



T.C.

**ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OKÜLER TUTULUMU OLAN VE OKÜLER TUTULUMU OLMAYAN
BEHÇET HASTALARININ ARKA SEGMENT VASKÜLER YAPILARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. FERHAT ÖNDER

DANIŞMAN

DOÇ. DR. ŞEMSETTİN BİLAK

ADYAMAN – 2021



T.C.

**ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OKÜLER TUTULUMU OLAN VE OKÜLER TUTULUMU OLMAYAN
BEHÇET HASTALARININ ARKA SEGMENT VASKÜLER YAPILARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. FERHAT ÖNDER

DANIŞMAN

DOÇ. DR. ŞEMSETTİN BİLAK

ADYAMAN – 2021

ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Şemsettin Bilak danışmanlığında Dr. Ferhat Önder tarafından yapılan “OKÜLER TUTULUMU OLAN VE OKÜLER TUTULUMU OLMAYAN BEHÇET HASTALARININ ARKA SEGMENT VASKÜLER YAPILARININ DEĞERLENDİRİLMESİ” başlıklı tez çalışması 27/09/2021 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN : Doç. Dr. Şemsettin Bilak

ÜYE : Dr. Öğr. Üys. Abdurrahman Bilen

ÜYE : Prof. Dr. Mete Güler

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../2021

Prof. Dr. Ali AYDIN

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bilgi, yardım ve tecrübeleriyle eğitimimde büyük emekleri olan, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma şansı bulduğum ve çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman Bilen'e, Dr. Öğr. Üyesi Ali Asgar Yetkin'e, Dr. Öğr. Üyesi Hasan Kızıltoprak'a, Doç. Dr. Ayşe Sevgi Karadağ'a,

Tezimin oluşumunda ve yönlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen, ayrıca asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle bana destek olan, değerli Anabilim Dalı başkanımız ve tez hocam Doç. Dr. Şemsettin Bilak'a,

Asistanlığım süresince yetişmemde büyük katkıları olan Op. Dr. Emre Aydemir'e, Op. Dr. Gözde Aksoy Aydemir'e, Op. Dr. Burak Ören'e ve kliniğimizin diğer tüm uzman hekimlerine,

Beraber çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum kıdemlilerim Op. Dr. Mübeccel Bulut'a, Op. Dr. Şule Çınar'a ve birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, bütün ihtisas sürem boyunca verdikleri desteklerden dolayı kliniğimizdeki sekreter, hemşire ve personelimize,

Şüphesiz üzerimde en büyük emeği olan canım anneme, babama ve daima desteğini hissettiğim canım eşim Selda'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ferhat Önder

ÖZET

Oküler Tutulumu Olan ve Oküler Tutulumu Olmayan Behçet Hastalarının Arka Segment Vasküler Yapılarının Değerlendirilmesi

Amaç: Göz tutulumu olup remisyon döneminde olan Behçet hastaları, göz tutulumu olmayan Behçet hastaları ve kontrol grubundan oluşan 3 grupta; renkli dijital fundus fotoğraflarından IVAN yazılımı yardımı ile elde edilen retina damar çapı ölçümlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca tüm hasta grupları ve kontrol grubunda maküla, koroid ve diğer retina katmanlarının kalınlıklarındaki farklılıkların SD-OKT (Spektral Domain Optik Koherens Tomografi), EDI-OKT (Enhanced depth imaging-OKT) ve optik koherens tomografi segmentasyon analizi yapılarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç Ve Yöntem: Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Göz Hastalıkları kliniğine başvuran Behçet hastalığına bağlı göz tutulumu nedeniyle takip edilen ve aktif üveiti olmayan 44 hastanın 44 gözü, Behçet Hastalığı tanısı olup göz tutulumu olmayan 40 hastanın 40 gözü ve kliniğimizde muayene olup ve tetkikleri yapılan normal göz hastalıkları muayene sonucuna varılan 60 sağlıklı gönüllünün 60 gözü çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların detaylı oftalmolojik muayenelerinin ardından OKT ile retina tabakaları ve santral maküla kalınlığı (SMK) değerlendirildi. Tüm hastaların renkli fundus görüntüleri fundus kamera sistemi ile alındı. İstatistiksel analizde SPSS V23 programı kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

Bulgular: Oküler Behçet grubunda retina sinir lifi tabakası (RSLT), gangliyon hücre tabakası (GHT), iç pleksiform tabaka (IPT), iç nükleer tabaka (INT), fotoreseptör tabakası (FRT) kalınlıkları kontrol grubuna göre anlamlı olarak incelenmiş bulundu. Dış pleksiform tabaka (DPT), dış nükleer tabaka (DNT), retina pigment epitel (RPE) kalınlıkları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Oküler Behçet grubu ile kontrol grubu arasında SMK açısından anlamlı fark mevcuttu. SMK oküler Behçet grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde incelmisti. Gruplar arasında koroid kalınlıkları karşılaştırıldığında subfoveal koroid kalınlığı, foveanın 1500 µm nazalinden ölçülen koroid kalınlığı ve foveanın 1500 µm temporalinden ölçülen koroid kalınlığı ölçümlerinde anlamlı fark bulunamadı. Gruplar arasında yapılan retina damar çaplarının analiz sonucunda Santral retinal arter eşdeğeri (SRAE) oküler Behçet grubunda en düşük, kontrol grubunda ise en yüksek olarak bulundu. Santral retinal ven eşdeğeri (SRVE) ise oküler Behçet grubunda en yüksek, kontrol grubunda ise en düşük olarak bulundu.

Sonuç: OKT ile retinanın katmanlarının tek tek ölçülebilmesi, Behçet hastalarında klinik olarak oküler tutulum olmasa dahi, nörodejenerasyonu ve subklinik inflamatuvar aktiviteyi takip etmemizi sağlayabilir. Retina fotoğraflaması retina damarlarının daha objektif bir şekilde belgelenmesine olanak sağlar. Bu nedenle Behçet hastalığı gibi kronik inflamatuvar bir hastalıkta oküler enflamasyon ve vaskulitin takibinde, oküler tutulumun erken tanısında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde dijital fundus fotoğraflaması ile yapılacak analizlerin önemli bir yere sahip olma potansiyeli olduğunu düşünmekteyiz. Elde ettiğimiz verilerin doğruluğunun ve genel geçerliliğinin değerlendirilmesi için çok daha geniş hasta serilerinde tekrarlanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Behçet Hastalığı, Optik Koherens Tomografi, Dijital Fundus Fotoğrafı*

ABSTRACT

Evaluation Of the Posterior Segment Vascular Structures of Behcet's Patients with And Without Ocular Involvement

Purpose: It is aimed to analyze the retinal vessel diameter measurements obtained from color digital fundus photographs with the help of IVAN software between 3 groups as follows: Behcet's patients with ocular involvement of which are in remission, Behcet's patients without ocular involvement, control group. In addition, it is aimed to examine the differences in the thickness of the macula, choroid and other retinal layers in all patient groups and control groups by performing SD-OCT (Spectral Domain Optical Coherence Tomography), EDI-OCT (Enhanced depth imaging-OCT) OCT segmentation analysis.

Materials and methods: Forty-four eyes of 44 patients with Behcet's disease with ocular involvement without active uveitis, 40 eyes of the 40 patients with Behcet's disease without ocular involvement and 60 eyes of 60 healthy volunteers whose examination revealed with normal ophthalmological examination, whom applied to Adiyaman University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, between 17 February 2021 and 15 September 2021 were included in the study. After detailed ophthalmological examinations of all patients, retinal layers and central macular thickness (CMT) were evaluated with OCT. Color fundus images of all patients were taken with a fundus camera system. SPSS V23 program was used in statistical analysis. Significance level was taken as $p < 0.05$.

Results: Retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPL), inner nuclear layer (INL), photoreceptor layer (PRL) thicknesses were found to be significantly thinner in the ocular Behcet group compared to the control group. There was no significant difference between the groups in terms of outer plexiform layer (OPL), outer nuclear layer (ONL), retinal pigment epithelium (RPE) thicknesses. There was a significant difference between the Ocular Behcet group and the control group in terms of CMT. CMT was significantly thinner in the ocular Behcet group compared to the control group. When the choroidal thicknesses were compared between the groups, no significant difference was found in the sub foveal choroidal thickness, the choroidal thickness measured from 1500 μm nasal of the fovea, and the choroidal thickness measured from 1500 μm temporally of the fovea.

As a result of the analysis of retinal vessel diameters between the groups, Central retinal artery equivalent (CRAE) was found to be the lowest in the ocular Behcet group and the highest in the control group. Central retinal vein equivalent (CRVE) was found to be highest in the ocular Behcet group and lowest in the control group. A significant difference was found between the Ocular Behcet group and the non-ocular Behcet group, between the ocular Behcet group and the control group, and between the non-ocular Behcet group and the control group in all posthoc analyzes in terms of CRAE and CRVE.

Conclusion: Measuring individual layers of the retina with OCT can enable us to follow neurodegeneration and subclinical inflammatory activity in Behçet's patients, even if there is no clinical ocular involvement. Retinal photography allows for more objective documentation of retinal vessels. For this reason, we thought that analyzes with digital fundus photography have the potential to have an important place in the follow-up of ocular inflammation and vasculitis in a chronic inflammatory disease such as Behçet's disease, in the early diagnosis of ocular involvement and in the evaluation of response to treatment. In order to evaluate the accuracy and general validity of the data we obtained; it should be repeated in much larger patient series.

Keywords: *Behçet's Disease, Optical Coherence Tomography, Digital Fundus Photography*

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
ABSTRACT	V
SİMGE VE KISALTMALAR	VIII
TABLolar	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Behçet Hastalığı	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Epidemiyoloji	3
2.1.3 Etyoloji ve Patogenez	4
2.1.4. Tanı	7
2.1.5 Klinik özellikler	9
2.1.5.1 Oral aftlar	9
2.1.5.2. Genital Ülserler	10
2.1.5.3. Deri Tutulumu ve Paterji Fenomeni	10
2.1.5.4. Eklem Bulguları	11
2.1.5.5. Pulmoner Tutulum	11
2.1.5.6. Gastrointestinal Sistem Tutulumu	11
2.1.5.7. Nörolojik Tutulum	12
2.1.5.8. Vasküler Tutulum	12
2.1.5.9. Behçet hastalığında Göz tutulumu	12
Ön Segment Tutulumu	13
Arka Segment Tutulumu	14
Göz tutulumu tanı ve takibinde kullanılan yardımcı yöntemler	16
2.1.6. Behçet Hastalığı ve Behçet Üveitinin Tedavisi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	44
KAYNAKÇA	45

SİMGE VE KISALTMALAR

BH	: Behçet Hastalığı
BHUÇG	: Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu
DNT	: Dış nükleer tabaka
DPT	: Dış pleksiform tabaka
EDI-OKT	: Enhanced Depth Imaging Optik Koherens Tomografi
FFA	: Fundus Floresein Anjiyografi
FR	: Fotoreseptör
GHT	:Ganglion Hücre Tabakası
HLA	: Human Lökosit Antijen
İFN	: İnterferon
INT	: İç nükleer tabaka
IPT	: İç pleksiform tabaka
İSYA	: İndosiyanin Yeşili Anjiyografi
OKT	: Optik Koherens Tomografi
RSLT	: Retina Sinir Lifi Tabakası
RPE	: Retina Pigmen Epiteli
SD-OKT	: Spektral-Domain Optik Koherens Tomografi
SMK	: Santral Maküla Kalınlığı
SRAE	: Santral Retinal Arter Eşdeğeri
SRVE	:Santral Retinal Ven Eşdeğeri
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
UBM	: Ultrasonik Biyomikroskopi

TABLÖLAR

Tablo 1 . Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu kriterleri-1990	8
Tablo 2. Behçet Hastalığı için Uluslararası Kriterler	9
Tablo 3 . EULAR tarafından Behçet hastalığının tedavisi ile alakalı dokuz tavsiye	21
Tablo 4 . Grupların temel özellikleri	34
Tablo 5 .Gruplar arasında Retina tabakaları kalınlıklarının kıyaslanması.....	35
Tablo 6 . Gruplar arası koroidal kalınlık kıyaslanması	36
Tablo 7 . Gruplar arası Retina damar çapı analizlerinin kıyaslanması.....	37



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 . SD-OKT ile maküla 9 kadran retinal kalınlık ölçümü	29
Şekil 2 . SD-OKT ile kontrol grubundan bir olguda dış pleksiform tabaka(DPT)	30
Şekil 3 . EDİ-OKT yöntemi ile manuel olarak maküler koroid kalınlık ölçümü.....	31
Şekil 4 . IVAN'da retinal vasküler çap ölçümü.	32



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı ilk olarak Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral aft, genital ülser ve iridosiklit triadı olarak tanımlanmıştır (1). Hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olup göz tutulumu, gastrointestinal sistem tutulumu, eklem tutulumu ve santral sinir sistemi tutulumu gibi birçok sistemi tutabilen bir hastalıktır. Hastalık alevlenmeler ve remisyonlarla giden immün aracılıklı sistemik oklüzif bir vaskülopatidir. Behçet hastalığı damar çapı farketmeksizin hem arter hem venleri tutabilmektedir. Ancak hastalığın patolojisinde daha çok küçük çapta damar vaskülit rol oynamaktadır (2).

Göz tutulumu Behçet hastalarında yüksek oranda morbiditeye sebep olması nedeni ile de ayrı bir öneme sahiptir. Göz tutulumu hastaların %29-80'inde görülebilmektedir (3,4). Göz tutulumu posterior üveit ve retinal vaskülit ile karakterize olup daha az sıklıkla izole anterior üveit şeklinde de görülebilir.

Arka segment tutulumu Behçet hastalığında en sık göz tutulum şekli olup bilateral posterior üveit ve panüveit şeklinde tutulum siktir. Arka segment tutulumu görme kayıplarına neden olabilen ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir (5). Arka segment patolojisi durumunda vitritis ve retinal vaskülit başlıca bulgulardır (6).

Behçet hastalığına bağlı arka segmentin değerlendirmesinde klinik muayeneye ek olarak fundus florescein anjiyografi (FFA), indosiyenin yeşili anjiyografi (İSYA), optik koherens tomografi (OKT) ultrasonik biyomikroskopi (UBM) ve multifokal elektroretinogram (mfERG) kullanılabilir (7). Behçet hastalığında akut inflamasyon bulgularının kendiliğinden gerileyebilmesi ve ani tekrarlarla ortaya çıkabilmesi ayırt edici bir bulgu olup Behçet hastalarında göz bulgularının renkli fundus fotoğrafı ile belgelenmesi ayırıcı tanı ve hastalık aktivitesini takip açısından yararlı olabilir (8).

Hastalığın takibinde vaskülit varlığını ve yaygınlığını değerlendirmede fundus florescein anjiyografi (FFA), maküla patolojilerinde optik koherens tomografi (OKT) kullanılmaktadır. OKT teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak SD-OKT'nin klinik kullanıma sunulması ile retinanın yüksek çözünürlük, hız ve kontrast ile çok daha detaylı bir şekilde değerlendirilmesi mümkün olmuştur. EDI-OKT (Enhanced depth imaging- OKT) yeni tanımlanan bir yöntemdir.

EDI-OKT ile elde edilen ters görüntüler sayesinde koroidal yapılar tam kat görüntülenebilmekte ve koroid kalınlığı ölçülebilmektedir (9).

Bu klinik çalışmada göz tutulumu olup remisyon döneminde olan ve göz tutulumu olmayan Behçet hastalarında; Renkli dijital fundus fotoğraflarından IVAN (Interactive Vessel Analysis) yazılım yardımı ile elde edilen retina damar çapı ölçümlerinin hasta grupları ve kontrol grupları arasında karşılaştırmalı analiz edilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca tüm hasta grupları ve kontrol grubunda; maküla, koroid ve diğer retina katmanlarının kalınlıklarındaki farkları SD-OKT (Spektral Domain Optik Koherens Tomografi), EDI-OKT ve optik koherens tomografi segmentasyon analizi yaparak incelenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Behçet Hastalığı

2.1.1 Tanım

Behçet hastalığı, çeşitli organ sistemlerini etkileyebilen, geniş bir klinik spektruma sahip, atak ve remisyonlarla seyreden, etyolojisi net olarak bilinmeyen, inflamatuvar ve otoimmün özellikler taşıyan vaskülitik bir hastalıktır (2). Behçet Hastalığı ilk olarak Prof. Dr. Hulusi Behçet'in 1937 yılında yayınlanan makalesinde oral aft, genital ülser ve üveit üçlü semptom kompleksi olarak tanımlanmasıyla bilinmektedir (1). Daha sonrasında hastağın klinik seyri iyi tanımlanmış ve bu üçlü semptomu ek olarak hastalıkta görülen bulgular majör ve minör bulgular olarak sınıflandırılmıştır. Hastalığın tanımında geçen üç bölgeyle sınırlı kalmayıp mukokutanöz, akciğer, oküler, barsak, eklem, vasküler, ürogenital, kardiyopulmoner ve nörolojik komponentleri de içerebilen multisistem bir hastalık olduğu anlaşılmıştır

2.1.2 Epidemiyoloji

Dünyanın her yerinde yaşayan farklı ırklarda gözlenebilen BH özellikle Akdeniz'den Uzak Doğu'ya doğru uzanan tarihi İpek Yolu boyunca daha sık gözlenmesi sebebiyle "İpek Yolu Hastalığı" olarak da isimlendirilmiştir (10). Çeşitli çalışmalarda Türkiye'de Behçet Hastalığı görülme sıklığı bölgelere göre değişmekle birlikte 8/10000-42/10000 aralığında bulunmuş olup dünyada en sık görülen ülke olarak kabul edilmektedir (11,12). Japonya'da prevalans 13,5/100.000, İngiltere'de 0,64/100.000 olarak bulunmuştur (12). Etnik kökeni aynı olmakla birlikte farklı coğrafi bölgelerde yaşayan insanlardaki BH'nın farklı oranda görülmesi hastalığın ortaya çıkışında ve seyrinde coğrafi faktörlerin de önemli olduğuna işaret etmektedir. Almanya'da yaşayan Türk kökenli kişilerde Almanlara oranla BH daha sık görülmekle birlikte Türkiye'de yaşayan Türklere göre daha nadir görülmektedir. Daha önceleri BH'nın erkeklerde daha sık görüldüğü bilinirken son yayınlarda kadınlarda da BH görülme sıklığı erkeklerle benzer bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise hastalığın erkeklerde 1.03 ila 2,1 kat daha sık görüldüğü gösterilmiştir (13).

2.1.3 Etiyoloji ve Patogenez

Behçet hastalığının gelişiminden sorumlu tek bir gen, patojen ya da otoantijen saptanamamış olup, genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan anormal bir immün yanıtın hastalığa neden olduğu düşünülmektedir. Hastalığın ortaya çıkışında yaş, cinsiyet, enfeksiyöz, psikolojik, genetik ve immunolojik nedenlerin görev aldığı düşünülmektedir (14). Hastalığın başlangıcından sonra multisistemik tutulum göstermesi otoimmün ve otoinflamatuvar etyolojiyi desteklemektedir (15). BH için erken başlangıç ve erkek cinsiyet artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (16).

2.1.3.1 Genetik

Behçet hastalığının bazı coğrafi bölgelerde daha sık görülmesi, HLA-I antijenleriyle ilişkisi ve bu antijenlerin bulunma sıklığının ailesel olarak da yakın ilişki göstermesi hastalığın ortaya çıkışında genetik faktörlerin rol aldığını düşündürmektedir (17).

Human lökosit antijen B5 (HLA-B5) ile Behçet hastalığı arasındaki ilişki ilk olarak 1973 yılında Japon hastalarda bildirilmiştir (18). Bu ilişki hastalığın görüldüğü tüm bölgelerde mevcut olmakla birlikte Türkiye ve Japonya'da Avrupa'ya göre daha belirgindir (12). HLA B5 antijeninin alt tiplerinden biri olan HLA B-51 ile hastalığın patogenezi arasında güçlü bir ilişki olduğu anlaşılmıştır. HLA B-51 prevalansı sağlıklı popülasyonda %16,8-21,7, Behçet hastalarında ise %55-63,5 olarak bildirilmiştir (20). HLA B-51'in dışında BH ile ilgili olduğu belirtilen bazı farklı alleller de mevcuttur. Ayrıca çeşitli çalışmalarda HLA B-15, HLA B-27, HLA B-57 ve HLA A-26 allel taşıyıcılığının da hastalık için risk faktörü olduğu, HLA A-3 ve HLA B-49 taşıyıcılığının ise koruyucu olduğu bildirilmiştir (21). HLA-DR1 ve HLA-DQw1 pozitifliği BH'ya karşı koruyucu aleller olarak gösterilmektedir (15).

2.1.3.2 Enfeksiyonlar

Behçet hastalığında Viral etiyoloji ilk olarak Hulusi Behçet tarafından ortaya konulmuştur (2). Daha sonraları yapılan çalışmalarda hastalığa sebep olacak viral bir patojen saptanamamıştır. Ancak günümüze kadar çeşitli virüs ve bakterilerin hastalığın etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmüştür.

Bu enfeksiyöz ajanlar: Herpes virüsler, streptokoklar (*S. pyogenes*, *S. feacalis*, *S. sangius*), Parvovirus B19, Borelia burgdorferi, Hepatit A, B, C, E'dir (9). HSV tip 1 virüsü sağlıklı olanlarla karşılaştırıldığında Behçet hastalığı olanların tükürüklerinde, intestinal ülserlerde, genital ülserlerde PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile tespit edilebilmektedir (22). Bununla birlikte, günümüzde hastalıkta spesifik etiyolojik ajan olarak rol oynayan tek bir mikroorganizmayı destekleyecek bilgi bulunmamaktadır. Günümüzde genel olarak kabul edilen görüş BH'nın doğrudan enfeksiyöz nedenlerle ortaya çıkmayıp, viral ya da bakteriyel antijenlerle immün regülasyonda meydana gelen bozulma neticesinde ortaya çıktığıdır.

2.1.3.3 Psikolojik Nedenler

Behçet hastalığıyla birlikte duygudurum bozukluklarının sık görüldüğü çeşitli araştırmacılar tarafından savunulmaktadır. Duygudurum bozukluklarının doğrudan BH etkeni olmayıp hastalığın ortaya çıkışında kolaylaştırıcı etkenler olduğu düşünülmektedir (23).

2.1.3.4. Hücresel ve hümmoral immünoloji

TNF hücresel immünitede görev alan önemli sitokinlerden biri olarak bilinmektedir. TNFB1 ve TNFB2 allelerine yönelik yapılan çalışmalarda TNFB2 ekspresyonunun Behçet hastalarında daha sık görüldüğü ve TNFB2 ekspresyonu olan Behçet hastalarında göz tutulumunun daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (23).

ICAM-1 çeşitli çalışmalarda ICAM-1 kodlayan genin inflamatuvar barsak hastalıkları ve multiple skleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, ayrıca bu genin BH ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (24).

MIC-A geni antijen sunumunda ve T hücre fonksiyonlarının gerçekleşmesinde görevlidir. BH ve MIC-A geni arasında ilişki olabileceği bazı araştırmacılar tarafından savunulmuştur (25). Sonraki çalışmalarda MIC-A009 ile BH arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (26).

IL-1 genleri IL-1 akut ve kronik inflamasyonda görevli sitokindir. IL-1 gen ailesi BH ile ilişkili bulunmuştur (27).

Killer inhibitör reseptör (KIR) geni KIR geni NK ve T hücrelerde eksprese olup bu hücrelere bağlı sitotoksiteyi baskılar. Behçet hastalığında NK hücrelerindeki KIR ekspresyonunda sorun olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (28).

2.1.3.5 Otoimmünite

Behçet hastalığının otoimmün hastalıklara benzer yanları olsa da MHC-2 geni ile ilişkisinin olmaması, ANA gibi sık saptanan otoantikorların saptanamaması, otoimmün hastalıklarda kullanılamayan TNF-a antagonistlerinin Behçet hastalarında kullanılabilmesi, otoimmün hastalıklarda gösterilen HLA alt tiplerinin bulunmaması gibi özellikleri ile otoimmün hastalıklardan ayrılmaktadır (29). BH’da üzerinde durulan patofizyolojilerden bir diğeri de streptokoklarda ve insanlarda bulunan Isı Şok Proteinlerinin antijenik benzerliği sonucu çapraz reaksiyon gelişmesi ve böylece T hücrelerinin uyarılarak otoimmünitenin başlamasıdır (30). Öte yandan B hücre aktivasyonu ve hücre yüzey antijenlerine karşı otoantikor gelişmesi BH’nın otoimmün bir hastalık olduğunu desteklemektedir (31).

2.1.3.6 Endotel aktivasyonu ve pıhtılaşma

Behçet Hastalığında immün komplekslerin vasküler endotele tutunması ile endotel aktivasyonu ve endotelial hasar oluşmaktadır. Endotel aktivitesi ile endotel hücreleri için koruyucu olduğu gösterilen nitrik oksit üretiminin azaldığı ve bunun sonucunda endotel disfonksiyonu olduğu bildirilmektedir (32). Endotel disfonksiyonu ve nötrofilik vasküler inflamasyon BH’da tromboz eğiliminde önemli bir rol oynar (33). BH her çapta ve büyüklükte damarları tutabilmekte ve rekürren okluziv vaskülitik bir karakter göstermektedir. Hastalığın klinik seyrinde ortaya çıkan bulguların okluziv vaskülit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Behçet hastalığında protein C, protein S, antitrombin III eksiklikleri, faktör V ve protrombin II mutasyonları ve hiperhomosisteinemi gibi bilinen tüm kalıtsal ve edinilmiş prokoagülan koşulları gözlenen tromboz eğilimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (34).

2.1.3.7 Çevresel faktörler

BH ailesel hastalık öyküsü olanlarda daha yüksek prevelansta görülmekle birlikte vakalar genellikle sporadik olarak ortaya çıkmaktadır. Ailesel BH öyküsü bulunan kişilerde BH prevelansı daha yüksek olmakla birlikte BH genellikle sporadik olarak ortaya çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada Almanyada yaşayan Türklere göre Türkiyede yaşayan Türklerde BH prevelansı daha yüksek bulunmuştur. Ancak Almanyadaki Türk ve Alman popülasyonu karşılaştırıldığında Türklerde BH prevelansı daha yüksek bulunmuştur (19). Buradan yola çıkarak BH 'da genetikle birlikte çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında birlikte rol aldığı düşünülmektedir.

Tüm veriler göz önünde bulundurulduğunda BH etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış bir vaskülitir. Genetik olarak yatkınlığı olan kişilerde birtakım çevresel tetikleyiciler varlığında immun sistemde bozulma meydana gelmektedir. BH patogenezinde nötrofil aktivitesinin ve kontrolsüz salınan sitokinlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (35).

2.1.4.Tanı

BH tanısı spesifik laboratuvar testleri ve histolojik bulguların olmaması sebebiyle öykü ve klinik bulgular değerlendirilerek konulmaktadır (36). Günümüzde en çok 1990 yılında tanımlanmış olan 'Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (UBHÇG) kriterleri ve 2014 yılında 27 ülkeden katılımcının katılımıyla yenilenen Uluslararası Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri (ICBD Kriterleri) (37).

1990'da yayınlanan UBHÇG kriterlerine göre tekrarlayan oral aftlarla birlikte, tekrarlayan genital ülserler, cilt lezyonları, göz tutulumu ve paterji fenomeni pozitifliğinden ikisinin bir arada olmasıyla Behçet hastalığı tanısı konur (Tablo 1) (38). Bu kriterlerin tanı koymada spesifitesi %95,9 olsa bile minör kriterlerin yer almaması ve oral aftların tanı için şart olması sensitivitesinin %81,2'de kalmasına neden olmaktadır.

Tablo 1 . Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu kriterleri-1990 (39).

Klinik Bulgu	Özelliği
Oral Aft	Yılda en az 3 kez tekrarlayan, aftöz ya da herpetik küçük veya geniş ülser
Oral aftla birlikte alttakilerden en az ikisi	
Genital ülser	Aftöz ülser veya ülser skarı
Göz lezyonları	Ön üveit, arka üveit, vitreusta hücrelerin varlığı veya retinal vaskülit
Cilt lezyonları	Eritema nodozum benzeri lezyonlar, pseudofolikülitler, Papülöpüstüloz lezyonlar
Paterji pozitifliği	24-48 saat sonra pikür bölgesinde papül veya püstül oluşması

2014 yılında 27 ülkenin katkılarıyla oluşturulan Behçet hastalığı için uluslararası kriterler (ICBD) yayınlanmıştır. Bu kriterler kullanılarak klinik bulguların puanlandırılmasına ve toplam skora göre hastalık tanısı konulmaktadır. Bu kriterlere göre oral ülser, genital ülser ve göz bulgularının her biri 2 puan ve diğerlerinin her biri (cilt lezyonları, nörolojik bulgular, vasküler bulgular ve pozitif paterji testi) 1 puan olarak değerlendirilmektedir. Klinik skora toplamı 4 puan ve üzerindeyse bu kriterlere göre BH tanısı konur. UBHT kriterinin tanı koyma sensitivitesi %93,9, spesifitesi ise %92,1'dir. Spesifitesi BHUÇG'ye göre daha düşük olsa bile hastalık tanısını kaçırmaması açısından tanı koymada kriterlerinin kullanımı önerilmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Behçet Hastalığı için Uluslararası Kriterler (ICBD Kriterleri,2014)

Bulgular	Puan
Oral ülser	2
Genital ülser	2
Göz tutulumu (anterior üveit, posterior üveit veya retinal vaskülit)	2
Cilt lezyonları (eritema nodozum, papüllopüstüler lezyon)	1
Nörolojik tutulum (parankimal, sinüs ven trombozu)	1
Vasküler tutulum (derin ven trombozu, tromboflebit, arteriyel anevrizma)	1
Pozitif paterji testi*	1*

*Paterji testi isteğe bağlıdır, eğer yapılmışsa ve pozitifse 1 puan verilir.

2.1.4.1 Laboratuvar testleri

Behçet hastalığının teşhisinde özgün bir laboratuvar testi yoktur (40). Bu nedenle hastalığın tanı ve takibinde laboratuvar bulgularının yeri kısıtlıdır. Behçet hastalığında kronik hastalık anemisi, lökositoz, eozinofili, trombositoz ve kriyoglobulinemi görülebilir. Oral aft ve üveit bulunan hastalarda lökositoz ve trombositoz daha sıktır (41).

2.1.5 Klinik özellikler

2.1.5.1 Oral aftlar

Hastaların neredeyse tamamında görülen oral aftlar, değişik çaplarda, oval-yuvarlak şekilli, çevresinde eritemli bir halo bulunan, üzeri sarı-gri renkli bir psödomembranla örtülü yüzeysel lezyonlardır. En sık yerleştiği yerler dil, dudak ve yanak mukozası gibi bölgelerdir (42). 1 yıl içinde en az üç kez tekrarlaması tanıda en önemli kriter olarak kabul edilmektedir.

3 tip aft vardır:

1.Minör aftlar: En sık görülen aft türüdür. Genellikle 0,5 cm'den küçük çaptadırlar ve 15 günden erken sürede iyileşirler. Skar bırakmazlar

2.Majör aftlar: 0,5 cm'den büyük lezyonlardır ve 15 günden uzun sürede skar bırakarak iyileşirler. Behçet hastalarının yaklaşık %10'unda majör aft meydana gelmektedir. Sıklıkla yanak mukozası, dilaltı, dudak, sert damak ve tonsillere yerleşirler.

3.Herpetik aftlar: Hastaların %10'unda görülür. Kadınlarda daha sık görülüp sayıları 80'e ulaşabilir. En çok damak, diş etleri ve dil sırtında yerleşirler.

2.1.5.2. Genital Ülserler

Behçet hastalarında %60-90 oranında görülen ve oral afttan sonra ikinci sıklıkla rastlanan bulgudur. Kadınlarda erkeklere oranla genital ülser görülme sıklığı daha fazladır. Erkeklerde en sık tutulum skrotumda gözlenirken kadınlarda en sık labiumlarda gözlenmektedir. Oval ve yuvarlak şekillidir. Klinik görünüm olarak oral aftlara benzese bile daha derin yerleşimlidir ve skar dokusu ile iyileşir. Bu özellik sayesinde aktif ülser görülmesine bile daha önce geçirilmiş genital ülser hakkında fikir vermektedir (43).

2.1.5.3. Deri Tutulumu ve Paterji Fenomeni

Uluslararası Çalışma Grubu'na göre tanı kriteri olarak kullanılan deri bulguları; eritema nodozum benzeri lezyonlar, psödofollikülit, papülopüstüler lezyonlar, kortikosteroid almayan hastalarda akneiform lezyonlar ve paterji reaksiyonudur. Papülopüstüler lezyonlar hastaların %50-96'sında izlenmektedir ve BH'da en sık görülen deri lezyonlarıdır. Lezyonlar papül şeklinde başlayıp 24-48 saat içinde püstül haline dönüşürler (44).

Eritema nodozum ve benzeri lezyonlar kadınlarda daha sık görülürken, papulopüstüler lezyonlar erkek hastalarda daha sık görülür. Eritema nodozum ve benzeri lezyonlar hastaların yarısına yakınında ortaya çıkmaktadır. Daha çok alt ekstremitelerde görülmekle birlikte kollar, boyun ve yüzde de görülebilir. Ağrılı, kırmızı-mor renkte nodüllerle karakterizedirler. Bu lezyonlar ortalama 2-3 hafta içinde pigmentasyon bırakarak iyileşirler fakat nüks sıktır. Behçet hastalarının yaklaşık %10-20'sinde yüzeysel tromboflebit gözlenir (44). Bu bulgu vasküler tutulum habercisidir ve derin ven trombozu ile ilişkilidir (45).

Behçet hastalığının tanı kriterleri arasında yer alan paterji testi ise deriye intradermal pikür yapılmasından 24-48 saat sonra, enjeksiyon bölgesinde eritemli bir papül veya püstülün ortaya çıktığı hiperreaktivite reaksiyonudur (45). Uluslararası Behçet Hastalığı Araştırma Gurubu, testin duyarlılığını %58, özgüllüğünü ise %90 olarak bildirmiştir. Testin pozitiflik oranları etnik gruplara göre farklılık göstermektedir. Test pozitifliği Orta Doğu'daki hastalarda %60 iken Kafkas ırkında %5 oranında görülür Türk, Japon ve Akdeniz ülkelerinde pozitiflik oranı Amerika ve İngiltere'ye oranla oldukça yüksektir (46). Paterji testi sağlıklı kişilerde ve piyoderma gangrenozum gibi dermatozlarda da pozitif olabileceğinden BH için patognomonik değildir (47).

2.1.5.4. Eklem Bulguları

Behçet hastalarında eklem tutulumu tanı kriterleri arasında olmasa da sık olup hastaların %47-69'unda gözlenmektedir. Genellikle monoartiküler ya da oligoartiküler tutulum şeklindedir. Monoartiküler ya da oligoartiküler şekilde eklem tutulumu gözlenebilir. Diz, ayak bileği ve dirsek gibi büyük eklem tutulumu daha sık gözlenir. Tutulum çoğu zaman asimetrik iken simetrik de olabilir. Eklem tutulumu sıklıkla tekrarlayıcı karakterdedir, fakat sekel bırakmaksızın iyileşme eğilimi gösterir (48).

2.1.5.5. Pulmoner Tutulum

Behçet hastalarının yaklaşık %3'ünde pulmoner tutulum görülebilmektedir. Pulmoner arter anevrizması BH'da önemli mortalite sebeplerindendir ve kötü prognoz faktörüdür. En önemli klinik bulgusu hemoptizidir.

2.1.5.6. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Behçet hastalarının %3-26'sında gastrointestinal tutulum bildirilmiştir fakat geliştiğinde ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olur (49). İntestinal tutulum sıklığı Türkiye'de %2,8 oranında bildirilmiştir (50). Genellikle oral ülserlerin izlenmesinden 4-6 yıl sonra intestinal tutulum ortaya çıkar. Klinik semptomlar arasında anoreksi, kusma, ishal, melena, karın ağrısı ve daha az sıklıkla cerrahi müdahale gerektiren perforasyon bulunur. Tüm gastrointestinal sistem tutulabilmekle birlikte en sık ilioçekal bölge tutulmaktadır. BH'da gastrointestinal tutulum, ilioçekal ülserler perforasyon olasılığı taşıdığından kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (49).

2.1.5.7. Nörolojik Tutulum

Behçet hastalığında nörolojik tutulum %5-7 arasındadır, sıklıkla santral sinir sistemi tutulumu şeklinde olmakla birlikte nadiren periferik sinir sistemi de tutulabilir (51). Tutulum parankimal ve non-parankimal tutulum olarak görülebilir. Parankimal tutulumda en sık beyin sapı tutulumu görülür. Non-parankimal tutulum ise nöro-Behçet olgularının yaklaşık %20'sinde görülür, sinüs ven trombozu ile intrakraniyal ve ekstrakraniyal anevrizmalar şeklindedir. Erkekler kadınlara oranla daha sık etkilenir. Baş ağrısı en fazla görülen semptom iken, disartri, ataksi, hemiparezi, konuşma bozukluğu gibi piramidal veya ekstrapiramidal bulgular görülebilir. Kişilik bozukluğu ve demans benzeri semptomlar gelişebilir. Nörovasküler tutulum ise dural sinüs trombozu, ekstrakraniyal anevrizma ve intrakraniyal anevrizma şeklinde ortaya çıkabilir. Nörolojik tutulum ataklar ve remisyonlar halinde seyreder ve atakların sık olması kötü prognoz göstergesidir (52).

2.1.5.8. Vasküler Tutulum

Behçet hastalığında her çapta arter ve ven tutulumu yapabilen sistemik bir vaskülitir. Behçet hastalarının %9-25'inde vasküler tutulum görülmekte olup ven tutulumu arter tutulumundan daha fazladır ve erkek hastalarda daha BH'nın vasküler tutulumu daha sıktır (53).

Özellikle alt ekstremitelerde derin venleri olmak üzere vena kava superior ve inferior, hepatik ven, portal ven gibi damarlarda tromboz görülebilmektedir. Arteriyal tutulum ise sıklıkla pulmoner arter anevrizması ya da oklüzyon oluşumuyla karakterizedir. Aort ve pulmoner arter anevrizmalarının rüptürü önemli bir mortalite nedenidir (54).

2.1.5.9. Behçet hastalığında Göz tutulumu

Behçet hastalığında göz tutulumu majör bulgulardandır ve göz en sık etkilenen organlardandır. BH'da en sık oküler tutulum şekli üveittir, bunun yanı sıra keratokonjonktivit, keratit, korneal neovaskülerizasyon, konjonktival ülser, episklerit, sklerit, myozit, orbital inflamasyon, lakrimal bez tutulumu, izole optik nörit ve ekstraoküler kas felci görülebilir (4).

BH bütün üveal sistemi tutulabilmektedir. BH üveiti ani başlangıçlı, nöksler ve spontan remisyonlarla seyrederek. Bilateral, simetrik veya asimetrik nongranümatöz panüveit şeklindedir. Bazı hastalarda ilk tutulum tek taraflı olabilmekte ancak ileri evre hastaların çoğunda bilateral tutulum görülmektedir. Hastalar ani ortaya çıkan kırmızı göz, ağrı, fotofobi, uçuşmalar veya hafif bulanıklıktan körlüğe kadar değişebilen görme kaybı ile başvurabilirler (55). Hastaların %25'inde ileri derecede görme kaybı mevcuttur. Ciddi görme kayıpları retina ve optik sinir tutulumuna bağlı olarak gelişmektedir (4).

Göz tutulumu Behçet hastalarında yüksek oranda morbiditeye sebep olması nedeni ile de ayrı bir öneme sahiptir. Göz tutulumu hastaların %29-80'inde görülebilmektedir (3,4). Behçet hastalığında göz tutulumu genel olarak Aftöz ülserden 2 yıl sonra ortaya çıkar. Fakat %10-20 oranında hastada ilk bulgu olarak da görülebilir. BH'nın göz tutulumunda bazı bulgular patognomonik olduğu için göz tutulumunun tek başına tanı koydurabileceği ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır (42,56). BH'ya bağlı üveitin erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre daha fazladır ve hastalığın seyri erkeklerde daha agresiftir. İleri yaş ve kadın hastalarda hastalık daha hafif seyretilmektedir (57).

Türkiyede 2016 yılında yapılan ulusal bir çalışma sonucunda ülkemizde görülen üveit olgularında en sık etyolojik sebep olarak %24.9 oranında BH bulunmuştur (58).

Tekrarlayan ataklar ve bu atakların tedavisinde kullanılan ilaçlar sonucunda kalıcı görme kayıpları ile sonuçlanabilen komplikasyonlar gözlenmektedir. Bunlar: Optik diskte solukluk, optik atrofi, makülada skar, retinal skar, sekonder glokom, katarakt ve retina dekolmanıdır (4).

Ön Segment Tutulumu

Behçet hastalığında ön üveit tek veya çift taraflı olabilen non-granümatöz karakterdedir. Biyomikroskopik muayenede oküler kızarıklık, konjonktivada siliyer enjeksiyon, aközde inflamatuvar hücreler ve flare, korneada ise ince, toz şeklinde keratik presipitatlar görülür (55). Ön üveitte vasküler geçirgenliğin artması sonucu aköz hümörde protein ve lökosit miktarının artmasıyla biyomikroskopide oluşan tablo flare olarak adlandırılmaktadır. Hümör aközde bulunan lökositler aktif oküler BH'nın en belirgin bulgusudur. Bu nedenle her muayenede ön kamaradaki hücre ve flare ile vitreustaki hücre sayısı 0 ile +4 arasında derecelendirilmelidir.

Günümüzde otomatize lazer flare fotometri sistemleri ile ön kamara inflamasyonunun doğru ve tekrarlanabilir şekilde değerlendirilmesi mümkün olmakta ve bu sistemlerle ölçülen flare değerleri sayesinde ön ve arka segment inflamasyonları hakkında daha objektif bilgiler elde edilebilmektedir (59). Lenfosit ve PMNL'lerin endotel yüzeyine toplanması ile oluşan küçük korneal presipitatlar genellikle korneanın alt yarısında birikir (60).

Behçet üveitine bağlı agresif ön kamara inflamasyonu varlığında hipopiyon görülebilir. Ancak günümüzde tedavi seçeneklerinin fazlalığı ve artan tecrübe ile erken tedavi başlanması gibi avantajlar sayesinde eskiye oranla ön segmentte hipopiyonlu iridosiklit görülme sıklığı giderek azalmıştır. Behçet hastalığında görülen hipopiyon hareketlidir ve hastanın başının bir yöne eğmesiyle yer değiştirebilir. Baş pozisyonu ile yer değiştirebilen bu mobil hipopiyon HLA B27+ hastalarda görülen hipopiyondan farklı olduğu için ayırmda önemlidir, bazen sadece gonyoskopide tespit edilebilecek kadar azdır. Başka bir önemli özelliği geçici karakterde olmasıdır; tedaviyle veya kendiliğinden birkaç gün içinde kaybolabilmektedir. Behçet hastalığında yoğun fibrinöz reaksiyon beklenmez (55).

Behçet ön üveiti genellikle 2-3 hafta içinde geriler ancak ani ve hızlı şekilde tekrarlayabilmektedir(61). Hastalığın seyri boyunca, birkaç atak sonrası kalıcı posterior sineşi, periferik anterior sineşi ve iris atrofisi gelişebilir. İnflamatuvar hücrelerin trabeküler ağı tıkanması, trabekülit, seklüzyo pupillaya bağlı aç kapanması, neovasküler glokom ve kronik steroid kullanımından dolayı sekonder glokom oluşabilir. Hastalarda nadiren episklerit, filamenter keratit, subkonjonktival hemoraji, ülseratif konjonktivit, ekstraoküler kas paralizileri gibi bulgular da görülebilir (62).

Arka Segment Tutulumu

Arka segment tutulumu Behçet hastalığında en sık göz tutulum şekli olup bilateral posterior üveit ve panüveit şeklinde tutulum sıklıdır. Arka segment tutulumu görme kayıplarına neden olabilen ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir (5). Arka segment patolojisi durumunda vitritis ve retinal vaskülit başlıca bulgulardır (6). Behçet üveitindeki vitrit tipik olarak protein ve hücre infiltrasyonu ile birlikte vitrenin tamamında diffüz olarak görülür. Atak ilk başladığında vitritis en şiddetli seviyesindedir. Bu akut atak döneminde fundus refleksi alınamayabilir. Bu dönemde vitrite maküla ve optik sinirde ödem eşlik edebilir.

Vitritin tedavisiz aşamalı olarak gerileme eğiliminde olması tanı için önemlidir. Diffüz vitritin gerilemesi sırasında inferior periferik retinada inflamatuvar presipitatlar görülebilir (63). Bu presipitatların sekel bırakmadan kendiliğinden gerilemesi Behçet üveiti için patognomonik bir bulgudur (64).

Retinal vaskülit Behçet hastalığında arka segment tutulumunun en sık bulgusu olup sıklıkla arterleri nadiren de venleri etkileyen tıkaçıcı, nekrotizan bir vaskülitir. Retinal vaskülit tipik olarak fundus muayenesinde venülleri çevreleyen, segmental veya daha çok diffüz olan beyaz kılıflanma (periflebit) şeklinde görülür. Kılıflanma venlerde arterlere göre daha önce görülür. Damarlarda hem sızıntı hem de oklüzyon görülmesi Behçet vaskülit için tipiktir. Tıkanıklığa bağlı olarak retinada ödem, hemoraji ve retinal ven dal tıkanıklığı gelişebilir. Yüzeyel hemorajiler izlenebilir. Retina ödemi en sık makülada görülür, maküla ödemi Behçet hastalığındaki ciddi görme kayıplarının en temel sebeplerindendir (47). Ataklar sırasında retinanın yüzeyel ve derin katmanlarını etkileyebilecek infiltrasyon önemli bir bulgudur, retinada tek veya çok odaklı, sarı-beyaz renkli retinit odakları şeklinde görülür.

Tekrarlayan vaskülit ataklarının sonucu oluşan iskemi nedeniyle optik diskte demiyelinizasyon ve atrofik değişiklikler görülebilir. Sık atak geçiren hastalarda retinada geri dönüşümsüz pigment epitel değişiklikleri meydana gelebilir. Retinal iskemi ve buna bağlı olarak, retina veya optik diskte neovaskülarizasyon, vitreus içi hemoraji, traksiyonel retina dekolmanı kontrolsüz hastalarda görülebilecek komplikasyonlardır. Optik diskte neovaskülarizasyon inflamasyona bağlı olarak iskemi oluşmaksızın da gelişebilir. Ayrıca optik diskte hiperemi de görülebilir. Çok sayıda derin intraretinal hemorajiler, bazen “buzlanmış dal” görünümünde olup Behçet hastalığı ile ilişkili retinal vaskülit için karakteristiktir. İlerleyen dönemlerde retinada hayalet damarlar ve geniş nonperfüzyon alanları izlenir (65,47).

Retinal vaskülit tanısında en önemli görüntüleme yöntemi fundus floresein anjiyografidir. Retinal vaskülit anjiyografik olarak retinal damar çapının genişlemesi, retinal vasküler boyanma ve geç dönemde sızıntı şeklinde görülmektedir. Bu değişiklikler fokal veya diffüz olabilir, hem büyük hem de küçük çaptaki damarları etkileyebilir. Eğrelti otu görünümündeki diffüz kapillerit BH için karakteristiktir. Klinik inflamatuvar bulguların gerilemesine rağmen fundus floresein anjiyografide kapiller sızıntısının devam etmesi tedavi yanıtının yetersiz olduğunu gösterir (65).

BH'nın seyri yaşa ve cinsiyete göre değişmekte olup, genç erkek hastalarda daha agresif bir seyir göstermektedir. Göz içi inflamasyonu, tekrarlayan ataklarla ilerleyici bir klinik seyir gösterir ve her atak görme keskinliğinde daha fazla azalma riski taşır. BH'da kısa dönem takip sonuçları hastalığın bir bütün olarak yorumlanmasına engel olacağından göz tutulumu olan hastalar uzun süre düzenli ve sık takip edilmelidir.

Ataklar sırasında, retina ve üveada inflamasyonla ilgili farklı bulgular görülebilir. Bu aktivasyon bulguları değişken bir süre içinde yavaş yavaş kaybolmaya başlar. Daha sonra, inflamasyonun klinik bulguları tamamen kaybolur. Tekrarlayan ataklar retinanın yapısına olası hasar riski taşır ve farklı seviyelerde görme kaybına ve sonunda körlüğe neden olan kalıcı yaralanmalar meydana gelebilir (66). Kistoid maküla ödemi, retina iskemisi, retina dekolmanı, optik sinir atrofisi, glokom, katarakt gibi ciddi komplikasyonlar morbiditeyi önemli ölçüde etkilemektedir fakat bu komplikasyonlar günümüzde immunmodulator tedavi seçeneklerinin artmasıyla eskiye kıyasla daha az görülmektedir (4, 66).

Göz tutulumu tanı ve takibinde kullanılan yardımcı yöntemler

a. Optik koherens tomografi (OKT)

OKT non-invaziv, non-kontakt gerçek zamanlı bir görüntüleme sistemi olup oküler yapıların mikrometre (μm) boyutunda ve yüksek çözünürlüklü görüntülerini sağlamaktadır. Retinal yapıların, koroidin ve optik diskin görüntülenmesinde, hastalıkların teşhisinde ve tedavinin takibinde kullanılmaktadır. Makülanın histolojik yapısının ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesine imkân vermesi nedeniyle optik biyopsi olarak da adlandırılmaktadır (67).

OKT'nin temel çalışma prensibi ise dokulardan optik yansımadaki farklılıkları tespit ederek oküler yapıların mikrometrik olarak gösterilmesi temeline dayanır (68). Sistem 840 nm'lik bir diyot lazerden çıkan ışınların retinal dokulardan yansımasındaki gecikme farklılıklarını değerlendirerek iki boyutlu olarak, yansıtıcılık özelliklerine göre farklı renklendirilmiş tarzda görüntüler sunar (61). OKT optik yansıma prensibine dayanır ve bu nedenle korneal opasiteler, lenste görülebilen kesafetler, vitreus inflamasyonu veya hemorajisi gibi ortam opasiteleri görüntü kalitesinde azalmaya neden olmaktadır (67).

OKT’de aksiyel çözünürlük 5-10 μm olup bu özellik sayesinde arka segment yapıları çok hassas bir şekilde değerlendirilmektedir. OKT epiretinal membran (ERM), vitreomaküler traksiyon (VMT) gibi vitreoretinal arayüzey patolojileri hakkında da ayrıntılı bilgi vermektedir. Standart OKT’de ışık retinadan geçerken kayıplara uğrar ve bu nedenle koroid ve sklera optimal değerlendirilemez (67).

2006 yılında ilk yüksek hız ve çözünürlüklü SD-OKT’nin (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) klinik kullanıma sunulmasıyla retinal anatomiye çok daha detaylı bir şekilde değerlendirmek mümkün olmuştur. Saniyede 400 tarama görüntüsü sağlayan Stratus OKT’ye nazaran SD-OKT 14.600-29.000 tarama görüntüsü alabilmektedir ve görüntü çözünürlüğü 5 μm ’ye kadar çıkabilmektedir. Bu sayede çok kısa sürede histolojik kesitlere yaklaşan kalitede görüntü alınması mümkün olmaktadır (9).

EDI-OKT (Enhanced depth imaging OKT) yeni tanımlanan bir yöntemdir. EDI-OKT ile elde edilen ters görüntüler sayesinde koroidal yapılar tam kat görüntülenebilmekte ve koroid kalınlığı ölçülebilmektedir (9).

b. Fundus floresein anjiografi

FFA’da temel mekanizma flöresans yayma özelliği olan Sodyum floreseinin intravenöz yoldan verilip vasküler yapı içerisinde flöresans özelliğinden faydalanarak görüntüleme yapılması esasına dayanır. Sağlam kan-retina bariyerinden floresein geçişi olmaz. Ancak Üveit gibi vasküler inflamasyon durumlarında kan-retina bariyeri bozularak floresein sızıntısı oluşur ve FFA ile bu sızıntılar tespit edilebilir (69).

Fundus Floresein Anjiografi (FFA) vasküler paterni, vasküler oklüzyonu, iskemik alanları, neovaskülarizasyonları, retina vasküler sızıntılarını göstermede çok değerli yardımcı bir yöntem olup retinada vasküler patolojilerini göstermek için kullanılan altın standart görüntüleme yöntemidir.

Behçet üveitinde de retinal vaskulitin sızdıran ve tıkaçıcı yapısını tespit etmede ve izlemede altın standart yöntem olarak kullanılmaktadır (60). Behçet hastalarında vaskulit tespitinde FFA, fundus muayenesinden daha hassas bir yöntem olup göz tutulumunu düşündürecek muayene bulgusu olmayan hastalarda da inflamasyon ve periferik retinal kapillerlerden flöresin sızıntısı tespit edilebilmektedir (70).

Behçet hastalarında FFA’da maküla ve retinal vasküler yapılardan erken fazda sızıntı, geç fazda damar duvarında boyanma, optik sinir başında hiperflöresans gözlenmesi aktif inflamasyonun göstergesidir (8).

BH'da FFA'da tipik görünüm eğrelti ot paterninde görülen diffüz retinal sızıntıdır. Klinik olarak aktif üveit olmasa bile eğrelti otu paterni tedaviye yanıtın yetersizliği olarak yorumlanır. FFA'da maküla bölgesinde iskemi ve optik disk başında neovaskülarizasyon izlenmesi Behçet hastalarında kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (71).

c. İndosiyanin yeşil anjiografi

İndosiyanin Yeşil Anjiografi (İSYA) koroidal vasküler yapıları ve patolojilerin tespitinde kullanılan bir görüntüleme yöntemi olup koroid patolojilerini göstermede FFA'ya üstündür (72). BH sistemik bir vaskülit olduğu için koroid damarlarının tutulması beklenmektedir. BH'da İSYA'nın orta ve geç fazlarında; koriokapillarisin düzensiz dolumu, stromal damar hiperfloresansı, koroid vasküler duvarlarının boyanması, hiperfloresan lekeler, hipofloresan plaklar, optik disk ve yaygın koroid hiperfloresansı gösterilmiştir. Ancak bu bulguların BH'nın sistemik bulguları ile anlamlı bir ilişkisi tespit edilememiştir. Bu nedenle Behçet hastalığında İSYA kullanımı ayırıcı tanı amacıyla koroidal enflamasyonu dışlama ve yüksek doz kortikosteroid kullanılan Behçet hastalarında oluşan santral seröz koryoretinopati tanısını doğrulama gibi bazı özel durumlar haricinde tercih edilmemektedir (8).

d. Optik koherens tomografi anjiografi

Optik Koherens Tomografi Anjiografi (OKTA) seçilen bir retina alanından ardışık OKT görüntüleri alınarak bu alandaki eritrosit sinyallerindeki dalgalanmayı değerlendirip bu verileri işleyerek retinal vasküler yapıların görüntülenmesini sağlayan herhangi bir kontrast madde kullanımı gerektirmeyen, noninvaziv anjiyografik görüntüleme yöntemidir.

Retina vasküler anatomisinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesini sağlayan OKTA ayrıca vasküler akım ve dansite hakkında değerlendirme imkânı tanımaktadır (73). Kontrast madde enjeksiyonu gerektirmemesi, non-invaziv olması, kısa aralıklarla tekrarlanabilmesi ve hızlı görüntüleme imkânı tanınması gibi avantajlarından dolayı OKTA'nın farklı retina vasküler hastalıklarda ve üveitlerde kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (74).

e. Dijital Fundus Fotoğraflaması

Behçet hastalığında akut inflamasyon bulgularının kendiliğinden gerileyebilmesi ve ani tekrarlarla ortaya çıkabilmesi ayırtedici bir bulgu olup behçet hastalarında göz bulgularının renkli fundus fotoğrafı ile belgelenmesi ayırıcı tanı ve hastalık aktivitesini takip açısından yararlı olabilir (8). Behçet hastalığında vitre bulanıklığı antiinflamatuvar tedaviyle birlikte azalırken, inferior perifer retinada veya posterior hyaloid yüzde beyaz inci şeklinde presipitatlar birikim göstermeye başlar; birkaç hafta içinde herhangi bir iz bırakmadan kaybolurlar. Vitreusun hücrel infiltrasyonu sonrasında ortaya çıkan presipitasyonların belgelenmesi Behçet'i intermediyer üveitten ayırmaya yardımcı olur. Skar bırakmadan kaybolan retinal infiltratların fotoğrafik dokümantasyonu da yumuşak eksuda veya diğer inflamatuvar lezyonlarla seyreden patolojilerden ayırım yapılmasını sağlar (75).

19. yüzyılda ilk ilkel oftalmoskopun gelişiminden günümüze kadar uzanan süreçte canlı retinası araştırmacılar için her zaman heyecan verici bir odak noktası olmuştur. Retina damarlarında görülen değişikliklerin sistemik hastalıkların belirtici olarak hizmet etme potansiyeli, 1898'de hastalarda retina damarları üzerinde yaptığı bir dizi gözlemi sunan İskoç doktor Robert Marcus Gunn tarafından fark edilmiştir (76,77). 1974 yılında Keith ve ark. retina belirtilerini hipertansiyonlu hastaların sağkalımıyla ilişkilendirmeye yönelik ilk girişimi yapmışlardır. Hipertansif retinopati sınıflandırılmasının yapıldığı bu çalışmada özellikle en erken belirtilerden biri olan jeneralize retinal arteriolar daralmanın objektif bir şekilde ölçülmesi zor olmuştur (78).

Modern dijital görüntüleme sistemleri, retina fotoğraflarının değerlendirilmesinde devrim yarattı. Retina damarlarının sınırlı bir görünümü ile subjektif klinik değerlendirme yerine, retina fotoğrafçılığı retinanın daha geniş bir bölümünü görüntüleyerek ana retina damarları ve dallarının daha objektif bir şekilde belgelenmesine olanak sağlar (79).

Bu doğrultuda 1970'lerden itibaren retina fotoğrafçılığına dayalı yarı-objektif yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler, genel arteriolar daralmanın bir indeksi olarak arteriolar ve venüler genişlikler arasında bir oran elde etmeye dayanıyordu.

1974'te Parr ve Spears genel arteriolar daralmanın değerlendirilmesi için bir teknik geliştirdi. Makula ile optik disk arasındaki alanda tüm retinal arteriolar çapları ölçtüler. Ölçülen arteriolar çaplar, santral retinal arter eşdeğeri (SRAE) olarak adlandırılan retinal arterin kalibresini temsil eden tek toplam bir değere dönüştürüldü (80). Hubbard ve ark. daha sonra Parr'ın yöntemini venüllere genişletti ve bunları santral retinal ven eşdeğeri (SRVE) olarak özetledi. Bu tekniği kullanarak, yüksek çözünürlüklü sayısallaştırılmış fundus fotoğraflarından retinal vasküler kalibreyi daha güvenilir ve doğru bir şekilde değerlendirmek için yarı otomatik bir sistem geliştirdiler. Hubbard ve ark. SRAE, SRVE kalibrelerinin ölçümü ile bunların arteriovenöz oranı (AVO) değerlendirmişlerdir (79). Ayrıca, Knudtson ve ark. özetlenen bu retinal vasküler ölçümleri hesaplamak için en büyük altı arteriyol ve venüllere dayalı olarak daha fazla iyileştirme yaptı (81). Bu retinal vasküler indeksler, bu retinal vasküler çap ölçümleri için önemli ölçüde tekrarlanabilirlik gösteren birkaç büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmada kullanılmıştır. Retinal fotoğraf, retinal vasküler ağdaki mimari değişiklikleri değerlendirmek için daha hassas ve objektif bir yol sunar.

2.1.6. Behçet Hastalığı ve Behçet Üveitinin Tedavisi

Behçet hastalığının etyolojisi kesin olarak bilinmediğinden tamamen hastalığa spesifik bir tedaviden bahsetmek güçtür. Bu nedenle hastaların tedavisi tutulan sisteme ve bulgulara göre bireyselleştirilerek düzenlenmelidir. Ancak ataklar ve remisyonlarda başlıca tedavi prensipleri vardır. Behçet hastalığına bağlı üveitin tedavisinde genel prensip akut alevlenmelerde hızlı antiinflamatuvar etkilerinden dolayı kortikosteroidlerin kullanımı; uzun dönemde ise inflamasyonun kontrol altına alınması için konvansiyonel veya biyolojik immünbaskılayıcı ajanların kullanımı şeklindedir. Genel olarak merkezi sinir sistemi, vasküler sistem tutulumu olan erkek cinsiyet ve bilateral retinal tutulumda daha agresif tedavi modaliteleri gerekmektedir (65).

EULAR' ın (European Leage Against Rheumatism) 2008 ve 2018'deki önerilerine (tablo 3) göre tek başına ön üveit atağı olan Behçet hastalarında topikal steroid kullanımı önerilir, daha dirençli vakalarda geçici olarak 1 mg/kg oral steroid kullanılabilir. Önceden sadece ön üveiti olan olgularda sistemik tedavi önerilmezken son dönemlerdeki çalışmalarda kötü prognoz belirteçleri (genç yaş, erkek cinsiyet, MSS tutulumu, erken başlangıç) olan hastalarda sistemik immünsupresif kullanımı önerilmektedir (82,83).

Tablo 3 . EULAR tarafından Behçet hastalığının tedavisi ile alakalı dokuz tavsiye (82,83)

1. Behçet hastası olup arka segmenti etkileyen, enflamatuvar göz tutulumu olan herhangi bir hasta azatioprin ve sistemik kortikosteroid içeren bir tedavi rejiminde bulunmalıdır.
2. Eğer hastada ağır göz tutulumu olarak tanımlanan görme keskinliğinde 10/10 ölçeğine göre >2 sıra düşme ve/veya retinal tutulum mevcut ise siklosporin A veya infliximab, azatioprin ve kortikosteroidlerle kombinasyon halinde kullanılabilir. Alternatif olarak, bunun yerine tek başına IFN-alfa veya beraberinde kortikosteroid kullanılabilir.
3. Behçet hastalığında büyük damar hastalığının tedavisine rehberlik edecek sağlam bir kanıt bulunmamaktadır. Behçet hastalığına bağlı akut derin ven trombozu tedavisinde kortikosteroidler, azatioprin, siklofosfamid veya siklosporin A gibi immünsüpresif ajanlar önerilmektedir. Pulmoner ve periferik arter anevrizmalarının tedavisinde siklofosfamid ve kortikosteroidler önerilmektedir.
4. Benzer şekilde, Behçet hastalarında ne derin ven trombozu tedavisinde antikoagülanlar, antiplatelet veya antifibrinolitik ajanların kullanılması ne de arteriyal lezyonlar için anti-koagülan kullanılması ile alakalı kontrollü bir çalışma ya da fayda sağlayacağına dair bir kanıt bulunmamaktadır.
5. Behçet hastalığı'nın gastrointestinal tutulumunun tedavisi için önerilen kanıta dayalı bir tedavi yoktur. Acil durumlar haricinde, sülfasalazin, kortikosteroidler, azatioprin, TNF-alfa antagonistleri ve talidomid gibi ajanlar cerrahiden önce denenmelidir.
6. Behçet hastalığı olan çoğu hastada artrit kolşisinle tedavi edilebilir.
7. Behçet hastalığında MSS tutulumu tedavisini yönlendiren kontrollü bir veri mevcut değildir. Parankimal tutulum için denenecek ajanlar, kortikosteroidler, IFN-alfa, azatioprin, siklofosfamid, metotreksat ve TNF-alfa antagonistlerini içerebilir. Dural sinüs trombozu için kortikosteroidler önerilir.
8. Siklosporin A, intraoküler inflamasyon için gerekli olmadıkça merkezi sinir sistemi tutulumu olan Behçet hastalarında kullanılmamalıdır.
9. Deri ve mukoza tutulumunu tedavi etme kararı, doktor ve hasta tarafından algılanan şiddete bağlı olacaktır. Mukokütanöz tutulum mevcut baskın ya da ko-dominant lezyonlara göre tedavi edilmelidir. İzole oral ve genital ülserler için topikal önlemler (örn., Lokal kortikosteroidler) birincil basamak tedavi olmalıdır. Sivilce benzeri lezyonlar genellikle sadece kozmetik endişe kaynağıdır. Dolayısıyla akne vulgariste kullanılan topikal önlemler yeterlidir. Baskın lezyon eritema nodozum olduğunda kolşisin tercih edilmelidir. Behçet hastalığındaki bacak ülserleri farklı nedenlere bağlı olabilir. Tedavi buna göre planlanmalıdır. Azatioprin, IFN-alfa ve TNF-alfa antagonistleri dirençli vakalarda düşünülebilir.

Kortikosteroidler

a. Topikal Kortikosteroidler

Deksametazon veya prednizolon gibi güçlü topikal kortikosteroidler ön üveitlerin tedavisinde kullanılan ajanlardır. Steroide bağlı glokoma yatkın olan hastalarda oküler basıncı daha az yükselten rimexolon veya loteprednol etabonat gibi steroidler tercih edilebilir. Topikal kortikosteroidlerin avantajı sistemik yan etkilerinin düşük olmasıdır (60).

b. Perioküler kortikosteroid enjeksiyonu

Topikal tedaviye yanıt vermeyen ciddi ön üveit ve hipopyonlu üveitlerde subkonjonktival ve subtenon kortikosteroid enjeksiyonu uygulanabilir (60).

c. İntravitreal kortikosteroid enjeksiyonu

Behçet üveitinde tedaviye dirençli kistoid maküla ödemi varlığında, herhangi bir nedenle sistemik tedavi alamayan veya sistemik tedavi almaktayken atak geçiren hastalarda tedaviye ek olarak intravitreal kortikosteroid enjeksiyonları yapılabilir (60).

d. Sistemik kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroid tedavisi posteriyor segment tutulumunda akut atakların tedavisinde atakları hızlı şekilde baskılamak için etkin şekilde kullanılabilir. Posterior üveit ya da panüveitlere ek olarak topikal veya subtenon enjeksiyon tedavisine yanıt vermeyen ciddi ön üveit ataklarında da sistemik steroid tedavisi verilir. Sistemik kortikosteroidler özellikle akut ataklarda immünsüpresan ilaçların tam etkisi ortaya çıkıncaya kadar hızlı ve etkili bir antiinflamatuvar etki sağlarlar. Oral steroid tedavisi 1 mg/kg/gün dozunda prednizon veya prednizolon şeklinde başlanır. Ancak ciddi vitrit, maküler retinit, oklüziv retina vaskülit, optik nöropati gibi agresif arka segment tutulumu olan vakalarda pulse kortikosteroid tedavisi verilebilir (84). Sonrasında oral idame kortikosteroid kullanımı gerekebilir. İhtiyaca göre 6-8 hafta süre içerisinde doz azaltılarak kesilir. Sistemik kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımlarında Cushingoid görünüm, hipertansiyon, hiperglisemi, elektrolit bozuklukları, peptik ülser, osteoporoz, çocuklarda büyüme geriliği gibi yan etkiler görülebilir (60).

Topikal Midriyatikler ve Sikloplejikler

Topikal kısa etkili midriyatik ve sikloplejik ajanlar (%1'lik tropikamid, %1'lik siklopentolat) ve sempatomimetik ajanlar (%2,5 fenilefrin) posterior sineşileri önlemek veya tedavi etmek amacıyla kortikosteroid tedavisine ek olarak verilir (85). Bu ajanlar siliyer kas ve pupilla sfinkterindeki spazmı ortadan kaldırarak ağrı ve fotofobi gibi şikayetlerde azalmayı sağlarlar.

İMMÜNMODÜLATÖR TEDAVİ

Retinal tutulumu olan ağır üveit ataklarında immünmodülatör tedavi gerekmektedir. Sistemik kortikosteroidlere ek olarak Behçet üveitinin tedavisiyle ilgili literatürde yeterli bilgi bulunan tedaviler arasında; Konvansiyonel immünmodülatör tedaviyi oluşturan anti-metabolitler, sitotoksik ajanlar, kalsinörin inhibitörleri ve son dönemde dirençli olgularda sıklıkla tercih edilen biyolojik ajanlar mevcuttur. Konvansiyonel immünmodülatör tedavi içinde sadece Azatiyopürin ve Siklosporin-A tedavisinin görme keskinliğini korumada ve rekürrensleri azaltmada etkili olduğu randomize kontrollü çalışmalar ile gösterilmiştir (86,87).

ANTİMETABOLİTLER

Azatiopürin bir pürin sentezini inhibitörü olup, Behçet üveitinde inflamasyonun kontrolü, görme keskinliğinin korunması, oküler tutulumun ilerleyişinin durdurulmasında etkili bulunmuştur (88). Oral ve genital aftöz ülserlerde, eklem bulgularında ve tromboflebit rekürrenslerinde de etkindir (89) Hepatotoksisite ve kemik iliği baskılanması gibi yan etkileri açısından hastalar tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri ile yakından takip. Azatiopürin başlanılan olgularda takiplerde hipopyonlu üveit atağı görülme sıklığı azalmıştır. Ayrıca tek göz tutulumlu olgularda diğer gözün tutulum oranı ve non-oküler Behçet olgularında üveit gelişiminin azaldığı ifade edilmiştir.

Azatiopürin kullanan olgular lökopeni/trombositopeni ve hepatik toksisite gibi yan etkileri açısından dikkatli takip edilmelidir. Ayrıca teratojenik bir ajan olduğu için gebelik ve emzirme dönemlerinde ilaç kesilmelidir.

Mikofenolat mofetil: İnozin monofosfat dehidrojenaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini bloke eder. Bir çalışmada parankimal santral sinir sistemi inflamasyonu olan, yüksek doz steroid veya azatiopürin gibi immünsüpresif ajanlara yanıt alınamayan hastalarda alternatif tedavi olarak kullanılmış ve hastaların tedaviden yarar gördüğü belirtilmiştir (90). Hiperkolesterolemi, hiperglisemi, lökopeni, hipertansiyon gibi yan etkileri mevcuttur.

SİTOTOKSİK AJANLAR

Bu grupta yer alan siklofosamid ve klorambusil gibi alkilleyici ajanlar Siklosporin-A'nın kullanıma girmesinden önce sıkça kullanılmaktaydı (86).

Klorambusil, B lenfosit ve T lenfosit fonksiyonlarını azaltan, yavaş etki gösteren bir alkilleyici ajandır. Santral sinir sistemi ve oküler tutulumda kortikosteroidlerle birlikte kullanımı etkilidir.

Siklofosamid hızlı etkili alkilleyici bir ajan olup Oküler Behçet olgularında üveit ataklarının hızlı bir şekilde baskılanmasında steroidlere göre daha etkili bulunmuş ve uzun süreli takiplerde rekürrens kontrolünde başarılı olduğu gösterilmiştir. Siklosporin tedavisinin ortaya çıkmasından sonra yapılan bir çalışmada intravenöz siklofosamid ve oral siklosporin tedavisinin karşılaştırılmış ve siklofosamidin özellikle tedavinin ilk 6 ayında siklosporine kıyasla daha az etkili olduğu gözlenmiştir (86).

Sonuç olarak sitotoksik ajanlar, yan etki profilleri, kontrollü çalışmalarda etkilerinin gösterilmiş olmaması ve biyolojik ajanların kullanıma girmesi nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedirler.

KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİ

Siklosporin-A: Siklosporin CD4+ T-helper hücrelerini selektif inhibe eden immünmodülatör bir ilaçtır. Kalsinörini bağlayarak özellikle IL-2 gibi sitokinlerin sentezini baskılar. EULAR tavsiyelerine göre dirençli üveit olgularında (Görme keskinliğinde 10/10 ölçeğine göre 2 sıradan fazla düşme ve/ veya retinal tutulum (retinal vaskülit, maküla tutulumu)) hızlı etkili siklosporin-A veya infliksimab ile kombine azatioprin ve kortikosteroidlerin kombine başlanması önerilmektedir.

Behçet Üveitinde Siklosporin-A tedavisinin, belirgin ve hızlı bir şekilde görme keskinliğini arttırdığı ve takiplerde oküler atak sıklığı ve ağırlığını azalttığı kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (86).

Yapılan çalışmalarda siklosporin A kullanılan hastalarda diğer immünsüpresif tedavi ajanlarının kullanıldığı hastalara oranla parankimal nörolojik tutulumun anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür.

EULAR önerileri doğrultusunda gerekmedikçe santral sinir sistemi tutulumu olan hastalarda intraoküler inflamasyonu baskılamak için siklosporin A tercih edilmemelidir(83). Sitotoksik olmadığı için tedavi kesildiğinde rebound enflamasyon görülebilir, bu nedenle genellikle hastalar uzun yıllar sürekli tedavi altındadırlar. Nörolojik yan etkiler, hirsutizm, dişeti hiperplazisi, gastrointestinal rahatsızlıklar, meme hassasiyeti, hiperglisemi, hepatotoksisite ve hipertansiyon gibi yan etkileri mevcuttur. Vakaların %75'inde görülebilen nefrotoksisite de önemli bir yan etkisidir (91).

Takrolimus (FK-506): Takrolimus, T lenfositlerinin aktivasyonunu siklosporin gibi kalsinörin inhibisyonu yoluyla önlemektedir (92). Siklosporine dirençli arka segment inflamasyonu olan veya yan etkilerinden dolayı siklosporinin kullanılmadığı hastalarda alternatif tedavi ajanı olarak kullanımı bildirilmiştir (93). En belirgin yan etkileri böbrek yetmezliği, nörolojik yan etkiler, gastrointestinal sistem yan etkileri ve hipoglisemidir (94).

BİYOLOJİK AJANLAR

Klasik immünsüpresif tedaviler ile kontrol altına alınamayan Behçet hastalarında ya da daha hızlı ve güçlü şekilde inflamatuvar baskılanma istenen durumlarda giderek artan sıklıkta biyolojik ajanların kullanımına başvurulmaktadır. Biyolojik ajanların kullanıma girmesiyle Behçet üveitinin görme ile ilgili prognozunda belirgin iyileşme olmuştur (95).

İnterferon -α: Antiviral, antineoplastik ve immünomodülatör etkiye sahip olan bu biyolojik ajan kullanıma giren biyolojik ajan olup, konvansiyonel immünsüpresiflere cevapsız Behçet üveitinin tedavisinde son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır (95). Antiviral etkinliği bilinen ve somatik hücreler tarafından salınabilen doğal bir sitokindir. Viral hepatitler, lenfomalar ve bazı solid tümörlerin tedavisinde de kullanılmaktadır. BH etyolojisi hipotezlerinden birisi de viral enfeksiyonlarla tetiklenen immün aktivasyondur. Bu sebepten IFN-α antiviral ve antiproliferatif etkileri göz önünde bulundurularak Behçet hastalığında kullanıma başlanmıştır.

IFN- α hızlı inflamasyon baskılayıcı etkisi ve ilaç kesildikten sonra uzun dönem remisyon sağlaması ile Behçet hastalığının göz tutulumunda önemli bir tedavi seçeneği konumundadır (96). İnterferonların BH göz tedavisinde ikinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanımı önerilmektedir (95).

Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) blokerleri: Behçet hastalarında özellikle aktif üveit dönemlerinde serum ve aköz hümor TNF- α düzeylerinin yüksek bulunması ve bunun hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğunun gösterilmesi sonucunda anti-TNF ajanların Behçet üveitinin tedavisinde kullanılmasının önünü açmıştır. TNF- α antagonistleri şimerik bir monoklonal antikor olan infliksimab, TNF- α reseptörü füzyon proteini olan etanersept ve tümüyle humanize bir monoklonal anti-TNF- α antikor olan adalimumabdır. Retinal vaskülit ya da maküler ödem veya iki sıra veya daha fazla görme kaybı olan ciddi oküler tutulumu olan hastalarda TNF- α blokerleri kullanımını önerilmektedir (105). TNF- α blokerleri haricinde IL-1 inhibitörleri, B hücre inhibitörleri ve IL-6 antagonistleri gibi biyolojik ajanlar aktif üveit tedavisinde kullanılabilmektedir (97).

CERRAHİ TEDAVİ

Behçet üvetine bağlı olarak oluşan komplikasyonlara yönelik olarak çeşitli cerrahi tedaviler uygulanmaktadır. Behçet hastalarında oluşan sekonder glokom, nedenine yönelik olarak Nd: YAG lazer iridotomi, cerrahi periferik iridotomi, diyet lazer siklodestrüksiyon, antimetabolitlerin kullanıldığı trabekülektomi veya aköz drenaj implantları ile tedavi edilebilmektedir (98). Neovasküler glokom için siklokriyoterapi veya ağırlı gözlerde enükleasyon yapılabilir. Epiretinal membran oluşumu veya maküler hol, retinal yırtık gibi durumlar pars plana vitrektomi uygulanabilir. Behçet üveti olan bir hastada katarakt nedeniyle opere edilmeden önce en az üç aylık bir ataksız periyot olmalıdır; topikal, lokal, gerekirse sistemik kortikosteroid tedavisi ameliyat öncesi ve sonrası dönemde yoğun şekilde uygulanmalıdır (82).

PROGNOZ

Genel olarak Behçet hastalığının prognozu göz tutulumu, GİS tutulumu, nörolojik tutulum ve vasküler tutulumun varlığına bağlı olarak değişmektedir. Hastalığın mortalitesi düşük olmakla birlikte başta pulmoner arter tutulumu olmak üzere majör vasküler tutulum ve santral sinir sistemi tutulumu hastalığın en önemli mortalite sebeplerindendir (99). Behçet hastalarının yaklaşık yarısında oküler tutulum olup ataklar ve remisyonlarla seyreden Behçet üveiti ileri görme kayıplarına sebep olması nedeni ile ciddi morbiditeye sahiptir. Yalnızca ön üveitli olgularda pronoz daha iyi seyrederken arka üveit ve panüveitli hastalarda arka kutupta gelişebilecek komplikasyonlar nedeniyle prognoz daha kötüdür. Son yıllarda gelişen tedavi şemaları ve biyolojik ajanların klinik kullanıma girmeleriyle birlikte üveit ataklarında daha hızlı ve uzun süreli remisyon sağlanarak ve atakların sıklığı azaltılarak görsel prognozda belirgin iyileşme kaydedilmiştir (95). Erkek cinsiyet, HLA-B51 pozitifliği ve erken başlangıç yaşı BH için kötü prognostik faktörlerdir (16).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Göz Hastalıkları kliniğine başvuran Behçet hastalığına bağlı göz tutulumu nedeniyle takip edilen 44 hastanın 44 gözü, Behçet Hastalığı tanısı olup göz tutulumu olmayan 40 hastanın 40 gözü ve kliniğimizde muayene olup ve tetkikleri yapılan normal göz hastalıkları muayene sonucuna varılan 60 sağlıklı gönüllünün 60 gözü çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 16.02.2021 tarih ve 2021/02-18 sayı numaralı izin alındı. Çalışmaya katılan tüm bireylerden aydınlatılmış onam formu alındı.

Çalışma 3 gruptan oluşturuldu:

Grup 1: Behçet Hastalığı tanılı, aktif üveiti olmayıp geçirilmiş üveiti olan hastalar (oküler Behçet grubu)

Grup 2: Behçet Hastalığı tanılı, göz tutulumu olmayan hastalar (non-oküler Behçet grubu)

Grup 3: Sağlıklı gönüllüler

Hastaların yaşı, cinsiyeti, BH tanı süreleri, Behçet üveiti tanı süreleri, eşlik eden ek hastalıklar, kullandıkları ilaçlar kaydedilmiştir.

Hasta grubu ve kontrol grubunda yer alan tüm bireylerin detaylı oftalmolojik muayenesinde Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, goldman aplanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik muayene, %0,5 tropikamid ve %2,5 fenilefrin damlalar damlatılarak pupil dilatasyonu sonrasında detaylı fundus muayenesi yapılmıştır. Pupiller dilatasyonun sağlanmasından sonra, maküler kalınlık SD-OKT ile koroid kalınlığı EDI-OKT ile ölçüldü SD-OKT'de fovea, sinir lifi tabakası, ganglion hücre tabakası, iç nükleer tabaka ve iç pleksiform tabakanın olmadığı karakteristik foveal depresyon olarak tanımlandı. Tüm ölçümler sabah saatlerinde ve tek bir teknisyen tarafından yapıldı. Tüm hastaların renkli fundus görüntüleri Fundus kamera sistemi ile alındı (floresin anjiyografi; Visucam 500; Carl Zeiss Meditec, Jena, Almanya). Bireylerin sağ göz ölçüm ve görüntülemeleri çalışmaya dahil edildi.

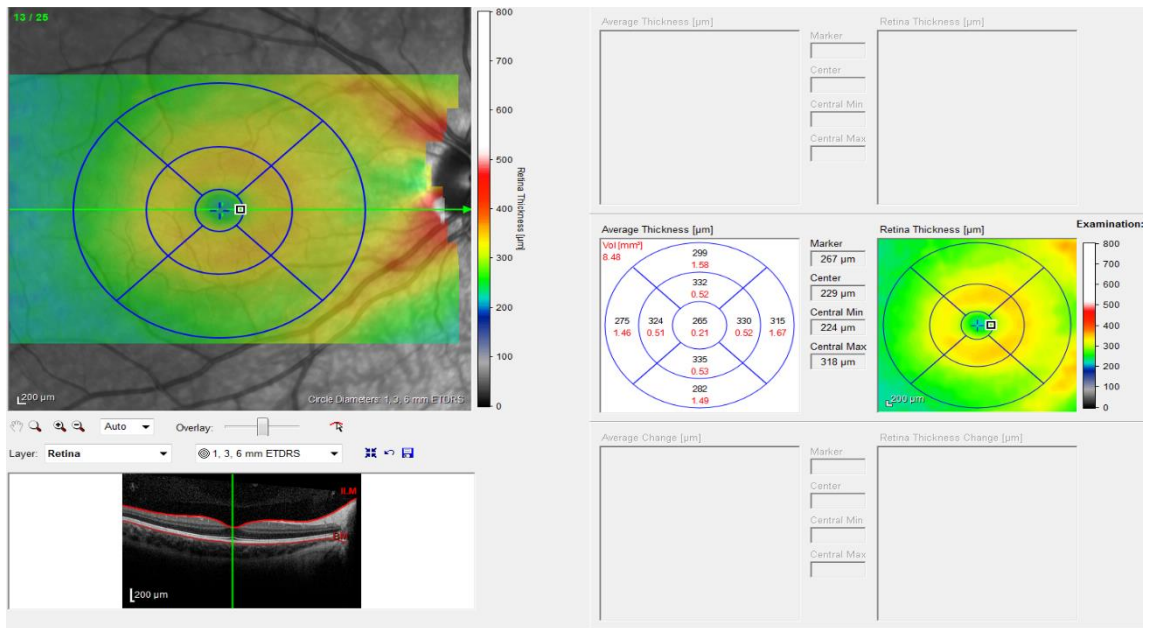
Çalışmaya 18-65 yaş aralığındaki bireyler dahil edilmiştir. Hastaların oftalmolojik muayenesinde konjonktival hiperemi, flare, ön kamarada hücre varlığı, hipopiyon, siliyer damarlanma veya keratik presipitatların varlığı aktif ön üveit bulguları olarak değerlendirilmiştir.

Vitreusta hücre ve bulanıklık, kartopu opasiteleri, retinal vaskülit, retinal hemoraji, retinal infiltratlar, disk hiperemisi ve ödemi, kistoid maküler ödem varlığı ise aktif posterior üveit lehine değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların tümü aktif üveit saptanmayan, remisyonda veya inaktif fazdaki hastalardan oluşmaktadır. Aktif üveiti olmayan Behçet hastaları daha önce üveit atağı geçirip geçirmemelerine göre oküler tutulumu olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılmıştır. Oküler Behçetli gözler, non-oküler Behçetli gözler ve kontrol grubu olmak üzere üç çalışma grubu oluşturulmuştur.

Oküler travma ve cerrahi öyküsü olanlar, Behçet hastalığı dışında bir sistemik hastalığı olanlar, fiksasyon kaybı ya da zayıflığı olanlar, optik koherens tomografi çekimi ve fundus fotoğrafı görüntülemesinde anlamlı medya opasitesi olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

1. Santral Maküler Kalınlık Ölçümü

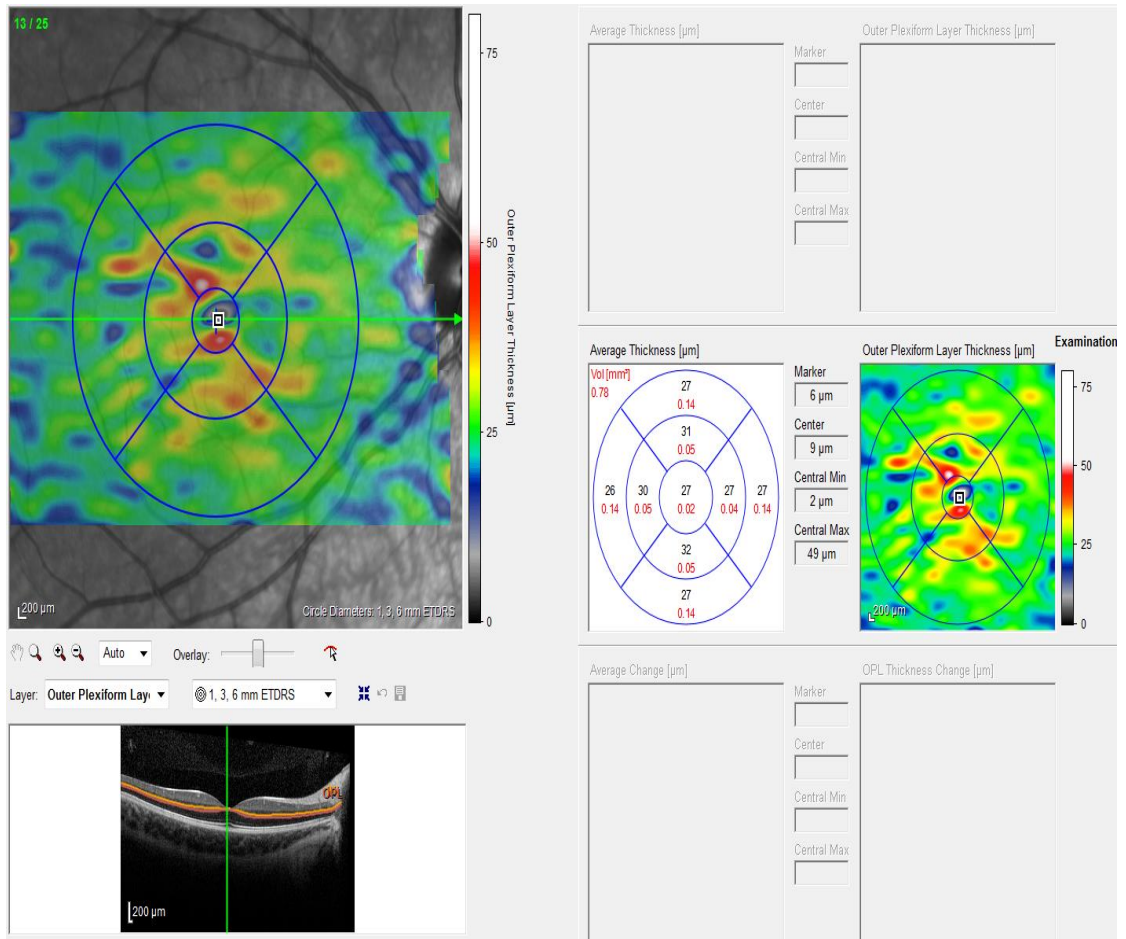
Tüm hastalarda santral maküler kalınlık ölçümü için, ETDRS tarafından tanımlanan, retinal kalınlığın 9 alt kadranda verildiği, SD-OKT' deki retinal kalınlık harita analiz protokolünü seçtik. 1 mm yarıçaplı iç daire içindeki tüm noktaların ortalaması SMK olarak tanımlandı ve her olgu için kaydedildi (Şekil-1).



Şekil 1 . SD-OKT ile maküla 9 kadrana retinal kalınlık ölçümü

3.Ganglion Hücre Kompleks Kalınlık Ölçümü

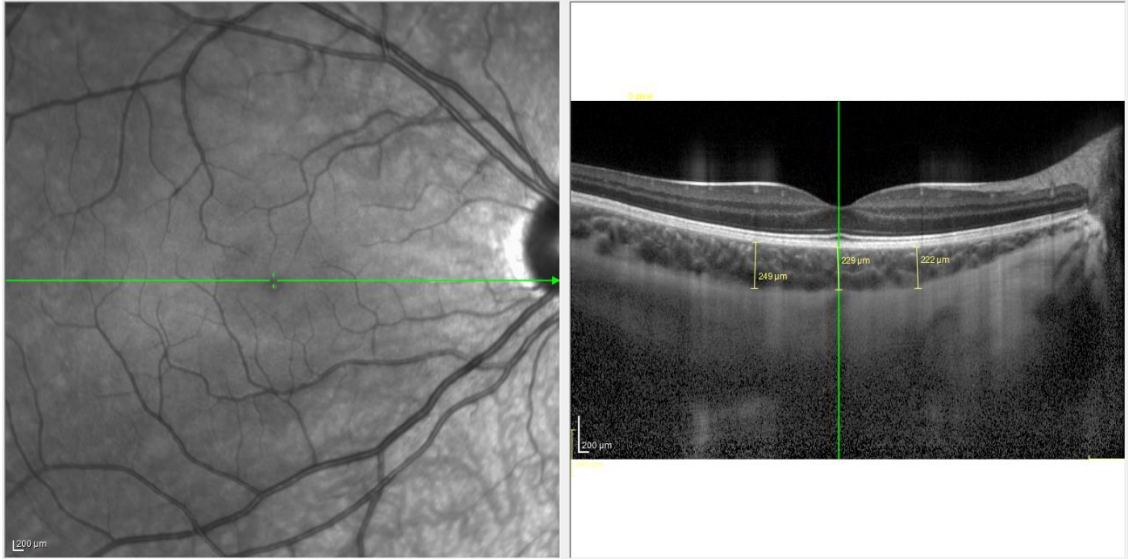
Çalışmamızda, SD-OKT cihazındaki otomatik segmentasyon yazılımı ile retina katmanlarını tek tek inceledik. Ganglion hücre kompleksini oluşturan retina sinir lifi tabakası (RSLT), ganglion hücre tabakası (GHT) ve iç pleksiform tabaka (İPT), iç nükleer tabaka (İNT), dış nükleer tabaka(DNT) ,retina pigment epiteli(RPE) , fotoreseptör tabaka(FR) kalınlık verileri her olgu için tek tek incelendi. (Şekil-2).



Şekil 2 . SD-OKT ile kontrol grubundan bir olguda dış pleksiform tabaka (DPT)

4.Koroid Kalınlık Ölçümü

Tüm olgularda koroid kalınlığını değerlendirmek için SD-OKT' nin (Spectralis HRA + OCT; Heidelberg Engineering Inc, Heidelberg, Almanya) EDI modu kullanılmıştır. Koroidal kalınlık, RPE dış kısmından sklera iç yüzeyine kadar olan bölüm olarak tanımlanmıştır. Ölçümler aynı hekim tarafından, manuel olarak, iki kez yapılmış ve ölçümlerin ortalaması alınmıştır. Ölçümler; foveayı en iyi ortalayan subfoveal alandan, foveanın 1500 µm nazalinden ve foveanın 1500 µm temporalinden yapılmıştır (Şekil-3).



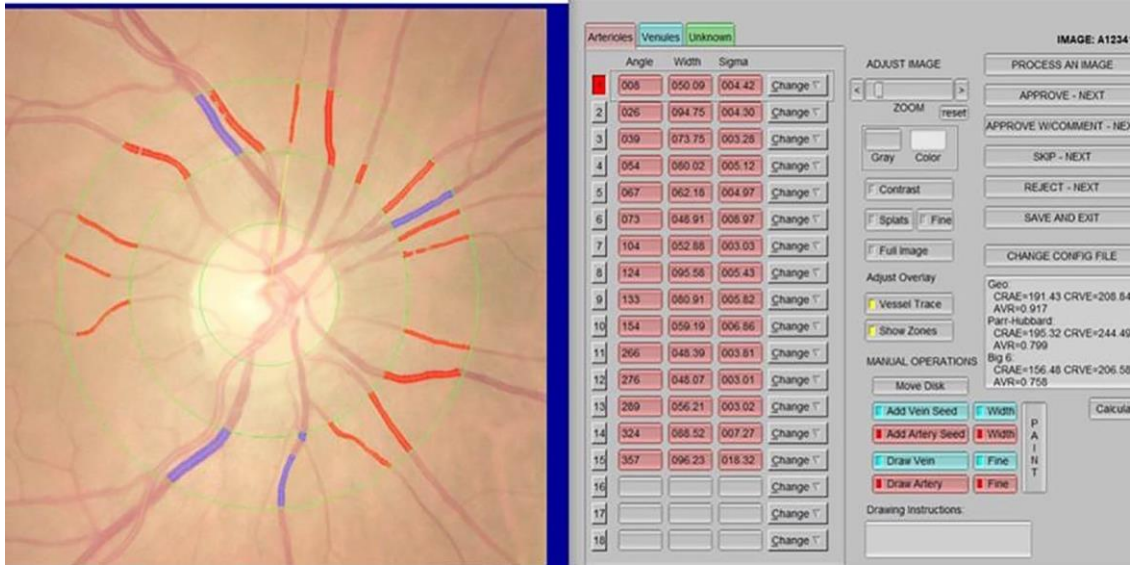
Şekil 3 . EDİ-OKT yöntemi ile manuel olarak, maküler koroid kalınlık ölçümü

3.2. Retinal arter ve ven için otomatik damar kalibrasyon derecelendirmesi

Çalışmaya dahil edilen bütün gözlerin midriazisi sağlandıktan sonra renkli fundus görüntüleri Fundus kamera sistemi ile alındı (floresein anjiyografi; Visucam 500; Carl Zeiss Meditec, Jena, Almanya). Katılımcıların fundus görüntüleri alınmadan önce ve sonra tansiyonları ölçüldü. Çalışmaya dahil edilen bütün bireylerin sistolik ve diastolik kan basınçları görüntüleme öncesi ve sonrasında normal aralıkta idi. Sonrasında retinal vasküler kalibre, dijital bir retina görüntüsü kullanarak retina damarlarının genişliğini

ölçen yarı otomatik bir sistem olan IVAN ile analiz edildi (Wisconsin Üniversitesi – Madison Mühendislik Okulu ve Oftalmoloji ve Görsel Bilimler Bölümü'nden Dr Nicola Ferrier'in izniyle) (79,7) (Şekil-4).

Fundus görüntülerine vasküler ölçüm alanını belirlemek için iki zon oluşturacak şekilde üç adet eşmerkezli halka yerleştirildi. Disk kenarından yarım disk çapına kadar olan alan Zon A, yarım disk çapından bir disk çapına kadar olan alan Zon B olarak tanımlandı. Damarlar daha sonra tanımlandı ve arterioller veya venüller olarak etiketlendi ve Zon B'den geçen tüm damarların genişliği ölçüldü. Merkezi bölge B'deki büyük 6 arteriol ve venülün ortalama genişliği sırasıyla SRAE ve SRVE ile temsil edildi Santral retinal arter eşdeğeri (SRAE) ve santral retinal damar eşdeğeri (SRVE) ölçümleri Hubbard ve arkadaşları tarafından oluşturulan (100) ve Knudtson ve arkadaşları (7) tarafından yenilenen formül kullanılarak hesaplandı.



Şekil 4 . IVAN'da retinal vasküler çap ölçümü.

İstatistiksel Analiz

Katılımcıların sağ gözünden elde edilen veriler istatistiksel analizlerde yer aldı. Analizler IBM SPSS 23 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Açıklayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ve minimum-maksimum değerler olarak sunuldu. Kategorik değerlerin karşılaştırılması ki-kare testi kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılımının testi Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak gerçekleştirildi. Bağımsız örneklerin karşılaştırılması iki örnekli t-testi kullanılarak gerçekleştirildi. Yaş ve kırılma durumu da dahil olmak üzere bazı değişkenlerin istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler için anlamlı faktörler olmadığı kovaryans analizi (ANCOVA) ile doğrulanmıştır. Alt grupların analizi varyans (ANOVA) tek yönlü analizi kullanılarak gerçekleştirildi. İki örnekli t testi post-hoc analizinde de kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 144 hastanın 144 gözü dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan üç gruptan; birinci grupta (Behçet üveiti olan hastalar, oküler Behçet grubu, Grup-1) 18 kadın 26 erkek hastanın 44 gözü, ikinci grupta (Behçet hastalığı olup göz tutulumu olmayan hastalar, non-oküler Behçet grubu, grup-2) 17 kadın 23 erkek hastanın 40 gözü dahil edilmiş, çekim kalitesi 7/10'un altında olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Kontrol grubu olan üçüncü grupta ise 25 kadın 35 erkek olarak 60 sağlıklı gönüllünün (grup-3) 60 gözü değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama yaşları grup sırasıyla $34,27 \pm 8,96$; $31,55 \pm 8,57$; ve $33,93 \pm 8,68$ idi. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4).

Oküler Behçet grubunda ortalama Behçet hastalığı tanı süresi; $13,11 \pm 7,36$ yıl ve ortalama Behçet üveiti tanı süresi; $9,36 \pm 8,31$ yıl idi. Non-oküler Behçet grubundaki ortalama Behçet hastalığı tanı süresi ise; $4,35 \pm 2,29$ yıl idi (Tablo 4).

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması oküler Behçet grubunda; $0,64 \pm 0,29$, non-oküler Behçet grubunda; $0,95 \pm 0,12$ idi. Kontrol grubundaki gözlerin tümünde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği tam (1.0) idi. Görme keskinliği, Behçet üveiti olan grupta anlamlı olarak düşüktü ($p < 0,001$) (Tablo 4).

Göz içi basınç ortalaması oküler Behçet grubunda $16,06 \pm 2,05$ mmhg iken non-oküler Behçet grubunda $15,87 \pm 2,07$ mmhg ve kontrol grubunda ise $16,23 \pm 1,84$ mmhg olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,673$) (Tablo 4).

Tablo 4 . Grupların temel özellikleri

	Grup-1 (Oküler Behçet) (n=44)	Grup-2 (Non-oküler Behçet) (n=40)	Grup-3 (Kontrol grubu) (n=60)	p
Yaş	$34,27 \pm 8,96$	$31,55 \pm 8,57$	$33,93 \pm 8,68$	0.296
Cinsiyet(K/E)	18/26	17/23	25/35	0.364
Behçet Hastalığı süresi	$13,11 \pm 7,36$	$4,35 \pm 2,29$		0.02
Görme keskinliği	$0,64 \pm 0,29$	$0,95 \pm 0,12$	1.00	<0.001
Göz içi basıncı	$16,06 \pm 2,05$	$15,87 \pm 2,07$	$16,23 \pm 1,84$	0.673

Tablo 5 .Gruplar arasında Retina tabakaları kalınlıklarının kıyaslanması*

	Grup-1	Grup-2	Grup-3	p	p1	p2	p3
SMK	267.6±28.37	277.02±46.19	281.76±19.26	0.045	0.593	0.022	0,892
RSLT	11.18±2.31	12.02±2.38	17.06±19.41	0.02	0.258	0.014	0.231
GHT	13.3±4.13	15.52±5.92	18.18±10.74	0.004	0.408	0.018	0.124
IPT	19.03±3.32	20.92±4.63	22.27±8.07	0.013	0.721	0.045	0.086
INT	15.8±4.13	17.75±5.1	23.47±13.04	<0.001	0.28	0.001	0.137
DPT	23.75±6.04	25±6.64	24.47±6.13	0.607	-	-	-
DNT	86.76±16.01	84.38±10.13	90.02±10.97	0.088	-	-	-
RPE	16.22±2.27	16.52±1.76	15.96±1.42	0.321	-	-	-
FR	85.65±4.53	86.07±3.81	86.21±4.00	<0.001	0.957	<0.001	<0.001

*anova test gruplar arası değerlendirme; **p1**: post hoc analiz grup-1 ve grup-2 arasında **p2**: post hoc analiz grup-1 ve grup-3 arasında **p3**: post hoc analiz grup-2 ve grup-3 arasında

Santral maküla kalınlıkları(SMK) değerlendirildiğinde, oküler Behçet grubunda; 267.6±28.37 µm, non-oküler Behçet grubunda: 277.02±46.19 µm , kontrol grubunda : 281.76±19.26 µm idi. Oküler Behçet grubu ile kontrol grubu arasında SMK açısından anlamlı fark mevcuttu (p:0.022) (Tablo 5).

Oküler Behçet grubunda RSLT, GHT, IPT, INT, FR tabaka kalınlıkları sırasıyla; 11.18±2.31, 13.3±4.13, 19.03±3.32, 15.8±4.13, 85.65±4.53 µm idi, non-oküler Behçet grubunda bu değerler; 12.02±2.38, 15.52±5.92, 20.92±4.63, 17.75±5.1, 86.07±3.81 µm idi, kontrol grubunda ise bu değerler; 17.06±19.41, 18.18±10.74, 22.27±8.07, 23.47±13.04, 86.21±4.00 µm olarak tespit edildi. Anova test grupları arasında yapılan değerlendirmede bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.02, p=0.004, p=0.013, p<0.001, p<0.001). Sonrasında yapılan posthoc analizde RSLT, GHT, IPT, INT, FR tabakaları için oküler Behçet grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edildi (p2:0.014, p2:0.018, p2:0.045, p2:0.001, p2<0.001). Ayrıca FR tabaka için posthoc analizde non-oküler Behçet grubu ve kontrol grubu arasında da anlamlı fark bulundu (p3<0.001) (Tablo 5).

DPT, DNT, RPE kalınlığı oküler Behçet grubunda sırasıyla; 23.75±6.04, 86.76±16.01, 16.22±2.27µm, non-oküler Behçet grubunda; 25±6.64, 84.38±10.13, 16.52±1.76 µm, kontrol grubunda ise; 24.47±6.13, 90.02±10.97, 15.96±1.42 µm olarak tespit edilmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.607, p=0.088 , p=0.321) (Tablo-5).

Tablo 6 . Gruplar arası koroidal kalınlık kıyaslanması

	Grup-1	Grup-2	Grup-3	p
SFKT	311.95±39.55	314.57±21.75	344.85±81.13	0.682
NAZAL1500	281.15±21.01	290.86±43.8	294.11±66.55	0.252
TEMPORAL 1500	285.25±22.35	296.02±36.9	318.13±75.59	0.255

*anova test gruplar arası değerlendirme

Gruplar arasında koroid kalınlıkları karşılaştırıldığında subfoveal koroid kalınlığı oküler Behçet grubunda: 311.95±39.55, non-oküler Behçet grubunda: 314.57±21.75, kontrol grubunda ise; 344.85±81,13 olarak bulunmuştur. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,682) (Tablo 6).

Gruplar arasında foveanın 1500 µm nazalinden yapılan koroid kalınlığı ölçümlerinde anlamlı fark bulunamadı. Oküler Behçet grubu, non-oküler Behçet grubu ve kontrol grubunda sırasıyla Nazal 1500 µm'deki koroid kalınlığı sırasıyla: 281.15±21.01, 290.86±43.8, 294.11±66.55 µm olarak bulunmuştur (p=0,252) (Tablo 6).

Gruplar arasında foveanın 1500 µm temporalinden yapılan koroid kalınlığı ölçümlerinde de anlamlı fark bulunamadı. Oküler Behçet grubu, non-oküler Behçet grubu ve kontrol grubunda sırasıyla temporal 1500 µm'deki koroid kalınlığı: 285.25±22.35, 296.02±36.9, 318.13±75.59 µm olarak bulunmuştur (p=0,255) (Tablo-6).

Tablo 7 . Gruplar arası Retina damar çapı analizlerinin kıyaslanması*

	Grup-1	Grup-2	Group-3	P*	P1	P2	P3
SRAE	165.13±2.09	169.27±1.99	173.94±1.68	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
SRVE	223.61±1.64	216±1.67	213.05±1.141	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
AVO	0.738±0.013	0.783±0.013	0.816±0.008	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*anova test gruplar arası değerlendirme; **p1**: post hoc analiz grup-1 ve grup-2 arasında **p2**: post hoc analiz grup-1 ve grup-3 arasında **p3**: post hoc analiz grup-2 ve grup-3 arasında

Santral retinal arter eşdeğeri (SRAE) oküler Behçet grubunda; 165.13±2.09, non-oküler behçet grubunda; 169.27±1.99, kontrol grubunda ise; 173.94±1,68 olarak bulundu. Bu fark istatiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$) (Tablo-7).

Santral retinal ven eşdeğeri (SRVE) değeri oküler Behçet grubunda; 223.61±1.64, non-oküler Behçet grubunda; 216±1.67, kontrol grubunda ise; 213.05±1.141 olarak bulundu. Bu fark istatiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$) (Tablo-7).

Arteriovenöz oran (AVO) oküler Behçet grubunda; 0.738±0.013, non-oküler Behçet grubunda; 0.783±0.013, kontrol grubunda ise; 0.816±0.008 olarak bulundu. Bu fark istatiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$) (Tablo-7).

Gruplar arasında yapılan posthoc analiz sonucunda oküler Behçet ve non-oküler behçet grupları ($p1$)arasında, oküler Behçet ve kontrol grubu arasında ($p2$), non-oküler Behçet ve kontrol grubu arasında($p3$) SRAE, SRVE, AVO değerleri açısından anlamlı fark bulundu ($p1<0.001$, $p2<0.001$, $p3<0.001$)(Tablo-7).

5. TARTIŞMA

BH hem arter hem ven tutulumu ile seyredabilen vaskülit ile karakterize etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış, multisistemik bir kronik hastalıktır. Göz tutulumu BH için en önemli morbidite nedenlerindendir. Çeşitli çalışmalarda Türkiye’de Behçet Hastalığı görülme sıklığı bölgelere göre değişmekle birlikte 8/10000-42/10000 aralığında bulunmuş olup dünyada en sık görülen ülke olarak kabul edilmektedir (11,12). Hastalığın ülkemizde sık görülmesi, arka segment tutulumunun ciddi morbidite sebebi olması ve hastalığın özellikle genç erişkin grubu etkilemesi hastalığı ülkemiz açısından önemli kılmaktadır.

Çalışmamızda oküler tutulumu olan ve olmayan toplam 84 BH olgusunun 49’u erkek (%58,3), 35’i kadın (%41,6) idi. Erkek kadın oranı 1,4 olarak tespit edildi. Bu oran literatürde belirtilen erkek baskınlığını destekler niteliktedir (13).

Retina; reseptörler, gangliyon hücreleri, glial hücreler ve aksonlar nedeniyle birçok anatomist tarafından beynin bir uzantısı olarak kabul edilir. Retinada myelin bulunmasa da ganglion hücre nöronları ve aksonları, onu nöronal bir ideal model haline getirir. Bu da nöronal hasar olmadan da RSLT’deki incelmeyi açıklayabilir(101). Karadağ ve ark.’nın (101) yaptığı çalışmada RSLT, BH’ye bağlı göz tutulumu olan grupta kontrol grubuna göre daha ince tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da OKT ile tespit edilen RSLT değerleri oküler Behçet grubu ve kontrol grubu arasında yapılan analizde oküler Behçet hastalarında anlamlı olarak daha ince bulunmuştur.

Behçet hastalarında GHT ve IPT ölçümleri ilk kez Karadağ ve ark (101) tarafından değerlendirilmiş ve oküler tutulumu olan Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak incelmeye bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise oküler Behçet ve kontrol grubu arasında yapılan analiz anlamlı olup GHT, IPT, INT Behçet hastalarında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ince bulunmuştur. Karadağ ve arkadaşları gibi, biz de Behçet hastalığının retina sinir lifi dejenerasyonuna neden olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle, RSLT, GHT, IPT ve INT ölçüm takibinin erken dönem retinal dejenerasyonun tanı ve takibinde değerli olabileceğini düşünmekteyiz.

Cheng ve ark. (102) geçirilmiş Behçet üveiti olup, klinik açıdan aktif olmayan hastaları değerlendirdikleri bir çalışmada retina dış tabakalarında incelmeye olduğunu tespit etmişlerdir.

Bu durumun nedeni olarak uzun süren hastalığa bağlı oluşan fotoreseptör tabaka hasarını öne sürmüşlerdir. İnflamasyonun başlangıç evresinde maküler ödem olabileceği ancak hasarın kronikleşmesiyle retinal incelmeye oluşabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda DPT, DNT kalınlıkları arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte oküler Behçet grubu ve non-oküler Behçet grubunda bu tabakaların kontrol grubuna göre daha ince olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bizim çalışmamızda Cheng ve ark. çalışmasını destekler nitelikte FR tabaka kalınlığı hem oküler Behçet grubunda hem de non-oküler Behçet grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha ince bulunmuştur. Bizim çalışmamızda RPE tabakası kalınlıkları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çalışmamıza dahil edilen bütün olguların SMK ölçümleri karşılaştırılmış ve oküler Behçet grubunda kontrol grubuna göre SMK’da anlamlı derecede incelmeye tespit edilmiştir. Takeuchi ve arkadaşlarının çalışmasında Behçet hastalarında üveitin süresi uzadıkça fovea kalınlığının azaldığı gösterilmiştir. Bu durum kronik tıkalı vaskulitin bir sonucu olarak değerlendirilmiştir (103). Garcher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da aynı şekilde retinal incelmeye bildirilmiştir (104). Yapılan bir başka çalışmada Unoki ve arkadaşları (105) ise Behçet üveitine bağlı foveal kalınlığın azaldığını ve bunun hastalık süresi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yüksel ve arkadaşlarının çalışmasında (106) inaktif oküler Behçet hastaları incelendiğinde maküladaki incelmeye gösterilmiştir, aynı zamanda maküladaki incelmeye elipsoid zon hasarının da eşlik ettiği belirtilmiştir. Bu hasarın retinadaki inflamatuvar ataklara ve retina dış katmanlarının kanlanmasıyla sorumlu olan koroidal damarlardaki tutulumla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak oküler Behçet hastalarında SMK incelmeye, biz de bu sonucun tekrarlayan vaskülit ve üveit atakları sonucu oluşan oküler iskemi nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz.

Behçet hastalığı olan gözlerde yapılan histopatolojik çalışmalar retinal vaskülit ve koroidde yaygın inflamatuvar hücreler olduğunu göstermiştir. Akut posterior üveit atakları sırasında nötrofillerin koroid içerisine belirgin lokal veya yaygın infiltrasyonu vardır. Koroidde ödem ve fibrozis BH’nın kronik evresinde görülen bulgulardır. EDI-OKT, koroid tabakasının incelenmesinde birçok detay sunarak ve koryoretinal hastalıkların ve koroidde oluşabilecek anormalliklerinin anlaşılmasını sağlar (107,108).

Bizim çalışmamızda koroid kalınlıkları değerlendirmesi subfoveal alandan ve subfoveal alanın 1500 µm nazalinden ve 1500 µm temporalinden yapılan ölçümler ile değerlendirilmiştir. Her üç ölçümde de oküler Behçet hastalarında koroid kalınlığı kontrol grubuna göre daha ince bulunmuştur. Ayrıca oküler Behçet hastalarındaki koroid kalınlıkları non-oküler Behçet grubuna göre daha ince bulunmuştur. Ancak bu farklar çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni olarak koroid kalınlık ölçümlerinin manuel yapılmasının getirdiği kısıtlılıkların ve çalışmamızda maküler ödemi olan oküler Behçet hastalarının ayrı gruplandırılmamasının etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızdaki oküler ve non-oküler Behçet hasta gruplarının, Behçet hastalığı tanı sürelerinin nispeten kısa olması da bu sonuçta etkili olmuş olabilir.

Mittal ve arkadaşlarının (109) 2017’de OKT ile yaptıkları oküler tutulumu olmayan Behçet hastaları ile sağlıklı grubu karşılaştırdıkları çalışmalarında oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarında normal popülasyona göre koroidal kalınlık, koroidal volüm ve retinal kalınlık azalmış olarak bulunmuştur. Bu çalışmadan önceki çeşitli çalışmalarda (105,110,111,112) ise Behçet hastalarında koroid kalınlığı normal popülasyona göre daha kalın bulunmuştur. Ancak çalışmalar incelendiğinde Behçet hastalarında koroidin kalın bulunduğu çalışmaların inflamasyon döneminde veya inflamasyon döneminin hemen sonrasında yapılan çalışmalar olduğu dikkat çekmektedir. Mittal ve arkadaşları (109) koroiddeki incelmeyi nedeni olarak zaman içinde koroidin subklinik tutulumunun, koroidde öncelikli olarak inflamasyona bağlı kalınlaşmaya ve ardından incelmeye neden olabileceğini belirtmişlerdir. Behçet hastalığı sistemik inflamatuvar bir hastalık olup hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir, ayrıca hastalığın akut ortaya çıkışını tetikleyen faktörler net bilinmese de çeşitli bağışıklık sistemi bileşenlerinin BH’nın ortaya çıkışında etkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, Behçet hastalığında rol oynayan bağışıklık sistemi bileşenlerinin, hastalığın ortaya çıkışından önce de farklı bir biçimde vücutta mevcut olabileceği düşünülmektedir; bu, klinik olarak oküler tutulum olmadan koroiddeki incelmeyi açıklayabilmektedir. Bu çalışmada oküler tutulumu olmayan Behçet olgularında sağlıklı gruba göre SMK da ince bulunmuştur. Bunun nedeni olarak, dış retinal tabakaların subklinik apoptozu hipotezi öne sürülmüştür (113).

İnaktif Behçet hastalarında ve idiopatik panüveitli olgularda retina ve koroid kalınlıklarında incelme tespit edilen farklı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda incelme nedeni olarak koroid damarlarında luminal boşluk kaybı ve haller tabakasındaki incelme gösterilmektedir. Kronik üveitin sebep olduğu koroidal incelme ve hipoperfzyonun retina dış katlarında da incelmeye sebep olduğu düşünülmektedir. Yine 2013’ te Coşkun ve arkadaşları (114) arka segment tutulumu olan Behçet hastalarında koroid kalınlığını normal popülasyona göre daha ince bulmuşlardır. Bu durumun nedenini tekrarlayan ataklar sonucunda koroidin dolaşımının bozulması ve buna bağlı olarak koroid dokusunun atrofiye uğramış olması şeklinde yorumlamışlardır (103,114,115). Bu anlamda çalışmamız remisyondaki Behçet üveitlerinde koroidin incelendiği önceki çalışmalar ile korele sonuçlar vermiştir. Behçet üveitinde remisyon döneminde koroid kalınlıklarının incelendiğinin belirten çalışmaların aksine Kim ve arkadaşlarının (112) çalışmasında remisyondaki Behçet üveiti hastaları ile sağlıklı grup karşılaştırıldığında remisyondaki hastaların koroid kalınlığı da sağlıklı gruba göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha kalın bulunmuştur. Kim ve arkadaşlarının çalışmalarındaki remisyon süresinin Coşkun ve ark. çalışmasındaki remisyon süresine göre daha kısa olmasından dolayı böyle bir sonuca varmış olabileceklerini belirtmektedirler. Çalışmacılar göre remisyon süresi uzadıkça koroid incelmektedir. Koroid kalınlığı ölçümünde EDI-OKT’de sadece manuel ölçüm alınabilmesi çalışmaları sınırlandıran en önemli faktörlerdendir.

Çalışmamızda oküler Behçet grubu, non-oküler Behçet grubu ve kontrol grubundaki tüm bireylerin dijital fundus fotoğraflarını çekerek retina damar çapı analizlerini inceledik. Santral retinal arter eşdeğeri (SRAE) oküler Behçet grubunda en ince, kontrol grubunda ise en kalın olarak bulundu. Oküler Behçet grubu ile non-oküler Behçet grubu arasında, oküler behçet grubu ile kontrol grubu arasında ve non-oküler Behçet grubu ile kontrol grubu arasında ayrı ayrı yapılan posthoc analizlerin tümünde anlamlı fark saptandı. Santral retinal ven eşdeğeri (SRVE) ise oküler Behçet grubunda en kalın, kontrol grubunda ise en ince olarak bulundu. Oküler Behçet grubu ile non-oküler Behçet grubu arasında, oküler Behçet grubu ile kontrol grubu arasında ve non-oküler Behçet grubu ile kontrol grubu arasında ayrı ayrı yapılan posthoc analizlerin tümünde anlamlı fark saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda Behçet hastalarında retinal arteriol çaplarında daralma, retinal venül çaplarında ise genişleme tespit ettik. Ayrıca bu arteriol daralması ve venül genişlemesi oküler tutulumu olan Behçet hastalarında oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarına göre anlamlı olarak daha fazlaydı.

Bildiğimiz kadarı ile daha önce Behçet hastalarında fundus fotoğrafları yardımı ile retinal arter ve venleri değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Behçet hastalığında retina bulguları hem arter hem de venleri tutabilen, tıkaçıcı nekrotizan vaskülitte bağlıdır (47). Retinal vaskülit tanısında en önemli görüntüleme yöntemi fundus florescein anjiyografidir. Retinal vaskülit inflamasyon döneminde anjiyografik olarak retinal damar çapının genişlemesi, retinal vasküler boyanma ve geç dönemde sızıntı şeklinde görülmektedir (116). Tekrarlayan ataklar damarların daralmasına, damarlar etrafında kılıflanmalar oluşmasına sebep olur (47). Tekrarlayan vaskülitlerin bir sonucu olarak, iskemiye takiben, atrofi, tıkalı damarlardan beslenen bölgelerde ortaya çıkar (7). Ayrıca Behçet hastalarında oküler kan akımının azaldığı bulunmuştur (117).

Liew ve arkadaşları retinal vaskuliti olan 21 göz ve sağlıklı 33 gözü karşılaştırdıkları çalışmalarında hasta ve sağlıklı grup arasında retina damar çaplarını incelemişlerdir. Bu çalışmada yer alan 21 hasta gözün 2'sinde Behçet hastalığına bağlı tutulum vardı. Çalışma sonucunda arteriolar daralma bulunurken venüllerde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Liew ve ark. bu bulguların vaskülit ile ilişkili bazı inflamatuvar sitokinlerin aynı zamanda genel arteriolar vazokonstriksiyonu tetiklemesi sonucu oluşmuş olabileceğini bildirmişlerdir(118).

Tümör nekroz faktörü-a'nın Behçet hastalığında önemli bir rol oynayan ve arteriyoller üzerinde vazokonstriktif etkileri olduğu gösterilen önemli bir proinflamatuvar sitokin olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (119,120).

Behçet Hastalığı etyopatogenezinde damar duvarındaki hasarın oluşumunda serbest oksijen radikalleri suçlanmıştır. Behçet hastalarında artmış oksidatif stresin göstergesi olarak superoksitler, adenoazin deaminaz (ADA), hidrojen peroksit düzeylerinde artış, anti oksidatif fonksiyonlarda azalmanın göstergesi olarak da süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz ve katalazın azaldığı bildirilmiştir (60,121). Farklı çalışmalarda Behçet hastalığı olgularında aköz humördeki NO miktarı yüksek bulunmuştur (122,123).

Nitrik oksidin artmış düzeylerine paralel olarak kanda homosistein ve VEGF (vascular endothelial growth factor) de Behçet hastalarında artmaktadır (124,125,126) Er ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hem oküler hem de non-oküler Behçet olgularında vazodilatatör bir mediatör olan Nitrik oksit ve vazokonstriktör bir mediatör olan Endotelin-1 seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir (127).

Çalışmamızda gösterilen hem oküler hem de non-oküler Behçet hastalarındaki arteriol daralma ve venüllerdeki genişlemenin Behçet hastalığındaki kronik inflamatuvar sürecin ve bu kronik inflamasyona bağlı gelişen vaskulite bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca Behçet hastalığına bağlı endotelyal hasar, değişen sitokin seviyeleri, damar duvarı üzerine vazokonstrüksiyon ve vazodilatasyon yapabilen mediatörlerin seviyelerindeki değişimler ve oküler kan akımının azalmasının damar çapları değişiminde etkili olmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kısıtlayıcı faktör, grupların örneklem büyüklüğünün görece küçük olması ve kesitsel bir çalışma şekline sahip olmasıdır. Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması henüz tanı almamış sistemik hastalıkların retinal ve koroidal ölçümleri etkilemiş olabilir. Bu nedenle daha büyük popülasyonlarla prospektif kohort çalışmaları daha sağlıklı verilere ulaşabilmek için gereklidir. Çalışmamızda oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarının tanı süresi ortalaması azdır, bu durum incelenen parametrelerle ilişkisini ortaya koymada bir kısıtlılık oluşturabilir. Diğer bir kısıtlılığımız ise Behçet hastalığı tanılı tüm hastalar tedavi altında olduğu için retina bulgularının kullanılan ilaçlara bağlı olup olmadığını inceleyemememizdir.

6. SONUÇLAR

Remisyon dönemindeki oküler tutulumu olan Behçet hastaları ve oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarında retina vasküler tabakalarını incelemeyi amaçladığımız çalışmamızda hasta grupları ve kontrol grubunda retina kalınlıkları, koroid kalınlıkları ve retina damar çapı ölçümlerini değerlendirdik.

Oküler Behçet grubunda RSLT, GHT, IPT, INT, FR tabakalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede incelmeye tespit ettik. Bu nedenle, RSLT, GHT, IPT, INT ve FR ölçüm takibinin erken dönem retinal dejenerasyonun tanı ve takibinde değerli olabileceğini düşünmekteyiz. Oküler tutulumu olan Behçet hastalarında SMK'da anlamlı ölçüde incelmeye tespit ettik. Ayrıca tüm bu tabakaların analizinde non-oküler Behçet grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte non-oküler Behçet hastalarında incelmeye tespit ettik. SD-OKT'de otomatik segmentasyon ile retinanın her katmanının tek tek ölçülebilmesi, Behçet hastalarında klinik olarak oküler tutulum olmasa dahi, nörodejenerasyonu ve subklinik inflamatuvar aktiviteyi takip etmemizi sağlaması nedeniyle Behçet hastalığının takibinde çok önemli bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

Koroid kalınlıkları açısından gruplarımız arasında anlamlı fark bulamadık.

Dijital fundus fotoğrafları ve IVAN yazılımı yardımı ile retina damar çaplarını analiz ettiğimizde hem oküler Behçet grubunda hem de non-oküler Behçet grubunda SRAE'nin azaldığını ve SRVE'nin arttığını tespit ettik. Ayrıca oküler Behçet grubunda non-oküler Behçet grubuna göre bu arteriol daralması ve venül genişlemesi anlamlı olarak daha fazlaydı. Literatürde daha önce Behçet hastalarında retina damar çaplarını inceleyen bir araştırma bulamadık. Retina damarlarının sınırlı bir görünümü ile subjektif klinik değerlendirme yerine, retina fotoğrafçılığı retinanın daha geniş bir bölümünü görüntüleyerek ana retina damarları ve dallarının daha objektif bir şekilde belgelenmesine olanak sağlar. Bu nedenle Behçet hastalığı gibi kronik inflamatuvar bir hastalıkta oküler enflamasyon ve vaskulitin takibinde, oküler tutulumun erken tanısında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde dijital fundus fotoğraflaması ile yapılacak analizlerin önemli bir yere sahip olma potansiyeli olduğunu düşünmekteyiz. Elde ettiğimiz verilerin doğruluğunun ve genel geçerliliğinin değerlendirilmesi için çok daha geniş hasta serilerinde tekrarlanması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

1. H. Behcet, "Über rezidivierende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien." *Dermat Wochsch*, vol. 105, pp. 1152–1157, 1937.
2. Kose AA. Direct immunofluorescence in Behçet's disease: A controlled study with 108 cases. *Yonsei Med J*. 2009;50(4):505-11.
3. C. Zouboulis, "Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease" *Ann. Med. Interne (Paris)*., vol. 150, no. 488, p. 498, 1999.
4. I. Tugal-Tutkun, S. Onal, R. Altan-Yaycioglu, H. Huseyin Altunbas, and M. Urgancioglu, "Uveitis in Behçet disease: An analysis of 880 patients," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 138, no. 3, pp. 373–380, 2004.
5. Morton LT, Situnayake D, Wallace GR. Genetics of Behcet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28:39-44.
6. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: An analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. 2004.
7. Tekeli O, Ozdemir O. Heidelberg retina tomograph in ocular Behçet's disease. *Eye* 2004; 18: 143-146.
8. Tugal-Tutkun I. Imaging in the diagnosis and management of Behçet disease. *Int Ophthalmol Clin*. 2012;52(4):183–190.
9. Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Spectral-domain optical coherence tomography use in macular diseases: a review. *Ophthalmologica* 2010; 224: 333-340.
10. H. Yazici, I. Fresko, and S. Yurdakul, "Behçet's syndrome: Disease manifestations, management, and advances in treatment" *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, vol. 3, no. 3, pp. 148–155, 2007.
11. Yurdakul S, Günaydin I, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarli H, Ozyazgan Y, et al. The prevalence of Behcet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *The Journal of rheumatology*. 1988;15(5):820-2.
12. N. Çakır et al., "Prevalence of Behçet's disease in rural western Turkey: A preliminary report," *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 22, no. 24, pp. 53–55, 2004.

13. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei medical journal*. 1997;38(6):411-22.
14. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2004;18(3):291-311.
15. M. Borlu, "Behçet Hastalığında Etyopatogenez," *Sağlık Bilim. Derg.*, vol. 16, no. 1, pp. 63–72, 2007.
16. H. Yazici, Y. Tuzun, H. Pazarli, S. Yurdakul, and Y. Ozyazgan, "prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 43, no. 43, pp. 783–789, 1984.
17. Yazici H, Chamberlain MA, Schreuder I, D'amaro J, Muftuoglu M. HLA antigens in Behçet's disease: a reappraisal by a comparative study of Turkish and British patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 1980;39(4):344-8.
18. Ohno S, Aoki K, Sugiura S, Nakayama E, Itakura K, Aizawa M. HL-A5 and Behçet's Disease. *Lancet*. 1973.
19. Koné-Paut I, Geisler I, Wechsler B, et al. Familial aggregation in Behçet's disease: High frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr*. 1999
20. 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 Care Res*. 2009.
21. Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker PIW, Gul A, Kastner DL, Remmers EF. Behçet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci*. 2014.
22. Sohn S, Lee ES, Bang D, Lee S. Behçet's disease-like symptoms induced by the Herpes simplex virus in ICR mice. *Eur J Dermatol* 1998; 8:21-3.
23. Verity D, Marr J, Ohno S, Wallace G, Stanford M. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue antigens*. 1999;54(3):213-20.
24. Verity D, Vaughan R, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, Fayyad F, et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behçet's disease. *European Journal of Immunogenetics*. 2000;27(2):73-6.
25. Mizuki N, Ota M, Kimura M, Ohno S, Ando H, Katsuyama Y, et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong

- association of six GCT repetitions with Behcet disease. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1997;94(4):1298-303.
26. Akman A, Alpsoy E. Behçet Hastalığı: Etiyopatogeneizde Güncel Bilgiler. Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm. 2009;43.
 27. Karasneh J, Hajeer A, Barrett J, Ollier W, Thornhill M, Gul A. Association of specific interleukin 1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behcet's disease. Rheumatology. 2003;42(7):860-4.
 28. Takeno M, Shimoyama Y, Kashiwakura J-I, Nagafuchi H, Sakane T, Suzuki N. Abnormal killer inhibitory receptor expression on natural killer cells in patients with Behçet's disease. Rheumatology international. 2004;24(4):212-6.
 29. Direskeneli H. Autoimmunity vs autoinflammation in Behcet's disease: do we oversimplify a complex disorder? Rheumatology. 2006;45(12):1461-5.
 30. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behcet's disease. International reviews of immunology. 1997;14(1):21-32.
 31. Ekşioğlu-Demiralp E, Kibaroglu A, Direskeneli H, Yavuz S, Karsli F, Yurdakul S, et al. Phenotypic characteristics of B cells in Behcet's disease: increased activity in B cell subsets. The Journal of rheumatology. 1999;26(4):826-32.
 32. P. Öztaş, N. Lortlar, M. Polat, N. All, S. Ömeroğlu, and A. Basman, "Caspase-9 expression is increased in endothelial cells of active Behçet's disease patients," Int. J. Dermatol., vol. 46, no. 2, pp. 172–176, 2007.
 33. PAY S. Behçet hastalığı: Etiyoloji ve patogenezi. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences. 2005;1(25):10-8.
 34. Caramaschi P, Poli G, Bonora A, Volpe A, Tinazzi I, Pieropan S, et al. A study on thrombophilic factors in Italian Behcet's patients. Joint Bone Spine. 2010;77(4):330-4.
 35. Gül A. Behçet hastalığının immünolojisi. Aktüel tıp dergisi. 1997;2(2):76-9.
 36. Hewitt J, Escande JP, Lauret P, Perlemuter L. Criteria for diagnosis of Behçet's syndrome. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 1969;76:565-8.
 37. A. Mudun, "Behçet Hastalığında Etiyopatogenezi, Etiyopatogenesis of Behçet's Disease," Curr. Retin., vol. 2, no. 4, pp. 324–328, 2018.
 38. "International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease.," Lancet, vol. 335, pp. 1078–1080, 1990.

39. Kim, HB. Ophthalmologic manifestation of Behcet's disease. Behcet's Disease. Springer, Berlin, Heidelberg, 2001. 137-140.
40. Boyvat A. Behçet hastalığında deri ve mukoza belirtileri. Turkderm Deri Hast ve Frengi Arş. 2009.
41. Türsen Ü. Behçet Hastalığında Aktivite Belirteçleri. Türkderm Özel Sayı. 2009;43(2):74.
42. Gürler A, Boyvat A, Türsen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. Yonsei Med J 1997; 38: 423–427.
43. I. Tugal-Tutkun, “Üveitlere Genel Bakış,” Klin. Gelişim, vol. 25, no. 1, pp. 26–34, 2012.
44. Alpsoy E. Behcet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. J Dermatol. 2016; 43(6): 620-632
45. Boyvat A. Behçet hastalığında deri ve mukoza belirtileri, Turkderm, 2009, 43(Ek 2):42-47.
46. Varol A, Seifert O, Anderson CD. The skin pathergy test: innately useful? ArchDermatol Res 2010; 302: 155– 168.
47. Akbatur H.H, Şengün A. Behçet Hastalığı, Endoftalmiler ve Üveitler, Ankara 2002, sf 93-4.
48. Kim HA, Choi KW, Song YW. Arthropathy in Behcet's disease. Scand J Rheumatol. 1997.
49. İtil BO. Multisistem Tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Pulmoner Behçet. Türkiye Klinikleri J Int Med. 2007;(3):40-43.
50. Skef W, Hamilton MJ, Arayssi T CW. Gastrointestinal Behçet's disease: A review. World J Gastroenterol. 2015;21(2113):3801-3812.
51. Akman-Demir G, Serdaroğlu 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.
52. Akman-Demir G. Behçet hastalığında nörolojik tutulum. Türkderm. 2009;43(2):61-4.
53. O'Duffy, JD. Vasculitis in Behçet's disease. Rheumatic diseases clinics of North America 16.2 (1990): 423-431.
54. E. Arca and A. R. Gür, “Behçet Hastalığı,” T klin Tıp Bilim., vol. 23, no. 5, pp. 261–268, 2003.

55. Tugal-Tutkun I. Behcet's disease. In: Gupta A, Gupta V, Herborn CP, Khairallah M, editors. Uveitis. Text and imaging. 1st Ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd; 2009. p. 397—413.
56. Kim, HB. Ophthalmologic manifestation of Behcet's disease. Behcet's Disease. Springer, Berlin, Heidelberg, 2001. 137-140.
57. U. Tursen, A. Gurler, and A. Boyvat, "Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease," Int. J. Dermatol., vol. 42, no. 5, pp. 346–351, 2003.
58. F. N. Yalçındağ, P. C. Özdal, Y. Özyazgan, F. Batioğlu, and I. Tugal-Tutkun, "Demographic and Clinical Characteristics of Uveitis in Turkey: The First National Registry Report," Ocul. Immunol. Inflamm., vol. 26, no. 1, pp. 17–26, 2018.
59. Tugal-Tutkun I, Cingü K, Kir N, Yenid B, Urgancioglu M, Gül A. Use of laser flare-cell photometry to quantify intraocular inflammation in patients with Behcet uveitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008; 246:1169-77.
60. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. Surv Ophthalmol. 2005; 50: 297-350.
61. Deuter CME, Kötter I, Wallace GR, et al. Behcet's disease: Ocular effects and treatment. Progress in Retinal and Eye Research 2008; 27: 111–136.
62. Elgin U, Berker N, Batman A. Incidence of secondary glaucoma in Behcet disease. Journal of glaucoma. 2004;13(6):441-4.
63. Tugal-Tutkun, I. Behcet's uveitis. Middle East African journal of ophthalmology 16.4 (2009): 219.
64. Bonfioli, AA, Orefice F. Behcet's disease. Seminars in ophthalmology. Vol. 20. No. 3. Taylor & Francis, 2005.
65. Tugal-Tutkun I. Behcet's disease. In: Gupta A, Gupta V, Herborn CP, Khairallah M, editors. Uveitis. Text and imaging. 1st Ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd; 2009. p. 397—413.
66. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a randomized placebo controlled and double-blind study. Arch Dermatol 138: 467– 71, 2002.
67. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. Arch Ophthalmol 1995; 113: 325-332.

68. Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol* 2003; 21(11): 1361-1367.
69. J. J. De Laey, "Fluorescein Anjiography in Posterior Uveitis," *Int. Ophthalmol. Clin.*, vol. 35, no. 3, pp. 33–58, 1995.
70. Rao N, Yanoff M, Duker J. Uveitis and other intraocular inflammations. *Ophthalmology*, Philadelphia and Boston: Mosby. 2004;8:1105-18.
71. Kim M, Kwon HJ, Choi EY. Correlation between fluorescein angiographic findings and visual acuity in Behçet retinal vasculitis. *Yonsei Med J*. 2015;56(4):1087–1096.
72. F. Afrashi, "İndosiyanin Yeşili Anjiografi Indocyanine Green Angiography," *Güncel Retin.*, vol. 1, no. 1, pp. 28–31, 2017.
73. L. An, T. T. Shen, and R. K. Wang, "Using ultrahigh sensitive optical microangiography to achieve comprehensive depth resolved microvasculature mapping for human retina," *Journal of Biomedical Optics*, vol. 16, no. 10, p. 106013, 2011.
74. Pichi F, Sarraf D, Arepalli S, et al. The application of optical coherence tomography angiography in uveitis and inflammatory eye diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2017;59:178–201. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.04.005.
75. Tugal-Tutkun I, Gupta V, Cunningham ET. Differential diagnosis of Behçet uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21 (5):337–350.
76. Walsh JB: Hypertensive retinopathy. Description, classification, and prognosis. *Ophthalmology* 1982;89:1127–1131
77. Wong TY, Klein R, Klein BE, Tielsh JM, Hubbard L, Nieto FJ: Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol* 2001;46:59–80
78. Keith NM, Wagener HP, Barker NW: Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1974;268:336–345
79. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, Sharrett AR, Davis MD, Cai J: Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 1999;106:2269–2280
80. Parr JC, Spears GF: General caliber of the retinal arteries expressed as the equivalent width of the central retinal artery. *Am J Ophthalmol* 1974;77:472–477

81. Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, Wong TY, Klein R, Klein BE: Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Curr Eye Res* 2003;27:143–149
82. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Annals of the rheumatic diseases* 67.12 (2008): 1656-1662.
83. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases* 77.6 (2018): 808-818.
84. F. N. Yalçındag, E. Can, and Ö. Özdemir, "Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy for Acute Posterior Segment Uveitis Attacks in Behçet's Disease," *Ann. Ophthalmol.*, vol. 39, no. 3, pp. 194–197, 2007.
85. I Ksiaa, N Abroug, M Kechida, S Zina, B Jelliti, S Khochtali, S Attia, M Khairallah, Eye and Behçet's Disease, *J Fr Ophthalmol.* 2019 Apr;42(4) :e 133-1146
86. Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, Tüzün B, Işçimen A, Tüzün Y, et al. Low dose cyclosporine versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol.* 1992;76:241-3
87. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet* 1989;1(8647):1093-6.
88. Saadoun D, Wechsler B, Terrada C, Hajage D, Le Thi Huong D, Resche-Rigon M, et al. Azathioprine in severe uveitis of Behçet's disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1733-8.
89. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med.* 1990;322(5):281–285.
90. 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):S64-S7.
91. Akpolat T, Diri B, Oguz Y, et al: Behçet's disease and renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 18:888–91, 2003.
92. Tanabe K. Calcineurin inhibitors in renal transplantation: what is the best option? *Drugs.* 2003;63(15):1535–1548.

93. Sloper CM, Powell RJ, Dua HS: Tacrolimus (FK506) in the treatment of posterior uveitis refractory to cyclosporine. *Ophthalmology* (1999) 106:723-728.
94. Akbatur H.H., Şengün A. Behçet Hastalığı, Endoftalmiler ve Üveitler, Ankara 2002, sf: 71.
95. H.E. Öztürk ve Y. Süllü, “Behçet Hastalığına Bağlı Üveitin Tedavisinde İnterferonlar Interferons in the Treatment of Behçet Uveitis,” *Curr. Retin.*, vol. 2, no. 4, pp. 352–357, 2018.
96. I. Kötter, I. Günaydin, M. Zierhut, and N. Stübiger, “The Use of Interferon α in Behçet Disease: Review of the Literature,” *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 33, no. 5, pp. 320–335, 2004.
97. H. E. Öztürk and İ. T. Tutkun, “Behçet Hastalığına Bağlı Üveitin Tedavisinde Biyolojik Ajanların Kullanımı Biologics in Treatment of Behçet Uveitis,” *Güncel Retina*, vol. 2, no. 4, pp. 358–365, 2018.
98. Elgin U, Berker N, Batman A: Incidence of secondary glaucoma in Behcet disease. *J Glaucoma* 13:441–4, 2004.
99. E. Kural-seyahi et al., “The Long-Term Mortality and Morbidity of Behçet Syndrome Abstract:,” *Medicine (Baltimore).*, vol. 82, no. 1, pp. 60–76, 2003.
100. Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, et al. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Curr Eye Res* 2003; 27: 143–149.
101. Karadag AS; Bilgin B, Soylu MB. Comparison of optical coherence tomographic findings between Behcet disease patients with and without ocular involvement and healthy subjects. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*, 2017, 80.2: 69-73.
102. Cheng D, Wang Y, Huang S, Wu Q, Chen Q, Shen M, Lu F. Macular inner retinal layer thickening and outer retinal layer damage correlate with visual acuity during remission in Behcet's disease. *Investigative ophthalmology & visual science* 57.13 (2016): 5470-5478.
103. Takeuchi M, Iwasaki T, Kezuka T, et al. Functional and morphological changes in the eyes of Behçet’s patients with uveitis. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(2):62-257.
104. Garcher C, Bielefeld P, Desvaux C, Besancenot JF, Bron A. Bilateral loss of vision and macular ischemia related to Behçet disease. *American journal of ophthalmology* 124.1 (1997): 116-117.

105. Unoki N, Nishijima K, Kita M, Hayashi R, Yoshimura N. Structural changes of fovea during remission of Behçet's disease as imaged by spectral domain optical coherence tomography. *Eye* 24.6 (2010): 969.
106. Yüksel H, Türkcü FM, Sahin M, Cinar Y, Cingü AK, Ozkurt Z. Inner and outer segment junction (IS/OS line) integrity in ocular Behçet's disease. *Arquivos brasileiros de oftalmologia* 77.4 (2014): 219-221.
107. Spaide, RF. "Enhanced depth imaging optical coherence tomography of retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration." *American journal of ophthalmology* 147.4 (2009): 644-652.
108. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Sekiryu T. Subfoveal choroidal thickness in fellow eyes of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina* 31.8 (2011): 1603-1608.
109. Mittal A, Velaga SB, Falavarjani KG, Nittala MG, Sadda SR. Choroidal thickness in non-ocular Behçet's disease—A spectral-domain OCT study. *Journal of current ophthalmology* 29.3 (2017): 210-213.
110. Ishikawa S, Taguchi M, Muraoka T, Sakurai Y, Kanda T, Takeuchi M. Changes in subfoveal choroidal thickness associated with uveitis activity in patients with Behçet's disease. *British Journal of Ophthalmology* 98.11 (2014):1508-1513.
111. Ataş M, Yuvacı I, Demircan S, Güler E, Altunel O, Pangal E. Evaluation of the macular, peripapillary nerve fiber layer and choroid thickness changes in Behçet's disease with spectral-domain OCT. *Journal of ophthalmology* 2014 (2014).
112. Kim M, Kim H, Kwon HJ, Kim SS, Koh HJ, Lee SC. Choroidal thickness in Behçet's uveitis: an enhanced depth imaging-optical coherence tomography and its association with angiographic changes. *Investigative ophthalmology & visual science* 54.9 (2013): 6033-6039.
113. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *American journal of ophthalmology* 148.3 (2009): 445-450.
114. Coskun E1, Gurler B, Pehlivan Y, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography findings in Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013;21(6):5-440.
115. Karampelas M, Sim DA, Keane PA, et al. "Choroidal assessment in idiopathic panuveitis using optical coherence tomography," *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2013;251:2029–2036.

116. Tugal-Tutkun I. Behcet's disease. In: Gupta A, Gupta V, Herborn CP, Khairallah M, editors. Uveitis. Text and imaging. 1st Ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd; 2009. p. 397-413.
117. Çaça I, Nazaroğlu H, Ünlü K, Çakmak SS, Arı S, Sakalar YB. Color Doppler imaging of ocular hemodynamic changes in Behçet's disease. Japanese journal of ophthalmology 48.2 (2004): 101-105.
118. Gerald Liew 1, Adnan Tufail, Victoria F Cosatto et al.: Retinal vessel caliber changes in vasculitis, 2015 Apr;35(4):803-8. doi: 10.1097/IAE.0000000000000369.
119. Vila E, Salaices M. Cytokines and vascular reactivity in resistance arteries. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005;288: H1016–H1021.
120. Wagner EM. TNF-alpha induced bronchial vasoconstriction. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000;279:H946–H951.
121. Erkilic K, Evereklioglu C, Mustafa C, Ekmen, Ozkiris A, Duygulu F and Dogan H. Adenosine deaminase enzyme activity is increased and negatively correlates with catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in patients with Behcet's disease: original contributions/clinical and laboratory investigations Mediators Inflamm. 2003 Apr;12(2):107-16.
122. Yilmaz G, Sızmaz S, Yilmaz ED, et al: Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behçet's disease. Retina 2002;22:330-335.
123. Mirza GE, Karaküçük S, Er M, et al: Tear nitrite and nitrate levels as nitric oxide end products in patients with Behçet's disease and non-Behçet's uveitis. Ophthalmic Res 2001;33:48-51.
124. Duygulu F, Evereklioglu C, Çalış, M, et al: Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behçet's disease; a pilot study. Clin Rheumatol 2005, 24(4):324-330.
125. Bouloumie A, Valerie B. Schini-Kerth, Buse R. Vascular endothelial growth factor up-regulates nitric oxide synthase 1 expression in endothelial cells Cardiovascular Research 41 (1999) 773–780.
126. Walter, Gruyter. Assessment of homocysteine, neopterin and nitric oxide levels in Behcet's disease Clin Chem Lab Med 2007;45(1):73–77.
127. H Er, C Evereklioglu, T Cumurcu, Y Türköz, E Özerol, K Şahin, S Doganay. Serum homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behçet's disease. Br J Ophthalmol 2002;86:653–657.