



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**OKÜLER TUTULUMU OLMAYAN BEHÇET HASTALARINDA
RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI VE GANGLİYON HÜCRE
KOMPLEKSİ KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ**

Dr. Rasul DADAYEV

**GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2022**



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**



**OKÜLER TUTULUMU OLMAYAN BEHÇET HASTALARINDA
RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI VE GANGLİYON HÜCRE
KOMPLEKSİ KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ**

Dr. Rasul DADAYEV

**GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. F. Nilüfer YALÇINDAĞ**

**ANKARA
2022**

Etik Beyan

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırladığım “Oküler Tutulumu Olmayan Behçet Hastalarında Retina Sinir Lifi Tabakası ve Gangliyon Hücre Kompleksi Kalınlığı Ölçümü” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımca yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanıma ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler ve yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 05.06.2020 tarihinde, İ6-343-20 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Rasul DADAYEV

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Rasul Dadayev
Ödev başlığı:	Yüksek Lisans Tezler
Gönderi Başlığı:	Oküler Tutulumu Olmayan Behçet Hastalarında Retina Sinir ...
Dosya adı:	rasul_dada_tez_30.09.22.docx
Dosya boyutu:	665.28K
Sayfa sayısı:	53
Kelime sayısı:	11,766
Karakter sayısı:	75,466
Gönderim Tarihi:	24-Eki-2022 11:28ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	1934302863



Copyright 2022 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.

Oküler Tutulumu Olmayan Behçet Hastalarında Retina Sinir Lifi Tabakası ve Gangliyon Hücre Kompleksi Kalınlığı Ölçümü

ORJİNALLİK RAPORU

%**20**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**20**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**9**

YAYINLAR

%**4**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Rasul DADAYEV	Sınav tarihi: / / 202...
Ana Bilim/Bilim Dalı: Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nilüfer YALÇINDAĞ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Oküler Tutulumu Olmayan Behçet Hastalarında Retina Sinir Lifi Tabakası ve Gangliyon Hücre Kompleksi Kalınlığı Ölçümü	
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1	☐ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Prof. Dr. Fatime Nilüfer Yalçındağ
Jüri Başkanı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hüban Atilla
Jüri Üyesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Pınar Bingöl Kızıltunç
Jüri Üyesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Asistanlık dönemim süresince eğitimimde emeğini benden esirgemeyen, tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimlerini eksik etmeyen sevgili tez danışmanım Sayın Prof. Dr. F. Nilüfer YALÇINDAĞ'a, beraber çalıştığımız süre boyunca mesleki yeteneklerimi kazanmamda emeği geçen çok değerli hocalarım Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Huban ATILLA'ya, Sayın Prof. Dr. Emin ÖZMERT'e, Sayın Prof. Dr. Figen ŞERMET'e, Sayın Prof. Dr. A. Kaan GÜNDÜZ'e, Sayın Prof. Dr. Oya TEKELİ'ye, Sayın Prof. Dr. Ö. Ömür GÜNDÜZ'e, Sayın Prof. Dr. M. Banu HOŞAL'a, Sayın Doç. Dr. Sibel DEMİREL'e, Sayın Doç. Dr. Pınar BİNGÖL KIZILTUNÇ'a, Sayın Öğr. Gör. Dr. Esra ŞAHLI'ya ve Sayın Öğr. Gör. Dr. Özge YANIK ODABAŞ'a, Sayın Öğr. Gör. Dr. Feyza ÇALIŞ KARANFİL'e,

Hastaların tanı ve takibinde katkıları nedeniyle Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Behçet Ünitesi öğretim üyeleri Prof. Dr. Aşkın ATEŞ'e, Sayın Prof. Dr. Ayşe BOYVAT'a, Sayın Prof. Dr. Canan YÜCESAN'a, Sayın Prof. Dr. Cüneyt KÖKSOY'a, Sayın Prof. Dr. Uğur BENGİSUN'a,

Severek birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi Doktor arkadaşlarıma, kliniğimizin Hemşire, Teknisyen, Sekreter ve Personeline,

Her zaman yanımda olup tüm eğitim hayatım boyunca fedakârlıklarla bugüne gelmemde çok emeği olan AİLEME sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Rasul DADAYEV

Ankara 2022

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	i
Özgünlük Raporu	ii
Kabul Onay Sayfası	iii
Önsöz	iv
İçindekiler	v
Kısaltmalar	vii
Tablolar Dizini	viii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Optik Nöropatiler	5
4.1.1. Behçet Hastalığı	6
4.1.1.1. Tarihçe	6
4.1.1.2. Epidemiyoloji	6
4.1.1.3. Etyopatogenez ve Patofizyoloji	7
4.1.1.4. Tanı Kriterleri, Klinik Ve Sınıflama	8
4.1.1.5. Santral Sinir Sistemi Tutulumu	10
4.1.1.6. Göz Tutulumu	10
4.1.1.6.1. Ön Segment Tutulumu	11
4.1.1.6.2. Arka Segment Tutulumu	11
4.1.1.6.3. Göz Komplikasyonları	12
4.1.1.6.4. Tedavi	12
4.1.1.6.5. Prognoz	13

4.1.1.6.6. Görüntüleme	14
5. GEREÇ VE YÖNTEM	18
5.1. Hasta Seçimi, Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri	18
5.2. Spektral Domain Optik Koherens Tomografisi (SD-OKT)	18
5.3. İstatistiksel Analiz	19
6. BULGULAR	21
7. TARTIŞMA	24
8. KAYNAKLAR	29



KISALTMALAR

BH	: Behçet Hastalığı
NB	: Nöro-Behçet
FFA	: Fundus Flöresein Anjiografi
FOF	: Fundus Otoflorekans
OKT	: Optik Koherens Tomografi
SD-OKT	: Spektral Domain Optik Koherens Tomografi
TD-OKT	: Time Domain Optik Koherens Tomografi
EİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
RSLT	: Retina Sinir Lifi Tabakası
pRSLT	: Peripapiller Retina Sinir Lifi Tabakası
GHK	: Gangliyon Hücre Kompleksi
mGHK	: Maküler Gangliyon Hücre Kompleksi
GHT	: Gangliyon Hücre Tabakası
İPT	: İç Pleksiform Tabaka
İNT	: İç Nükleer Tabaka
RPE	: Retina Pigment Epiteli
NV	: Neovaskularizasyon
KNV	: Koroid Neovaskularizasyonu
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
VH	: Vitreus Hemorajisi
RD	: Retina Dekolmanı
ERM	: Epiretinal Membran
IL	: İnterlökın
IFN	: İnterferon
HLA	: Human Leucocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)
Th	: T helper
µm	: Mikrometre
mm	: Millimetre

TABLÖLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1. Optik nöropati etiyolojik nedenleri.....	5
Tablo 2. Uluslararası BH Çalışma Grubu’nun tanı kriterleri (1990)	9
Tablo 3. Japon Araştırma Komitesi’nin BH tanı kriterleri (1987).....	9
Tablo 4. Uluslararası Revizyon Grubu’nun BH tanı kriterleri (2014).....	9
Tablo 5. Behçet hastalığı alt grupları	10
Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarında yer alan olguların demografik özellikler ve EİDGK açısından karşılaştırılması	21
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarında pRSLT kalınlık ölçümü sonuçları.....	22
Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarında mGHK kalınlık ölçümü sonuçları.....	22
Şekil 1. SD-OKT ile kontrol grubundan bir olguda pRSLT ve mGHK kalınlık ölçümü.....	19
Şekil 2. SD-OKT ile hasta grubundan bir olguda pRSLT ve mGHK kalınlık ölçümü.....	19

1. ÖZET

Oküler Tutulumu Olmayan Behçet Hastalarında Retina Sinir Lifi Tabakası ve Gangliyon Hücre Kompleksi Kalınlığı Ölçümü

Giriş: Çalışmamızın amacı göz tutulumu olmayan Behçet hastalarının Optik Koherens Tomografi (OKT) görüntülerinde retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve gangliyon hücre kompleksi (GHK) kalınlığı ölçümlerinin değerlendirilmesidir.

Yöntem: Çalışmaya Eylül 2021 ile Nisan 2022 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Üvea Birimi'ne başvuran göz tutulumu olmayan 58 Behçet hastasının 116 gözü (Hasta Grubu) ve 26 sağlıklı olgunun 52 gözü (Kontrol grubu) dahil edildi. Behçet hastalığı tanısı olan ve optik nöropatiye yol açabilecek başka bir sistemik veya santral sinir sistemi hastalığı olmayan hastalar çalışmaya alındı. Tüm hastalara detaylı oftalmolojik muayene yapıldı ve OKT kullanılarak RSLT ve GHK kalınlığı ölçüldü. Retina sinir lifi tabakası ve GHK kalınlığında %5'in altındaki incelmeler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hasta grubunun 40'ı (%69) kadın, 18'i (%31) erkekti, kontrol grubunun 20'si (%76,9) kadın, 6'sı (%23,1) erkekti. Ortalama yaş hasta grubunda $39,43 \pm 7,31$ yıl, kontrol grubunda $35,73 \pm 8,77$ yıl idi. Ortalama yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$). Ortalama RSLT kalınlığı hasta grubunda $103,03 \pm 9,57$ μm , kontrol grubunda ise $105,98 \pm 5,10$ μm olarak ölçüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,01$). Gruplar arasında superior ve inferior hemisferlerde, superior, inferior ve nazal kadrantlarda, superior nazal, superior temporal, inferior nazal, inferior temporal, nazal alt segmentlerde RSLT kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). Temporal kadrant, nazal üst, temporal üst ve temporal alt segmentlerde RSLT incilmesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ortalama GHK kalınlığı hasta grubunda $99,05 \pm 7,62$ μm , kontrol grubunda ise $102,42 \pm 4,11$ μm olarak ölçüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,01$). Gruplar arasında hem superior hem de inferior hemisferlerde GHK kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$).

Tartışma ve Sonuç: Oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarında RSLT ve GHK kalınlığında incelmeler görülebilmektedir. Bu hastalarda OKT yardımcı bir muayene yöntemi olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, gangliyon hücre kompleksi, optik koherens tomografi, retina sinir lifi tabakası

2. ABSTRACT

Measurement of Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Complex Thickness in Behçet's Patients Without Ocular Involvement

Introduction: The aim of our study was to evaluate the retinal nerve fiber layer (RNFL) and ganglion cell complex (GCC) thickness measurements on Optical Coherence Tomography (OCT) images of Behçet's patients without eye involvement.

Methods: The study included 116 eyes (Patient Group) of 58 patients with Behçet's disease (Patient Group) and 52 eyes of 26 healthy subjects (Control group) who applied to the Uvea Unit of Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology between September 2021 and April 2022. Patients with a diagnosis of Behçet's disease and no other systemic or central nervous system disease that could cause optic neuropathy were included in the study. All patients underwent a detailed ophthalmological examination and RNFL and GCC thickness were measured using OCT. Thinning less than 5% in RNFL and GCC thickness was considered statistically significant.

Results: Forty (69%) of the patient group were female, 18 (31%) were male, 20 (76.9%) of the control group were female and 6 (23.1%) were male. The mean age was 39.43 ± 7.31 years in the patient group and 35.73 ± 8.77 years in the control group. There was no significant difference between the groups in terms of mean age and gender ($p > 0.05$). The mean RNFL thickness was 103.03 ± 9.57 μm in the patient group and 105.98 ± 5.10 μm in the control group, and a statistically significant difference was found between the groups ($p < 0.01$). A statistically significant difference was found between the groups in terms of RNFL thickness in the superior and inferior hemispheres, superior, inferior and nasal quadrants, superior nasal, superior temporal, inferior nasal, inferior temporal, nasal lower and segments ($p < 0.05$). There was no significant difference in RNFL thinning in the temporal quadrant, nasal upper, temporal upper and temporal lower segments. The mean GCC thickness was 99.05 ± 7.62 μm in the patient group and 102.42 ± 4.11 μm in the control group, and a statistically significant difference was found between the groups ($p < 0.01$). A statistically significant difference was found between the groups in terms of GCC thickness in both superior and inferior hemispheres ($p < 0.05$).

Discussion and Conclusion: Thinning of RNFL and GCC thickness can be seen in Behçet's patients without ocular involvement. Optical coherence tomography can be used as an auxiliary examination method in these patients.

Keywords: Behçet, ganglion cell complex, optic coherence tomography, retinal nerve fiber layer

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Optik sinirin fonksiyon bozuklukları için optik nöropati (ON) genel terimi kullanılır. Optik nevrit veya iskemik optik nöropati hastalıkları (İON) gibi optik sinir hastalıkları sıklıkla akut veya subakut görme kaybına yol açar. Optik sinir fonksiyonlarında bozukluğun diğer nedenleri travmalar, toksinler, vitamin eksiklikleri, tümörler ve genetik hastalıklardır. Bu hastalıkların etiyolojileri, tedavileri ve prognozları birbirlerinden çok farklıdır ve görmeyi ciddi şekilde bozarlar. Bir kısmında uygun tedavi ile görmede belirgin düzelme sağlanabilmekte iken, bazılarının etkin bir tedavisi henüz bulunamamıştır (1).

Optik nevrit 2013'te yayınlanan Uluslararası Nöro-Behçet konsensus kriterlerine göre parankimal nörolojik tutulum başlığı altında yer almaktadır; ancak klinik pratikte üveiti olmayan Behçet hastalarında izole optik nevrit görülmesi çok nadirdir ve yakın döneme kadar olgu bildirimleri şeklinde olmuştur. Yakın dönemde Paris'ten yapılan tek merkezli retrospektif bir çalışmada Behçet hastalığı olan 217 hastanın 7'sinde papillit, 4'ünde retrobulber nevrit olduğu bildirilmiştir. Posterior üveit 13 hastada mevcut idi: 6 hastada papillit, 4 hastada papilödem ve 2 hastada retrobulber nevrit eşlik ediyordu (2). Tunus'tan yapılan retrospektif bir başka çalışmada 440 hastanın 10'unda (%2.3) inflamatuvar optik nöropati olduğu ve bunların 9'unda aynı zamanda nörolojik tutulum olduğu bildirilmiştir (3). Ülkemizde Behçet hastalarında görülen optik nöropatinin karakteristik özellikleri 2018'de yapılan çok merkezli (5 merkez) bir çalışmada yayınlanmıştır (4). Toplam 25 hastanın yer aldığı bu çalışmaya göre 13 hastada önce optik nevrit kliniği gelişmiş, bu hastalar izlemde Behçet hastalığı tanısı almışlardır; önceden Behçet hastalığı tanısı olan 12 hastada ise izlemde optik nevrit gelişmiştir. Yirmi hastada görmenin düzelmiş olması nedeniyle Behçet hastalarında görülen optik nevritin iyi prognozlu olduğu iddia edilmiştir. Çin'den yapılan bir başka bildirimde Behçet hastalığı ve optik perinevrit tanısı olan 10 hastanın klinik özellikleri ve tedavi yanıtı sunulmuştur (5). Yine ülkemizden 25 nöro-Behçet hastasının 50 gözünün optik koherens tomografi (OKT) bulguları sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve remisyon dönemindeki nöro-Behçet hastalarında ortalama retinal sinir lifi tabakası kalınlığının (RSLT) sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede ince olduğu gösterilmiştir (6). Behçet hastalığında optik sinirin primer inflamatuvar infiltrasyonu, aseptik menenjitten komşuluk yoluyla inflamasyonun optik sinire yayılması, retinal vaskülitten komşuluk yoluyla yayılım, retinadaki obliteratif vaskülopati sonucu iskemik gelişmesi, üveit sonucu gelişen glokom, posterior üveitten komşuluk yoluyla yayılım, son olarak artmış kafa içi basıncı sonucu basıya bağlı optik nöropati gelişebilir. Bizim düşüncemize göre Behçet hastalığının sebep olduğu diğer

oküler tutulumlara ikincil gelişmeyen subklinik inflamatuvar optik nöropati, hastalığın patogenezi dikkate alındığında çok daha sık olmalıdır; ancak bu konu bugüne kadar araştırma konusu olmamıştır.

Çalışmamızın amacı göz tutulumu olmayan Behçet hastalarında OKT ile RSLT kalınlığı ve gangliyon hücre kompleksi (GHK) kalınlığı ölçümlerini değerlendirmek ve olası subklinik optik nöropatiyi araştırmaktır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Optik Nöropatiler

Optik nöropati; optik sinirin akut, subakut veya kronik olarak hasarlanması sonucu görme keskinliğinde azalma, bulanık görme, görme alanı kaybı, renkli görmenin bozulması gibi semptomlarla karşımıza çıkan klinik bir tablodur (7). Optik nöropati klinisyen tarafından gelişim mekanizmaları göz önünde bulundurularak, klinik muayene, anamnez ve yardımcı testler eşliğinde sınıflandırılarak değerlendirilmek durumundadır (8).

En sık görülen optik nöropati nedenleri optik nevrit ve iskemik optik nöropatidir. Akut veya subakut olarak gelişirler. Optik nevrit daha genç yaşta görülürken, iskemik optik nöropatiler daha ileri yaşta görülür (7,9). Optik nöropatiler anatomik ve etiyolojik olarak sınıflandırılabilir (10).

- Anatomik sınıflandırma:

1. **Retrobulber nevrit:** Yetişkinlerde daha sıktır.
2. **Papillit:** Çocuklarda daha sıktır.
3. **Nöroretinit:** En az görülen tiptir.

- Etiyolojik sınıflandırma

Tablo 1. Optik nöropati etiyolojik nedenleri

İskemik optik nöropati	• Anterior iskemik optik nöropati 1. Arteritik tip 2. Nonarteritik tip • Posterior iskemik optik nöropati
İnflamatuvar optik nöropati	• Demyelinizan hastalıklar 1. Multiple skleroz 2. Devic hastalığı (nöromyelitis optika) 3. Schilder hastalığı (ensefalitis periaksiyalis diffusa) • Enfeksiyöz hastalıklar 1. Viral, bakteriyel, mantar enfeksiyonları 2. Paraenfeksiyöz durumlar • Otoenfeksiyöz durumlar

Tablo 1. (Devamı) Optik nöropati etiyolojik nedenleri

Sistemik hastalıklar	• Kollajen doku hastalıkları • Behçet hastalığı • Metabolik hastalıklar
Kompresif optik nöropati	
İnfiltratif optik nöropati	• Sarkoid granülomları • Lenfoma, lösemi, plazmositom
Toksik optik nöropati	• İlaçlara bağlı • Radyasyon optik nöropati
Nutrisyonel optik nöropati	• Pernisiyöz anemi • Alkole bağlı optik nöropati • Tütün ambliyopisi
Travmatik optik nöropati	
Hereditör optik nöropatiler	
Leber'in stellat nöroretiniti	
İdiyopatik optik nöropati	

4.1.1. Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı (BH) tekrarlayan oral ve genital ülser ve göz inflamasyonu triadından oluşan küçük, orta ve büyük arter ve venleri tutabilen, vaskülit atakları ile karakterize idiyopatik multisistem hastalıktır (11).

4.1.1.1. Tarihçe

İlk kez oral ve genital ülser ve oküler inflamasyon triadını milattan önce 5. yüzyılda Hipokrat tanımlamıştır (12). 1930 yılında Yunan oftalmolog Benediktos Adamantiades oral ve genital ülser, hipopiyonlu ön üveit, bilateral steril artrit ve tromboflebit bulguları olan bir olguyu rapor etmiş; ama hastalığın enfeksiyonlara sekonder oluştuğunu ileri sürmüştür (13). Hastalığın ilk özgün tanımı 1937'de Türk dermatolog Hulusi Behçet tarafından yapılmış ve literatüre 1941'de "Behçet Sendromu" olarak girmiştir (14,15).

4.1.1.2. Epidemiyoloji

Behçet hastalığı en sık doğu Akdeniz ülkelerinde (öz. Türkiye) ve Orta Doğu ve Uzak Doğu'da (öz. Japonya) görülse de hastalığa tüm dünyada ve tüm ırklarda rastlanabilir (16). Bu yüzden hastalığa "İpek Yolu Hastalığı" da denmektedir (17). Hastalığın prevalansı Türkiye'de yapılan yaygınlık çalışmalarında 100.000'de 20-420; Irak, İran, İsrail, Suudi Arabistan, Kore,

Japonya ve Çin’de 100.000’de 13,5-80; Amerika ve Kuzey Avrupa’da 100.000’de 0,12-0,64 şeklinde bildirilmiştir (18-23). Genetik özelliklerin çevresel etkenlerden daha önemli olduğunu aynı bölgedede yaşayan farklı etnik gruplara ait insanlarda farklı sıklıkta görülmesi göstermektedir (24-27). Kadın erkek oranı hastalığın sık görüldüğü yerlerde eşit olmasına karşın, Amerika ve Kuzey Avrupa’da kadınlarda daha sık ortaya çıkmaktadır; ayrıca genç erkekler hastalığı daha şiddetli geçirmektedir (28-30). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada erkekler kadınlardan beş kat daha fazla bulunmuştur (31). Bu farkın nedeni kliniğimize daha ağır hastaların başvurusudur.

4.1.1.3. Etyopatogenezi ve Patofizyoloji

Behçet hastalığının etyolojisi net olarak aydınlatılmamıştır. Hastalığın patogenezi bir dış etkenin tetiklemesiyle genetik olarak yatkın kişilerde oluşan anormal immün yanıt suçlu bulunmaktadır. Behçet hastalığı sporadik bir hastalık olarak bilinmektedir ama ailevi vakaların olması ve belirli bölgelerde daha sık görülmesi genetik ve çevresel etkenlerin hastalığın oluşmasında rolünü açıklamaktadır (32).

Behçet hastalığı yaygınlığı farklı etnik gruplarda değişkenlik göstermektedir; buna ek olarak farklı bölgelerde oturan aynı etnik gruplardaki kişilerde hastalığın yaygınlığındaki farklılık çevresel etkenlerin önemini kanıtlamaktadır (33).

Ohno ve ark. tarafından 1973 yılında Behçet hastalarında gösterilen Human Leucocyte Antigen (HLA)-B5 genetik etkenler ile ilgili ilk bilimsel delildir (34). HLA-B51:01:01 daha sonra yapılan çalışmalarda hastalıkla ilişkisi gösterilmiş HLA-B5’in alt tiplerindendir (35). HLA-B15 ve HLA-B27 hastalık riskini artırırken, HLA-A03 ve HLA-B49’un ise hastalıktan koruduğu kanıtlanmıştır (36).

Behçet hastalığının oluşmasında immunolojik yanıtı başlatan neden net olarak aydınlatılmamıştır. Yapılan çalışmalarda en fazla streptokok suşları sorumlu tutulmakla beraber B. burgdorferi, herpes simpleks virüsü, parvovirüs B19, hepatit virüsleri ve H. Pylori suçlanmaktadır (37-40). İntradermal testlerin streptokok antijenlerine aşırı duyarlılık göstermesi, kolşisine ek benzatin penisilin verildiğinde lezyonların iyileşmesinin daha iyi olması, bununla beraber streptokok antijenlerinin Behçet hastalarında proinflatuar interlökin (IL)-6 ve interferon (IFN)- γ cevaplarını artırması bu varsayımı desteklemektedir (41-43).

IL-12 ve IFN- γ seviyelerinin artması Behçet hastalarında T Helper (Th)-1 tipi aşırı bağışıklık yanıtının olduğunu düşündürmektedir (44). Buna ek olarak son çalışmalarda bu hastalıkta Th-17 hücre yanıtının varlığı kanıtlanmıştır (45). Aktif Behçet’li hastalarda Th-17

hücrelerinden IL-17 üretiminin açındrttığı; üveiti ve follikülitli olanlarda Th-17/Th-1 oranının arttığı gösterilmiştir (46-48). Bununla birlikte IL-23 seviyesinin de artmış olduğu kanıtlanmıştır ki bu da Th-17 hücrelerinde artışa neden olur (49).

4.1.1.4. Tanı Kriterleri, Klinik ve Sınıflama

Behçet hastalığı çoklu sistem tutulumu yapan, alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden, kronik, arterlerde ve venlerde tutulum yapan otoimmün vaskülitik bir hastalıktır. İlk önce oral ülser, genital ülser ve oküler tutulum şeklinde tanımlanmış, daha sonra kardiyovasküler, solunum, merkezi sinir sistemi (MSS), gastrointestinal sistem (GİS) ve kas-iskelet tutulumu da gösterilmiştir (11).

Hastalık en sık 20-40 yaş arasında görülür. Nüksler hastalığın ortaya çıktığı ilk dönemde daha sık görülmektedir. Zamanla hastalık belirtilerinin rahatladığı bilinmektedir. Travma, stres ve endokrin değişiklikler gibi durumların hastalığın yeniden etkinleşmesinde önemli rolü vardır. Genç erkeklerde daha şiddetli seyretmekle beraber erkekler ve kadınlarda eşit sıklıkta görülmektedir (11).

Nüksler arası süre 1 haftadan 2 yıla kadar değişmekle beraber ortalama süre 1-2 aydır. İlk bulgular ciddi klinik tablolar olabileceği gibi oral-genital lezyonlar şeklinde de karşımıza çıkabilir (11).

Tanı klinik olarak konur (50). Tanı kriterleri en çok değişkenlik gösteren hastalıklar arasındadır. Oral aftın mutlaka olmasını gerektiren Uluslararası BH Çalışma Grubu'nun (Tablo 2) ve Japon BH Araştırma Komitesi'nin kriterleri (Tablo 3) en sık kullanılan tanı kriterleridir (50,51).

Son yıllarda Uluslararası BH Kriterleri Revizyon Grubu (Tablo 4) tarafından ileri sürülen tanı kriterleri daha çok kullanılmaktadır (52). Yirmi yedi ülkeden 2556 Behçet tanılı hasta ve 1163 kontrol grubu bulguları bu kriterlerin temelini oluşturmaktadır. Nörolojik ve vasküler bulgular bu yeni kriterlerde tanı kriterleri olarak eklenmiştir, ayrıca oral aft ve paterji testi pozitifliği zorunluluğu yoktur. Tanı için 4 veya üzeri puan gerekmektedir (52).

Birden fazla sistem tutulduğu için BH alt gruplara ayrılmıştır (Tablo 5).

Tablo 2. Uluslararası BH Çalışma Grubu BH tanı kriterleri (1990)

Mutlak tanı kriteri	
Oral aft	Yılda en az üç kez tekrarlayan herpetiform veya aftöz lezyonların görülmesi
Aşağıdakilerden ikisi veya fazlası	
Genital ülser	Aftöz ülserasyon veya skarın görülmesi
Göz tutulumu	Ön üveit, arka üveit, vitrit veya retinal vaskülitin görülmesi
Kutanöz lezyonlar	Papülopüstüler veya psödofoliküler lezyonlar veya erişkinlerde steroid kullanımı olmadan akneiform lezyonların görülmesi, eritema nodozum
24-48 saat içinde Paterji pozitifliği	

BH: Behçet hastalığı

Tablo 3. Japon Araştırma Komitesi BH tanı kriterleri (1987)

Major Kriterler	Tekrarlayan oral aftlar Cilt bulguları: Eritema nodozum Akne Kutanöz hipersensitivite tromboflebiti Tekrarlayan genital ülserler Oküler inflamasyon: Ön üveit Arka üveit
Minör Kriterler	Artrit Gastrointestinal ülserasyon Epididimit, vaskülit/vaskülopati Nöropsikiyatrik bulgular
Behçet Hastalığı Tipleri	Komplet BH (4 major) İnkomplet BH (3 major veya 1 major ve oküler tutulum) Şüpheli BH (oküler tutulum olmaksızın 2 major) Olası BH (1 major)

BH: Behçet hastalığı

Tablo 4. Uluslararası Revizyon Grubu'nun BH tanı kriterleri (2014)

Klinik bulgular	Puan
Oral ülser	2
Genital ülser	2
Göz bulguları (Ön veya arka üveit, retinal vaskülit)	2
Cilt lezyonları (Eritema nodozum, papülopüstüler veya psödofoliküler lezyonlar)	1
Nörolojik bulgular	1
Vasküler bulgular	1
Paterji testi pozitifliği	1

Tablo 5. BH alt grupları

Tip 1: Oküler Behçet	Esas semptomlar: Üveit, hipopiyon, retinal vaskülit Beraberindeki semptomlar: Oral aft, genital ülserler, deri folikülleri, eritema nodozum, tromboflebit, arterit
Tip 2: Sistemik Behçet	Esas semptomlar: Oral aft, arterit, tromboflebit Beraberindeki semptomlar: Genital ülser, üveit, follikülit, eritema nodozum
Tip 3: Nöro-Behçet	Esas semptomlar: Serebral vaskülit, kranial sinir paralizileri, optik nevrit Beraberindeki semptomlar: Üveit, oral ve genital ülserler
Tip 4: Kombine Behçet	Esas semptomlar: Üveit, merkezi sinir sistemi tutulumu, vena kava sendromları Beraberindeki semptomlar: Oral aft ve genital ülserler, yüzeysel ve derin tromboflebit, artrit

BH: Behçet hastalığı

4.1.1.5. Merkezi Sinir Sistemi (MSS) Tutulumu

En sık genç erkekleri etkileyen bu klinik tablo %10-20 oranında görülür ve nöro-Behçet olarak da bilinir (53). Parankimal tutulumu veya nonparankimal tutulum olarak iki şekilde görülür. Parankimal tutulumda bulgular daha fazla ve daha kötü seyirlidir. Parankimal tutulum beyin sapı, serebral hemisfer, spinal kord tutulumu veya meningoensefalit şeklinde görülür. Nonparankimal tutulum ise çoğunlukla büyük damar tutulumu şeklinde olup, serebral ven trombozu, anevrizma veya diseksiyon şeklinde görülür. Optik nöropati, periferik nöropati, mononöropati multipleks, myopati ve miyozit şeklinde de görülebilir. En sık görülen bulgulardan biri de baş ağrısıdır. Merkezi sinir sistemi tutulumu olan hastalarda göz bulguları daha ağır seyirlidir (54).

4.1.1.6. Göz Tutulumu

Behçet hastalarında göz tutulumu görülme sıklığı nispeten fazladır (%70 oranında görülür) ve komplikasyonları nedeniyle en önemli organ tutulumlarından. Erkekler kadınlardan iki kat fazla etkilenir (55). En sık 3. ve 4. dekada rastlanır. Tipik olarak oral aftlardan 2 yıl sonra ortaya çıkar ama %10-20 hastada ilk bulgu olarak ortaya çıkabilir. Göz bulgularının bazılarının patognomik olması nedeniyle, oküler tutulumun tek başına Behçet tanısı konulmasını yeterli olacağını savunan çalışmalar vardır (56,57).

Özellikle MSS tutulumu olan genç erkeklerde göz tutulumu daha sık ve prognozu daha kötüyken kadınlarda ve yaşlılarda daha nadir görülür ve prognoz daha iyidir (56-59).

Bilateral nongranümatöz panüveit ve retinal vaskülit klasik tutulum şeklidir (55,57). Rekürrens erkeklerde ve kadınlarda eşit görülür (57,55-58). HLA-B51'in nüksetme ve kötü görme prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (60,61).

Üveit en sık görülen bulgudur, buna ek olarak konjonktival ülser, keratokonjonktivit, keratit, korneal neovaskülarizasyon, sklerit, episklerit, miyozit, orbital inflamasyon, lakrimal bez tutulumu, izole optik nevrit ve ekstraoküler kas paralizisine rastlanabilir (55,61-66).

4.1.1.6.1. Ön Segment Tutulumu

En sık kızarıklık, ağrı, fotofobi ve bulanık görme ile başvurulur. Siliyer enjeksiyon, konjonktivada hiperemi, keratik presipitatlar (KP), ön kamarada flare ve hücre görülmektedir. Siliyer enjeksiyon atağın şiddetine bağımlı değildir. Daha ciddi ataklarda hipopyon görülür ve bu hipopyon baş pozisyonu ile yer değiştirebilen hareketli karakterdedir. Hipopyon genelde tek taraflıdır ve ilk ataklarda sıcak hipopyon şeklinde (siliyer enjeksiyon ve siliyer spazma bağlı olarak) başlar, daha sonraki ataklarda soğuk hipopyon şeklinde görülebilir. İzole ön segment tutulumu %20 oranında ve genellikle ileri yaşlı kadın hastalarda görülür, prognozu daha iyidir. Tekrarlayan ataklar ön ve arka sineşiye, iris atrofisine sebep olabilir (37,55,58,67-76).

4.1.1.6.2. Arka Segment Tutulumu

Atak başladığında en şiddetli seviyesindedir, diffüz vitrit şeklinde karşımıza çıkabilir ve arka segment tutulumu için önemli bir bulgudur (37,55,67,72-76). Bu dönemde retina reflesi alınmayabilir. Tedavi edilmese bile kademeli olarak geriler. Vitrite maküla ödemi ve optik disk ödemi eşlik edebilir. Diffüz vitritin gerilemesi sırasında alt periferik retinada inflamatuvar birikintiler görülebilir (67). Bu birikintiler sekel bırakmadan geriler ve patognomonik bulgudur (69,77).

Behçet üveitinin en karakteristik arka segment bulgusu olan retinal vaskülit venleri ve nadiren de arterleri tutar. Behçet vaskülitinde damarlardan hem sızma hem de tıkanıklık görülmesi tipiktir. Tüm çaplarda retina damarlarını etkileyebilir. Aynı anda farklı dallar tutulabilir. Damar obstruksiyonları ve sinir lifi tabakasında enfarktüs geri dönüşümsüz görme kaybı ile ilişkilidir. Akut periflebit ilerlediğinde tromboanjitis obliterans oluşur, retinal ödem ve eksudasyona neden olur. Hastalık ilerlediğinde retinada içi boş damarlar görülmeye başlar ve geniş nonperfüze sahalar oluşur (37,55- 57,67,69-76).

Retinit odakları hastalarda %30-50 oranında görülür, ani başlangıçlıdır ve farklı miktar, boy ve yerdedir (55,72,75). Birkaç günde skarsız iyileşirler. Diğer arka segment bulguları izole papillit, periferik neovaskülarizasyonlar ve optik disk neovaskülarizasyonudur (55,72). Ön kamara sıvısının protein içeriği laser flare fotometre ile ölçülebilir. Proteinlerin ön kamaraya yönlendirilen laser ışığında yol açtığı saçılma ölçüm ekranında taranır ve saçılma

değeri hesaplanır. Saçılma 6 foton/ms'den fazla değerde olursa üveit atağının riski yükselir (78). Bu değer flöresein anjiografi skoru ile doğru orantılıdır (79).

4.1.1.6.3. Göz Komplikasyonları

Kalıcı görme kaybı özellikle arka segment komplikasyonlarına bağlıdır. En sık maküla ödemi ve optik atrofi buna neden olur (69). Maküla ödemi tedaviyi takiben düzelebilir veya tekrarlayan ataklara sekonder yapısal değişiklikler sonucu kronik maküler hasara ilerler (55). Üveit ataklarına ikincil veya papilödeme bağlı optik atrofi oluşabilir (80,81).

Katarakt ve glokom diğer sık görülen komplikasyonlardır. Katarakt hem iltihabi sürece bağlı hem de tedavide kullanılan kortikosteroidlere bağlı gelişebilir. Genelde arka subkapsüler katarakt şeklindedir. Ön subkapsüler ve kortikal kataraktlar da rastlanır (16,55). Glokomun görülmesi %2,8-31 oranındadır (16,82). Glokom kortikosteroid kullanımına, arka sineşiye bağlı açılı kapanmasına, trabeküler ağ tıkanıklığına, trabekülite ve neovaskülarizasyona (NV) sekonder oluşur (82,83). Diğer sık görülen bulgular periflebite ikincil gelişen iriste atrofi ve yapısal değişiklikler, ven dal tıkanıklıkları (VDT), retina pigment epiteli (RPE) değişikliği ile beraber maküler dejenerasyon, epiretinal membran (ERM) oluşumudur (55,72-76). Maküler delik, retinada delik, iris NV'si, optik disk ve retina NV'si, NV'lere ikincil vitreus hemorajisi (VH) ve traksiyonel retina dekolmanı (RD) ve fitizis bulbi daha nadir olarak görülebilir (55,72,73,75,76).

Arka segmentte tekrarlayan inflamasyonlar ve oküler komplikasyonlar son dönem BH'ye sebep olur. Son dönem BH'de optik atrofi, retina damarlarında incelme, tıkanıklık ve skleroz, yaygın retinal atrofi, retinada gliosis ve maküler skar mevcuttur ve %3,6-13 oranında görülür (16,55, 69).

4.1.1.6.4. Tedavi

Behçet hastalığı birçok sistemi tutan hastalık olduğundan tüm bulguları önleyen tedavi yöntemi yoktur. Bundan dolayı tedavi hastalığın bulgularına yöneliktir. Tedavi zorluk nedenlerinden biri atak sıklığının ve seyrinin tam olarak kestirilememesidir (55). EULAR (European League Against Rheumatism) ekibi 2008 yılında tedavi yöntemlerini standardize etmeye çalışmış ve 2018'de bilgileri yeniden gözden geçirmiştir (84,85). Tedavinin amacının hastalarda akut atakları hemen ve etkin bir şekilde önlemek ve sonrasında yeni atak gelişmesini engellemek olduğu sonucuna varmışlardır. Sadece ön üveiti olan hastalarda topikal steroid damla önerilmektedir, damla tedavisine direnç durumunda 1 mg/kg oral kortikosteroid kullanımı önerilmektedir. Eskiden sadece ön üveit atağı olan hastalarda

sistemik tedavi önerilmezken son dönemlerde yapılan çalışmalar kötü prognozu olan (erkek cinsiyet, erken başlangıç, MSS tutulumu) hastalarda sistemik immüsupresif (azatiopürin gibi) kullanımını önermektedir (55,84,85).

Akut ataklarda ilk önce yüksek doz kortikosteroidden (0.5-1 mg/kg/gün) yararlanılır (92). Ağır arka segment tutulumunda veya panüveitte 3-5 gün yüksek doz metilprednizolondan (1 gr/gün) yararlanılabilir. Kortikosteroidler aniden kesildiğinde rebound etki olması nedeniyle azaltılarak kesilmesi veya ek immüsupresif ajan ile düşük doz kortikosteroid tedavisine devam edilmesi önerilir. İdame tedavide tek başına kortikosteroidlerin kullanılması önerilmez. Perioküler ya da intravitreal kortikosteroidler sistemik tedaviye yardımcı olarak, sistemik tedaviye kontrendikasyon olduğu durumlarda veya unilateral akut atak tedavisinde önerilir (55,84,85). Son çalışmalar biyolojik ajanların da akut atak tedavisinde yüksek dozda kortikosteroidler kadar etkili olduğunu saptamıştır (85-88).

Yan etkiler nedeniyle immüsupresan tedaviye başlamadan önce gerekli kan ve radyolojik tetkikler yapılmalıdır. İdame tedavide anti-metabolitler, sitotoksik ajanlar, kalsinörin inhibitörleri ve biyolojik ajanlar kullanılmaktadır (55,85,88-90).

Pars plana vitrektomi (PPV) vitreus kondensasyonu, VH, traksiyonel RD, vitreoretinal membranlar veya ERM gibi komplikasyonlarda uygulanmaktadır ama antiinflamatuvar etkisi gösterilmemiştir (85). Yalçınbayır ve ark. intravitreal deksametazon implantının üveite sekonder kistoid maküla ödemi (KMÖ) olan hastalarda iyileşme sağladığını göstermişlerdir (91).

4.1.1.6.5. Prognoz

Yapılan bir çalışmada en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değeri 20/200 ve altında olan hasta oranını %23,3 bulunmuştur (74). Başka bir çalışmada görmenin 20/200 ve daha kötüye gitme oranının her yıl başına 0,09 olduğu gösterilmiştir (93). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 10 yılda tahmini görme kaybı riskini erkeklerde %30, kadınlarda %17 olarak bulunmuştur (55). Çin'de yapılan bir çalışmada ise bu rakamlar erkeklerde %65 ve kadınlarda %33 olarak bulunmuştur (72). Çinli hastalarda bu farkın nedeni donanımlı hastanelere olan uzaklığın fazla olması veya ekonomik nedenler yüzünden tedavi ve takiplerine olan uyumsuzluk olduğu varsayılmaktadır. Çalışmalar erken tedavi ve tedaviye uyumun hastalarda daha iyi görsel sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Lakin donanımlı hastanelere ulaşımı olan bölgelerde de ciddi görme kaybı olabilir.

Üveit ataklarında sıklık ve ciddiyet kişiden kişiye değişmektedir. Tekrarlayan ataklar ve

bunların neden olduğu toplam hasar sonucunda görme kaybı oluşur ama tek üveit atağının dahi kalıcı görme kaybına neden olabildiğı gösterilmiştir (94). Genç erkekler hastalığı daha ağır geçirmektedir (95). Zayıf görme prognozunun diğerk risk faktörleri cilt lezyonları, artrit, nörolojik tutulum, vasküler tromboz, arka üveit atakları, yılda üçten fazla üveit atağı görülmesi, yoğun vitreus kondansasyonu ve fundus flöresein anjiografide (FFA) NV'lerin ve maküler iskeminin varlığıdır (96-99).

Yoshida ve ark. yaptıkları çalışmada 1990'lı yıllarda 1980'li yıllara göre üveit ataklarının sıklığında ve siklosporin veya siklofosfamid tedavisine duyulan ihtiyaçta azalma olduğunu, görsel prognoz düzeldiğini ve hastalığın Japon popülasyonunda daha hafif seyrettiğini göstermişlerdir (100).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 1990'larda başvuran hastalarda 1980'li yıllardaki hastalarla karşılaştırıldığında görsel sonuçların daha iyi olduğı gösterilmiştir (55). Bunun sebebi 1990'lı yıllardaki hastalara erken ve agresif immünsupresif tedavi başlanması olabilir.

Tunus'ta yapılan bir çalışmada ise 2001 yılında immünsupresif ilaçların kullanımı başladıktan sonra görsel prognozda iyileşme olduğunu gösterilmiştir (75).

Tüm bu serilerde geleneksel immünsupresif tedaviler kullanıldığı görülmüştür. Daha sonra yapılan çalışmalarda biyolojik ajanların kullanımının görsel prognozu iyileştirdiğı gösterilmiştir (101-104).

Göz komplikasyonları en önemli morbidite nedenlerindendir ve mevcut görme keskinliğini korumak, ciddi görme kaybına engel olmak ve sistemik hastalıkların yaptığı komplikasyonlarını önlemek için immünsupresif tedaviye erken başlamak önemlidir.

4.1.1.6.6. Görüntüleme

Renkli Fundus Fotografi

Akut inflamatuvar bulguların kendi kendine gerilemesi Behçet üveitinin karakteristik özelliğidir (105). Bu nedenle görüntü alınması ayırıcı tanı ve hastalık aktivitesinin izlenmesini mümkün kılar (106). Vitreus bulanıklığı derecesi görüntü alınarak belgelenebilir. Anti-inflamatuvar tedaviyle vitreus bulanıklığı çözülmeye başlandığında inferior perifer retinada veya arka hyaloid yüzeyinde beyaz inci benzeri birikintiler oluşur. Bu birikintiler üveit atağı başladıktan sonra 4-5 gün içinde ortaya çıkar ve sekelsiz birkaç hafta içinde ortadan kaybolur. Bunun kanıtlanması hastalığın intermedier üveitten ayırımında yardımcıdır (107).

Fundus Flöresein Anjiografi

Optik diskin boyanması ve periferik retinadan sızıntı olması gibi FFA bulgularının Behçet hastalarında retinal vaskülitin oftalmoskopik bulgularından önce oluştuğu gösterilmiştir (108).

Fundus flöresein anjiografi Behçet üveitinde retinal vaskülitin sızdıran ve tıkaçıcı yapısını belirlemede ve izleminde altın standarttır (106-109). Damar duvarlarında boyanma ve damarlardan sızıntı, optik disk hiperflöresans ve optik diskten, maküla ve retinanın kapiller damarlarından sızıntı FFA'da inflamatuvar aktivite belirtileridir (109). Nonperfüze alanlar da FFA ile gösterilebilir.

Fundus flöresein anjiografinin bir diğer kullanım alanı prognozu belirlemektir. Makülada pencere defekti şeklinde boyanma, makülada iskemi bulguları ve diskte NV kötü prognoz kriterleridir (110). Behçet hastalarında arka kutup tutulumunun, retina damarlarından sızıntı derecesinin, optik diskten ve maküladan sızıntının kötü görme derecesi ile anlamlı şekilde ilişkisi olduğu gösterilmiştir (109).

Fundus Otoflöresans

Fundus otoflöresans (FOF) RPE hücrelerinde olan lipofusin gibi floroforların oluşturduğu düşük hacimli otoflöresansı belirlemektedir. Bu floroforlar fotoreseptörlerin dış segmentlerinden kaynaklanmaktadır ve RPE hücrelerinde birirmektedir. Retina pigment epiteli tabakasındaki floroforların artması RPE hücrelerinde fonksiyon bozukluğunun göstergesidir. Yapılan bir çalışmada; periferik hiperotoflöresan noktasal boyanmalar, multifokal hiperotoflöresan boyanmalar, multifokal hipootoflöresan noktasal boyanmalar, retina damarları boyunca hipootoflöresan boyanmalar gösterilmiştir (111). Fundus otoflöresansın Behçet hastalarında arka kutuptaki iç retina hasarının ve inflamatuvar retina lezyonlarının değerlendirilmesinde yetersiz olduğu için rutin kullanımı tavsiye edilmemektedir (107).

Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi; retina yapılarını canlıda, 1-15 µm aksiyel çözünürlükle gösteren, birçok göz hastalığı tanısında ve takibinde kullanılan, kesitsel yüksek çözünürlükte ve üç boyutlu görüntüler elde etmeyi sağlayan, retina morfolojisini nitel olarak değerlendirilme olanağı sağlayan, temas gerektirmeyen girişimsel olmayan görüntüleme metodudur (112-119).

Görüntülemenin temelinde retina dokularındaki mikroyapıların optik yansımada farklılık göstermesi dayanır (112). Optik koherens tomografisinden alınan görüntüler retinanın histolojik görüntülerine benzer görünümündedir. Optik koherens tomografisi diğer

girişimsel olmayan yöntemlerle yapılamayan retina tabakalarının yansıma özelliğine göre kesitsel görüntüler elde etmeyi sağlar (120-123).

Tarihçe:

İlk kez 1991'de Huang ve ark. OKT teknolojisi tanımlanmışlardır (112). 1996'da piyasaya sürülen Zeiss OKT cihazı oftalmolojide ilk kullanılan cihazdır. Bu cihaz 10 µm aksiyel çözünürlüğe ve saniyede 100 A-scan görüntü tarama hızına sahipti. Optik koherens tomografisi 2002 yılında zamana bağımlı (Time Domain) OKT (TD-OKT) (Zeiss Stratus OKT, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, California, USA) cihazı ile oftalmoloji pratiğine yerleşmiştir. Bu cihaz 400 A-scan tarama hızına sahiptir (122). Time Domain Optik koherens tomografi cihazları Michealson interferometresini kullanarak yansıtma farklılıklarını ölçerler. Bu cihazlarda düşük yansıtıcı doku mavi olarak, orta yansıtıcı doku sarı veya yeşil olarak, yüksek yansıtıcı doku ise kırmızı olarak gösterilmektedir. Bunlar düşük koherens interferometresi olarak da bilinirler. Spektral/fourier domain OKT (SD/FD-OKT) 2004 yılında kullanıma girdi ve bu cihazlar gelişen teknolojiyle daha yüksek çözünürlükte ve daha hızlı görüntüler alma olanağı sunmuştur (117,118,121).

Çalışma Prensipleri:

Optik koherens tomografinin çalışma prensibi parsiyel koherens ışık interferometridir. Yüksek aydınlatıcı (super luminescent) diod lazer tarafından üretilen ve 800-840 nm dalga boyunda olan ışık kullanılır. Bu ışık yansıma aynasında ölçüm ve referans ışığı olarak iki farklı ışığa bölünür. Ölçüm ışığı göze, referans ışığı ise referans aynasına ulaşır. Referans aynasından yansıyan ışık ve farklı yansıma özelliğine sahip oküler yapılardan yansıyan ışık arasındaki zamansal farka göre dokunun tomografik kesiti belirlenir (115-116). Farklı oküler yapılardan gelen ışığın yansıma zamanıyla karşılaştırılmasına interferometri, bu işlemi yapan alete ise interferometre denmektedir. Optik yansıtıcılık mesafesine karşılık olarak ışığa duyarlı dedektör interferans sinyali oluşturur. Referans ayna bu sırada hızla yer değiştirir. Retinayı geçen ve yansıyan ışınlar tarayıcı A-modu oluşturur, 1 saniyeden kısa zamanda 100 adet A-modu görüntü elde edilir, B-mod görüntü bu A-mod görüntüler birleştirilerek oluşturulur (113).

Yansıyan ışık OKT cihazında yansıma meydana getirir. Işığı geriye güçlü yansıtan dokular OKT'de hiperreflektif, zayıf yansıtan dokular ise hiporeflektif olarak görülürler. Retina sinir lif tabakası hiperreflektif olduğu için OKT'de kalınlığı ve sınırları güvenilir bir şekilde ölçülebilmektedir. Optik koherens tomografide görüntüler normalde gri tonlarında elde edilir fakat maviden kırmızıya renklendirme yapılarak da verilebilir. Retina sinir lif tabakası, RPE, fotoreseptör tabakası gibi hiperreflektif dokular kırmızı ile, vitreus, retina iç ve dış nükleer tabaka gibi hiporeflektif dokular veya kan damarları, hemoraji gibi ışığı emen

dokular ise mavi-siyah renk tonlarıyla gösterilmektedir (124).

Gangliyon Hücre Kompleksi Analizi:

Gangliyon Hücre Kompleksi 3 tabakadan oluşur: 1. gangliyon hücre aksonlarından oluşan RSLT, 2. gangliyon hücre gövdesinden oluşan gangliyon hücre tabakası (GHT), 3. gangliyon hücre dendritlerinden oluşan iç pleksiform tabaka (İPT) (125). Optik koherens tomografi kullanılarak yapılan ilk çalışmalarında GHK kalınlıkları total olarak hesaplanıyordu. Lakin yeni OKT cihazları GHK’de otomatik segmentasyon yaparak RSLT, GHT ve IPT olarak üç ayrı parametrenin ölçümünü verebilmektedir (126,127).

Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlık Ölçümü

Retina sinir lif tabakası kalınlığı cihazın otomatik bilgisayar algoritması ile ölçülmektedir (128). Retina sinir lif tabakası superior ve inferior olmak üzere 2 ana hemisferden oluşur. Bunlar da kendi arasında superior, inferior, nazal ve temporal kadranlara bölünmüştür. Onlar da kendi arasında nazal ve temporal superior, nazal ve temporal inferior, üst ve alt nazal, üst ve alt temporal segmentlere bölünmüştür. Neticede sağ ve sol gözde 8’er segmentten (NS, TS, Nİ, Tİ, ÜN, AN, ÜT, AT) toplam 16 segment analiz edilmektedir.

Çalışmamızda oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarında peripapiller RSLT ve maküler GHK kalınlıklarındaki incelmeleri saptamaya çalıştık. Bu hastaları aynı cins ve yaş aralığından sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdık.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Hasta Seçimi, Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Bu çalışmada Eylül 2021 – Nisan 2022 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Üvea Birimine kontrol için gelen, BH tanılı, göz tutulumu olmayan hastalarla aynı tarihlerde normal göz muayenesi için gelen, göz hastalığı olmayan hastalardan alınan veriler prospektif olarak kıyaslandı. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 05/06/2020 tarihli, İ6-327-18 numaralı kararla izin alındı. Çalışma boyunca Helsinki Deklarasyonu Bildirgesi'ne uyuldu.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinin Göz hastalıkları Ana Bilim Dalında, Romatoloji Hastalıkları Bilim Dalında ve Dermatoloji Hastalıkları Bilim Dalında en az 1 yıl takipli, Uluslararası Behçet Çalışma Grubu kriterlerine uyan, 18-50 yaş arasında, BH dışında sistemik ek hastalığı bulunmayan, kontrol için kliniğimize başvuran, muayenesinde geçirilmiş ya da aktif BH oküler tutulumu olmadığı görülen ve üveit atağı belirtmeyen 58 hastanın 116 gözü hasta grubuna dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, BH tanı kriterlerinden hangilerini karşıladıkları, Snellen eşeli ile EİDGK değerleri, ön segment muayenesi, Tonopen (Tono-Pen AVIA by Reichert) ile intraoküler basınç ölçümü, dilate fundus muayenesi ve spektral domain optik koherens tomografisi (SD-OKT) (Optovue, Fremont, CA) değerleri öğrenildi.

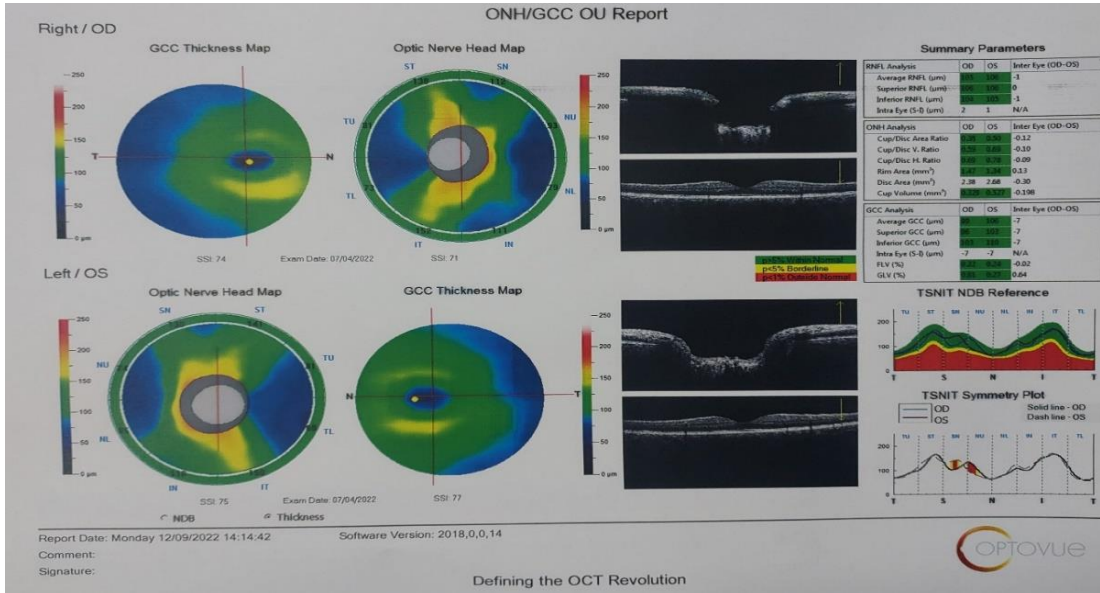
Bir yıldan az takipli, kesin BH tanısı olmayan, BH dışında sistemik hastalığı olan ve başka oküler hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Benzer yaş ve cinsiyet grubunda, kırma kusuru dışında göz veya başka sistemik hastalığı olmayan olgular kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

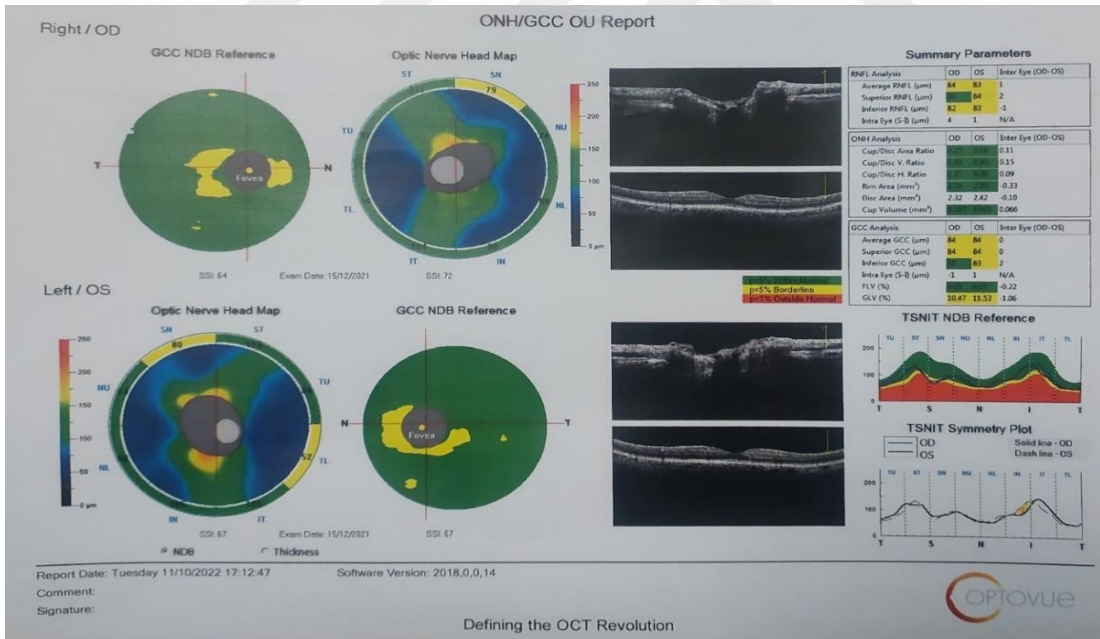
5.2. Spektral Domain Optik Koherens Tomografi (SD-OKT)

Peripapiller Retina Sinir Lifi Tabakası (pRSLT) ve Maküler Gangliyon Hücre Kompleksi (mGHK) Kalınlık Ölçümü:

Bu çalışmada SD-OKT cihazı kullanılarak 'Classic Glaucoma Application' yazılımı ile otomatik hesaplanan ve alanlara bölünmüş pRSLT ve mGHK kalınlık ölçümleri kaydedilmiştir. Bu ölçümler ortalama kalınlık (360 derece), hemisfer kalınlığı (180 derece), kadran kalınlığı (90 derece) ve segment kalınlıklarıdır (360 derece) (Şekil 1,2).



Şekil 1: Kontrol grubundan bir olguda spektral domain optik koherens tomografi ile peripapiller retina sinir lifi tabakası ve maküler gangliyon hücre kompleksi kalınlık ölçümü. Bu olguda her iki gözde ortalama kalınlık, hemisfer, kadran ve segmentlerde incelmeye görülmemektedir.



Şekil 2: Hasta grubundan bir olguda spektral domain optik koherens tomografi ile peripapiller retina sinir lifi tabakası ve maküler gangliyon hücre kompleksi kalınlık ölçümü. Bu olguda RSLT kalınlığı sağ gözde ortalama kalınlık, inferior hemisfer, superior kadran ve superior nazal segmentte; sol gözde ortalama, superior hemisfer, inferior hemisfer, superior kadran, superior nazal segmentte, GHK kalınlığı sağ gözde ortalama kalınlık ve superior hemisferde, sol gözde ortalama kalınlık, superior hemisfer ve inferior hemisferde incelmeye görülmektedir.

5.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorow-Smirnov testi ile incelendi. Veriler normal dağılması nedeniyle bu iki grup karşılaştırmalarında bağımsız gruplar t-testi uygulandı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 26,0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik programı ile yapıldı.



6. BULGULAR

Eylül 2021-Nisan 2022 tarihlerinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Üvea birimine başvuran, BH tanısı olan, oküler tutulumu olmayan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 58 hastanın 116 gözü hasta grubu olarak çalışmaya alındı.

Benzer yaş ve cinsiyet dağılımında herhangi bir göz patolojisi olmayan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniğine normal muayene için gelen toplam 26 hastanın 52 gözü kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Olguların demografik özelliklerine bakıldığında hasta grubundaki 58 olgunun 40'ı (%69) kadın, 18'i (%31) erkekti. Kontrol grubundaki 26 olgunun 20'si (76,9) kadın, 6'sı (%23,1) erkekti. Hasta grubun yaş ortalaması $39,43 \pm 7,31$ yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması $35,73 \pm 8,77$ yıl idi.

Hasta grubunda EİDGK $0.96 \pm 1,18$, kontrol grubunda $0.96 \pm 0,95$ olarak ölçüldü (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarında yer alan olguların demografik özellikler ve EİDGK açısından karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=58)		Kontrol Grubu (n=26)		P değeri
	n	%	n	%	
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	40/18	69/31	20/6	76.9/23.1	0.235
Yaş (Ortalama yıl±Standart Sapma)	39.43±7.31		35.73±8.77		0.583
En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği (Ortalama±Standart Sapma)	0.96±1.18		0.96±0.95		0.904

n: hasta sayısı EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

Hasta ve kontrol gruplarının pRSLT kalınlıkları kıyaslandığında, ortalama pRSLT kalınlığı hasta grubunda $103,03 \pm 9,57 \mu\text{m}$, kontrol grubunda $105,98 \pm 5,10 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,001$). Tüm alanlar tek tek karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grubu arasında superior ve inferior hemisferlerde, superior, inferior ve nazal kadrantlarda, superior nazal, superior temporal, inferior nazal, inferior temporal, nazal alt segmentlerde pRSLT kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Temporal kadrant, nazal üst, temporal üst ve temporal alt segmentlerde RSLT kalınlığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarında pRSLT kalınlık ölçümü sonuçları

pRSLT kalınlığı (µm)	Hasta grubu (n=116)	Kontrol grubu (n=52)	P değeri
	Ortalama±Standart Sapma	Ortalama±Standart Sapma	
Ortalama pRSLT	103.03±9.57	105.98±5.10	0.001
Superior hemisfer	104.53±9.92	107.88±5.76	0.001
İnferior hemisfer	101.52±10.67	104.21±6.83	0.001
Superior kadran	124.68±14.50	129.17±9.26	0.005
İnferior kadran	128.07±16.05	132.46±11.44	0.043
Nazal kadran	79.76±10.80	83.42±7.86	0.013
Temporal kadran	79.67±9.52	79.05±6.78	0.287
Superior nazal segment	112.92±17.17	115.88±11.91	0.021
Superior temporal segment	131.75±21.85	141.23±11.74	0.001
İnferior nazal segment	115.77±20.92	119.48±16.31	0.049
İnferior temporal segment	140.36±19.23	145.50±12.69	0.006
Nazal üst segment	84.22±12.59	88.48±10.19	0.119
Nazal alt segment	75.31±11.80	78.50±7.80	0.002
Temporal üst segment	84.41±11.16	84.44±9.57	0.320
Temporal alt segment	74.66±11.63	73.61±9.89	0.418

n: göz sayısı pRSLT: Peripapiller retina sinir lifi tabakası

Hasta ve kontrol grubundaki olguların mGHK kalınlıkları kıyaslandığında hasta grubunda ortalama mGHK kalınlığı 99,05±7,62 µm, kontrol grubunda 102,42±4,11 µm olarak ölçüldü. Bu değerlerde iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,009). Hasta ve kontrol grubu arasında hem superior hem de inferior hemisferlerde mGHK kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarında mGHK kalınlık ölçümü sonuçları

mGHK kalınlığı (µm)	Hasta grubu (n=116)	Kontrol grubu (n=52)	P değeri
	Ortalama±Standart Sapma	Ortalama±Standart Sapma	
Ortalama mGHK	99.05±7.62	102.42±4.11	0.009
Superior hemisfer	98.31±7.25	101.86±4.23	0.016
İnferior hemisfer	99.82±8.93	103.11±4.54	0.006

n: göz sayısı mGHK: Maküler gangliyon hücre kompleksi

Özetle;

Behçet hastalarının %69'u kadın, %31'i erkek idi, yaş ortalaması 39,43 yıl idi, EİDGK ortalaması 0,96 idi.

Hasta ve kontrol grubundaki olguların pRSLT kalınlık ölçümleri karşılaştırıldığında hasta grubunda ortalama pRSLT'de, superior ve inferior hemisferlerde, superior, inferior ve nazal kadranslarda, superior nazal, superior temporal, inferior nazal, inferior temporal, nazal alt segmentlerde pRSLT kalınlık ölçümü istatistiksel olarak anlamlı daha ince saptandı.

Hasta ve kontrol grubundaki olguların mGHK kalınlık ölçümleri karşılaştırıldığında hasta grubunda ortalama mGHK'de, superior ve inferior hemisferlerde mGHK kalınlık ölçümü istatistiksel olarak anlamlı daha ince saptandı.

7. TARTIŞMA

Behçet hastalığının göz tutulumunda retinal nekrotizan vaskülit ve nongranülomatöz üveit görülmektedir. Retinal vaskülitin tanısında FFA altın standarttır. Ancak bu testin girişimsel olması, kullanılan maddelere bağlı alerjik reaksiyonların oluşması tanı ve takipte kullanımını sınırlandırmaktadır. Optik koherens tomografi birçok göz hastalığının tanısında ve takibinde yaygın olarak kullanılan, retina morfolojisinin değerlendirilmesine olanak sağlayan girişimsel olmayan görüntüleme yöntemidir (103,104). Son zamanlarda yapılan yazılımlarla SD-OKT ile alınan görüntülerde çözünürlük, görüntüleme hızı ve hassasiyet artmıştır ve tüm retina tabakalarını detaylı bir şekilde gösteren yüksek kaliteli üç boyutlu görüntüler elde edilmektedir. Sonuç olarak SD-OKT Behçet hastalarında da göz tutulumu tanı ve takibinde kullanılan önemli bir araçtır (130-137).

Son dönemlerde SD-OKT’de bulunan yazılım maküla çevresindeki retina tabakalarının tek tek incelenmesini mümkün kılmıştır (132). Çalışmamızda pRSLT ve mGHK SD-OKT’de bulunan yazılımla incelenmiştir.

Karadağ ve ark. bizim yaptığımız çalışmaya benzer şekilde göz tutulumu olmayan Behçet hastalarında ortalama pRSLT kalınlığı, mGHT hacmi ve maküler iç pleksiform kabaka (mİPT) hacmini değerlendirmişler ve normal kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır (133). Bu çalışma göz tutulumu olmayan Behçet hastalarında mGHT ve mİPT tabakalarının ölçüldüğü ilk çalışmadır. Bu çalışmada Behçet hastalarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olacak şekilde ortalama pRSLT kalınlığı, mGHK ve mİPT hacmi düşük bulunmuştur. Sakalar ve ark. pRSLT kalınlığı açısından göz tutulumu olmayan Behçet hasta grubuyla normal kontrol grubunu karşılaştırmışlardır (140). Ortalama RSLT kalınlığı hasta grubunda daha ince olmasına rağmen (hasta grubunda $104.08 \pm 8.27 \mu\text{m}$, kontrol grubunda ise $106.98 \pm 9.14 \mu\text{m}$) gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamış. Bununla beraber iki grup arasında segmentlerde ve kadrarlarda RSLT kalınlığı açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada da hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla ortalama pRSLT kalınlığı istatistiksel olarak anlamlı olarak ince bulundu. Karadağ ve ark.’nın çalışmasından farklı olarak biz Behçet hastalarında ve kontrol grubunda pRSLT tabakasını segmental olarak da karşılaştırdık. Superior ve inferior hemisferlerde, superior, inferior ve nazal kadrarlarda, superior nazal, superior temporal, inferior nazal, inferior temporal ve nazal alt segmentlerde RSLT incelenmesi açısından anlamlı farklılık saptandı. Temporal kadrar, nazal üst, temporal üst ve temporal alt segmentlerde RSLT incelenmesi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine

ortalama mGHK, superior hemisfer mGHK ve inferior hemisfer mGHK kalınlığı çalışmamızda da hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak ince bulundu.

Bazı çalışmalarda fundus muayenesi ve fotografi ile gangliyon hücrelerinin %50 kaybindan sonra RSLT hasarını saptadığı bildirilmiştir (134,135). Karadağ ve ark. gibi biz de çalışmamızın sonuçları ışığında BH'nin nörolojik veya göz tutulumu olmadan retina sinir lifi dejenerasyonuna neden olduğunu, bu yüzden pRSLT ve mGHK kalınlık takibinin erken dönemde retina dejenerasyonunun tanı ve takibinde kıymetli olduğu düşünüyoruz.

Cheng ve ark. klinik remisyonda olan Behçet üveiti hastalarında belirli retina tabakalarının kalınlığı ve görme keskinliği ile ilişkilerini incelenmiştir (136). Çalışmamızın aksine bu çalışmada RSLT başta olmak üzere GHT'den, İPT'den ve iç nükleer tabakadan (İNT) oluşan iç retinal katmanlarda belirgin kalınlaşma ve ilerleyici fotoreseptör kaybına sekonder dış retinal katmanlarda ve RPE'de incelmeye saptanmıştır. Görme keskinliğinin iç ve dış retina tabakalarındaki bu değişiklikler ile ilişkili olduğu görülmüştür. Tekrarlayan Behçet üveiti ataklarının hem iç hem de dış retina katmanlarını etkilediği ileri sürülmüştür. Klinik olarak remisyonda olan ve göz içi inflamasyon belirtisi olmayan hastalarda iç retina tabakalarında kalınlaşma olması subklinik inflamatuvar aktivitenin devam ettiğini göstermiş ve böylece aşikar üveit gelişmesinden önce tedavinin düzenlenebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Behçet üveitindeki yüzeyel retinit odakları geçici karakterdedir ve skarsız iyileşir. Bundan dolayı hasta üveit atağının başlangıcında görülmezse bu infiltratlar kaybolmuş olabilir. Lokalize RSLT hasarı optik sinir başının ve/veya arka kutubun önceki inflamatuvar sürecini akıllara getirir. Arka kutupta oluşan tüm retinal infiltratların lokalize RSLT hasarı yaptığı düşünülmektedir. Oray ve ark. Behçet üveiti olan fakat arka kutup tutulumu olmayan hastalarda da lokalize RSLT hasarı olabileceği saptamışlardır (137). Bu hasarın gelişmesinde iki mekanizmanın sorumlu olabileceğini varsaymışlardır. Birincisi optik sinir başında fokal vaskülitte bağlı mikrovasküler iskemi sonucu fokal aksonal hasara ve buna sekonder olarak gangliyon hücrelerinde dejenerasyon ve atrofiye yol açabileceği, ikincisi, arka kutupta yüzeyel retina sızıntılarının GHK ve RSLT'de fokal hasara yol açabileceği ve bu durumun retrograd olarak akson kaybına sebep olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Oray ve ark. lokalize RSLT hasarının en iyi red-free fotografi ile tespit edildiğini ve OKT bulguları ile desteklendiğini göstermişlerdir. Araştırmacılar bu çalışmanın eksik yönlerinden biri olarak GHK ölçümlerinin yapılmamış olmasını göstermişlerdir, bizim çalışmamızda RSLT'ye ek olarak GHK ölçümleri yapılmıştır. Araştırmacılar RSLT hasarı olan hastalarda GHK ölçümlerinde de hasar olacağını düşünmüşlerdir, öngörüldüğü gibi bizim çalışmamızda

GHK’de kontrol grubuna kıyasla incelmeler saptanmıştır. Optik koherens tomografi düzenli takip ile aktif inflamasyon bulguları olmaksızın retina tabakalarındaki incelmeyi göstererek BH göz tutulumu varlığını saptayabilir.

Ataş ve ark.’nın çalışmasında oküler tutulumu olan Behçet hastaları ile oküler tutulumu olmayan Behçet hastaları arasında RSLT incelmesi açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır (141). Bununla beraber göz tutulumu olan Behçet hastalarının pRSLT kalınlığında superonazal, nazal ve inferotemporal kadrarlarda göz tutulumu olmayan Behçet hastalarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı inceleme olduğu bildirilmiştir.

Behçet hastalığında tekrarlayan tıkaçıcı vaskülitlerin sonucu olarak tıkalı damarlardan beslenen bölgelerde iskemi sonucu atrofi gelişir (139). Buna ek olarak Behçet hastalarında oküler kan akımında azalma olduğu kanıtlanmıştır (140). İnflamasyon ve kan akımında azalma sonucunda retinada sinir lifi kaybı ve optik sinir hasarı oluşur. Optik koherens tomografi RSLT’deki hasarı erken evrede saptayabilir ve ayrıca farklı farklı kadrarlarda RSLT’nin nitel ölçümlerini de sağlayabilir (130,141). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda yer alan hastaların pRSLT ölçümleri kıyaslandığında hasta grubunda ortalama pRSLT değeri 103,03 µm, kontrol grubunda ise 105,98 µm idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,001). Tüm alanlar kıyaslandığında superior ve inferior hemisferlerde, superior, inferior ve nazal kadrarlarda, superior nazal, superior temporal, inferior nazal, inferior temporal, nazal alt, segmentlerde RSLT incelmesi açısından anlamlı farklılık saptandı.

Tekeli ve Özdemir Heidelberg Retinal Tomografi (HRT) kullanarak göz tutulumu olan ve olmayan Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubu disk topografisini analizini yapmışlardır (138). Bu çalışmada göz tutulumu olan ve olmayan Behçet hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla optik disk ölçüm sonuçlarında inceleme olduğu gösterilmiştir.

Berker ve ark. BH tanılı hafif üveit atağı olan hastalar ile şiddetli üveit atağı geçiren hastaların optik disk ölçüm sonuçlarını karşılaştırmışlardır (142). Bu çalışmada şiddetli üveiti olan hastaların optik disk ölçüm sonuçlarının daha ince olduğu bulunmuştur, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Behçet hastalığında optik nöropati, tek başına veya diğer MSS tutulumları ile birlikte veya üveit, dural sinüs trombozuna bağlı papilödem, obliteratif retinal vaskülopati veya üveite bağlı glokom gibi diğer oküler tutulumlara sekonder olarak ortaya çıkabilir. Behçet hastalığında birincil optik noropati az sıklıkta görülür. Bununla birlikte literatürde BH’da primer optik nöropatiden bahseden yayınlar mevcuttur (143-145). Çetin ve ark. BH ile ilişkili izole optik nöropati vakası sunmuşlardır (151). Bu hastada optik disk ödemli iken herhangi

üveit bulgusu saptanmamıştır. Yalçındağ ve ark. 47 yaşında ani görme kaybı ile başvuran tek taraflı akut optik nöropati olgusu sunmuşlardır (147). Bu olgunun sol gözünde görme keskinliği 4/10 düzeyinde idi, optik disk şişkin ve sınırları silik idi. Erdoğan ve ark. 20 yıllık BH hikayesi olan 50 yaşındaki hastada bilateral optik nevrit olgusunu bildirmişlerdir (148). Olgunun her iki gözünde papilödem mevcut imiş.

Yapılan bir çalışmada optik noropati semptomları olan 20 hastanın %45'inde papilödem tespit edilmiş, %10'unda MSS tutulumu görülmüştür. Aynı çalışmada 6 hastaya FFA yapılmış ve hepsinde optik diskte hiperflöresans görünümü izlenmiştir ama hiçbirinde herhangi bir retinal vaskülit bulgusu yoktur (145). Tunus'ta yapılan bir çalışmada optik sinir lezyonları izlenen 18 Behcet hastasından 4'ünde tutulumun birincil inflamasyona bağlı olduğu gösterilmiştir (146). Optik nöropati spontan veya tedavi ile iyileşme göstermektedir. Hastaların ekseriyetinde gorme keskinliği düzelirken, literatürde %27,5-33 hastada tedaviye rağmen kalıcı görme kaybının devam ettiği bildirilmiştir (143,146).

Kansu ve ark. 1989 yılında yayınladıkları çalışmada Behcet hastalığında üç optik nöropati olgusu sunmuşlardır. Akut retrobulber optik nevrit veya anterior optik nöropati olarak başvuran hastalarda nörolojik tablonun multipl sklerozu andırdığını belirtmişlerdir (149).

Akdal ve ark. yaptıkları çalışmada hastaları optik nöropati ve BH zamanlamasına göre 13 (6 erkek, 7 kadın) hastadan oluşan BH tanısından sonra ON tanısı alan grup (BH→ON) ve 12 hastadan oluşan (7 erkek, 5 kadın) ON'den sonra BH tanısı alan grup (ON→BH) olmak üzere 2 gruba ayırmışlar (150). BH→ON olan hastalar, beklendiği gibi, önemli ölçüde daha yaşlıymış ve BH'nin süresi önemli ölçüde daha uzun ölçülmüş. Ayrıca, BH→ON olan hastalarda takip süresi ve BH ile ON tanısı arasındaki aralık anlamlı olarak daha uzun bulunmuş. Yirmi beş hastanın 17'sinde tek taraflı ON, 8 hastada bilateral ON (3'ü BH → ON ve 5'i ON → BH grubunda) varmış. On sekiz hasta sadece 1 ON atağı yaşamış ve diğer 7 hasta 2 veya daha fazla atak geçirmiş. Altı hastada atak sırasında orbita ağrısı tariflemiş. On üç hastada (10'u ON → BH grubunda, 3'ü BH → ON grubunda) disk ödemi varmış. Toplam 14 hastada (7'si BH→ON grubunda, 7'si ON→BH grubunda) üveit gözlenmiş. Bu 14 hastanın 6'sında üveit tek taraflıymış. BH → ON grubundan 9 hastada ve ON → BH grubundan 11 hastada görme keskinliği düzelmiş. Yirmi beş hastanın 8'inde başka nörolojik tutulum türleri varmış: 5'i MS benzeri bir tabloya sahipmiş (4'ü BH→ON grubunda); 3'ünde tipik BH parankimal beyin sapı tutulumu varmış (hepsi ON→BH grubunda), bunların birinde ek olarak longitudinal ekstensiv transvers miyelit (LETM) varmış. Kalan 17/25 hastada başka nörolojik tutulum yokmuş.

Optik koherens tomografinin optik nevritten sonra veya kronik MS'de klinik sonucu tahmin edebilen ön optik yolakta ilgili doku hasarını yakaladığı gösterilmiştir (152-154).

Subklinik optik nöropati tanısı için özellikle MS'in erken evrelerinde görsel uyarılmış yanıt (VEP) seçilecek yöntem olarak önerildiği çalışmalar mevcuttur (78,155). Yapılan bir çalışmada optik nevritte OKT'nin VEP'ten daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir (158). Acaroğlu ve ark. Graves oftalmopatisinde subklinik optik nöropati tanısında VEP kullanımının yararlı olduğunu göstermişlerdir (159). Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri aldığımız sonuçları VEP testi ile karşılaştırmamamızdır.

Pitz ve ark. görme alanı (Humphrey 30-2) testinin Fabry hastalığında subklinik optik nöropati tanısında yararlı olduğunu göstermişlerdir (160). Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı sonuçları görme alanı testi ile karşılaştırmamamızdır.

Optik nöropatinin subklinik saptanması Behçet ve diğer optik nöropati yapan hastalıklarda erken teşhis, erken tedavi ve daha iyi görsel prognoz açısından önemlidir. Bunun için VEP testi, görme alanı testi ve OKT ölçümleri kullanılmaktadır. Biz göz tutulumu olamayan Behçet hastalarında subklinik optik nöropati araştırmak amacıyla OKT'de RSLT ve GHK kalınlıklarına bakıp sonuçları aynı yaş ve cinsiyetteki kontrol grubuyla karşılaştırdık. Hasta ve kontrol grubundaki olguların pRSLT kalınlık ölçümleri kıyaslandığında ortalama pRSLT'de, superior ve inferior hemisferlerde, superior, inferior ve nazal kadrantlarda, superior nazal, superior temporal, inferior nazal, inferior temporal, nazal alt segmentlerde pRSLT kalınlık ölçümü istatistiksel anlamlı olarak incelenemedi. Hasta ve kontrol grubundaki olguların mGHK kalınlık ölçümleri karşılaştırıldığında ortalama mGHK'de, superior ve inferior hemisferlerde mGHK kalınlık ölçümü istatistiksel anlamlı olarak incelenemedi. Bu bulguların subklinik optik nöropatiyi göstermek açısından anlamlı olup olmadığı ancak OKT ile ölçülen RSLT ve GHK kalınlıklarının, görme alanı testi ve VEP testi sonuçları ile karşılaştırılması ile anlaşılabilir. Bu nedenle çalışmamız bir ön çalışma olarak kabul edilmeli ve bulgular gelecek çalışmalardan elde edilen bulgular ışığında tekrar yorumlanmalıdır.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak BÜ retina ve optik siniri etkiler, tedavi edilmezse ciddi görme kayıplarına neden olur. SD-OKT ile retinanın katman katman ölçülebilmesi, Behçet hastalarında göz tutulumu olmasa da sinir dejenerasyonunu ve subklinik inflamatuvar aktiviteyi takip etmeyi sağlayabilir. Bu konu ile ilgili literatürde veriler sınırlıdır. Bu yüzden prospektif, VEP testi ve görme alanı testi ile birlikte yapılmış çalışmalara gerek vardır.



9. KAYNAKLAR

1. Hacıyakupoğlu G, Yar K. Optik Nöropatiler. Türkiye Klin Pharmacol - Spec Top. 2015;3:60-66.
2. Alghamdi, Ammr, et al. "Neuro-ophthalmological manifestations of Behçet's disease." British Journal of Ophthalmology 103.1 (2019): 83-87.
3. Khanfir, M. S., et al. "Inflammatory optic neuropathy in Behçet's disease." Reumatismo 67.4 (2015): 156-160.
4. Akdal, Güliden, et al. "Characteristics of optic neuropathy in Behçet disease." Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation 5.5 (2018).
5. Lai, Chuntao, et al. "Optic perineuritis in Behçet disease." Journal of Neuro-Ophthalmology 35.4 (2015): 342-347.
6. Ucar, Didar, et al. "Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in patients with Neuro-Behcet's disease." Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 253.7 (2015): 1181-1185.
7. Dworak DP, Nichols J. A review of optic neuropathies. Disease-a- Month. 2014;60:276-281.
8. Biousse V, Newman NJ. Diagnosis and clinical features of common optic neuropathies. Lancet Neurol. 2016;15:1355-1367.
9. Karti, Omer, et al. "Baseline demographics, clinical features, and treatment protocols of 240 patients with optic neuropathy: experiences from a neuro-ophthalmological clinic in the Aegean region of Turkey." International Ophthalmology 39.1 (2019): 155-166.
10. Jacobs DA, Guercio JR BL. Inflammatory optic neuropathies and neuroretinitis. In: Yanoff M DJ, ed. Ophtalmology. 4. Elsevier; 2014:879-883.
11. Sakane, T, Takeno M, Suzuki, N, Inaba G. Behçet's disease. New England Journal of Medicine 341.17 (1999): 1284-1291
12. Adams F. The genuine works of Hippokrates. Translated from Greek. A preliminary discourse and annotations. 1849, Vol 1 Epidemics III, p. 403.
13. Adamantiades B. A Case of Relapsing Iritis with Hypopion (Greek). Athens: ArchiaIatrikis Etairias; 1930:586–593.

14. Behcet, H. Über rezidivierende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermat Wochschr* 105 (1937): 1152-1157.
15. Jensen T. Sur les ulcerations aphteuses de la muqueuse de la bouche et de la peau génitale combinées avec les symptômes oculaires (=Syndrome Behçet). *Acta Dermatol Venereol* (Stockh). 1941;22:64–79.
16. Khairallah, M, Accorinti M, Muccioli C, Kahloun R, Kempen J.H. Epidemiology of Behçet disease. *Ocular immunology and inflammation* 20.5 (2012): 324-335.
17. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S. Close association of HLABw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:1455–1458.
18. Azizerli G, Kose AA, Sarica R. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol*. 2003;42:803-806
19. Yurdakul, S, Yazıcı H. Behçet's syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 22.5 (2008): 793-809.
20. Davatchi F, Shahram F, Davatchi C. Behçet's disease: from East to West. *Clin Rheumatol*. 2010;29:823–833.
21. Mahr A, Belarbi L, Wechsler B. Population-based prevalence study of Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3951–3959.
22. Nakae K, Masaki F, Hashimoto T. Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. New York: Elsevier; 1993: 145–151.
23. Calamia KT, Wilson FC, Icen M. Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;61:600–604.
24. Hirohata T, Kuratsune M, Nomura A. Prevalence of Behçet's syndrome in Hawaii: with particular reference to the comparison of the Japanese in Hawaii and Japan. *Hawaii Med J*. 1975;34:244–246.
25. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D. Epidemiological features of Adamantiades- Behçet's disease in Germany and Europe. *Yonsei Med J*. 1997;38:411–422.
26. Zeidan, MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease pathophysiology: a contemporary review. *Autoimmunity Highlights* 7.1 (2016):4.

27. Mahr, Alfred, et al. "Population- based prevalence study of Behcet's disease: differences by ethnic origin and low variation by age at immigration." *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 58.12 (2008): 3951-3959.
28. Suzuki Kurokawa M, Suzuki N. Behcet's disease. *Clinical and experimental medicine* 4.1 (2004): 10-20.
29. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Molad Y, Amit M, Weinberger A. Mode of presentation and multisystem involvement in Behçet's disease: the influence of sex and age of disease onset. *The Journal of rheumatology* 25.8 (1998): 1566-1569.
30. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *International journal of dermatology* 42.5 (2003): 346-351.
31. ATMACA, Leyla S.; İDİL, Aysun; BATIOĞLU, Figen. A descriptive study on Behçet's disease. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 1996, 74.4: 403-406.
32. Consolandi, C, Turrone S, Emmi G, Severgnini M, Fiori J, Peano C et al. Behçet's syndrome patients exhibit specific microbiome signature. *Autoimmunity reviews* 14.4 (2015): 269-276.
33. Papoutsis, N. G., et al. "Prevalence of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: results of a nationwide survey." *Clinical and experimental rheumatology* 24.5 Suppl 42 (2006): S125.
34. Ohno S, Aoki K, Sugiura S, Nakayama E, Itakura K, Aizawa M. HL-A5 and Behcet's disease. *The Lancet* 302.7842 (1973): 1383-1384.
35. Pirim I, Atasoy M, Ikbal M, Erdem T, Aliagaoglu C. HLA class I and class II genotyping in patients with Behcet's disease: a regional study of eastern part of Turkey. *Tissue antigens* 64.3 (2004): 293-297.
36. Ombrello MJ, Kirino Y, Bakker PI, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. Behcet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111.24 (2014): 8867-8872.
37. Evereklioglu, C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Survey of ophthalmology* 50.4 (2005): 297-350.

38. Baskan EB, Yilmaz E, Saricaoglu H, Alkan G, Ercan I, Mistik R et al. Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease. *Clinical and Experimental Dermatology: Experimental dermatology* 32.2 (2007): 186-190.
39. Aksu K, Kabasakal Y, Sayiner A, Keser G, Oksel F, Bilgiç A et al. Prevalences of hepatitis A, B, C and E viruses in Behçet's disease. *Rheumatology* 38.12 (1999): 1279-1281.
40. Kutlubay Z, Zara T, Engin B, Serdaroğlu S, Tüzün Y, Yilmaz E, Eren B. Helicobacter pylori infection and skin disorders. *Hong Kong Med J* 20.4 (2014): 317-24.
41. Calgüneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology* 192.2 (1996): 125-128.
42. Calgüneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaarslan Y, Celik I. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behcet's disease. A randomized clinical trial. *Arthritis & Rheumatism* 39.12 (1996): 2062-2065.
43. Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, Cekmen M. Serum levels of TNF- α , sIL- 2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators of inflammation* 11.2 (2002): 87-93.
44. Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 50.7 (2004): 2291-2295.
45. Direskeneli, H, Hiroyuki F, Akdis C. Regulation of TH17 and regulatory T cells in patients with Behcet disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 128.3 (2011): 665-666.
46. Chi W, Zhu X, Yang P, Liu X, Lin X, Zhou H, Huang X, Kijlstra A. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet patients with active uveitis. *Investigative ophthalmology & visual science* 49.7 (2008): 3058-3064.
47. Ekinçi NS, Alpsoy E, Karakas AA, Yilmaz SB, Yegin O. IL-17A has an important role in the acute attacks of Behcet's disease. *The Journal of investigative dermatology* 130.8 (2010): 2136-2138.

48. Kim J, Park JA, Lee EY, Lee YJ, Song YW, Lee EB. Imbalance of Th17 to Th1 cells in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 28.4 Suppl 60 (2010): S16- S19.
49. Nanke, Y, Toru Y, Shigeru K. The role of Th17 cells in the pathogenesis of Behcet's disease. *Journal of clinical medicine* 6.7 (2017): 74.
50. Criteria for Diagnosis of Behcet's Disease. "International study group for Behcet's disease." *Lancet* 335.8697 (1990): 1078-1080.
51. Barnes, CG. Behçet's syndrome-classification criteria. *Annales de medecine interne*. Vol. 150. No. 6. 1999.
52. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR- ICBD), et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *Journal of the european Academy of Dermatology and Venereology* 28.3 (2014): 338-347.
53. Serdaroğlu, P. Behçet's disease and the nervous system. *Journal of neurology* 245.4 (1998): 197-205.
54. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behcet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. *International journal of rheumatic diseases* 13.4 (2010): 367-373.
55. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *American journal of ophthalmology* 138.3 (2004): 373-380.
56. Gurler, A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei medical journal* 38.6 (1997): 423-427.
57. Kim, HB. Ophthalmologic manifestation of Behcet's disease. *Behçet's Disease*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2001. 137-140.
58. Kitaichi N, Miyazaki A, Iwata D, Ohno S, Stanford MR, Chams H. Ocular features of Behçet's disease: an international collaborative study. *British Journal of Ophthalmology* 91.12 (2007): 1579-1582.
59. Siva, A, Altintas A, Saip S. Behçet's syndrome and the nervous system. *Current opinion in neurology* 17.3 (2004): 347-357.

60. Krause L, Köhler AK, Altenburg A, Papoutsis N, Zouboulis CC, Pleyer U et al. Ocular involvement is associated with HLA-B51 in Adamantiades–Behçet's disease. *Eye* 23.5 (2009): 1182.
61. Paovic, J, Paovic P, Sredovic V. Behcet's disease: systemic and ocular manifestations. *BioMed research international* 2013 (2013).
62. Dursun, D, Akova Y, Yücel E. Myositis and scleritis associated with Behcet's disease: an atypical presentation. *Ocular immunology and inflammation* 12.4 (2004): 329-332.
63. Murphy, C, Gregory ME, Ramaesh K. Peripheral ulcerative keratitis: an unusual primary ocular manifestation in Behçet's disease. *Rheumatology* 48.12 (2009): 1490-1490.
64. Matsuo T, Itami M, Nakagawa H, Nagayama M. The incidence and pathology of conjunctival ulceration in Behçet's syndrome. *British journal of ophthalmology* 86.2 (2002): 140-143.
65. Zamir E, Bodaghi B, Tugal-Tutkun I, See RF, Charlotte F, Wang R et al "Conjunctival ulcers in Behçet's disease." *Ophthalmology* 110.6 (2003): 1137- 1141.
66. Aydin, MD, Aydin N. A neuro- Behcet's lesion in oculomotor nerve nucleus. *Acta neurologica scandinavica* 108.2 (2003): 139-141.
67. Tugal-Tutkun, I. Behçet's uveitis. *Middle East African journal of ophthalmology* 16.4 (2009): 219.
68. Ramsay, A, Lightman S. Hypopyon uveitis. *Survey of ophthalmology* 46.1 (2001): 1-18.
69. Ozdal PC, Ortaç S, Taşkintuna I, Firat E. Posterior segment involvement in ocular Behçet's disease. *European journal of ophthalmology* 12.5 (2002): 424-431.
70. Hughes, EH, Dick AD. The pathology and pathogenesis of retinal vasculitis. *Neuropathology and applied neurobiology* 29.4 (2003): 325-340.
71. Desbois AC, Terrada C, Cacoub P, Bodaghi B, Saadoun D. "Ocular manifestations in Behcet's disease." *La Revue de medecine interne* 39.9 (2018): 738-745.
72. Yang P, Fang W, Meng Q, Ren Y, Xing L, Kijlstra A. Clinical features of Chinese patients with Behçet's disease. *Ophthalmology* 115.2 (2008): 312- 318.
73. Sachdev N, Kapali N, Singh R, Gupta V, Gupta A. Spectrum of Behçet's disease in the Indian population. *International ophthalmology* 29.6 (2009): 495-501.

74. Shahram F, Davatchi F, Nadji A, Jamshidi A, Chams H, Chams C et al. Recent epidemiological data on Behçet's disease in Iran. *Adamantiades- Behçet's Disease*. Springer, Boston, MA, 2004. 31-36.
75. Khairallah M, Yahia SB, Ladjimi A, Messaoud R, Zaouali S et al. Pattern of uveitis in a referral centre in Tunisia, North Africa. *Eye* 21.1 (2007): 33.
76. Wakefield D, Cunningham ET Jr, Tugal-Tutkun I, Khairallah M, Ohno S, Zierhut M. Controversies in Behçet disease. *Ocular immunology and inflammation* 20.1 (2012): 6-11.
77. Bonfioli, AA, Orefice F. Behcet's disease. *Seminars in ophthalmology*. Vol. 20. No. 3. Taylor & Francis, 2005.
78. Tugal-Tutkun I, Cingü K, Kir N, Yeniad B, Urgancioglu M, Gül A. Use of laser flare-cell photometry to quantify intraocular inflammation in patients with Behçet uveitis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 246.8 (2008): 1169-1177.
79. Yalcindag, Fatime Nilufer, Pinar Bingol Kiziltunc, and Esra Savku. "Evaluation of intraocular inflammation with laser flare photometry in Behçet uveitis." *Ocular Immunology and Inflammation* 25.1 (2017): 41-45.
80. Lamari H, Baha AT, Benhaddou M, Alikane O, Hamdani M, Zaghloul K, Amraoui A. Involvement of the optic nerve in the course of Behcet's disease (presentation of 148 cases). *Bulletin de la Societe belge d'ophtalmologie* 289 (2003): 9-14.
81. Nakamura, T, Takahashi K, Kishi S. Optic nerve involvement in neuro- Behçet's disease. *Japanese journal of ophthalmology* 46.1 (2002): 100-102.
82. Elgin, U, Berker N, Batman A. Incidence of secondary glaucoma in Behçet disease. *Journal of glaucoma* 13.6 (2004): 441-444.
83. Tugal-Tutkun I. Behçet's disease. In: Gupta A, Gupta V, Herbolt CP, Khairallah M, eds. *Uveitis Text and Imaging*. New Delhi: Jaypee Brothers; 2009:397–413.
84. 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.
85. 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.

86. Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S, Fragiadaki K, Kaklamanis P, Sfikakis PP. A single infliximab infusion vs corticosteroids for acute panuveitis attacks in Behçet's disease: a comparative 4-week study. *Rheumatology* 50.3 (2010): 593-597.
87. Fabiani C, Vitale A, Emmi G, Lopalco G, Vannozzi L, Guerriero S et al. Interleukin (IL)-1 inhibition with anakinra and canakinumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clinical rheumatology* 36.1 (2017): 191-197.
88. Fabiani C, Sota J, Vitale A, Emmi G, Vannozzi L, Bacherini D et al. Ten- year retention rate of infliximab in patients with Behçet's disease-related uveitis. *Ocular immunology and inflammation* 27.1 (2019): 34-39.
89. Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, Gangaputra S, Daniel E, Levy- Clarke GA et al. Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Cohort Study Group. *Am J Ophthalmol*. 2008 Dec; 146(6):828-36.
90. Uçan Gündüz G, Güllülü Z, Yalçınbayır Ö. Behçet Hastalığına Bağlı Üveitte Yeni Geliştirilmekte Olan Tedaviler. *Güncel Retina*, 2018; 2 (4): 371- 375
91. Yalcinbayir O, Caliskan E, Ucan Gunduz G, Gelisken O, Kaderli B, Yucel AA. Efficacy of Dexamethasone Implants in Uveitic Macular Edema in Cases with Behcet Disease. *Ophthalmologica* 241.4 (2019): 190-194.
92. Yalçındag FN, Can E, Ozdemir O. Intravenous methylprednisolone pulse therapy for acute posterior segment uveitis attacks in Behçet's disease. *Ann Ophthalmol (Skokie)*. 2007 Fall;39(3):194-7.
93. Merrill PT, Kim J, Cox TA. Uveitis in the southeastern United States. *Curr Eye Res*. 1997;16:865–874.
94. Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C. Ocular inflammation in Behçet disease: incidence of ocular complications and of loss of visual acuity. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:828–836
95. Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdoğan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases* 43.6 (1984): 783-789.
96. Benezra, D, Cohen E. Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. *British journal of ophthalmology* 70.8 (1986): 589-592.
97. Sakamoto M, Akazawa K, Nishioka Y, Sanui H, Inomata H, Nose Y. Prognostic

- factors of vision in patients with Behçet disease. *Ophthalmology* 102.2 (1995): 317-321.
98. Demiroğlu, H, Barişta İ, Dündar S. Risk factor assessment and prognosis of eye involvement in Behçet's disease in Turkey. *Ophthalmology* 104.4 (1997): 701-705.
 99. Yu, HG, Kim MJ, Oh FS. Fluorescein angiography and visual acuity in active uveitis with Behçet disease. *Ocular immunology and inflammation* 17.1 (2009): 41-46.
 100. Yoshida A, Kawashima H, Motoyama Y, Shibui H, Kaburaki T, Shimizu K, et al. Comparison of patients with Behçet's disease in the 1980s and 1990s. *Ophthalmology* 111.4 (2004): 810-815.
 101. Taylor SR, Singh J, Menezo V, Wakefield D, McCluskey P, Lightman S. Behçet disease: visual prognosis and factors influencing the development of visual loss. *American journal of ophthalmology* 152.6 (2011): 1059-1066.
 102. Yalçındag, N., Ö. Yanık, and N. Düzgün. "Efficacy of Infliximab in Patients with Refractory Uveitis Associated with Behcet Disease." *J Clin Exp Ophthalmol* 1 (2014): 1-5.
 103. Yalçındağ FN, Uzun A. Results of interferon alpha-2a therapy in patients with Behcet's disease. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012 Aug;28(4):439-43.
 104. Yalçındag N, Köse HC. Comparison of the Treatment Results for Behçet Uveitis in Patients Treated with Infliximab and Interferon. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(2):305-314.
 105. Tugal-Tutkun I, Gupta V, Cunningham ET. Differential diagnosis of Behçet uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013;21 (5):337–350.
 106. Tugal-Tutkun I. Imaging in the diagnosis and management of Behçet disease. *Int Ophthalmol Clin.* 2012;52(4):183–190.
 107. Tugal-Tutkun I, Ozdal PC, Oray M, Onal S. Review for diagnostics of the year: multimodal imaging in Behçet uveitis. *Ocular immunology and inflammation* 25.1 (2017): 7-19.
 108. Atmaca LS. Fundus changes associated with Behçet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1989;227(4):340–344.
 109. 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.

110. Yu HG, Kim MJ, Oh FS. Fluorescein angiography and visual acuity in active uveitis with Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009;17(1):41–46.
111. Mesquida M, Llorenç V, Fontenla JR. Use of ultrawide-field retinal imaging in the management of active Behçet retinal vasculitis. *Retina*. 2014; 34(10): 2121–2127.
112. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W et al. Optical coherence tomography. *Science* 254.5035 (1991): 1178-1181.
113. Batioğlu, F. "Optik koherens tomografi temel prensipler." *Türkiye Klinikleri Ophthalmology-Special Topics* 3.1 (2010): 1-11.
114. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Archives of ophthalmology* 113.3 (1995): 325-332.
115. Fercher, AF, et al. Optical coherence tomography-principles and applications. *Reports on progress in physics* 66.2 (2003): 239.
116. Adhi, M, Duker JS. Optical coherence tomography–current and future applications. *Current opinion in ophthalmology* 24.3 (2013): 213.
117. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T, Fercher AF. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *Journal of biomedical optics* 7.3 (2002): 457-463.
118. Potsaid B, Baumann B, Huang D, Barry S, Cable AE, Schuman JS, et al. Ultrahigh speed 1050nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. *Optics express* 18.19 (2010): 20029-20048.
119. Fujimoto, J, Swanson E. The development, commercialization, and impact of optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 57.9 (2016): OCT1-OCT13.
120. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia* (New York, NY) 2.1-2 (2000): 9.
121. Gupta V, Gupta P, Singh R, Dogra MR, Gupta A. Spectral-domain Cirrus high-definition optical coherence tomography is better than time-domain Stratus optical coherence tomography for evaluation of macular pathologic features in uveitis. *American journal of ophthalmology* 145.6 (2008): 1018- 1022.

122. Chen TC, Cense B, Miller JW, Rubin PA, Deschler DG, Gragoudas ES, de Boer JF. Histologic correlatioan of in vivo optical coherence tomography images of the human retina. *American journal of ophthalmology* 141.6 (2006): 1165-1168.
123. Fujimoto, JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nature biotechnology* 21.11 (2003): 1361.
124. Aydın A. Optik koherens tomografisinin glokom tanı ve takibinde yeri. *J Glaucoma* 2011; 6(1):20-26.
125. Guyton AC, Hall JE. Eye. In: *Texbook of medical physiology*. Saunders WB, Philadelphia, 1996; pp. 632-633.
126. Chiu SJ, Li XT, Nicholas P, Toth CA, Izatt JA, Farsiu S. Automatic segmentation of seven retinal layers in SDOCT images congruent with expert manual segmentation. *Optics express* 18.18 (2010): 19413-19428.
127. Garcia-Martin E, Polo V, Larrosa JM, Marques ML, Herrero R, Martin J, et al. Retinal layer segmentation in patients with multiple sclerosis using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 121.2 (2014): 573-579.
128. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996; 103:1889-1898.
129. Van Velthoven MEJ, Faber DJ, Verbraak FD, van Leeuwen TG, de Smet MD. Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Prog Retin Eye Res*. 2007;26(1):57-77.
130. Nassif N, Cense B, Park BH, Pierce M, Yun S, Bouma B, et al. In vivo human retinal imaging by ultra-high speed spectral domain optical coherence tomography. *Opt Express*. 2004;12(3):367-76.
131. Schmidt-Erfurth U, Leitgeb RA, Michels S, Povazay B, Sacu S, Hermann B, et al. Threedimensional ultrahigh resolution optical coherence tomography of macular diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(9):3393-402.
132. Bagci AM, Shahidi M, Ansari R, Blair M, Blair NP, Zelkha R. Thickness profiles of retinal layers by optical coherence tomography image segmentation. *American journal of ophthalmology* 146.5 (2008): 679-687.
133. 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* 80.2 (2017): 69-73.
134. Honrubia F, Calonge B. Evaluation of the nerve fiber layer and peripapillary atrophy in ocular hypertension. *Int Ophthalmol*. 1989;13(1-2):57- 62.
 135. Quigley HA, Addicks EM. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(5):807-14.
 136. 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.
 137. Oray M, Onal S, Bayraktar S, Izgi B, Tugal-Tutkun I. Nonglaucomatous localized retinal nerve fiber layer defects in Behçet uveitis. *American journal of ophthalmology* 159.3 (2015): 475-481.
 138. Tekeli, O, Özdemir Ö. Heidelberg retina tomograph in ocular Behçet's disease. *Eye* 18.2 (2004): 143
 139. Schuman, Joel S., et al. "Comparison of optic nerve head measurements obtained by optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy." *American journal of ophthalmology* 135.4 (2003): 504-512.
 140. Sakalar, YB et al. "Retinal nerve fiber layer thickness and features of the optic disc in patients with non ocular Behçet's disease." *Turkish Journal of Ophthalmology* 40.4 (2010): 190-193.
 141. 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).
 142. Berker N, Elgin U, Ozdal P, Batman A, Soykan E, Ozkan SS. Topographic optic disc analysis by Heidelberg retinal tomography in ocular Behçet's disease. *British journal of ophthalmology* 91.9 (2007): 1199-1201.
 143. Yang Q, Sun L, Wang Q, et al. Primary optic neuropathy in Behcet's syndrome. *Mult Scler J*. 2019;25(8):1132-1140.
 144. Bazvand F, Zarei M, Ebrahimiadib N, et al. Ocular Manifestations, Conventional Fundus Fluorescein Angiographic Findings, and Relationship Between Angiographic Findings and Visual Acuity in Behcet's Disease. *Semin Ophthalmol*. 2017;32(6):764-771.

145. Kidd DP. Optic neuropathy in Behcet's syndrome. *J Neurol*. 2013 Dec;260(12):3065-70. 2013 Sep 26. Review.
146. Frigui M, Kechaou M, Jemal M, Ben Zina Z, Feki J, Bahloul Z. Optic neuropathy in Behcet's disease: A series of 18 patients. 2009;30(6):486-491.
147. Yalçındag N, Yilmaz N, Tekeli O, Özdemir Ö. Acute Optic Neuropathy in Behçet Disease. *European Journal of Ophthalmology*. 2004;14(6):578-580.
148. Erdoğan, Seyda, et al. "Bilateral optic neuritis in a patient with Behçet's disease who respond to therapeutic plasma exchange." *Saudi Journal of Ophthalmology* 29.4 (2015): 298-300.
149. Kansu T, Kirkali P, Kansu E, Zileli T. Optic neuropathy in Behçet's disease. *Journal of Clinical Neuro-ophthalmology*. 1989 Dec;9(4):277-280.
150. Akdal G, Toydemir HE, Saatci AO, et al. Characteristics of optic neuropathy in Behçet disease. *Neurology(r) Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2018 Sep;5(5):e490.
151. Cetin EN, Yaylali V, Yildirim C. Isolated optic neuropathy in a case of Behçet's disease. *International Ophthalmology*. 2011 Apr;31(2):153-155.
152. Sanchez-Dalmau B, Martinez-Lapiscina EH, Pulido-Valdeolivas I, et al. Predictors of vision impairment in multiple sclerosis. *PLoS One* 2018;13:e0195856.
153. Sanchez-Dalmau B, Martinez-Lapiscina EH, Torres-Torres R, et al. Early retinal atrophy predicts long-term visual impairment after acute optic neuritis. *Mult Scler* 2018; 24:1196–1204.
154. Rothman A, Murphy OC, Fitzgerald KC, et al. Retinal measurements predict 10-year disability in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:222–232.
155. ENGELL, Tine; TROJABORG, Werner; RAUN, Niels Erik. Subclinical optic neuropathy in multiple sclerosis: A neuro- ophthalmological investigation by means of visually evoked response, Farnworth- Munsell 100 Hue Test and Ishihara Test and their diagnostic value. *Acta Ophthalmologica*, 1987, 65.6: 735-740.
156. GALVIN, Roderick J.; HERON, James R.; REGAN, David. Subclinical optic neuropathy in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 1977, 34.11: 666-670.
157. Feinsod M, Hoyt WF, Subclinical optic neuropathy in multiple sclerosis. How early VER components reflect axon loss and conduction defects in optic pathways. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1975;38:1109-1114.

158. NAISMITH, R. T., et al. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology*, 2009, 73.1: 46-52.
159. ACAROĞLU, Gölge, et al. Subclinical optic neuropathy in Graves' orbitopathy. *Japanese journal of ophthalmology*, 2003, 47.5: 459-462.
160. PITZ, Susanne, et al. Subclinical optic neuropathy in Fabry disease. *Ophthalmic genetics*, 2009, 30.4: 165-171.

