

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ - CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI: PROF. DR. OSMAN ŞEVKİ ARSLAN



**AKTİF ÜVEİTİ OLMAYAN VE FUNDUS FLORESEİN
ANJİOGRAFİDE OPTİK SİNİR HİPERFLORESANSI SAPTANAN
BEHÇET HASTALARINDA OPTİK SİNİR FONKSİYONUNUN
OCT RNFL İLE KARŞILAŞTIRILMALI İNCELENMESİ**

DR. ATILLA ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. DİDAR UÇAR

İSTANBUL, 2019

ÖNSÖZ

Bilgi, yardım ve tecrübeleriyle eğitimimde büyük emekleri olan, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma şansı bulduğum değerli Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Osman Şevki ARSLAN'a , değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Güzin İSKELELİ'ye, Prof. Dr. Yılmaz ÖZYAZGAN'a, Prof. Dr. Nevbahar TAMÇELİK'e , Prof. Dr. Velittin OĞUZ'a, Prof. Dr. Gülipek TİĞREL'e, Prof. Dr. Solmaz AKAR'a, Prof. Dr. Emel BAŞAR'a, Prof. Dr. Özcan OCAKOĞLU'na, Prof. Dr. M. Akif ÖZDAMAR'a, Prof. Dr. Rengin YILDIRIM'a, Prof. Dr. Sema ARVAS'a, Prof. Dr. Hüseyin YETİK'e, Prof. Dr. Erdoğan CİCİK'e, Doç. Dr. Ahmet Murat SARICI'ya, Doç. Dr. Ceyhun ARICI'ya, Uzm. Dr. Cezmi DOĞAN'a sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Sadece tezimin oluşumunda ve yönlendirilmesinde yardımlarını esirgememekle kalmayan, ayrıca asistanlık eğitimim boyunca bana destek olan, birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım ve onur duyduğum, saygıdeğer tez hocam Doç. Dr. Didar UÇAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Başta Uzm. Dr. Mustafa HEPOKUR, Uzm. Dr. Bilge BATU, Uzm. Dr. Samira HAĞVERDİYEVA, Uzm. Dr. Ozan BURGAZDERE, Dr. Burak MERGİN, Dr. Ümit Yaşar GÜLESER ve Dr. Busenur GÖNEN olmak üzere birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelebilmemde büyük emeği olan, her konuda bana güvenen sevgili annem Ayşe ŞAHİN ve babam Hakan ŞAHİN'e, desteğini her zaman hissettiğim kardeşim Bengisu ŞAHİN'e ve özellikle değerli eşim Dr. Ayşegül AKÇELİ ŞAHİN'e teşekkürü borç bilirim.

Saygılarımla

Dr. Atilla ŞAHİN

İstanbul 2019

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER ve TABLOLAR.....	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Behçet Hastalığı.....	2
2.1.1. Tarihçe.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Etyopatogenez.....	3
2.1.4. Klinik Bulgular.....	4
2.1.4.1. Tanı Kriterleri.....	4
2.1.4.2.Oral Aftöz Ülserler.....	5
2.1.4.3 Genital Ülserler.....	5
2.1.4.4. Deri Bulguları.....	6
2.1.4.5. Eklem Bulguları.....	6
2.1.4.6. Gastrointestinal Sistem Tutulumu.....	6
2.1.4.7. Vasküler Tutulum.....	7
2.1.4.8. Pulmoner Tutulum.....	7
2.1.4.9. Nörolojik Tutulum.....	7
2.1.4.10. Göz Tutulumu.....	8
2.1.4.10.1. Ön Segment Tutulumu.....	8
2.1.4.10.2 Arka Segment Tutulumu.....	9
2.1.4.11. Diğer Bulgular.....	11

2.1.5. Laboratuvar Bulguları.....	11
2.2. Fundus Floresein Anjiografi.....	12
2.3. Görsel Uyandırılmış Potansiyel.....	15
2.3.1. Flaş VEP.....	16
2.3.2. Pattern VEP.....	16
2.4. Kontrast Görme.....	18
2.4.1. Pelli-Robson Eşeli.....	20
2.5. Optik Koherens Tomografi.....	21
2.5.1. OCT RNFL Kalınlık Ölçümü.....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	31
6. ÖZET.....	36
7. ABSTRACT.....	37
8. KAYNAKLAR.....	38

ŞEKİLLER ve TABLOLAR

Tablo 2.1. Behçet Hastalığı Uluslararası Kriterleri.....	5
Şekil 2.1. Behçet Hastalığında İleri Dönem Göz Tutulumu.....	9
Şekil 2.2. Optik Disk Hiperfloresansı İzlenen Fundus Floresein Anjiografi Görüntüsü.....	14
Şekil 2.3. VEP Testinde Elektrotların Yerleşimi.....	15
Şekil 2.4. VEP Testinde Pattern Uyarı.....	16
Şekil 2.5. Normal Pattern VEP.....	17
Şekil 2.6. İnsanda Kontrast Duyarlılık Fonksiyon Eğrisi.....	19
Şekil 2.7. Pelli-Robson Kontrast Sensitivite Eşeli.....	20
Tablo 2.2. Pelli-Robson Eşeli Skorlaması.....	21
Şekil 2.8. OCT Çalışma Prensibi.....	22
Şekil 2.9. OCT ile Optik Sinir Başı ve RNFL Değerlendirilmesi.....	24
Şekil 3.1. VEP Sonucu Rapor Örneği.....	26
Şekil 4.1. Gruplara Ait Yaş Dağılımı ve Ortalamaları.....	27
Şekil 4.2. Gruplara Ait Cinsiyet Dağılımı.....	27
Tablo 4.1. Tüm Gruplar Arasında OCT RNFL, VEP Latans, Kontrast Duyarlılık ve VEP Genlik Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması ve Parametrelere Ait Ortalama Değerleri.....	28
Tablo 4.2. OCT RNFL Ortalama Değeri Açısından İkili Grupların Karşılaştırılması.....	28
Tablo 4.3. VEP Latans Değerleri Açısından İkili Grupların Karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.4. VEP Genlik Değerleri Açısından İkili Grupların Karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.5. Kontrast Duyarlılık Değerleri Açısından İkili Grupların Karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.6. Kontrast Duyarlılık ile Yaş Arasında Korelasyon Varlığının Değerlendirilmesi.....	29
Tablo 4.7. Ortalama OCT RNFL Kalınlığı ile Yaş Arasında Korelasyon Varlığının Değerlendirilmesi.....	30

SİMGELER ve KISALTMALAR

FFA: Fundus Floresein Anjiografi

VEP: Görsel Uyandırılmış Potansiyel

OCT: Optik Koherens Tomografi

RNFL: Retina Sinir Lifi Tabakası

HLA: Human lökosit antijen

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

CRP: C-reaktif Protein

ANCA: Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor

ANA: Anti Nükleer Antikor

EEG: Elektroensefalografi

OD: Optik Disk

µm: mikrometre

msn: milisaniye

µV: mikrovolt

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Behçet hastalığı göz, cilt, eklemler, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemi etkileyen tekrarlayıcı vaskülit ile karakterize kronik, multisistemik bir hastalıktır. Hastalık ilk olarak 1937 yılında, Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından, rekürren aftöz ülserler, genital ülser ve hipopiyonlu iridosiklit ile tanımlanmıştır (1).

Behçet hastalığı özellikle Akdeniz ve Doğu Asya bölgelerinde oldukça sık görülmektedir (2). Kadın erkek dağılımı sıklıkla eşit olmakla birlikte erkek hastalarda klinik seyir daha agresiftir. Hastalık multisistemik tutulum göstermekte olup, tekrarlayan ataklarla ve remisyonlarla karakterizedir. Spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur, dolayısıyla klinik özellikler tanıda büyük bir yer tutar (3).

Behçet hastalığında görülen en sık göz tutulumu üveittir. Göz tutulumu literatüre bakıldığında hastaların %29-70'inde ortaya çıkmakta olup %10-20 olguda ise hastalığın ilk bulgusu olarak görülebilmektedir(4-6). Göz tutulumu posterior üveit ve retinal vaskülit ile karakterize olup daha az sıklıkla izole anterior üveit şeklinde de görülebilir. Behçet hastalığında göz tutulumu önemli morbidite sebeplerindedir. Özellikle arka segment tutulumuna bağlı patolojiler görme keskinliğini önemli ölçüde etkilemektedir.

Behçet'e bağlı göz tutulumunun tanı ve takibinde fundus floresin anjiyografi (FFA) önemli rol oynamaktadır. FFA göz tutulumu olan hastalarda retina kapillerlerinden sızıntıyı görüntüleyerek hastalığın erken teşhisinde de önemli bir rol oynar. Görme keskinliği etkilenmemiş olgularda, FFA'da bulgu tespit edilebilir. Behçet hastalarında FFA'da optik diskten ve vaskülit gelişmiş damarlardan sızıntı, ödem, damar tıkanıklıkları, telenjiyektazi, iskemik alanlar, disk ve retina neovaskülarizasyonu, damar duvarında boyanma, optik disk hiperfloresansı gibi bulgular tespit edilebilmektedir.

Çalışmamızda rutin tetkiklerde FFA'da izole optik disk hiperfloresansı saptanan Behçet tanılı hastalarda optik sinir fonksiyonunda, subklinik tutulumların erken tanısında yardımcı olabilecek değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Optik sinir fonksiyonunun, kontrast sensitivite, görsel uyandırılmış potansiyel (VEP) ve optik koherens tomografi (OCT) ile retina sinir lifi kalınlığı (RNFL) değerlendirilerek irdelenmesi düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı göz, genital bölge, cilt, eklemler, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemi etkileyen tekrarlayıcı vaskülit ile karakterize kronik, multisistemik bir hastalıktır.

2.1.1. Tarihçe

Genital bölgede ve ağızda rekürren aftöz ülserler ve hipopiyonlu iridosiklit ile karakterize olan Behçet Hastalığı, Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında tanımlanmıştır(1). Prof. Dr. Hulusi Behçet, 1924,1930 ve 1936 yıllarında genital ülser, rekürren aftöz ülser, eritema nodosum ve göz bulguları mevcut olan üç vakada bu bulguların birbirleriyle ilişkili olduğunu öne sürmüştür(7).

2.1.2. Epidemiyoloji

Behçet Hastalığı tüm coğrafik bölgelerde ve her ırkta görülebilir. Bununla birlikte, hastalık özellikle Akdeniz, Orta Asya ve Uzak Doğu bölgelerinde daha sık ortaya çıktığından “İpek Yolu Hastalığı” olarak da adlandırılmıştır(2). Hastalığın en sık görüldüğü ülkelerin başında Türkiye ile birlikte İran, Çin, Kore, Japonya gelmektedir(8).

Behçet hastalığı insidansının en yüksek bildirildiği ülke Türkiye’dir. Türkiye’de hastalığın prevalansı literatürde 110 – 420 / 100.000 olarak bildirilmiştir(8,9). Türkiye’de yapılan prevalans çalışmaları ayrıca ülkedeki Behçet hastalarının gerçek sayısının kayıtlı hasta sayısından belirgin şekilde yüksek olduğunu göstermiştir(9).

Behçet hastalığının en sık görülen başlangıç yaşı 25-35 yaşlar arasındadır(10). Özellikle pediatrik popülasyonda ve 3. dekad sonrası yeni başlangıçlı hastalık nadirdir(11). Türkiye’de ortalama başlangıç yaşı 23.3 yıl olarak bildirilirken, Japonya’da 35.7, İran’da 26.2 olarak bildirilmiştir(12).

Hastalığın cinsiyet dağılımı eşit olarak belirtilmektedir. Erkek cinsiyet ve erken yaşta başlangıç olan hastalarda, prognoz daha kötü seyretmektedir(13).

Oküler tutulum genç erkek hastalarda daha sık ve daha ciddi olarak görülür. Görmeyi tehdit eden komplikasyonlar da erkek hastalarda daha sık olarak bildirilmiştir. İleri yaşta kadın

hastalarda oküler tutulum daha nadir görülmekle birlikte daha hafif seyirlidir(14).

2.1.3. Etyopatogenez

Behçet hastalığının patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlık, immünolojik mekanizmalar, çevresel faktörler ve enfeksiyöz ajanlar gibi faktörler suçlanmaktadır.

Behçet hastalığına bazı coğrafi bölgelerde ve benzer etnik kökene sahip bireylerde daha sık rastlanması hastalığın patogenezi genetik faktörlerin önemli rolü olduğunu göstermektedir. Human lökosit antijen B5 (HLA-B5) ile Behçet hastalığı arasındaki ilişki ilk olarak 1973 yılında Japon hastalarda bildirilmiştir(15). Bu ilişki hastalığın görüldüğü tüm bölgelerde mevcut olmakla birlikte Türkiye ve Japonya'da Avrupa'ya göre daha belirgindir(16). HLA B5 antijeninin alt tiplerinden biri olan HLA B-51 ile hastalığın patogenezi arasında güçlü bir ilişki olduğu anlaşılmıştır. HLA B-51 prevalansı sağlıklı popülasyonda %16.8-21.7, Behçet hastalarında ise %55-63.5 olarak bildirilmiştir(17).

Literatürde HLA B-51'in dışında Behçet hastalığıyla ilgili olduğu belirtilen bazı farklı alleller de mevcuttur. Çeşitli yayınlarda HLA B-15, HLA B-27, HLA B-57 ve HLA A-26 allel taşıyıcılığının da hastalık için risk faktörü olduğu, HLA A-3 ve HLA B-49 taşıyıcılığının ise koruyucu olduğu bildirilmiştir(18-20).

Hastalığın seyri ile genetik faktörler arasında ilişkinin araştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. 2012 yılında yayınlanan bir meta analizde HLA-B51 pozitifliğinin erkek cinsiyette daha fazla olduğu ve bu olgularda oküler tutulum, cilt tutulumu ile genital ülsere daha sık rastlandığı bildirilmiştir(17). HLA-B51'in erken yaşta üveit gelişimi ile HLA-A26'nın ise arka üveit gelişimi ile ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur(21).

Non-HLA gen bölgeleri ile de ilgili çalışmalar mevcut olup, Behçet ile ilişkisi gösterilen non-HLA bölgelerden biri IL-10 gen bölgesidir(22). Ayrıca çeşitli gen bölgelerinde Behçet hastalığıyla ilişkisi olduğu düşünülen tek nükleotid polimorfizmleri saptanmıştır(23).

Behçet Hastalığı etyogenezi enfeksiyöz ajanlarda suçlanmaktadır. Streptokoklar, mikobakteriler, Borrelia burgdorferi, Herpes Simplex Virus, Human Herpes Virus-6, Hepatit A, B, C, E virüsleri ve Parvovirus B19 benzeri ajanların Behçet hastalığı ile ilişkili olduğu belirtilmesine rağmen, bu ajanlardan hiçbiri izole edilememiştir. Streptokoklara karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonunun hastalığın alevlenmesinde de rol aldığı bildirilmiştir(24).

Almanya’da yapılan bir çalışmada, Türkiye’de yaşayan Türk popülasyonda hastalığın prevalansı, Almanya’da yaşayan Türk popülasyonuna göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Almanya’daki yerli ve Türk popülasyon karşılaştırıldığında hastalık prevalansının, yerli popülasyonda daha düşük olduğu görülmüştür(25). Bu durum Behçet hastalığının oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığını düşündürmektedir.

Behçet hastalığı, otoimmün ve otoinflamatuvar özellikler taşımaktadır. Aktif Behçet hastalarında serebrospinal sıvı, vitreus ve bronkoalveolar lavajda artmış ısı şoku protein (heat shock protein=HSP) seviyeleri belirtilmiştir. Bu proteinler immün reaktif proteinlerdir. Behçet hastalarında ayrıca HSP 60’a karşı immünglobulin-A (Ig-A) ve immünglobulin-G (Ig-G) tipi antikorlar saptanmıştır(26). Bu antikorların varlığı ve azatioprin, siklosporin gibi ajanların tedavideki etkinliği hastalığın etyopatogenezinde otoimmün mekanizmaların rol oynadığını desteklemektedir. Behçet hastalarında IL-23 reseptör ekspresyonunun artmasına bağlı olarak yardımcı T hücrelerinden proinflamatuvar mediatörlerin salınımı da artmıştır(3,27).

Sonuç olarak Behçet hastalığının patogenezinde halen bilinmeyenler olmakla birlikte, genetik yatkınlığı olan bireylerde, çevresel faktörler ve enfeksiyöz ajanların tetiklediği otoimmün mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir.

2.1.4. Klinik Bulgular

Behçet Hastalığı multisistemik tutulum göstermekte olup, tekrarlayan ataklarla ve remisyonlarla seyrederek. Hastalığın spesifik bir laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır, dolayısıyla klinik özellikler tanıda büyük bir yer tutmaktadır(3).

2.1.4.1 Tanı Kriterleri

Patognomonik bulgu veya laboratuvar testi olmadığı için tanı klinik bulgular değerlendirilerek konulur. Ayırıcı tanı, bulguların farklı zamanlarda ortaya çıkması, farklı sistem tutulumlarının görülebilmesi nedeniyle zordur. Tanıyı objektif hale getirebilmek adına tanı kriterleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Günümüzde en çok kullanılan ise 1990 yılında “Behçet Hastalığı için Uluslararası Çalışma Grubu (ISG)” tarafından tanımlanan tanı kriterleridir(28).

Tablo 2.1: Behçet Hastalığı Uluslararası Tanı Kriterleri

Tekrarlayan oral ülserler, hasta veya hekim tarafından izlenen majör, minör veya herpetiform ülserlerin yılda en az 3 kez görülmesi

Tekrarlayan genital ülserasyon

Göz tutulumu, ön üveit, arka üveit ve/veya retinal vaskülit saptanması

Cilt lezyonları, eritema nodozum, papilopüstüler lezyon, psodofolikülit veya akneiform lezyonlar izlenmesi

Paterji testi pozitifliği, ≥ 2 mm olacak şekilde, non-spesifik travma ile 24-48 saat içerisinde deride püstül oluşması

Tanı için tekrarlayan oral ülserlere ek olarak en az 2 kriterin daha mevcut olması gerekmektedir

2.1.4.2. Oral Aftöz Ülserler

Oral aftöz ülserler hastalığın başlangıcı ve herhangi bir döneminde en sık rastlanan bulgusudur. Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun elde ettiği verilere göre oral aftöz ülser hastaların %97-99'unda mevcuttur(28,29) ve %75-90'ında ilk bulgu olarak görülmektedir(30). Behçet hastalarının %1-3 'lük bir kısmında oral ülserler olmaksızın diğer bulguların gözlendiği belirtilmiştir(28). Oral aftöz ülserler, yılda en az 3 kez tekrarlayan, minör aft, majör aft veya herpetiform ülserasyonlar şeklinde görülebilir. Majör aft tanımı klinik muayenede büyük çaplı görülen aftlar için kullanılırken minör aft tanımı ise çapı 10 mm'den küçük lezyonlar için kullanılmaktadır(31). Oral aftlar ağız mukozasının keratinizasyon bulunmayan yerlerinde görülür ve genellikle yanak mukozası, dil, diş eti ile yumuşak damak benzeri bölgelerde gelişir(29). Oral aftöz ülserler genellikle bir hafta içerisinde skar bırakmaksızın iyileşir ve aftöz ülserler oluşuktan yıllar sonra diğer bulguların izlendiği hastalar mevcuttur(32).

2.1.4.3 Genital Ülserler

Genital ülserler oral aftöz ülserlerden sonra Behçet hastalığının en sık görülen ikinci bulgusudur. Hastaların yaklaşık %60-90'ında görülür. Kadın hastalarda genital ülser daha sık izlenmektedir(6,10).

Genital ülserler kadın hastalarda genellikle labium majör ve minörde görülürken, nadiren vajina ve serviks uteride de görülebilir. Erkek hastalarda sıklıkla skrotumda görülürken, penis, inguinal ve perianal bölgede de görülebilir. Genellikle keskin sınırlı, kenarı kabarık, oval lezyonlardır. Genital ülserler derin yerleşimli ve ağrılı lezyonlardır. Kadınlarda nadiren ağrısız

da olabilir(5,6). Derin yerleşimli olduklarından genellikle uzun sürede ve skar bırakarak iyileşirler(6). Fakat oral aftlardan farklı olarak rekürrens eğilimi genital ülserlerde azdır(29,33).

2.1.4.4. Deri Bulguları

Behçet Hastalığında deri bulguları sık görülen lezyonlardır. En sık görülen deri bulgusu eritema nodozum benzeri lezyonlar ve papulopüstüler lezyonlardır(34). Cilt lezyonları, Behçet hastalığı için tanı kriteri olarak kullanılmaktadır(35). Eritema nodozum ve benzeri lezyonlar kadınlarda daha sık görülürken, papulopüstüler lezyonlar erkek hastalarda daha sık görülür. Eritema nodozum ve benzeri lezyonlar hastaların yarısına yakınında ortaya çıkmaktadır(10). Eritema nodozum genellikle alt ekstremitelerde pretibial bölgede, ağrılı, eritemli nodüller şeklinde görülür. Nadir olarak ön kol, boyun, yüz ve kalçalarda da görülebilir. Birkaç haftada kendiliğinden iyileşme eğilimindedir fakat nüks siktir(36).

Paterji fenomeni minör travmalara sekonder ciltte görülen hipersensitivite reaksiyonudur. Görülme sıklığı coğrafi bölgeye göre değişmektedir. Uzak Doğu ve Orta Doğu'da %77 oranında görülürken bu oran ABD ve Avrupa'da daha düşük seviyelerdedir(37).

Behçet hastalarında nadiren nekrotizan vaskülit, purpura, eritema multiforme benzeri lezyonlar da görülmektedir(34).

2.1.4.5. Eklem Bulguları

Behçet hastalarında eklem tutulumu, artralji veya artrit şeklinde, hastaların %40-70'inde görülür(38). Genellikle monoartiküler ya da oligoartiküler tutulum şeklindedir(39). Diz, dirsek ayak ve el bileği gibi büyük eklemler en sık tutulan eklemlerdir(5). Tutulum çoğu zaman asimetric iken simetric de olabilir. Eklem tutulumu sıklıkla tekrarlayıcı karakterdedir, fakat deformite bırakmaksızın iyileşme eğilimi gösterir(39).

2.1.4.6. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Gastrointestinal tutulum Behçet hastalığında nadir görülen bir tutulum şeklidir fakat geliştiğinde ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olur. İntestinal tutulum sıklığı Türkiye'de %2.8 oranında bildirilmiştir(40). Genellikle oral ülserlerin izlenmesinden 4-6 yıl sonra intestinal tutulum ortaya çıkar. Tüm gastrointestinal sistem tutulabilmekle birlikte en sık ilioçekal bölge tutulmaktadır(41). Karın ağrısı en sık semptomdur(40,41). Bulantı, kusma, diyare, konstipasyon, disfaji ve retrosternal da yanma izlenebilir(41). Behçet hastalığında

gastrointestinal tutulum, ilioçekal ülserler perforasyon olasılığı taşıdığından kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir(42). Perforasyonun dışında nadiren fistül ve striktür oluşumu da görülebilir(43).

2.1.4.7. Vasküler Tutulum

Behçet hastalığında her büyüklükte ven ve arter tutulabilir. Hastaların %9-25'inde vasküler tutulum görülmektedir ve erkek hastalarda daha sıktır(44,45). HLA-B51 pozitifliği Behçet hastalığında vasküler tutulum açısından risk faktörüdür. Sigara kullanımı özellikle arter trombüsü riskini artırmaktadır.

Venler arterlere göre daha sık tutulur ve daha genç yaşta ortaya çıkar(46). Yüzeysel femoral ven ve popliteal ven, venöz trombüslerin en sık görüldüğü damarlardır(46). Alt ekstremitede tutulum genellikle derin ven trombozu şeklinde ortaya çıksa da yüzeysel tromboflebit şeklinde de görülebilir. Yüzeysel tromboflebit görülen hastalarda büyük damarlarda trombus oluşma riski ve pulmoner arter anevrizma riski diğer hastalara göre daha fazladır. Büyük damar tutulumuna bağlı olarak, vena kava inferior, vena kava superior gibi damarların tutulabilmesinin yanı sıra vena hepatica trombozu sonucu Budd-Chiari sendromu da görülebilir. Budd-Chiari sendromunun Türkiye'de en sık sebebi Behçet hastalığıdır(47).

Behçet hastalığında göz tutulumu, paterji pozitifliği ve vasküler tutulumun birliktelik gösterdiği düşünülmektedir. Göz tutulumu olan hastalarda derin ven trombozu sıklığı artarken, derin ven trombozu bulunan hastalarda ise paterji pozitifliği ve göz tutulumunun daha sık izlendiği bildirilmiştir(48,49).

2.1.4.8. Pulmoner Tutulum

Behçet hastalarının %3'ünde pulmoner tutulum gelişebilir(12). Pulmoner arter anevrizması, pulmoner infarkt, pnömoni, plörezi şeklinde bulgular görülebilir(50). Pulmoner arter anevrizması Behçet hastalığının en önemli mortalite sebeplerindedir ve kötü prognoz faktörüdür. En önemli klinik bulgusu hemoptizidir.

2.1.4.9. Nörolojik Tutulum

Nörolojik tutulum sıklıkla santral sinir sistemi tutulumu şeklindedir ancak nadiren periferik sinir sistemi de tutulabilir. Tutulum parankimal olabileceği gibi nörovasküler tutulum şeklinde

de olabilir. Hastaların %12'sinden az bir kesiminde nörolojik tutulum görülür(51,52). Parenkim tutulumu ile seyreden Nörobehçet'de, bazal ganglionlar, beyin sapı veya spinal kord da tutulum bölgeleri arasındadır(53,54). Erkekler kadınlara oranla daha sık etkilenir(51,52). Baş ağrısı en fazla görülen semptom iken, disartri, ataksi, hemiparezi, konuşma bozukluğu gibi piramidal veya ekstrapiramidal bulgular görülebilir. Kişilik bozukluğu ve demans benzeri semptomlar gelişebilir(5). Nörovasküler tutulum ise dural sinüs trombozu, ekstrakranial anevrizma ve intrakraniyal anevrizma şeklinde ortaya çıkabilir(55). Nörolojik tutulum ataklar ve remisyonlar halinde seyreder ve atakların sık olması kötü prognoz göstergesidir(56).

2.1.4.10. Göz Tutulumu

Behçet hastalığında göz tutulumu hastalığın majör bulgularından birisidir(57). Hastaların %29-70'inde göz tutulumu izlenmektedir. Yüksek oranda morbiditeye sebep olabilir. Behçet hastalığı Türkiye'de üveit vakalarının ciddi bir kısmından sorumludur. Üveit vakaları içerisinde Behçet hastalığı prevalansı %24.9 ile ilk sırada bildirilmiştir(58). Japonya'da yapılan bir çalışmada körlük nedenlerinin %12'sini Behçet hastalığı oluşturmaktadır(59). Hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkabileceği gibi, ilk semptomdan sonra 3-4 yıl içerisinde de ortaya çıkabilir(60). Genç, erkek hastalarda daha sık ve daha ciddi seyrederken kadın hastalar ve ileri yaşlarda başlayan hastalarda prognoz daha iyidir(61). Behçet hastalığı pediatrik grupta nadiren görülür ancak prognoz bu grupta daha kötüdür(59). Göz bulguları çoğu zaman tek taraflı ön üveit olarak başlar, zamanla bilateral, kronik, posterior veya panüveit şeklinde devam eder(14).

2.1.4.10.1. Ön Segment Tutulumu

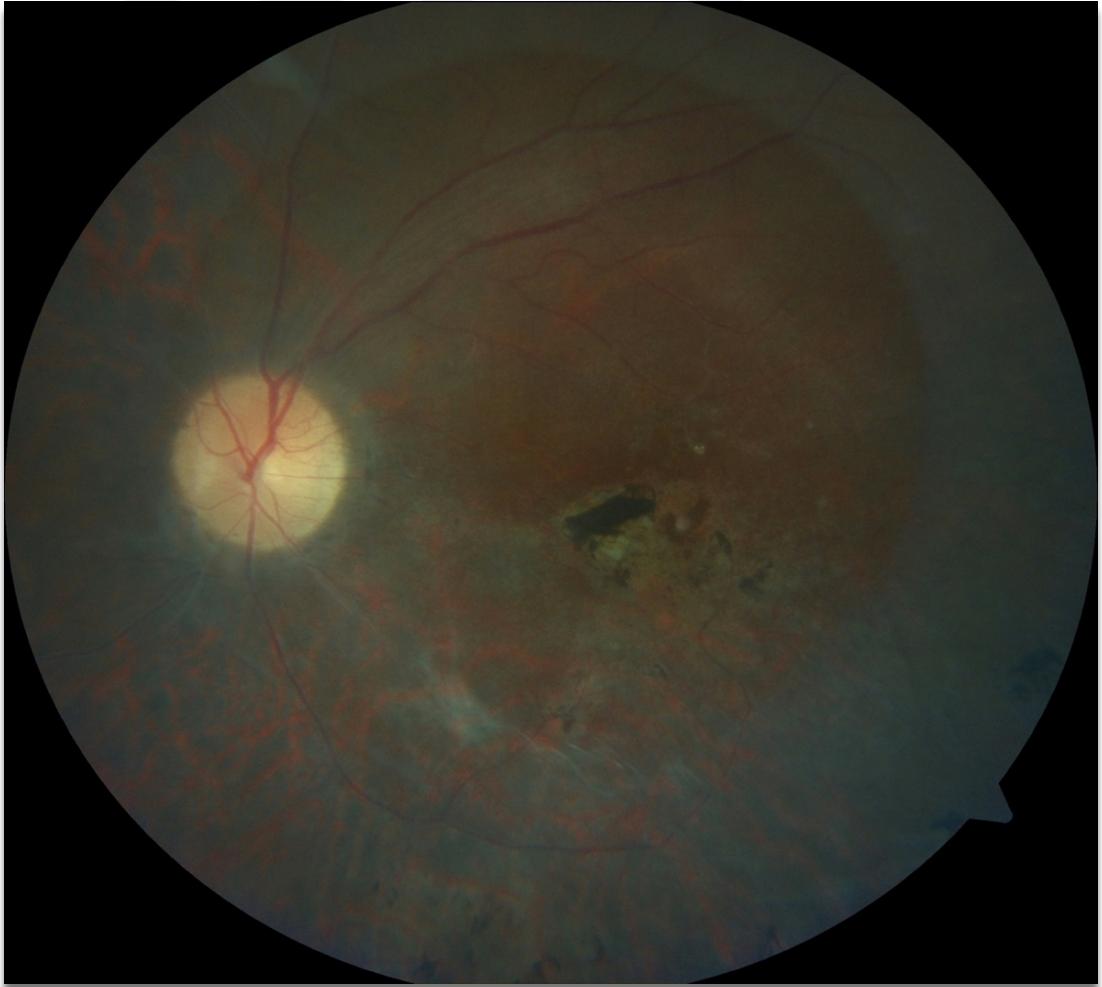
Behçet hastalarının %10'a yakın bir kısmında tutulum ön üveit şeklindedir(62). Ön üveit non-granulamatöz karakterdedir. İzole ön segment tutulumu özellikle kadın hastalarda daha sıktır. İnflamasyonun karakteristik özelliği, ciddi ön segment reaksiyonuna rağmen silier injeksiyonun yoğun olarak izlenmemesidir. Hastalar genellikle fotofobi, kızarıklık ve bulanık görme şikayetleri ile başvurmaktadır. Biyomikroskopik muayenede, keratik presipitat, ön kamarada hücre görülebilir. Hümör aközde bulunan hücreler en önemli aktivasyon bulgusudur. Bu nedenle her muayenede hücre yoğunluğuna dikkat edilmelidir. Hastalığın tanımlandığı ilk yıllarda tedavi seçeneklerinin azlığı sebebiyle hipopiyonlu üveit daha sık izlenirken, günümüzdeki tedavi seçenekleriyle, hipopiyon görülme sıklığı azalmıştır(62). Behçet hastalığında hipopiyon, fibrin içeriğinin az olması nedeniyle hareketlidir, baş pozisyonuyla yer değiştirir. Ön segmentte tekrarlayan ataklar ve yetersiz tedavi sonucunda, anterior ve posterior

sineşi, seklüzyo pupilla, katarakt ve glokom gibi komplikasyonlar gelişebilir(62). Behçet hastalarında nadiren episklerit, filamenter keratit ve ülseratif konjonktivit görülebilir(62).

2.1.4.10.2. Arka Segment Tutulumu

Behçet hastalığında bilateral posterior üveit ve panüveit şeklinde tutulum sıklığıdır(63). Arka segment patolojisi durumunda esas bulgular vitritis, ve retinal vaskülitir(14).

Diffüz vitritis bir çok hastada görülür ve muayeneyi engelleyecek yoğunlukta olabilir. Diffüz vitritis yoğunluğu hastalığın aktivitesi ile doğru orantılıdır. Vitreal haze, koroid, retina ve siliyer damarların geçirgenliğinin artmasından kaynaklanmaktadır. Bu şekilde vitreus boşluğuna sızan hücreler inflamasyona sebep olur. Şiddeti, oftalmoskopi veya arka segmentin fotoğraflanması ile değerlendirilebilir. Şiddetli olduğunda çok hızlı gerilemeyebilir fakat sonunda kaybolma eğilimindedir. Vitreal boşlukta opasiteler gelişebilir, bu opasiteler bazen kalıcı olabilir. Vitreal



Şekil 2.1: Behçet hastalığında ileri dönemde göz tutulumuna ait arka segment görüntüsü. Perivasküler kılıflanma ve maküla bölgesinde skar izlenmektedir.

hücreler, kollajen fibrillerinin arasına homojen dağılsa da bazen ön veya arka vitreusta daha yoğun görülebilir(64,65).

Behçet hastalığında retina bulguları, hem arter hem de venleri tutabilen, tıkaçıcı nekrotizan vaskülitte bağlıdır. Tekrarlayan ataklar damarların daralmasına, damarlar etrafında kılıflanmalar oluşmasına sebep olur. Venlerde kılıflanma arterlerden daha sık görülür. Tıkanıklığa bağlı olarak retinada ödem, hemoraji ve retinal ven dal tıkanıklığı gelişebilir. Yüzeysel hemorajiler izlenebilir. Retina ödemi en sık maküla bölgesinde yerleşir ve maküla ödemi hastalığın görmeyi doğrudan etkileyen arka segment bulgularındandır(65). Ataklar sırasında retinanın yüzeysel ve derin katmanlarını etkileyebilecek infiltrasyon önemli bir bulgudur, retinada tek veya çok odaklı, sarı-beyaz renkli retinit odakları şeklinde görülür(14). Yüzeysel infiltratlar sekel bırakmadan kısa sürede iyileşirken daha derin infiltratlar skar bırakma eğilimindedir(64). Optik sinir ödemi ise daha nadir bulgulardandır. Tekrarlayan vaskülit ataklarının sebep olduğu iskemi nedeniyle optik diskte demiyelinizasyon ve atrofik değişiklikler gelişebilir. Özellikle atak sıklığı fazla olan hastalarda retinada geri dönüşümsüz pigment epitel değişiklikleri meydana gelebilir. Retinal iskemi ve buna bağlı olarak, retina veya optik diskte neovaskülarizasyon, vitreus içi hemoraji, traksiyonel retina dekolmanı kontrolsüz hastalarda görülebilecek komplikasyonlardandır. Optik diskte neovaskülarizasyon inflamasyona bağlı olarak iskemi oluşmaksızın da gelişebilir. Ayrıca optik diskte hiperemi de görülebilir(65).

Behçet hastalığında optik sinir patolojileri, nörolojik tutulumu, dural sinüs trombozuna veya iskemik patolojilere sekonder olarak ortaya çıkabileceği gibi üveite bağlı olarak da görülebilir. Behçet hastalığına bağlı primer optik nöropati sıklığı azdır. Bununla birlikte Behçet hastalığında optik sinir tutulumunu klinik olarak değerlendirmenin zorluğuna vurgu yapan ve primer inflamasyona bağlı optik nöropatiden bahseden yayınlar bulunmaktadır(66-68).

2013 yılında optik nöropati bulguları izlenen 20 hastada yapılan bir çalışmada hastaların sadece %45'inde optik disk ödemi tespit edilmiş, sadece %10'unda nörolojik tutulum görülmüştür. Aynı çalışmada bu hastaların 6'sına fundus floresein anjiyografi yapılmış ve tamamında herhangi bir retinal vaskülit bulgusu olmaksızın optik diskte hiperfloresans görünüm izlenmiştir(68). 2009'da Tunuslu hastalarda yapılan bir çalışmada optik sinir patolojisi izlenen 18 Behçet hastasının 4'ünde tutulumun primer inflamasyona bağlı olduğu bulunmuştur(69). Optik nöropati, kendiliğinden veya tedaviyle tamamen iyileşme eğilimindedir. Hastaların çoğunluğunda görme keskinliği düzelerken, %27,5-33'ünde rezidüel görme bozukluklarının tedaviye rağmen devam ettiği literatürde bildirilmiştir(66,69).

Hastalık seyri yaşa ve cinsiyete göre değişmekte olup, genç ve erkek hastalar arasında daha agresif bir seyir göstermektedir. Göz içi inflamasyonu, tekrarlayan ataklarla progresif bir klinik seyir gösterir ve her atak görme keskinliğinde daha fazla azalma riski taşır. Behçet hastalığında göz tutulumu olan hastalar uzun süre düzenli ve sık takip edilmelidir. Hastalığın kısa dönem takip sonuçlarına dayanan yorumlar, hastalığın bir bütün olarak değerlendirilmesine yardımcı olacak bazı detayların eksikliğinden dolayı yanıltıcı olabilir. Ataklar sırasında, retina ve üveada inflamasyonla ilgili farklı bulgular görülebilir. Bu aktivasyon bulguları değişken bir süre içinde yavaş yavaş kaybolmaya başlar. Daha sonra, inflamasyonun klinik bulguları tamamen kaybolur. Tekrarlayan ataklar retinanın yapısına olası hasar riski taşır ve farklı seviyelerde görme kaybına ve sonunda körlüğe neden olan kalıcı yaralanmalar meydana gelebilir(64). Kistoid maküla ödemi, retina iskemisi, retina dekolmanı, optik sinir atrofi, glokom, katarakt gibi ciddi komplikasyonlar morbiditeyi önemli ölçüde etkilemektedir fakat bu komplikasyonlar günümüzde immunmodulator tedavi seçeneklerinin artmasıyla eskiye kıyasla daha az görülmektedir(14,64,70).

2.1.4.11. Diğer Bulgular

Behçet Hastalığında kardiyak tutulum nadirdir fakat perikardit, miyokardit ve endokarditin yanı sıra koroner arterite bağlı miyokard enfarktüsü, intrakardiyak trombus şeklinde izlenebilir(71,72).

Genitoüriner sistem tutulumu görülebilir. Renal tutulum nadir olmakla beraber erkeklerde daha sıktır ve glomerülonefrit, böbrek damar tutulumu, interstisyel nefrit ya da amiloidoz şeklinde görülebilir(73). Tekrarlayıcı epididimit bir diğer genitoüriner tutulum şeklidir ve kendiliğinden düzelmeye eğilimindedir(12).

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

Behçet hastalığının spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur(3,73). Hastalığın tanı ve takibinde laboratuvar bulgularının yeri kısıtlıdır. C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) aktiviteyi belirlemekte daha önce kullanılırken günümüzde hastalık aktivasyon indekslerinin geliştirilmesi ile kullanımları azalmıştır. ESH ve CRP düzeyinde artış özellikle artrit, oküler atak ve vaskülit durumunda görülür(74). HLA-B51 pozitifliği bulunan hastalarda ESH artışı daha sıktır(75). Akut faz proteinlerinden serum-amiloid A, romatoid faktör, β 2-mikroglobulin, α 1-antitripsin'de de artış izlenebilir.

Behçet hastalığında kronik hastalık anemisi, lökositoz, eozinofili, trombositoz ve kriyoglobulinemi görülebilir(76). Oral aft ve üveit bulunan hastalarda lökositoz ve trombositoz daha sıktır.

İmmoglobulin düzeylerinde artış görülebilir. Özellikle IgA, Ig M'de, daha az sıklıkla Ig D ve Ig G'de artış görülebilir(76,77). Retinal vasküler hastalık durumunda anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) değerlerinde artış görülebilir(78). Bazı hastalarda anti-nükleer antikor (ANA) ve anti-ds DNA pozitifliği saptanabilir.

Hastalık aktivitesiyle ilişkili olarak özellikle artrit bulunan hastalarda alkalen fosfataz (ALP) artabilir(79,80).

2.2. Fundus Floresein Anjiografi

Fundus floresein anjiografi (FFA) retina, optik sinir ve koroid hastalıklarının tanı, tedavi ve takibinde önemli yer tutan bir görüntüleme yöntemidir(81). Sıklıkla 5 ml %10'luk ya da 2-3 ml %25'lik sodyum flöreseinin intravenöz enjeksiyonunu takiben 10 sn ile 5 dk. arasında fundus görüntüleri alınarak gerçekleştirilir(82,83). Sodyum floresein 376 dalton molekül ağırlıklı turuncu-kırmızı renkli hidrokarbon moleküldür. Floreseinin %80'i proteinlere, özellikle de albumine bağlanır. Bağlı kısım floresans vermez. Proteine bağlanmayan kısım retina ve koroidde dolaşarak görüntülenebilir(83). FFA'da sodyum flöreseinin kısa dalga boylu ışıkla stimüle edildiğinde daha uzun dalga boylu ışık yansıtılma özelliğinden faydalanılır. Floreseinin uyarılma zirvesi 490 nm dalgaboyu civarındadır ve bu dalga boyu ile uyarılan moleküller 530 nm civarında ışık yansıtır.

Floresein karaciğer ve böbrekte metabolize olarak 24-36 saat içinde böbreklerden atılır.

FFA birbirini takip eden ve birbiri içine geçmiş evrelerden oluşur.

A.Koroidal Faz: Enjeksiyonu takiben boya öncelikle koroidin büyük damarlarına ulaşır ve koroid damarlarında parlama izlenir. Koroidin büyük damarları serbest floreseine geçirgen değildir. Koryokapillaris ise serbest floreseinin damar dışına çıkmasına izin verir. Serbest floresein koryokapillerlerden koroide sızarak FFA'nin ilk saniyelerinde yamalı bir zemin boyanması oluşturur.

B. Arteriyel Faz: Koroid dolumu tamamlandıktan sonra retina arterleri dolmaya başlar(83). Koroidde ulaşıttan 1-3 sn. sonra santral retinal arter aracılığı ile fundusa giren floreseinin retinal arteriollerini doldurmasına kadar geçen süre arteriyel faz olarak adlandırılır(81).

C. Arteriyovenöz Faz: Arter ve kapillerlerde tam dolumun görüldüğü; venlerde ise boyanın ven duvarını kaplayıp hiperfloresan bir şerit halinde laminer akımın izlendiği evredir(84). Boya injeksiyonundan yaklaşık 1 dakika sonra görülür. Bu fazda fovea detaylı olarak değerlendirilebilir(83).

D. Venöz Faz: Laminer akımın tam venöz akım haline geldiği fazdır. Geç venöz fazda arteriyel floresansta azalma başlar(84).

E. Geç Faz: Boyanın verdiği floresansın azaldığı fazdır. Genellikle 5-10. dakikalar arasında çekilir(81). Onuncu dakikadan sonra boya retinadan tamamen kaybolur.

FFA'da anormal durumlar başlıca hiperfloresans ve hipofloresans olarak sınıflandırılır(81).

Hiperfloresans: Normal floreseinin dansitesinin artmış görünümü veya dokularda artmış floreseinin içeriğine bağlı izlenir(84). Sızıntı, boyanma, göllenme ve pencere defekti gibi patternleri mevcuttur(83).

Hipofloresans: Floresansın eksikliği veya azalmasına bağlı olarak görülür. Normal dansitenin engellenmesi (blokaaj) ya da dokunun yetersiz perfüzyonu (dolum defekti) şeklinde izlenir(84).

Behçet vaskülitinin takibi ve tanısında altın standart yöntem FFA'dır. İnflamasyonun şiddetinin gösterilmesinde ve tedavi cevabının değerlendirilmesinde çok önemli bir görüntüleme yöntemidir. FFA'da optik diskten ve vaskülitik damarlardan sızıntı, göllenme, damar tıkanıklığı, iskemik alanlar, retina ve optik disk neovaskülarizasyonu, damar duvarında boyanma gibi bulgular izlenebilir. Henüz görme keskinliği etkilenmeden FFA'da retina kapillerlerinden sızıntı tespit edilebilir. Akut inflamasyonun olmadığı dönemlerde tedavi yeterliliği FFA'da sızıntı olup olmasına bakılarak değerlendirilir(85).

Türkiye'de 2003 yılında 62 hastanın 112 gözünde yapılan bir çalışmada vasküler sızıntı %50.9, kistoid maküla ödemi %16.1, retinal neovaskülarizasyon %1.8 oranında izlenmiştir. Hastaların %3.6'sında optik disk ödemi tespit edilmiştir(86).

2005 yılında 69 Behçet hastasının 93 gözünde yapılan bir çalışmada ise; hastaların %73.4'ünde diffüz vasküler sızıntı, %34'ünde kistoid maküla ödemi, %27.7'sinde periferal non-perfüzyon, %6.4'ünde optik disk neovaskülarizasyonu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 93 gözün 49'unda (%52.7) disk bölgesinde hiperfloresans olduğu görülmüştür. Bu çalışmada FFA'da tespit edilen patolojiler arasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği düzeyleri optik disk hiperfloresansı olan hastalarda izlenmiştir(87).



Şekil 2.2: Normal muayene bulgularına sahip Behçet tanıli hastada fundus floresein anjiografi görüntüsü. Optik disk başında hiperfloresans izlenmekte.

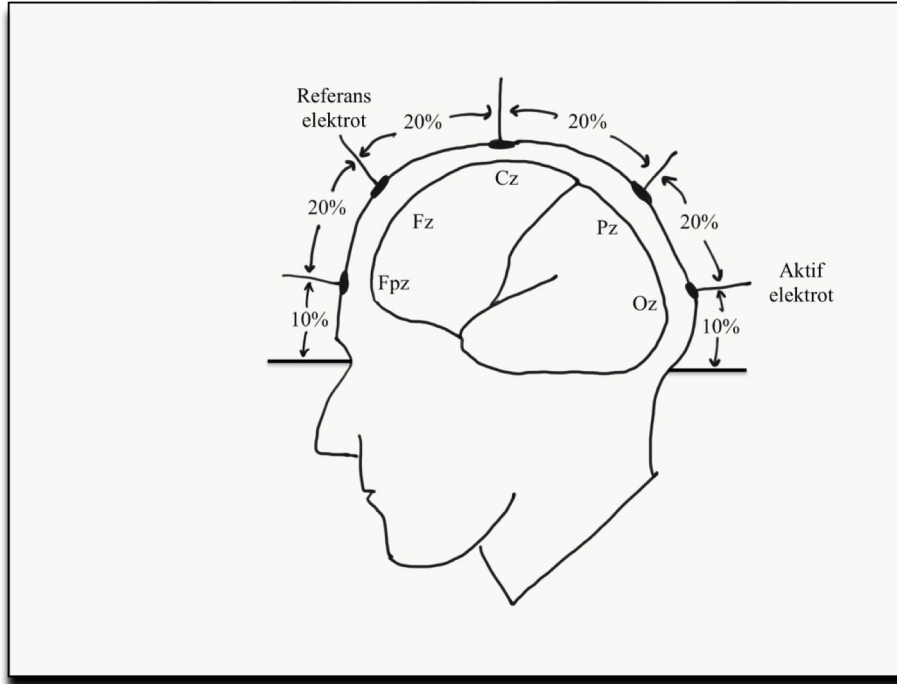
2013 yılında retinal vaskülit ve posterior segment tutulumu sebebiyle takip edilen Behçet hastalarında 86 gözde yapılan bir çalışmada 71 hastada parsiyel veya diffüz optik sinir hiperfloresansı tespit edilmiştir(88). Son olarak 2016 yılında 46 hastanın 92 gözünde yapılan

bir çalışmada fundus floresein anjiografide %72,9 oranında optik disk hiperfloresansı görülmüştür(67).

2.3. Görsel Uyarılmış Potansiyel

Görsel uyandırılmış potansiyeller (VEP), görsel bir uyarana karşı kortikal bölgede oluşan sinyallerdir. Görsel sistemin fonksiyonu hakkında non-invaziv olarak bilgi vermesiyle önemli bir tanı aracıdır. VEP saçlı deriden elektrotlarla kaydedilen elektroensefalografi (EEG)'den ortalama alınarak elde edilen uyarılmış potansiyel dalgasıdır(89).

VEP kayıtları sıklıkla oksipital orta hatta konan tek aktif elektrot (Oz) ile kaydedilir. Elektrotların yerleşimi uluslararası 10/20 elektrot yerleşim sistemi ile yapılmaktadır. Referans elektrodun frontal orta hat (Fz) veya kulak memelerine, toprak elektrodun verteks (Cz), mastoid veya kulak memelerine yerleştirilmesi önerilmektedir(90). Elde edilen sinyaller daha yüksek genlikli EEG dalgalarının bilgisayar yardımıyla silinip, daha düşük genlikli uyarılmış potansiyellerin güçlendirilmesiyle VEP kaydı haline gelir(91,92).



Şekil 2.3: Elektrotların yerleşimi

Potansiyeller bazı görsel uyarılar kullanılarak oluşturulur. Bu uyarı bazen kontrastı birbiri ardına değişen dama tahtası kareleri şeklinde olabileceği gibi, ışık flaşı şeklinde de olabilir. Uyarın şekline göre pattern VEP ve flaş VEP olmak üzere iki çeşit VEP kaydedilebilir(90).

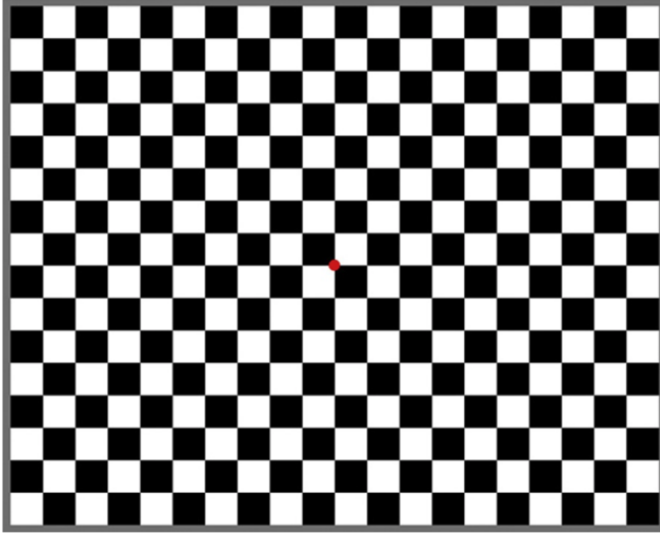
2.3.1. Flaş VEP

Arka arkaya gelen çakma şeklinde ışık uyarıları ile santral retina ve iletim yollarının fonksiyonu değerlendirilir. Uyarandan verilen ışığın şiddeti, dalga boyu ve sıklığı farklılık gösterir.

Flaş VEP testi N1, P1, N2, P2, N3 ve P3 adı verilen bileşenlerden oluşur. P ve N harfleri, referans elektroda göre oksipital bölgedeki elektrottan kaydedilen voltajın negatif veya pozitifliğini göstermektedir. N1 ve P1 dalgaları kısa latanslı ve daha küçük genliktedir, bu sebeple kayıtlarda daha zor seçilir. Flaş VEP değerlendirilirken gözlenmesi daha kolay ve stabil olan N2 ve P2 dalgaları daha sık kullanılmaktadır(90).

2.3.2. Pattern VEP

Birbiri ile belli bir frekansta sürekli yer değiştiren siyah ve beyaz karelerden oluşan dama tahtası şekli kullanılır. Saniyede 1-3 kez siyah kareler beyaza, beyaz kareler siyaha döner. Karelerin büyüklüğü kayıdın amacına göre değişebilir. Küçük kareler fovea bölgesini büyük kareler ise periferal retina bölgesini daha fazla uyarır. Pattern uyarı sıklıkla bir bilgisayar monitörü tarafından oluşturulmaktadır(93).

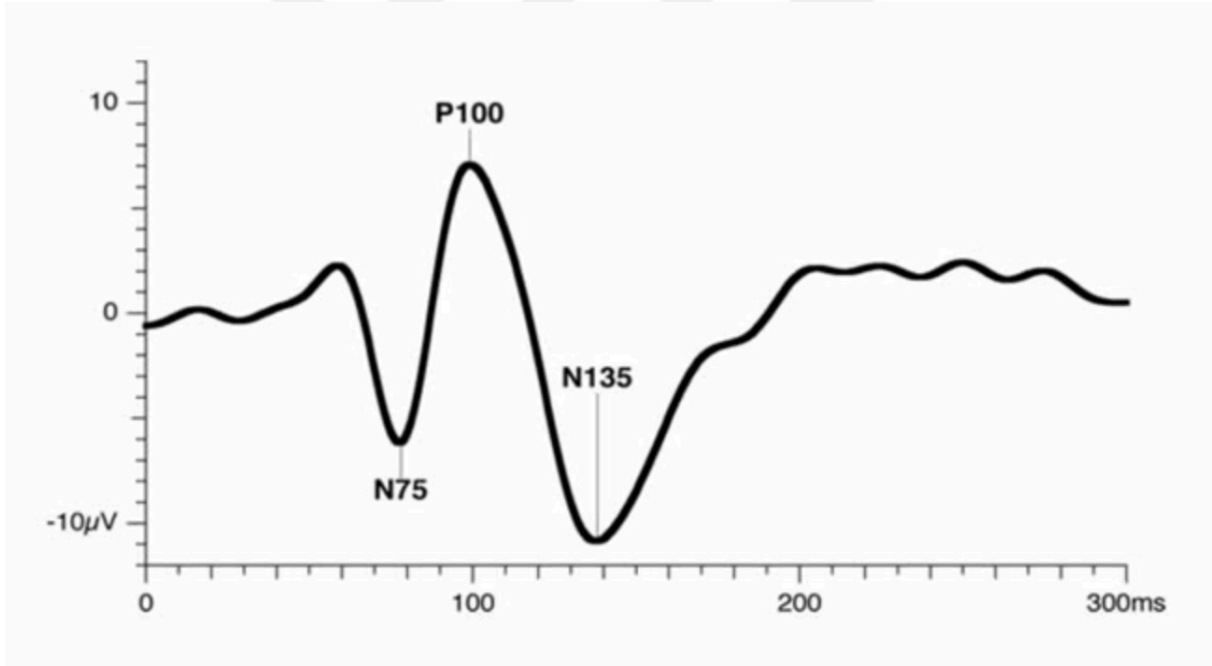


Şekil 2.4: Pattern Uyarı

VEP latansı, uyarının verildiği an ile dalganın en büyük tepe yaptığı zaman arasında geçen süreyi ifade etmektedir. VEP genliği ise bir dalganın tepe noktası ile kendisinden önce gelen dalganın dip noktası arasındaki voltaj farkıdır. VEP anormallikleri tek bir patolojiye özel değildir. Birçok oftalmolojik ve nörolojik patoloji VEP anormalliklerine sebep olabilir.

Pattern uyarılarla alınan VEP kayıtları flaş VEP'e göre daha stabil elde edilir. Flaş VEP'te sağlıklı bireylerden alınan genlik ve latans değerleri daha büyük varyasyon gösterir. Bu nedenle pattern VEP klinik uygulamada daha sık tercih edilmektedir. Latans değerler her iki kayıt yönteminde de genlik değerlerine göre daha stabil ve güvenilirdir(94). Küçük çocuk ve non-koopere hastalarda flaş VEP uygulaması daha uygundur(90,95). VEP kayıtlarında dalga latans değerleri yaşa bağlı değişkenlik gösterebilir fakat 1-60 yaş arası stabil gözlenir(96).

Pattern VEP kayıtlarında N75, P100 ve N145 (bazen N135) olarak isimlendirilmekte olan üç bileşen gözlenmektedir. P ve N harfleri, referans elektroda göre oksipital bölgedeki elektrottan kaydedilen voltajın negatif veya pozitifliğini göstermektedir. P100 genliği N75 ile P100 arasında dip noktasından tepeye ölçülür. P100 dalga latansının bireyler arası değişkenliği daha azdır. Aynı şekilde iki göz arasındaki farklılık ve farklı zamanda alınan ölçümler arasındaki değişkenlik P100 dalga latansında daha azdır. Bu sebeple P100 dalga latansı VEP testi yorumlanmasında en sık kullanılan parametrelerden birisidir.



Şekil 2.5: Normal Pattern VEP

Pattern VEP testi yorumlanmasında P100 latansı 95-105 ms normal olarak kabul edilir; 105-120 ms hafif uzama, 150 ms ve daha da fazlası belirgin uzama olarak tanımlanmıştır. İki negatif ve arada bir pozitif tepeden oluşan Pattern VEP yanıtındaki ilk negatif bileşen olan N75 dalgasının görülmesi çoğu zaman hastalarda ve normal kişilerde zorluk gösterebilmektedir(96). İkinci negatif pik olan N145 dalgasının genlik ve latans değerleri sıklıkla tutarsızlık gösterebilmekte ve bu nedenle klinik kullanım için pek tercih edilmemektedir.

2.4. Kontrast Görme

Kontrast, bir objenin arka plan ile arasında olan aydınlık veya karanlık miktarının ölçüsüdür ve diğer nesnelere veya arka plandan ayrı olarak algılanmasını sağlayan görsel özellikleridir. Siyah gömleğe üzerine beyaz kravat yüksek kontrasta bir örnek iken gri gömleğe üzerine gri kravat düşük kontrasta bir örnektir(97). Görsel uyarıların şiddeti değişiyorsa bu uyarıların en yüksek ve en düşük değerleri belirlenebilir. Bu şiddetler arası oran da kontrast olarak tanımlanmaktadır.

Kontrast;

Kontrast = (Objeye Parlaklığı - Arka Plan Parlaklığı) / (Objeye Parlaklığı + Arka Plan Parlaklığı)

veya

Kontrast = (En Yüksek Parlaklık - En Düşük Parlaklık) / (En Yüksek Parlaklık + En Düşük Parlaklık) şeklinde formüle edilebilir(98).

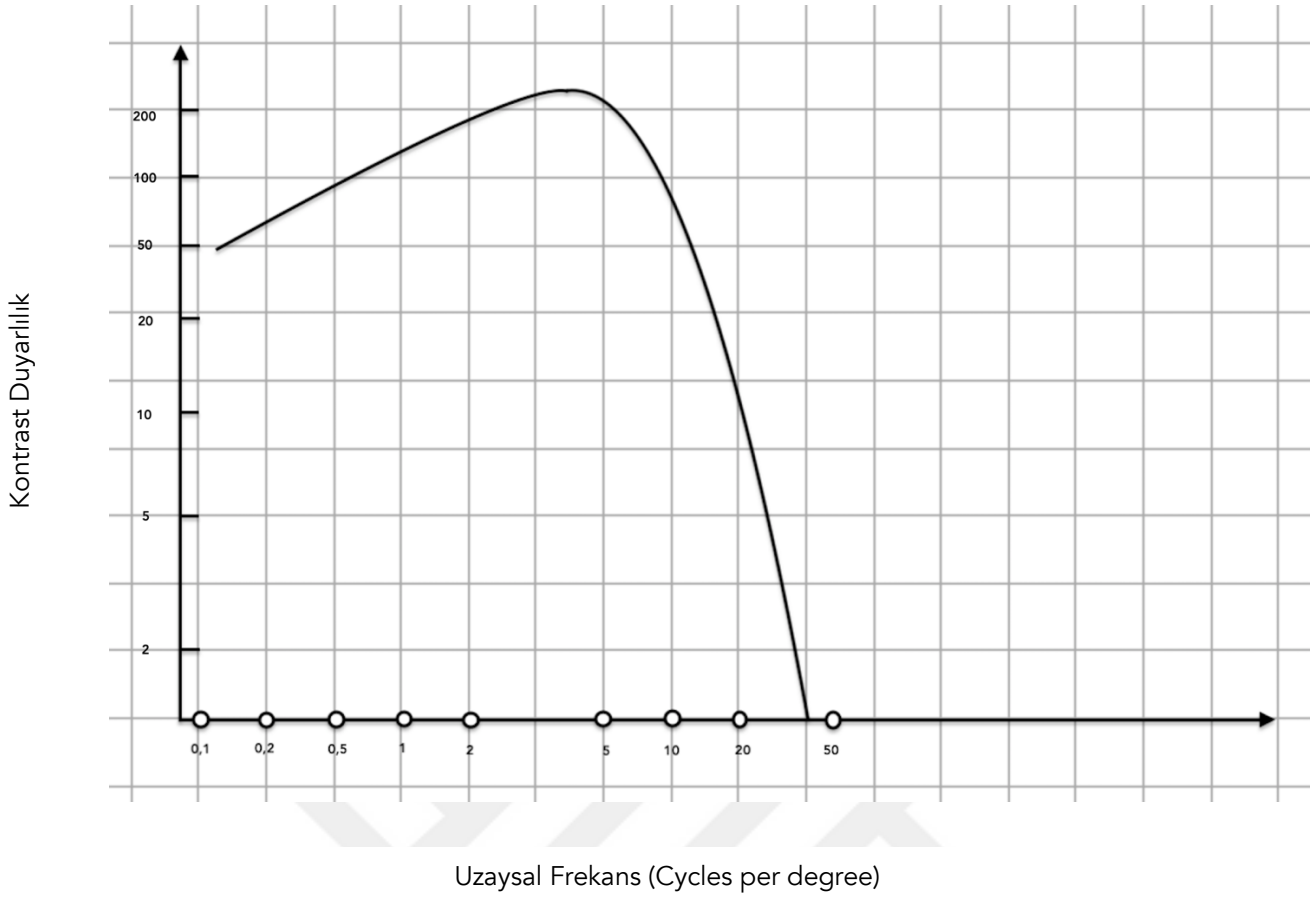
Formülden de anlaşılacağı gibi kontrast yüzde oranı şeklinde ifade edilmektedir. Parlaklık farkı yoksa kontrast seviyesi minimum değer olan %0'dır. Maksimum kontrast da %100 olacaktır.

Kontrast eşiği, bir obje ile arka plan arasında algılanabilen en düşük aydınlık-karanlık farkıdır. Kontrast eşiğinin matematiksel olarak tersi ise "kontrast duyarlılık" olarak tanımlanır(99). Kontrast duyarlılık kontrast eşiği ile ters orantılıdır.

Kontrast Duyarlılık = 1 / Kontrast Eşiği

Görsel uyarının boyutu, algılanabilmesi için ne kadar kontrast gerektiğini etkiler. Görsel uyarı, kendi boyutuna göre retina üzerinde görme açısına uyan bir görüntü oluşturur. Belirli görme açısına düşen, birbiri ardına gelen ve komşu aydınlık ve karanlık çizgilerin sayısı "uzaysal frekans" olarak adlandırılır ve birimi "cycles per degree (cpd)"dir(97).

Kontrast duyarlılık fonksiyonu, kontrast duyarlılık ile uzaysal frekans arasındaki ilişkiyi ifade etmektedir(100). İnsanlarda kontrast duyarlılık düşük uzaysal frekanslardan 6 cpd'ye kadar artmakta, sonrasında uzaysal frekans arttıkça azalmaktadır(98,100). Bu değer üzerindeki uzaysal frekanslarda kontrast duyarlılığın azalması kırınım ve aberasyonlar sebebiyle algılama



Şekil 2.6: İnsanda kontrast duyarlılık fonksiyonu

güçleşmesinden kaynaklanmaktadır(98). Tipik bir kontrast duyarlılık eğrisinde, maksimum kontrast hassasiyeti 4-6 cpd'ye yakın görüntü büyüklüklerinde oluşmaktadır. Bu büyüklük 2/10 Snellen görme keskinliği sırasında bulunan optotip büyüklüğüne karşılık gelir. Bu nedenle herhangi bir sebeple gelişen kontrast duyarlılık fonksiyonundaki azalmada Snellen testindeki küçük ama yüksek kontrastlı harfler algılanabilirken, düşük kontrasttaki büyük objeler algılanamayabilir. Snellen eşelinde görme keskinliği yüksek olan hastalarda kontrast duyarlılık düşük çıkabilir.

Kontrast duyarlılık, objenin boyutu, sınırları ve aydınlanma farkı gibi detayları algılamayı sağlar(101). Son yıllarda kontrast duyarlılık görme fonksiyonlarını değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır. Geleneksel Snellen eşeline göre, kontrast duyarlılık testi görme bozukluklarının değerlendirilmesinde çok daha fazla duyarlıdır. Snellen eşelinde görme keskinliği tam olan hastalarda da kontrast sensitivitesi düşük çıkabilir(102,103). Kontrast duyarlılığı düşük olan hastalar görme keskinliği yüksek olsa bile az görmeden şikayetçi olabilirler. Bu sebeple görme keskinliği testleri araç kullanma, kitap okuma gibi bazı aktiviteleri değerlendirirken yetersiz kalabilir(104). Kontrast duyarlılık hareket algılama, pattern tanımlama, karanlık uyumu gibi günlük aktivitelerde önemli bir rol oynar(105,106).

Kontrast duyarlılık, yaş, ortam aydınlatması, katarakt, ambliyopi, retinal patolojiler, optik sinir patolojileri ile birçok diğer nörolojik ve oftalmolojik hastalıkta azalabilir.

2.4.1. Pelli-Robson Eşeli

Pelli-Robson kontrast sensitivite kartı, sekiz sıra boyunca, üç harflik iki ayrı kontrast grubu halinde dizilen, tamamı aynı boyutta Sloan harflerinden oluşmaktadır. Kontrast seviyesi her üçlü grupta 0.15 logaritmik ünite azalır. 8 satırda toplam 16 ayrı kontrast seviyesi bulunur. İlk



Şekil 2.7: Pelli-Robson Eşeli

üç harf %100 kontrastta iken, son harf üçlüsü %0,56'lık kontrast seviyesindedir(107,108). Hastadan harfleri 1 metre uzaklıktan okuması istenir. 3 harfin ikisini yanlış okuduğu sıraya kadar devam edilir. Hatalı okuduğu sıradan bir önceki üçlü sıraya karşılık gelen logaritmik değer kaydedilir. Testin avantajı hastanın aşına olduğu harflerin kullanılmasıdır. Sloan harf opsiyonları sayesinde tekrarlayan testlerde doğru tahmin ihtimali azalır. Hızlı, kolay anlaşılır ve güvenilir bir testtir.

Pelli Robson eşelinde her satırda iki ayrı kontrast grubuna ait 3'er harf bulunmaktadır. Her 3'lü harf grubuna karşılık gelen bir logaritmik değer bulunmaktadır. Hastanın 3 harfin en az ikisini okuyabildiği harf grubu skorlamadaki logaritmik puanı olarak kabul edilmektedir

(Tablo-2.2). Logaritma tabanı 2 alındığından logaritmik puanı 2'ye ulaşan bir hastanın kontrast sensitivitesi %100 kabul edilmektedir. Logaritmik puanı 1'in altında olan hastaların kontrast sensitivitesi zayıf kabul edilir.

<i>log</i>	<i>Pelli-Robson Eşeli</i>		<i>log</i>
0.00	V R S	K D R	0.15
0.30	N H C	S O K	0.45
0.60	S C N	O Z V	0.75
0.90	C N H	Z O K	1.05
1.20	N O D	V H R	1.35
1.50	C D N	Z S V	1.65
1.80	K C H	O D K	1.95
2.10	R S Z	H V R	2.25

Tablo 2.2: *Pelli-Robson Eşeli Skorlaması*

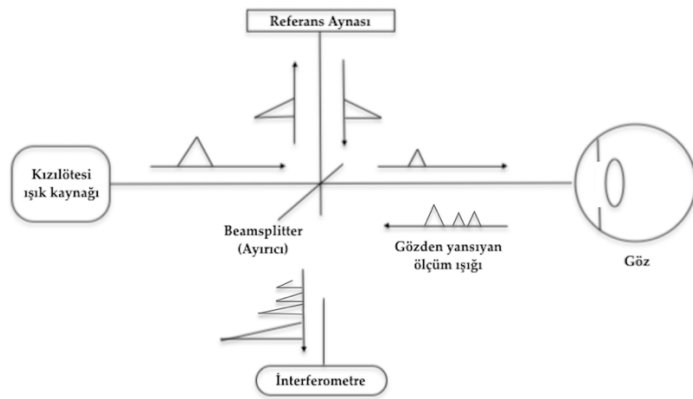
2.5. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi (OCT), biyolojik dokularda çözünürlüğü yüksek kesitsel görüntüler veren bir yöntemdir. İlk defa Huang ve arkadaşları tarafından 1991 yılında yayınlanmıştır. Huang, diod laserle çalışan optik koherens domain interferometri diye adlandırılan bir tekniğin, retina ve diğer dokularda mikron düzeylerinde çözünürlük sağlayabilen, invaziv olmayan yeni bir görüntüleme yöntemi olduğunu göstermiştir. Bu yöntem; dokulardan yansıyan ışığın koherensini ölçüp, kesitsel görüntüler sağladığı için OCT olarak isimlendirilmiştir. Görüntüleme hızını arttırmak amacıyla, fiber optik sistem geliştirilmiştir.

Ön segment ve retinanın gerçek zamanlı kesit görüntülerinin elde edilmesini sağlayan OCT, oftalmoloji pratiğinde etkin şekilde kullanılmaktadır. Maküla bölgesi, optik disk ve retina sinir lifi tabakası OCT sayesinde detaylı incelenebilmektedir(109,110).

OCT'nin çalışma prensibi ultrasonografiye benzer. Ultrasonografide ses dalgaları kullanılırken OCT'de ışık dalgaları kullanılmaktadır. Ultrasonografiden farklı olarak, ışık havadoku ara yüzeyini geçebildiği için immersiyon sıvısına ihtiyaç duyulmamaktadır(111).

OCT’de görüntü, retina katmanlarının farklı optik yansıtma özelliklerine sahip olması sayesinde elde edilmektedir. Dokulardan yansıyan ışığın yoğunluğuna göre gri skalada kesitsel görüntüler oluşmaktadır. Bu skalada görüntü dokuların yansıtıcılıklarına göre kodlanır. Düşük yansıtıcılığı olan hüner aköz ve vitreus gibi dokular siyah, yüksek yansıtıcılığa sahip retina pigment epiteli, ve sinir lifi tabakası gibi yapılar beyaz renk ile gösterilir. Orta yansıtıcılıkta olan yapılar ise gri renktedir. Görüntüler daha sonra bilgisayar yazılımı sayesinde renklendirilir(112,113).



Şekil 2.8: OCT Çalışma Prensibi

OCT cihazlarında kızıl ötesine yakın 840 nm diod lazer mevcuttur. OCT’de dokulardan yansıyan gecikmeyi ışık hızı çok yüksek olduğundan ölçmek mümkün değildir. Bu yüzden gecikme süresi, bilinen bir örnek ile kıyaslanarak interferometre adı verilen bir cihaz ile ölçülür(114). İnterferometre, referans aynası, ışık kaynağı ve alıcı kolundan oluşur. OCT’de ışık kaynağından gelen ışınların bir kısmı referans aynasına diğer kısmı göze gönderilir. Farklı uzaklıklardaki göz içi yapılarından yansıyan ışıkla referans aynadan yansıyan ışık arasındaki süre ölçülür(111). Elde edilen görüntüler aksiyel ve transvers taramalar ile iki boyutlu veri serilerine çevrilir. Bu sistem zamana bağlı olarak görüntü elde ettiği için “time-domain” olarak adlandırılmıştır.

Piyasaya daha sonra çıkan Spektral-domain (SD-OCT) cihazları oldukça yüksek çözünürlüğe sahiptir. Time-domain OCT sistemleri referans aynanın mekanik hareketi ile farklı tabakaların yansımalarını saptamaktadır. Bu sebeple, saniyede en fazla 400 aksiyel tarama yapabilir. SD-OCT ise sabit bir referans aynası ile retinanın tüm tabakalarından eş zamanlı görüntü bilgisi elde edebilmek için yüksek kapasiteli bir spektrometre kullanır. Bu sayede saniyede 2600-5000 aksiyel taramaya eşdeğer görüntü elde edebilir(115). SD-OCT’nin spektral bandı daha geniş

olduğundan iki kat daha detaylı kesitsel görüntü sağlar ve retina tabakalarının detaylı incelenmesine olanak sunar(116).

En son teknoloji olan swept-source OCT (SS-OCT), 1050 nm dalga boyu merkezinde geniş bir dalga boyu spektrumunu tarayan tek bir lazer ışığı kullanır. Derin dokularda SD-OCT’de görülen sinyal kaybı SS-OCT’de minimaldir(117). SD-OCT ile kıyaslandığında, daha yüksek tarama hızı ve daha iyi örnekleme sağlamaktadır. SS-OCT yüksek çözünürlük özelliği ve derin dokulara nüfuz etme kabiliyetinden dolayı koroidoskleral ara yüzün görüntülenmesinde ve derin retinal yapılarının değerlendirilmesinde SD-OCT’den üstündür. Dokuların daha iyi ayrıştırılabilmesi sayesinde maküla bölgesi taramalarında da daha yüksek çözünürlük sağlamaktadır(118).

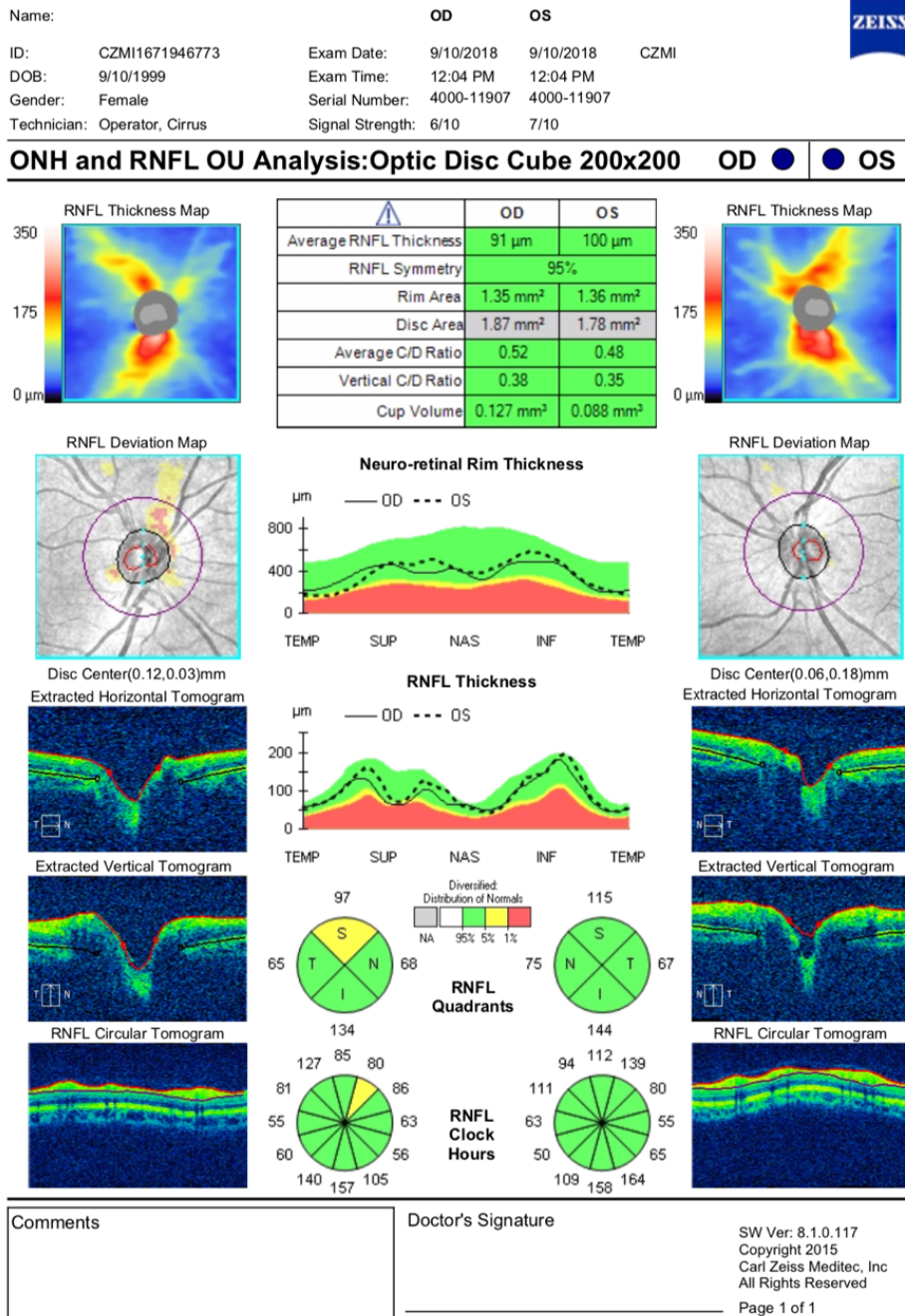
2.5.1. OCT RNFL Kalınlık Ölçümü

Bu incelemede OCT ile optik sinir etrafında silindirik bir tarama yapılmakta ve bu kesit iki boyutlu düzlemde yansıtılmaktadır. Yapılan çalışmalarda en güvenilir sonuç 3,4 mm çaplı dairesel kesitle elde edildiğinden standart olarak bu çap kullanılmaktadır(119,120).

RNFL kalınlığı, kullanıcı ya da referans düzlemine gerek olmadan otomatik bilgisayar algoritması ile belirlenmektedir. Ölçümler RNFL’nin optik disk çevresindeki konumuna göre bir kalınlık haritası olarak; 12 saat kadranı, 4 kadran ve ortalama RNFL kalınlığını verecek şekilde bir grafik halinde gösterilmektedir. Bu ölçümlerin güvenilir olması için 3,4 mm çaplı dairenin pupillanın etrafına tüm kadranslardan eşit uzaklıkta olacak şekilde yerleştirilmesi önemlidir. Yeni sistemlerde kullanıcı müdahalesine gerek kalmadan halka yerleşimi cihaz tarafından otomatik olarak sağlanmaktadır.

SD-OCT cihazlarında disk alanı, ortalama cup hacmi, vertikal ve ortalama C/D oranları, RNFL kadran kalınlığı, ortalama RNFL kalınlığı ve nöroretinal rim alanı gibi değerler numerik veri olarak verilmekte ve bu veriler cihaz belleğindeki irksal değişime ve yaşa göre hazırlanmış normotif data ile mukayese edilerek normal kabul edilen parametrelerden ne kadar saptığı renk kodlu haritalar ile gösterilmektedir. Beyaz ve yeşil bantlar normal, sarı sınırdaki değerleri, kırmızı ise anormal değerleri gösterir. Sağlıklı popülasyonun %5’i yeşilin üstündeki beyaz, %90’ı yeşil, %4’ü sarı ve %1’i ise kırmızı bantta yer alır(115).

OCT ile ölçülen RNFL üst ve alt kadrantlarda kalın, nazal ve temporalde ise incedir(115,119). Normal bireylerde her 10 senelik yaşlanmayla RNFL kalınlığında yaklaşık 1 µm'lik bir düşüş olduğu bildirilmiştir.



Şekil 2.9: OCT ile optik sinir başı ve RNFL değerlendirilmesi

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda FFA'da optik disk (OD) hiperfloresansı saptanan hastalar, FFA'sı normal Behçet hastaları ve kontrol grubu olmak üzere 3 ayrı grup oluşturuldu. Toplamda 45 hastanın (24 erkek; %53.3, 21 kadın; %47.7) 88 gözü çalışmaya dahil edildi. Gruplar ortalama OCT-RNFL kalınlığı, kontrast sensitivite, ortalama VEP genlik ve latansı açısından karşılaştırıldı.

Cerrahpaşa Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Üvea-Behçet birimince Ocak 2018 – Mayıs 2019 tarihleri arasında takip edilen ve kontrol muayenelerinde değerlendirme amacı ile yapılan FFA tetkiklerinde izole optik disk hiperfloresansı saptanan 10 hastanın (8 erkek, 2 kadın) 18 gözü ile kontrol FFA tetkiklerinde herhangi bir patoloji saptanmayan 16 hastanın (9 erkek, 7 kadın) 32 gözü çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunu genel göz polikliniğine başvuran, bilinen bir nörolojik hastalığı bulunmayan, muayenede +3.0 D ile -3.0 D sferik, -1.50 D ile +1.50 D silindirik refraksiyon kusuru dışında oftalmolojik patolojisi bulunmayan 19 hastanın (12 kadın, 7 erkek) 38 gözü oluşturdu.

Aktif üveiti olan veya Nörobeçet ya da başka bir nörolojik hastalık tanısı almış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Görme keskinliği veya kontrast duyarlılığı etkileyecek ön ve arka segment patolojileri, glokom veya başka bir optik sinir patolojisinin varlığı, çalışmadan dışlanma kriteri olarak kabul edildi. Daha önceden Nörobeçet veya başka bir nörolojik hastalık için tanı almamış, aktif üveit saptanmayan, görme keskinliği ya da kontrast sensitivitesini etkileyebilecek oftalmolojik patoloji tespit edilmeyen Behçet hastaları çalışmaya dahil edildi.

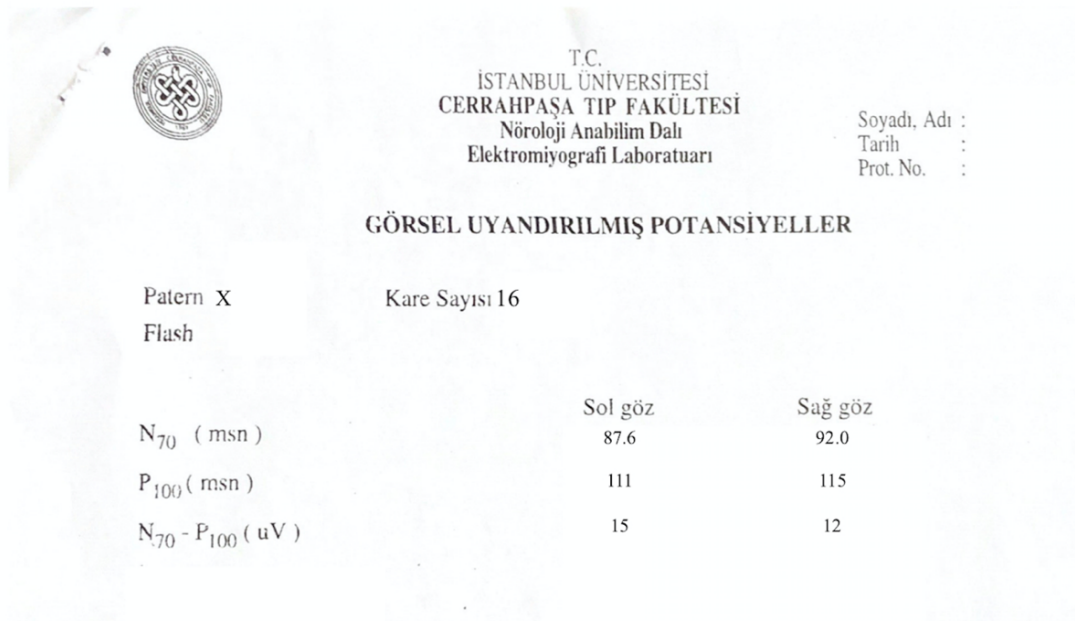
Çalışma öncesinde İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'na başvurularak onay alındı.

Bütün hastalarda düzeltilmiş görme keskinliği muayenesi (Snellen eşeli ile), rutin biyomikroskopi ve midriyazis sağlanarak göz dibi muayenesi yapıldı.

Kontrast duyarlılık Pelli-Robson kontrast sensitivite kartıyla değerlendirildi. Hastalardan 1 metre mesafeden, yüksek kontrast ile başlayan harflerden başlayarak karttaki harfleri okumaları istendi. Tüm hastalar eşit aydınlatmaya sahip ortamda değerlendirildi. Hastaların 3'lü harf gruplarından en az 2'sini okuyabildiği son harf grubu kaydedilerek logaritmik kontrast duyarlılığı değeri saptandı. Değer kaydedilmeden önce tüm hastalara 20 saniye daha ek süre verildi. Bir hastanın ortalama test süresi 2 dakika sürdü.

Çalışmaya katılan hastalarda OCT-RNFL testi, midriyazis sağlandıktan sonra Zeiss Cirrus HD-OCT Model 4000 ile Optic Disc Cube 200x200 modülü kullanılarak değerlendirildi. Sinyal gücünün 5/10'dan fazla olmasına dikkat edildi. Optic Disc Cube 200x200 modülündeki ortalama retina sinir lifi kalınlığı (μm cinsinden) esas alındı.

Çalışmamıza katılan hastaların tümüne İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda VEP testi, monoküler 16 kare tam alan pattern uyarı ile uygulandı. Tüm testler aynı cihaz (Nihon Kohden Neuropack M1) ile aynı tekniker tarafından uygulandı. P100 latans değerleri (msn cinsinden) ve N70-P100 genlik (μV cinsinden) değerleri esas alındı.



Patern X	Kare Sayısı 16	Sol göz	Sağ göz
Flash			
N ₇₀ (msn)		87.6	92.0
P ₁₀₀ (msn)		111	115
N ₇₀ - P ₁₀₀ (uV)		15	12

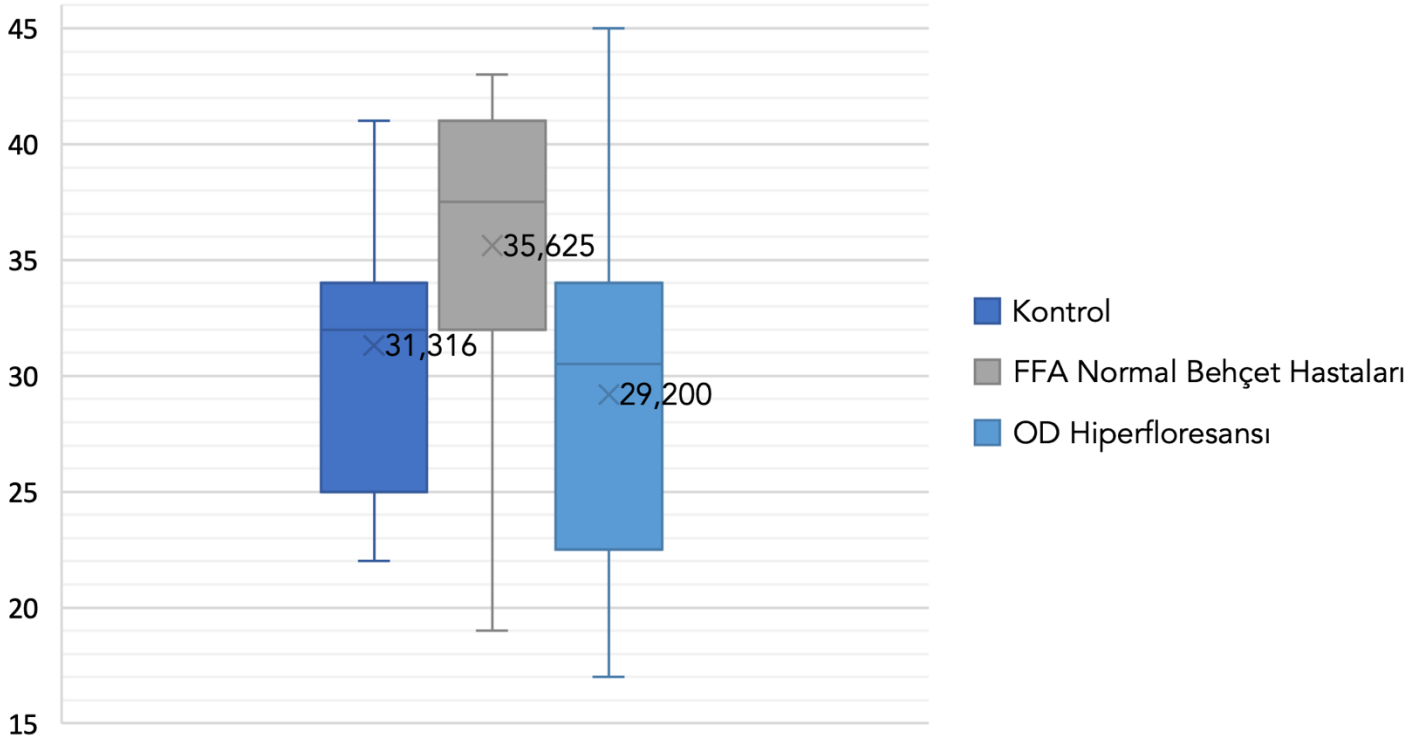
Şekil 3.1: Görsel Uyandırılmış Potansiyel (VEP) sonucu rapor örneği

İstatistiksel analizler SPSS 21.0 (SPSS Inc. Chicago IL,USA) programı ile yapıldı.

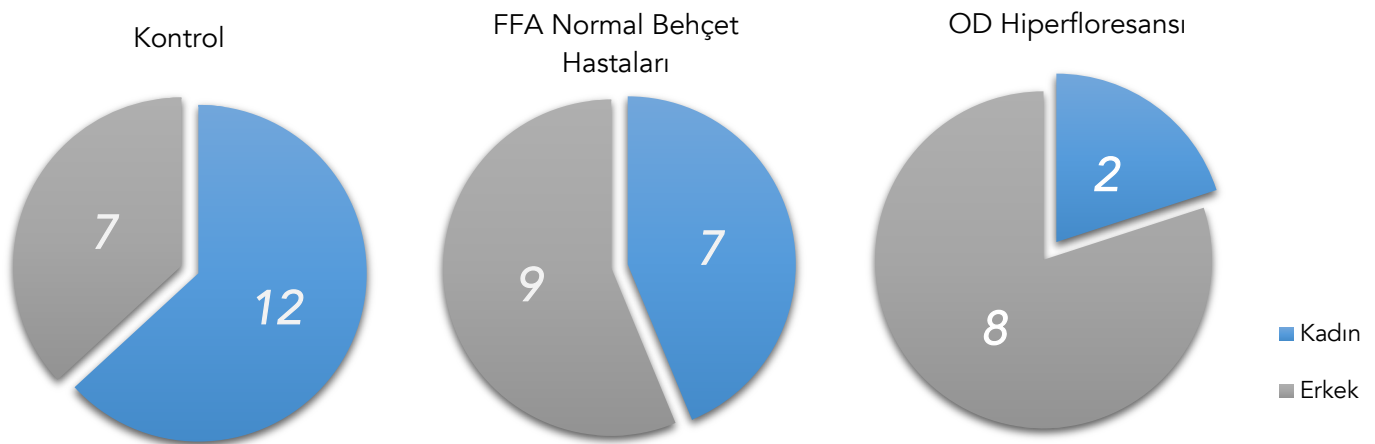
Çalışmanın biyoistatistiksel analizinde ölçüt olarak ortalama RNFL kalınlığı değerleri, P100 latans değerleri, N70-P100 genlik değerleri ve Pelli-Robson testi logaritmik skorları esas alındı. Saphiro-Wilk testi ile grupların normal dağılımlı olup olmadığı test edildi. Normal dağılıma sahip olmayan grupların ortalamasının karşılaştırılmasında non-parametrik Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İkili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonu saptamak için Spearman testi kullanıldı. Test sonuçlarını yorumlamada anlamlılık sınırı $p < 0.05$ alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya rutin takiplerde FFA'da optik disk hiperfloresansı bulunan 10 Behçet hastasının 18 gözü, FFA'sı normal olan 16 Behçet hastasının 32 gözü ve kontrol grubunu oluşturmak üzere oftalmolojik patoloji saptanmayan 19 hastanın 38 gözü dahil edildi.



Şekil 4.1: Gruplara ait yaş dağılımı ve ortalamaları



Şekil 4.2: Gruplara ait cinsiyet dağılımı

Çoklu grupların kendi aralarında karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. OCT RNFL ve kontrast duyarlılık testlerinde anlamlı farklılık saptanırken, VEP genlik ve latans değerleri açısından gruplar arası farklılık saptanmadı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Tüm gruplar arasında OCT RNFL, VEP latans, kontrast duyarlılık ve VEP genlik ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve parametrelere ait ortalama değerleri

	OD hiperfloresansı saptanan Behçet hastaları (n=18)	FFA normal Behçet hastaları (n=32)	Kontrol (n=38)	p değeri
Kontrast duyarlılık (log)	1.33 ±0.12	1.49 ±0.15	1.67 ±0.13	<0.05*
OCT RNFL(µm)	99.16 ±13.94	89.59 ±12.31	96.28 ±8.33	<0.05*
VEP latans (msn)	110.83 ±7.90	109.62 ±9.46	108.53 ±8.82	>0.05*
VEP genlik (µV)	7.55 ±2.46	8.00 ±3.47	8.80 ±3.2	>0.05*

***Kruskal-Wallis testi p<0.05**

Gruplar arasında anlamlı fark bulunan parametreler açısından ikili gruplar karşılaştırıldı. İkili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

OCT RNFL ortalaması açısından karşılaştırıldığında kontrol grubu ve normal FFA'ya sahip Behçet hastaları arasında anlamlı fark saptanırken, diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.2). Anlamlı fark olmasa bile OD hiperfloresansı saptanan grubun OCT RNFL ortalamasının, FFA'sı normal Behçet hastalarına göre daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.1).

Tablo 4.2: OCT RNFL ortalama değeri açısından ikili grupların karşılaştırılması

	FFA normal Behçet hastaları	OD hiperfloresansı saptanan Behçet hastaları
Kontrol	p<0.05	*0.799
FFA normal Behçet hastaları		*0.70

***Mann-Whitney U p<0.05**

VEP latans ve VEP genlik değerleri açısından gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında herhangi bir anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4.3 ve Tablo 4.4).

Tablo 4.3: VEP latans değerleri açısından ikili grupların karşılaştırılması

	FFA normal Behçet hastaları	OD hiperfloresansı saptanan Behçet hastaları
Kontrol	*0.249	*0.93
FFA normal Behçet hastaları		*0.59

*Mann-Whitney U $p < 0.05$

Tablo 4.4: VEP genlik değerleri açısından ikili grupların karşılaştırılması

	FFA normal Behçet hastaları	OD hiperfloresansı saptanan Behçet hastaları
Kontrol	*0.236	*0.16
FFA normal Behçet hastaları		*0.81

*Mann-Whitney U $p < 0.05$

Kontrast duyarlılık değerleri açısından karşılaştırıldığında (Tablo 4.5), tüm gruplar arasında ikili olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı. Kontrol grubunda yaş ile kontrast duyarlılık arasında anlamlı negatif korelasyon saptanırken, diğer gruplarda yaş ile kontrast duyarlılık arasında pozitif veya negatif korelasyon saptanmadı. (Tablo 4.6).

Tablo 4.5: Kontrast duyarlılık değerleri açısından ikili grupların karşılaştırılması

	FFA normal Behçet hastaları	OD hiperfloresansı saptanan Behçet hastaları
Kontrol	<0.05	<0.05
FFA normal Behçet hastaları		<0.05

*Mann-Whitney U $p < 0.05$

Tablo 4.6: Kontrast duyarlılık ile yaş arasında korelasyon varlığının değerlendirilmesi

Kontrol	FFA normal Behçet hastaları	OD hiperfloresansı saptanan Behçet hastaları
<0.01	0.125	0.183

*Spearman korelasyon testi $p < 0.01$

Tablo 4.7: Ortalama OCT RNFL kalınlığı ile yaş arasında korelasyon varlığının değerlendirilmesi

Kontrol	FFA normal Behçet hastaları
0.386	0.205

*Spearman korelasyon testi $p < 0.01$



5. TARTIŞMA

Fundus floresein anjiografide optik disk hiperfloresansı Behçet hastalığında çeşitli vaka serilerinde bildirilmiştir. Optik sinir fonksiyonunu irdelemek amacıyla VEP latansı, OCT RNFL ve kontrast sensitivite fonksiyonunu normal popülasyon ve farklı patolojiler ile kıyaslayan yayınlar var olsa da izole optik disk hiperfloresansının görsel fonksiyonlara etkisini irdeleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda FFA'da optik disk hiperfloresansı mevcut olan Behçet hastaları, FFA bulguları normal Behçet hastaları ve kontrol grubu; optik sinir fonksiyonları açısından bir fark olup olmadığını değerlendirmek amacıyla, OCT RNFL ortalama kalınlığı, VEP genlik-latansı ve kontrast duyarlılık açısından karşılaştırıldı.

Optik disk hiperfloresansı saptanmayan Behçet hastalarında OCT RNFL kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunurken; hiperfloresans saptanan hastalar ile kontrol grubu ve FFA bulguları normal olan Behçet hastaları arasında anlamlı fark bulunamadı. Anlamlı fark bulunamasa da ortalama olarak hiperfloresans saptanan grubun OCT RNFL kalınlığının diğer iki gruptan daha yüksek olduğu görüldü.

Behçet hastalarının OCT RNFL bulgularının araştırıldığı yayınlara bakıldığında, oküler tutulumu mevcut olan veya Nörobeçet tutulumu bulunan hastaların OCT RNFL kalınlık ortalamalarının sağlıklı örneklere göre düşük olduğu, bulgularımızdan farklı olarak oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarında ise OCT RNFL kalınlığı açısından normal popülasyona göre anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir(121-124).

2014 yılında, Ataş ve arkadaşları(121), oküler tutulum mevcut olmayan 40 Behçet hastasının 40 gözünde ve oküler tutulum mevcut olan 40 hastanın 40 gözünde yaptıkları bir çalışmada, oküler tutulum olmayan grupta OCT RNFL kalınlığında normal popülasyona göre anlamlı olarak farklılık bulmazken; oküler tutulum mevcut olan grupta OCT RNFL kalınlığında anlamlı olarak düşüklük belirtmişlerdir. Şakalar ve arkadaşlarının(123) 2010 yılında yaptığı çalışmada da sağlıklı popülasyon ile oküler tutulumu olmayan Behçet hastaları arasında OCT RNFL kalınlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Tekeli ve Özdemir 2004 yılında Heidelberg tomografi ile yaptıkları araştırmada oküler tutulumu olan veya olmayan Behçet hastaları ile sağlıklı popülasyon arasında ortalama OCT RNFL kalınlığı açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır(122).

2015 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde 25 Nörobehçet tanılı hastanın 50 gözünde yapılan bir çalışmada bulgular normal popülasyon ile karşılaştırılmış ve ortalama RNFL kalınlığı Nörobehçet hastalarında normal popülasyona göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur(125).

Çalışmamızda literatürden farklı olarak, bilinen Nörobehçet tanısı olmayan ve oküler tutulumu bulunmayan Behçet hastalarında OCT RNFL kalınlığı literatürden anlamlı düşük bulunmuştur. Bu durum mevcut çalışmalara nazaran örnek sayımızın daha kısıtlı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Yaş ile OCT RNFL arasında bu iki gruba ayrı ayrı bakıldığında negatif veya pozitif korelasyon saptanmamıştır. Daha büyük örnekleme yapılabilecek bir çalışma bu konuda daha güvenilir bilgi verebilecektir.

Behçet hastalığına bağlı olarak inflamatuvar optik nöropati gelişebilir. Literatürde bazı yayınlarda bu tutulumların asemptomatik olabileceği ve buna bağlı bu hastalarda tanının atlanabildiği veya geciktiği bildirilmiştir(69,126,127).

Çalışmamızda anlamlı fark olmasa da boyanma mevcut olan grupta OCT RNFL kalınlık ortalaması yüksek bulunmuştur. Literatürde de optik sinir inflamasyonuna bağlı OCT RNFL'de kalınlık artışından bahsedilmektedir(128). Bu grupta OCT RNFL kalınlık ortalamasının daha yüksek olmasının sebebi subklinik inflamasyon olabilir. Daha geniş vaka serilerinde bu fark anlamlı hale gelebilir(126).

Çalışmamızda VEP latansı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde çalışmamızdan farklı olarak oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarının P100 latans değerlerinin normal popülasyonla karşılaştırıldığı yayınlarda anlamlı farklılık belirtilmektedir. Literatürde Nörobehçet tanısı almış hastaların VEP latanslarında da sağlıklı popülasyona göre anlamlı olarak farklı uzama saptanmıştır. Daha geniş örneklem ile prospektif olarak yapılacak çalışmalarda, özellikle de hiperfloresans mevcut olan hastalarda VEP latansının değerlendirilmesi optik sinir fonksiyonu açısından kıymetli bilgiler verebilir(129,130).

İnflamatuvar optik nöropati Behçet hastalığında nadir olarak görülebilmektedir. Behçet hastalığına bağlı gelişen optik nöropatilerin bir kısmı oküler tutulumu mevcut olan hastalarda üveit bulgularıyla karışarak atlanıyor olabilir. Fundus muayenesi normal olan hastalarda Behçet hastalığının sistematik tutulum ile optik nöropatiye sebep olabileceği unutulmamalıdır. İnflamatuvar optik nöropati, hastaların az bir kısmında başlangıçta oftalmolojik açıdan asemptomatik olabilir veya belirgin olmayan hafif bulgulara neden olabilir. İnflamatuvar optik nöropatilerde erken tanı hastalığın prognozu açısından önemlidir. Hastalık bazen tedavisiz

gerileyebilmektedir, fakat özellikle geç tanı alarak tedavinin daha geç başladığı hastalarda prognoz daha kötüdür. Görme keskinliği bu hastalarda kalıcı olarak azalabilir(69,126,127).

Literatürde özellikle de belirgin semptomları olmayan hastalarda inflamatuvar optik nöropati tanısı için VEP'in yardımcı olabileceği belirtilmiştir. Nörobeçet açısından ise özellikle asemptomatik hastalarda tanıda tek başına yeterli olmasa da nörofizyolojik testlerin önemli olduğu bilinmektedir ve nörofizyolojik açıdan anomali saptanan asemptomatik hastalara da Nörobeçet açısından şüphayle yaklaşılması gerektiği bildirilmiştir. Çalışmamızda optik disk hiperfloresansı olan grupta VEP latansları açısından anlamlı fark saptanamamıştır. Bununla birlikte hiperfloresans mevcut olan hastalarımız arasında VEP latansı normalden uzun hastalar mevcuttu. Optik disk hiperfloresansı mevcut olup VEP latansı uzun olan hastalar inflamatuvar optik nöropati açısından daha sık oftalmolojik muayene ve görme alanı ile takip edilebilir. İnflamatuvar optik nöropati gelişen hastaların bir kısmında ilerleyen zamanda nörolojik bulgular da görülebilmektedir. Optik disk hiperfloresansı tespit edilen, özelliklede uzamış VEP latansı bulunan hastalarda yapılabilecek daha geniş çalışmalar optik disk hiperfloresansının, inflamatuvar optik nöropati ve Nörobeçet vakalarının erken tanısında bir rol oynayıp oynayamayacağına ışık tutabilir(126,127,131).

VEP latansı açısından anlamlı fark saptanmasa da kontrast sensitivite açısından tüm gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Optik disk hiperfloresansı saptanan hastalarda kontrast görmenin azalıyor olması da bir optik nöropatiye işaret ediyor olabilir. VEP latansında uzama açısından anlamlı fark olmayan bir hasta grubunda kontrast sensitivitenin anlamlı olarak etkilenmiş olması, kontrast görme fonksiyonunun VEP'e nazaran daha duyarlı olduğunu düşündürmektedir. Açıklanamayan görsel şikayetleri olan hastalarda optik sinir fonksiyonunu değerlendirmek açısından kontrast görme fonksiyonu kolay uygulanabilir bir muayene olması ile değerlidir. Bu şekilde kontrast görme fonksiyonunun inflamatuvar optik nöropatinin daha erken tanı almasında rolü olabilir. Kontrast görme fonksiyonu düşük, fakat görme keskinliği ve muayene bulguları normal olan hastaların fundus anjiografi ile optik disk hiperfloresansı açısından değerlendirilmesi faydalı olabilir. Optik disk hiperfloresansı saptanan grupta kontrast görme fonksiyonunun, FFA'sı normal Behçet hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük olması, görsel şikayetleri bulunan asemptomatik Behçet hastalarında, optik sinir fonksiyon kaybı ile ilgili bulguların yakından takip edilmesinin, bu azalmanın ileride gelişebilecek inflamatuvar optik nöropati'nin erken tanısı açısından değerli olup olamayacağı hakkında fikir verebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda VEP genlik değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde Nörobeçet hastalarında VEP genlik değerleri normal popülasyon ile karşılaştırıldığında Nörobeçet hastalarında VEP genliğinin daha düşük olduğu bildirilmiştir(130). Özellikle hiperfloresans saptanan grupta daha büyük örnekleme genlik değerleri karşılaştırılabilir fakat genlik değerlerinin latans değerlerine göre daha değişken olduğu unutulmamalıdır.

Özsoy ve arkadaşları 2019 yılında yaptıkları çalışmada, oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarını sağlıklı örneklerle karşılaştırmış, bulgularımıza paralel olarak Behçet hastalarında kontrol grubuna göre kontrast duyarlılık düzeylerini daha düşük bildirmişlerdir(132). Bu yayından farklı olarak çalışmamızda Behçet hastaları optik disk hiperfloresansı saptanan ve FFA bulguları normal olan hastalar olarak iki ayrı gruba ayrılmıştır. FFA bulguları normal olan Behçet hastalarında kontrol grubuna göre kontrast sensitivite düzeyleri anlamlı olarak düşük olmakla beraber; optik disk hiperfloresansı saptanan hastalarda bu seviye her iki gruba kıyasla anlamlı olarak daha da düşüktür. Özsoy ve arkadaşları kontrast sensitivitesinde saptadıkları azalmanın subklinik bir nöral parankim tutulumuna bağlı olduğunu ve radyolojik testler ile hipotezlerinin desteklenebileceğini iddia etmişlerdir. Çalışmamızda kontrast sensitivitenin optik disk hiperfloresansı saptanan grupta, normal Behçet hastalarına göre daha da düşüyor olması bu hastalarda subklinik nöral tutulumun daha şiddetli olabileceğini düşündürmektedir. Bu hastalarda daha geniş örnekleme yapılabilecek bir çalışma, Nörobeçet tanısında optik disk hiperfloresansı ve kontrast görmenin rolü hakkında daha fazla fikir verebilir.

Kontrast sensitivitenin çalışmamızda, aralarında VEP latans açısından anlamlı farklılık olmayan gruplarda anlamlı olarak farklı çıkması ayrıca önemlidir. Nörobeçet ve optik nöropatiler açısından VEP latans, tanıda yardımcı bir araç olarak kullanılmaktadır. Kontrast sensitivitenin daha duyarlı bir muayene bulgusu olarak bu tarz tutulumlarda yardımcı olup olmayacağına dair daha geniş örneklemler ile çalışmalar yapılması bulgularımızı destekleyebilir. Kontrast sensitivitenin değerlendirilmesi özellikle açıklanamayan görsel semptomları olan bu tarz hastalarda yardımcı olabilir.

Nörobeçet tedavisinde hastalık seyrini, tedaviye yanıtı ve prognozu tahmin etmek zordur. Kontrollü ve karşılaştırmalı bir çalışma yapabilecek kadar uzun süre takip edilebilen geniş vaka serileri bulunmamaktadır. Literatürde Behçet hastalığında çeşitli tedavilerin etkilerini gösteren farklı çalışmalar genellikle herhangi bir tedavinin etkinliğini kanıtlamaktan ziyade uzman görüşlerinin belirtildiği derlemeler şeklindedir. Nörobeçet tedavisinin amaçlarından birinin

nörolojik relapsları azaltmak ya da önlemenin yanı sıra Behçet hastalığının sistemik özelliklerini kontrol altına almak olduğu belirtilmiştir. Literatürde nörofizyolojik ve nöroradyolojik testlerde anomali saptanabilen asemptomatik hastalardan da bahsedilmektedir. Bu hastaların bir kısmında ilerleyen zamanda şiddeti hafif de olsa nörolojik ataklar görülebilmektedir. Nörolojik tutulumları daha erken tanımlayabilmek nörolojik relapslara daha erken müdahale edebilmenin yanı sıra Behçet hastalığının sistemik tedavisini daha doğru düzenlemek açısından da faydalı olacaktır(131,133).

Özsoy ve arkadaşları(132), Behçet hastalarını yaşa göre alt gruplara ayırarak yaş ile kontrast sensitivite arasında herhangi bir anlamlı ilişki olup olmadığını irdelemiş, anlamlı bir bağlantı bulamamışlardır. Çalışmamızda da benzer olarak Behçet hastalarının oluşturduğu iki grupta kontrast sensitivite ile yaş arasında herhangi bir korelasyon saptanmazken, kontrol grubumuzda ise yaş ile kontrast sensitivite arasında negatif korelasyon mevcut olduğu görülmüştür.

Literatürde etyolojisi Behçet hastalığından farklı olsa da optik disk hiperfloresansını sınıflayan yayınlar da bulunmaktadır. Örnekleme genişliğimiz yeterli olmadığından böyle bir sınıflandırma tarafımızca kullanılmamıştır. Özellikle VEP latans değerlerindeki uzamanın hiperfloresans ile korele olup olmadığını saptamak açısından daha geniş hasta gruplarında bu sınıflandırma metodları kullanılarak çalışılabilir. Ayrıca bu tarz bir sınıflandırma kullanılarak yapılabilecek geniş bir çalışma hiperfloresans şiddeti ile nörolojik tutulum arasında bir ilişki olup olmadığını saptamada daha etkin kullanılabilir(134).

Sonuç olarak çalışmamızda OD hiperfloresansı saptanan grupla diğer gruplar arasında OCT RNFL ve VEP latans-genlik değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmazken, kontrast sensitivite bu grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Görsel şikayetleri mevcut olan, kontrast sensitivitesi düşük asemptomatik Behçet hastalarının FFA ile değerlendirilmesi, OD hiperfloresansı saptanan hastalara inflamatuvar optik nöropati ve nöral parankim tutulumları açısından şüphelerle yaklaşılmasına, bu hastaların yakın takibine olanak sağlayacaktır.

6. ÖZET

Amaç: FFA'da izole optik disk hiperfloresansı saptanan Behçet tanılı hastalarda, optik sinir fonksiyonunda, subklinik tutulumların erken tanısında yardımcı olabilecek değişikliklerin, kontrast sensitivite, VEP ve OCT-RNFL ile değerlendirilerek araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: FFA'da OD hiperfloresansı saptanan hastalar, FFA'sı normal Behçet hastaları ve kontrol grubu olmak üzere 3 grup oluşturuldu. Toplamda 45 hastanın 88 gözü çalışmaya dahil edildi. Gruplar ortalama OCT-RNFL kalınlığı, kontrast sensitivite, ortalama VEP genlik ve latansı açısından karşılaştırıldı. Kontrast duyarlılık Pelli-Robson kontrast sensitivite kartıyla değerlendirildi. OCT-RNFL, Zeiss Cirrus HD-OCT Model 4000 ile değerlendirildi ve ortalama retina sinir lifi kalınlığı esas alındı. VEP testi, monoküler 16 kare tam alan pattern uyarı ile uygulandı. P100 latans değerleri ve N70-P100 genlik değerleri esas alındı. İstatistiksel analizler SPSS 21.0 yazılımı ile yapıldı. Çoklu grupların karşılaştırılmasında non-parametrik Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İkili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçları yorumlamada anlamlılık sınırı $p < 0.05$ alındı.

Bulgular: Gruplar arasında OCT RNFL ve kontrast sensitivite testlerinde anlamlı farklılık saptanırken, VEP değerleri açısından gruplar arası farklılık saptanmadı. OCT RNFL açısından ikili gruplar karşılaştırıldığında, kontrol grubu ve normal FFA'ya sahip Behçet hastaları arasında anlamlı fark saptanırken, diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Kontrast sensitivite değerleri açısından karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında ikili olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı ve ortalama olarak en düşük kontrast sensitivite OD hiperfloresansı saptanan grupta izlendi.

Sonuç: Sonuç olarak, izole optik disk hiperfloresansı saptanan Behçet hastalarında kontrast sensitivite, diğer gruplardan daha düşük bulunmuştur. Görsel şikayetleri mevcut olan, kontrast sensitivitesi düşük asemptomatik Behçet hastalarının FFA ile değerlendirilmesi, OD hiperfloresansı saptanan hastalara inflamatuvar optik nöropati ve nöral parankim tutulumları açısından şüphelenmesine olanak sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Behçet, VEP, kontrast sensitivite, fundus floresan anjiyografi, RNFL, optik nöropati, hiperfloresans, optik disk hiperfloresansı

7. ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to investigate the changes in optic nerve function that may help in the early diagnosis of subclinical involvement in patients with Behçet's disease and isolated optic disc hyperfluorescence in FFA by evaluating contrast sensitivity, VEP and OCT-RNFL.

Materials and Methods: Three groups were formed; patients with OD hyperfluorescence in FFA, patients with normal FFA in Behçet's disease, and control group. A total of 88 eyes of 45 patients were included in the study. The groups were compared in terms of mean OCT-RNFL thickness, contrast sensitivity and mean VEP amplitude-latency. Contrast sensitivity was evaluated by Pelli-Robson contrast sensitivity card. OCT-RNFL was evaluated with Zeiss Cirrus HD-OCT Model 4000 and based on mean retinal nerve fiber thickness. VEP test was performed with monocular 16 square pattern stimulation. P100 latency values and N70-P100 amplitude values were used. Non-parametric Kruskal-Wallis test was used in the biostatistics analysis of the study. Mann-Whitney U test was used to compare the two groups. $P < 0.05$ was considered significant in interpreting the test results.

Results: There were significant differences in OCT RNFL and contrast sensitivity tests between the groups, but there was no difference between the groups in terms of VEP values. When the OCT RNFL values were compared, there was a significant difference only between the control group and Behçet's patients with normal FFA. When the contrast sensitivity values were compared, a significant difference was found between all of the groups and the mean lowest contrast sensitivity was observed in the group with OD hyperfluorescence.

Conclusion: As a result, contrast sensitivity was lower in Behçet's patients with isolated optic disc hyperfluorescence than other groups. FFA examination of asymptomatic Behçet's patients with visual complaints and low contrast sensitivity will allow the patients with OD hyperfluorescence to be suspected for inflammatory optic neuropathy and neural parenchyma involvement.

Keywords: Behçet, VEP, contrast sensitivity, fundus fluorescein angiography, RNFL, optic neuropathy, hyperfluorescence, optic disc hyperfluorescence

8. KAYNAKLAR

1. **Üstün C.** *A famous Turkish dermatologist. Dr.Hulusi Behçet.* Eur J Dermatol 12:469-70,2002
2. **Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR.** *Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: Historical and geographical perspectives.* Tissue Antigens. 1999;54(3):213-220.
3. **Boyvat A.** *Behçet hastalığında deri ve mukoza belirtileri.* Turkderm Deri Hast ve Frengi Arş. 2009.
4. **Sheu SJ, Yang CA:** *Macular hole in Behcet's disease..* Kaohsi-ung J Med Sci 20:558-62. 2004.
5. **Ghate J V., Jorizzo JL.** *Behcet's disease and complex aphthosis.* J Am Acad Dermatol. 1999.
6. **Alpsoy E, Zouboulis C, Ehrlich GE.** *Mucocutaneous lesions of Behçet's disease.* Yonsei Med J. 2007.
7. **Saylan T.** *Life story of Dr. Hulusi Behçet.* Yonsei Med J. 1997.
8. **Cakir N, Dervis E, Benian O.** *Prevalence of Behçet's disease in rural western Turkey: A preliminary report.* Clin Exp Rheumatol. 2004.
9. **Idil A, Gürler A, Boyvat A et al.** *The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey.* Ophthalmic Epidemiol. 2003;9(5):325-331.
10. **Alpsoy E, Donmez L, Onder M, et al.** *Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: A multicentre study.* Br J Dermatol. 2007.
11. **Yurdakul S, Gunaydin I, Tuzun Y, et al.** *The prevalence of Behcet's syndrome in a rural area in northern Turkey.* J Rheumatol. 1988;15(5):820-822.
12. **Eker D.** *Behçet Hastalığı.* Klinik Romatoloji. İstanbul: Deniz Matbaası; 1999:423-439.

13. **Davatchi F, Shahram F, Chams C, et al.** *The Influence of Gender on the Frequency of Clinical Symptoms in Behçet's Disease. Adamantiades-Behçet's Disease.* ; 2006.
14. **Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M.** *Uveitis in Behçet disease: An analysis of 880 patients.* Am J Ophthalmol. 2004.
15. **Ohno S, Aoki K, Sugiura S, Nakayama E, Itakura K, Aizawa M.** *HLA-A5 and Behçet's Disease.* Lancet. 1973.
16. **Koné-Paut I, Geisler I, Wechsler B, et al.** *Familial aggregation in Behçet's disease: High frequency in siblings and parents of pediatric probands.* J Pediatr. 1999.
17. **De Menthon M, LaValley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A.** *HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: A systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies.* Arthritis Care Res. 2009.
18. **Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker PIW, Gul A, Kastner DL, Remmers EF.** *Behçet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity.* Proc Natl Acad Sci. 2014.
19. **Montes-Cano MA, Conde-Jaldón M, García-Lozano JR, et al.** *HLA and non-HLA genes in Behçet's disease: A multicentric study in the Spanish population.* Arthritis Res Ther. 2013.
20. **Meguro A, Inoko H, Ota M, et al.** *Genetics of Behçet disease inside and outside the MHC.* Ann Rheum Dis. 2010.
21. **Kang EH, Kim JY, Takeuchi F, et al.** *Associations between the HLA-A polymorphism and the clinical manifestations of Behçet's disease.* Arthritis Res Ther. 2011.
22. **Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, et al.** *Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease.* Nat Genet. 2010.
23. **Hou S, Yang Z, Du L, et al.** *Identification of a susceptibility locus in STAT4 for Behçet's disease in Han Chinese in a genome-wide association study.* Arthritis Rheum. 2012.

- 24. Mizushima Y, Hoshi K, Matsuda T, et al.** *Skin hypersensitivity to streptococcal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behcet's disease-A multicenter study.* J Rheumatol. 1989.
- 25. Papoutsis NG, Abdel-Naser MB, Altenburg A, et al.** *Prevalence of Adamantiades- Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: Results of a nationwide survey.* Clin Exp Rheumatol. 2006.
- 26. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G.** *The role of heat shock proteins in Behçet's disease.* Clin Exp Rheumatol. 2003.
- 27. Iwakura Y, Ishigame H.** *The IL-23/IL-17 axis in inflammation.* J Clin Invest. 2006.
- 28. International Study Group for Behçet's Disease.** *Criteria for diagnosis of Behcet's disease.* Lancet. 1990.
- 29. Alpsoy E.** *Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri.* Turkderm Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi. ; 2003.
- 30. Riera Matute G, Riera Alonso E.** *Recurrent Aphthous Stomatitis in Rheumatology.* Reumatol Clínica English Ed. 2011.
- 31. Barnes CG, Yazıcı H.** *Behcet's syndrome.* Rheumatology (Oxford). 38:1171-4.1999.
- 32. Gürler A, Boyvat A, Türsen Ü.** *Clinical Manifestations of Behçet's Disease: An Analysis of 2147 Patients.* Yonsei Med J. 1997.
- 33. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI FT.** *Behçet's disease.* Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York, USA: McGraw-Hill Company; 1999:2161-2165.
- 34. Alpsoy E.** *Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions.* J Dermatol. 2016.
- 35. Matucci-Cerinic M, Fiorentino D, Furst D.** *Skin Manifestations in Rheumatic Disease.* 2014.
- 36. Alpsoy E, Akman A.** *Treatment of Behçet's disease.* Therapy. 2006.

37. **Varol A, Seifert O, Anderson CD.** *The skin pathergy test: Innately useful?* Arch Dermatol Res. 2010
38. **Can M, Direskeneli H.** *Behçet hastalığında kas, iskelet sistemi ve damar tutulumu.* Turkderm Deri Hast ve Frengi Ars. 2009.
39. **Kim HA, Choi KW, Song YW.** *Arthropathy in Behçet's disease.* Scand J Rheumatol. 1997.
40. **Skef W, Hamilton MJ, Arayssi T CW.** *Gastrointestinal Behçet's disease: A review.* World J Gastroenterol. 2015;21(2113):3801-3812.
41. **Ebert EC.** *Gastrointestinal manifestations of behçet's Disease.* Dig Dis Sci. 2009.
42. **Bayraktar Y, Ozaslan E.** *Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease.* J Clin Gastroenterol. 2000;30(2):144-154.
43. **Chou SJ, Chen VTK, Jan HC, Lou MA, Liu YM.** *Intestinal perforations in Behçet's disease.* J Gastrointest Surg. 2007.
44. **Koc Y, Gullu I, Akpek G, et al.** *Vascular involvement in Behçet's disease.* J Rheumatol. 1992.
45. **Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabali M, et al.** *Vascular involvement in Behçet's disease: A retrospective analysis of 2319 cases.* Int J Dermatol. 2006.
46. **Dinç A.** *Behçet hastalığında vasküler tutulum ve tedavisi.* Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics. 2011;4(4):66-72.
47. **Bayraktar Y, Balkanci F, Kansu E, et al.** *Budd-Chiari Syndrome: Analysis of 30 Cases.* Angiology. 1993.
48. **Tunc R, Keyman E, Melikoglu M, Fresko I, Yazici H.** *Target organ associations in Turkish patients with Behçet's disease: A cross sectional study by exploratory factor analysis.* J Rheumatol. 2002.
49. **Zouboulis CC, Turnbull JR, Martus P.** *Univariate and Multivariate Analyses Comparing Demographic, Genetic, Clinical, and Serological Risk Factors for Severe Adamantiades-Behçet's Disease.* Adamantiades-Behçet's Disease. ; 2006.

- 50. İtil BO.** *Multisistem Tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Pulmoner Behçet.* Türkiye Klinikleri J Int Med. 2007;(3):40-43.
- 51. Davatchi, F. et al.** *Behçet's disease in Iran: Analysis of 6500 cases.* Int. J. Rheum. Dis. 2010;13:367–373.
- 52. Bernabé E, Marcenes W, Mather J, Phillips C, Fortune F.** *Impact of Behçet's syndrome on health-related quality of life: influence of the type and number of symptoms.* Rheumatology (Oxford) 2010;49:2165–2171.
- 53. Cakirer S.** *Isolated spinal neurobehçet disease. MR imaging findings.* Acta Radiol. 2003;44(5):558-560.
- 54. Sener RN.** *Neuro-Behçet's disease: Diffusion MR imaging and proton MR spectroscopy.* Am J Neuroradiol. 2003.
- 55. Al-Araji A, Kidd DP.** *Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management.* Lancet Neurol. 2009.
- 56. Akman-Demir G, Serdaroğlu P, Taşçı B.** *Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients.* The Neuro- Behçet Study Group. Brain 1999;122:2171.
- 57. Paovic J, Paovic P, Sredovic V.** *Behçet's Disease: Systemic and Ocular Manifestations.* Biomed Res Int. 2013. doi:10.1155/2013/247345
- 58. Yalçındağ FN, Özdal PC, Özyazgan Y, Batioğlu F, Tugal-Tutkun I.** *Demographic and Clinical Characteristics of Uveitis in Turkey: The First National Registry Report.* Ocul Immunol Inflamm. 2018. doi:10.1080/09273948.2016.1196714
- 59. Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, et al.** *Clinical features of Behçet's disease in children: An international collaborative study of 86 cases.* J Pediatr. 1998.
- 60. Demiroglu H, Barista I, Dundar S.** *Risk factor assessment and prognosis of eye involvement in Behçet's disease in Turkey.* Ophthalmology. 1997.
- 61. Atmaca LS, Sönmez PA.** *Behçet hastalığında göz tutulumu.* Ret – Vit. 2004; 12:77-86.

- 62. Ramsay A, Lightman S.** *Hypopyon uveitis.* Surv Ophthalmol. 2001.
- 63. Ben Ezra D, Cohen E.** *Treatment and visual prognosis in Behçet's disease.* Br J Ophthalmol 70:589-92. 1986.
- 64. Ozyazgan Y, Ucar D, Hatemi G, Yazici Y.** *Ocular Involvement of Behçet's Syndrome: a Comprehensive Review.* Clin Rev Allergy Immunol. 2015. Behçet hastalığı, endoftalmiler ve üveitler. Ankara: Atlas Yayıncılık, 2002.s60-61, 93-99.
- 65. Akbatur HH, Şengün A.** *Behçet hastalığı, endoftalmiler ve üveitler.* Ankara: Atlas Yayıncılık, 2002.s60-61, 93-99.
- 66. Yang Q, Sun L, Wang Q, et al.** *Primary optic neuropathy in Behçet's syndrome.* Mult Scler J. 2019;25(8):1132-1140.
- 67. Bazvand F, Zarei M, Ebrahimiadib N, et al.** *Ocular Manifestations, Conventional Fundus Fluorescein Angiographic Findings, and Relationship Between Angiographic Findings and Visual Acuity in Behçet's Disease.* Semin Ophthalmol. 2017;32(6):764- 771.
- 68. Kidd DP.** *Optic neuropathy in Behçet's syndrome.* J Neurol. 2013 Dec;260(12):3065-70 2013 Sep 26. Review.
- 69. Frigui M, Kechaou M, Jemal M, Ben Zina Z, Feki J, Bahloul Z.** *Optic neuropathy in Behçet's disease: A series of 18 patients.* 2009;30(6):486-491.
- 70. Alpsyoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al.** *Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo controlled and double-blind study.* Arch Dermatol 138: 467–71, 2002.
- 71. Mogulkoc N, Burgess MI, Bishop PW.** *Intracardiac thrombus in Behçet's disease: a systematic review.* CHEST Journal 2000;118:479-487.
- 72. Geri G, Wechsler B, Thi Huong D Le, et al.** *Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease: A series of 52 patients and review of the literature.* Medicine. 2012.
- 73. Onder M, Gurer M.** *The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors.* J Eur Acad Dermatology Venereol. 2003.

74. Müftüoğlu A, Yazici H, Yurdakul S, et al. *Behçet's Disease: Relation of Serum C-reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rates to Disease Activity*. Int J Dermatol. 1986.
75. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CyS, Gabriel SE, Kremers HM. *Epidemiology and clinical characteristics of behcet's disease in the us: A population-based study*. Arthritis Care Res. 2009.
76. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. *Textbook of Dermatology*, 6th ed., 1998; pp 3072-3074.
77. Gül A. *Behçet hastalığının immünolojisi*. Aktüel Tıp Dergisi. 1997;2(2):76-79.
78. Türsen Ü. *Behçet Hastalığında Aktivite Belirteçleri*. Türkderm Özel Sayı. 2009;43(2):74–86.
79. Hisaoka M, Haratake J, Nakamura T. *Small bile duct abnormalities and chronic intrahepatic cholestasis in Behcet's syndrome*. Hepatogastroenterology. 1994.
80. Takeuchi A, Haraoka H, Hashimoto T. *Increased serum alkaline phosphatase activity in Behçet's disease*. Clin Exp Rheumatol. 1989;7(6):619-621.
81. Gelişken Ö. *Fundus görüntüleme*. Özçetin H, eds. Göz Hastalıklarında Görüntüleme. Birinci Baskı. Bursa;2013:565-647.
82. Arvas S. *Florescin anjiyografi*. Tıbbi Retina. Birinci Baskı. İstanbul; Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları;2009:13-20.
83. Koyuncu S. *Retina Hastalıklarına Tanısal Yaklaşım*. Aydın P, eds. Retina ve Vitreus. Ankara; American Academy of Ophthalmology;2010:19-31.
84. Kanski JJ, Bowling B. *Clinical Ophtalmology: A Systematic Approach* (7th ed). London; Saunders;2011:593-646.
85. Tugal-Tutkun I. *Behçet's uveitis*. Middle East African Journal of Ophthalmology 2009;16:219-224.
86. Atmaca LS, Sonmez PA. *Fluorescein and indocyanine green angiography findings in Behçet's disease*. Br J Ophthalmol. 2003;87(12):1466-1468.

- 87. Yu HG, Kim MJ, Oh FS.** *Fluorescein angiography and visual acuity in active uveitis with behcet disease.* Ocul Immunol Inflamm. 2009;17(1):41-46.
- 88. Kim M, Kwon HJ, Choi EY, Kim SS, Koh HJ, Lee SC.** *Correlation between fluorescein angiographic findings and visual acuity in Behçet retinal vasculitis.* Yonsei Med J. 2015;56(4):1087-1096.
- 89. Dawson GD.** *A summation technique for detecting small signals in a large irregular background.* J. Physiol. 1951; 115: 2-3.
- 90. ISCEV Standard for clinical electro-oculography (2017 update).** 2018 March 14; 136(2):155.
- 91. Boden C, Blumenthal E, Pascual J, et al.** *Patterns of glaucomatous visual field progression identified by three progression criteria.* AJO 2004; 138: 1029–1036.
- 92. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Gaasterland D, Caprioli J.** *Prediction of visual field progression in glaucoma.* IOVS 2004; 45: 4346–4351.
- 93. Creel DJ.** *Handbook of Clinical Neurology.* Vol 160.; 2019.
- 94. Oken BS, Chiappa KH, Gill E.** *Normal temporal variability of the P100.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1987; 68: 153-156.
- 95. Celesia GG.** *Visual evoked potentials in clinical neurology.* Aminoff MJ. Ed. Electrodiagnosis in Clinical Neurology, 5th Ed., Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 453-471.
- 96. Brigell MG, Fishman GA, Birch DG, Holder GE.** *The visual evoked potential.* Electrophysiologic Testing in Disorders of the Retina, Optic Nerve and Visual Pathway, 2nd Ed., Singapore: The Foundation of the American Academy of Ophthalmology.
- 97. Richman J, Spaeth GL, Wirostko B.** *Contrast sensitivity basics and a critique of currently available tests.* J Cataract Refract Surg. 2013;39(7):1100-6.
- 98. Miller D, Schor P, Magnante P.** *Optics of the Normal Eye.* Yanoff M, Duker J, editors. Ophthalmology 2014. p. 43-4.

- 99. Jindra LF, Zemon V.** *Contrast sensitivity testing: a more complete assessment of vision.* J Cataract Refract Surg. 1989;15(2):141-8.
- 100. Watson AB, Ahumada AJ, Jr.** *A standard model for foveal detection of spatial contrast.* J Vis. 2005;5(9):717-40.
- 101. Shapley R, Enroth-Cugell C.** *Visual adaptation and retinal gain controls. Progress in Retinal Research.* 1984;3:263-346.
- 102. Loshin SD.** *White J Contrast sensitivity: The visual rehabilitation of the patient with macular degeneration.* Arch Ophthalmol 1984; 102: 1303-6.
- 103. Trick GL, Burde RM, Gordon MO.** *The relationship between hue discrimination and contrast sensitivity in patients with diabetes mellitus.* Ophthalmology 1988; 95: 693-8.
- 104. Wood JM, Owens DA.** *Standard measures of visual acuity do not predict drivers' recognition performance under day or night conditions.* Optom Vis Sci. 2005;82(8):698-705.
- 105. Ginsburg AP.** *Contrast sensitivity and functional vision.* Int Ophthalmol Clin. 2003;43(2):5-15.
- 106. Richman J, Lorenzana LL, Lankaranian D, Dugar J, Mayer J, Wizov SS, et al.** *Importance of visual acuity and contrast sensitivity in patients with glaucoma.* Arch Ophthalmol. 2010;128(12):1576-82.
- 107. William T, Edvvard AJ.** *The Clinical Utility of Spatial Contrast Sensitivity Testing.* Seiple HW, editor. Duane's Ophthalmology on CD-ROM. Philadelphia: Corporate Technology Ventures, 1995;105: 163-348.
- 108. Williamson TH, Strong NP, Aggarval RK, Harrad R.** *Contrast sensitivity and glare in cataract using the Pelli-Robson chart.* Br J Ophthalmol 1992; 76: 719-22.
- 109. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, et al.** *Optical coherence tomography for optical biopsy: Properties and demonstration of vascular pathology.* Circulation. 1996. doi:10.1161/01.CIR.93.6.1206

- 110. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME.** *Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy.* Neoplasia Press; 2000;2(1–2):9–25.
- 111. Batioğlu F.** *Optik Koherens Tomografi. Temel Prensipler.* Turkiye Klin Ophthalmol-Spec Top. Turkiye Klinikleri; 2010;3(1):1–11.
- 112. Mumcuoglu Y, Mumcuoglu T, Erdurman C, Hakan Durukan A.** *Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler.* 2008.
- 113. Özçetin H.** *Optik Koherens Tomografi.* Pozitif Matbaacılık, 2007.
- 114. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al.** *Optical coherence tomography.* Science. 1991;254(5035):1178-1181.
- 115. Nassif NA, Cense B, Park BH, et al.** *In vivo high-resolution video-rate spectral-domain optical coherence tomography of the human retina and optic nerve.* Opt Express. 2004.
- 116. Wojtkowski M, Srinivasan VJ, Ko TH, Fujimoto JG, Kowalczyk A, Duker JS.** *Ultrahigh-resolution, high-speed, Fourier domain optical coherence tomography and methods for dispersion compensation.* Opt Express. 2004.
- 117. Leite MT, et al.** *Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma.* Ophthalmology 2011; 118:1334-1339.
- 118. Ting DSW, Cheung GCM, Lim LS, Yeo IYS.** *Comparison of swept source optical coherence tomography and spectral domain optical coherence tomography in polypoidal choroidal vasculopathy.* Clin Exp Ophthalmol. 2015.
- 119. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, et al.** *Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography.* Ophthalmology.1996.
- 120. Bayraktar Ş, Türker G.** *Erken Glokom ve Glokom Şüphesi Olgularında Optik Koherens Tomografi ile Elde Edilen Retina Sinir Lifi Kalınlığı Ölçümlerinin Tekrarlanabilirliği.* 2000.

- 121. Ataş M, Yuvaci I, Demircan S, et al.** *Evaluation of the macular, peripapillary nerve fiber layer and choroid thickness changes in Behçet's disease with spectral-domain OCT.* *J Ophthalmol.* 2014.
- 122. Tekeli O, Özdemir Ö.** *Heidelberg retina tomograph in ocular Behçet's disease.* *Eye.* 2004.
- 123. Sakalar YB, Keklikci U, Cakmak SC et al** *Retinal nerve fiber layer thickness and features of the optic disc in patients with non ocular Behcet's disease.* *Turk J Ophthalmol* 40(4):190–193. 2010.
- 124. Karadag AS, Bilgin B, Soylu MB.** *Comparison of optical coherence tomographic findings between Behcet disease patients with and without ocular involvement and healthy subjects.* *Arq Bras Oftalmol.* 2017 Mar-Apr;80(2):69-73.
- 125. Ucar D, Uygunoglu U, Dikkaya F, Yıldırım Y, Yuksel-Elgin C, Saip S, Siva A, Ozyazgan Y.** *Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in patients with Neuro-Behcet's disease.* *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015 Jul;253(7):1181-5.
- 126. Khanfir MS, Belfeki N, Said F, Ben Salem T, Ben Ghorbel I, Lamloum M, Hamzaoui A, Houman MH.** *Inflammatory optic neuropathy in Behçet's disease.* *Reumatismo.* 2015 Dec 23;67(4):156-60.
- 127. Akdal G, Toydemir HE, Saatci AO, et al.** *Characteristics of optic neuropathy in Behçet disease.* *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation.* 2018.
- 128. Oray M, Onal S, Bayraktar S, Izgi B, Tugal-Tutkun I.** *Nonglaucomatous localized retinal nerve fiber layer defects in Behçet uveitis.* *Am J Ophthalmol.* 2015.
- 129. Anlar O, Akdeniz N, Tombul T, Calka O, Bilgili SG.** *Visual evoked potential findings in Behçet's disease without neurological manifestations.* *Int J Neurosci.* 2006.
- 130. Turker H, Terzi M, Bayrak O, Cengiz N, Onar M, Us O.** *Visual evoked potentials in differential diagnosis of multiple sclerosis and neurobehcet's disease.* *Tohoku J Exp Med.* 2008 Oct;216(2):109-16.

131. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, et al. *Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations.* J Neurol. 2014.

132. Ozsoy E, Cankaya C, Ozturk E, Gunduz A, Ulucan PB. *Measurement of Contrast Sensitivity in Patients with Behçet's Disease without Ocular Involvement.* Korean J Ophthalmol. 2019 Apr;33(2):167-172.

133. Siva A, Saip S. *Neuro-Behçet Syndrome.* Multiple Sclerosis and CNS Inflammatory Disorders. ; 2014.

134. Aziz S, Arya B, Westcott M, Pavesio C. *An Investigation of the disc hyperfluorescence in fuchs uveitis syndrome using optical coherence tomography imaging.* 2015.

