

10

Behçet Sendromu İçin Sık Kullanılan Değerlendirme Ölçütleri

Prof.Dr. Gülen HATEMİ, Uzm.Dr. Yeşim ÖZGÜLER

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul

Behçet Sendromu'nda Kullanılan Aktivite İndeksleri

Behçet sendromu (BS) ile ilgili çalışmalarda çok çeşitli aktivite indeksleri kullanılmaktadır. Hatemi ve ark.'nın yaptıkları bir sistematik literatür taramasında 1946-2012 yılları arasında yapılan 249 çalışmada 139 farklı sonuç ölçütü veya indeksin kullanıldığı gösterilmiştir.¹ Bu indeksler 3 farklı grup olarak karşımıza çıkmaktadır:

- BS'a özgü geliştirilen indeksler, örneğin *Behçet Hastalığı Güncel Aktivite Formu* (BDCAF)
- Başka romatolojik veya non-romatolojik hastalık için geliştirilen jenerik indeksler, örneğin Short Form-36 (SF-36)
- Organ tutulumuna özgü geliştirilen indeksler.

Çalışmalarda şimdiye kadar en sık kullanılan tüm hastalık aktivitesi değerlendirme indeksi BDCAF'dur² (Tablo 12). Bu indeks BS'a ait tüm tutulum tiplerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. BDCAF klinisyen tarafından doldurulmakta ve hastanın geldiği gün ve son 4 hafta göz önünde bulundurulmuş değerlendirme yapılmaktadır. Devam eden kronik inflamasyondan ziyade son 4 haftada yeni gelişen ataklar için kullanılmaktadır. Göz, gastrointestinal sistem ve nörolojik tutulum gibi majör organ tutulumlarının değerlendirmesi kendi alanında uzman kişiler tarafından yapılmalıdır. Tüm sistemlerde son 4 haftada görülen aktif bulgular puanlanarak 0 ile 12 arasında bir skor elde edilir. Hasta ve hekim genel değerlendirmesi formda bulunmasına rağmen Behçet Hastalığı Güncel Aktivite İndeksi skorunun bir parçası değildir. Bazı çalışmalarda bunlar ayrı bir parametre olarak değerlendirilmektedir. Sorulan soruların bir kısmının sübjektif olması değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Örneğin baş ağrısı, bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi non-spesifik olabilecek semptomların gerçekten BS ile ilişkili olup olmadığını anlamak için ek tetkiklerin yapılması gerekmektedir. En önemli sorunlarından biri de tutulum tipleri için ağırlıklandırma olmamasıdır. Cilt ve mukoza bulgularının her biri, artrit ve artralji birer puan alırken göz tutulumu, vasküler tutulum, nörolojik tutulum da bir puan almaktadır. Bu nedenle, örneğin oral aftı ve foliküler lezyonu olan bir hasta 2 puan alırken görmeyi tehdit eden üveit atağı olan bir hasta 1 puan almaktadır. Dahası tutulum tipleri de kendi içinde ağırlıklandırılmadığı için son 4 haftada 1 oral aftı olan hasta da, 20 oral aftı olan hasta da 1 puan almaktadır.

Tüm hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için kullanılan diğer bir indeks hastaya bağımlı bir ölçek olan Behçet Sendromu Aktivite Skalası'dır (BSAS)³ (Tablo 13). BDCAF'ndan farklı olarak tamamen hasta tarafından doldurulmaktadır. BDCAF ile benzer olarak son 4 hafta değerlendirilmektedir. Toplam 10 sorudan oluşan oldukça hızlı doldurulabilen bir formdur. İlk 6 soru mukokutanöz tutulumla ilgili olup diğer sorularda göz, gastrointestinal ve vasküler tutulum sorulmaktadır. Avantajı her bir lezyonun hastayı ne kadar rahatsız ettiğinin de sorulmasıdır. Ancak bu indekste de BDCAF'da olduğu gibi tutulum tiplerine göre ağırlıklandırma yoktur. Ek olarak bu indekste nodüler lezyon, eklem ve nörolojik tutulum değerlendirmesi bulunmaması önemli bir diğer sorundur.

Sonuç olarak oldukça heterojen ve çoklu organ tutulumuna yol açan, her tutulum tipinin ilaç yanıtı farklı olan BS'nda şu ana kadar geliştirilen BS'na özgü aktivite indeksleri bekleneni karşılamamaktadır.

Behçet Sendromu için Çekirdek Değerlendirme Ölçütü Seti

Yukarıda bahsedildiği gibi BS çalışmalarında ve hastaların takibinde kullanılmakta olan çok sayıda değerlendirme ölçütü vardır. Bu şekilde çok sayıda farklı değerlendirme ölçütünün kullanılıyor olması farklı ilaçlarla yapılan çalışmaları birbiri ile karşılaştırmayı, aynı ilaçla yapılan çalışmaların sonuçlarını bir araya getirmeyi ve dolayısıyla klinisyenlere BS'nun optimal tedavisi konusunda yol gösterici olmayı zorlaştırmaktadır. Veri tabanlarında ve kohort çalışmalarında da hastalar standard ölçeklerle takip edilmediği için buralardan elde edilen gerçek yaşam verileri de güvenilir ve karşılaştırılabilir olmamaktadır.

Bu sorunu aşmak için daha önce ilk başta romatoid artrit olmak üzere birçok romatolojik hastalık için Çekirdek Değerlendirme Ölçütleri geliştirilmiştir. Çekirdek Değerlendirme Ölçütü Seti belli bir hastalıkta yapılacak tüm çalışmalarda veya bu hastaların prospektif izleminden veri çıkarılması planlanan veri tabanı veya kohort oluşturma süreçlerinde değerlendirilmesi zorunlu olan değerlendirme ölçeklerinden oluşur. Bu minimum sette genellikle hastalık aktivitesi, fonksiyon, hasar, yaşam kalitesi, yan etkiler ve her bir hastalığa özgü, örneğin ağrı veya entezit gibi "parametre"ler bulunur. İlk aşama olan Çekirdek Değerlendirme Ölçütü Seti parametrelerin belirlenmesinden sonra her bir parametreyi değerlendirmek için kullanılacak değerlendirme ölçütleri belirlenir. Örneğin vaskülit için aktivite parametreleri BVAS ile değerlendirilmeli, hasar parametreleri VDI ile değerlendirilmeli şeklinde, spesifik değerlendirme ölçütleri seçilir. Belli bir parametre söz konusu hastalıkta değerlendirmek için uygun bir değerlendirme ölçütü yoksa, diğer hastalıklarda kullanılan ölçütlerden biri bu hastalık için valide edilmeye çalışılır (yaşam kalitesi için kullanılan SF36 gibi) veya o hastalığa özgü bir ölçüt geliştirilmeye çalışılır (Behçet Hastalığı Yaşam Kalitesi Skalası – BDQoL scale gibi).

Diğer romatolojik hastalıklara benzer şekilde, 2014 yılından beri OMERACT bünyesinde oluşturulan Behçet Sendromu Çalışma Grubu tarafından BS çalışmalarında kullanılmak üzere, belli bir tutulum tipinde yapılacak tüm BS çalışmalarında kullanılması zorunlu bir Çekirdek Değerlendirme Ölçütü Seti geliştirme süreci devam etmektedir. Bu sürecin ilk basamağı olan sistematik literatür taraması ile BS çalışmalarında değerlendirilen "parametre"ler belirlendi.¹ Daha sonra farklı uzmanlık alanlarında çalışan BS eksperlerine bir anket gönderilerek BS'unda değerlendirilmesinin önemli olduğunu düşündükleri "parametre"lerin belirtilmesi istendi.^{4,5} Ardından farklı tutulum tipleri olan hastalarda yarı yapılandırılmış görüşmeler yapılarak BS'nun hayatlarını ne yönlerden etkilediği, ve hasta perspektifinden, bir ilacın veya girişimin etkinliği araştırılırken nelerin değerlendirilmesi gerektiği belirlenmeye çalışıldı.⁶ Daha sonra Behçet eksperlerinin ve hastalarının bildirdiği parametrelerden bir aday "parametre" listesi çıkarıldı. Bu parametre listesi üzerinden hem BS eksperlerinin hem de hastaların katıldığı 3 aşamalı bir Delfi çalışması sonucunda Çekirdek Değerlendirme Ölçütü Seti geliştirildi (Tablo 14).⁷

Çekirdek Değerlendirme Ölçütü Seti ile tüm Behçet çalışmalarında değerlendirilmesi gereken parametreler ve ek olarak her bir tutulum tipine özel çalışmalarda değerlendirilmesi gereken parametreler belirlendi. Bunun dışında, çalışmanın amacına göre belli çalışmalarda değerlendirilmesi uygun olacak parametreler (derin ven trombozu için post-trombotik sendrom skoru gibi) ve araştırılması gereken parametreler (gastrointestinal tutulum için akut faz reaktanları gibi) de belirlendi. Bundan sonraki aşamada da bu parametrelerin her biri için uygun değerlendirme ölçütleri tanımlanması için çalışmalara başlandı.

Bundan sonra yapılacak olan BS çalışmalarında ilgili parametre değerlendirilmesi BS çalışmalarında standardizasyonu, verilerin bir araya getirilebilir ve karşılaştırılabilir olmasını sağlayacaktır. Dahası rutinde hasta bakımı sırasında bu parametrelere uygun verilerin toplanması ileride bu verilerin bildirilmesini ve gerçek yaşam verisi olarak sunulmasını kolaylaştıracak, verilerin standard ve güvenilir bir şekilde analiz edilmesini ve yayımlanmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Hatemi G, Merkel PA, Hamuryudan V, Boers M, Direskeneli H, Aydın SZ, Yazici H. Outcome Measures Used in Clinical Trials for Behçet Syndrome: A Systematic Review. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2436-41.
2. Lawton G, Bhakta BB, Chamberlain MA, Tennant A (2004) The Behçet's disease activity index. *Rheumatology (Oxford)* 43 (1):73-78
3. Gilworth G, Chamberlain MA, Bhakta B, Haskard D, Silman A, Tennant A (2004) Development of the Behçet's disease quality of life, a quality of life measure specific to Behçet's disease. *J Rheumatol* 31:931-937
4. Hatemi G, Ozguler Y, Direskeneli H, Mahr A, Gul A, Levi V, Aydın SZ, Mumcu G, Sertel-Berk O, Stevens RM, Yazici H, Merkel PA. Current Status, Goals, and Research Agenda for Outcome Measures Development in Behçet Syndrome: Report from OMERACT 2014. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2436-41.
5. Hatemi G, Meara A, Ozguler Y, Direskeneli H, Mahr A, Easley E, Gurcan M, Davis T, Gul A, Yazici Y, Zottenberg K, Esatoglu SN, Erer B, Kamali S, Yazici H, Cronholm PF, and Merkel PA. Developing a Core Set of Outcome Measures for Behçet Disease: Report from OMERACT 2016. *J Rheumatol* 2017 44: 1750-1753
6. Ozguler Y, Merkel PA, Gurcan M, Bocage C, Eriksen W, Hatemi G, Cronholm PF for the OMERACT Behçet's Syndrome Working Group. Patients' experiences with Behçet's syndrome: Structured interviews among patients with different types of organ involvement. *Clin Exp Rheum* 2019 (in print)
7. Hatemi G, Meara A, Ozguler Y, Direskeneli H, Mahr A, Shea B, Cam E, Gul A, Yazici Y, Tugwell P, Yazici H, Merkel PA. The OMERACT Core Domain Set for Clinical Trials in Behçet's Syndrome Arthritis *Rheumatol* 2018; 70 (suppl 10)

Tablo 12. Behçet Hastalığı Güncel aktivite formu-2006¹⁷²

Tarih		isim		Cinsiyet:	E	K
Merkez		Telefon		Doğum tarihi		
Ülke		Adres				
Klinisyen						

HASTANIN HASTALIK AKTİVİTESİNİ DEĞERLENDİRMESİ

Soru: Son 4 haftadır hangi yüz ifadeyle hastalığınızı tanımlayabilirsiniz (Bir yüzü seçiniz)

**BAŞ AĞRISI, ORAL ÜLSERLER, GENİTAL ÜLSERLER, DERİ LEZYONLAR, EKLEM TUTULUMU VE GASTROİNTESTİNAL BELİRTİLER**

Soru: Son 4 haftadır aşağıdaki belirtilerden birine sahipseniz ilişkili kutuyu doldurun.

Belirti	Yok	Son 4 hafta içinde var
Baş ağrısı		
Oral ülserasyon		
Genital ülserasyon		
Eritem		
Deri püstülleri		
Eklemlerde-artralji		
Eklemlerde-artrit		
Bulantı/kusma/karın ağrısı		
Diyare/rektumdan belirgin kanama		

GÖZ TUTULUMU (Aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 haftadır aşağıdaki belirtiler oldu mu?				
	Sağ Göz		Sol Göz	
Kırmızı göz	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Ağrılı göz	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Görmede bulanıklık ve azalma	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Yukardaki belirtilerden biri yeni mi?	Evet		Hayır	

SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU (intrakraniyal damar hastalığını içeren) (Daha önce hasta tarafından bildirilmemiş veya not edilmemiş sinir sistemi ve majör intrakraniyal damarlarla ilişkili yeni bir belirti şeklinde aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?			
Belirti	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin
Bayılma ve göz kararması			
Konuşma güçlüğü			
İşitme güçlüğü			
Bulanık veya çift görme			
Yüzde his kaybı ve güçsüzlük			
Kolda his kaybı ve güçsüzlük			
Bacakta his kaybı ve güçsüzlük			
Hafıza kaybı			
Denge kaybı			
Yeni bir aktif sinir sistemi tutulumu kanıtı var mı?	Evet	Hayır	

BÜYÜK DAMAR TUTULUMU (intrakraniyal Vasküler Hastalık Harici) (Aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?			
Belirti	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin
Göğüs ağrısı			
Nefessizlik			
Kanlı öksürük			
Yüzde ağrı/şişlik/rengi değişikliği			
Kolda ağrı/şişlik/rengi değişikliği			
Bacakta ağrı/şişlik/rengi değişikliği			
Yeni bir aktif büyük damar iltihabı kanıtı var mı?	Evet	Hayır	

KLİNİSYENİN HASTALIK AKTİVİTESİ HAKKINDA GÖZLEMİ

Son 4 haftadır hastanızın hastalığını tanımlayabileceğiniz bir yüzü seçiniz.

**BEHÇET HASTALIĞI AKTİVİTE İNDEKSİ**

Koyu renkli alanlardaki tüm skorları toplayınız. İlk baştaki bir evet skoru 1 yaparken, diğer belirtilerdeki en son evet skoru 1 olarak hesaplanır ve toplam hastalık aktivite indeksi skoru 12 üzerinden değerlendirilir.

Hastanın indeks skoru	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Dönüştürülmüş indeks skoru	0	3	5	7	8	9	10	11	12	13	15	17	20

Tablo 14. Behçet Sendromu Çalışmaları için Çekirdek Set

		Mukokütanöz	Eklem	Göz	Vasküler	Sinir sistemi	Gastroenteroloji
Zorunlu parametreler	Tüm çalışmalar için zorunlu	<ul style="list-style-type: none">Genel hastalık aktivitesi	<ul style="list-style-type: none">Genel hastalık aktivitesiYeni organ tutulumuYaşam kalitesiAdvers olaylarÖlüm	<ul style="list-style-type: none">Genel hastalık aktivitesiYeni organ tutulumuYaşam kalitesiAdvers olaylarÖlüm	<ul style="list-style-type: none">Genel hastalık aktivitesiYeni organ tutulumuYaşam kalitesiAdvers olaylarÖlüm	<ul style="list-style-type: none">Genel hastalık aktivitesiYeni organ tutulumuYaşam kalitesiAdvers olaylarÖlüm	<ul style="list-style-type: none">Genel hastalık aktivitesiYeni organ tutulumuYaşam kalitesiAdvers olaylarÖlüm
	İlgili sistemin çalışmaları için zorunlu	<ul style="list-style-type: none">Lezyonların sayısıLezyonlara bağlı ağrı	<ul style="list-style-type: none">Hassas eklem sayısıŞiş eklem sayısı	<ul style="list-style-type: none">Görme keskinliğiOküler şiddetAtak sıklığıVasküler kaçak	<ul style="list-style-type: none">Damar lezyonlarıYüzeyel tromboflebitPosttrombotik sendrom	<ul style="list-style-type: none">SSS lezyonuKognitif fonksiyonNörolojik fonksiyon	<ul style="list-style-type: none">Klinik GIS aktivitesiEndoskopik GIS aktivitesi
Önemli ancak tercihe bağlı parametreler		<ul style="list-style-type: none">Mukokütanöz fonksiyonLezyonların süresi		<ul style="list-style-type: none">Oküler hasarKistoid maküler ödem	<ul style="list-style-type: none">Rekanalizasyon		
Aday parametreler		<ul style="list-style-type: none">Genel fonksiyonGenel hasar	<ul style="list-style-type: none">Genel fonksiyonGenel hasarEklem ağrısıEntezit	<ul style="list-style-type: none">Genel fonksiyonGenel hasar	<ul style="list-style-type: none">Genel fonksiyonGenel hasarVasküler yaşam kalitesiİnflamatuar göstergeler	<ul style="list-style-type: none">Genel fonksiyonGenel hasar	<ul style="list-style-type: none">Genel fonksiyonGenel hasarİnflamatuar göstergeler