



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Danışman: Prof.Dr. Yılmaz ÖZYAZGAN

**BEHÇET HASTALIĞI BİRLİKTELİĞİ OLAN
ÜVEİTLERİN UZUN SÜRELİ TAKİPLERİNDE
GÖRSEL SONUÇLAR**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Selim BÖLÜKBAŞI

İSTANBUL - 2011

ÖNSÖZ

İhtisasım süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana ışık tutan, yetişmemde büyük emekleri olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. Nevbahar TAMÇELİK 'e ve çok değerli hocalarım Prof.Dr. Yılmaz ÖZYAZGAN'a,, Prof.Dr. Velittin OĞUZ'a, Prof. Dr. Gülipek MÜFTÜOĞLU'na, Prof.Dr. Güzin İSKELELİ'ye, Prof.Dr. Solmaz BALCI AKAR'a, Prof.Dr. Emel BAŞAR'a, Prof.Dr. Osman Şevki ARSLAN'a, Prof.Dr. Özcan OCAKOĞLU'na, Prof.Dr. Kemal DİKİCİ'ye, Prof.Dr. Mehmet Akif ÖZDAMAR'a, Prof.Dr. Kazım DEVRANOĞLU'na, Prof.Dr. Cengiz ARAS'a, Prof.Dr. Seniha Rengin YILDIRIM GRIFFIN'e, Prof.Dr. Murat YOLAR'a, Doç.Dr. Sema ÇÖKEM ARVAS'a, Doç.Dr. Mustafa Erdoğan CİCİK'e, Doç.Dr. Hüseyin YETİK'e, Uzm.Dr.Ahmet Murat SARICI'ya, Uzm.Dr. Didar UÇAR'a , emekli hocalarım Prof.Dr.Şehirbay ÖZKAN'a, Prof.Dr.Halit PAZARLI'ya, Prof.Dr. Tahire BAŞERER'e, Prof. Dr.Ufuk YİĞİTSUBAY'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin oluşumunda, yönlendirilmesinde ve yazılmasında olduğu kadar eğitimimin her aşamasında bana desteğini sunan ve tecrübesini sabırla aktaran, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam sayın Prof.Dr. Yılmaz ÖZYAZGAN'a, klinikte geçirdiğim günleri paylaştığım asistan arkadaşlarıma ve eğitim hayatım boyunca bana maddi ve manevi her türlü desteğini esirgemeyen aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Saygılarımla
Dr. Selim BÖLÜKBAŞI
İstanbul-Haziran 2011

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
GRAFİK LİSTESİ	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe:	2
2.2. Epidemiyoloji:.....	3
2.3. Etyoloji:	4
2.4. KLİNİK BULGULAR:	6
2.4.1. Tekrarlayıcı oral ülserasyon:	6
2.4.2. Genital ülserasyon:	6
2.4.3. Göz lezyonları:	6
2.4.4. Cilt lezyonları:.....	13
2.4.4.1. Papulopüstüler-akneiform lezyonlar:	13
2.4.4.2. Eritema nodosum:	13
2.4.4.3. Ekstragenital ülserasyon:	13
2.4.5. Paterji testi:.....	15
2.5. Diğer klinik belirti ve bulgular:	15
2.5.1. Eklem tutulumu:	15
2.5.2. Gastrointestinal tutulum:	15

2.5.3. Kardiyolojik tutulum:.....	16
2.5.4. Arteryel tutulum:.....	16
2.5.5. Venöz tutulum:.....	16
2.5.6. Pulmoner tutulum:.....	17
2.5.7. Karaciğer ve böbrek tutulumu:.....	17
2.5.8. Nörolojik tutulum:.....	17
2.6. TEDAVİ:	18
2.6.1. İmmünespresif ajanlar:.....	22
2.6.1.1. Azatioprin:.....	22
2.6.1.2. Siklosporin A:	22
2.6.1.3. Siklofosamid:	23
2.6.1.4. Klorambusil:.....	23
2.6.1.5. Takrolimus:	23
2.6.2. Biyolojik ajanlar:.....	24
2.6.2.1. İnterferon α -2a:	24
2.6.2.2. Tümör Nekroz Faktör (TNF)- α inhibitörü (Anti-TNF):	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR VE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	30
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR.....	50
7. ÖZET	53
8. ABSTRACT	54
9. KAYNAKLAR.....	55

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: coğrafik dağılım (enlem) ile Behçet Hastalığı sıklığı arasındaki ilişki	3
Tablo 2: International Study Group (ISG) kriterleri	4
Tablo 3: Behçet hastalığı birlikteliği olan üveitlerde bulgular.....	11
Tablo 4: Grup1 ve Grup2 yaş aralıkları ve ortalaması.....	30
Tablo 5: Grup 1 ve Grup2 göz tutulum oranları.....	31
Tablo 6: Grup1 ve Grup2 yaş aralıkları	32
Tablo 7: Behçet hastalığı birlikteliği olan üveitlerde sistemik tedavi.....	33
Tablo 8: Grup 1 ve Grup 2 hipopyon oranları.....	36
Tablo 9: Grup 1 ve Grup 2 ven dal tıkanıklığı oranları.....	36
Tablo 10: Grup 1 ve Grup 2 papil ödem oranları.....	37
Tablo 11: Grup 1 ve Grup 2 başlangıç hasar evreleri	38
Tablo 12: Grup 1 ve Grup 2 bitiş hasar evreleri.....	38
Tablo 13: Grup 1 ve Grup 2 yıllara göre ortalama atak sayıları	40
Tablo 14: Grup 1 ve Grup 2 başlangıç ve bitiş hasar evreleri ve görme keskinliği ortalamaları	41

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Hipopyon	12
Şekil 2: Posterior sineşi	12
Şekil 3: Vasküler kılıflanma	12
Şekil 4: Ven dal tıkanıklığı	12
Şekil 5: Vitritise bağlı haze, optik sinir başı ödemi, diffuz vasküler kılıflanma	12
Şekil 6: Flöresein anjiogram görüntüsü, optik disklerden ve retinal damarlardan boya sızıntısı ve göllenme	12
Şekil 7: Makülopapüler raş	14
Şekil 8: Subkutan nodüller	14
Şekil 9: Oral aft	14
Şekil 10: Genital ülserasyon	14

GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No

Grafik 1: Grup 1 ve Grup 2 cinsiyet oranları.....	30
Grafik 2: Grup 1 ve Grup 2 göz tutulum oranları	31
Grafik 1: Yaş aralıkları	32
Grafik 2: Grup 1 ve Grup 2 Yaş aralıkları	32
Grafik 1: Grup 1 ve 2 steroid kullanım oranları	34
Grafik 2: Grup 1 ve 2 azatioprin kullanım oranları	34
Grafik 3: Grup 1 ve 2 siklosporin kullanım oranları	34
Grafik 4: Grup 1 ve 2 kolşisin kullanım oranları.....	34
Grafik 3: Grup 1 ve 2 siklofosfamid kullanım oranları	35
Grafik 4: Grup 1 ve 2 interferon kullanım oranları	35
Grafik 3: Grup 1 ve 2 mikofenolik asid kullanım oranları	35
Grafik 4: Grup 1 ve 2 infliksimab kullanım oranları.....	35
Grafik 1: Grup 1 ve 2 hipopyon oranları	37
Grafik 2: Grup 1 ve 2 ven dal tıkanıklığı oranları	37
Grafik 3: Grup 1 ve 2 papilödem oranları.....	37
Grafik 16: Grup 1 ve Grup 2 başlangıç hasar oranları.....	39
Grafik 17: Grup 1 ve Grup 2 bitiş hasar oranları.....	39
Grafik 18: Grup 1 ve Grup 2 başlangıç ve bitiş hasarları arası ilişki.....	42
Grafik 19: Grup 1 ve Grup 2 başlangıç ve bitiş görme keskinlikleri arası ilişki.....	42
Grafik 20: Oküler atak sayısı ile son görme keskinliği arası ilişki.....	43
Grafik 21: Grup 1 ve Grup 2 Kaplan Meier Survival Analiz	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı birçok sistemi aynı veya farklı zaman dilimlerinde tutabilen ayrıca tek tek veya birlikte etkileyebilen kronik ve nedeni bilinmeyen bir hastalıktır. Tutulan organların temelinde kronik tıkaçıcı tipte vaskülit ve buna bağlı komplikasyonlar yatmaktadır (1). Sistemik inflamatuvar bir hastalık olan Behçet hastalığının etyopatogenezi belirsizdir. Çok sebepli bir patogeneze sahip olduğu düşünülen Behçet hastalığında genetik yatkınlık ile birlikte immunolojik mekanizmalar ve infeksiyöz ajanlar sorumlu tutulmaktadır (2).

Hastalığın bulgularının arasında en ağır olanlar ise gözde oluşmaktadır. Behçet hastalarında göz tutulumu olduğu zaman hastaların büyük çoğunluğunda 3 ile 10 yıllık izlemde ve yine büyük çoğunluğunda ilk birkaç yıl içinde görülmek üzere önemli ölçüde görme kayıpları izlenmekte ve hastalar görmelerini bu süre içinde kaybedebilmektedirler (3,4,5,6). Görme prognozunun üveit ataklarının sıklığına, ağırlığına, atak aralarındaki sürenin uzunluğuna, ve atağın ön veya arka segmenti tutmasına bağlı olduğu görülmektedir. Hastaların bir kısmında ataklar ön segmentte sınırlı kalmakta olup bunlarda görme prognozu daha iyi olmaktadır ve bu hastaların daha fazla kadın hastalar olduğu izlenmektedir (7). Fakat arka segment tutulumu olan hastalar bu kadar şanslı olmamaktadır ve bunlarda yukarıda söz edilen süreler içinde hızla görme kayıpları oluşabilmektedir.

Tekrarlayan üveit ataklarından sonra hastalarda görme kaybına yol açan pek çok komplikasyon oluşmaktadır. Bunlar arasında katarakt, sekonder glokom, maküler dejenerasyon, maküler delik, kistoid maküla ödemi, optik atrofi, retina dekolmanı ve son olarak da fitizis bulbi sayılabilir ve bu komplikasyonlar da daha sık olarak erkek hastalarda izlenmektedir (8).

Bu çalışmada Behçet hastalığına bağlı üveit nedeniyle Cerrahpaşa Göz Hastalıkları Anabilimdalı Uvea-Behçet Birimi'nde izlenip tedavi edilen ve ilk başvuru tarihleri 1977-1987 ve 2000-2010 olan hastaların dosyalarını retrospektif olarak tarayarak bu iki grubun görsel prognozlarını kıyaslamak ve buna etki eden faktörleri irdelemeyi amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE:

Behçet hastalığı, birçok sistemi tutabilen kronik, yineleyici, etyolojisi bilinmeyen inflamatuvar bir hastalıktır (9). Türk Dermatolog Dr. Hulusi Behçet 1937 yılında ağız mukozasında aftöz stomatit ve genital bölgede ülser karakterinde lezyonları bulunan üç hastayı tanımlayıp, Dermatol-Wochenschr isimli Alman dergisinde yayınlamıştır (10).

Bu bulgulara ek olarak olgularda göz bulgularının da geliştiğini görmüş, büyük olasılıkla virütik kaynaklı olduğunu düşündüğü bu hastalığı 1938 yılında bir Fransız dergisinde yayınlamıştır. Daha sonra, 1940 yılında Dermatologica dergisinde (Triple Symptom Complex) ismi ile hastalığı daha ayrıntılı tanımlamış, böylece bütün dünyaya tanıtmıştır (11,12). Yunan bilim adamı Adamantiades 6 yıl önce aynı özellikleri ile hastalığı tanımlamıştır. Daha sonra hastalığın ismi konusunda tartışmalar başlamış, bazı yazarlar Adamantiades- Behçet ismini kullanmayı tercih etmişlerdir (12,13). Halen az da olsa bu tartışmalar sürmekle birlikte tüm dünyada en yaygın kabul gören isim 'Behçet hastalığı'dır. Aslında hastalık ilk olarak aftöz ülser, genital yara ve göz tutulumu şeklinde yaklaşık 2500 yıl önce Hipokrat tarafından yayınlanmıştır (12). Nörolojik tutulumlu Behçet olgusu ise ilk defa 1941 yılında Knapp tarafından bildirilmiştir (11).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ:

Behçet Hastalığı başlıca Akdeniz çevresindeki ülkelerde, Ortadoğu'da ve Uzakdoğu'da görülmektedir. Kuzey Avrupa ve ABD'de daha seyrekdir. Sıklığı Japonya genelinde 13-30/100.000, Türkiye'de 80-300/100.000 bulunmuştur (15,16). Erkek/kadın dağılımı (E:K) Japonya, Akdeniz ülkeleri ve Ortadoğu'da erkekler lehinedir (17). Japonya'da 1,8:1,0 Suudi Arabistan'da 3,4:1 olarak bildirilmiş, Türkiye'de bir çalışmada 3,3:1 bulunmuştur (10). Buna karşılık ABD ve Kuzey Avrupa ülkelerinde bu oran yaklaşık 1:2 olarak kadınlar lehinedir (18). Kadınlarda Behçet hastalığı genellikle daha selim seyirlidir. Göz tutulumu, nörolojik tutulum, kardiyovasküler tutulum kadınlarda daha seyrek iken, cilt lezyonları daha ön plandadır. Çocukluk çağında mukokütanöz bulgular yaygın iken erişkin hastalarda göz tutulumunun daha yaygın olduğu bildirilmiştir (14). Hastalığın başlangıç yaşı genelde 3. dekattır ve başlangıç yaşı prognostik faktörler arasında yer alır (19). Erken yaşta başlangıç (özellikle de 25 yaşından küçüklerde) kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir(20).

Tablo 1: Coğrafik dağılım (enlem) ile Behçet Hastalığı sıklığı arasındaki ilişki (15)

Enlem (N)	Ülke-Etnik grup	Behçet Hastalığı Görülme Sıklığı (10 ⁵)
25	Suudi Arabistan	20
31	Filistin	>10
32	İran	16.7
32	Fas	>15
36	Japonya	13.5
39	Portekiz	1.53
39	Türkiye	100
42	İtalya	2.5
52	İngiltere	0.5
56	İskoçya	0.27
60	İsveç	1.18

2.3. ETYOLOJİ:

Behçet hastalığının sebebi bilinmemekle birlikte, henüz tanımlanmamış bir infeksiyöz ajanın rol oynadığı düşünülmektedir. Nötrofil hiperfonksiyonu ve CD8/CD4 oranındaki artış bunu da desteklemektedir (21). Ancak genetik yatkınlık zemininde bazı çevresel faktörlerin yarattığı immun bozukluğun da hastalıktan sorumlu olduğu düşünülmektedir (11). Başlangıçta otoimmun bir hastalık olarak ele alınmışsa da , erkeklerde sık olması, diğer otoimmun hastalıklarla birlikteliğinin olmaması, HLA tip 2 ile değil de HLA tip 1 antijenleri ile ilişkisi, hastalığa özgü bir antijenin ve/veya antikörün gösterilememiş olması otoimmun hipotezi zayıflatmaktadır (22). Histopatolojik vaskülitik değişiklikler tüm tutulmuş organlarda gözlemlendiği için immunolojik ve viral nedenler ile HLA (Human Leucocyte Antigen) bağlantılı immunoogenetik bir yatkınlık tahmin edilmektedir. 6. Kromozomda bulunan HLA-B51 ile Behçet Hastalığı arasındaki ilişki 1982 yılında gösterilmiştir (15,16,21,23). HLA-B51 pozitif her hastada Behçet hastalığının mutlak gelişmeyeceği ama bu hastalarda riskin arttığı belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda HLA-B51 pozitifliği erkeklerde, bazı coğrafik bölgelerde, erken başlangıçlı hastalığı olanlarda daha yüksek saptanmıştır (15,17,18,24).

1990 yılından beri ise International Study Group (ISG) tarafından oluşturulmuş kriterler kullanılmaktadır (25). Tanı için diğer açıklayıcı klinik tabloların yokluğunda hastada reküren oral aft ve diğer bulguların iki tanesi olması gereklidir.

Tablo 2: International Study Group (ISG) kriterleri (25)

Behçet Hastalığı'nın Tanı Kriterleri

Bulgu	Tanım
Reküren oral ülser	12 aylık periyotta en az 3 kere nüks eden hekim veya hasta tarafından gözlemlenen minör aftöz, majöz aftöz veya herpetiform ülserler.
Reküren genital ülser	Hekim veya hasta tarafından gözlemlenen aftöz ülserasyon veya skarlaşma
Göz lezyonları	Anterior üveit, posterior üveit veya yarı lamba muayenesinde viterusta hücrelerin varlığı veya oftalmolog tarafından tespit edilen retinal vaskülit
Cilt lezyonları	Hasta veya hekim tarafından gözlemlenen eritema nodozum, psödofollikülit veya papülopüstüler lezyonlar; veya kortikosteroid almayan adölesans sonrası bir hastada hekim tarafından gözlemlenen akneiform nodüller
Pozitif paterji testi	Hekim tarafından 24-48 saatte pozitif olarak yorumlanan test

Bu kriterlerin sensitivitesi %91, spesifitesinin %96 olduğu bulunmuştur (25).

Ancak bu bulguların dışında pek çok organı da tutabildiği bilinmektedir (23). Başta venöz taraf olmak üzere bütün vaskuler sistem (10), pulmoner arterler, eklemler, gastrointestinal kanal ve sinir sistemi, tutulabilen başlıca sistemlerdir (15,18). Ortalama nörolojik tutulumun %5-30 sıklıkla görüldüğü saptanmıştır. Buna karşın kalp, böbrek ve karaciğer tutulumu oldukça ender görülür (22).

Behçet hastalığı için spesifik laboratuvar bulguları yoktur. Diğer immunolojik hastalıklarda genel olarak görüldüğü üzere Behçet hastalarında da orta derecede kronik hastalık anemisi, lökositoz, sedimentasyon hızında artış, immunoglobülinler (özellikle IgA), CRP ve kompleman düzeylerinde artış görülmektedir (18,23,26).

2.4. KLİNİK BULGULAR:

2.4.1. Tekrarlayıcı oral ülserasyon:

Ağız yaralarına hemen hemen her hastada rastlanır. Bununla birlikte % 1-3 gibi az bir kısım hastanın ağızında yara şeklinde bir belirtiyi hiç göstermeksizin, sendromun diğer belirtilerini gösterdiği de bilinir (17,27). Bu yaralar genellikle sendromun ilk belirtisi olmaktadır. Diğer belirtiler ortaya çıkmadan yıllarca yalnız aft yakınması bulunan hastalar seyrek değildir (23). Yılda en az 3 kez tekrarlayan majör aft, minör aft veya herpetiform ülserasyonlar şeklinde olur. Minör aft çapı 10mm'den küçük olan, major aft ise benzer görünümlü büyük çaplı aftlar için kullanılır (15,18,28). Sıklıkla dudaklar, yanak içi, dişetleri ve dilde, seyrek olarak da damak, farinks ve tonsillerde yerleşir (18). Tekli ya da gruplar halinde olabilir. Başlangıçta kırmızı bir kabarıklığıdır; 1-2 günde sığ bir ülserasyon halini alır. Sınırları kırmızı ve belirlidir, ortası beyazımsı psödomembranla kaplıdır. Ağrılı olan bu lezyon genellikle günler içinde skarsız iyileşir (17,18). Histolojik olarak mukozanın papiller tabakasında ödem ve mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttur. Behçet hastalığında ağız yaralarının büyük çoğunluğu, sık gözlenen bir hastalık olan tekrarlayan aftlardan ayırt edilemez ise de, çok sayıda olmaları ve daha sık nüks etmeleri ile farklılıklar vardır (28).

2.4.2. Genital ülserasyon:

%72-94 oranında görülür (18). Morfolojik olarak oral afta benzese de sıklıkla skar bırakarak iyileşir (17). Skarın görülmesi de tanıda önemlidir. Erkeklerde skrotum ve glansta, kadınlarda labialar, vestibul ve vajinada yerleşir. Genellikle ağrılıdır (18,23,28). Papulopüstüler dönemin ardından ülserleşme olur. Oral ülserlerden daha derindir ve etrafı belirgin olarak ödemlidir (23). Histolojik olarak nonspesifik inflamatuvar infiltrasyon görülür. Epididimit yaygın olarak görülebilse de üretrit Behçet hastalığı için spesifik değildir (18). Her iki cinste de kasık, perianal ve perineal ülserler görülebilir (28).

2.4.3. Göz lezyonları:

Hastalığın göz tutulumu erkeklerde daha sık olarak gözlenmek üzere hastaların yaklaşık %50 ile %80 'inde izlenmektedir. Hastalığın belki de günlük yaşamda en riskli bulguları gözde oluşmakta ve görme kayıpları ile birlikte hem hastalar hem de çevresi için

önemli sorunlar oluşturmaktadır. Hastalık başladıktan sonra göz tutulumu için en riskli dönem ilk 1 ile 3.5 yıl arasındadır ve eğer göz tutulumu olacaksa büyük olasılıkla bu dönemler arasında ortaya çıkmaktadır (29,30). Çocuk yaşlarda Behçet hastalığına nadir olarak rastlanmakta fakat çocuk yaşlarda başlayan Behçet hastalığında göz tutulumu riski daha fazla olmaktadır. Bir seride göz tutulumu oranı %63 olarak verilmiştir (31).

Behçet hastalarında episklerit, filamentöz keratit ve konjonktivit ve subkonjonktival kanamalar zaman zaman izlenebilmektedir (32). Bunlar göz için spesifik bulgular değildir. Bunun yanı sıra daha çok Nöro-Behçet'lerde görülen ve pons ve çevre bölgelerin tutulumu ile ortaya çıkan kafa çiftlerinin tutulumuna bağlı paraliziler de Behçet hastalığı seyrinde izlenebilen bulgular arasındadır. Üçüncü, dördüncü, beşinci ve yedinci kafa çiftlerinin tutulumuna ait klinik tablolar bildirilmiştir (33,34).

Behçet hastalığına bağlı göz tutulumu genellikle gözün hem ön segmentini hem de arka segmentini ilgilendiren, nongranülatöz üveit şeklinde seyretmektedir. Behçet hastalığına bağlı granülatöz üveit bulguları da nadiren izlenebilmektedir (3). Hastalığın en karakteristik bulgusu hipopiyonlu ön üveittir ve hastalığın ilk tanımlandığı yıllarda yoğun olarak bildirilen bu bulgu gelişen yeni tedavi seçenekleri ile birlikte giderek azalmaktadır. Aslında hipopiyon hastalığın şiddeti veya takip ve tedavisinin kötü yapılması ile ilişkilendirilebilecek bir bulgudur. Son zamanlarda da artık görülme sıklığı giderek azalmakta ve bu bulgu artık neredeyse sadece çok ağır seyirli olan hastalarda görülmektedir (35). Kore'de yapılan bir çalışmada Behçet hastalığına bağlı iritis hastalarının %64'ünde tespit edilmiştir (36). Bu arada kimi zaman esas sorun arka segment tutulumu olmasına rağmen, ön segmentte de ön üveit bulguları ortaya çıkabilmektedir. Bir çalışmada, tüm hastalarda retina vaskülitini tespit edilirken bu hastaların %27'sinde hipopiyonlu iridosiklit saptanmıştır (4). Kimi zaman bulgular belirgin olmadığında hastanın ön üveiti gözden kaçabilmektedir, bu nedenle bu hastaların mutlaka dikkatli bir şekilde biyomikroskopla muayenesi gerekmektedir. Hatta kimi zaman ön üveit tespit edilse bile hipopiyon az ise kolaylıkla gözden kaçabilir, çünkü buradaki hücreler serbest ve hareketlidir ve baş hareketleri ile kolaylıkla yer değiştirebilir ve hipopiyon açıda saklanabilir. Bu nedenle hasta muayene edilirken bu unsurlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Ön üveit arka sineşi ve katarakt oluşmasına neden olabilir (8).

Behçet hastalığında arka segment tutulumu, esas olarak retina vaskülitini ile

tanımlanmaktadır. Çoğunlukla tabloya vitreus hucresleri eşlik eder ve vitritis ile birlikte maklademi ve papilla ödemi sık rastlanılan bulgular arasındadır. Behçet hastalığına bağlı olarak maküler iskemi gelişen olgular bildirilmiştir (37). Aslında Behçet hastalığında genellikle ana retina damarlarının tutulumu ön planda olmasına karşın maküler iskeminin nedeninin de tıkayıcı tipte retina vasklitiinin perifoveal kapiller ağı tutması olduğu düşünülmektedir. Maküla bölgesinde izlenebilen bu bulguların yanı sıra tüm retinayı içeren retina ödemi veya parça parça yerel retina ödemi bulguları da izlenebilmektedir. Aslında bütün bu bulguların altında yatan nedenin, gelişen yaygın retina vasküliti olduğu düşünülmektedir. Behçet hastalığında izlenen vaskülit, hem arterleri hem de venleri etkileyen tıkayıcı, nekrotizan bir vaskülittir. Tıkayıcı vaskülit akut periflebit veya tromboanjitis obliterans şeklinde olabilir. Venlerdeki kılıflanma arterlerden önce başlar. Periflebit ilerleyip tromboanjitis obliterans şekline dönüştüğünde retinada ödem ve eksüdalar oluşur. Retina ödemi oluştuğunda sıklıkla maküla bölgesinde yerleşir ve maküla ödemi Behçet hastalarında en sık rastlanan arka segment bulgularından biridir (8). Çeşitli serilerde hastaların %16-24'ünde maküla ödeminin hastalığın çeşitli evrelerinde izlendiği tespit edilmiştir (38).

Behçet hastalığında retina vasküliti aslında bu hastalığa bağlı olarak izlenen görme kayıplarının da önemli bir kısmının nedeni olarak ortaya çıkmaktadır. Tekrarlayan retina vaskülit atakları dokulara kalıcı zararlar vermektedir. Klinik olarak bakıldığında atak sırasında vasküler kılıflanma ve perivasküler demin yanı sıra retina kanamaları ve eksüdalar izlenmektedir ve tabloya genellikle de vitreus bulanıklığı eşlik etmektedir. İzlenen klinik tablo viral bir retiniti andırmaktadır ve ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken unsurlardan biridir (8).

Retinada vasküliti ve buna ait hasarı tespit etmek ve vasküler tıkanıklık bölgelerini göstermenin belki de en iyi yolu fundus flöresein anjiografi çekmektir. Kimi zaman hastalığın yaygınlığının, muayene ile izlenenden çok daha fazla olduğu anjiografi ile gösterilebilir ve buna göre bir tedavi ve takip planı yapılabilir. Fundus flöresein anjiografide tıkayıcı tip vasküliti düşündüren, iskemik bulgular olabileceği gibi retina damarlarından sızıntılar da tespit edilebilir. Bunun yanı sıra optik diskten flöresein sızıntısı, vasküler yapıda geç dönemde boyanma, özellikle periferik retinada iskemi ve hatta neovaskülarizasyonlar anjiografi ile tespit edilebilen bulgular arasındadır. Fundus flöresein

anjiografi ile olaya koroidal katılımın olduğunu göstermek genellikle güç olmaktadır, fakat kimi zaman buna ait bulgular da gösterilebildiği gibi periferik retina ve retina pigment epitelinde de bazı değişiklikler saptanmaktadır (8).

Behçet hastalığında izlenen koroidal değişiklikler en iyi indosiyenin yeşili anjiyografi kullanılarak gösterilebilmektedir (39). Fakat serilerde göz tutulumu saptanan hastalarda retina vaskülitinin %34'den %100'e kadar değişen oranda izlendiği bildirilmektedir (4,36,40). Behçet hastalığının indosiyenin anjiyografik bulguları patolojik değişikliklerin gelişimine önemli ölçüde ışık tutmakta ve bu yöntem ile ne klinik bulgularda ne de flöresin anjiyografik olarak ortaya konamayan lezyonlar da gösterilebilmektedir. Bu lezyonlardan birincisi anjiyografinin orta ve geç evresinde ortaya çıkan ve sınırları belirgin olmayan hiperflöresans odaklardır ki bunlar daha çok arka kutup yerleşimli olarak ortaya çıkmakta ve hastalık süresi ile ilişkisi kurulamamaktadır. İkinci lezyon anjiyografinin erken evrelerinde hiperflöresan olup, geç evrelerinde izoflöresan hale geçen keskin sınırlı alanlardır ve bunlar ise midperiferde yer almakta olup, enflamatuvar yanıtın eksüdatif değişikliklerle birlikte koroidal dolaşım üzerindeki akut ve subakut etkileri olarak yorumlanmaktadır. Üçüncü ve son grupta ise midperiferde yerleşen sınırları belirgin olmayan ve erken evrelerden geç evrelere kadar uzanan geniş hipoflöresan alanlardır. Bunların da kalın yer işgal eden enflamatuvar koroidal lezyonlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir ve bu bulgunun hastalık süresi ile doğrudan ilişkili olduğu ve kronik seyirli hastalıkta atrofik ve iskemik etkilerin baskın olduğu koroidal hasarla bağlantılı olduğuna inanılmaktadır (41).

Bu bulgulara ek olarak hastalarda yer yer retinanın derin katlarında yer alan sarımsı-beyaz eksüda birikimleri izlenmektedir. Bu bulgu retina katlarının enflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu ile ilgil olabilir ve yerel retinit alanlarını anımsatmaktadır. Bu bulgu hemen yalnızca akut ataklar sırasında izlenmektedir ve kimi zaman bu hastalarda gelişen retina dekolmanı ile ilgili de olabilir (42). Behçet hastalığı ile ilişkili olarak yırtıklı retina dekolmanları ve ağır nekrotizan retinite bağlı retina dekolmanları da bildirildiği gibi eksüdatif retina dekolmanlarına da rastlanabilmektedir (43,44,45). Bu hastalarda izlenen eksüdatif retina dekolmanları, hemorajik retina vaskülitleri ile ilişkili olarak ortaya çıkmakta ve tekrarlayıcı karakterde olmaktadır, bir hastada retinada hipopiyon birikmesine bağlı 'retina altı psödohipopiyon' izlenmiştir (45). Her ne kadar çok nadir görülse de

ülkemizde Behçet hastalığının sık görülmesini göz önüne alarak eksüdatif retina dekolmanı ayırıcı tanısında Behçet hastalığının da dikkate alınmasının yararlı olacağı aşıkardır. Eşlik eden sistemik ve oküler bulgular ile HLA tiplendirilmesi bu hastalığın diğer eksüdatif dekolman etkenlerinden ayırt edilmesinde yararlı olacaktır.

Behçet hastalarının periferik retinalarında da, aslında kronik anflamatuvar olaylara bağı olarak gelişen pigmentasyon değışikliklerine de rastlanmaktadır. Tekrarlayan üveit atakları olan hastalarda arka kutuptan itibaren periferik doğru yayılan dentela tarzında ince pigment birikimleri gözlenebilmektedir (3). Tıkayacı vaskülitte bağı olarak gelişen periferik iskemiyeye ikincil, periferik retina neovaskularizasyonu gelişmesi yanı sıra optik disk neovaskularizasyonu, vitreus kanamaları, çekinti dekolmanları gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (8).

Behçet hastalarında papilödem de sık rastlanan bir bulgudur ve bunun bir papillit belirtisi olup olmadığı ayırt edilmelidir. Üveitin eşlik etmediğı ve benign intrakraniyal hipertansiyona bağı olarak geliştiğı tespit edilen papilödem olguları bildirilmiştir (46). Behçet hastalarında optik sinir tutulumu, genel olarak santral sinir sisteminin enflamasyonu ile ilişkili olabileceğı gibi izole olarak optik sinirin enflamasyonu olarak da ortaya çıkabilir. Bu hastalarda kimi zaman optik sinir vaskülit gelişebilir ve bu vaskülitin henüz tam olarak nedeni bilinmemektedir, etyolojide immun kompleks birikimleri sorumlu tutulmaktadır (40). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde optik sinir demiyelinizasyonu ortaya çıkmakta ve optik atrofi de gelişebilmektedir. Bildirilmiş olan bu disk bulgularından farklı olarak bazı olgularda gözlemlenen bir bulgu da, papilla çevresinde sinir arkadlarının izole ve belirgin sinir lifi ödemi göstermesidir (8).

Behçet hastalığında pek çok organ tutulumu olsa da en ağır komplikasyonların göz tutulumu olanlarda izlendiğı bilinmektedir. Ben Ezra hastalığının bu özelliğini göz önünde bulundurarak Behçet hastalığını oküler ve nonoküler tip olarak ikiye ayırmaktadır. Ben Ezra'ya göre Behçet hastalığında izlenen klinik bulguların hemen hiç birisi Behçet hastalığına özgü bulgular değildir. Tipik vasküler kılıflanma ve steril hipopiyon, eğer tespit ediliyorsa Behçet hastalığı yönünde değerlendirilebilir fakat bunlardan daha önemlisi, Ben Ezra'ya göre klinik tabloya korneal ve skleral katılımın olmaması Behçet hastalığı için daha tipik bulgulardır. Eğer enflamatuvar bulgulara korneal veya skleral bulgular da eşlik ediyorsa ayırıcı tanıda diğer kollajen doku hastalıkları ön planda tutulmalıdır (5).

Çeşitli serilerde farklı sonuçlar verilmekle birlikte, Behçet hastalarında göz tutulumu olduğu zaman hastaların büyük çoğunluğunda 3 ile 10 yıllık izlemde ve yine büyük çoğunluğunda ilk birkaç yıl içinde görülmek üzere önemli ölçüde görme kayıpları izlenmekte ve hastalar görmelerini bu süre içinde kaybetmektedirler (3,4,5,7). Görme prognozunun üveit ataklarının sıklığına, ağırlığına, atak aralarındaki sürenin uzunluğuna, ve atağın ön veya arka segmenti tutmasına bağlı olduğu görülmektedir. Atakların ön segmentte sınırlı kaldığı durumlarda görme prognozu daha iyi olmaktadır ve genellikle kadın hastalarda daha fazla olduğu izlenmektedir (7). Fakat arka segment tutulumu olan hastalar bu kadar şanslı olmamaktadır ve bunlarda yukarıda söz edilen süreler içinde hızla görme kayıpları oluşmaktadır (8).

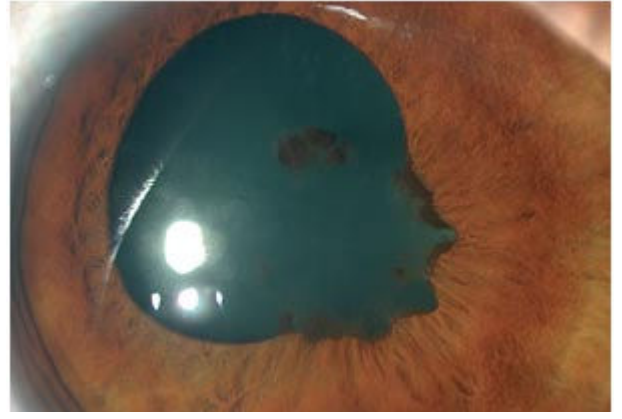
Tekrarlayan üveit ataklarından sonra hastalarda görme kaybına yol açan pek çok komplikasyon oluşmaktadır. Bunlar arasında katarakt, sekonder glokom, maküler dejenerasyon, maküler delik, kistoid maküla ödemi, optik atrofi, retina dekolmanı ve son olarak da fitizis bulbi sayılabilir ve bu komplikasyonlar da daha sık olarak erkek hastalarda izlenmektedir. Bu hastalarda katarakt daha sık olarak ön segment tutulumunda izlenmektedir ve nedeni hem tekrarlayan üveit ataklarına bağlı olabilir, hem de tedavide kullanılan steroidlerin bir yan etkisi olarak karşımıza çıkabilir (8).

Tablo 3: Behçet hastalığı birlikteliği olan üveitlerde bulgular (47)

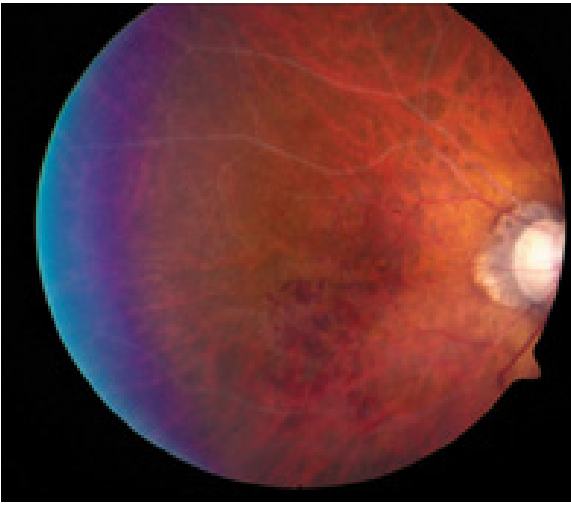
Aktif Hastalık Bulguları	Tekrarlayan Enflamasyon Sonucu Oluşan Sekeller
Ön kamarada hücre	Anterior ve posterior sineşi
Flare	Katarakt
Hipopyon	Kistoid maküla ödemine bağlı hasar
Vitreusta hücre	Retinal vazooklüzif değişiklikler
Haze	Optik atrofi
Retinal vaskülit bulguları	Glokom
Maküler ödem	Rubeozis iridis
Retinal infiltratlar	Fitizis bulbi
Optik disk ödemi	
Retinal ven dal ve kök tıkanması	
Retina ve optik disk neovaskülarizasyonu	



Şekil 1: Hipopyon



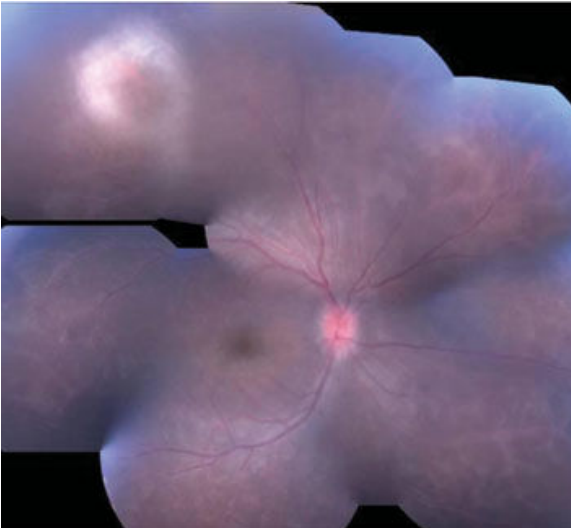
Şekil 2: Posterior sineşi



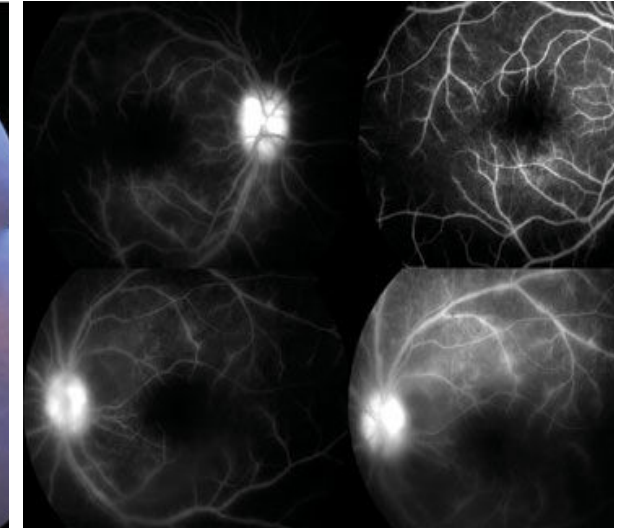
Şekil 3: Vasküler kılıflanma



Şekil 4: Ven dal tıkanıklığı



Şekil 5: Vitritise bağlı haze, optik sinir başı ödemi, diffuz vasküler kılıflanma



Şekil 6: Flöresein anjiogram görüntüsü, optik disklerden ve retinal damarlardan boya sızıntısı ve göllenme (frosted branch angitis)

2.4.4. Cilt lezyonları:

Behçet hastalarının %80'inde deri lezyonları bulunur (15,18). Hasta veya hekim tarafından görülen eritema nodosum, psödofolikülit, papulopüstüler lezyonlar veya hekim tarafından post adolesan ve kortikosteroid kullanmayan hastada görülen ekneiform lezyonlar şeklinde olur. (17) Farklı lezyonlar bir hastada aynı anda birarada bulunabilir.

2.4.4.1. Papulopüstüler-akneiform lezyonlar:

Yüz, boyun, göğüs ve sırtta, ayrıca ekstermitelerde yerleşir. Akne vulgarise benzer lezyonlardır, nadiren püstülleşebilir. Genellikle gruplar halinde çıkar, birkaç günde sönerler, tekrarlayıcıdır (18,28).

2.4.4.2. Eritema nodosum:

Kadınlarda daha yaygındır (18). Özellikle alt ekstremitelerde yerleşmekle beraber vücudun her bölgesinde görülebilirler. Birkaç cm çapında, hafifçe kabarıklık, koyu kırmızı renkli ve ağrılı lezyonlardır. Yaklaşık 2 haftada söner ve yerinde hiperpigmente bir alan kalır (23,28). Histolojik olarak perivasküler hücre infiltrasyonu ve damar duvarında fibrin depozisyonu görülür. Superfisyal tromboflebitte oldukça sık görülür ve eritema nodosum ile karışabilir (17,28).

2.4.4.3. Ekstragenital ülserasyon:

Yeni tanımlanmış bir cilt lezyonudur. Genital bölge dışında yerleşmiş, klinik görüntüsü oral afta benzeyen, ancak genital ülserasyon gibi skarlaşma eğilimi gösteren, histolojik olarak vaskülitik lezyonlardır (23).



Şekil 7: Makülopapüler raş



Şekil 8: Subkutan nodüller



Şekil 9: Oral aft



Şekil 10: Genital ülserasyon

2.4.5. Paterji testi:

Steril 20-22 no iğnenin önkol derisine 5 mm kadar bastırılması ile 48 saat içinde enjeksiyon bölgesinde ≥ 2 mm eritemli papül oluşmasıdır (18). İlk kez 1937'de Blobner tarafından tanımlanmıştır (23). Mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Artmış kemotaksi sorumlu tutulmuştur. Derinin travmaya bağlı nonspesifik hiperaktivasyonudur (23,28). Histolojik olarak perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttur (18,28). Gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonuna benzer ama spesifik bir antijenik stimulus yoktur. Keratositlerden salınan proinflamatuvar sitokinlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Türkiye'de ve Ortadoğu'da %60'ın üzerinde, Japonya'da %44 sıklığında pozitiflik bildirilmiştir. İngiltere ve Amerika'da düşük oranda pozitif olduğu saptanmıştır (28). Ayrıca paterji bölgesinde cerrahi temizliğin paterji pozitifliğini azalttığı, küntleştirilmiş iğne kullanımının ise pozitif bulunma sıklığı ve şiddetini arttırdığı bilinmektedir.

2.5. DİĞER KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR:

2.5.1. Eklem tutulumu:

Eklem bulguları Behçet hastalarında oldukça yaygındır, hastaların 2/3'ünde görülür (18). Asimetrik ve tekrarlayıcı artralji ve/veya artrit, sinovit şeklinde olur. Sıklıkla non-erozif, non-deforme oligoartrit tutulumu şeklindedir ve en sık diz, sonra ayakbileği, elbileği tutulumu görülür (17,18,23). Seronegatifdir, kemik ve eklem destrüksiyonu nadirdir. Sakroileit ve spinal eklem tutulumu Behçet hastalığına ait bir özellik değildir. Histolojik değerlendirmede eklem sıvısında nötrofil ve mononükleer hücreler görülür (18).

2.5.2. Gastrointestinal tutulum:

Bölgesel dağılımı farklılıklar gösterir. Japonya'da gastrointestinal yakınmalar %50 sıklıkla iken, Türkiye'de gastrointestinal tutulum %2 civarında bildirilmiştir (17,23). Anoreksi, dispepsi, diare ve abdominal ağrı şeklinde klinik bulgular verir (17,28). Behçet hastalığı birçok özelliği ile inflamatuvar barsak hastalığına benzemektedir (17). Segmental mukozal tutulum, zımba deliği görünüm, fissür ve aftöz ülserler ve de özellikle ileoçekal tutulum ikisi için de spesifiktir (23). Granulomlar çok nadiren Behçet hastalığında görülebilse de inflamatuvar barsak hastalığı ile Behçet hastalığının ayırıcı tanısında büyük

rol oynar (17,18). Perforasyon sık görülen bir komplikasyondur. Histopatolojik olarak yüzeysel nekroz ve intestinal damarlarda (prekapiller, kapiller, arteriol, venül) vaskülit görülür (17).

2.5.3. Kardiyolojik tutulum:

Kardiyak tutulum nadirdir. Az sayıda perikardit, koroner arter hastalığı, intrakardiyak tromboz ve endomyokardial fibrosis ve kalp kapak tutulumu olguları bildirilmiştir (18). Oysa vasküler tutulum hastalığın oldukça sık ve önemli komplikasyonlarından, tüm arter ve venlerin tutulumu ile giden sistemik vaskülit tablosudur ve vaskülo-Behçet olarak adlandırılır (23). Ortalama %9-25 sıklığında bildirilmiştir (28). Küçük damar vaskülit patolojik olarak çok sık görülse de, klinik bulgu olarak büyük damar tutulumunun ortaya çıkma oranı %7-49 arasındadır (18). Behçet hastalığının vena kavadan aortaya kadar her boy ven ve arteri tutabilmesi dikkat çekicidir (28). Aynı hastada birden fazla arter ve ven tutulumu görülebilir.

2.5.4. Arteryel tutulum:

Venöz tutulum oranla daha seyrek, iki şekilde oluşabilir: anevrizma oluşumu ve oklüzyon (18,23). Her boy arter tutulabilirse de en sık aorta, pulmoner arter, femoral arter, subklavyen arter, popliteal ve karotid arter tutulur (23). Histopatolojik olarak küçük ve büyük boy damarlarda nonspesifik vaskülit görülür. Perivasküler lenfosit, diğer mononükleer hücreler ve bazen nötrofil infiltrasyonu, endotelial hücre proliferasyonu, intimal elastik tabakada yıkım, fibrinoid nekroz ve trombüs oluşumu görülebilir. Vaza vasorumların tıkaçıcı endarteriti, anevrizma ve psödoanevrizma oluşumuna yol açar (24). Dissekan anevrizma da gelişebilmektedir. Arter tutulumu Behçet hastalığında önemli bir ölüm nedenidir (15). Günümüzdeki çalışmalar, Behçet hastalığında anti-endotelial hücre antikorlarının varlığını ortaya çıkarmıştır (24).

2.5.5. Venöz tutulum:

Oldukça sıktır (%44). En sık görülen alt ekstremitede yüzeysel tromboflebitir (28). İyileştikten sonra da yerinde pigmente dermatit ve trofik değişiklikler sekel olarak kalır. Ven ponksiyonundan sonra da gelişebilirler. Derin ven trombozu ise en sık vena kava superior ve inferior, iliak ve femoral venlerde görülür (23). Vena kava superior-inferior, dural sinüs trombozu ve Budd-Chiari sendromu kötü prognoz ile ilişkilidir (23,27). Behçet

hastalığında histopatolojik olarak intimal fibroz kalınlaşma, ven duvarında başlıca mononükleer hücre infiltrasyonu ve süperempoze trombüs görülür. Ven trombozu dışında varis gelişimi de görülebilir (48).

2.5.6. Pulmoner tutulum:

Başlıca pulmoner arterite sekonder gelişir. Sıklıkla pulmoner arter anevrizmaları görülür (23) ve fatal hemoptiziye yol açabilir (17). Pulmoner arter anevrizmasının hastaların ortalama %1'inde görüldüğü bildirilmiştir (28). Behçet hastalığı pulmoner anevrizmaya yol açtığı bilinen tek vaskülettir. Pulmoner tutulum mortalitesi ortalama bir yılda %50'dir (17).

2.5.7. Karaciğer ve böbrek tutulumu:

Behçet hastalığında primer karaciğer tutulumu yoktur. Ancak venöz oklüzyona sekonder karaciğer yetersizliği gelişebilir (23). Behçet hastalığında primer böbrek tutulumu da çok nadirdir. Ancak, amiloidoza bağlı böbrek yetersizliği gelişebilir. Bir seride amiloidoz sıklığı %2 olarak bildirilmiştir (23,28).

2.5.8. Nörolojik tutulum:

Behçet hastalığında % 5-6 oranında görülür (49). Beyin veya kortikospinal sistem tutulumu ile karakterize nöro-behçet, dural sinüs trombozu, intrakranial basınç artışı (dural sinüs trombozuna veya aseptik menenjitte ikincil), izole kişilik değişiklikleri veya izole baş ağrısı şeklinde olmaktadır (50). Nöro-behçet daha sık (% 80 oranında) görülür ve erkeklerde daha sık ve daha ağır görülür. Parankimal tutulum en sık beyin sapı ve bazal gangliya, daha az sıklıkla spinal kord, serebrum ve serebellumda görülür (49). Dural sinüs trombozu daha çok alt ekstremitelerde derin ven trombozu ile birlikte görülmektedir (51). Progresif seyir, parankimal veya beyin sapı tutulumu ve serebrospinal sıvı anormallikleri kötü prognoz ile ilişkilidir (49). Kranial ve periferik sinir tutulumu da görülebilir. Manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi nörolojik lezyonların tespitinde kullanılırlar. T2 ağırlıklı MR'da beyin sapı, bazal gangliya, serebral ak madde'de multipl yüksek intansiteli fokal lezyonlar tipik bulgulardır (52). Parankimal tutulumda, beyin omurilik sıvısı nonspesifik özellikler gösterir. Genellikle hafif bir pleositoz vardır, hafif protein artışı ve normal glukoz seviyeleri gözükür (49).

2.6. TEDAVİ:

Behçet hastalığı tedavisinde bugün için lokal ve sistemik kortikosteroidler, kolşisin, sitotoksik ilaçlar, siklosporin, ve biyolojik ajanları içeren bazı ilaçlar kullanılmaktadır (8).

Behçet hastalığı tedavisinde steroidlerin kullanımı ile erken dönemde ve kısa sürelerde aslında iyi sonuçlar alınmaktadır. Bu hastalarda steroidlerle erken dönemde enflamasyonun hızla baskılandığı ve sakinleştiği gözlenmektedir. Hatta immun sistem baskılayıcı ilaçların kullanılacağı hastalarda da enflamasyonu acil olarak baskılamak amacı ile, ya da bu immun sistemi baskılayıcı ilaçlara yardımcı olarak da, steroidler yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat steroidlerin uzun süreli kullanımında iki temel sorun ile karşılaşmaktadır. Bunlardan birincisi hastalığın giderek steroid kullanımına alışmasıdır. Hastalık kronik seyirli ve tekrarlayan ataklarla seyrettiği için her bir atakta kullanılan steroid dozu bir sonraki atak için az gelebilmektedir veya steroidin dozunu yan etkiler için gerekli olan en az, idame doza indirmek güç olabilmektedir. İkincisi ise idame dozun yüksek kalmasına bağlı olarak ortaya çıkan, uzun süreli steroid kullanımı nedeni ile oluşan yan etkiler ilacın kullanımını kısıtlamaktadır (8).

Lokal steroidler esas olarak kornea ve ön kamaraya geçiş miktarları ile uyumlu olarak, ön üveitlerde yoğun olarak kullanılmaktadır; fakat afak ve psödo fak olan hastalarda da kimi zaman arka segment hastalıklarındaki etkileri nedeni ile tercih edilebilmektedir. Üveitlerde lokal steroid tedavisinde doz ayarlanması yapılırken, karşılaşılan enflamasyonun şiddeti mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır, fakat özellikle önerilen kullanım şekli, öncelikle ve ivedilikle enflamasyonu hızla baskılamak amacı ile gerekli olan yüksek dozdan başlayıp, daha sonra kademeli olarak ve uzun sürede azaltmaktır. Bu kimi zaman enflamasyonun şiddetine göre, saat başı bir damla gibi bir dozla başlamak olabileceği gibi, kimi zaman da 4 saatte bir damla başlamak da olabilir (53). Bundan sonra hastanın klinik bulguları ve elde edilen yanıt ve karşılaşılması olası yan etkiler de göz önünde bulundurularak tedavi ve takip planı ayarlanabilir. Çok çeşitli lokal steroid damlalarının arasında en sık kullanılanları deksametazon, prednisolon, hidrokortizon, florometalon gibi etken maddeler içeren damlalardır ve zaman geçtikçe bu listeye yeni, daha etkin antienflamatuvar etkileri ve daha az yan etkileri olan yeni ilaçlar eklenmektedir (54,55). Aslında topikal kortikosteroidlerin kullanım amaçlarından biri de, tedavide yalnızca damla kullanarak bu ilaçların sistemik yan etkilerinden uzaklaşmaktır, fakat kimi zaman damla

kullanımı ile bile hipotalamik-pituiter-adrenal aksta etkilenmeler gözlenebilmektedir. Ayrıca bu ilaçlarda %1'den fazla konsantrasyonlarında tedavi edici bir etkinlik saptanmadığı gibi yan etkilerin de belirgin olarak arttığı bulunmuştur, bu nedenle genellikle ilaçların %1'lik bileşimleri kullanılmaktadır (56). Lokal olarak kullanılan kortikosteroidlerin etkinliği ve izlenen yan etkileri çok çeşitli çalışmalarda irdelenmiştir. Bu ilaçların çeşitli yönleri ile birbirlerine üstünlük sağladıkları iddaları her zaman süregelmiştir, fakat burada karar vermede etken olması gereken esas unsur, doktorun kendi deneyimleri, hastaya ait sosyo-ekonomik etkenler ve hasta uyumu olmalıdır. Glukokortikoid reseptörlerine daha yoğun ilgisi olan 'soft drug' diye adlandırılan ve hedef organda etkileri daha belirgin olan ilaçlarda yan etkilerin daha az görüldüğü bildirilmektedir (57). Loteprednol etabonate %0.5 ve rimexolone %1 bu ilaçlar arasında sayılabilir. Rimexolone %1'liğin üveit tedavisinde prednisolone asetat %1'lik kadar etkin olduğu fakat ondan daha az yan etkileri görüldüğü bildirilmektedir (55).

Bir diğer lokal kortikosteroid uygulama şekli olan ilacın perioküler dokulara enjeksiyonu ise genellikle ön kamarada daha yüksek ilaç konsantrasyonu sağlamak, daha hızlı etki elde etmek veya ilacın arka segmente , örneğin makülaya olan etkilerinden yararlanmak üzere yapılmaktadır. Bu arada hastanın durumu sık olarak uzun süre damla kullanmaya uygun değilse de damla tedavisi yerine iyi bir seçenek olarak kullanılabilir. Burada enjeksiyon subkonjonktival, subtenon veya retrobulbar olarak yapılabilir. Ama genellikle tercih edilen subtenon yaklaşımıdır. Bu enjeksiyonların en korkulan komplikasyonu, enjeksiyona bağlı bulbus perforasyonudur. Bu arada subtenon bölgede iğne ucu ilerletilirken, iğnenin aynı zamanda hafifçe sağa-sola oynatılması ile skleral perforasyon olasılığını azaltabilir. Çünkü eğer iğnenin ucu skleraya girdi ise sağ-sola oynatma ile bulbusun belirgin ölçüde hareketlendiği gözlenecektir, bu durumda enjeksiyon yapılmadan iğne geri çekilmelidir (8).

Kolşisinin özellikle deri bulguları ile ilgili olumlu etkileri bilinmektedir, fakat göz tutulumu üzerinde bu ilacın etkileri çok hafiftir ve geçicidir ve bu amaçla kullanımı pek söz konusu olmamaktadır (8).

Bu durumda Behçet hastalığı tedavisinde immun sistem baskılayıcı veya düzenleyici ilaçların kullanımı söz konusu olmuştur ve yıllar boyu yapılan çalışmalarda değişik ilaçlar kullanılarak ideal bir tedavi planı oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu amaçla en eski kullanılan

ilaçlardan biri klorambusildir ve bu ilacın kullanımı ile hastaların %75'inde kuvvetli antienflamatuvar etkileri gözlenmiş ve hastalarda 24-25 ay boyunca atakları önleyici etkisi gözlenmiştir (5). Pezzi ve ark. nın yaptıkları çalışmada ise klorambusil kullanılan hastalarda steroid kullanılan hastalara göre görme prognozunun belirgin olarak daha iyi olduğu bulunmuştur (4). Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda klorambusilin etkisinin bu kadar da belirgin olmadığı ve tedavi için seçilmesi durumunda şiddetli yan etkileri de göz önünde bulundurularak kar-zarar hesabı yapılması gerektiği belirtilmiştir (58). Aynı şekilde siklofosamid kullanımının da, Behçet hastalığında hem atak sayısını azaltmadığı, hem de hastaların son görme prognozunu etkilemediği yönünde yayınlar mevcuttur (5,59).

Bu bulguların değerlendirilmesi araştırmacıları tedavi için kullanılabilecek yeni seçenekler bulmaya zorlamış ve bu ilaçların arasında, siklosporin en umut veren ve en yaygın olarak kullanıma giren ilaç olmuştur. Önceleri 10mg/kg/gün olarak başlanılan tedavide, daha sonra klinik çalışmaların yaygınlaşması ile doz azaltılması başarılabilmiş ve 2.5-5mg/kg/gün dozları arasında etkin tedavi sağlanabilmiştir. Hastanın klinik bulguları değerlendirilerek kademeli bir doz ayarlaması yapılabilir ve bu yöntemle de ilacın etkinliği artırılabilir. Ben Ezra siklosporini diğer ilaçlarla birlikte kullanarak 5 kademeli bir tedavi şeması önermektedir, fakat ilacın yüksek etkinliği çoğu zaman bu uğraşlara meydan bırakmamaktadır (5). Siklosporinin özellikle steroidlerle birlikte kullanımı, hem her iki ilacın dozunun azaltılmasına olanak vermekte, hem de daha başarılı sonuçların elde edilmesine neden olmaktadır (60). Fakat bu kadar başarılı sonuçlar elde edilmesine rağmen siklosporin kullanımında da halen yanıt bekleyen soru, ilacın kullanım süresinin ne kadar olacağı ve bu ilacın uzun dönemdeki etkileridir. Yapılan çalışmalarda bu sorunun halen yanıt beklediği ortaya çıkmaktadır ve bu nedenle bu konuda da uzun süreli ve çok sayıda hasta üzerinde yapılacak olan çalışmaların yapılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır (61).

Yeni geliştirilen ilaçlardan FK506, elde edilen başarılı sonuçlar ve uzun süreli etkisi ile dikkati çekmektedir, fakat henüz yaygın olarak kullanıma girmiş bir ilaç değildir. Bu arada plazmaferez yöntemi ile dolaşan immunkomplekslerin yok edilmesi de gündeme gelmiş, ancak hem pratik olmaması, hem çok da başarılı olmayan sonuçları nedeni ile pek ilgi gösterilen bir tedavi yöntemi olmamıştır (62).

Son 3 dekattır kullanılmamasına rağmen, immüdüzenleyici ve antienflamatuvar etkilerinin gözlenmesi ile son zamanlarda thalidomide'in kullanımı popüler olmaya

başlamıştır. İlacın ‘Tumor necrosing alpha’ nın (TNF-alpha), Messenger RNA’sının yıkımı yolu ile, bu enflamatuvar sitokinin aktivitesini azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca anjiogenezisi de inhibe etmektedir. Son yıllarda bu ilacın Amerika’da eritema nodosum leprosum ve Hansen hastalığının enflamatuvar komplikasyonları için kullanımına izin verilmiştir. Fakat zaten bu ilaç uzun zamandır aftöz stomatitis, Behçet hastalığı, kronik kutanöz sistemik lupus eritamatozis, graft-versus-host hastalığı gibi diğer dermatolojik hastalıklarda kullanılmaktadır. Son zamanlarda HIV enfeksiyonu olan hastalarda kullanımı ile ilgili bazı yayınlar da yapılmaktadır. İlacın yan etkilerini de kontrol altına almak ve monitorize etmek için çok dikkatli randomize çalışmalar yapılmaktadır. İlaç kullanımı sırasında periferik nöropatiye dikkat edilmelidir. Diğer bilinen yan etkileri ise sedasyon ve konstipasyondur. Dikkatli kullanımı ile Behçet hastalarında umut verici bir ilaç olarak gözükmektedir (63).

Behçet hastalığı seyri sırasında vasküler endotelial fonksiyonların azaldığı, bu durumun vitamin C tedavisi ile hızla iyiye gittiği yönünde yayınlar vardır ve bu bulgu da oksidatif stresin hastalığın patolojisi üzerinde bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (64).

Behçet hastalığı tedavisinde son zamanlarda klasik tedavi seçeneklerine alternatif olarak, IFN-alfa tedavisi iyi bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu arada TNF-alfa’ya karşı monoklonal antikörlerin kullanımı ile ilgili çalışmalar da halen devam etmektedir (65). Yine Behçet hastalığı ve komplikasyonların önlenmesinde interferon alfa-2b, kolşisin ve benzatin penisilin kombinasyonunun önemli ölçüde faydalı olduğu yönünde bulgular mevcuttur. Bu tedavide hastalara gün aşırı 3 milyon ünite interferon alfa-2b subkutan olarak, 1.5 mg/günde kolşisin oral olarak, ve 3 haftada bir 1.2 milyon ünite benzatin penisilin intramusküler olarak yapılmaktadır (66). Tedaviye dirençli olgularda intravenöz immunoglobulin infüzyonu yapılması da çok yeni ve umut veren bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Steroid ve siklosporin tedavisine dirençli 4 hastaya 0.4g/kg dozunda intravenöz immunoglobulinin ilk hafta 5 defa sonrasında ilk ay için 3 defa ve sonrasında 1 yıl süre ile 6 haftada bir uygulanması ile hastaların hepsinde atakların tamamen kontrol altına alınabildiği saptanmıştır ve elde edilen bu sonuçlar yöntemin geniş serilerde ayrıntılı olarak değerlendirilmesine değer olduğunu düşündürmektedir (67).

2.6.1. İmmüsupresif ajanlar:

2.6.1.1. Azatioprin:

Purin sentezini inhibe ederek, hücrel ve humoral immüneyi baskılar ve antiinflamatuar etki gösterir. Bu ilaçla ilgili ilk plasebo kontrollü, çift kör çalışma 1990 yılında yayınlanmıştır (68). Göz, oral ve genital ülser, artrit ve tromboflebit tedavisinde etkilidir. İlaç dozu 2 veya 3 mg/kg/gün dozundadır. Bu dozda tek başına veya diğer immüsupresif ajanlarla kombine kullanıldığında oküler inflamasyonu baskıladığı, görme kaybını ve hastalık ilerlemesini engellediği, artrit ve orogenital lezyonlar üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (68). Özellikle göz tutulumu başlangıcından itibaren ilk 2 yıl içinde başlandığında görme prognozu üzerinde daha iyi etkileri olduğu gösterilmiştir (68). Azaotioprin-kortikosteroid kombinasyonunun, pulmoner arteriyel anevrizmanın radyolojik ve klinik açıdan gerilemesinde etkin olduğu gösterilmiştir (69). Mukokütanöz bulguların baskın olduğu hastalıkta azotioprin tek olarak kullanılması nadir olmakla birlikte papülopüstüler lezyonlara etkili değildir (68). Kemik iliği supresyonu, hepatotoksisite, ikincil malignansi, gastrointestinal rahatsızlık gibi yan etkileri mevcut olduğu için her ay tam kan sayımı, üç ayda bir karaciğer fonksiyon testleri monitorize edilmelidir.

2.6.1.2. Siklosporin A:

Bu ajanın esas etkisi güçlü immümodülatör ve antiinflamatuar olmasından kaynaklanır. Behçet üveitinde tercih edilen bir ilaçtır. Primer etkisi T lenfosit aktivasyonunu inhibe etmektir. Kortikosteroid ve azotioprin gibi konvansiyonel immüsupresiflere dirençi görmeyi tehdit edici oküle tutulumu olan Behçet hastalarında tercih edilmektedir (70). Akut atak ve nükslerin önlenmesinde 3-5 mg/kg/gün dozlarında tek başına veya kortikosteroid ve azotioprin ile kombine edilerek kullanılabilir. Siklosporin-A tedavisinde, doz azaltılması ve kesilmesi esnasında inflamasyon tekrarlayabilmektedir (rebound etki). Bu nedenle hastaların uzun süre tedaviye devam etmesi gerekebilmektedir. Fakat uzun süre siklosporin A tedavisi sonucunda nörolojik yan etkiler, hirsutizm, gingival hiperplazi, gastrointestinal rahatsızlık, hiperglisemi, nefrotoksisite, hepatotoksisite, hipertansiyon izlenebilir (70). Bu nedenle kan basıncı, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri 6 hafta aralıklarla monitorize edilmelidir. Nörotoksik yan etkileri nedeniyle de nörobeçet hastalarında kullanımı önerilmemektedir (71).

2.6.1.3. Siklofosfamid:

Hızlı etkili alkilleyici bir ajandır. Gerek oral gerekse intravenöz yüksek doz şeklinde Behçet hastalığının tedavisi için kullanılmış, özellikle sistemik vaskülit ve gözdeki inflamasyonu kontrol etmekte etkili olduğu bildirilmiştir. İlaç 2-3 mg/kg/gün dozlarında veya 750-1000 mg/m²/ay olarak yüksek doz pulse şeklinde kullanılır. Siklosporin A ile intravenöz siklofosfamid tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada özellikle tedavinin ilk 6 ayında siklosporin A Behçet üveitini kontrol altına almakta daha etkili bulunmuş ancak uzun dönemde her iki ilaç arasında bir farklılık belirlenmemiştir (61). Pulmoner fibrozis, hemorajik sistit, renal toksisite gibi yan etkileri olması ve mesane kanseri riski çok yüksek olduğundan kullanımı oldukça azalmıştır (2).

2.6.1.4. Klorambusil:

Yavaş etkili alkilleyici bir ajandır. 2 mg/gün dozunda başlanır. 5-12 mg/gün dozlarına kadar çıkarılır. Azatioprin gibi kortikosteroidlerle kombine edildiğinde uzun dönemde görme prognozunu oldukça artırır. Özellikle santral sinir sistemi tutulumunda ve göz tutulumunda kortikosteroidlerle kombine kullanılabilir (72). Fakat siklofosfamid gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı oldukça azalmıştır. Kısa süreli klorambusil kullanımı ile refrakter Behçet üveitli hastaların %75'inde hastalığın kontrol altına alındığı bildirilmiştir (73).

2.6.1.5. Takrolimus:

Takrolimus(FK506), siklosporin gibi T lenfosit aktivasyonunu inhibe etmektedir. Japon FK506 grubunun yaptığı bir çalışmada, inatçı üveiti olan 53 hastanın 40'ında (%75) tatminkar sonuçlar izlendiği ve bu hastaların 41'inin üveitinin Behçet hastalığına bağlı olduğu rapor edilmiştir. Sikloporin tedavisine dirençli posterior üveit bulgusu bulunan Behçet hastalarında, takrolimus tedavisinin başarılı bir şekilde kullanılabileceği bildirilmiştir (74). Takrolimusa bağlı yan etkilerin görülmesi doz ve tam kan konsantrasyonuna bağlıdır. Hipertansiyon, böbrek fonksiyonlarında bozukluk, insomnia, ellerde ve ayaklarda uyuşukluk ve karıncalanma, hiperglisemi, tremor, baş ağrısı gibi yan etkileri vardır.

2.6.2. Biyolojik ajanlar:

2.6.2.1. İnterferon α -2a:

İnterferonlar insan ve diğ er hayvan hücreleri tarafından viral infeksiyondan sonra üretilen heterojen bir grup glikoproteindir. Bunlar viral protein yapımını bloke ederek virusların üremesini inhibe etmektedir. İnterferonlar, lökosit, fibroblast ve lenfosit gibi kaynaklandıkları hücreye göre 3 gruba ayrılmaktadır. Bunlara sırasıyla alfa, beta ve gama interferon da denilmektedir.

Antiviral, antineoplastik ve immunomodülatör etkiye sahip olan bu biyolojik ajan, konvansiyonel immunsupresiflere cevapsız Behçet  veitinin tedavisinde son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır (75,76). Fakat halen kullanım dozu konusunda görüş birliği yoktur. IFN α -2a tedavisi ile ilgili ilk ve en geniş seri Kötter ve diğ. tarafından bildirilmiştir (75). IFN α -2a tedavisinin Behçet üveitli hastalarda uzun dönem etkinliğini gösterdikleri bu çalışmaya 50 hasta dahil edilmiştir. Monoterapi olarak veya en fazla 10mg/gün prednizon ile kombine edilerek, IFN α -2a 6 milyon internasyonel  nite (Mİ ) dozunda 28 gün kullanıldıktan sonra klinik seyire göre IFN α -2a dozu arttırılmakta veya azaltılmaktadır. Ortalama 36 aylık gözlem s resinde, hastaların %90'dan fazlasında iyi cevap alındığı, %82'sinde atakların tamamen baskılandığı ve %40'ında tedavi kesildikten sonra da remisyonun korunduğu bildirilmiştir (75). Tugal-Tutkun ve diğ., Kötter ve diğ. tarafından bildirilen interferon tedavi protokolü uygulayarak yaptıkları çalışmada, 44 hastanın retrospektif değerlendirilmesinde, hastaların %91'inde tam ve kısmi yanıt alındığı, %36'sında tedavi sırasında atak görülmediği. %20'sinde tedavi kesildikten sonra remisyonun korunduğu, atakların tam olarak baskılanmaması durumunda bile şiddetin azalması nedeniyle görmenin korunabildiği bildirilmiştir (77). Bodaghi ve diğ. Behçet hastalığı ve diğ er üveit antiteleri için uyguladıkları interferon tedavisi sonucunda, Behçet hastalığına bağlı üveitlerin %82.6'sında, diğ er hastalıklara bağlı üveitlerin %59'unda üveitin kontrol altına alındığını bildirmişlerdir (78). Ortalama 30.6 ay sonra hastaların %50'sinde remisyon izlenmiştir (78). Retrospektif bir çalışmada, Wechsler ve diğ. 8 hastaya ait erken sonuçları bildirmişlerdir. Bu çalışmada tedavinin başından itibaren IFN α -2a , 3Mİ  haftada 3 kez dozunda uygulanmıştır. 22 hafta boyunca takip edilen hastaların tümünün oküler inflamasyonu kontrol altına alındığı ve görme keskinliğinde artış izlendiği bildirilmiştir (79). Yine yakın zamanda yapılan bir çalışmada Guedry ve diğ. Ağır Behçet  veitinin

kontrolünde düşük doz IFN α -2a kullanımını rapor etmişlerdir (80). Burada IFN α -2a haftada 3 kez 3 milyon ünite dozunda kullanılmıştır. Üveitin kontrolünü sağlamakla birlikte bu tedavi dozunun ancak bazı hastalarda uzun dönem remisyon sağladığı rapor edilmiştir (81).

İnterferon tedavisi başlangıcında görülen ateş, şiddetli baş ağrısı ve kas ağrıları ile karakterize grip benzeri semptomlar sadece birkaç gün sürmektedir. İnterferon tedavisi ile ilgili sonuçlar çok olumlu görünse de ilacın pahalı olması, depresyona yol açabilmesi, kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık, alopesi kas ağrıları gibi yan etkiler kullanımını kısıtlamaktadır. Kötter ve diğ. çalışmasında; tüm hastalarda ilk hafta grip benzeri hastalık ve enjeksiyon yerinde reaksiyon izlenmiştir. Gözlenen diğ. yan etkiler ise lökopeni (%40), alopesi (%24), depresyon (%8), fibromyalji (%10) olarak bildirilmiştir. Ayrıca hastaların %16'sında ANA (antinükleer antikor) geliştiği, hiçbir hastada anti-IFN α 2a gelişmediği bildirilmiştir (75). Tugal-Tutkun ve diğ. yaptığı çalışmada ise yan etki olarak hastaların %10'unda lökopeni, %27'sinde karaciğer enzimlerinde artış izlenmiş olup, tedavi dozunun azaltılması veya sonlandırılmasıyla bu yan etkilerin düzeldiği bildirilmiştir (77).

2.6.2.2. Tümör Nekroz Faktör (TNF)- α inhibitörü (Anti-TNF):

Hastaların serum ve aköz hümör TNF- α düzeylerinin yüksek bulunması, çözünebilir TNF reseptör düzeylerinin yüksek ve hastalık aktivasyonu ile uyumlu bulunması, TNF- α üreten hücrelerin sayısının aktif dönemlerde artması ve deneysel modellerde TNF- α 'nın üveit gelişiminde rolü olduğunun gösterilmesi anti-TNF ajanlarının Behçet hastalığı ve Behçet üveitinin tedavisinde kullanılmasını gündeme getirmiştir (82). TNF- α antagonistleri anti-şimerik bir monoklonal antikor olan infliksimab, TNF- α reseptörü füzyon proteini olan etanersept ve tümüyle humanize bir monoklonal anti-TNF- α antikor olan adalimumabtır.

Behçet hastalığı tedavisinde en çok kullanılan anti-TNF ajanı infliximabtır. Bir insan-fare şimerik anti-TNF IgG1 monoklonal antikor olan infliksimab çözünebilir ve membrana bağlı TNF- α 'ya bağlanarak TNF- α aktivitesini nötralize etmektedir. Komplamını fiske eder ve antikor aracılı sitotoksisiteyi uyararak membrana bağlı TNF- α ifade eden hücrelerin lizisine neden olur. Ayrıca IFN- γ salgılayan hücrelerin sayısını arttırmaktadır ve böylece TNF salınımında azalmayla birlikte Th1 hücrelerinin fonksiyonel aktivitesini de düzenlemektedir (83). İnfliksimab göz tutulumu başta olmak üzere santral sinir sistemi tutulumu, gastrointestinal sistem tutulumu, mukokütanöz bulgular, vasküler tutulum ve artrit tedavisi için de kullanılmıştır. Sfikakis ve diğ. 5mg/kg infliksimab

infüzyon tedavisinin oküler inflamasyonu 24 saat içerisinde, vitritis ve retiniti 7. Günde, retinal vaskülit ve kistoid maküla ödemi 28. günde baskıladığını bildirmiştir (84). İnfliksımab nüks sıklığını azaltmakta ve görme keskinliğini arttırmakta da etkili bulunmuştur (84). Tuğal-Tutkun ve diğ. kortikosteroid, azatioprin ve siklosporin tedavisine dirençli hastalarda yaptıkları çalışmada , 5mg/kg dozda 0, 2, 6,14. haftalarda infliksımab infüzyonları uygulamışlar ve tedavi süresince atak sıklığının azaldığını, görme keskinliğinin arttığını ve kortikosteroid dozunun azaltılabildiğini bildirmişlerdir (85). Randomize ve propektif olan bu çalışmada, 4 kez uygulanan infliksımab infüzyonları sırasında bu olumlu etkilerin gözlenmesine karşılık, tedavi sonlandırıldıktan sonra takipte 13 haftanın 12'sinde atakların tekrarladığını rapor etmişlerdir. Ebu el Asrar ve diğ. 0,2,6. haftalarda ve sonrasında 8 haftada bir 5mg/kg infliksımab infüzyonu uygulamışlar ve 16 ve 36. aylarda bu tedavinin Behçet hastalığına bağlı üveitin uzun dönem kontrolünde etkili olduğunu bildirmişlerdir (86).

Bu tedavinin en önemli dezavantajı, uygulandığı sürece etkili olması, tedavi sonlandırıldığında atakların tekrarlanması olarak bilinmektedir. Ayrıca ciddi infüzyon reaksiyonu gelişme riski olduğundan infüzyonların hastane şartlarında yakın gözetim altında uygulanması gerekmektedir. Fare proteini içeren şimerik antikor olması nedeniyle anti-şimerik antikorlar gelişerek infliksımab tedavisine direnç geliştirebilmektedir. Anti-şimerik antikor gelişimini baskılamak amacıyla sıklıkla bir immunsupresif ajanın, örneğin azotioprin, tedaviye eklenmesi tercih edilmektedir. Behçet hastalığına bağlı üveitin kontrol edilmesinde çok hızlı bir etkiye sahiptir. Bu etki 24 saat içinde ortaya çıkmaktadır. Behçet hastalığına bağlı ağır üveitin kontrolünde ve hastalığın ekstraoküler bulgularının da kontrol edilmesinde etkili bulunmuştur (85,87,88).

İnfliksımabın 5mg/kg dozunda tek bir ,infüzyon şeklinde verilmesi Behçet hastalığına bağlı akut bilateral arka segment tutulumunda ve görme keskinliğini 0.1 altına düşüren ve/veya maküla tutulumu olan unilateral üveitte önerilmektedir. Nüks gelişen veya refrakter Behçet üveitli hastalarda ise 5mg/kg dozunda aralıklı infüzyonlar şeklindeki bir tedavinin iki yıl süre ile kombinasyon tedavisine intoleransı olan veya yılda 2 veya daha fazla atak geçiren hastalarda uygulanması önerilmektedir (87).

İlacın yan etkileri arasında ilaca bağlı lupus, kronik kalp yetmezliği, trombotik olaylar, neoplazi, latent tüberküloz enfeksiyonunun reaktivasyonu ve demiyelinizan

hastalık gelişimi yer alır. Tüberküloz enfeksiyonunun reaktivasyonu riski nedeniyle deri tüberkülin testi 5mm'den fazla olan hastalarda profilaktik izoniazid tedavis gerekebilmektedir.

İnfliksimaba direnç gelişmesi nedeniyle, humanize monoklonal anti-TNF- α antikoru olan adalimumab tedavisine geçiş literatürde bildirilmiştir (89,90). Bu çalışmalarda, dirençli Behçet üveiti olan 9 hastada infliksimab ile başlanan ve adalimumab ile devam edilen tedaviyle bazı semptomların hızla ve kalıcı şekilde düzeldiğini rapor etmişlerdir. Adalimumab, Behçet hastalığı ve Behçet üveiti tedavisinde en az tecrübe edilmiş anti-TNF ajandır. Behçet hastalığında adalimumab kullanımına bağlı en önemli yan etkiler, tedaviye dirençli oral aft, kütanöz lökositoklastik vaskülit ve artrit bulunan bir hastada 40 mg/2 hafta dozunda verilen 3. ve 4. uygulamalar sonrasında gelişen ürtiker ve anjionörotik ödemdir (91).

Etanercept, infliksimabdan farklı olarak komplamanı fiske etmez, antikor bağımlı sitotoksositeye yol açmaz ve T hücre apoptozisini tetiklemez. Etanercept'in Behçet hastalığına bağlı göz tutulumunda kullanımıyla ilgili yayınlanmış veri bulunmamaktadır.

Hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan katarakt ve glokom gibi komplikasyonların tedavisinde ise, yine bilinen tedavi yöntemleri kullanılmakta, fakat hastalar üveit aktivasyonu nedeni ile yakın gözlem altında tutularak gerekli önlemler alınmaktadır. Bu hastalara uygulanan katarakt cerrahisi ile oldukça başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Aslında diğer üveitlere göre bu hastalarda elde edilen görme sonuçları daha başarısız olabilmekteyse de yine bu hastalarda endikasyon oluştuğunda cerrahi plan yapmaktan çekinilmemelidir (92). Behçet hastalarına uygulanacak katarakt cerrahisinden sonra iyi görme sonuçlarının elde edilmemesinin bir nedeni de bu hastalarda izlenen sık üveit atakları ve bu atakların gözün hem ön, hem de arka segmentini içermesi olabilir. Katarakt ameliyatından sonra immunsistem baskılayıcı ilaçlar kullanan Behçet hastalarında, ameliyat öncesinde uzun bir süre atak gözlenmemesine rağmen, ameliyat sonrasında atak sıklığının arttığı bildirilmektedir (93). Bu nedenle hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrası iyi ve yakın bir takip yapılması yüz güldürücü sonuçların elde edilmesinin tek yoludur (94).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi bünyesi İç Hastalıkları Romatoloji, Göz Hastalıkları, Dermatoloji hastalıkları Anabilim dalları tarafından ortaklaşa yürütülen merkezde, Behçet hastalığı tanısı alarak üveit bulguları ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim dalı Uvea-Behçet Birimi'nde izlenen ve tedavi edilen olguların hasta dosyaları taranarak elde edilen verilerle geriye dönük olarak yapılmıştır. Çalışma öncesinde İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç araştırmaları Etik Kurulu'na başvurularak onay alınmıştır.

48'i kadın 152'si erkek toplam 200 hastanın 382 gözü çalışmaya dahil edildi. İlk başvuru tarihleri 1977-1987 yılları arasında olanlar Grup1, 2000-2010 tarihleri arasında olanlar ise Grup2 olarak sınıflandırıldı. Grup 1'de 100 hastanın (26 kadın, 74 erkek) 194 gözü (çift + tek göz) , Grup 2'de 100 hastanın (22 kadın, 78 erkek) 188 gözü (çift+ tek göz) bulunuyordu.

Hastaların dosyalarında her vizitte oftalmologlar tarafından yapılmış, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (Snellen eşeli ile), biomikroskopik ve indirekt oftalmoskopik muayene bulguları mevcut olup ayrıca her hastanın romatolog ve dermatolog tarafından her vizitte yapılan değerlendirmeleri yer almaktadır.

Her hastanın yaşı, cinsiyeti, göz tutulumunun tek veya çift taraflı oluşu, geçirdiği atak sayısı ve atakların aralıkları, oküler bulgular ve komplikasyonları, kullandıkları antiinflamatuvar ve immunsupresif ilaç tedavileri ayrıca izlem başlangıcı ve sonundaki hasarın derecelendirilmesi ayrı ayrı yapılarak değerlendirildi.

En az 48 ay boyunca düzenli aralıklarla takip edilmiş hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hasar değerlendirmesi aşağıdaki skalaya göre yapıldı:

- 0 Hasar: Göz tutulumu yok.
- +1Hasar: Oküler tutulum var (n segmentte sekel ve/veya vitreus opasitesi) fakat retinal tutulum yok.
- +2 Hasar: n segmentte sekel, vitreus opasitesi, kistoid maküler ödem sekeli, periferde venöz kılıflanma
- +3Hasar: Başlangıç optik atrofi, yaygın venöz kılıflanma, arkad içi ve arkad dışı bölgelerde minimal pigmenter değişiklikler.
- +4 Hasar: Belirgin optik atrofi, belirgin vazooklüzif değişiklikler, yaygın venöz kılıflanma, arkad içi ve arkad dışı yaygın pigment değişiklikleri.
- +5 Hasar: Total optik atrofi, ileri evre vazooklüzif değişiklikler, aşırı pigment değişiklikleri, özellikle görmenin ışık hissi ve absolü seviyede olması

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesi ‘‘Statistical Package for Social Sciences’’ (SPSS) programı ile bilgisayar ortamında yapıldı. Grup 1 ve Grup 2 hastalarının sayısal verilerinin karşılaştırılmasında Paired Samples T test (eşlenmiş gruplarda T testi), tekrarlı ölçümler analizi, Pillai’s Trace Test kullanıldı. 2’li karşılaştırmalarda Pairwise Comparasions Bonferroni Testi kullanıldı. Görme keskinliği 0.1’in altında olanlar legal körlük olarak değerlendirilip, görme keskinliği 0.1’in üstünde olanlar seçilerek Kaplan-Meier survival analiz yöntemiyle ile 2 grup birbirleriyle kıyaslandı. Oküler atak sıklığı ile görme keskinliği arasındaki ilişki scatter plot analysis ile değerlendirildi. Testlerin değerlendirilmesinde ‘‘p’’ değerinin 0.05’den küçük olması ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı, ‘‘p’’ değerinin 0.001’den küçük olması ($p<0.001$) istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı kabul edildi

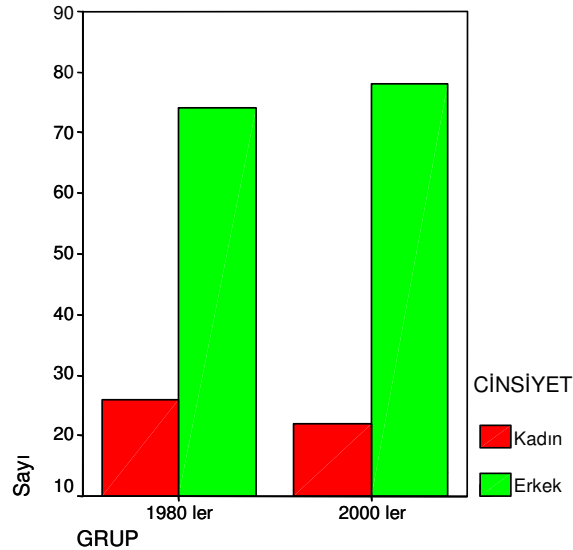
4. BULGULAR VE DEĞERLENDİRİLMESİ

İlk başvuru tarihleri 1977-1987 yılları arasında olan (Grup 1) 100 hastanın (n=194 göz) 26'sı kadın, 74'ü erkek idi. Yaşları 15-49 arasında değişen olguların yaş ortalaması 30' idi. İlk başvuru tarihi 2000-2010 yılları arasında olan (Grup 2) 100 hastanın (n=188 göz) 22'si kadın 78'i erkek idi. Yaşları 14-57 arasında değişen olguların yaş ortalaması 28'idi (Tablo 4).

Tablo 4: Grup1 ve Grup2 yaş aralıkları ve ortalaması

	Hasta/göz sayısı	Yaş aralıkları	Yaş ortalaması
GRUP 1	100/194	15-49	30
GRUP 2	100/188	14-57	28

Grup 1'de hastaların %26'sı kadın %74'ü erkek (erkek-kadın oranı 2.8:1) iken Grup 2'de %22'si kadın %78'i erkek (erkek-kadın oranı 3.5:1) idi. Tüm hastalarda erkek kadın oranı 3.1:1'idi.

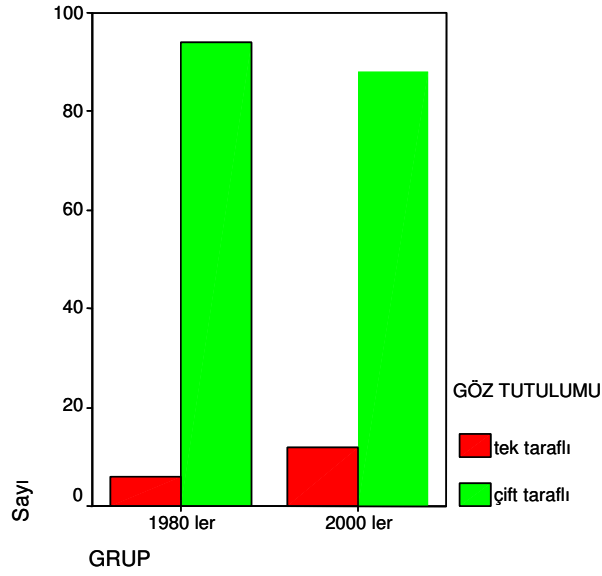


Grafik 1: Grup 1 (1980'ler) ve Grup 2 (2000'ler) cinsiyet oranları

Grup 1’de hastaların tek taraflı göz tutulum oranı %6 iken Grup 2’de tek taraflı tutulum oranı %12’idi. Her iki grupta ise bu oran %9’du.

Tablo 5: Grup 1 ve Grup2 göz tutulum oranları

		GÖZ TUTULUMU		
		Tek taraflı	Çift taraflı	Toplam
Grup 1	Sayı	6	94	100
	Yüzde	6,0%	94,0%	100,0%
Grup 2	Sayı	12	88	100
	Yüzde	12,0%	88,0%	100,0%
Toplam	sayı yüzde	18 9,0%	182 91,0%	100 100,0%

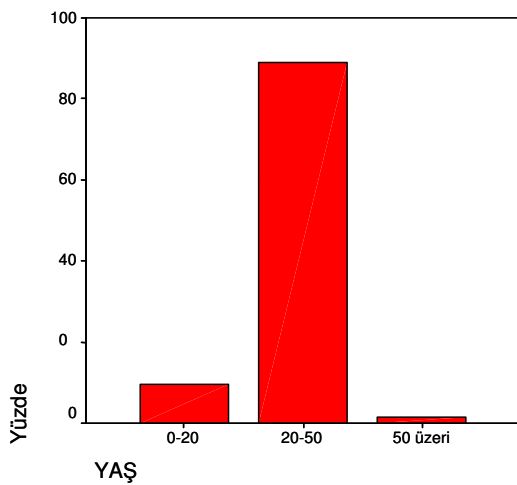


Grafik 2: Grup 1 (1980’ler) ve Grup 2 (2000’ler) göz tutulum oranları

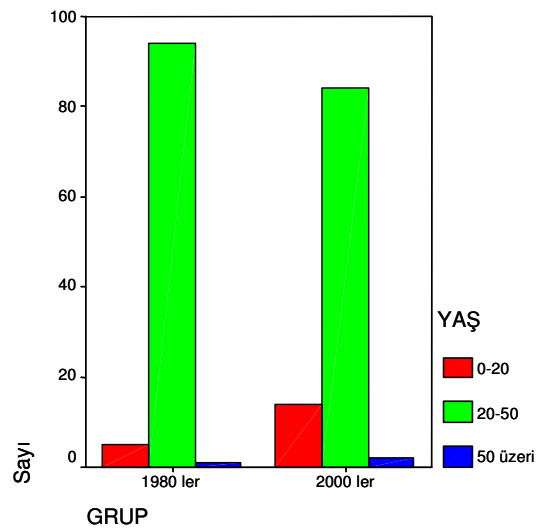
Grup 1’de 0-20 yaş arasında Behçet birlikteliği olan üveit nedeniyle başvuranların oranı %5 iken, Grup 2’de %14, idi. Grup 1’de 50 yaşın üstünde Behçet birlikteliği olan üveit nedeniyle başvuranların oranı % 1 iken bu oran Grup 2’de %2’idi. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Tüm hastaların %89’u Behçet birlikteliği olan üveit nedeniyle 20-50 yaş arasında başvurmuşlardı.

Tablo 6: Grup1 ve Grup2 yaş aralıkları

		YAŞ			
		0-20	20-50	50 üzeri	Toplam
Grup 1	Sayı	5	94	1	100
	Yüzde	5,0%	94,0%	1,0%	100,0%
Grup 2	Sayı	14	84	2	100
	Yüzde	14,0%	84,0%	2,0%	100,0%
Toplam	Sayı	19	178	3	200
	Yüzde	9,5%	89,0%	1,5%	100,0%



Grafik 3: Ortalama yaş aralıkları

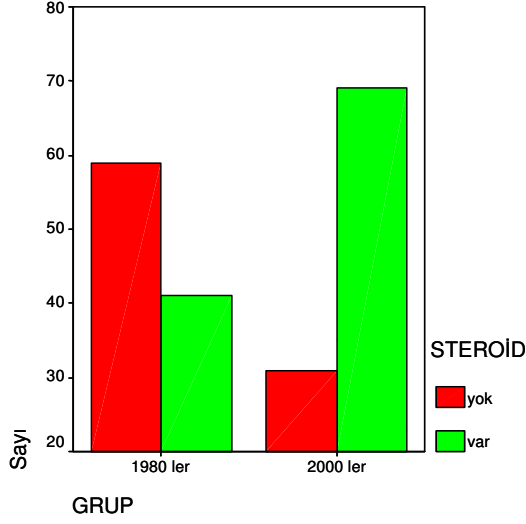


Grafik 4: Grup 1 (1980'ler) ve Grup 2 (2000'ler) Yaş aralıkları

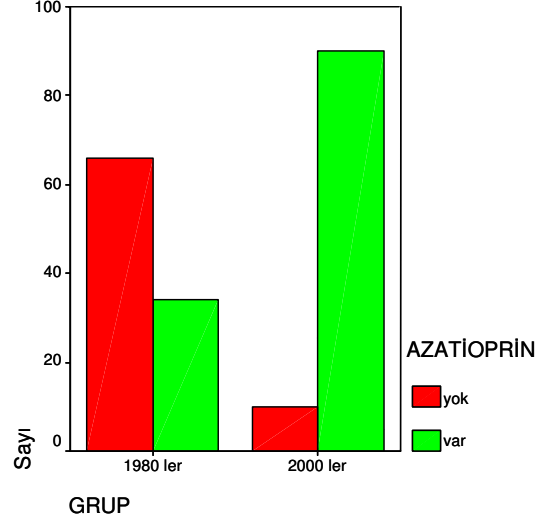
Grup 1 ve Grup 2 hastalara uygulanan sistemik tedavi oranları Tablo 7’de verilmiştir. Buna göre sistemik steroid kullanımı Grup 1’de %41 iken Grup 2’de %69 (p<0.001), azotiopurin Grup 1’de %34 iken Grup 2’de %90 (p<0.001), siklosporin kullanımı Grup 1’de %11 iken Grup 2’de %78 (p<0.001), kolşisin kullanımı Grup 1’de % 28 iken Grup 2’de % 36, siklofosfamid kullanımı Grup 1’de %25 iken Grup 2’de %3 (p<0.001), interferon kullanımı Grup 1’de % 2 iken Grup 2’de %35 (p<0.001), mikofenolik asid kullanımı Grup 1’de %0 iken Grup 2’de %4, infliksimab kullanımı yine Grup 1’de %0 iken Grup 2’de %4 düzeyindedir. Buna göre steroid, azotiopurin, siklosporin kullanımı Grup 2’de daha yüksek yüzdelerde olup hepsinde istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır. Grup 1’de ise siklofosfamid kullanımı daha yüksek yüzdelerde olup yine istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır.

Tablo 7: Behçet hastalığı birlikteliği olan üveitlerde sistemik tedavi

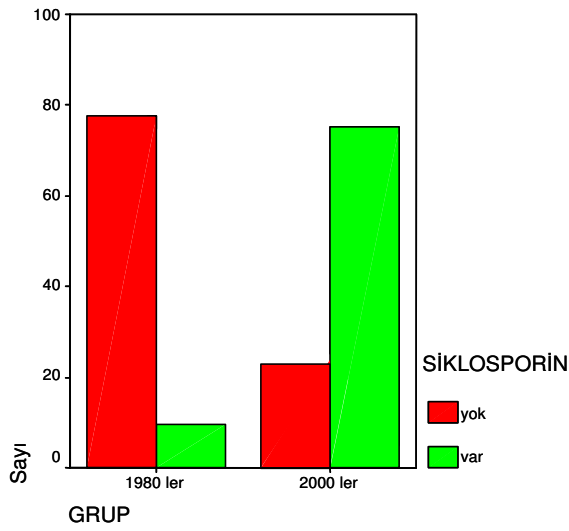
BEHÇET ÜVEİTİNDE SİSTEMİK TEDAVİ				
Sistemik tedavi	1980’li yıllar		2000’li yıllar	
	Hasta sayısı	(%)	Hasta sayısı	(%)
Sistemik steroid	41	41	69	69
Azotiopurin	34	34	90	90
Siklosporin	11	11	78	78
Kolşisin	28	28	36	36
Siklofosfamid	25	25	3	3
İnterferon	2	2	35	35
Mikofenolik asid	0	0	4	4
İnfliksimab	0	0	5	5



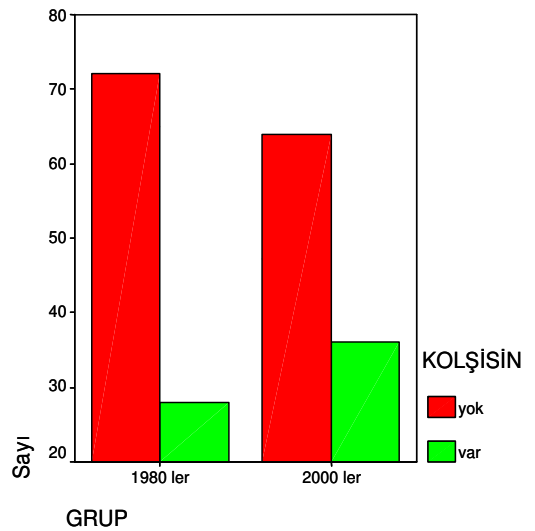
Grafik 5: Grup 1 (1980'ler) ve Grup 2 (2000'ler) steroid kullanım oranları



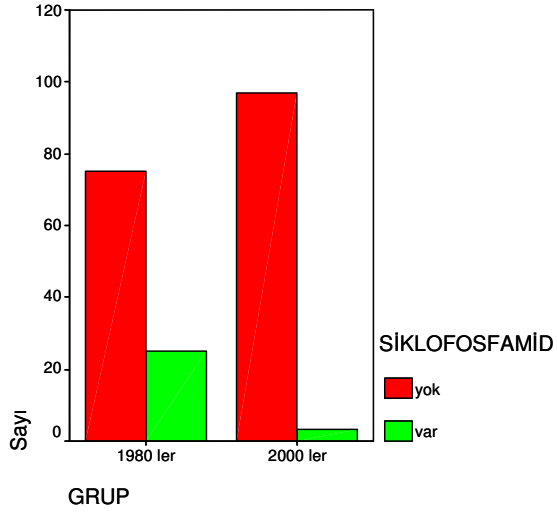
Grafik 6: Grup 1 (1980'ler) ve Grup 2 (2000'ler) azatioprin kullanım oranları



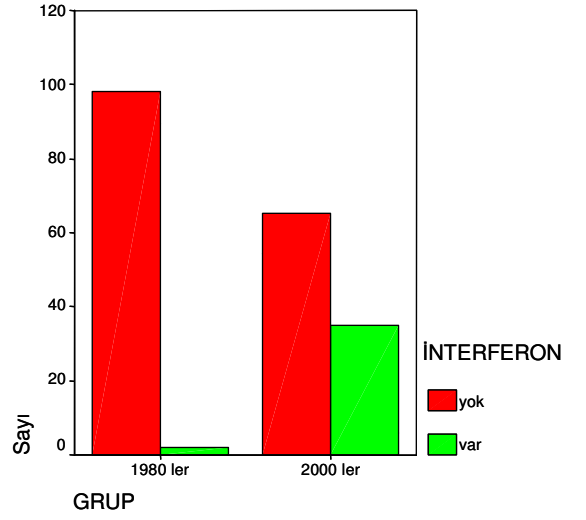
Grafik 7: Grup 1 (1980'ler) ve Grup 2 (2000'ler) siklosporin kullanım oranları



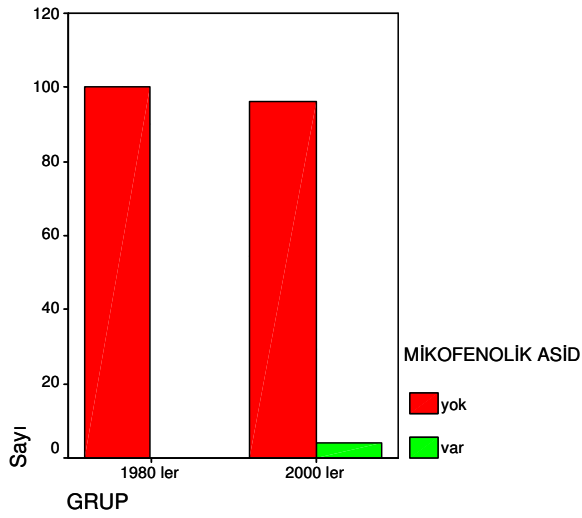
Grafik 8: Grup 1 (1980'ler) ve Grup 2 (2000'ler) kolşisin kullanım oranları



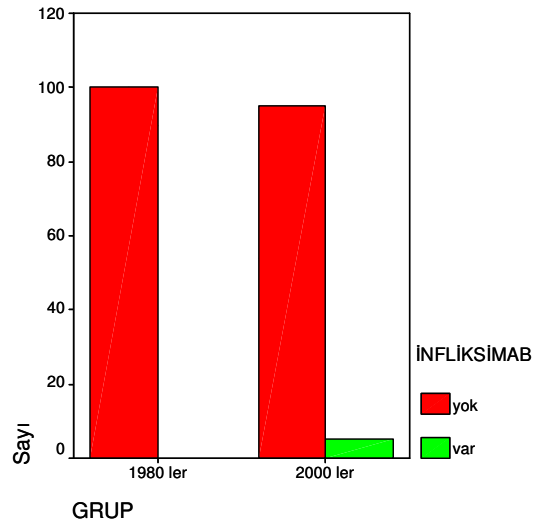
Grafik 9: Grup 1 (1980'ler) ve Grup 2 (2000'ler) siklofosfamid kullanım oranları



Grafik 10: Grup 1 (1980'ler) ve Grup 2 (2000'ler) interferon kullanım oranları



Grafik 11: Grup 1 (1980'ler) ve Grup 2 (2000'ler) mikofenolik asid kullanım oranları



Grafik 12: Grup 1 (1980'ler) ve Grup 2 (2000'ler) infliksimab kullanım oranları

Grup 1 ve 2'ye ait takipler sırasında gelişen hipopyon yüzdeleri Tablo 8'de verilmiştir. Buna göre üveit nedeniyle takip edilen gözlerde hipopyon gelişim yüzdesi Grup 1'de %14.4 iken Grup 2'de % 7.4'dur ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0.05$). Tüm gözlerde (382 göz) ise hipopyon yüzdesi %11.0'dı.

Tablo 8: Grup 1 ve Grup 2 hipopyon oranları

			HİPOPYON		Toplam
			Yok	var	
GRUP	Grup 1	Sayı	166	28	194
		Yüzde	85,6%	14,4%	100,0%
	Grup 2	Sayı	174	14	188
		Yüzde	92,6%	7,4%	100,0%
Toplam		Sayı	340	42	382
		Yüzde	89,0%	11,0%	100,0%

Grup 1 ve 2'ye ait takipler sırasında gelişen ven dal tıkanıklık yüzdeleri Tablo 9'da verilmiştir. Buna göre üveit nedeniyle takip edilen gözlerde ven dal tıkanıklığı gelişim yüzdesi Grup 1'de %3.7 iken Grup 2'de %4.4'dir ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p<0.05$). Tüm gözlerde (382 göz) ise ven dal tıkanıklığı yüzdesi %3.9'dur.

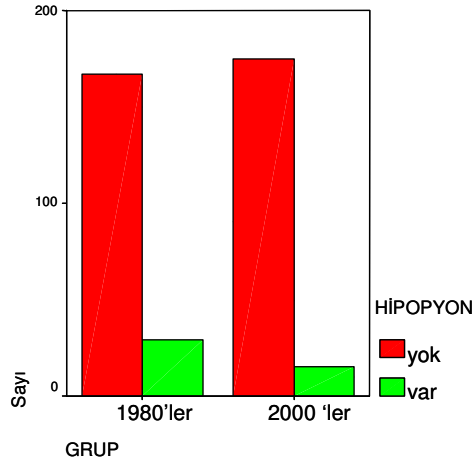
Tablo 9: Grup 1 ve Grup 2 ven dal tıkanıklığı oranları

			VEN DAL TIKANIKLIĞI		Toplam
			yok	var	
GRUP	Grup 1	Sayı	187	7	194
		Yüzde	96,3%	3,7%	100,0%
	Grup 2	Sayı	180	8	188
		Yüzde	95,6%	4,4%	100,0%
Toplam		Sayı	367	15	382
		Yüzde	96,1%	3,9%	100,0%

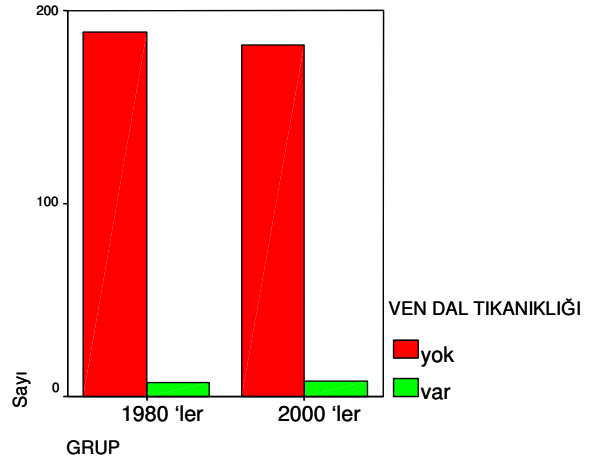
Grup 1 ve 2'ye ait takipler sırasında gelişen papil ödem yüzdeleri Tablo 10'da verilmiştir. Buna göre üveit nedeniyle takip edilen gözlerde papil ödem gelişim yüzdesi Grup 1'de %3.6 iken Grup 2'de %7.9'dur ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p < 0.05$). Tüm gözlerde (382 göz) ise papil ödem yüzdesi %5.7'dir.

Tablo 10: Grup 1 ve Grup 2 papil ödem oranları

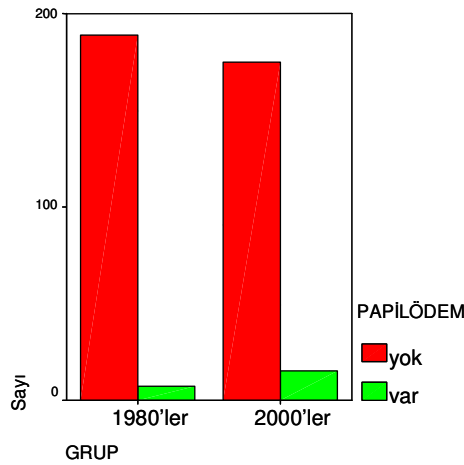
			PAPİL ÖDEM		Total
			yok	var	
GRUP	Grup 1	Sayı	187	7	194
		Yüzde	96,4%	3,6%	100,0%
	Grup 2	Sayı	173	15	188
		Yüzde	92,1%	7,9%	100,0%
Toplam		Sayı	360	22	382
		Yüzde	94,3%	5,7%	100,0%



Grafik 13: Grup 1 (1980'ler) ve Grup 2 (2000'ler) hipopyon oranları



Grafik 14: Grup 1 (1980'ler) ve Grup 2 (2000'ler) ven dal tıkanıklığı oranları



Grafik 15: Grup 1 (1980'ler) ve Grup 2 (2000'ler) papilödem oranları

Grup 1 ve 2'ye ait takip başlangıcındaki hasar evreleri Tablo 11'de verilmiştir

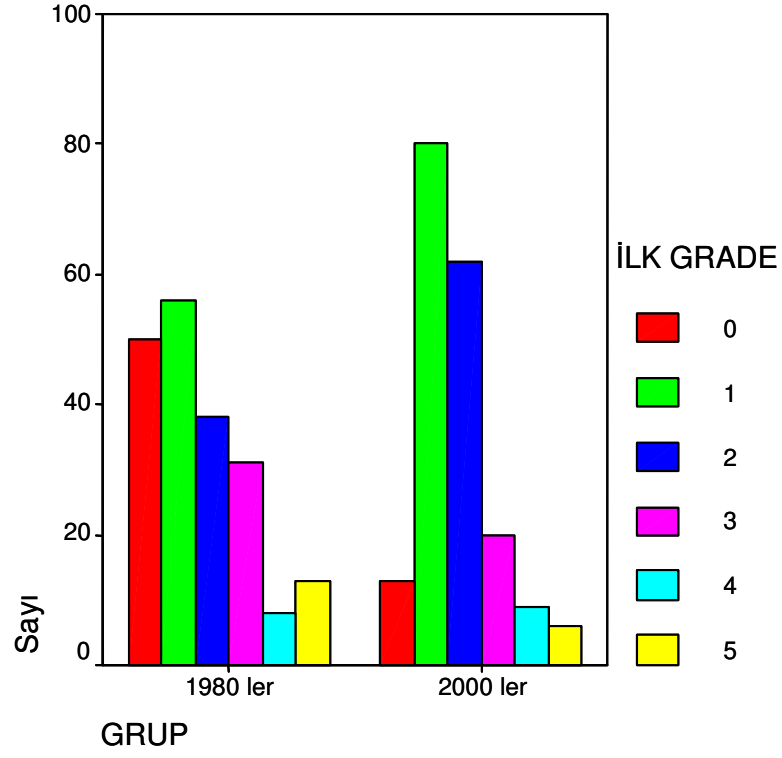
Tablo 11: Grup 1 ve Grup 2 başlangıç hasar evreleri

			BAŞLANGIÇ GRADE						Toplam
			0	1	2	3	4	5	
GRUP	Grup 1	Sayı	49	55	38	31	8	13	194
		Yüzde	25,3%	28,4%	19,6%	15,9%	4,1%	6,7%	100,0%
	Grup 2	Sayı	13	79	61	20	9	6	188
		Yüzde	6,9%	42,0%	32,4%	10,7%	4,8%	3,2%	100,0%
Toplam		Sayı	62	134	99	51	17	19	382
		Yüzde	16,3%	35,2%	25,9%	13,2%	4,4%	4,9%	100,0%

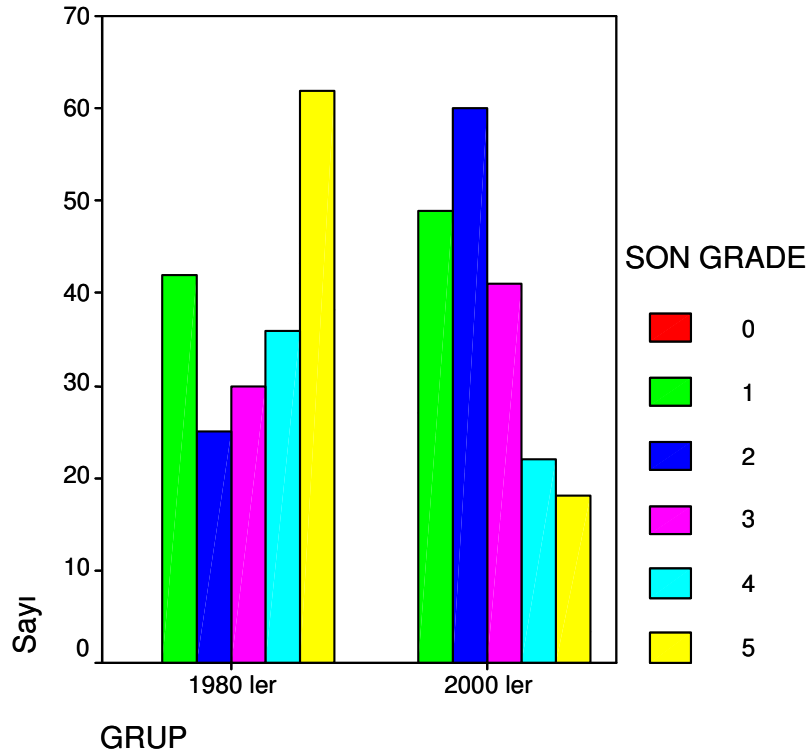
Grup 1 ve 2'ye ait takip sonundaki hasar evreleri Tablo 12'de verilmiştir

Tablo 12: Grup 1 ve Grup 2 bitiş hasar evreleri

			BİTİŞ GRADE						Toplam
			0	1	2	3	4	5	
GRUP	Grup 1	Sayı	0	42	25	30	36	61	194
		Yüzde	,0%	21,6%	12,9%	15,5%	18,6%	31,4%	100,0%
	Grup 2	Sayı	0	49	59	40	22	18	188
		Yüzde	,0%	26,0%	31,4%	21,3%	11,7%	9,6%	100,0%
Toplam		Sayı	0	91	84	70	58	79	382
		Yüzde	,0%	23,6%	22,0%	18,4%	15,0%	20,7%	100,0%



Grafik 16: Grup 1 (1980'ler) ve Grup 2 (2000'ler) başlangıç hasar oranları



Grafik 17: Grup 1 (1980'ler) ve Grup 2 (2000'ler) bitiş hasar oranları

Grup 1 ve 2'ye ait takip sırasında 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl, 4. yıl ve 4. yıldan sonraki ortalama atak sayıları Tablo 13'de verilmiştir. Grup 1'de ortalama atak sayısı 4.21 iken Grup 2'de 3.25'dir ($p=0.07$). 1. yıl sonunda Grup 1'de ortalama atak sayısı 0.95 iken Grup 2'de 1.47 ($p<0.05$), 2. yılda Grup 1'de ortalama atak sayısı 0.32 iken Grup 2'de 0.50 ($p<0.05$), 3. yılda ortalama atak sayısı Grup 1 ve 2'de 0.27, 4. yılda ortalama atak sayısı Grup 1'de 0.28 iken Grup 2'de 0.19, 4. yıldan sonra ise Grup 1'de ortalama atak sayısı 2.34 iken Grup 2'de 0.81'dir ($p<0.001$). Buna göre 1 ve 2. yılda ortalama atak sayıları 2. Grupta daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlıdır. 4. yıldan sonraki ortalama atak sayılarında ise 1. Grupta ortalama atak sayısı daha yüksek olup istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur.

Tablo 13: Grup 1 ve Grup 2 yıllara göre ortalama atak sayıları

ATAK YIL (ORTALAMA)	GRUP 1	GRUP 2
Atak	4,21	3,25
Atak 1. Yıl	0,95	1,47
Atak 2. Yıl	0,32	0,50
Atak 3. Yıl	0,27	0,27
Atak 4. Yıl	0,28	0,19
Atak 4. Yıldan sonra	2,34	0,81

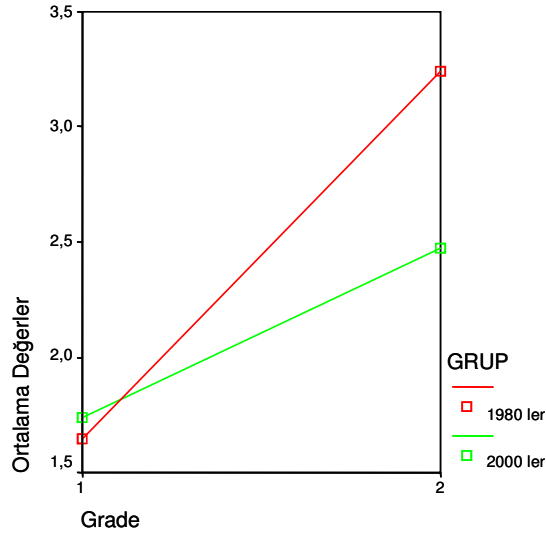
Grup 1 ve 2'ye ait başlangıç ve bitiş grade ve vizyon ortalamaları Tablo 14'de verilmiştir.

Buna göre ortalama bitiş grade'i 1. Grupta 3.24, 2. Grupta 2.47'dir ve bu iki grubun son gradeleri arasında ileri derecede anlamlı bir fark olup Grup 2'de son gradeler daha düşük seviyededir ($p<0.001$). Ortalama bitiş vizyonları ise 1. Grupta 0.41, 2. Grupta ise 0.65 olup bu iki grubun son vizyonları arasında ileri derecede anlamlı bir fark olup Grup 2'deki hastaların gözlerinin son vizyonları daha ileri seviyededir ($p<0.001$).

Tablo 14: Grup 1 ve Grup 2 başlangıç ve bitiş hasar evreleri ve görme keskinliği ortalamaları

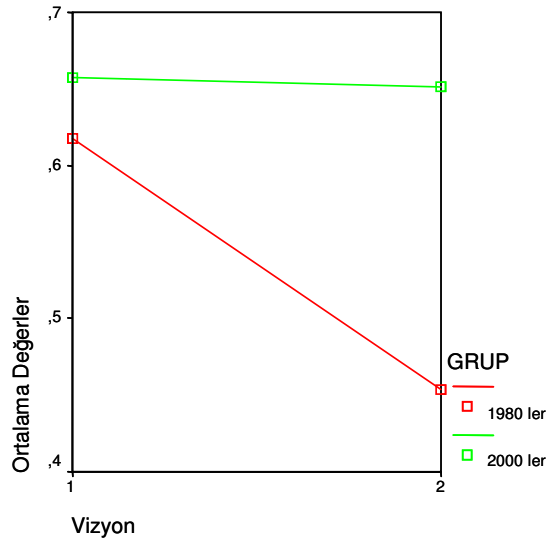
Grup	Başlangıç Grade	Bitiş Grade	Başlangıç Vizyon	Bitiş Vizyon	Takip süresi (ay)
Grup 1	1,64	3,24	0,6228	0,4195	169,05
Grup 2	1,74	2,47	0,6613	0,6551	94,86

Aşağıdaki grafikte iki grubun başlangıç ve bitiş hasar evreleri arasındaki ilişki sunulmuştur. Bu iki grubun başlangıç hasar evreleri arasında anlamlı bir fark yokken bitiş hasar evreleri açısından anlamlı bir fark vardır ($p<0.01$)



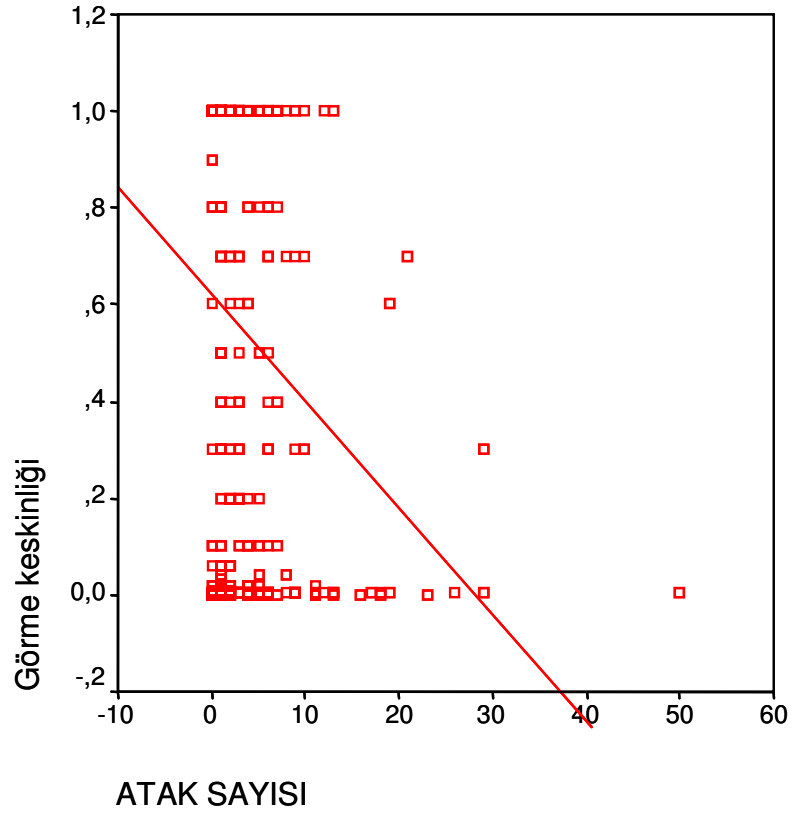
Grafik 18: Grup 1 (1980'ler) ve Grup 2 (2000'ler) başlangıç ve bitiş hasarları arası ilişki

İki grubun başlangıç ve bitiş görme keskinlikleri arasındaki ilişki aşağıdaki grafikte görülmektedir. Buna göre iki grubun başlangıç görme keskinlikleri arasında anlamlı bir fark görülmezken bitiş vizyonları arasında anlamlı bir fark olup Grup 2'de görme keskinliği hemen hemen korunmuştur ($p<0.01$).



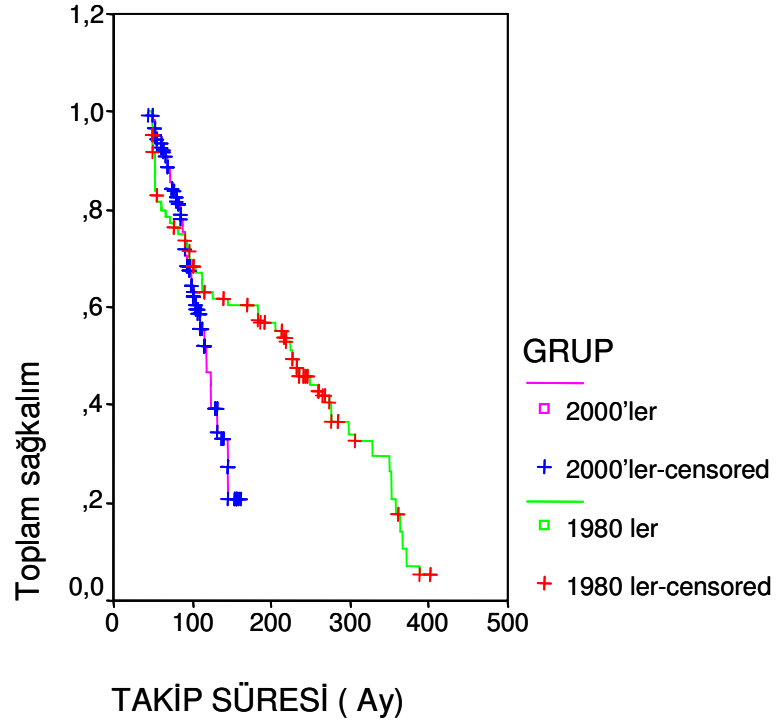
Grafik 19: Grup 1 (1980'ler) ve Grup 2 (2000'ler) başlangıç ve bitiş görme keskinlikleri arası ilişki

Tüm gözlerin geçirdiği oküler atak sayısı ile görme keskinliği arasındaki ilişkiyi gösteren grafik aşağıda sunulmuştur. Buna göre oküler atak sayısı ile görme keskinliği arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı negatif bir ilişki saptanmış olup atak sayısı arttıkça görme keskinliği azalmaktadır ($r = -0.25$, $p < 0.001$).



Grafik 20: Oküler atak sayısı ile son görme keskinliği arası ilişki

Görme keskinliği >0.1 olan 357 gözün 169'u Grup 1, 188'i ise Grup2'ye ait olup; takipler sonunda Grup 1'deki gözlerin 109'unun, Grup 2'deki gözlerin ise 88'inin potansiyel görme keskinlikleri <0.1 düzeyine inmiştir. Aşağıdaki Kaplan-Meier survival analiz yöntemiyle iki grup kıyaslanmıştır. Buna göre Grup 1'deki hastaların %64.50'sinde potansiyel görme keskinliği kritik görme derecesi olan 0.1'in altına düşerken Grup 2'de bu oran %48.81'dir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark vardır. (Log Rank: 11.44, $p<0.001$). Ayrıca bu iki grup erkek hastalar açısından kıyaslandığında potansiyel görme keskinliği 0.1'in üstündeyken takip sırasında 0.1'in altına düşme yüzdesi 5 yılda 1. Grupta %17 iken bu oran ikinci Grupta %8'dir; 10 yıl sonunda ise 1. Grupta %37 iken 2. Grupta %34 düzeyindedir. Görme keskinliği 0.1'in üstünde olan tüm gözler dahil edildiğinde ise 5 yılda %13 iken, 10. Yıl sonunda %36'dır.



Grafik 21: Grup 1 ve Grup 2 Kaplan Meier Survival Analiz (Görme keskinlikleri > 0.1 olan hastalar)

5. TARTIŞMA

Behçet hastalığı ilk kez 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış olup, etyolojisi tam olarak aydınlatılmamış tekrarlayan inflamasyon ataklarıyla karakterize kronik multisistemik bir hastalıktır. Behçet hastalığı tüm dünyada morbiditenin önemli bir nedeni olmakla beraber, özellikle Akdeniz ve Uzak ve Orta Doğu ülkelerinde yüksek bir prevalansa sahiptir. Prevelans oranları Japonya’da 10.000’de 1, Türkiye’de ise 10000’de 42 olarak rapor edilmiştir (95,96). Behçet hastalığının altında yatan patoloji tüm organ sistemlerini etkileyen hem arter hem de venleri tutabilen tıkaçıcı ve nekrotizan bir vaskülitir. (97) Behçet hastalığında oküler tutulum oranı yaklaşık % 70’tir.(4) Tipik oküler tutulum şekli ise tekrarlayıcı ataklarla giden üveittir. Bu ataklar esnasında iritis, hipopyon, koryoretinit, retinal vaskülit, retinal ven oklüzyonu, optik nörit, retinal neovaskularizasyon ve vitreus hemorajisi görülebilir. Daha az sıklıkla görülen nonspesifik göz bulguları ise; konjonktivit, konjonktival ülser, keratit, episklerit, sklerit ve Behçet hastalığının nörolojik tutulumuna bağlı ekstraoküler kas paralizileridir. (98,99) İntraoküler inflamasyon anterior, posterior segmenti tutabilir veya daha sıklıkla olmak üzere her iki segmenti aynı anda tutar. Üveitin anterior tip veya posterior tip olması teröpotik ve prognostik açıdan önemlidir, çünkü tekrarlayan arka segment tutulumu olanlarda yapısal hasar dolayısıyla üveit önemli görme kaybıyla gider (100).

Behçet hastalığında oküler tutulum tüm dünyada erkeklerde kadınlara göre daha fazladır. Erkek cinsiyet ve erken yaşta hastalığın ortaya çıkışı prognostik faktör olarak ve görme keskinliğinin azalması açısından kötü risk faktörleridir (101,102).

Kolşisin, siklosporin, kortikosteroid, azotioprin, ve diğer immunsupresif ajanlar oküler inflamatuvar atakların tedavisinde kullanılmaktadır (103). Ayrıca son yıllarda anti-tümör nekroz faktör- α antikorunun refrakter üveoretinit ile seyreden Behçet hastalığında oküler atak sıklığını dramatik olarak azalttığı gösterilmiştir (104,105).

Birçok seride üveitin başlangıç yaşı 25-35 yaş arasında değişirken bizim çalışmamızda başlangıç yaşı 14 ile 57 yaşları arasında değişmekteydi (3,106,107,108).

Çalışmamızda erkek-kadın oranı 3.1:1 idi. Türkiye'den bildirilen iki çalışmada bu oran biraz daha düşük bulunmuştu (2.1:1) (107,109). Diğer yurtdışından yapılan 3 çalışmada ise bizimkiyle benzer oranlar mevcuttu (110,111). Bununla beraber başka bir yayında bu oran 4:1 olarak verilmiştir fakat bu yayındaki hastalar farklı bir etnik gruptan gelen İsviçreli hastalardı (112).

Bilateral tutulum yüzdeleri birçok seride %78 ile %95 arasında değişirken benzer şekilde bizim çalışmamızda bu oran %91 idi (3,100,106,107,108) .

Posterior ya da panüveit şeklinde olabilen posterior segment tutulumu tüm serilerde en çok tutulan tiptir (3,5,95,100,106,107). Bazı çalışmalarda posterior üveit %30-53, panüveit %44-60 olarak verilmiştir (11,106,107,112). İsviçre'den yapılan bir çalışmada ise posterior üveit oranı %8'dir (112). Birçok çalışmada anterior üveit yüzdesi %10-12 arasında değişmekteyken Japon serilerinde bu oran %2 olarak yayınlanmıştır (102,109,112). Unutmamak gerekir ki kısa süreli izlenen hastaları içeren serilerde birkaç ön üveit atağı geçiren hastaları bu ataklara göre yalnızca ön tutulum gösteren Behçet ilişkili ön üveitler olarak değerlendirmek yanlışlığa yol açabilir.

Çalışmamızda iki grup hipopyon açısından kıyaslandığında hipopyon gelişim yüzdesi Grup 1'de %14.4 iken Grup 2'de %7.4'dür. 2000'li yıllarda hipopyon gelişimi istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşmüştür ($p<0.05$). Tüm gözlerde (382 göz) ise hipopyon yüzdesi %11.0'dır. Tugal-Tutkun ve diğerlerinin yaptığı çalışmada benzer şekilde hipopyon gelişim yüzdesi %12'dir (109).

Çalışmamızda üveit nedeniyle takip edilen gözlerde optik disk ödemi gelişim yüzdesi Grup 1'de %3.6 iken Grup 2'de %7.9'dur. Tüm gözlerde (382 göz) ise optik disk ödem yüzdesi %5.7'dir. Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Literatüre baktığımızda ise farklı yüzdelerle karşılaşmaktayız. Khairallah ve diğerlerinin çalışmasında papillit yüzdesi %57.7 yine benzer şekilde Yang ve diğerlerinin çalışmasında ise %67.3'tür. Tugal-Tutkun ve Ouazzani ise sırasıyla %5.5 ve %10 olarak sunmuşlardır (109,113,114).

Üveit nedeniyle takip edilen gözlerde ven dal tıkanıklığı gelişim yüzdesi Grup 1'de %3.7 iken Grup 2'de %4.4'dür. Tüm gözlerde (382 göz) ise ven dal tıkanıklığı yüzdesi %3.9'dur. Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Literatürde ise %

5-10 arasında değişmektedir (102,109,110,114).

Çalışmamızda yer alan her iki grubun hasar evrelemeleri incelendiğinde takip sonunda en kötü evre olan Grade 5; Grup 1’de %31.4 iken Grup 2’de %9.6 olup bu iki grup arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark vardır ($p<0.001$) ve bu durumda üveitin 1980’li yıllarda izlenen hastaların gözlerinde çok daha fazla hasara yol açtığı görülmektedir. Hastaların ilk başvuru sırasındaki evrelerine baktığımızda ise başvuru sırasında Grade 5 olan gözler Grup 1’de %6.7 iken Grup 2’de % 3.2 ‘dir. Bu durum hastalığa 1980’li yıllarda daha geç tanı konması veya hastalığın ileri aşamasında takibe alınması ile ilişkili olabilir.

Son zamanlarda yapılmış bir çalışmada yıllık oküler atak sayısının yüksek olduğu gözlerin kötü vizüel prognozla (vizyon <0.1) ilişkili olduğu gösterilmiştir. Oküler atak sayısı ile görme keskinliği arasındaki ilişkiyi açıklamak için scatter-plot analiz uygulandı (Grafik20). Buna göre oküler atak sayısı ile görme keskinliği arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı negatif bir ilişki saptanmış olup atak sayısı arttıkça görme keskinliği azalmaktadır($r= -0.25$, $p<0.001$). Grup 1’de ortalama atak sayısı 4.21 iken Grup 2’de 3.25’dir ($p=0.07$). 1. yıl sonunda Grup 1’de ortalama atak sayısı 0.95 iken Grup 2’de 1.47 ($p<0.05$), 2. yılda Grup 1’de ortalama atak sayısı 0.32 iken Grup 2’de 0.50 ($p<0.05$), 3. yılda ortalama atak sayısı Grup 1 ve 2’de 0.27, 4. yılda ortalama atak sayısı Grup 1’de 0.28 iken Grup 2’de 0.19, 4. yıldan sonra ise Grup 1’de ortalama atak sayısı 2.34 iken Grup 2’de 0.81’dir ($p<0.001$). Buna göre 1 ve 2. yılda ortalama atak sayıları 2. Grupta daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlıdır. 4. yıldan sonraki ortalama atak sayılarında ise, 1. Grupta ortalama atak sayısı daha yüksek olup istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur. Gruplar incelendiğinde yıllara düşen ortalama atak sayısının 1. yıldan 4. yıla doğru azaldığı görülmektedir. 4. yıldan sonra ortalama atak sayısında Grup 1’de ciddi bir artış izlenirken Grup 2’de hafif bir artış izlenmektedir.

İki grubun bitiş hasar evreleri ve son görme keskinlikleri prognoz açısından değerlendirildiğinde 1. Grubun ortalama bitiş grade’i 3.24 iken 2. Grubun 2.47; 1. Grubun ortalama son vizit görme keskinliği 0.41 iken 2. Grubun 0.65 olduğu görülecektir (Tablo 14). Ayrıca Grafik 18 ve 19 incelendiğinde başlangıç görme keskinlikleri arasında anlamlı bir fark görülmezken bitiş görme keskinlikleri arasında anlamlı bir fark olup Grup 2’de görme keskinliğinin hemen hemen korunduğu ve iki grubun başlangıç hasar evreleri

arasında anlamlı bir fark yokken bitiş hasar evreleri açısından anlamlı bir fark olduğu görülecektir($p<0.01$). Bu çerçevede değerlendirildiğinde prognozun Grup 2’de daha iyi olduğu açıktır.

Çalışmamızda Behçet hastalığı birlikteliği olan üveit nedeniyle ilk başvuru tarihleri 1977-1987 ve 2000-2010 tarihleri olan hastaların görme keskinliği 0.1’in üstündeyken takip sırasında 0.1’in altına düşme yüzdesi 5 yılda %13 iken 10 yılda %36’ya yükselmektedir. Tugal-Tutkun ve diğerlerinin çalışmasında ise yüzdeler sırasıyla %17 ve %25’tir (109). Mishima ve diğerleri ise Japon Behçet hastalarının izlemleri sonucunda 5. Yılda %50’den fazlasının görme keskinliğinin 0.1’in altına düştüğünü yayınlamışlardır (95). Aynı ülkenin 1992 istatistiklerinde ise yalnızca %20’sinin görme keskinlikleri 0.1’in altında gösterilmiştir (115). Ben Ezra ve Cohen ise yayınlarında gözlerin %74’ünün 6-10 yıl arasında görme keskinliklerinin 0.1’in altına düştüğünü göstermişlerdir (5).

Hastaların takip ve tedavi süresi sonucunda en önemli prognostik kriter olan görme keskinliğinin legal körlük dediğimiz 0.1’in altına düşme yüzdelerine baktığımızda, Grup 1’deki hastaların %64.50’sinde görme keskinliği kritik görme derecesi olan 0.1’in altına düşerken Grup 2’de bu oran %48.81’dir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark vardır. (Log Rank: 11.44, $p<0.001$). Ayrıca bu iki grup erkek hastalar açısından kıyaslandığında görme keskinliği 0.1’in üstündeyken takip sırasında 0.1’in altına düşme yüzdesi 5 yılda 1. Grupta %17 iken bu oran ikinci Grupta %8’dir; 10 yıl sonunda ise 1. Grupta %37 iken 2. Grupta %34 düzeyindedir. Tugal-Tutkun ve diğerlerinin yayınında ise 1980’ler Grup1 1990’lar Grup 2 olarak gruplandırılmış olup erkek hastalarda aynı değerlendirme yapıldığında yüzdeler sırasıyla 5. yılda %26 ve %16 olup 10. yılda ise %30 ve %21’dir (109).

Behçet hastalığı birlikteliği olan üveitlerde farklı tedavi kombinasyonları uygulanmaktadır. Konvensiyonel ilaçlar olan kolşisin, kortikosteroidler, siklofosfamid ve klorambusil hastalığa bağlı oküler inflamasyonu baskılamak amacıyla kullanılmakta olmasına rağmen, özellikle ciddi vakalarda etkinlikleri kesin değildir (59, 116,117,118,119). 1985’den sonra siklosporin A ve 1990’dan sonra da azotioprin kullanıma giren immunsupresif ajanlar olmuşlardır. Kolşisin özellikle 1970’lerden beri Japonya’da oldukça sık kullanılan bir ilaç olmakla beraber (120), kolşisinle yapılmış çift kör çalışmada kolşisinin ciddiyeti daha az olan vakalarda tercih edilmesi gerektiği ifade edilmiştir (121).

Kolşisin bir çok çalışmada en sık kullanılan ilaçlardan biri olmasına rağmen özellikle son dekatta siklosporin, azatioprin ve methotrexat daha çok tercih edilir hale gelmiştir. Siklosporin tedavisi ilk kez 1985 yılında yayınlanmış olup özellikle bu seneden sonra popüler olmaya başlamıştır (118). Tugal-Tutkun ve diğerleri yayınlarında 1980'ler ve 1990'lar olarak iki gruba ayırdıkları Behçet hastalığına bağlı üveitli gözlerin vizüel sonuçlarının 1990'lı yıllarda daha iyi olduğunu göstermişler ve bunu uyguladıkları daha agresif tedavi ve Siklosporin A'nın etkinliğine bağlamışlardır (109). Yine Taiwan'dan yapılan başka bir yayında posterior segment tutulumlu ve çok sayıda rekürrens gösteren hastalara, siklosporinle kombine düşük doz steroid tedavisi uyguladıklarını belirtmişlerdir. Şayet bu kombinasyon rekürrenslerin önlenmesinde yeterince etkin görülmediyse tedaviye azotioprin, methotrexat ve diğer immunsüpresanları eklemeyi uygun görmüşlerdir (122). Çalışmamızda vizüel prognozun açıkça daha iyi olduğu 2000'li yıllarda özellikle azotioprin(%90) ve siklosporinin (%78) çok daha yüksek oranlarda kullanıldığı görülmektedir. Ayrıca yeni tedavi modalitelerinden interferon (%35), mikofenolik asid (%4), ve infliksimab (%5) seçilmiş hastalarda uygulanmıştır. Yeni immunmodülatör ve biyolojik ajanların kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte Behçet hastalığının vizüel prognozunda artış görülecektir (109). Hamuryudan, Ozyazgan ve diğerleri 2002 yılında yayınladıkları çalışmada, retinal tutulumu olan fakat retinada yapısal değişiklikleri olmayan 10 erkek hastaya azotioprin 2.5mg/kg/gün ve beraberinde IFN α 2b haftada üç kez 24 hafta boyunca uygulamışlar, 24 haftanın sonunda IFN α 2b tedavisini sonlandırıp azotioprine devam etmişler veya endike olduğu durumlarda diğer immunsüpresanlara geçmişler. Tedavi sonunda görme keskinliklerinde istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir artış görüldüğünü ifade etmişlerdir (123). Yine başka bir çalışmada ciddi ve inatçı ataklarla giden 8 hastaya haftada 3 kez ortalama 22 ay boyunca IFN α 2a tedavisi uygulamışlar büyük ölçüde hastaların remisyonda kaldığını göstermişlerdir. Başka bir çalışmada da IFN α 2a'nın IFN α 2b'den daha efektif olduğu gösterilmiştir (124).

Bu sistemik immunsüpresanları uygularken siklosporin için hipertansiyon, hipeglisemi, hepatorenal toksisite; azotioprin için lökopeni ve trombositopeni; methotrexat için lökopeni, hepatorenal toksisite ve santral sinir sistemi toksisitesi; klorambusil ve siklofosfamid için pulmoner fibrozis, renal toksisite, kemik iliği supresyonu ve hemorajik sistit gibi yan etkiler akılda tutulmalıdır. Bu nedenle de karaciğer ve renal fonksiyonlar, tam kan sayımı, kan basıncı, belirli ilaçların serum konsantrasyonları düzenli bir şekilde takip edilmelidir (122).

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda ilk başvuru tarihleri 1977-1987(Grup 1) ve 2000-2010 yılları (Grup 2) arasında olan hastaların dosyaları taranarak hastaların yaşı, cinsiyeti, göz tutulumunun tek veya çift taraflı oluşu, geçirdiği atak sayısı ve atakların aralıkları, oküler bulgular ve komplikasyonları, kullandıkları antiinflamatuvar ve immunsupresif ilaç tedavileri ayrıca izlem başlangıcı ve sonundaki hasarın derecelendirilmesi not edilerek değerlendirildi. Çalışmamızda şu sonuçlar bulunmuştur:

1. İlk başvuru tarihleri 1977-1987 yılları arasında olan (Grup 1) hastaların yaş ortalaması 30, İlk başvuru tarihi 2000-2010 yılları arasında olan (Grup 2) hastaların ise yaş ortalaması 28 idi. (Tablo1)

2. Grup 1’de hastaların %26’sı kadın %74’ü erkek (erkek-kadın oranı 2.8:1) iken Grup 2’de %22’si kadın %78’i erkek (erkek-kadın oranı 3.5:1) idi. Tüm hastalarda erkek kadın oranı 3.1:1’idi.

3. Grup 1’de hastaların tek taraflı göz tutulum oranı %6 iken Grup 2’de tek taraflı tutulum oranı %12’idi. Her iki grupta ise bu oran %9’du.

4. Grup 1’de 0-20 yaş arasında Behçet birlikteliği olan üveit nedeniyle başvuranların oranı %5 iken, Grup 2’de %14,’idi. Grup 1’de 50 yaşın üstünde Behçete birlikteliği olan üveit nedeniyle başvuranların oranı % 1 iken bu oran Grup 2’de %2’idi. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Tüm hastaların %89’u Behçet birlikteliği olan üveit nedeniyle 20-50 yaş arasında başvurmuşlardı.

5. Sistemik steroid kullanımı Grup 1’de %41 iken Grup 2’de %69 ($p<0.001$), azotioprin Grup 1’de %34 iken Grup 2’de %90 ($p<0.001$), siklosporin kullanımı Grup 1’de %11 iken Grup 2’de %78 ($p<0.001$), kolşisin kullanımı Grup 1’de % 28 iken Grup 2’de % 36, siklofosfamid kullanımı Grup 1’de %25 iken Grup 2’de %3 ($p<0.001$), interferon kullanımı Grup 1’de % 2 iken Grup 2’de %35 ($p<0.001$), mikofenolik asid kullanımı Grup 1’de %0 iken Grup 2’de %4, infliksimab kullanımı yine Grup 1’de %0 iken Grup 2’de %4

düzeyindedir. Buna göre steroid, azotioprin, sandimun, siklosporin kullanımı Grup 2'de daha yüksek yüzdelerde olup hepsinde istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır. Grup 1'de ise siklofosfamid kullanımı daha yüksek yüzdelerde olup yine istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır.

6. Üveit nedeniyle takip edilen gözlerde hipopyon gelişim yüzdesi Grup 1'de %14.4 iken Grup 2'de % 7.4'dur ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0.05$). Tüm gözlerde (382 göz) ise hipopyon yüzdesi %11.0'dır.

7. Üveit nedeniyle takip edilen gözlerde ven dal tıkanıklığı gelişim yüzdesi Grup 1'de %3.7 iken Grup 2'de %4.4'dir. Tüm gözlerde (382 göz) ise ven dal tıkanıklığı yüzdesi %3.9'dur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

8. Üveit nedeniyle takip edilen gözlerde papil ödem gelişim yüzdesi Grup 1'de %3.6 iken Grup 2'de %7.9'dur. Tüm gözlerde (382 göz) ise papil ödem yüzdesi %5.7'dir.

9. Grup 1'de ortalama atak sayısı 4.21 iken Grup 2'de 3.25'dir ($p=0.07$). 1. yıl sonunda Grup 1'de ortalama atak sayısı 0.95 iken Grup 2'de 1.47 ($p<0.05$), 2. yılda Grup 1'de ortalama atak sayısı 0.32 iken Grup 2'de 0.50 ($p<0.05$), 3. yılda ortalama atak sayısı Grup 1 ve 2'de 0.27, 4. yılda ortalama atak sayısı Grup 1'de 0.28 iken Grup 2'de 0.19, 4. yıldan sonra ise Grup 1'de ortalama atak sayısı 2.34 iken Grup 2'de 0.81'dir ($p<0.001$). Buna göre 1 ve 2. yılda ortalama atak sayıları 2. Grupta daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlıdır. 4. yıldan sonraki ortalama atak sayılarında ise 1. Grupta ortalama atak sayısı daha yüksek olup istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur.

10. İki grubun hasar seviyelerine bakıldığında başlangıç grade'leri arasında anlamlı bir fark yokken bitiş grade'leri arasında anlamlı bir fark olup Grup 2'de bitiş hasar evresi daha düşüktür ($p<0.01$).

11. İki grubun başlangıç görme keskinlikleri arasında anlamlı bir fark görülmezken bitiş görme keskinlikleri arasında anlamlı bir fark olup Grup 2'de görme keskinliği hemen korunmuştur ($p<0.01$).

12. Oküler atak sayısı ile görme keskinliği arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı negatif bir ilişki saptanmış olup atak sayısı arttıkça görme keskinliği azalmaktadır. ($r=-0.25$, $p<0.001$).

13. Kaplan-Meier survival analiz yöntemiyle iki grup kıyaslandığında Grup 1'deki

hastaların %64.50'sinde potansiyel görme keskinliği kritik görme derecesi olan 0.1'in altına düşerken Grup 2'de bu oran %48.81'dir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark vardır. (Log Rank: 11.44, $p<0.001$).

14. İki grubun hasar seviyeleri incelendiğinde takip sonunda en kötü evre olan Grade 5; Grup 1'de %31.4 iken Grup 2'de %9.6 olup bu iki grup arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark vardır ($p<0.001$) ve bu durumda üveitin 1980'li yıllarda gözlerde çok daha fazla hasara yol açtığı görülmektedir.

15. İlkbaşvuru sırasında hasar seviyesi Grade 5 olan gözler Grup 1'de %6.7 iken Grup 2'de % 3.2 'dir. Bu durum hastalığa 1980'li yıllarda daha geç tanı konması, merkez sayısı azlığı veya hastaların geç müracaatı ile ilişkili olabilir.

Bu çalışmanın sonucu olarak; 2000'li yıllarda Behçet hastalığı birlikteliği olan üveitlerin vizüel prognozu; üveit ataklarının daha yakın takibinin, ciddi posterior üveiti olan hastalara azatioprin, siklosporin gibi immunsupresanların yerinde ve zamanında kullanımı ve seçilmiş olgulara da uygulanan yeni tedavi ajanlarının etkisiyle 1980'li yıllara göre daha iyi olup göz dokularındaki hasar da daha az seviyededir.

7. ÖZET

Amaç: İlk başvuru tarihleri 1977-1987 ve 2000-2010 yılları arasında olan hastaların vizüel prognozlarını kıyaslayarak buna etki eden faktörleri irdelemeyi amaçlamaktayız.

Gereç ve yöntem: 48'i kadın 152'si erkek toplam 200 hastanın 382 gözü çalışmaya dahil edildi. İlk başvuru tarihleri 1977-1987 yılları arasında olanlar Grup1, 2000-2010 tarihleri arasında olanlar ise Grup 2 olarak sınıflandırıldı. Grup 1'de 100 hastanın 194 gözü, Grup 2'de 100 hastanın 188 gözü bulunuyordu. Hastaların dosyalarında her vizitte, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (Snellen eşeli ile), biomikroskopik ve indirekt oftalmoskopik muayene bulguları mevcut olup her hasta oftalmolog, romatolog ve dermatolog tarafından değerlendirilerek takip edilmektedir. Her hastanın yaşı, cinsiyeti, göz tutulumunun tek veya çift taraflı oluşu, geçirdiği atak sayısı ve atakların aralıkları, oküler bulgular ve komplikasyonları, kullandıkları antiinflamatuvar ve immunsupresif ilaç tedavileri ayrıca izlem başlangıcı ve sonundaki hasarın derecelendirilmesi not edilerek değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların %76'sı erkek, % 24'ü kadındı. Hastaların üveitle ilk başvuru yaş ortalaması 29'du. Oküler tutulum %9 tek taraflı, % 91 çift taraflıydı. Grup 1'de ortalama atak sayısı 4.21 iken Grup 2'de 3.25'di. Kaplan-Meier survival analiz yöntemiyle iki grup kıyaslandığında Grup 1'deki hastaların %64.50'sinde potansiyel görme keskinliği kritik görme derecesi olan 0.1'in altına düşerken Grup 2'de bu oran %48.81'di. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark vardı. (Log Rank: 11.44, $p<0.001$). Ortalama bitiş grade'i 1. Grupta 3.24, 2. Grupta 2.47'di ve bu iki grubun son grade'leri arasında ileri derecede anlamlı bir fark olup Grup 2'de son grade'ler daha düşük seviyedeydi($p<0.001$). Ortalama bitiş görme keskinlikleri ise 1. Grupta 0.41, 2. Grupta ise 0.65 olup bu iki grubun son görme keskinlikleri arasında ileri derecede anlamlı bir fark olup Grup 2'deki hastaların gözlerinin son görme keskinlikleri daha ileri seviyedeydi ($p<0.001$).

Sonuç: 2000'li yıllarda Behçet hastalığına bağlı üveitlerin vizüel prognozu; oküler atakların daha sıkı takibi, ciddi posterior üveiti olan hastalara azatioprin, siklosporin gibi immunsupresanların yerinde ve zamanında kullanımı ve seçilmiş olgulara da uygulanan yeni tedavi ajanlarının etkisiyle 1980'li yıllara göre daha iyi olup göz dokularındaki hasar da daha az seviyededir.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, üveit, görme keskinliği, oküler atak

8. ABSTRACT

Purpose: To compare visual prognosis of patients with uveitis with Behcet's disease who presented after 1977-1987 and 2000-2010.

Material and Methods: 382 eyes of 200 patients were included in the study (48 female and 152 male). Patients who visited the clinic between 1977 and 1987 were classified into Group 1, and those who visited between 2000 and 2010 into Group 2. Group 1 consisted of 194 eyes (100 patients) and Group 2 consisted of 188 eyes (100 patients). Uncorrected and corrected visual acuity measurements, biomicroscopic and fundoscopic examination were performed in all patients. Rheumatologist and dermatologist was consulted upon diagnosis of uveitis with Behcet's disease. Clinical records were reviewed for gender, age of onset of uveitis, numbers of ocular attacks per eye per year from the onset of ocular disease, immunosuppressive drugs and ocular complications. Grade of uveitis with Behcet disease was noted at the first and last visit.

Results: 76% of patients were male and 24% patients were female. Bilateral ocular involvement was 91%. Mean ocular attack number was 4.21 in Group 1, and 3.25 in Group 2. Kaplan Meier survival analysis estimated the risk of losing useful vision (>0.1) at the last visit for Group 1 and Group 2 as 64.50% and 48.81% (Log Rank: 11.44, $p<0.001$). Statistically highly significant difference was found between these two groups. Mean last visit grade was 3.24 in Group 1 and 2.47 in Group 2 ($p<0.001$). Statistically highly significant difference was found between these two groups and the mean last visit grade of Group 2 was lower. Mean last corrected visual acuity was 0.41 in Group 1, and 0.65 in Group 2 ($p<0.001$). Statistically highly significant difference was found between these two groups and the mean last corrected visual acuity of Group 2 was better.

Conclusion: There was a trend for a better visual prognosis in patients who presented after 2000 because of following ocular attacks closer and using azathioprine, cyclosporin A and new treatment agents for severe posterior uveitis.

Key Words: Behcet's disease, uveitis, visual acuity, ocular attack

9. KAYNAKLAR

1. Yazıcı H. Behcet's disease. in: Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. St Louis: Mosby 1998;26:1-2.
2. Everekliöglü C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. Surv Ophthalmol 2005;50:297-350.
3. Colvard DM, Robertson DM, O'Duffy D. The ocular manifestations of Behcet disease. Arch Ophthalmol 1977;95:1813-1817.
4. Pezzi PP, Gaspari V, De Liso P, Caterinelli G: Prognosis in Behcet's Disease. Ann Ophthalmol 1985 17:20-25.
5. Ben Ezra D, Cohen E. Treatment and visual prognosis in Behcet's Disease. Br J Ophthalmol 1986;70:589-592.
6. O'Duffy JD. Suggested criteria for diagnosis of Behcet's disease. J Rheumatol 1974;1 (suppl):32:18.
7. Namba K. Ocular Complication and prognosis in Behcet's disease. Asia-Pasific J Ophthalmol 1991;3:12-14.
8. Akbatur HH, Şengün A. Behçet hastalığı, endoftalmiler ve üveitler. Ankara:Atlas Yayıncılık, 2002.s60-61, 93-99
9. Al-Araji A, Sharquie K, Al-Rawi Z. Prevalence and patterns of neuroiological involvement in Behçet's disease: a prospective study from Iraq. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74; 608 - 613.
10. Siva A, Kantarci OS., Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, Kocer N, Yazici H. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neuroiological involvement. J Neurol (2001) 248: 95 -103.
11. Akman-Demir G., Serdaroğlu P., Taşçı B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. Brain 1999; 122:2171-81
12. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behçet's disease: from Hippocrates to the third millennium. British Journal of Ophthalmology 2003; 87: 1175-1183.

13. Zouboulis CC, Kaklamanis P. Early descriptions of Adamantiades-Behçet's disease. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003; 62:691-692.
14. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* Vol.18, No.3, pp. 291-311,2004.
15. Eguia A, Villarroel M, Conde RM, Echebarria MA, Aguirre JM. Adamantiades - Behçet disease: An enigmatic process with oral manifestations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E6 -11.
16. Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TWJ. Behçet's disease: a review. *Journal of Dental Research* 84 (3):209-222 (2005).
17. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *The New England Journal of Medicine*, 1999;341:1284-1291.
18. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* Vol. 18, No.3, pp. 291-311, 2004.
19. Siva A, Altintas A, Saip S. Behçet's syndrome and the nervous system. *Current Opinion in Neurology* 2004, 17:347-357.
20. Albuquerque PR, Terreri MT, Len C, Hilario MO. Behçet's disease in childhood. *Journal de Pediatria (Rio J)* 220;78 (2): 128-32.
21. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious etiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:996-1002 (November).
22. Akman-Demir G. Nöro-Behçet tanı sorunları ve tedavi yaklaşımı. *Türk Nöroloji Dergisi* 1998;1-2;58-67.
23. Choukri F, Chakib A, Himmich H, Hüe S, Caillat-Zucman S. HLA-B51 and B15 alleles confer predisposition to Behçet's disease in Moroccan patients. *Human Immunology* 62,180-185 (2001).
24. Hirohata S, Kikuchi H. Behçet's disease. *Arthritis Res Ther* 2003, 5: 139-146. doi: 10.1186/ar757.
25. International Study Group for Behçet's Disease Criteria for the diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-1080.
26. Serdaroğlu P. Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol* (1998) 245:197-205.
27. Whall AJ, Thurairajan G, Hamburger J, Palmer RG, Murray PI. Behçet's syndrome: a multidisciplinary approach to clinical care. *Q J Med* 1999;92: 727-740.
28. Kontogiannis V, Powell RJ. Behçet's disease. *Postgraduate Medical Journal* 2000;76:629-637 (October).

29. Mamo JG, The rate of visual loss in Behcet's Disease. *Arch Ophthalmol* 1970;84:451-451
30. Demiroğlu H, Barişta I, Dündar S. Risk factor assesment and prognosis of eye involvement in Behcet's disease in Turkey. *Ophthalmology* 1997;104:701-705.
31. Pivetti-Pezzi P, Accoronti K, Abdulaziz MA et al: Behcet's disease in children. *Jpn J Ophthalmol* 1995;39:309-314.
32. Nussenblatt RB, Whitcup SM, Palestine AG. Behcet's disease in uveitis fundamentals and clinical practice Nussenblatt RB, Whitcup SM, Palestine AG eds. Second edition 1996 Mosby-Year book Inc. St. Louis, Missouri s: 334-353.
33. Fadli ME, Youseff MM. Neuro-Behcet's syndrome in the United Arab Republic. *Eur Neurol* 1973;9:76-89.
34. Aggrawal JL: Behcet's disease with recurrent facial paralysis. *Br J Ophthalmol* 1973;57:704-705.
35. Mamo JG, Baghdassarian A. Behcet's disease: A report of 28 cases. *Arch Ophthalmol* 1964;71:4-14.
36. Kang SJ, Kim HB. Behcet's disease in Korea. *J Korean Ophthalmol Soc* 1992;33:431-432.
37. Yılmaz G, Akova Y, Aydın P: Macular ischemia in Behcet's disease. *Eye* 2000; 14:717-720.
38. Atmaca LS, Batioğlu F, İdil A: Behcet hastalığında maküla tutulumu. *MN Oftalmoloji* 1997;4:164-167.
39. Atmaca LS, Batioğlu F: Indocyanine green videoangiography and color Doppler imaging in Behcet's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:444-7.
40. Tabarra KF, Alballa S. Ocular manifestations of Behcet's disease. *Asia-Pasific J Ophthalmol* 1991;3:8-12.
41. Bozzoni-Pantaleoni F, Gharbiya M, Pirraglia MP et all. Indocyanine green angiographic findings in Behcet disease. *Retina* 2001;21:230-236.
42. Shimizu K. Fluoroscein fundus angiography in Behcet's syndrome. *Mod Probl Ophthalmol* 1967;10:224-228.
43. Akova YA, Yılmaz G, Aydın P: Retinal tears associated with panuveitis and Behcet's disease. *Ophtalmic Surg Lasers*. 1999;30:762-765.
44. Colvard M, Robertson DM, O'Duffy D: The ocular manifestations of Behcet's disease. *Arch Ophthalmol* 1988;95:1813-1817.

45. Vrabec TR: Exudative retinal detachment in Behcet's disease. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1383-1386.
46. Kalbian VV, Challis MT Behcet's disease: Report of 12 cases with three manifesting as papilledema. *Am J Med* 1970;49:823-829.
47. Kansu T, Kadayifcilar S. Visual aspects of Behçet's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2005;5:382-388.
48. C Besana, G Comi, A Del Maschio, L Praderio, A Vergani, S Medaglini, V Martinelli, F Triulzi, T Locatelli. Electrophysiological and MRI evaluations of neurological involvement in Behçet's disease.
49. Akman-Demir G., Serdaroglu P., Taşçi B., (Neuro-Behçet Study Group) : Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: Evaluation of 200 patients. *Brain* 1999;122:2171-2181.
50. Mason R.M., Barnes C.G.: Behçet's syndrome with arthritis. *Ann Rheum Dis* 1969;28:95-103.
51. Tunc R, Saip S, Sİva A, Yazici H (2004) Cerebral venous thrombosis is associated with major vessel disease in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 63(12):1693-1694.
52. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G Behçet's disease. *N Engl J Med.* 1999;341(17):1284-91.
53. Nussenblatt RB, Whitcup SM, Palestine AG ed. Philosophy, goals, and approaches to medical therapy, In *Uveitis fundamentals and cilinical practice*. Second edition 1996 Mosby-Year book ine. St Lo-uis, Missouri
54. Becker B, Mili SW: Corticosteroids and intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1963;70:500-507.
55. Foster CS, Alter G, De Barge LR, et al.: Efficiency and safety of Rimexolone 1 % ophthalmic suspension vs 1% Prednisone acetate in the treatment of uveitis.
56. Leibovvitz HM, Kupferman A: Kinetics of topically administred prednisolone acetate. Optimal concentration for treatment of inflammatory keratitis. *Arch Ophthalmol* 1976;94:1387-1389
57. Whitcup SM, Ferris FL: New corticosteroids for the treatment of ocular inflammation. *Am J Ophthalmol* 1999;127:597-599.
58. Tabarra KF, Chlorambucil in Behcet's disease: a reappraisal. *Ophthalmology* 1983; 90:906-908.

59. Kozakoğlu H, Saatçi O, Çuhadaroğlu H ve ark. Longterm effects of cyclophosphamide and colchicine treatment in Behcet's disease. *Ann J Ophthalmol* 1991;23:148-151.
60. Whitcup SM, Salvo EC, Nussenblatt RB. Combined cyclosporine and corticosteroid therapy for sight threatening uveitis in Behcet disease. *Am J Ophthalmol* 1994;118:39-45.
61. Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazıcı H ve ark. Low dose cyclosporine A versus pulsed cyclophosphamide in Behcet's syndrome: a singled masked trial. *Br J Ophthalmol* 1992;76:241-243.
62. Bonnet M, Ouzan D, Trepo C. Plasma exchange and acyclovir in Behcet's disease. *J FR Ophthalmol* 1986;9:15-22.
63. Calabrese L, Fleischer AB Thalidomide: current and potential clinical applications: *Am J Med* 2000;108:487-495.
64. Chambers JC, Haskard DO, Kooner JS. Vascular endothelial function and oxidative stress mechanisms in patients with Behcet's syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:517-520.
65. Sakane T, Takeno M. Novel approaches to Behcet's disease: Expert Opin Investig Drugs 2000; 9:1993-2005.
66. Demiroglu H, Ozcebe Ol, Barista I, Dundar S, Eldem B. Interferon alfa-2b, colchicine, and benzathine penicilin versus colchicine and benzathine penicilin in Behcet's disease: a randomised trial. *Lancet* 2000;355:605-609.
67. Seider N, Beiran I, Scharf J, Miller B: Intravenous immunoglobulin therapy for resistant ocular Behcet's disease. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1287-1288.
68. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, Serdaroglu S, Oğuz V, Yurdakul S, Lovatt GE. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med* 1990;322:281-285.
69. Acican T, Gukan OU. Azathiopine-steroid combination therapy for pulmonary arterial aneurysms in Behcet's disease. *Rheumatol Int* 2001;20:171-174.
70. Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H. Central nervous system symptoms in patients with Behcet's disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology* 1999;106:586-589.
71. Kötter I, Günaydin I, Batra M, Vonthein R, Stübiger N, Fierlbeck G, Melms A. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behcet's disease under cyclosporine A (CSA) than under other medications-results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin. Rheumatol.* 2006;25:482-486
72. Nussenblatt RB. Uveitis in Behcet's disease. *Int Rev Immunol* 1997;14:67-79.

73. Mudun BA, Ergen A, Ipcioglu SU, Bürümcek EY, Durlu Y, Arslan MO. Short-term chlorambucil for refractory uveitis in Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2001;9:219-229.
74. Sloper CM, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus (FK506) in the treatment of posterior uveitis refractory to cyclosporine. *Ophthalmology* 1999;106:723-728.
75. Kötter I, Zierhut M, Eckstein A, Vonthein R, Ness T, Günaydin I, Grimbacher B, Blaschke S, Peter HH, Kanz L, Stübiger N. Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behcet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87:423-431.
76. Onal S, Kazokoglu H, Koc A, Akman M, Bavbek T, Direskendi H, Yavuz S. Low dose and dose escalating therapy of interferon alfa-2a in the treatment of refractory and sight-threatening Behçet's uveitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:113-114.
77. Tugal-Tutkun I, Guney-Tefekli E, Urgancioglu M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behçet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1692-1695.
78. Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, Terrada C, Cassoux N, Le ThiHuong D, Lemaitre C, Fardeau C, LeHoang P, Piette J.C. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sightthreatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br J Ophthalmol* 2007;91:335-339.
79. Wechsler B, Bodaghi B, Huong DL, Fardeau C, Amoura Z, Cassoux N, Piette JC, LeHoang P. Efficacy of interferon alfa-2a in severe and refractory uveitis associated with Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2000;8:293-301.
80. Onal S, Kazokoglu H, Direskeneli H, Yavuz S. Low-dose interferon alfa-2 therapy in severe uveitis associated with Behçet disease. *Anı J Ophthalmol* 2009;147:1109-1110.
81. Gueudry J, Wechsler B, Terrada C, Gendron G, Cassoux N, Fardeau C, Lehoang P, Piette JC, Bodaghi B. Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha-2a therapy in severe uveitis associated with Behçet disease. *Am J Ophthalmol* 2008;146:837-844.
82. Pipitone N, Olivieri I, Cantini F, Triolo G, Salvarani C. New approaches in the treatment of Adamantiades-Behcet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:3-9.
83. Düsen N, Konice M, Aral O. Risk factors for vital organ involvement in Behçet's disease. in: Godeau P, Wechsler B, eds. *Behçet's disease*. Paris: Elsevier, 1993:165-169.
84. Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, Katsilambros N, Theodossiadis PG, Papaefthimiou S, Markomichelakis N. İnfliksimab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behcet disease. *Ann Intern Med* 2004;140:404-406.

85. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglu E, Inanc M, Gül A. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2478-2484
86. Abu El-Asrar AM, Abboud EB, Aldibhi H, Al-Arfaj A. Long-term safety and efficacy of infliximab therapy in refractory uveitis due to Behçet's disease. *Int. Ophthalmol.* 2005;26:83-92
87. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, Assaad-Khalil S, Bodaghi B, Gul A, Ohno S, Pipitone N, Schirmer M, Stanford M, Wechsler B, Zouboulis C, Kaklamanis P, Yazici H. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease: review and basis for recommendations. *Rheumatology* 2007;46:736-741.
88. Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kavvashima H, Mochizuki M, Sugita S, Ueno S, Yoshizaki K, Inaba G. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004;31:1362-1368.
89. Mushtaq B, Saeed T, Stunayake RD, Murray PI. Adalimumab for sight threatening uveitis in Behçet's disease. *Eye* 2007;21:824-825.
90. Van Laar JM, Missotten T, van Daele PLA, Jamnitski A, Baarsma GS, van Hagen PM. Adalimumab; a new modality for Behçet's disease? *Ann Rheum Dis* 2007;66:565-566.
91. Sanchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, Ruiz- Villaverde R. Urticaria and angioedema in a patient with Behçet's disease treated with adalimumab. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(5 Suppl 42):S 128.
92. Özdemir Y, Kural G. Behçet hastalığında katarakt cerrahisi sonuçlarımız ve postoperatif görme keskinliği düşüklüğü nedenleri. *Medikal N Oftalmoloji* 1999;6:200-203.
93. Hiraoka M, Fujino Y. Cataract surgery and intraocular lens implantation in patients with Behçet's disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1999;103:119-123.
94. Sullu Y, Oge I, Erkan D. The results of cataract extraction and intraocular lens implantation in patients with Behçet's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:680-683.
95. Mishima S, Masuda K, Izawa Y, Mochizuki M, Namba K. Behçet's disease in Japan ophthalmological aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979;77:225-279.
96. Azizlerli G, Kose AA, Sarica R, et al. Prevalence of Behçet's disease in İstanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003;42:803-806.

97. Mochizuki M, Akduman L, Nussenblatt RB. Behcet's disease. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, editors. Ocular infection and immunity. St Louis: Mosby, 1996:663-675.
98. Matsuo T, Itami M, Nakagawa H. The incidence and pathology of conjunctival ulceration in Behcet's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2002;86:140-143.
99. Zamir E, Bodaghi B, Tugal-Tutkun I, et al. Conjunctival ulcers in Behcet's disease. *Ophthalmology* 2003;110:1137-1141.
100. Atmaca LS. Fundus changes associated with Behcet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;227:340-344.
101. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D et al (1997) Epidemiological features of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 38:411-422.
102. Sakamoto M, Akazawa K, Nishioka Y et al (1995) Prognosis factors of vision in patients with Behcet's disease. *Ophthalmology* 102:317-321.
103. Mineshita S, Tian D, Wang LM, Jian XY, Li SY, Fang GZ, Bian TY, et al. Histocompatibility antigens associated with Behcet's disease in northern Han Chinese patients. *J Rheumatol* 2002;29:1689-1693.
104. Geng L, Ohno S, Wang YH, Higuchi M. Clinical observations on Behcet's disease in Tianjin, China. *Jpn Ophthalmol* 1985;29:310-314.
105. Chung YM, Yeh TS, Sheu MM, Chen MS, Wen MS, Tsai HY. Behcet's disease with ocular involvement in Taiwan: a joint survey of six major ophthalmological departments. *J Formos Med Assoc* 1990;89:413-417.
106. Barra C, Belfort R, Abreu MT, Kim K, Martins MC, Petrilli AMN. Behcet's disease in Brazil: a review of 49 cases with emphasis on ophthalmic manifestations. *Jpn J Ophthalmol* 1991;35:339-346.
107. Demiroğlu H, Barista I, Dundar S. Risk factor assesment and prognosis eye involvement in Behcet's disease in Turkey. *Ophthalmology* 1997;104:701-705.
108. Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalance and severity of manifestations of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43:783-789.
109. Tugal-Tutkun I, Onal S, Yaycioglu AR et al (2004) Uveitis in Behcet's disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 138:373-380.
110. Ozdal PC, Ortac S, Taskintuna I et al (2002) Posterior segment involvement in ocular Behcet's disease. *Eur J Ophthalmol* 12:424-431.

111. Yang P, Fang W, Meng Q et al (2008) Clinical features of Chinese patients with Behcet's disease. *Ophthalmology* 115:312-318.
112. Ambresin A, Tao Tran V, Spertini F et al (2002) Behcet's disease in western Switzerland: epidemiology and analysis of ocular involvement. *Ocul Immunol Inflamm* 10:53-63.
113. Khairallah M, Attia S, Yahia SB et al (2009) Pattern of uveitis in Behcet's disease in a referral center in Tunisia, North Africa. *Int Ophthalmol* 29:135-141.
114. Ouzzani B, Benchekroun N, El Aouni A et al (1995) Outcome of Behcet in disease in ophthalmological milieu in Morocco. *J Fr Ophthalmol* 18(2):124-127.
115. Mocizuki M. Up-to-date treatment for Behcet's disease. *Asian Med J* 1998;41:320-325.
116. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G (1989) Doubled- masked trial of cyclosporin versus colchicine and long term open study of cyclosporin in Behcet's disease. *Lancet* I:1093-1096.
117. Mizushima Y, Matsumura N, Mori M, Shimizu T, Fukushima B, Mimura Y, Saito K, Sugiura S (1977) Colchicine in Behcet's disease. *Lancet* II:1037.
118. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Mochizzuki M, Yancey K (1985) Effectiveness of cyclosporin therapy for Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 28:671-679.
119. Tessler HH, Jennings T (1990) High dose short term chlorambucil for intractable sympathetic ophthalmia and Behcet's disease. *Br J Ophthalmol* 74:353-357.
120. Matsumura N, Mizushima Y. Leucocyte movement and colchicine treatment in Behcet's disease. *Lancet* 1975;2:813.
121. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, Senocak M, et al. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44:2686-2692.
122. Yu-Mei Chung, Ying-Cheng Lin, Chia-Chen Tsai, De-Feng Huang, Behcet's disease with uveitis in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2008;71(10):509-516.
123. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Fresko Y, Mat C, Yurdakul S, Yazici H. Interferon alfa combined with azathioprine for the uveitis of Behcet's disease: an open study. *IMAJ* 2002;4(Suppl):928-930.
124. Zouboulis CS, Orfanos CE. Treatment of Adamantiades-Behcet disease with interferon alfa. *Arch Dermatol* 1998;134:1910-1916.