması nedeniyle diğer tedavilerin hastalık seyrine etkisi değerlendirilemedi.

6.2. Lezyon Olasılık Dağılım Haritalarının Değerlendirilmesi

BH ve p-NBH, coğrafi ve etnik yayılım paternine bağlı olarak, birçok bölgede nadir görülmektedir (19). Bu nedenle, p-NBH ile ilgili bilgiler vaka bildirileri ve vaka serileri düzeyinde sunulabilmektedir. MRG'nin, p-NBH tanısı için sık kullanılan yöntemlerden biri haline gelmesiyle lezyonların tespiti ve tanınması kolaylaşmıştır. P-NBH'nin tipik tutulum paterninin ortaya konmasıyla, ayırıcı tanıda kullanılabileceği ve hastalığın patofizyolojisine ışık tutabileceği düşünülmektedir. Literatürde p-NBH ile ilgili lezyon lokalizasyonları kaba anatomik sınıflamalarla bildirilmiştir. Bugüne kadar lezyon dağılımının haritalamasını içeren nöroradyolojik bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca, hastalık alt gruplarında lezyon dağılımının farklılıkları net olarak bilinmemektedir. Hastalık seyriyle ilişkilendirilen lezyon lokalizasyon paternlerinden ilgili lezyon dağılım haritaları tartışılırken bahsedilecektir.

Literatürdeki büyük serilerde lezyonların en sık beyin sapı, mezodiensefalik bölge ve bazal gangliada yerleştiği bildirilmiştir (9,13,105). Atak sırasındaki MRG'lerden elde edilen lezyon dağılım haritasıyla, lezyonların en sık rostral pons, mezensefalon ve diensefalik bölgede olduğu belirlendi (Şekil 14). Bu haritadaki bulgular, anatomik bölgeler kaba bir şekilde olarak değerlendirildiğinde literatürle uyumlu bulundu (9,13,105). Lezyon olasılık dağılım haritasında %10'dan daha nadir olarak görülen lezyonlar renk skalasında belirtilmedi. Örnek verilecek olursa, hemisferik lezyonlar çok nadir olarak görüldüğünden haritada renklendirilmedi ve bu lokalizasyonların p-NBH için tipik olmadığı saptandı.

Cinsiyet alt gruplarındaki lezyon olasılık dağılım ve fark haritalarına bakıldığında kadınlarda beyin sapı lezyonlarının anlamlı derecede fazla olduğu saptandı (Şekil 31, Tablo 16). Literatürde cinsiyetler arasındaki lezyon dağılım farkıyla ilgili bir bilgiye rastlanmamıştır. Rostral kesitlerde (bazal ganglia ve internal kapsül düzeyinde) lezyonlar erkeklerde daha sık gözlenmekle beraber anlamlı fark bulunmadı (Tablo 16). Kadınlarda lezyonların, bulbus düzeyine kadar tüm beyin sapında özellikle anterior bölgede belirgin olmak üzere daha sık görüldüğü izlendi (Tablo 16). Hastalarda atak semptomatolojisi değerlendirilemedi ancak yarattığı özürlülük düzeyini gösteren ilk atak NBÖS değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 15). Cinsiyetler arasında fark bulunmamasına

rağmen, kadın hastaların ilk atak NBÖS değerin erkek hastalara kıyaslandığında daha yüksek olma eğilimi gösterdiği izlendi. Diğer yandan kadınlarda, daha fazla özürllülük yarattığı bildirilen beyin sapı lezyonları erkeklere oranla daha sık izlenmesine rağmen progresif seyir ve kalıcı özürllülük riskinin artmadığı görüldü (103). Kadınlarda bulunan östrojenin vasküler endotelde ve nötrofillerde proinflatuar fonksiyonları baskıladığı düşünülmektedir (129). Bu nedenle, cinsiyetler arası hormonal veya immün sistem farklılıklarının hastalığın iyileşme sürecine ve seyrine etkisi olabileceği düşünülmektedir. Daha fazla hastanın lezyon dağılım farkının incelenmesi, hastalık patogenezi ve cinsiyetler arasındaki seyir farkını ortaya koyabilecektir.

Kortikospinal traktus lezyonlarının p-NBH için tipik olduğu düşünülmüştür (15,108). Progresif seyir gösteren hastalarda, internal kapsül arka bacağından başlayıp kortikospinal traktus seyri boyunca yerleşen lezyonların oranı anlamlı derecede yüksekti (Şekil 32, Tablo 17). Çalışmamızdaki en önemli bulgulardan biri, ilk atak sırasında internal kapsül arka bacağından itibaren kortikospinal traktus lezyonu olan hastaların takiplerinde progresif seyir gösterme oranlarının anlamlı derecede yüksek saptanmasıydı. Geç başlangıçlı hastalarda (>35 yaş) ve takip süresi sonunda yüksek özürllülük gelişenlerde (NBÖS>2) benzer lezyon dağılımları izlendi (Tablo 18, Tablo 22, Şekil 33, Şekil 37). Geç başlangıçlı olan hastaların daha fazla progresif seyir göstermelerinin ve biriken özürllülüğün fazla olmasının, lezyon dağılım haritalarındaki bu benzerliği açıklayabileceği düşünülmektedir. Literatürde hastalığın başlangıç yaşının kötü sonlanım ve prognozla ilişkili olmadığını bildirilen çalışmalarla birlikte geç başlangıçlı hastaların daha fazla progresif seyir izlediği saptanan seriler de bulunmaktadır (9,12,103). Erken başlangıçlı BH'de hastalık seyrinin daha kötü olduğu, ayrıca artan yaşla birlikte BH'de hastalık aktivitesinin azaldığı bilinmektedir (5). MSS, BH'de diğer organ tutulumları, hastalık aktivitesi ve etkileri açısından farklılık gösteriyor olabilir. Artan yaşla birlikte MSS'deki tamir mekanizmalarının etkisinin zayıflaması, akson kaybının telafi edilememesi ve uzun süreli inflamasyona karşı gelişen yanıtın nörodejenerasyona sebep olması gibi faktörlerin bu duruma etki edebileceği düşünülmektedir.

Literatürde progresif seyirli hastaların beyin parenkiminde atrofinin ve kara delik oluşumunun daha fazla olduğu bildirilmiştir (110). Ancak, çalışmamızdaki MRG'lerin standart olmamasından ve takip süresi sonundaki görüntülemelerle karşılaştırılmadığından atrofi ve kara delik oluşumu değerlendirilememiştir. Geç başlangıçlı hastalarda dikkat edilmesi gereken nokta, bu hastaların beyin sapında üst

seviyelerden bulbusa doğru uzanan lezyon sıklığının daha fazla olmasıdır (Tablo 22). Bu bilgilerden hareketle, geç başlangıçlı hastalık ve ilk atakta kortikospinal traktus seyri boyunca lezyon izlenmesi, hastalığın progresif seyirli ve yüksek özürlülükle gidebileceğinin işareti olabilir. Bu nedenle, kalıcı özürlülüğün engellenebilmesi ve günlük işlevlerde bağımsızlığın korunabilmesi amacıyla tedavinin daha erken ve görece daha agresif yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Literatürde, üveit varlığının NBH relapslarını etkilemesi açısından çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (103,131) Üveit varlığına göre ayrılan alt grupların lezyon olasılık dağılım ve fark haritalarında, gruplar arasındaki lezyon dağılımında anlamlı fark izlenmedi (Şekil 34, Tablo 19).

Paterji testinin, p-NBH seyrini etkilemediği ve paterji testi pozitif olan hastalarda atak sırasındaki lezyonların beyin sağ tarafında, negatif olan hastalarda ise beyin sol tarafında dağıldığı izlendi (Şekil 35, Tablo 20). Paterji reaksiyonunun, venöz ponksiyon sonrası tromboflebit oluşması veya arteriyel ponksiyondan sonra anevrizma gelişimi şeklinde de ortaya çıkabildiği bildirilmiştir (129). Yapılan çalışmalarda, p-NBH lezyonlarına beyin sapındaki küçük venlerin trombozunun sebep olduğu düşünülmüştür. Lezyonların beyin sapında daha sık görülmesinin, beyin sapında venöz sistemin neredeyse hiç anastomoz içermemesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Telensefalik bölgedeki yapıların, beyin hem derin hem de yüzeysel ven sistemi ile drene olması ve bu venler arasında anastomozların bulunmasının tipik lezyon yerleşimini açıklayabileceği düşünülmüştür (13). Serebral venöz sistemde kapakçıkların bulunmaması nedeniyle akım iki yönlü gerçekleşebilirken beyin sapında anastomozların olmaması nedeniyle venöz kanın drenajı zorlaşmaktadır (136). Nitekim FDCT incelemesiyle, p-NBH ile uyumlu olarak beyin sapı perforan venlerindeki düzensizlikler gösterilebilmektedir (107). Beyinde kabaca anatomik yapılarda simetri izlense de özellikle dural venöz sistemde asimetrinin izlendiği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda sağlıklı insanlarda yaklaşık %40 oranında sol transvers sinüsün hipoplazik olduğu, superior sagittal sinüsün sıklıkla sağ transvers sinüse drene olduğu saptanmıştır (137-140). Yine yüksek oranda varyasyonlar göstermekle birlikte bazal ganglia, beyin sapı ve serebellar kanın taşındığı derin serebral venler sıklıkla sol transvers sinüse açılmaktadır (141). Derin serebral venleri etkileyen inflamasyon ve trombozların, daha proksimaldeki venüler endotelde basınç artışına ve yine venüler endotelde paterji reaksiyonu benzeri bir inflamasyona neden olabileceği düşünülmüştür. Paterji testi sonucuna göre lezyon dağılımında görülen asimetrinin,

artmış vasküler hipersensitivite ile birlikte serebral venöz sistemdeki asimetrik varyasyonlara bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bir sonuca varmadan önce taraf seçen asimetrik lezyon dağılımının daha geniş bir hasta popülasyonunda tekrarlanabilmesi gerektiği ve histopatolojik olarak teyide muhtaç olduğu düşünülmektedir.

BOS total protein düzeyinin lezyon olasılık dağılımları arasında bir fark oluşturmadığı saptandı (Tablo 21, Şekil 36). Literatürde, BOS total protein düzeyi yüksek olan ve BOS pleositozu olan hastaların prognozlarının daha kötü olduğu bildirilmiştir (9). Çalışmamızda, BOS total protein düzeyi ile prognoz ve biriken özürlülük arasında ilişki saptanmadı. Yeterli hasta verisi olmadığından BOS pleositozundaki farklılıklara göre lezyon olasılık haritaları oluşturulamadı. Literatürde, BOS biyobelirteçlerinden özellikle IL-6 düzeyinin p-NBH aktivitesi ve prognozuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (88). Daha fazla sayıda hasta verisi ile BOS IL-6 düzeyinin lezyon lokalizasyonuna etkisinin araştırılmasının, p-NBH'nin doğası hakkında değerli bilgiler katacağı düşünülmektedir.

Siklosporin kullanımına göre hastaların ilk atakları sırasındaki lezyon olasılık dağılım ve fark haritalarında anlamlı bir fark saptanmadı. Fakat siklosporin alan grupta, tipik p-NBH lezyonlarının yanında subkortikal ak maddeye uzanan, atipik olduğu düşünülen lezyonlar da izlendi. Üveit tedavisi için kullanılan siklosporinin, p-NBH'yi tetikleyebildiği ve atipik lezyonlara neden olabildiği akılda tutulmalıdır. Bu sebeple tedavi verilen hastaların nörolojik yakınmalarının da yakından takip edilmesi büyük önem arz etmektedir.

6.3. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları

Çalışmamızda standart olmayan MRG incelemelerinin kullanılması nedeniyle volümetrik inceleme yapılamadı. Atak sırasındaki semptomatoloji ortaya konulmadı, bunun yerine fonksiyonel durumu ortaya koyan NBÖS değerlendirmesi kullanıldı. Takip süresince birçok farklı tedavi kullanılması nedeniyle tedavi etkinliği değerlendirilmedi. Diğer yandan retrospektif olarak standart olmayan MRG incelemeleriyle lezyon haritalamasını mümkün kılan yeni bir yöntem geliştirildi. P-NBH'de lezyon haritalaması alanında literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Hastaların retrospektif incelenmesi, prospektif MRG verileri içermemesi diğer eksik yönler olmakla birlikte çalışmamızın amacının dışında bulunmaktadır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, birçok coğrafi bölgede nadir olarak görülen BH'nin parenkimal MSS tutulumunun olduğu 55 adet hastanın takip verileri ve prognostik özellikleri ortaya konuldu. Bu hastalardan geç başlangıçlı olanların (>35 yaş) takip süresi sonunda özürlülüklerinin yüksek olduğu ve progresif seyir gösterdiği, ayrıca progresif seyirli olan hastaların da uzun dönem takiplerinde özürlülüklerinin yüksek olduğu saptandı. Cinsiyet, üveit varlığı, paterji testi pozitifliği, BOS total protein düzeyinin progresif seyir ve özürlülükle ilişkili olmadığı saptandı.

Literatürde, p-NBH'de lezyon lokalizasyonları ve olasılık dağılımları görsel olarak ortaya konduğu başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca, benzer şekilde hastalık alt grupları arasında lezyon olasılık dağılım farkları konusunda bir çalışma bulunamamıştır. Lezyon haritalaması yapılırken basit, hızlı, kodlama gerektirmeyen ve standardize olmayan MRG incelemelerinde bile kullanılabilecek yeni bir teknik geliştirildi. Bu teknik ile hem lezyon olasılık dağılımları hem de bu dağılımlar arasındaki fark haritaları oluşturuldu. Ataklar sırasında internal kapsül arka bacağından başlayarak kortikospinal traktus seyri boyunca yerleşen lezyonların, geç başlangıçlı, takibinde progresif seyir gösteren ve biriken özürlülüğü olan hastalarda anlamlı derecede daha fazla olduğu bulundu. Bu bulgular, özürlülük birikiminin engellenmesi ve günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığın korunabilmesi için geç başlangıçlı, kortikospinal traktus lezyonları olan veya ilk atak sırasındaki özürlülüğü yüksek olan hastalarda erken ve agresif tedavi verilmesi gerektiğini göstermektedir. Kadın hastalarda beyin sapında lezyonların erkeklere göre daha fazla olduğu izlendi. İlk atak ile ortaya çıkan NBÖS'nin yüksek olmasının progresif seyri gösterebileceği saptandı. Kadınlarda ilk atak sırasındaki NBÖS daha yüksek olmasına rağmen hastalık prognozunu etkilemediği gösterildi. Paterji testi pozitif ve negatif olan hastalarda lezyonların belirgin olarak asimetric ve taraf seçici şekilde dağıldığı izlendi. Bu nedenle paterji testinin hastalık patogenezinin anlaşılmasında önemli bir konumu olabileceği ve paterji testinin parenkimal beyin lezyonlarının oluşmasındaki etkisini, görüntüleme özellikleri ve histopatolojik olarak aydınlatacak çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

Ülkemizde endemik olarak görülen BH ile ilgili her geçen gün bilgi birikimi artsa da patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Parenkimal nörolojik tutulum,

BH’de morbidite ve mortaliteyi büyük ölçüde etkileyen özel bir tutulumdur. Bu hastalar ve hastalık alt gruplarında klinik özellikler, laboratuvar bulguları ve lezyon lokalizasyonlarının hastalık seyrine etkisi ortaya konuldu. P-NBH için özellikle SWI sekanslarını, milimetrik 3D volümetrik kesitleri de içeren standart bir MRG inceleme tekniği belirlenmelidir. Bu inceleme yöntemiyle, belirli aralıklarla ataklı ve ataksız görüntüleme takibi yapılması önerilmektedir. Benzer aralıklarla hastalık alt grupları, klinik seyir, laboratuvar ve biyobelirteçlerle, lezyon dağılımı ve beyin parenkiminin zaman içerisindeki değişiminin ilişkisini inceleyen, uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sayede BH’yi ve p-NBH’yi daha iyi anlayabilmek mümkün olacaktır.



8. KAYNAKLAR

1. Behçet H. Über residivierende, aphtöse, durch ein virüs verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Derm Wochenschr.* 1937;105:1152-57.
2. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *N Engl J Med.* 1999;341:1284-91.
3. 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;54:213-20.
4. Saip S, Akman-Demir G, Siva A. Neuro-Behçet syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2014;121:1703-23.
5. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V ve ark. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:60-76.
6. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol.* 2009;8:192-204.
7. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, Bohlega S, Borhani-Haghighi A, Constantinescu CS ve ark. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. *J Neurol.* 2014;261:1662-76.
8. Kürtüncü M, Tüzün E, Akman-Demir G. Behçet's disease and nervous system involvement. *Curr Treat Options Neurol.* 2016;18:19.
9. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Taşçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain.* 1999;122:2171-82.
10. Uygunoğlu U, Siva A. Behçet's syndrome and nervous system involvement. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18:35.
11. Yesilot N, Mutlu M, Gungor O, Baykal B, Serdaroglu P, Akman-Demir G. Clinical characteristics and course of spinal cord involvement in Behçet's disease. *Eur J Neurol.* 2007;14:729-37.

12. Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C ve ark. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol*. 2001;248:95–103.
13. Koçer N, Islak C, Siva A, Saip S, Akman C, Kantarci O, Hamuryudan V. CNS involvement in neuro-Behçet syndrome: an MR study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20:1015-24.
14. Albayram S, Saip S, Hasiloglu ZI, Teke M, Ceyhan E, Tutuncu M ve ark. Evaluation of parenchymal neuro-Behçet disease by using susceptibility-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:1050-5.
15. Tali ET, Atilla S, Keskin T, Simonson T, Işık S, Yuh WT. MRI in neuro-Behçet's disease. *Neuroradiology*. 1997;39:2-6.
16. Evereklioglu C. Behçet's disease or Adamantiades-Behçet disease? An evidence-based historical survey. *Med Sci Monit*. 2010;16:136-42.
17. Behcet H. Some observations on the clinical picture of the so-called triple symptom complex. *Dermatologica*. 1940;81:73-83.
18. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M ve ark. Behcet's disease: epidemiology, clinical Manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13:57-65.
19. Leccese P, Yazici Y, Olivieri I. Behcet's Syndrome in Nonendemic Regions. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29:12-16.
20. Hatemi G, Yazici Y, Yazici H. Behçet's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39:245-61.
21. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:107-19.
22. Yurdakul S, Yazici H. Behçet's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22:793-809.
23. Yazici Y, Yurdakul S, Yazici H. Behçet's Syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12:429-35.
24. Mat C, Goksugur N, Engin B, Yurdakul S, Yazici H. The frequency of scarring after genital ulcers in Behçet's syndrome: a prospective study. *Int J Dermatol*. 2006;45:554-6.
25. Kutlubay Z, Mat C, Aydin O, Demirkesen C, Calay O, Engin B ve ark. Histopathological and Clinical Evaluation of Papulopustular Lesions in Behçet's Disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(6 Suppl 94):101-6.

26. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Ghodsi Z, Shahram F, Nadji A, Shams H ve ark. Diagnostic value of pathergy test in Behcet's disease according to the change of incidence over the time. *Clin Rheumatol*. 2011;30:1151-5.
27. Seyahi E, Gjoni M, Durmaz EŞ, Akbaş S, Sut N, Dikici AS ve ark. Increased vein wall thickness in Behçet disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2019;7:677-84.
28. Davatchi F, Sadeghi AB, Chams-Davatchi C, Shahram F, Shams H, Nadji A ve ark. The saga of diagnostic/classification criteria in Behcet's disease. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:594-605.
29. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet*. 1990;335:1078-80.
30. International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's Disease (ITR-ICBD). 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;28:338-47.
31. Gül A. Behçet's disease: an update on the pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(Suppl 24):6-12.
32. Ohno S, Aoki K, Sugiura S, Nakayama E, Itakura K. Letter: HL-A5 and Behcet's disease, *Lancet*. 1973;2:1383-4.
33. Gul A, Ohno S. HLA-B*51 and Behçet Disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012;20:37-43.
34. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1287-96
35. Gül A, Hajeer AH, Worthington J, Barrett JH, Ollier WE, Silman AJ. Evidence for linkage of the HLA-B locus in Behcet's disease, obtained using the transmission disequilibrium test. *Arthritis Rheum*. 2001;44:239-40.
36. Maldini C, Lavalley MP, Cheminant M, de Menthon M, Mahr A. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:887-900.
37. Takeuchi M, Kastner DL, Remmers EF. The immunogenetics of Behçet's disease: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:137-48.

38. Lee YH, Song GG. Associations between major histocompatibility complex class I chain-related gene A polymorphisms and susceptibility to Behcet's disease. A meta-analysis. *Z Rheumatol.* 2015;74:714-21.
39. Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E ve ark. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet.* 2013;45:202-7.
40. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C ve ark. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nat Genet.* 2010;42:698-702.
41. Gül A, Inanç M, Ocal L, Aral O, Koniçe M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:622-5.
42. Fresko I, Soy M, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yavuz S, Tümer Z, Yazici H. Genetic anticipation in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:45-8.
43. Koné-Paut I, Geisler I, Wechsler B, Ozen S, Ozdogan H, Rozenbaum M ve ark. Familial aggregation in Behçet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr.* 1999;135:89-93.
44. Masatlioglu S, Seyahi E, Tahir Turanli E, Fresko I, Gogus F, Senates E ve ark. A twin study in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(4 Suppl 60):62-6.
45. Coit, P. et al. Sequencing of 16S rRNA reveals a distinct salivary microbiome signature in Behçet's disease. *Clin. Immunol.* 2016;169:28-35.
46. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, D'Elis MM, Ciucciarelli L, Prisco D, Emmi L. Behçet's syndrome pathophysiology and potential therapeutic targets. *Intern Emerg Med.* 2014;9:257-65.
47. Hatemi G, Bahar H, Uysal S, Mat C, Gogus F, Masatlioglu S ve ark. The pustular skin lesions in Behcet's syndrome are not sterile. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1450-2.
48. Lule S, Colpak AI, Balci-Peynircioglu B, Gursoy-Ozdemir Y, Peker S, Kalyoncu U ve ark. Behçet Disease serum is immunoreactive to neurofilament medium which share common epitopes to bacterial HSP-65, a putative trigger. *J Autoimmun.* 2017;84:87-96.
49. Hirohata S, Oka H, Mizushima Y. Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon-gamma by T cells from patients with Behcet's disease. *Cell Immunol.* 1992;140:410.

50. Direskeneli H. Autoimmunity vs autoinflammation in Behcet's disease: do we oversimplify a complex disorder? *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1461-5.
51. Yazici, H. The place of Behçet's syndrome among the autoimmune diseases. *Int. Rev. Immunol.* 1997;14:1–10.
52. Gül A. Behçet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4:81-3.
53. Ozluk E, Balta I, Akoguz O, Kalkan G, Astarci M, Akbay G, Eksioglu M. Histopathologic Study of pathergy test in Behçet's disease. *Indian J Dermatol*. 2014;59:630.
54. Takeno M, Kaiyone A, Yamashita N, Takiguchi M, Mizushima Y, Kaneoka H ve ark. Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behçet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. *Arthritis Rheum*. 1995;38:426–33.
55. Le Joncour A, Martos R, Loyau S, Lelay N, Dossier A, Cazes A ve ark. Critical role of neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1274-82.
56. Greco A, De Virgilio A, Ralli M, Ciofalo A, Mancini P Attanasio G ve ark. Behçet's disease: new insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmun Rev*. 2018;17:567-75.
57. Lawand M, Déchanet-Merville J, Dieu-Nosjean MC. Key features of gamma-delta T-cell subsets in human diseases and their immunotherapeutic implications. *Front Immunol*. 2017;8:761.
58. Freysdottir J, Hussain L, Farmer I, Lau SH, Fortune F. Diversity of gammadelta T cells in patients with Behçet's disease is indicative of polyclonal activation. *Oral Dis*. 2006;12:271–7.
59. Deniz R, Tulunay-Virlan A, Ture Ozdemir F, Unal AU, Ozen G, Alibaz-Oner F ve ark. Th17-inducing conditions lead to in vitro activation of both Th17 and Th1 responses in Behçet's disease. *Immunol Investig*. 2017;46:518–25.
60. Kucuksezer UC, Aktas-Cetin E, Bilgic-Gazioglu S, Tugal-Tutkun I, Gul A, Deniz G. Natural killer cells dominate a Th-1 polarized response in Behçet's disease patients with uveitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(6 Suppl 94):24–9.
61. Geri G, Terrier B, Rosenzweig M, Wechsler B, Touzot M, Seilhean D. Critical role of IL-21 in modulating Th17 and regulatory T cells in Behçet disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:655-64.

62. Giza M, Koftori D, Chen L, Bowness P. Is Behçet's disease a 'class 1-opathy'? The role of HLA-B*51 in the pathogenesis of Behçet's disease. *Clin Exp Immunol*. 2018;191:11-18.
63. McGonagle D, Aydin SZ, Gül A, Mahr A, Direskeneli H. 'MHC-I-opathy'-unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:731-40.
64. McGonagle D, Aydin SZ, Gül A, Mahr A, Direskeneli H. Reply to: Behçet's disease: an MHC-I-opathy? *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(Suppl 104):6.
65. Hatemi G, Karatemiz G, Yazici H. Behçet's disease: an MHC-I-opathy? *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(Suppl 104):5.
66. Ehrlich GE. Vasculitis in Behçet's disease. *Int Rev Immunol*. 1997;14:81-8.
67. Onder M, Gürer MA. Behçet's disease: an enigmatic vasculitis. *Clin Dermatol*. 1999;17:571.
68. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol*. 2005;50:297–350.
69. Hirohata S. Histopathology of central nervous system lesions in Behçet's disease. *J Neurol Sci*. 2008;267:41-7.
70. Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, et al. Apremilast for Behçet's syndrome: a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med* 2015;372:1510–18.
71. Ozguler Y., Hatemi G. Management of Behçet's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:45–50.
72. Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Yılmaz S, Balkarlı A, Kimyon G, Yazıcı A ve ark. Behçet disease with vascular involvement: effects of different therapeutic regimens on the incidence of new relapses. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:494.
73. Seyahi E, Yazici H. To anticoagulate or not to anticoagulate vascular thrombosis in Behçet's syndrome: an enduring question. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(1 Suppl 95):3-4.
74. Ozguler Y, Leccese P, Christensen R, Esatoglu SN, Bang D, Bodaghi B ve ark. Management of major organ involvement of Behçet's syndrome: a systematic review for update of the EULAR recommendations. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:2200–12.
75. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortuneet F, ve ark. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:808–18.

76. Zeydan B, Uygunoglu U, Saip S, Demirci ON, Seyahi E, Ugurlu S ve ark. Infliximab is a plausible alternative for neurologic complications of Behçet disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3:258.
77. Akman-Demir G, Ayranci O, Kurtuncu M, Vanli EN, Mutlu M, Tugal-Tutkun I. Cyclosporine for Behçet's uveitis: is it associated with an increased risk of neurological involvement? *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4 Suppl 50):84–90.
78. Ugur Uygunoglu, Sabahattin Saip, Aksel Siva. Behçet's disease and neuro-Behçet's syndrome. *EMJ Neurol*. 2018;6:77-85.
79. Aykutlu E, Baykan B, Akman-Demir G, Topcular B, Ertas M. Headache in Behcet's disease. *Cephalalgia*. 2006;26:180–6.
80. Uluduz D, Kürtüncü M, Yapıcı Z, Seyahi E, Kasapçopur Ö, Özdoğan H ve ark. Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behçet disease. *Neurology*. 2011;77:1900-5.
81. Yesilot N, Bahar S, Yilmazer S, Mutlu M, Kurtuncu M, Tuncay R ve ark. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease compared to those associated with other etiologies. *J Neurol*. 2009;256:1134-42.
82. Yesilot N, Shehu M, Oktem-Tanor O, Serdaroglu P, Akman-Demir G. Silent neurological involvement in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(5 Suppl 42):65-70.
83. Oktem-Tanor O, Baykan-Kurt B, Gurvit IH, Akman-Demir G, Serdaroğlu P. Neuropsychological follow-up of 12 patients with neuro-Behçet disease. *J Neurol*. 1999;246:113–9.
84. Gündüz T, Emir Ö, Kürtüncü M, Mutlu M, Tumaç A, Akca S ve ark. Cognitive impairment in neuro-Behcet's disease and multiple sclerosis: a comparative study. *Int J Neurosci*. 2012;122:650-6.
85. Borhani-Haghighi A, Kardeh B, Banerjee S, Yadollahikholes G, Safari A, Sahraian MA, Shapiro L. Neuro-Behcet's disease: An update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;39:101906.
86. Siva A, Saip S. The spectrum of nervous system involvement in Behçet's syndrome and its differential diagnosis. *J Neurol*. 2009;256:513-29.
87. Saruhan-Direskeneli G, Yentür SP, Mutlu M, Shugaiv E, Yesilot N, Kürtüncü M, Akman-Demir G. Intrathecal oligoclonal IgG bands are infrequently found in neuro-Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(3 Suppl 77):25-7.

88. Akman-Demir G, Tüzün E, İçöz S, Yeşilot N, Yentür SP, Kürtüncü M ve ark. Interleukin-6 in neuro-Behçet's disease: association with disease subsets and long-term outcome. *Cytokine*. 2008;44:373-6.
89. Saruhan-Direskeneli G, Yentür SP, Akman-Demir G, Işık N, Serdaroğlu P. Cytokines and chemokines in neuro-Behçet's disease compared to multiple sclerosis and other neurological diseases. *J Neuroimmunol*. 2003;145:127-34.
90. Ugurel E, Erdag E, Kucukali CI, Olcay A, Sanli E, Akbayir E ve ark. Enhanced NLRP3 and DEFA1B Expression During the Active Stage of Parenchymal Neuro-Behçet's Disease. *In Vivo*. 2019;33:1493-7.
91. Hamzaoui K, Maître B, Hamzaoui A. Elevated levels of MMP-9 and TIMP-1 in the cerebrospinal fluid of neuro-Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(2 Suppl 53):52-7.
92. Aldinucci A, Bonechi E, Biagioli T, Repice AM, D'Elis MM, Emmi L ve ark. CSF/serum matrix metalloproteinase-9 ratio discriminates neuro Behçet from multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5:493-8.
93. Belghith M, Bahrini K, Kchaou M, Maghrebi O, Belal S, Barbouche MR. Cerebrospinal fluid IL-10 as an early stage discriminative marker between multiple sclerosis and neuro-Behçet disease. *Cytokine*. 2018;108:160-7.
94. Hamzaoui K, Borhani Haghighi A, Ghorbel IB, Houman H. RORC and Foxp3 axis in cerebrospinal fluid of patients with neuro-Behçet's disease. *J Neuroimmunol*. 2011;233:249-53.
95. Sumita Y, Murakawa Y, Sugiura T, Wada Y, Nagai A, Yamaguchi S. Elevated BAFF levels in the cerebrospinal fluid of patients with neuro-Behçet's disease: BAFF is correlated with progressive dementia and psychosis. *Scand J Immunol*. 2012;75:633-40.
96. Vural B, Uğurel E, Tüzün E, Kürtüncü M, Zuliani L, Cavuş F ve ark. Anti-neuronal and stress-induced-phosphoprotein 1 antibodies in neuro-Behçet's disease. *J Neuroimmunol*. 2011;239:91-7.
97. Vural B, Sehitoğlu E, Cavuş F, Yalçınkaya N, Haytural H, Küçükerden M ve ark. Mitochondrial carrier homolog 1 (Mtch1) antibodies in neuro-Behçet's disease. *J Neuroimmunol*. 2013;263:139-44.
98. Erdağ E, Şahin C, Küçükali Cİ, Bireller S, Küçükerden M, Kürtüncü M ve ark. Effects of in vivo and in vitro administration of neuro-Behçet's disease IgG. *Neurol Sci*. 2017;38:833-43.
99. Kurtuncu, M., et al., Clinical patterns and course of neuro-Behçet's disease: a Analysis of 354 patients. 13th International Conference and 5th Patients

Convention on Behçet's Disease, Pörschach. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2008;26:43.

100. Shugaiv E, Tüzün E, Mutlu M, Kiyat-Atamer A, Kurtuncu M, Akman-Demir G. Mycophenolate mofetil as a novel immunosuppressant in the treatment of neuro-Behçet's disease with parenchymal involvement: presentation of four cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4 Suppl 67):64–7.
101. Hibi T, Hirohata S, Kikuchi H, Tateishi U, Sato N, Ozaki K ve ark. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behcet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:3863.
102. Desbois AC, Addimanda O, Bertrand A, Deroux A, Pérard L, Depaz R ve ark. Efficacy of anti-TNF α in severe and refractory neuro-Behcet disease: an observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:3550.
103. Noel N, Bernard R, Wechsler B, et al. Long-term outcome of neuro-Behçet's disease. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1306–14.
104. Grover VP, Tognarelli JM, Crossey MM, Cox IJ, Taylor-Robinson SD, McPhail MJ. Magnetic resonance imaging: principles and techniques: lessons for clinicians. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5:246-55.
105. Akman-Demir G, Bahar S, Coban O, Tasci B, Serdaroglu P. Cranial MRI in Behçet's disease: 134 examinations of 98 patients. *Neuroradiology*. 2003;45:851-9.
106. Gerber S, Biondi A, Dormont D, Wechsler B, Marsault C. Long-term MR follow-up of cerebral lesions in neuro-Behçet's disease. *Neuroradiology*. 1996;38:761-8.
107. Alis D, Civcik C, Erol BC, Kizilkilic O, Kocer N, Islak C. Flat-detector CT angiography in the evaluation of neuro-Behçet disease. *Diagn Interv Imaging*. 2017;98:813-5.
108. Lee SH, Yoon PH, Park SJ, Kim DI. MRI findings in neuro-Behcet's disease. *Clin Radiol*. 2001;56:485-94.
109. Coban O, Bahar S, Akman-Demir G, Taşci B, Yurdakul S, Yazici H, Serdaroğlu P. Masked assessment of MRI findings: is it possible to differentiate neuro-Behçet's disease from other central nervous system diseases? *Neuroradiology*. 1999;41:255-60.
110. Haghighi AB, Sarhadi S, Farahangiz S. MRI findings of neuro-Behcet's disease. *Clin Rheumatol*. 2011;30:765–70.

111. Farahangiz S, Sarhadi S, Safari A, Borhani-Haghighi A. Magnetic resonance imaging findings and outcome of neuro-Behçet's disease: the predictive factors. *Int J Rheum Dis.* 2012;15:142-9.
112. Baysal T, Dogan M, Karlidag R, Ozisik HI, Baysal O, Bulut T, Sarac K. Diffusion-weighted imaging in chronic Behçet patients with and without neurological findings. *Neuroradiology.* 2005;47:431-7.
113. Kikuchi H, Takayama M, Hirohata S. Quantitative analysis of brainstem atrophy on magnetic resonance imaging in chronic progressive neuro-Behçet's disease. *J Neurol Sci.* 2014;337:80-5.
114. Kanoto M, Hosoya T, Toyoguchi Y, Oda A. Brain stem and cerebellar atrophy in chronic progressive neuro-Behçet's disease. *Eur J Radiol.* 2013;82:146-50.
115. Akman-Demir G, Mutlu M, Kiyat-Atamer A, Shugaiv E, Kurtuncu M, Tugal-Tutkun I ve ark. Behçet's disease patients with multiple sclerosis-like features: discriminative value of Barkhof criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:80-4.
116. Uygunoglu U, Zeydan B, Ozguler Y, Ugurlu S, Seyahi E, Kocer N ve ark. Myelopathy in Behçet's Disease: The Bagel Sign. *Ann Neurol.* 2017;82:288-98.
117. Evans AC, Janke AL, Collins DL, Baillet S. Brain templates and atlases. *Neuroimage.* 2012;62:911-22.
118. Mazziotta JC, Toga AW, Evans AC, Fox P, Lancaster J. A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. *NeuroImage.* 1995;2:89–101.
119. Mazziotta J, Toga A, Evans A, Fox P, Lancaster J, Zilles K ve ark. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001;356:1293-322.
120. Fonov V, Evans AC, Botteron K, Almli CR, McKinstry RC, Collins DL. Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood, *Neuroimage.* 2011;54:313-27.
121. Narayan, K. Lalit. *Computer Aided Design and Manufacturing.* New Delhi: Prentice Hall of India. 2008. ISBN 978-8120333420.
122. Davidowitz G, Kotick PG. The use of CAD/CAM in dentistry. *Dent Clin North Am.* 2011;55:559-70.
123. Tripodi S, Panetta V, Pelosi S, Pelosi U, Boner AL. Measurement of body surface area in atopic dermatitis using specific PC software (ScoradCard). *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15:89-92.

124. Maliene V, Grigonis V, Palevičius V, Griffiths S. Geographic information system: Old principles with new capabilities. *Urban Des Int.* 2011;16;1.
125. <https://storymaps.arcgis.com/stories/7da29cb12e6f425ca1b54c1c0b5a1b3a> (Son Erişim Tarihi: 09.06.2020)
126. Colantonio A, Moldofsky B, Escobar M, Vernich L, Chipman M, McLellan B. Using geographical information systems mapping to identify areas presenting high risk for traumatic brain injury. *Emerg Themes Epidemiol.* 2011;8:7.
127. Zaleshina M, Zaleshin A. The brain as a multi-layered map. scales and reference points for pattern recognition in neuroimaging. *European Journal of Geography.* 2017;7:6-31.
128. Garb JL, Ganai S, Skinner R, Boyd CS, Wait RB. Using GIS for spatial analysis of rectal lesions in the human body. *Int J Health Geogr.* 2007;6:11.
129. Yazici Y, Hatemi G, Seyahi E, Yazici H. Behçet's Syndrome. Springer International Publishing. 2020. ISBN 978-3-030-24130-8.
130. Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdoğan H ve ark. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1984;43:783–9.
131. Kürtüncü M, Gunduz T, Aydın BN, Emekli AS, Akman Demir G. Long-term follow-up of patients with Neuro-Behçet's disease. *Eur J Neurol.* 2018;25(Suppl.2):355.
132. Higashihara T, Okada A, Kusano T, Ishigaki K, Shimizu A, Takano H. A novel case of renal pathergy reaction in a Behçet's disease patient complicated by IgA vasculitis. *BMC Nephrol.* 2017;18:40.
133. Humby F, Gullick N, Kelly S, Pitzalis C, Oakley SP. A synovial pathergy reaction leading to a pseudo-septic arthritis and a diagnosis of Behçet's disease. *Rheumatology.* 2008;47:1256–7.
134. Gürler A, Boyvat A, Türsen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J.* 1997;38:423-7.
135. Yıldızhan IK, Boyvat A. Diagnostic sensitivity of different applications of pathergy test for Behçet's disease. *Arch Rheumatol.* 2020;35:29-34.
136. Bayot ML, Reddy V, Zabel MK. Neuroanatomy, Dural Venous Sinuses. [Updated 2020 Apr 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

137. Goyal G, Singh R, Bansal N, Paliwal VK. Anatomical variations of cerebral MR venography: is gender matter? *Neurointervention*. 2016;11:92-8.
138. Alper F, Kantarci M, Dane S, Gumustekin K, Onbasa O, Durur I. Importance of anatomical asymmetries of transverse sinuses: an MR venographic study. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18:236–9.
139. Beards SC, Yule S, Kassner A, Jackson A. Anatomical variation of cerebral venous drainage: the theoretical effect on jugular bulb blood samples. *Anaesthesia*, 1998;53:627–33.
140. Ahmed MS, Imtiaz S, Shazlee MK, Ali M, Iqbal J, Usman R. Normal variations in cerebral venous anatomy and their potential pitfalls on 2D TOF MRV examination: results from a private tertiary care hospital in Karachi. *JPak Med Assoc*. 2018;68:1009-13.
141. Greenlee JE. Suppurative intracranial thrombophlebitis. *Handb Clin Neurol*. 2010;96:101-23.

9. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı



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



Sayı : 419

Konu: Doç. Dr. Murat KÜRTÜNCÜ hk.

Tarih : 16.03.2018

Sayın Doç. Dr. Murat KÜRTÜNCÜ
Nöroloji Anabilim Dalı

İlgi: Nöroloji Anabilim Dalının 25/01/2018 gün ve 34265 sayılı yazı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Ahmed Serkan EMEKLİ' nin yürüteceği 2018/369 dosya numaralı "Nöro-Behçet Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Analizi" başlıklı çalışma kurumumuzun 09/03/2018 tarih ve 05 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

10. ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri

Adı : Ahmed Serkan

Soyadı : Emekli

Doğum Yeri : Ankara

Doğum Tarihi : 02.10.1991

E-Posta Adresi : serkanemekli@gmail.com / aemekli@istanbul.edu.tr

Eğitim

2016 – halen : İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

2009 – 2015 : İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İngilizce Tıp Bölümü

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayınlar

1. **Emekli AS**, Ekizoglu E, Yesilot N. Diffuse Enlargement of Cerebral Vasculature in an Adult Patient Operated for Cyanotic Congenital Heart Disease. *Cardiol Young*. 2020;30:734-6.
2. Esen F, Köstek M, **Emekli AS**, Eraslan M. Double-Organ Bias in Published Randomized Controlled Trials of Glaucoma. *J Glaucoma*. 2016;25:520-2.
3. **Emekli AS**, Hanagasi HA. Dopamine Agonist-Associated Hiccup in Parkinson's Disease: A Case Report. *Arch Neuropsychiatry* 2019. *Baskıda*.

Ulusal Hakemli Dergilerde Yayınlar

1. **Emekli AS**. Frontiers in Neurology. Amiselimod: a new oral agent in the treatment of multiple sclerosis. *Turkish Journal of Neurology* 2017;23-3:148-149.

Uluslararası Toplantılarda Sunumlar

1. **Emekli A**, Ersozlu E, Gunduz T, Kurtuncu M. Analysis of lesion localization pattern of patients with parenchymal Neuro-Behçet's disease using probability mapping. AAN 2020. Neurology Vol.94.
2. **Emekli AS**, Ersozlu E, Kurtuncu M, Gunduz T, Eraksoy M. Is placebo effect getting bigger in randomized controlled trials of multiple sclerosis? ECTRIMS 2018, Berlin, Germany. Multiple Sclerosis Journal Vol.24 P971-2.
3. Kürtüncü M, Gunduz T, Aydın BN, **Emekli AS**, Akman Demir G. Long-term follow-up of patients with Neuro-Behçet's disease. EAN Congress 2018, Lisbon, Portugal. European Journal of Neurology Vol.25 P355.
4. Gunduz T, **Emekli AS**, Kurtuncu M, Eraksoy M. Comorbid autoimmunity is not a prognostic factor in multiple sclerosis. ECTRIMS-ECTRIMS 2017, Paris, France. Multiple Sclerosis Journal Vol.23 P486.
5. Esen F, Kostek M, **Emekli AS**, Eraslan M, Yazici H. Double organ bias in randomized controlled trials of glaucoma. 11th EGS Congress 2016, Nice, France.
6. Ugurlu S, **Emekli AS**, Tahir Turanlı E, Benyakar SG, Çelikyapı Erdem G, Ozdoğan H, Seyahi E. The frequency of MEFV gene variations in Adult-onset Still's disease and Gout. EULAR 2015, Rome, Italy. Pediatric Rheumatology Vol. 13 P15.
7. Şimşek I, **Emekli AS**, Köstek M, Güçtekin Y, Ağaç B, İnce O, Özgüç A, Doğan HH, Yorulmaz AC. Knowledge of medical student about medical law: a survey of Cerrahpaşa Medical School. 22nd Congress of the International Academy of Legal Medicine, Istanbul, Turkey. Int J Legal Med. Vol.126 S303.

Ulusal Toplantılarda Sunumlar

1. Yazıcı-Gencdal I, Ozdag-Acarlı AN, **Emekli AS**, Elmalı-Yazıcı AD, Baslo MB, Oge AE, Kocasoy-Orhan E. Elektromiyografi incelemesinin neden tekrarlandığına ilişkin deneyimlerimiz. 55. Ulusal Nöroloji Kongresi 2019.
2. **Emekli AS**, Ersozlu E, Gunduz T, Kurtuncu M. Parenkimal Nöro-Behçet hastalığında lezyon dağılım paterninin olasılık haritalaması kullanarak analizi. 55. Ulusal Nöroloji Kongresi 2019. Sözel Sunum.
3. **Emekli AS**, Baykan B. Otonom Bulguların ön planda olduğu farklı bir fenotipi olan migren hastasının on beş yıllık takibi. Başağrısı Kış Okulu 2019.

4. Akı Ç, Karaaslan Z, Akçay Hİ, Şahin E, **Emekli AS**, Çakar A, Durmuş-Tekçe H, Parman Y. Bariatrik cerrahi sonrası periferik nöropati. 54. Ulusal Nöroloji Kongresi 2018.
5. **Emekli AS**, Ersozlu E, Gunduz T, Kurtuncu M. Plasebo kontrollü randomize multipl skleroz çalışmalarında ortalamaya dönüş hatası yıllar içinde artmaktadır. 54. Ulusal Nöroloji Kongresi 2018.
6. **Emekli AS**, Gunduz T, Kurtuncu M, Eraksoy M. Komorbid otoimmün hastalıkların multipl sklerozun seyri üzerine etkisi. 53. Ulusal Nöroloji Kongresi 2017.
7. Gunduz T, **Emekli AS**, Kurtuncu M, Eraksoy M. Multipl skleroz hastalarında sigaranın progresyon üzerine etkisi. 53. Ulusal Nöroloji Kongresi 2017.
8. **Emekli AS**, Dogan FU, Yesilot N, Coban O. Siyanotik konjenital kalp hastalığı sonucu kronik hipoksiye bağlı yaygın serebral ve spinal vasküler yapılarda genişleme. 53. Ulusal Nöroloji Kongresi 2017.
9. **Emekli AS**, Durmus-Tekce H, Mergen-Kilic S, Gulsen-Parman Y. Duchenne müsküler distrofide ataluren tedavisi: tek merkez deneyimi. 53. Ulusal Nöroloji Kongresi 2017.
10. **Emekli AS**, Durmus-Tekce H, Gulsen-Parman Y. Meme kanseri hastasında dosetaksel ve trastuzumab tedavisine bağlı toksik miyopati. 53. Ulusal Nöroloji Kongresi 2017.
11. **Emekli AS**, Durmus-Tekce H, Gulsen-Parman Y. Lambert-Eaton miyastenik sendrom: radyolojik olarak timoma ile karışan küçük hücreli akciğer kanseri ile ilişkili bir olgu. 53. Ulusal Nöroloji Kongresi 2017.
12. **Emekli AS**, Ibrahimova G, Yesilot N, Coban O. Davranış değişikliği ile prezente nadir bir olgu: serebral proliferative anjiyopati. 7. Ali Ozeren Beyin Damar Hastalıkları Okulu 2017. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi Vol.22
13. **Emekli AS**, Sahin E, Yesilot N, Coban O. Alt pons infarktı olan hastada ipsilateral emosyonel fasyal parezi. 52. Ulusal Nöroloji Kongresi 2016.
14. **Emekli AS**, Sahin E, Yesilot N, Coban O. Sağ oksipital infarktı olan hastada vizüel alestezi. 52. Ulusal Nöroloji Kongresi 2016.
15. Cinar-Balcıoğlu C, **Emekli S**, Bebek N, Gürses C, Baykan B, Gökyiğit A. Hematolojik malignitelerde hipokampal skleroz gelişme riski ve olası nedenleri. 52. Ulusal Nöroloji Kongresi 2016.

Kitap Bölümü ve Çeviriler

1. The Neurological Examination: Scientific Basis for Clinical Diagnosis. Editorler: Shibasaki H, Hallett M. Çeviri editor: Yapıcı Z. Bölüm Çevirmeni: **Emekli AS**, 16. Bölüm Motor Fonksiyonlar. Hazırlık Aşamasında.

Stajlar ve Kurslar

1. May 2019, 20th EAN Spring School, Vienna, Austria
2. 2011, July-August, University of Tuebingen, Germany - Institute of Medical Psychology and Behavioral Neurobiology, under supervision of Prof. Dr. Niels Birbaumer.
3. 2012, July-August, Centre of Chronic Immunodeficiency, University of Freiburg, Germany, on Primary Antibody Deficiencies under supervision of Prof. Dr. Hermann Eibel.

Hizmet ve Üyelikler

1. Türk Nöroloji Derneği
2. Nöroimmünoloji Derneği, Denetleme Kurulu Üyesi
3. Çocuk ve Ergen Nörolojisi Derneği
4. European Academy of Neurology, Resident and Research Fellow Section
5. American Academy of Neurology
6. European Academy of Allergy and Clinical Immunology