



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**BEHÇET ÜVEİTLİ HASTALARDA OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE
MAKÜLA TABAKALARININ VE OPTİK SİNİR BAŞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İdil FARİSOĞULLARI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi Hilal ESER ÖZTÜRK

SAMSUN 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde emeği geçen ve desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Nurşen ARITÜRK, Prof. Dr. Yüksel SÜLLÜ, Prof. Dr. Hakkı BİRİNCİ, Prof. Dr. İnci GÜNGÖR, Doç. Dr. Ertuğrul CAN, Dr. Öğretim Üyesi Özlem EKŞİ YÜCEL, Dr. Öğretim Üyesi Leyla NİYAZ 'a,

Tezimin oluşumu ve yönlendirilmesinde büyük emeği olan, bilgi ve birikimiyle her konuda desteğini gördüğüm tez hocam Dr. Öğretim Üyesi Hilal ESER ÖZTÜRK'e,

Birlikte geçirdiğimiz zaman boyunca destek ve yardımlarını benden esirgemedikleri için asistan arkadaşlarıma,

Bugüne kadar yetişmemde maddi ve manevi büyük emeği olan anne ve babama,

Asistanlık eğitimim boyunca sevgi ve desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım Bayram FARİSOĞULLARI'na tüm kalbimle teşekkür ederim.

Saygılarımla...

Dr. İdil FARİSOĞULLARI

ÖZET

Amaç: Arka segment tutulumu olan Behçet üveitli hastalarda, inaktif dönemde, maküla tabakalarını ve peripapiller sinir lifi kalınlığını değerlendirmek.

Gereç ve yöntem: 3 Ekim 2017–25 Kasım 2017 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Üvea-Behçet biriminde muayene edilen 59 hastanın (39 erkek ve 20 kadın) 100 gözü ve 50 sağlıklı bireyin 100 gözü çalışmaya dahil edildi. Hasta grubu 18 yaş ve üzerinde, arka segment tutulumu olan ve remisyonda veya inaktif fazda hastalardan oluşuyordu. Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerde tam oftalmolojik muayenenin ardından Spektral-Domain Optik Koherens Tomografi (SD-OKT) ile maküla segmentleri ve peripapiller retina sinir lifi tabakası değerlendirildi. Maküla segment kalınlıkları otomatik segmentasyon programı ile cihaz tarafından ölçüldü. İstatiksel analizde SPSS V23 programı kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $38,2 \pm 10,9$ (18-64), ortalama tanı yaşı $30,2 \pm 8,5$ (11-53), ortalama göz tutulum süresi $7,1 \pm 4,9$ (1-20) yıl idi. Kontrol grubunda ortalama yaş $37,7 \pm 12,2$ (18-62) yıl olarak saptandı. Hasta grubunda peripapiller retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı değeri $102,6 \mu\text{m}$ iken kontrol grubunda $101,8 \mu\text{m}$ idi. Ortalama santral maküler kalınlık (SMK) değeri hasta grubunda $262,4 \mu\text{m}$ ve kontrol grubunda $270,4 \mu\text{m}$ olarak tespit edildi ($p=0,106$). İç pleksiform tabaka kalınlığı ortanca değeri hasta grubunda $20,5 \mu\text{m}$ iken kontrol grubunda $20 \mu\text{m}$ olarak elde edildi ($p=0,918$). İç nükleer tabaka kalınlığı ortanca değeri hasta grubunda $20 \mu\text{m}$ iken kontrol grubunda $18 \mu\text{m}$ olarak bulundu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,001$). Cihaz tarafından belirlenen retina iç tabakalar toplam kalınlığı hasta grubunda $175,9 \mu\text{m}$ iken kontrol grubunda $180,9 \mu\text{m}$ olarak tespit edildi ($p=0,313$). Dış tabakalar toplam kalınlığı hasta grubunda $87 \mu\text{m}$, kontrol grubunda $90 \mu\text{m}$ idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Makülada epiretinal membranı (ERM) olan hastalarda ortalama SMK $286,8 \mu\text{m}$ iken ERM olmayanlarda bu değer $254,6 \mu\text{m}$ olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$). Görme keskinliği ile SMK ve iç ve dış tabaka kalınlıkları arasında pozitif yönlü zayıf anlamlı bir ilişki tespit edildi (Korelasyon değerleri sırasıyla $0,249$, $0,268$ ve $0,223$).

Sonuç: İnaktif Behçet üveitli hastaların SD-OKT ile değerlendirilen maküla tabakası kalınlığı ve görme keskinliği arasında pozitif bir ilişki saptandı. Kronik hastalarda dış tabakalarda anlamlı incelme tespit edildi. Dış tabakalardaki incelmenin görme keskinliğinde azalma ile sonuçlandığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, spektral-domain optik koherens tomografi, maküla, retina sinir lifi tabakası



ABSTRACT

Purpose: To evaluate the thickness of macular layers and peripapillary nerve fiber layer in Behçet uveitis patients with posterior segment involvement.

Materials and Methods: A hundred eyes of 59 patients (39 males and 20 females) with Behçet uveitis who were examined in Uvea-Behçet Clinic of Ondokuz Mayıs University Medical Faculty, Department of Ophthalmology between October 3 and November 25, 2017 and 100 eyes of 50 healthy subjects were included in the study. The patient group consisted of individuals who were 18 years of age or older with posterior segment involvement in a remission or inactive phase. Macular segments and peripapillary retinal nerve fiber layer were evaluated by Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) in all patients and controls following a complete ophthalmologic examination. The thicknesses of macular segments were measured by the OCT device automatically. SPSS V23 program was used for statistical analysis. Significance level was taken as $p < 0,05$.

Results: The mean age of the patients was 38.2 ± 10.9 (18-64), the mean age of diagnosis was 30.2 ± 8.5 (11-53) and the mean duration of ocular involvement was 7.1 ± 4.9 (1-20) years. The mean age in the control group was 37.7 ± 12.2 (18-62) years. The thickness of the peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) was $102.6 \mu\text{m}$ in the patient group and $101.8 \mu\text{m}$ in the control group. The mean central macular thickness (CMT) value was $262.4 \mu\text{m}$ in the patient group and $270.4 \mu\text{m}$ in the control group ($p = 0,106$). The median thickness of the inner plexiform layer was $20.5 \mu\text{m}$ in the patient group and $20 \mu\text{m}$ in the control group ($p = 0.918$). The median thickness of the inner nuclear layer was $20 \mu\text{m}$ in the patient group and $18 \mu\text{m}$ in the control group, which was statistically significant ($p = 0.001$). The total inner retinal thicknesses determined by the device were $175.9 \mu\text{m}$ in the patient group and $180.9 \mu\text{m}$ in the control group ($p = 0,313$). The total outer layers thickness were $87 \mu\text{m}$ in the patient group and $90 \mu\text{m}$ in the control group. The difference between the groups was statistically significant ($p < 0.001$). The mean CMT was $286.8 \mu\text{m}$ in patients with macular epiretinal membrane (ERM), while it was $254.6 \mu\text{m}$ in non-ERM patients. The difference was statistically significant ($p = 0.001$). There was a weak positive correlation between the visual acuity and the thickness of the CMT and inner and outer layers (correlation values were 0,249, 0,268 and 0,223, respectively)

Conclusion: There was a positive relationship between the thickness of the macula layer and the visual acuity of the patients with inactive Behçet uveitis patients evaluated by SD-OCT. Significant thinning was detected in the outer layers in chronic patients. Examination in the outer layers revealed a reduction in visual acuity.

Keywords: Behcet's disease, spectral-domain optical coherence tomography, macula, retinal nerve fiber layer



KISALTMALAR

BH	: Behçet Hastalığı
BHUÇG	: Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu
ERM	: Epiretinal Membran
EZ	: Elipsoid Zon
FFA	: Fundus Floresein Anjiyografi
GK	: Görme Keskinliği
HLA	: Human Lökosit Antijen
İFN	: İnterferon
İg	: İmmünglobulin
İL	: İnterlökin
İLM	: İnternal Limitan Membran
İSYA	: İndosiyanin Yeşili Anjiyografi
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
OKT	: Optik Koherens Tomografi
RAS	: Rekürren Aftöz Stomatit
RSLT	: Retina Sinir Lifi Tabakası
SD-OKT	: Spektral-Domain Optik Koherens Tomografi
SMK	: Santral Maküla Kalınlığı
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
UBM	: Ultrasonik Biyomikroskopi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
KISALTMALAR	VI
İÇİNDEKİLER	VII
TABLolar	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Behçet Hastalığı	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Tanı	3
2.1.3. Epidemiyoloji ve Etyopatogenez	4
2.1.4. Klinik	7
2.1.4.1. Oral Aftlar	7
2.1.4.2. Genital Ülserler	8
2.1.4.3. Deri Bulguları	8
2.1.4.4. Paterji Fenomeni	8
2.1.4.5. Göz Tutulumu	9
2.1.5. Görüntüleme	12
2.1.6. Histopatoloji	15
2.1.7. Laboratuvar Bulguları	15
2.1.8. Tedavi	16
2.1.9. Seyir ve Prognoz	18
3. GEREÇ-YÖNTEM	20
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	29
6. KAYNAKLAR	34

TABLÖLAR

Tablo I. Behçet hastaları ve kontrol grubunda cinsiyet ve yaş dağılımları

Tablo II. Behçet hastalarında hastalık ve üveit süresi

Tablo III. Behçet hastaları ve kontrol grubunda OKT parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo IV. Perioküler steroid enjeksiyonu yapılan ve yapılmayan Behçet üveitli hastaların OKT parametrelerine ait ortalama değerlerin karşılaştırılması

Tablo V. Üveit süresi ve görme keskinliği ile OKT parametrelerinin korelasyon tablosu

Tablo VI. Behçet hastalarında ERM varlığına göre OKT parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo VII. Tek göz tutulumlu Behçet hastalarında tutulum olan gözle tutulum olmayan gözün OKT parametrelerine ait ortalama değerlerin karşılaştırılması

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH) göz, cilt, genital bölge, eklemler, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemini etkileyen tekrarlayıcı vaskülit ile karakterize kronik bir hastalıktır. BH'nin aynı anda birçok organı etkilemesinin temelinde kronik tıkaçıcı tipte vaskülit yatmaktadır. Hastalık dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral aft, genital ülser ve iridosiklit triadı olarak tanımlanmıştır (Tuzcu ve ark., 2015).

Hastaların %60-80'inde görülen göz tutulumu anterior, posterior veya panüveitle beraber retinal vaskülit ile karakterizedir ve özellikle arka segment tutulumuna bağlı fundus değişiklikleri görme keskinliğini önemli ölçüde etkileyebilmektedir (Gürler ve ark., 1997; Kim, 1997; Ozdal ve ark., 2002; Tugal ve ark., 2004; Kitaichi ve ark., 2007). BH'ye bağlı arka segmentin değerlendirilmesinde klinik muayeneye yardımcı olarak fundus florescein anjiyografi (FFA), indosiyanin yeşili anjiyografi (İSYA), ultrasonik biyomikroskopi (UBM), multifokal elektoretinogram (mfERG) ve optik koherens tomografi (OKT) kullanılabilir (Atmaca ve Sonmez, 2003; Klaeger ve ark., 2004; Tekeli ve Ozdemir, 2004; Gedik ve ark., 2005; Kansu ve Kadayıfçılar, 2005).

Optik koherens tomografi biyolojik dokularda yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleme sağlayan göreceli olarak yeni bir yöntemdir. OKT ilk olarak 1990'lı yılların sonlarında geliştirilmiştir ve 2002 yılında Time Domain (TD)-OKT'ler klinik kullanıma girmiştir. 2006 yılına gelindiğinde, OKT teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak daha hızlı taramalar gerçekleştiren Spektral Domain (SD)-OKT'nin klinik kullanıma sunulması ile retinanın daha yüksek çözünürlüklü görüntülerini elde etmek ve daha detaylı bir değerlendirme yapmak mümkün olmuştur (Hee ve ark., 1995; Fujimoto ve ark., 1995; Puliafito ve ark., 1995; Fujimoto ve ark., 2000; Fujimoto, 2003; Chen ve ark., 2006; Gupta ve ark., 2008; Wolf, 2010).

Optik koherens tomografi, retinada optik disk ve maküla gibi anatomik bölgelerin görüntülenmesinin yanı sıra, retina sinir lifi, fotoreseptörler ve retina pigment epiteli gibi intraretinal yapıların incelenmesini de sağlar. Ayrıca OKT ile retinanın morfolometrik veya kantitatif ölçümleri elde edilebildiğinden, tanı ve takipte önemli bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir (Huang ve ark., 1991). Behçet üveitinde OKT nin başlıca kullanım alanları üveite ikincil vitreomaküler ara yüzey hastalıklarının ve

peripapiller sinir lifi hasarının tespiti, görsel prognozda önemli olan kistik maküler ödemin tanısı ve tedaviye cevabının takibidir (Takeuchi ve ark., 2005).

Bu klinik çalışmada, Behçet üveitli hastalarda SD-OKT kullanılarak üveitin peripapiller retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve maküler retina tabakalarına etkisini ve bu etkilerin görme keskinliği ile ilişkisini göstermek amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

2.1.1. Tarihçe

Ağızda ve genital bölgede tekrarlayan aftlar ve hipopiyonlu iridosiklit ile karakterize olan BH, ilk kez 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır (Evereklioğlu, 2005). Hulusi Behçet 1924, 1930 ve 1936 yıllarında rekürren aftöz stomatit (RAS), genital ülser, eritema nodozum ve görme bozukluğu olan üç hasta görmüş ve bu bulguların rastlantısal olmadığını, özgün bir hastalığa bağlı olduğunu öne sürmüştür. Bu düşüncesini 1937’de “Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi” ve “Dermatologische Wochenschrift” dergisinde yazmış, aynı yıl Paris Dermatoloji Derneği’nin toplantısında açıklamıştır (Saylan, 1997; Bologna ve ark. 2008).

2.1.2. Tanı

Behçet hastalığının özgün bir laboratuvar bulgusu olmadığından hastalığın tanısı klinik bulgulardan oluşan kriterlere göre konulmaktadır. Bugüne kadar birçok tanı kriteri yayımlanmıştır. Bunlardan bazıları 1974 Japon, 1974 O’Duffy, 1980 Zhang, 1986 James kriterleri ve 1990 yılında Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu (BHUÇG) tarafından belirlenen tanı kriterleridir. Günümüzde en yaygın kabul gören ve kullanılan kriter, BHUÇG tanı kriterleridir. Bu kriterler yedi ülkede yer alan toplam 12 merkezden elde edilen 914 Behçet hastası ve 348 normal bireye ait verilerin değerlendirilmesiyle belirlenmiştir (Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu, 1990).

Uluslararası Çalışma Grubu'nun Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri

Tekrarlayan oral ülserler: Doktor veya hasta tarafından gözlenen, 12 aylık süre boyunca en az 3 kez tekrarlayan minör, majör veya herpetiform aftlar.

Tekrarlayan genital ülserler: Doktor veya hasta tarafından gözlenen aftöz ülserasyon veya skatris.

Göz lezyonları: Anterior üveit, posterior üveit, biyomikroskopik muayenede vitreusta hücre veya doktorun saptadığı retinal vaskülit.

Deri lezyonları: Doktor veya hasta tarafından gözlenen nodüler lezyonlar, doktorun saptadığı psödofolikülit veya papüllopüstüler lezyonlar veya steroid tedavisi almayan puberte sonrası hastalarda doktor tarafından gözlenen akneiform nodüller.

Pozitif paterji testi: 24-48. saatte doktor tarafından testin pozitif yorumlanması.

Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre BH tanısı koyabilmek için; hastada tekrarlayan oral ülser ek olarak diğer kriterlerden en az ikisinin bulunması gereklidir. Paterji testi pozitifliğinin Kuzey Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da düşük olması nedeniyle, bu ülkelerde paterji testi tanı kriterleri arasında yer almaz. Bunun yerine majör damar tutulumu veya nörolojik tutulum beşinci kriter olarak kullanılır (Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu, 1990).

Behçet Hastalığı için Uluslararası Kriterler

Behçet hastalığı tanı kriterlerinin revizyonu için uluslararası bir çalışma grubu tarafından 27 ülkeden 2556 hasta değerlendirilmiş ve yeni bir puanlama sistemi oluşturulmuştur. Yapılan yeni düzenlemeye göre oküler lezyon, oral aft ve genital ülser varlığı ikişer puan üzerinden değerlendirilirken, cilt lezyonları varlığı, santral sinir sistemi tutulumu ve vasküler belirtilerin varlığı birer puan almaktadır. Paterji testinin tanı kriteri olarak kullanıldığı durumlarda, pozitif sonuç bir puan olarak değer kazanır. Hasta skoru ≥ 4 olduğunda BH kabul edilir. Bu kriterler BH tanısında %93,9 duyarlılık ve %92,1 özgüllüğe sahiptir. Bu kriterlerin % 81,2 duyarlılık ve %95,9 özgüllüğe sahip olan BHUÇG tanı kriterlerine göre makul özgüllüğü koruyarak çok daha gelişmiş duyarlılık sergilediği görülmektedir. Bu yeni kriterlerin BH'nin tanısı ve sınıflandırılması için kılavuz olarak kabul edilmesi önerilmektedir (Davatchi ve ark., 2014).

2.1.3. Epidemiyoloji ve Etyopatogenez

Dünyada BH'nin en sık görüldüğü ülkelerden biri olduğu halde, ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalar az sayıdadır (Tüzün ve ark., 1996; Yurdakul, 1997). Sıklıkla Akdeniz ülkeleri, Orta Asya ve Uzak Doğu ülkelerinde görülen BH, bu dağılımı nedeniyle "İpek Yolu Hastalığı" olarak da adlandırılmaktadır (James, 1986). Demirhindi ve ark. (1981), İstanbul çevresinde, dokuz bölgede yaşayan 4940 kişi üzerinde yaptığı ilk alan çalışmasında, BH prevalansı 8/10000 olarak tespit etmişlerdir.

Yurdakul (1997), Ordu çevresi Çamaş bölgesinde yaptığı çalışmada BH prevalansını erişkin toplumda 37/10000 olarak bildirmiştir. Bu sıklık farkı bölgesel ve etnik farklılıklarla açıklanmıştır.

Başlangıç yaşı Kore, Çin gibi Asya ülkelerinde 30'un üzerinde, Türkiye ve Akdeniz ülkelerinde ise 30'un altındadır (Verity ve ark., 2003; Khairallah ve ark., 2012). Türk hastalarda ortalama başlangıç yaşı 23.3, Almanya'da 26 ve Japonya'da ise 34.3 olarak bildirilmektedir (Nakae ve ark., 1993; Tuzun ve ark., 1996; Zouboulis ve ark., 1997; Kaklamani ve ark., 1998; Azizlerli ve ark., 2003; Pamuk ve ark., 2007).

Türkiye ve Japonya'dan bildirilen yüksek erkek kadın oranına ilişkin ilk raporların aksine; bu oran günümüzde erkek egemenliğinin devam ettiği Arap ülkeleri dışında neredeyse eşittir (Saylan ve ark., 1986; Zouboulis ve ark., 1993; Gurler ve ark., 1997). Çin popülasyonuna dayalı yapılan çalışmalarda BH'nin görülme sıklığı veya prevalansında belirgin bir cinsiyet farkı gösterilmemiştir (Davatchi ve ark., 2010; See ve ark., 2013). BH, daha genç yaşta başlayan ve HLA-B51 pozitifliği olan hastalarda ve erkeklerde daha şiddetli bir seyir gösterir (Gül, 2005).

Behçet hastalığının belirli toplumlarda daha sık görülmesi, sınıf I Human Lökosit Antijen (HLA) ile birlikteliği ve ailesel yatkınlığın olması patogenezinde genetik faktörlerin rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Aile öyküsü Japon toplumunda %2,3, Türkiye ve Orta Doğu'da %8,34 oranında bildirilmiştir (Akpolat ve ark., 1992; Nishiura ve ark., 1996; Doğanavşargil ve Keser 1999; Gül ve ark., 2000). Gül ve ark. (2000) BH'nin kardeşlerde görülme oranını % 4,2 olarak saptamışlardır.

Major histokompatibilite kompleksi (MHC), 6. kromozomun kısa kolunda yer alır ve T hücrelerine antijen sunumunda görevli çok sayıda HLA kodlanmasından sorumludur (Pay, 2005). HLA-B5 lokusu HLA-B51 ve HLA-B52 allellerinden oluşmaktadır ve BH ile ilişkili olan allel HLA-B51 ya da HLA-B51'in major alt tipi olan HLA-B5101 allelidir (Saylan ve ark., 1999). HLA-B5101 kuramsal olarak BH'yi indükleyen allel olarak kabul edilmekte ve farklı etnik kökenli hastalarda yapılan genetik çalışmalar HLA-B51'in BH patogenezinde doğrudan rol aldığını desteklemektedir (Doğanavşargil ve Keser, 1999; Zouboulis ve May, 2003). HLA-B5108, HLA-B5109 haplotipleri de BH'ye yatkınlık oluşturan genler olarak kabul edilmektedir. HLADR1 ve HLA-DQw1 pozitif kişilerde ise BH'ye karşı direnç olduğu düşünülmektedir (Mizuki ve Ohno, 1996; Sakane ve Miura, 1996).

İlk kez Japonya'dan Ohno (1986), HLA-B5 ile BH arasındaki genetik ilişkiyi bildirmiş ve HLA-B5'in BH gelişimi için rölâtif riski 5 kat arttırdığını belirtmiştir. Yapılan bir başka çalışmada BH'de HLA-B51 sıklığı %19,1, göz tutulumu olanlarda %68,6 olup hastalık riskini 9,2 kat artırdığı belirlenmiştir (Zamecki ve Jabs, 2010). HLA-B5 doku uyum antijenini taşıyan olgularda BH'ye yakalanma yönünden rölâtif risk Japonya'da %6-7,9, Türkiye'de %13,3, İsrail'de %18,2, İtalya'da %16,3, İspanya'da ise %3,8 olarak bildirilmiştir (Doğanavşargil ve Keser, 1999; Saylan ve ark. 1999; Yurdakul ve ark. 1994; Arca ve Gür, 2000).

Behçet hastalığının tetiklenmesinde streptokok suşları, *Borrelia burgdorferi*, *Helicobacter pylori*, mikobakteriler, Parvovirüs B19, Hepatit A, B, C ve E virüsleri suçlanmaktadır (Gül ve ark. 1996; Sakane, 1997; Pay, 2005; Hegab ve Al-Mutawa, 2000). Ayrıca stres proteinleri olarak da adlandırılan ısı şok proteinleri ve tümör nekrozis faktör (TNF)- α üretiminin artması, proinflamatuvar mediyatörler olarak adlandırılan interlökin (IL)-1, IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, TNF- α , sTNFR_{II} ve interferon (IFN)- γ 'nın artmış salınımı, Faktör V Leiden mutasyonu, T hücre ve nötrofil hiperaktivasyonu ve endotel hücre disfonksiyonu etyolojide suçlanmaktadır (Gül ve ark., 1996; Hamzaoui ve ark., 2002; Direskeneli ve Saruhan 2003; Akdeniz ve ark., 2004; Bardak ve Aridogan, 2004; Probst ve ark., 2004; Oztas ve ark., 2005).

Behçet hastalığında immunolojik değişikliklerle ilgili pek çok delil bulunmasına rağmen patogenezdaki rolü tam olarak açıklanamamaktadır. Ağız mukozasına karşı gelişen antikorlar, dolaşan immun kompleksler, ataklar sırasında görülen T4/T8 oranında azalma, oral epitel hücrelere karşı mononükleer hücrelerin başlattığı antikorlara bağlı hücresel toksisite ve doğal öldürücü hücre aktivitesinde azalma bu bulgular arasında sayılabilir (Klipper ve Dieppe, 1994).

Otoimmun hastalıklarda sık rastlanan bir bulgu olan eriyebilir IL-2 reseptör düzeyinde artış, BH'de de olmakla birlikte antinükleer antikorlar yoktur (Klipper ve Dieppe, 1994). Serum immunglobulinlerinin (IgG, IgA, IgM) ve komplemanın arttığına dair çalışmalar da mevcuttur. IgA ve IgM'de daha önemli artışlar görülmektedir. Bu da BH'de poliklonal B hücre aktivasyonu olduğu düşüncesini desteklemektedir (Buskila ve ark., 1991). Temel immunolojik deliller immunoregülatuar disfonksiyon, dolaşan immun kompleksler ve polimorfonükleer hücre göçüdür (JL Jorizzo ve ark., 1984).

2.1.4. Klinik

Behçet Hastalığı multisistemik tutulum göstermektedir ve alevlenme ve remisyonlarla seyretmektedir. Hastalığın doğal seyri ile ilgili çok fazla bilgi bulunmamaktadır. BH'nin tekrarlayan oral aft, genital ülser ve iridosiklit üçlü semptom kompleksi ile tanımlanmasından sonra geçen sürede farklı organların tutulduğu bir kliniğe sahip olduğu gözlenmiştir. Alpsoy ve ark. (2007)'nin 661 Behçet olgusunu değerlendirdiği çok merkezli çalışmasında semptomlar ayrıntılı olarak kaydedilmiştir. Oral ülser %100, genital ülser % 85,3, papülopüstüler lezyonlar %55,4, eritema nodosum %44,7, paterji reaksiyonu %37,8, artiküler semptomlar %33,4 ve oküler tutulum %29,2 olarak bildirilmektedir.

2.1.4.1. Oral Aftlar

Behçet hastalığında oral aftlar % 97-99 oranında bulunur (Klipper ve Dieppe, 1994). % 1-3 olguda ise oral aft olmaksızın BH gelişir. Tipik olarak 1-3 cm çapında, çevresinde belirgin eritemli halka bulunan, sarı fibrinöz tabanlı ve ağrılı lezyonlardır. Aftlar genellikle ayda bir veya birkaç kez tekrar ederler ve ortalama bir hafta içinde çoğunlukla skar bırakmadan iyileşirler. Oral kavitenin herhangi bir bölümünde görülebilmekle birlikte çoğunlukla ön 1/3'lük kısma yerleşmektedirler. Rekürren aftöz stomatitten ayırt etmek zordur ancak, çok sayıda olmaları, sık nüks etmeleri, yumuşak damak ve orafarenks tutulumu göstermeleri önemli özellikleri arasındadır (Alpsoy ve ark., 2007).

3 tip aft vardır:

1) Minör aftlar: En sık görülen aft türüdür. Genellikle 0,5 cm'den küçük çaptadırlar ve 15 günden erken sürede iyileşirler. Kural olarak skar bırakmazlar (Tüzün ve ark., 1985).

2) Majör aftlar: 0,5 cm'den büyük lezyonlardır ve 15 günden geç sürede skar bırakarak iyileşirler (Tüzün ve ark., 1985). Behçet hastalarının yaklaşık % 10'unda majör aft meydana gelmektedir. Sıklıkla yanak mukozası, dilaltı, dudak, sert damak ve tonsillere yerleşirler.

3) Herpetik aftlar: Hastaların %10'unda görülür. Sayıları 100'e ulaşabilir, en çok damak, diş etleri ve dil sırtında yerleşirler. Kadınlarda daha sık görülür (Tulunay ve Gürler, 1989).

2.1.4.2. Genital Ülserler

Behçet hastalarında genital ülser görülme sıklığı %74-97 arasındadır. Kadınlarda erkeklere göre daha sık olarak görülmektedir (Masuda ve ark., 1975). Lezyonlar papül veya papüllopüstül şeklinde başlayıp zımbayla delinmiş gibi görünümde ülserler oluştururlar (Tüzün ve ark., 1985). Sıklıkla erkeklerde skrotum ve peniste, kadınlarda ise labialarda yerleşir (Braun ve ark., 2000). Bu lezyonlar, kadınlarda vulva destrüksiyonu, labium minör delinmesi ve labial perforasyona neden olabilirken, erkeklerde penil amputasyonu gerektirecek kadar ciddi sonuçlar doğurabilir (Plotkin ve ark., 1988). Ağrılıdır ve oral ülserlere benzerler, ancak daha büyük ve derindirler. Lezyonların iyileşmesi 10 gün ile 4 hafta arasında değişmekte olup %70 olguda skar kalmaktadır (Jorizzo, 1999). Oral ve özellikle genital ülserlerin ilk ortaya çıkışında, ayırıcı tanıda herpes virüs düşünülmeli ve gerekli görülürse polimeraz zincir reaksiyonu ya da kültür ile virus araştırılmalıdır (Ghate ve Jarizzo, 1999).

2.1.4.3. Deri Bulguları

Behçet hastalığında deri bulguları hastalığın başlangıcında ve/veya seyri sırasında sık görülen lezyonlardır. Uluslararası Çalışma Grubu'na göre tanı kriteri olarak kullanılan deri bulguları; eritema nodozum benzeri lezyonlar, psödofollikülit, papüllopüstüler lezyonlar, kortikosteroid almayan hastalarda akneiform lezyonlar ve paterji reaksiyonudur (Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu, 1990). Ayrıca hastalığın seyri sırasında deride Sweet hastalığı benzeri lezyonlar, pyoderma gangrenozum, aft benzeri ekstragenital ülserasyonlar ve/veya gezici yüzeysel tromboflebitler de görülebilir.

2.1.4.4. Paterji Fenomeni

Hastaların nonspesifik uyarana karşı oluşturdukları inflamatuvar deri yanıtıdır. Ön kol derisine steril bir iğne batırılarak değerlendirilir. Reaksiyonun oluşabilmesi için iğnenin dermise girmesi gereklidir. 24 saatte belirginleşip, 48 saatte maksimum olur. Önce eritemli bir halka ile çevrili 1-2 mm'lik papül oluşur. Öyle kalabileceği gibi 1-5

mm'lik püstüllere dönüşebilir (Tüzün ve ark., 1985). Japonlarda ve Türklerde % 50-75 hastada pozitifdir ancak Kuzey Avrupa ve Amerika'da paterji pozitifliği düşük orandadır (Akman-Demir ve ark., 1996; Yurdakul ve ark., 1998). Test pozitifliği erkeklerde kadınlara kıyasla daha şiddetlidir (Yurdakul ve ark., 1998). Genel olarak paterjinin hastalığın aktif dönemlerinde pozitif olduğu, remisyonlarda negatifleştiği ya da hafif pozitif kaldığı kabul edilmektedir (Sobel ve ark., 1973). Paterji fenomeni sadece deriye sınırlı değildir. Göz cerrahisini izleyerek üveit atağının gelişmesi, artrosentez sonrası sinovit görülmesi, arter içine yapılan cerrahi işlemler veya travma sonrası anevrizma oluşumu paterji fenomeninin değişik sunumları olarak kabul edilebilmektedir (Hamuryudan, 1997; Yazıcı ve ark., 1998). Paterji pozitifliği BH'nin majör tanı kriterleri arasında olmakla birlikte patognomonik değildir. Çünkü idiyopatik RAS, iridosiklit, idiyopatik eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, herpes genitalis, romatoid artrit, spondiloartropati ve kronik myeloid lösemi gibi hastalıklarda da paterji fenomenine rastlanmaktadır (Lee ve ark., 1997).

2.1.4.5. Göz Tutulumu

Behçet hastalığında göz tutulumu, sıklığının ve morbiditesinin yüksek olması nedeni ile ayrı bir öneme sahiptir (Gürler ve ark., 1997; Kim, 1997; Ozdal ve ark., 2002; Tugal ve ark., 2004; Kitaichi ve ark., 2007). Göz tutulum sıklığı Türkiye'deki serilerde %40 olarak bildirilirken İran ve Japonya'da %70'e yakındır (Gürler ve ark., 1997; Kim, 1997; Ozdal ve ark., 2002; Dursun ve ark., 2004; Elgin ve ark., 2004; Tugal ve ark., 2004; Kitaichi ve ark., 2007). Göz tutulumu hastaların yaklaşık %10-20'sinde hastalığın başlangıç bulgusu olarak gözlenmektedir (Gürler ve ark., 1997; Kim, 1997). Azizlerli ve ark. (2003)'nin yaptığı çalışmada erkeklerde daha fazla olmak üzere göz tutulumu oranı %27,7 olarak bildirilmiştir. Türsen ve ark. (2003)'nin 2313 hastalık serisinde bu oran % 29,1 olarak (erkeklerde %38,1, kadınlarda %19,8) tespit edilmiştir. Erkeklerde, genç erişkinlerde ve santral sinir sistemi tutulumu olanlarda göz tutulumu daha sık ve seyri daha ağırken, kadınlarda ve yaşlılarda daha seyrek ve daha hafif izlenmektedir (Yazıcı ve ark., 1984; Gürler ve ark., 1997; Kim, 1997; Krause ve ark., 1998; Türsen ve ark., 2003; Siva ve ark., 2004; Kitaichi ve ark., 2007). Ayrıca göz tutulumunun geç ortaya çıktığı olgularda görme prognozunun daha iyi olduğu belirtilmiştir (Yazıcı ve ark., 1984; Krause ve ark., 1998; Türsen ve ark., 2003). Göz lezyonları genellikle BH'nin ilk bulgularının ardından ortalama 2 yıl içinde ortaya çıkmaktadır, fakat bu süre 14 yıla

kadar uzayabilmektedir (Yazıcı ve ark., 1984; Gürler ve ark., 1997; Krause ve ark., 1998; Tursen ve ark., 2003; Kitaichi ve ark., 2007). BH başlangıçta genellikle tek taraflı ve ön segmenti (%50-88) tutmaya eğilimli iken takip eden ataklarda çift taraflı tutulum görülmekte ve arka segment de olaya katılmaktadır. Arka segment tutulumunun kronik ve tekrarlayıcı olması sonucu ilerleyici görme kaybı gelişebilmektedir (Gürler ve ark., 1997; Kim, 1997; Ozdal ve ark., 2002; Tugal ve ark., 2004; Kitaichi ve ark., 2007).

Ön Segment Tutulumu: Behçet hastalarının yaklaşık %10'unda yalnız ön üveit bulguları görülebilmektedir. En dramatik bulgusu hipopiyonlu iridosiklittir (Kötter ve ark., 2003). Behçet hastalığının ilk tanımlandığı yıllarda yoğun olarak bildirilen bu bulgu gelişen yeni tedavi seçenekleri ile birlikte giderek daha az görülmektedir. Tekrarlayan ve sıklıkla bilateral olan akut ataklar sırasında orta derecede görme kaybı, kızarıklık, göz ve çevresinde ağrı, fotofobi ve yaşarma gibi şikayetler oluşur. Akut siliyer tip konjonktival vazodilatasyon ve kızarıklık saatler içinde aniden başlayabilir. Biyomikroskopik muayenede konjonktival kızarıklık, siliyer enjeksiyon, ön kamarada hücre, bulanıklık ve keratik presipitatlar tespit edilmektedir. Ön kamarada çok sayıda hareket eden lökosit hücreleri görülmektedir. Artmış vasküler permeabilite ön kamarada artmış hücre ve proteine yol açar. İntraoküler kan damarlarından sızan protein nedeniyle oluşan flare etkisiyle iris bulanık görülür. Buna 'Tindall effect' adı verilir. Aköz hümörde bulunan hücreler aktif oküler BH'nin en belirgin bulgusudur. Bu yüzden her muayenede ön kamaradaki hücre ve flare ile vitreustaki hücre sayısı düzenli bir şekilde 0 ile +4 arasında derecelendirilmelidir. Küçük korneal presipitatlar genellikle korneanın alt yarısında birikir. Lenfosit ve PMNL'lerin endotel yüzeyine toplanması ile oluşur. Tekrarlayan akut iridosiklit ataklarından sonra posterior sineşi, periferik anterior sineşi ve/veya iris atrofisi gelişebilir. 360° posterior sineşi 'sekluzyo pupilla' adını alır ve pupiller blok nedeni ile açığı kapanması glokomuna yol açabilir (Evereklioğlu, 2005). Çok nadiren episklerit, sklerit, subkonjonktival kanama, filamenter keratit, konjonktivit, konjonktival ülserler, sikka sendromu ve ekstraoküler kas paralizileri görülebilmektedir (Ramsay ve Lightman, 2001).

Arka Segment Tutulumu: Behçet hastalığında arka segment tutulumunun en önemli bulguları vitritis ve retinal perivaskülitir. BH'de izlenen vaskülit, küçük ve orta boy arterleri ve venleri etkileyen tıkaçıcı, nekrotizan bir vaskülitir. Aktif periflebit damar etrafını yama tarzında saran ve düzensiz çıkıntılar şeklinde uzanan beyaz yapılar

şeklinde görülmektedir ve maküler iskemiye yol açan damar tıkanmasıyla sonuçlanabilmektedir (Evereklioğlu, 2005). Venlerde kıliflanma arterlerden önce başlamaktadır. Periflebit ilerleyip tromboanjitis obliterans şekline dönüştüğünde retinada ödem (%10-20) ve eksudalar, intraretinal hemorajiler ve optik disk ödemi oluşmaktadır. Maküla ödemi (%16-45) BH'de en sık rastlanan arka segment bulgularından biridir (Christoph ve ark., 2008). Diğer bir bulgu retinada yüzeysel yerleşimli tek veya çok odaklı, beyaz-sarı renkli, özellikle erkek hastalarda damar tıkanıklığına neden olabilen retinit odaklarıdır. Bu lezyonlar genellikle skar bırakmadan iyileşirler (Tugal-Tutkun ve ark., 2004). Tıkayıcı tipte vaskülitte bağlı olarak gelişen periferik iskemiye ikincil periferik retinal neovaskülarizasyon gelişimi yanı sıra optik disk neovaskülarizasyonu, vitreus kanamaları ve traksiyonel dekolman gibi komplikasyonlar da gelişebilmektedir (Christoph ve ark., 2008). Optik sinir ödemi nadirdir ve genellikle optik sinir arteriollerinin akut mikrovaskülit sonucunda oluşmaktadır. Hastalığın ilerleyen döneminde optik sinir demiyelinizasyonu ortaya çıkmakta ve optik atrofi gelişebilmektedir.

Oküler Komplikasyonlar: Behçet hastalarının %44,5'inde kistoid maküla ödemi görülmektedir. Maküla ödemi tedaviyle gerilemekte fakat bazen kalıcı maküler hasara yol açarak görmeyi azaltmaktadır. Retina içi kistoid yapılar kısmi veya tam kat maküler delik (%2,6) oluşumuna neden olabilmektedir (Sheu ve Yang, 2004). Behçet hastalarında göz içi basıncı, aköz sekresyonunun azalmasına bağlı olarak düşebileceği gibi, inflamatuvar hücrelerin trabeküler ağı tıkanması, trabekülit, posterior sineşi-seklüzyo pupilla, periferik ön sineşi, neovasküler glokom ve uzun süreli steroid kullanımı gibi nedenlerle artabilmektedir (Yalvaç ve ark., 2004). Elgin ve arkadaşlarının (2004) yaptığı bir çalışmada Behçet üveitli hastalarda % 11 oranında ikincil glokom geliştiği görülmüştür. Bu hastaların yarısında glokom, steroid kullanımı veya inflamasyona bağlı trabekülit sonucu ortaya çıkmaktadır. Hastaların 1/4'ünde periferik ön sineşiye bağlı parsiyel açı kapanması glokomu, 1/5'inde pupiller blok ve periferik ön sineşinin eşlik ettiği açı kapanması glokomu ve %10'unda neovasküler glokom meydana gelmektedir (Evereklioğlu, 2005).

Katarakt gelişimi hastaların %36'sında görülmektedir ve oküler inflamasyon veya uzun süreli steroid kullanımına bağlı olarak gelişmektedir. Çoğunlukla arka

kapsüler katarakt izlenmesine rağmen ön subkapsüler katarakt veya kortikal katarakt da görülebilmektedir (Evereklioğlu, 2005).

Behçet üveiti olgularında, periflebite bağlı damar tıkanması (%6,6), gliotik damar kılıflanması, iris deformitesi veya atrofi, maküla dejenerasyonu (%19,4), epiretinal membran oluşumu (%17), retinal iskemi, disk ödemi, papillit, optik atrofi (%23,6), iris, retina veya optik diskte neovaskülarizasyon (%4,3), intravitreal kanama (%2,3) ve traksiyonel retina dekolmanı (%1,4) görülebilir. Hastalığın son döneminde, tekrarlayan ataklara ve komplikasyonlara bağlı olarak optik atrofi gelişebilir. Ayrıca damarlarda ileri derecede incelmeye, kılıflanma ve beyaz tel görünümü ve çeşitli derecelerde koryoretinal atrofi ve skarlaşmanın eşlik ettiği difüz retinal atrofi görülebilir. Bazı hastalarda ftizis bulbi gelişebilir (Sakamoto ve ark., 1995; Lee, 2001; Evereklioğlu, 2005).

2.1.5. Görüntüleme

Behçet hastalarında arka segment tutulumunu değerlendirmek, meydana gelen komplikasyonları tespit etmek ve tedaviye cevabı izlemek için arka segment görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır.

Behçet üveitin tanı ve takibinde altın standart olarak kabul edilen sistem FFA'dır. FFA'da optik diskten ve vaskülit gelişmiş damarlardan sızıntı, göllenme, damar tıkanıklıkları, telenjektaziler, iskemik alanlar, disk ve retina neovaskülarizasyonu ve damar duvarında boyanma gibi bulgular tespit edilebilmektedir. Olgularda henüz görme keskinliği etkilenmeden, FFA'da retina kapillerlerinden sızıntı tespit edilebilir. Ayrıca akut inflamasyonun olmadığı sessiz dönemlerde FFA ile tespit edilen retinal damar sızıntıları retinal inflamasyonun devam ettiğini ve tedavinin yetersiz olduğunu gösterir.

İSYA koroidin vasküler yapılarını incelemek için kullanılan görüntüleme yöntemidir. Behçet üveitli bazı olgularda İSYA'da koroid dolmuş defektleri olduğu bildirilmiştir. (Evereklioğlu, 2011). Ancak bu bulgular Behçet hastalığı için spesifik ve patognomik olmadığından İSYA'nın Behçet hastalarının takibinde yeri yoktur.

Behçet hastalığına bağlı arka segment tutulumunun takibinde FFA'nın yeri tartışmalıdır ancak bu yöntem ile retinanın kesitsel görüntüsü elde edilememektedir.

OKT'nin klinik kullanıma girmesiyle birlikte retina katmanlarının ayırt edilmesi ve bu katmanların yapısal bütünlüklerinin değerlendirilmesi mümkün hale gelmiştir. Dokuların invivo histolojik görüntüleri alınabilmektedir (Huang ve ark., 1991; Fujimoto ve ark., 1995; Puliafito ve ark., 1995; Fujimoto ve ark., 2000; Fujimoto, 2003; Chen ve ark., 2006; Gupta ve ark., 2008; Wolf, 2010).

Optik kohorens tomografi Behçet üveitinde maküler ödem, arka kutup lezyonları, maküler skar ve diğer maküler komplikasyonların gösterilmesine olanak sağlar (Ossewaarde ve ark., 2012; Ossewaarde ve Rothova, 2012; Kempen ve ark. 2013; Kim ve ark., 2015; Tugal ve ark., 2017). Maküler ödemi olan hastada ödemin diffüz ya da lokal paternini belirlemede, subretinal sıvının tespitinde ve tedavinin takibinde en önemli görüntüleme yöntemidir. Üveite ikincil ERM gibi vitreomaküler ara yüzey hastalıklarının tanısında ve takibinde oldukça değerli bilgiler vermektedir (Ossewaarde ve Rothova, 2012; Lehpamer ve ark., 2013; Lehpamer ve ark., 2014). SD-OKT ile maküler ödemli hastalarda görsel prognozla ilişkili olan retina tabakaları ve özellikle elipsoid zonun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Onal ve ark., 2014; Tortorella ve ark., 2015). Klinik olarak sessiz evrede olduğu düşünülen hastalarda OKT ile saptanan kistik maküler ödem persistan oküler inflamasyonu gösterir (Atmaca ve ark., 2003). Aktif evrede olan retinal infiltratlar SD-OKT kesitlerinde; fokal retinal kalınlaşma, özellikle iç retina tabakaları ve optik gölgeleme gibi bulanıklaşan hiperreflektivite gösterirler. Bu infiltratlar görünür bir skar olmadan iyileşirler. Ancak SD-OKT de retinal katlarda atrofi ortaya çıkarırlar (Tugal-Tutkun, 2012; Tugal-Tutkun, 2013; Onal ve ark., 2014). SD-OKT ile saptanan retina sinir lifi defektleri yüzeysel retinal infiltratların sekeli olduğundan bu bulgu arka segment tutulumlu Behçet üveiti tanı ve takibinde çok önemlidir (Onal ve ark., 2014; Oray ve ark., 2015).

Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi retinanın yüksek çözünürlüklü, kesitsel ve niceliksel bir görüntüsünün elde edildiği, girişimsel olmayan ve temas gerektirmeyen bir tanı yöntemidir. 1991 yılında Fujimoto, Huang ve arkadaşları tarafından Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde geliştirilen OKT sistemini, 1995 yılında Schuman ve arkadaşları glokomun tanısı için de kullanılabileceğini göstermişlerdir (Mumcuoglu ve ark., 2008).

Time domain OKT (Stratus OKT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) 2002 yılında kullanıma girmiş olup saniyede 400 aksiyel tarama yapmaktadır. Aksiyel çözünürlüğü 10 μm ve transvers çözünürlüğü 20 μm olan iki boyutlu görüntü oluşturabilir (Chen ve ark., 2006; Gupta ve ark., 2008). 2006 yılında ilk yüksek hız ve çözünürlüklü SD-OKT'nin (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) klinik kullanıma sunulmasıyla retinal anatomiye çok daha detaylı bir şekilde değerlendirmek mümkün olmuştur. Saniyede 400 tarama görüntüsü sağlayan Stratus OKT'ye nazaran SD-OKT 14,600-29,000 tarama görüntüsü alabilmektedir ve görüntü çözünürlüğü 5 μm 'ye kadar çıkabilmektedir. Bu sayede çok kısa sürede histolojik kesitlere yaklaşan kalitede görüntü alınması mümkün olmaktadır (Huang ve ark., 1991; Wolf ve ark., 2010). Enhanced depth imaging (EDI)-OKT yeni tanımlanan bir yöntemdir. EDI-OKT ile elde edilen ters görüntüler sayesinde koroidal yapılar tam kat görüntülenebilmekte ve koroid kalınlığı ölçülebilmektedir (Huang ve ark., 1991).

OKT Çalışma Prensipleri

Optik koherens tomografinin çalışma prensibi B-tarayıcı ultrasonografiye (USG) benzer, ancak burada kullanılan aracı ses değil yüksek aydınlıkta diode ışık kaynağıdır. Cihaz görüntü elde etmek için Michelson interferometre kullanır. Düşük koherensli infrared ışık fiberoptik yardımıyla ışın ayırıcı bir sisteme taşınır ve bir kısmı gözün optik ortamına ve diğer kısmı referans aynasına yönlendirilir. Işın ayırıcı ile referans aynanın uzaklığı sürekli değişir. Fundusa gönderilen tarayıcı A-modu ışık retina katmanlarının kalınlığı ile orantılı olarak değişen hızda geri yansır. Işık kaynağı ile retina arasındaki mesafe, ışık kaynağı ile referans aynanın arasındaki mesafeye eşit olunca, retinadan ve referans aynadan yansıyan ışık bir girişim paterni gösterir. Bu patern alet tarafından algılanır ve sinyal haline dönüştürülür. A-mod derinlik ölçümleri yan taramalar ile kombine edilir ve B-mod görüntü haritaları elde edilir. Elde edilen görüntüler renklendirilir. Göreceli olarak reflektivitesi yüksek alanlar beyaz-kırmızı, reflektivitesi düşük alanlar mavi-siyah olarak kayıt edilir. Daha sonra aksiyel göz hareketleri ile oluşan artefaktlar ortadan kaldırılır (Batioğlu, 2010; Ko ve ark., 2005).

Görüntünün çözünürlüğü z ekseninde (aksiyel) ve x-y ekseninde (transvers) değerlendirilir. Aksiyel çözünürlük başlangıç ışığın dalga boyu ve dalga genişliğine bağlıdır. Dalga boyu kısaldıkça su içeren dokular (kornea ve vitreus) tarafından yeterince absorbe edilemez. Bu ışığın retinaya daha iyi ulaşmasını sağlar. Dalga

boyunun genişliğinin dar olması daha küçük bir alanın incelenbilmesini sağlar (Podoleanu ve ark., 1997; Batioğlu, 2010).

Transvers çözünürlük temelde dalga boyundan bağımsızdır. Pupilla açıklığından etkilenir. Yeni modeller daha kısa sürede daha fazla alanı tarayabilecek dolayısıyla daha yüksek transvers çözünürlük sağlayabilecek şekilde tasarlanmaktadır (Çıtırık ve ark., 2017).

2.1.6. Histopatoloji

Behçet hastalığında tüm organ sistemlerindeki ortak histopatolojik lezyon, tıkaçıcı vaskülitir. Hastalığın esas patolojik bulguları lenfomononükleer hücrelerin damar çevresine birikimi, endotel hücrelerinin şişmesi veya çoğalması sonucu küçük damarlarda kısmi tıkanıklık ve fibrinoid dejenerasyondur. Fizik olması nedeniyle enükle edilen BH tanılı bir gözde yapılan histopatolojik çalışmada, bazı damar duvarlarında fibrinoid nekroz, hemorajik nekroz kümeleri ve monositik hücrelerin olduğu, koroidde de lenfositlerin hakim olduğu orta derecede hücrel infiltrasyon izlenmiştir. Retina ve uveadaki hücrelerin çoğunun T hücreleri olduğu, ancak yer yer B hücre kümelerinin de bulunduğu bildirilmiştir. CD4/CD8 oranı 1.5/1.0 olarak saptanmıştır. Özellikle endotel hücrelerinde olmak üzere bol miktarda HLA-DR, HLA-DQ ve adhezyon molekülleri (hücreler arası yapışma molekülü-1, E-selektin, damar hücresi yapışma molekülü, lenfosit işlev-bağımlı antijen 1a ve b) saptanmıştır (George ve ark., 1997). Elde edilen histopatolojik ve klinik veriler, BH'ye immun kompleks vaskülitinin yol açtığı kanısını uyandırır da bugün için geçerli olan görüş T-hücre baskılayıcı sistem bozukluğunun ana rolü oynadığı ve ağır bir immunolojik bozukluk olduğudur (Yazıcı ve ark., 1984; Zouboulis ve ark., 2003).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

Behçet hastalığında spesifik ve tanı koydurucu bir laboratuvar tetkiki ya da hastalık aktivitesi ile korelasyon gösteren bir belirteç mevcut değildir. Hastaların yaklaşık %15'inde kronik hastalık anemisi ve lökositoz görülür. Eritrosit sedimentasyon hızında artış ve C-reaktif protein yüksekliği gözlemlense de hastalık aktivitesi ile doğrudan korelasyon göstermez. Aktif orogenital, göz ve santral sinir sistemi tutulumuna rağmen

normal olabilir. Serum immünglobulinleri ve C9 daha belirgin olmak üzere serum komplemanlarında artış gözlenebilir. Romatoid faktör ve antinükleer antikorlar negatiftir.

2.1.8. Tedavi

Behçet hastalığının tedavi seçenekleri tutulum bölgesine, semptomlara ve klinik bulguların şiddetine göre değişir. Etyoloji tam olarak bilinmediğinden, hastalığa özgü bir tedavi algoritması mevcut değildir. Hastalık, aktivasyon ve remisyonlarla seyrettiği için tedavinin temel amacı enflamasyonu baskılayarak hastalık semptomlarını kontrol altına almaktır (Deuter ve ark., 2008).

Özellikle genç erkek hastalarda göz ve vasküler tutulum gibi ciddi organ tutulumu olduğunda immünsüpresif tedavi uygulanması önerilmektedir (Atmaca ve ark., 1996; Whallet ve ark., 2000; Evreklioğlu, 2005; Mat, 2007; Deuter ve ark., 2008).

Göz bulgularının tedavisinde amaç inflamasyonu baskılamak, relapsları azaltmak ve gelişebilecek oküler hasarı en aza indirmektir. Behçet hastalarında göz bulguları yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilediğinden erken tanı ve tedavi önemlidir. Akut ön üveit varlığında topikal steroid ve midriyatik damlalar kullanılmaktadır. Steroid tedavisine yüksek doz başlanıp, inflamasyon kontrol altına alındıkça doz azaltılarak kesilmelidir. Tedaviye ön kamarada inflamasyon bulguları kaybolana kadar devam edilmelidir (Dursun ve ark., 2004). Bir anti-enflamatuar ajan olan kolşisin kullanımı, mukoza ve eklem bulgularıyla sınırlıdır, göz hastalığı üzerinde herhangi bir etkisi yoktur (Masuda ve ark., 1989; Yazıcı ve ark., 1990). Arka segment tutulumu olan olgularda sistemik steroid tedavisi başlanır ancak Behçet üveitinin tedavisinde tek başına sistemik steroid kullanımı uygun bir yaklaşım değildir. Steroidin kesilmesi sırasında ciddi rebound ataklar meydana gelebilir. Bu nedenle arka segment tutulumu olan hastalarda uzun süreli remisyon sağlayabilmek için steroid tedavisine immünsüpresif ve immünmodülatör ajanlar eklenmelidir (Zakka ve ark., 2009). Tedaviye antimetabolit ilaçları ve kalsinörin inhibitörlerini içeren konvansiyonel tedavi ile başlanır. Başarısızlık ya da yan etki durumunda sırasıyla interferonlar ve tümör nekroz faktör alfa inhibitörlerinin kullanıldığı basamak tedavisi uygulanır.

En sık kullanılan antimetabolit ajan olan azatiopürin, pürin analogu olan bir ön ilaçtır. Deoksiribonükleik asit (DNA) replikasyonunu ve ribonükleik asit (RNA)

sentezini bozarak ve lenfositlerin de dahil olduğu tüm bölünen hücrelerin çoğalmasını engelleyerek etki göstermektedir. Saadoun ve ark. sistemik kortikosteroid ve azatiopirin tedavisi uyguladıkları ciddi arka üveitli veya panüveitli 157 Behçet hastasının %51,6'sında tam düzelme, %41,4'ünde kısmi düzelme olduğunu ve %7'sinde düzelme olmadığını tespit etmişlerdir (Saadoun ve ark., 2010).

Siklosporin A kalsinörin inhibitörüdür ve fungal bir metabolittir. Siklosporin A göz tutulumu olan Behçet hastalarında 2,5-5 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. Behçet hastalığına bağlı enflamasyonun kontrolünde etkili olduğu gösterilmiştir. Bağışıklık baskılayıcı etkisini T hücrelerinden IL-2 ve makrofajlardan IL-1 sentezini inhibe ederek gösterir (Diaz ve ark., 1991). Siklosporin A kullanımının üveit atak sıklığı ve şiddetini azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (Masuda ve ark., 1989; Yazıcı ve ark., 1990; Diaz ve ark., 1991; Ozyazgan ve ark., 1992; Ozdal ve ark., 2002; Tetikoglu ve ark., 2008). Azotiopirin ve siklosporinin kombine kullanımının daha etkili bir immünsüpresyon sağladığı gösterilmiştir (Kotter ve ark., 1996; Yazıcı ve Ozyazgan, 1999; Kaklamani ve Kaklamani, 2001). Enfeksiyöz olmayan üveitlerin tedavisinde kullanılmakta olan immünsüpresan ajanlar, bağışıklık sistemini genel olarak baskılamakta veya saptırmaktadırlar. Bu tedavi yöntemlerinin sebep oldukları ciddi yan etkilerin ve/veya tedaviye dirençli olguların varlığı, yeni tedavi arayışlarına sebep olmuştur. İnflamatuar süreçteki özgün molekülleri (proteinleri) etkileyerek bağışıklık sisteminde daha sınırlı ancak etkin bir tedavi sağlayan biyolojik ajanların kullanıma girmesiyle, Behçet üveitinin uzun dönem görme prognozunda bir iyileşme gözlenmiştir. Biyolojik ajanlardan INF- α , geleneksel immünsüpresif ajanlara dirençli Behçet hastalarında kullanılmaktadır. İnterferonun konvansiyonel tedaviye üstünlüğü hızlı etki etmesi ve uzun süreli remisyon sağlaması sayılabilir. Konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen hastalarda IFN ile yüksek oranlarda cevap alınmıştır (Kötter ve ark., 2003; Tugal-Tutkun ve ark., 2006; Gueudry ve ark., 2008; Krause ve ark., 2008). IFN tedavisinin atak sayısını azalttığı tespit edilmiştir (Tugal-Tutkun ve ark., 2005; Sobacı ve ark., 2010). TNF- α inhibitörleri, immünsüpresif ajanlara dirençli oküler Behçet olgularında alternatif bir ilaçtır. İnfliksımab, insan-mürin şimerik bir TNF- α inhibitörüdür. Transmembran formundaki TNF- α molekülüne bağlanır ve bu molekülün TNF- α reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek etki gösterir. İnfliksımab arka üveit, retinal vaskülit ve maküla ödemi olan olgularda, 5mg/kg dozunda, intravenöz yolla, 0, 2, 6. hafta ve hastalığın şiddetine göre 4 veya 6 haftada bir uygulandığında,

immünesüpresif ajanlara dirençli olgularda kalıcı remisyon sağlamaktadır (Tugal-Tutkun ve ark., 2005; Zeghidi ve ark., 2014). Görmeyi tehdit edici Behçet üveitinde tercih edilmelidir. Adalimumab insan monoklonal antikoru anti TNF ajandır ve Behçet üveitinde çalışmalar yapılmaktadır (Mushtaq ve ark., 2007; Van Laar ve ark., 2007). Birçok biyolojik ajan tedaviye dirençli Behçet üveitinde denenmektedir. Takiplerde maküler ödemi gelişen hastalara perioküler veya intravitreal kortikosteroid enjeksiyonları kullanılmaktadır.

2.1.9. Seyir ve Prognoz

Behçet hastalığı relapslar ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık gençler ve erkeklerde daha şiddetli tutulumlara neden olmaktadır. En önemli mortalite ve morbite nedenleri arasında oküler, arteriyel ve venöz büyük damar tutulumları bulunmaktadır. Mukokutanöz, eklem ve göz tutulumu genellikle hastalığın erken dönemlerinde, santral sinir sistemi ve büyük damar tutulumu ise sıklıkla hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Hastalık aktivitesi de yıllar geçtikçe azalmaktadır. Yıllar içerisinde hastaların büyük bir kısmında tam remisyon gelişebilmektedir (Kural-Seyahi ve ark., 2003). BH'nin şiddetinin gebelik sırasında artıp artmadığı ayrıca bebek ve annede herhangi bir morbiditeye neden olup olmadığı konusu halen tartışmalıdır. Bu konudaki bilgiler daha çok retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. Gebelik sırasında hastalığa bağlı semptomların arttığını belirten yayınların yanı sıra hastaların bu dönemde remisyona girdiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Bang ve ark., 1997; Noel ve ark., 2013). Ayrıca BH sıklıkla genç erişkinlerde görülmekle beraber nadiren çocuk hastaları da etkileyebilmektedir. BH'nin çocuklardaki seyri erişkinlerdekine benzerdir. Çocuk hastalarda aile hikayesi bulunma sıklığı konusunda literatürde değişik oranlar bildirilmektedir. Genellikle erişkin hasta grubu ile karşılaştırıldığında çocuk hastalarda aile hikayesi bulunma sıklığının daha yüksek olduğu görülmektedir (Mizuki ve ark., 1997; Evereklioglu, 2005).

Behçet hastalığında erkek cinsiyet, erken yaşta başlangıç ve HLA-B51 pozitifliğinin kötü prognostik faktörler olduğu belirtilmektedir (Yazıcı ve ark., 1984; Mizuki ve ark., 1997; Krause ve ark., 1998; Tursen ve ark., 2003). Hastalıkta prognozu etkileyen en önemli faktörler göz tutulumu, nörolojik ve gastrointestinal tutulum ve derin ven trombozu varlığıdır (Gürler ve ark., 1997; Kim, 1997; Ozdal ve ark., 2002;

Siva ve ark., 2004; Tugal ve ark., 2004; Kitaichi ve ark., 2007). Ayrıca hastalarda uzun süreli ilaç kullanımına bağılı oluşan yan etkiler de prognozu etkilemektedir (Deuter ve ark., 2008; Whallet ve ark., 2000). Behçet üveiti, özellikle arka segment tutulumu, ciddi görme kaybına neden olabilen bir durumdur ve morbiditesi yüksektir. BH'nin mortalitesi genelde düşük olup sıklıkla akciğer ve santral sinir sistemi kanaması ya da barsak perforasyonu ile ilişkilidir (Kural-Seyahi ve ark., 2003). Bununla birlikte tedavide kullanılan yeni ajanlar sayesinde son zamanlarda morbidite ve mortalite oranlarında önemli düşüşler elde edilmektedir (Yazıcı ve ark., 1996; Dalvi ve ark., 2012).



3. GEREÇ-YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Üvea-Behçet biriminde Behçet hastalığına bağlı göz tutulumu nedeniyle takip edilen ve 3 Ekim 2017–25 Kasım 2017 tarihleri arasında muayeneye gelen 64 hasta ve gözlük muayenesi için polikliniğe başvuran 50 normal birey çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 28.09.2017 tarih ve B.30.2.ODM.0.20.08/1187-1206 sayı numaralı izin alındı. Çalışmaya katılan tüm bireylerden aydınlatılmış onam formu alındı.

Behçet hastalığına bağlı arka segment tutulumu olması, göz tutulumunun inaktif evrede ya da remisyonda olması ve hastanın 18 yaş üstünde olması çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak belirlendi. İnaktif evre; iridosiklit, hipopiyon, retinit, vitrit, vaskülit, koryoretinit, optik disk ve maküla ödemi bulgularının bulunmadığı dönem olarak tanımlandı. Makülayı ve optik siniri etkileyebilecek ek sistemik hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Yüksek refraktif kusuru olan, maküler atrofisi ve glokomu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Behçet üveiti grubunda yer alan 64 hastanın 5'i glokom nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaşı, tanı yaşı, cinsiyeti gibi demografik bilgileri, hangi gözün etkilendiği, aldığı sistemik tedavi ve perioküler steroid enjeksiyon öyküsü kaydedildi.

Hasta grubu ve kontrol grubunda yer alan tüm bireylere Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, refraksiyon ölçümü, goldman aplanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik muayene ve dilate fundus muayenesini içeren tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. Heidelberg Spektralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) cihazı ile maküler ve peripapiller OKT görüntüleri elde edildi.

Maküla anatomisini değerlendirmek için cihazın 240 mikron aralı 25 kesitten oluşan B scan tarama modu kullanıldı. Bu tarama modu yatay meridyenden görüntüler almaktadır. Makülada, merkezi fovea santrali olan 6 mm'lik dairesel alanı belirler. Bu alanın ortasında yine fovea merkezli 1mm çaplı bir merkez bölge işaretler. Merkez bölgenin çevresinde kalan alanı temporal, superior, nazal ve inferior bölgelere ayırır. Temporal, superior, nazal ve inferior bölgeler, kesişme noktalarından 6 mm dış çapa uzanan yatay veya dikey tarama hatlarından oluşur. Tabaka kalınlıkları cihaz tarafından otomatik segmentasyon programı kullanılarak elde edilmiştir.

Çalışmamızda peripapiller ve maküler RSLT kalınlığı, SMK, ganglion hücre tabakası, iç pleksiform tabaka ve iç nükleer tabaka kalınlıkları ve iç ve dış tabakaların toplam kalınlıkları değerlendirildi. İnternal limitan membran (İLM) ile iç pleksiform tabaka arası mesafe cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanmakta ve iç tabakalar toplam kalınlığı olarak verilmektedir. Aynı şekilde, dış plexiform tabaka ile Bruch membranı arası mesafe cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanmakta ve dış tabakalar toplam kalınlığı olarak verilmektedir.

Hasta ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet ve tanı yaşı dağılımlarına bakıldı. Hasta grubunda ERM varlığı incelendi. Hasta grubunda bilateralite ve sistemik tedavi kullanım oranları kayıt edildi. Hasta ile kontrol grubu arasında peripapiller ve maküler RSLT kalınlığı, SMK, ganglion hücre tabakası, iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka kalınlıkları ve iç ve dış tabakaların toplam kalınlıkları karşılaştırıldı. Perioküler steroid enjeksiyonu yapılan hastalarda, enjeksiyonun segmente edilen tabakalara olan etkisi araştırıldı. Üveit süresi ile görme keskinliği ve tabakalar arası ilişki incelendi. ERM varlığının bu tabakalara olan etkisi değerlendirildi. Görme keskinliği ile segmente edilen tabakalar ve SMK ilişkisine bakıldı. Ayrıca tek göz tutulumu olan hastalarda, tutulan göze ait peripapiller RSLT kalınlığı ve maküla segmentlerinin kalınlıkları, aynı hastanın sağlam gözüne ait veriler ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro Wilk ile incelendi. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örnekler t testi, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki için Spearman sıra korelasyonu kullanıldı. Kategorik verilerin incelenmesinde kıkare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde gösterilirken normal dağılıma uymayan veriler ortanca (min-mak) şeklinde sunuldu. Nitel veriler ise frekans (yüzde) olarak sunuldu. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Behçet üveiti grubunda yer alan 64 hastanın 5'i glokom nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Dahil edilme kriterlerini taşıyan 59 hastanın 100 gözü ve 50 sağlıklı bireyin 100 gözüne ait veriler değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubu yaş dağılımları ve cinsiyet dağılımları Tablo 1'de gösterildi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı benzer olarak tespit edildi (Sırasıyla; $p=0,821$, $p=0,807$).

Tablo 1. Behçet hastaları ve kontrol grubunda cinsiyet ve yaş dağılımları

	Erkek sayısı	Kadın sayısı	Ortalama yaş±SS (yıl)	Min-Max yaş (yıl)
Hasta Grubu	39 (%66,1)	20 (%33,9)	38,2 ± 10,9	18-64
Kontrol Grubu	31 (%62,0)	19 (%38,0)	37,7 ± 12,2	18-62
Toplam	70 (%64,2)	39 (%35,8)	38,0 ± 11,4	18-64

Min: Minimum Max: Maksimum SS: Standart sapma

Behçet hastalarında bilateral tutulumu olanların oranı %75 iken, tek taraflı olanların oranı %25 olarak belirlendi.

Sistemik tedaviler incelendiğinde hastaların %54,2'sinin azotioprin, %30'unun kolşisin, %25,4'nün siklosporin, %16,9'unun infliksimab, %11,9'unun interferon ve %3,4'ünün adalimumab kullandığı tespit edildi. Sistemik tedavi uygulanmayan hastaların oranı %8,5 olarak belirlendi.

Hasta grubunda BH ortalama süresi 6 yıl olarak tespit edildi. Üveit süresi ortalama değeri 6 yıl iken, BH başlangıç yaşı ortalama değeri 30 yıl olarak belirlendi. Bulgular Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2. Behçet hastalarında hastalık ve üveit süresi

	Ortalama \pm SS (yıl)	Ortanca (yıl)	Min-max (yıl)
BH süresi	8,1 \pm 5,9	6	1-26
Üveit süresi	7,1 \pm 4,9	6	1-20
BH başlangıç yaşı	30,2 \pm 8,5	30	11-53

BH: Behçet Hastalığı Min: Minimum Max: Maksimum SS: Standart sapma

Behçet grubunda ortalama peripapiller RSLT, ortalama SMK, ortanca maküler RSLT, ortanca gangliyon hücre tabakası ve ortanca iç pleksiform tabaka kalınlıkları sırasıyla 102,6 μ m, 262,4 μ m, 12,5 μ m, 14,5 μ m ve 20,5 μ m iken, kontrol grubunda bu değerler 101,8 μ m, 270,4 μ m, 12 μ m, 15 μ m, ve 20 μ m olarak tespit edildi. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,772, p=0,106, p=0,181, p=0,998 ve p=0,918). İç nükleer tabaka kalınlığının ortanca değeri hasta grubunda 20 μ m iken kontrol grubunda 18 μ m olarak belirlendi. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. (p=0,001). Cihaz tarafından belirlenen retina iç tabakaları kalınlığı ortalama değeri hasta grubunda 175,9 μ m iken kontrol grubunda ortalama değer 180,9 μ m olarak tespit edildi (p=0,313). Dış tabakalar toplam kalınlığının ortanca değeri hasta grubunda 87 μ m ve kontrol grubunda 90 μ m idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001) (Tablo 3).

Tablo 3. Behçet hastaları ve kontrol grubunda OKT parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	P
Peripapiller RSLT (ortalama μm)	102,6 \pm 23,2	101,8 \pm 12,8	0,772
SMK (ortalama μm)	262,4 \pm 41,8	270,4 \pm 25,1	0,106
Maküler RSLT (ortanca μm)	12,5 (3 - 33)	12 (7 - 24)	0,181
Gangliyon hücre tabakası (ortanca μm)	14,5 (5 - 50)	15 (8 - 54)	0,998
İç pleksiform tabaka (ortanca μm)	20,5 (13 - 56)	20 (14 - 48)	0,918
İç nükleer tabaka (ortanca μm)	20 (8 - 74)	18 (9 - 51)	0,001
İç tabakalar toplam kalınlık (ortalama μm)	175,9 \pm 40,4	180,9 \pm 26,3	0,313
Dış tabakalar toplam kalınlık (ortanca μm)	87 (74 - 128)	90 (76 - 96)	<0,001
RSLT: Retina sinir lifi tabakası SMK: Santral maküler kalınlık			

Perioküler steroid enjeksiyonu yapılan (16 hastanın 20 gözü) ve yapılmayan hastalarda tüm peripapiller ve maküler kalınlık değerleri karşılaştırıldı ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Perioküler steroid enjeksiyonu yapılan ve yapılmayan Behçet üveitli hastaların OKT parametrelerine ait ortalama değerlerin karşılaştırılması

	Enjeksiyon yapılan hastalar (n=16)	Enjeksiyon yapılmayan hastalar (n=43)	P
Peripapiller RSLT (μm)	103,5 \pm 26,77	101,1 \pm 22,67	0,686
SMK (μm)	254,7 \pm 38,82	263,5 \pm 43,04	0,403
Maküler RSLT (μm)	13 (7 - 18)	12 (3 - 30)	0,912
Gangliyon hücre tabakası (μm)	15 (7 - 27)	13 (5 - 49)	1,000
İç pleksiform tabaka (μm)	19 (14 - 29)	21 (13 - 56)	0,408
İç nükleer tabaka (μm)	21 (13 - 33)	19 (8 - 74)	0,671
İç tabakalar toplam kalınlık (μm)	164 (117 - 229)	171 (94 - 360)	0,355
Dış tabakalar toplam kalınlık (μm)	87 (75 - 128)	87 (76 - 103)	0,947

RSLT: Retina sinir lifi tabakası SMK: Santral maküler kalınlık

Üveit süresi ile dış tabakalar arasında negatif yönlü zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki tespit edildi (korelasyon katsayısı -0,250). Görme keskinliği ile SMK, iç tabakalar ve dış tabakalar arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki bulundu (korelasyon değerleri sırasıyla 0,249, 0,268 ve 0,223) (Tablo 5).

Tablo 5. Üveit süresi ve görme keskinliği ile OKT parametrelerinin korelasyon tablosu

	Üveit süresi (yıl)	Görme Keskinliği
Peripapiller RSLT (μm)	-0,178 (p= 0,242)	0,125 (p=0,397)
SMK (μm)	-0,027 (p= 0,681)	0,249* (p=0,019)
Maküler RSLT (μm)	0,076 (p=0.700)	0,036 (p=0,791)
Gangliyon hücre tabakası (μm)	0,101 (p= 0,837)	0,063 (p=0,748)
İç pleksiform tabaka (μm)	0,188 (p= 0,634)	0,163 (p=0,162)
İç nükleer tabaka (μm)	0,188 (p= 0,634)	-0,101 (p=0,085)
İç tabakalar toplam kalınlık (μm)	0,007 (p=0,689)	0,268**(p=0,015)
Dış tabakalar toplam kalınlık (μm)	-0,250* (p=0,018)	0,223*(p=0,008)
*%5 önem düzeyinde anlamlı korelasyon, **%1 önem düzeyinde anlamlı korelasyon RSLT: Retina sinir lifi tabakası SMK: Santral maküler kalınlık		

Epiretinal membran olan hastalarda (15 hastanın 20 gözü) ortalama SMK, ortanca maküler RSLT, ortanca ganglion hücre tabakası, ortanca iç pleksiform tabaka, ortanca iç nükleer tabaka ve ortalama iç tabakalar toplam kalınlık değerleri sırasıyla 286,8 μm , 17 μm , 21 μm , 24 μm , 27 μm , 198,9 μm iken, ERM olmayan grupta sırasıyla 254,6 μm , 12 μm , 13 μm , 19 μm , 19 μm ve 168,6 μm olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,005). Dış tabakalar toplam kalınlığının ortanca değeri ERM olanlarda 88 μm iken, olmayanlarda 87 μm olarak elde edildi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,310) (Tablo 6).

Tablo 6. Behçet hastalarında ERM varlığına göre OKT parametrelerinin karşılaştırılması

	ERM var	ERM yok	P
SMK (ortalama μm)	286,8 \pm 52,2	254,6 \pm 34,7	0,001
Maküler RSLT (ortanca μm)	17 (7 - 33)	12 (3 - 20)	<0,001
Gangliyon hücre tabakası (ortanca μm)	21 (10 - 50)	13 (5 - 32)	0,001
İç pleksiform tabaka (ortanca μm)	24 (15 - 56)	19 (13 - 34)	0,005
İç nükleer tabaka (ortanca μm)	27 (13 - 74)	19 (8 - 38)	<0,001
İç tabakalar toplam kalınlık (ortalama μm)	198,9 \pm 53,9	168,6 \pm 32,2	0,019
Dış tabakalar toplam kalınlık (ortanca μm)	88 (74 - 128)	87 (74 - 103)	0,310

ERM:Epiretinal membran RSLT: Retina sinir lifi tabakası SMK: Santral maküler kalınlık

Behçet hastalığı olup tek göz tutulumu olan hastalarda, üveit tutulumu olan göz ile tutulum olmayan göz karşılaştırıldığında; peripapiller RSLT ortalama değerleri hasta gözde 111,8 μm iken sağlıklı gözde 101,3 μm olarak elde edildi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,013$). SMK, gangliyon hücre, iç pleksiform ve dış tabakalar toplam kalınlığı ortalama değerleri arasında ise fark yoktu ($p>0,05$). Hasta gözde ortalama maküler RSLT, ortalama iç nükleer tabaka ve ortalama iç tabakalar toplam kalınlık değerleri sırasıyla 14,6 μm , 23,4 μm ve 193,2 μm iken, sağlıklı gözde 12,7 μm , 18,1 μm ve 176,4 μm olarak elde edildi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,005$) (Tablo 7).

TABLO 7. Tek göz tutulumlu Behçet hastalarında tutulum olan gözle tutulum olmayan gözün OKT parametrelerine ait ortalama değerlerin karşılaştırılması

	Hasta göz	Diğer göz	Test istatistiği	P
Peripapiller RSLT (μm)	111,8 \pm 23,4	101,3 \pm 14,3	2,9	0,013
SMK (μm)	282 \pm 37,9	266,4 \pm 25,2	2,0	0,069
Maküler RSLT (μm)	14,6 \pm 3,4	12,7 \pm 2,2	2,2	0,049
Gangliyon hücre tabakası (μm)	19 \pm 9,7	16 \pm 7,9	1,7	0,118
İç pleksiform tabaka (μm)	23,2 \pm 5,3	21,4 \pm 5,6	1,5	0,165
İç nükleer tabaka (μm)	23,4 \pm 8,9	18,1 \pm 6,6	2,4	0,033
İç tabakalar toplam kalınlık (μm)	193,2 \pm 35,9	176,4 \pm 20,8	2,2	0,044
Dış tabakalar toplam kalınlık (μm)	88,9 \pm 5,9	89,8 \pm 6,3	-0,5	0,592

RSLT: Retina sinir lifi tabakası SMK: Santral maküler kalınlık

5.TARTIŞMA

Behçet hastalığı tüm dünyada görülmekle birlikte Türkiye, İran, Japonya, Kore ve Çin gibi tarihi “İpek Yolu” üzerinde bulunan ülkelerde prevalansı oldukça yüksektir. Türkiye’de yapılan toplum temelli çalışmalarda hastalık prevalansı 8-42/10,000 arasında bildirilmiştir (İdil ve ark., 2002; Alpsoy, 2003; Evreklioglu, 2005). Hastalığın ülkemizde sık görülmesi, özellikle arka segment tutulumu olan üveit hastalarında morbiditenin yüksek olması ve genç erişkin çağıdaki bireyleri etkiliyor olması hastalığın ülkemiz açısından önemini artırmaktadır.

Hastalığın başlangıç yaşı 25-35 yıl olup nadiren çocukluk çağı ve 50 yaş üzerinde de bildirilmektedir (Yurdakul ve ark., 1994; Alpsoy ve ark., 2007). Türk hastalarda ortalama başlangıç yaşı 23,3, Almanya’da 26 ve Japonya’da ise 34,3 olarak bildirilmektedir (Nakae ve ark., 1993; Tuzun ve ark., 1996; Zouboulis ve ark., 1997; Kaklamani ve ark., 1998; Azizlerli ve ark., 2003; Pamuk ve ark., 2007).

Behçet hastalığı olan 1465 hastaya ait verilerin toplandığı uluslararası bir çalışmada, Türkiye’den dahil edilen 239 hastanın hastalık başlangıç yaşı $27,0 \pm 9,7$ yıl olarak tespit edilmiştir (Nobuyoshi ve ark., 2007). Benzer şekilde bizim çalışmamızda oküler tutulumu olan Behçet hastalarında hastalığın başlangıç yaşı $30,2 \pm 8,5$ yıl olarak bulundu.

Literatürde kadın erkek dağılımı ile ilgili sonuçlar değişkendir ancak erkeklerde daha sık görüldüğüne ve göz tutulumunun daha ciddi seyrettiğine inanılmaktadır. (İdil ve ark., 2002). Erkek/kadın oranı Uslu ve ark.’nın (2008) çalışmasında 1,48, Karıncaoğlu ve ark. (2005) çalışmasında 1,6 ve Tugal Tutkun ve ark. (2004) çalışmasında 2,1 olarak bildirilmiştir. Tursen ve ark.’nın (2003) çalışmasında ise hastalık her iki cinste eşit olarak saptanmıştır (erkek/kadın oranı=1,03). Bizim çalışmamızda erkek/kadın oranı literatürde yer alan değerlere benzer şekilde 1,95 olarak bulundu.

Retina; reseptörler, gangliyon hücreleri, glial hücreler ve aksonlar nedeniyle birçok anatomist tarafından beynin bir uzantısı olarak kabul edilir. Retinada myelin bulunmasa da ganglion hücre nöronları ve aksonları, onu nöronal bir ideal model haline getirir. Bu da nöronal hasar olmadan da RSLT’deki incelmeyi açıklayabilir (Karadağ ve ark., 2017). Çalışmamızda OKT ile tespit edilen peripapiller RSLT değerleri Behçet üveit grubu ve kontrol grubu arasında benzer olarak bulunmuştur. Literatürde Oray ve

ark.'nın (2015) çalışmasında Behçet hastalarında oküler tutulumu olanlar ile olmayanlar arasında RSLT açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Karadağ ve ark.'nın (2017) yaptığı çalışmada ise BH'ye bağlı göz tutulumu olan grupta kontrol grubuna göre daha ince tespit edilmiştir.

Çalışmamızda benzer şekilde SMK ortalama değerleri de gruplara göre farklılık göstermemektedir ($p=0,106$). İç tabakaların kalınlığı açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmazken, dış tabakalar hasta grubunda anlamlı düzeyde ince bulunmuştur. Behçet hastalığının temel bir özelliği, tekrarlayan inflamatuvar ataklardan sonra kendini sınırlamasıdır (Tugal-Tutkun ve ark., 2004). Aktif fazda retinal tutulum, vaskülit ve maküler ödem vardır. Cheng ve ark. (2016) Behçet üveiti remisyonda olup, klinik açıdan aktif olmayan hastaları değerlendirdikleri bir çalışmada, iç retina tabakalarında anlamlı kalınlaşma tespit etmişler ve bunu da inflamasyonun tam kontrol altına alamamalarına ve subklinik inflamatuvar etkiye bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda ise iç nükleer tabaka hariç iç tabakalarda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmadı. Bunu da aktif dönemden yeni çıkmış hastalardan ziyade uzun süreli remisyonda olan hastaları çalışmaya dahil etmemize ve hastaların tedavisinde sadece klinik remisyona değil anjiyografik remisyona hedefliyor olmamıza bağlayabiliriz.

Cheng ve ark. (2016) yine aynı çalışmada dış retinal tabakalarda incelmeye olduğunu tespit etmişler ve bu durumu uzun süreli hastalıkta kalıcı ve ilerleyici fotoreseptör hasarı olmasına bağlamışlardır. İnflamasyonun başlangıç evresinde maküler ödem olabileceği, ancak hasarın kronikleşmesiyle retinal incelmeye meydana gelebileceğinden bahsetmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde dış tabakalar toplam kalınlığı anlamlı düzeyde ince bulunmuştur. Benzer mekanizma ile çalışmamızda üveit süresi ile dış tabakalar arasında negatif yönlü zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki vardır (korelasyon katsayısı $-0,250$). Yani hastanın üveit hastalığı süresi uzadıkça dış tabakalar daha ince bulunmuştur. Literatürde yer alan diğer çalışmalara bakıldığında inaktif Behçet üveitli ve idiopatik panüveitli hastalarda subfoveal koroidal kalınlık ve retinal kalınlık değerlerinin daha ince bulunduğu görülmektedir. Bu incelmeye nedenini olarak ise Haller tabakasındaki incelmeye ve koroidal damarlarda luminal boşlukların kaybına bağlı olduğu gösterilmiştir. Koroidal incelmeye ve hipoperfüzyonun retina dış katlarındaki incelemeye sebep olduğu düşünülmektedir (Takeuchi ve ark., 2010; Coskun ve ark., 2013; Karampelas ve ark., 2013). Ancak bizim

çalışmamızda koroidal kalınlık verileri değerlendirilmediği için bu yoruma katılmak mümkün olmamaktadır.

Dış retinal tabakalardaki incelmenin azalmış görme keskinliği ile korele olduğunu gösteren çalışmalar (Cheng ve ark., 2016), bunu elipsoid zon (EZ) hasarına bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda da GK ile dış retinal tabakaların kalınlığı arasında zayıf bir korelasyon olduğu tespit edildi. Benzer şekilde santral maküler kalınlık ve GK arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, GK'de meydana gelen azalmanın elipsoid zondaki hasar ile ilişkili olduğunu bildirilmektedir (Yüksek ve ark., 2014). Aktif dönemdeki üveit hastalarında maküler ödem veya maküler iskemi sonucu foveal atrofi gelişmekte, bu da intaktif evre de düşük GK ile sonuçlanmaktadır. OKT görüntülerinde EZ hasarının fotoreseptör tabakasının düzensizliğini yansıttığını ve fovea kalınlığındaki azalmanın da retinal tabakaların hasarını yansıttığını düşünmüşlerdir (Unoki ve ark., 2010). Biz de GK ile maküler kalınlık arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, aralarında pozitif bir korelasyon olduğunu tespit ettik.

Hasta grubunun kendi içinde yaptığımız analizlerde, ERM'si olan bireylerde SMK ve iç tabakaların kalınlığı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Dış tabakalarda anlamlı bir değişiklik yoktur. Bugüne kadar yapılan klinik ve histolojik araştırmalara göre ERM oluşumunda ilk aşama internal limitan membranda (İLM) oluşan mikro çatlaklardır. Sekonder ERM etyolojisinde yer alan tüm faktörler (inflamasyon, fotokoagülasyon, oküler travma vs.) ve idiopatik ERM gelişiminin etyolojisinde önemi olduğu kabul edilen arka vitre dekolmanı İLM bütünlüğünü bozmaktadır. İLM bütünlüğündeki bu bozulma lokal mediatörler aracılığıyla, ciltte tetiklenen skar formasyonuna benzer bir şekilde, muhtemel glial kökenli hücrelerin retinal satıha çıkararak proliferasyonuna yol açmaktadırlar. Özetle, İLM çatlağı retinal yüzeyde gliosis oluşturmaktadır. Oluşan bu gliosisi takiben yine farklı kemotaktik faktörler aracılığı ile fibroblastik hücreler gliosisten oluşan bu hücre köprüsüne 4. ay itibarıyla yerleşmekte ve yeni kollagen ve fibronektin sentezine başlamaktadırlar. Membranlarda kollajen ve fibronektin artarken hücrelerel bileşenler inflamatuvar hücrelerin eklenmesiyle çeşitlenmektedir. Böylece retina kalınlığında artış meydana gelmektedir (McDonald ve ark., 2001; Richard ve ark., 2003). Bu da özellikle iç katlardaki kalınlık artışını açıklamaktadır.

Çalışmamızda perioküler steroid enjeksiyonu yapılan hastalarla yapılmayan hastalar arasında OKT değerleri arasında hiçbir anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmaya inaktif hastalar dahil edildiğinden geçmiş dönemdeki yapılmış enjeksiyonların etkisi beklenmemektedir. Aktif üveitlere yapılan enjeksiyon sonrası maküler ödemde azalma görülmesi beklenen sonuçtur. Ancak literatürde inaktif döneme olan etkisi ile ilgili bir çalışma yoktur.

Behçet hastalığı olup tek göz tutulumu olan hastalarda, tutulum olan göz ile olmayan göz karşılaştırıldığında; ortalama iç tabaka kalınlığı değeri hasta gözde 193,2 µm iken sağlıklı gözde 176,4 µm olarak elde edilmiştir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,044). Dış tabakalarda ve diğer tabakalarda anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum tutulum olan gözde her ne kadar remisyona elde edilmiş ya da inaktivite gelişmiş olsa da subklinik düzeyde gösterilemeyen bir inflamasyonun olduğunu düşündürebilir.

Hastaların kliniğimize başvurmadan önceki verilerine ulaşamaması ve hastaların her atakta muayeneye gelmemeleri nedeniyle, toplam atak sayıları veya yılda geçirdiği atak sayıları sağlıklı olarak tespit edilemediğinden, istatistiksel analizlerde atak sıklığının OKT ile ölçülen parametreler üzerine etkisi değerlendirilemedi.

Sonuç olarak; arka segment tutulumlu Behçet hastalarında, hastalığın uzun dönemde maküler tabakalara ve optik sinir başına olan etkisini araştırdığımız çalışmamızda, inaktif ve remisyonda olan hastalarda kontrol grubuna göre makula bölgesinden ölçülen iç tabakalar toplam kalınlığında farklılık saptamazken, dış tabakalar toplam kalınlığını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ince bulduk. Her iki grupta peripapiller RSLT kalınlığında farklılık saptamadık. Perioküler steroid enjeksiyonunun uzun dönemde retinal tabakalara etkisi olmadığını gördük. Üveit süresi uzadıkça dış tabakalarda anlamlı düzeyde incelmeye tespit ettik. SMK, iç tabakalar ve dış tabakalar toplam kalınlığı ne kadar iyiye görme keskinliğinin o kadar iyi olduğunu tespit ettik. ERM'si olan hastalarda retinal kalınlaşmanın özellikle iç katlarda olduğunu tespit ettik. Tek göz tutulumu olan hastalarda sağlam gözle karşılaştırıldığında peripapiller RSLT kalınlığı ve iç tabakalar toplam kalınlığını hasta gözde daha kalın bulduk. Çalışmamız Behçet hastalığının uzun dönemde makula tabakalarına etkisini araştıran az sayıda çalışmadan birisidir. Elde ettiğimiz verilerin doğruluğunun ve genel

geçerliliğinin değerlendirilmesi için çok daha geniş hasta serilerinde tekrarlanması gerekmektedir.



6. KAYNAKLAR

- Akdeniz N, Esrefoglu M, Keles MS, et al. Serum interleukin-2, interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and nitric oxide levels in patients with Behcet's disease. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 596-599.
- Akman-Demir G, Baykan-Kurt B, Serdaroglu P, Gürvit H, Yurdakul S, Yazici H, Bahar S, Aktin E. Seven-year follow-up of neurologic involvement in Behçet syndrome. *Arch Neurol.* 1996 Jul;53(7):4-691.
- Akpolat T, Koc Y, Yeniay I, et al: Familial Behçet's disease. *Eur J Med* 1992; 1: 391-395.
- Alpsoy E, Donmez E, Onder M, et al.: Clinical features and natural course of Behcet's disease in 661 cases: a multicenter study. *Br J Dermatol* 2007;157:901-6.
- Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm* 2003; 37: 92-99. analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 373-380.
- Arca E, Gür AR. Behçet hastalığı. *T Klin Med Sci* 2000;23: 261-268.
- Atmaca LS, Batioglu F, Muftuoglu O. Fluorescein angiography and optical coherence tomography in ocular Behçet's disease. A preliminary study. *Adv Exp Med Biol.* 2003;528:355-360.
- Atmaca LS, İdil A, Batioglu F. A descriptive study on Behçet's disease. *Acta Ophthalmol Scan* 1996;74 403-406.
- Atmaca LS, Sonmez PA. Fluorescein and indocyanine green angiography findings in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1466-1468.
- Azizlerli G, Kose AA, Sarica R et al. Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003; 42: 803-806.
- Bang D, Chun YS, Haam IB, et al. The influence of pregnancy on Behcet's disease. *Yonsei medical journal.* 1997;38(6):437-43.
- Bardak Y, Aridogan BC. The demonstration of serum interleukin 6-8, tumor necrosis factor-alpha, complement, and immunoglobulin levels in Behçet's disease with ocular involvement. *Ocul Immunol Inflamm* 2004; 12: 53-58.
- Batioglu F. Optik Koherens Tomografi Temel Prensipler. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2010; 3(1): 1-11.

- Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*, Elsevier 2008; 1:386-393.
- Braun O, Falko GP, Wolff HH, et al.: *Dermatology* . 2. Baskı, 2000 ; 800-822.
- Buskila D, Gladman DD, Gilmore J, et al.: Behçet's disease in a patient with immunodeficiency virus infection. *Ann Rheum Dis* 1991; 50 : 115-116.
- Chen TC, Cense B, Miller JW, et al. Histologic correlation of in vivo optical coherence tomography images of the human retina. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 1165–1168.
- Cheng D, Wang Y, Huang S, et al. Macular Inner Retinal Layer Thickening and Outer Retinal Layer Damage Correlate With Visual Acuity During Remission in Behcet's Disease. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2016, 57.13: 5470-5478.
- Christoph M.E. Deuter, Ina Kötter, Graham R. Wallace, et al.: Behçet's disease: Ocular effects and treatment . *Progress in Retinal and Eye Research* 2008; 27:111-136.
- Coskun E1, Gurler B, Pehlivan Y, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography findings in Behcet disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013;21(6):5-440.
- Cıtırık M, İlhan Ç, Teke MY. Optik Koherens Tomografi. . *Güncel Retina* 2017;1(1):58-68.
- Dalvi SR, Yildirim R, Yazıcı Y. Behcet's Syndrome. *Drugs.* 2012;72(17):2223- 41.
- Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT et al. The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(3):47-338.
- Davatchi F, Shahram F, C. Chams-Davatchi et al. "Behcet's disease: from east to west," *Clinical Rheumatology* 2010;29(8):823–833.
- Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P: Silivri Fener köyü yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastaların toplum içerisinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 1981;12:14-509.
- Deuter CME, Kötter I, Wallace GR, et al. Behcet's disease: Ocular effects and treatment. *Progress in Retinal and Eye Research* 2008;27:111–136.

- Diaz M, Ruiz c, Navea, et al. Cyclosporin A in Behçet's disease new frontiers in ophthalmology. Amsterdam 1991: 898-904.
- Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol 2003; 21: 44-48.
- Doğanavşargil E, Keser G. Behçet hastalığı. Gümüşiş G, Doğanavşargil G, (ed). Klinik Romatoloji, 1.Baskı. İstanbul: Deniz matbaası, 1999; 423-439.
- Dursun D, Akova Y, Tucel E. Myositis and scleritis associated with Behçet's disease: an atypical presentation. Ocul Immunol Inflamm 2004; 12: 329-332.
- Elgin U, Berker N, Batman A. Incidence of secondary glaucoma in Behçet's disease. J Glaucoma 2004; 13: 441-444.
- Evereklioglu C. Ocular Behçet disease: current therapeutic approaches. Curr Opin Ophthalmol 2011;22:16-508.
- Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. Surv Ophthalmol 2005; 50: 297-350.
- Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ, et al. Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. Nat Med 1995; 1(9): 970-972.
- Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. Neoplasia, 2000;2:9-25.
- Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. Nat Biotechnol 2003; 21(11): 1361-1367.
- Gedik S, Akova Y, Yilmaz G, et al. Indocyanine green and fundus fluorescein angiographic findings in patients with active ocular Behçet's disease. Ocul Immunol Inflamm 2005; 13: 51-58.
- George RK, Chan C, Whitcup S, et al: Ocular immunopathology of Behçet's disease. Surv Ophthalmol 1997;42:157-162.
- Ghate JV, Jarizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. J Am Acad Dermatol 1999; 40(1):1-18.

- Gueudry J, Wechsler B, Terrada C, Gendron G, Cassoux N, Fardeau C, et al. Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha2a therapy in severe uveitis associated with Behçet disease. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:837–44. [PubMed]
- Gul A, “Behçet’s disease as an autoinflammatory disorder,” *Current Drug Targets: Inflammation & Allergy* 2005;4(1): 81–83.
- Gul A, Ozbek U, Ozturk C, et al. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1178-1180.
- Gul A, İnanç M, Ocal L, et al. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000;59:5-622
- Gupta V, Gupta P, Singh R, et al. Spectral-domain Cirrus high definition optical coherence tomography is better than time-domain Stratus optical coherence tomography for evaluation of macular pathologic features in uveitis. *Am J Ophthalmol* 2008; 145(6): 1018-1022.
- Gurler A, Boyvat A, Tursen U. “Clinical manifestations of Behçet’s disease: an analysis of 2147 patients,” *Yonsei Medical Journal* 1997;38(6): 423–427.
- Hamuryudan V. Behçet hastalığında arter tutulumu. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2:97-98.
- Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, et al. Cytokine profile in Behçet’s disease patients. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 205-210.
- Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 325-332.
- Hegab S, Al-Mutawa S. Immunopathogenesis of Behçet's disease. *Clinical Immunology* 2000; 96(3): 174-186.
- Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al: Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-1181.
- International Study Group for Behçet’s disease. Criteria for diagnosis of Behçet’s disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
- İdil A, Gürler A, Boyvat A, et al. The prevalance of Behçet’s disease above the age of 10 years. The results of apilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophtalmic Epidemiol* 2002;9:325-331.

- James DG: Silk route disease. *Postgrad Med J* 1986;62:3-151.
- JL Jorizzo, RD Hudson, FC Schmalstreg, et al.: Behçet's syndrome: immune regulation, circulating immune complex, neutrophil migration and colchicine therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1984 ;10:123-125.
- Jorizzo JL. Behçet's disease. Freedberg IM, Ersen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (editors). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5. Baskı, New York: Mc Graw-Hill, 1999: 2161-2165.
- Kaklamani VG, Kaklamanis PG. Treatment of Behçet's disease: an update. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:299–312.
- Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG. Behçet's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27 (4): 197-217.
- Kansu T, Kadayıfçılar S. Visual Aspects of Behçet's disease. *Curr Neurol Neurosci*
- Karadağ AS; Bilgin B; Soylu MB. Comparison of optical coherence tomographic findings between Behçet disease patients with and without ocular involvement and healthy subjects. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*, 2017, 80.2: 69-73.
- Karampelas M, Sim DA, Keane PA, et al. "Choroidal assessment in idiopathic panuveitis using optical coherence tomography," *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2013;251:2029–2036.
- Karıncaoğlu Y, Coşkun BK, Seyhan M, et al. Malatya ve Elazığ bölgelerindeki Behçet hastalarının demografik ve klinik özellikleri. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2005;15:65-70.
- Kempen JH, Sugar EA, Jaffe GJ, et al. Fluorescein angiography versus optical coherence tomography for diagnosis of uveitic macular edema. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1852–1859.
- Khairallah M, Accorinti M, MD, Cristina Muccioli C, et al. Epidemiology of Behçet disease. *Ocular Immunology & Inflammation* 2012; 20(5): 324-335.
- Kim BH, Shin JY, Yu HG. Discrepancy in fluorescein angiography and optical coherence tomography findings of macular edema in intermediate uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015 Dec 8:1–7.

- Kim HB. Ophthalmologic manifestation of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 390-394.
- Kitaichi N, Miyazaki A, Stanford MR, et al. Ocular features of Behçet's disease: An international collaborative study. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1579-1582.
- Klaeger AJ, Tran VT, Hiroz CA, et al. Use of ultrasound biomicroscopy, indocyanine green angiography and HLA-B51 testing as adjunct methods in Behçet's uveitis. *Int Ophthalmol* 2004; 25: 47-63.
- Klipper JH, Dieppe AP: Behçet's Syndrome. *Rheumatology* 1994:1-6.
- Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS, et al. Comparison of ultrahigh- and standard-resolution optical coherence tomography for imaging macular pathology. *Ophthalmology*. 2005; 112(11): 1922.e1-15.
- Kotter I, Durk H, Saal J, Fierlbeck G, Pleyer U, Zierhut M. Therapy of Behçet's disease. *Ger J Ophthalmol* 1996;5:92-7.
- Kötter I, Zierhut M, Eckstein A, et al. Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behçet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87:423-431.
- Krause I, Uziel Y, Guedj D, et al. Mode of presentation and multisystem involvement in Behçet's disease: the influence of sex and age of disease onset. *J Rheumatol* 1998; 25 (8): 1566-1569.
- Krause L, Altenburg A, Pleyer U, Köhler AK, Zouboulis CC, Foerster MH. Longterm visual prognosis of patients with ocular Adamantiades-Behçet's disease treated with interferon- alpha-2a. *J Rheumatol*. 2008;35:896-903. [PubMed]
- Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine*. 2003;82(1):60-76.
- Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of Behçet's disease. *Yonsei Med J*. 1997 Dec;38(6):380-9.
- Lee LA. Behçet's disease. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:53-57.

- Lehpamer B, Moshier E, Goldberg N, et al. Subretinal fluid in uveitic macular edema: effect on vision and response to therapy. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(1):143–149.
- Lehpamer B, Moshier E, Pahk P, et al. Epiretinal membranes in uveitic macular edema: effect on vision and response to therapy. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(5):1048–1055.
- Masuda K, İnaba G, Mizushima H, et al. Anation-wide survey of Behçet's disease in Jaya. *J Ophtalmol* 19:278 (1975).
- Masuda K, Urayama A, Kogure M, Nakajima A, Nakae K, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet.* 1989;1:6-1093.
- Mat C. Behçet hastalığı tedavisinde yeni yaklaşımlar. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3:50-54.
- McDonald HR, Johnson RN, Ai E, Schatz H. Macular epiretinal membranes, In: Ryan SJ, ed. *Retina*, 3rd ed. St Louis: Mosby, 2001;3:46-2531 .
- Mizuki N, Inoko H, Ohno S. Molecular genetics (HLA) of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 333-349.
- Mizuki N, Ohno S. Immunogenetic studies of Behçet's disease. *Rev Rhum* 1996, 63:520-527.
- Mumcuoglu, T., Erdurman, C., & Durukan, A. H. Optik koherens tomografi prensipleri ve uygulamadaki yenilikler. *Turk J Ophthalmol*, 2008, 38: 168-75.
- Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, Murray PI. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Eye.* 2007;21:824–5.
- Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, et al. Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. *Behçet's Disease'de.* Ed. Godeau P, Wechsler B, Elsevier Sci Pub 1993; 4: 145-151.
- Nishiura K, Kotake S, Ichiishi A, et al. Familial occurrence of Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1996; 40: 255-259.

- Nobuyoshi Kitaichi, Akiko Miyazaki, Miles R. Stanford: Ocular features of Behçet's disease: An international collaborative study. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1579–1582.
- Noel N, Wechsler B, Nizard J, et al. Behçet's disease and pregnancy. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(9):2450-6.
- Ohno S: Behçet's disease in the world. In Lehner T, Barnes CG: *Recent advances in Behçet's disease*, Royal Society of Medicine Services, London 1986,6-181.
- Onal S, Tugal-Tutkun I, Neri P, et al. Optical coherence tomography imaging in uveitis. *Int Ophthalmol*. 2014;34 (2):401–435.
- Oray M, Onal S, Bayraktar S, et al. Nonglaucomatous localized retinal nerve fiber layer defects in Behçet uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(3):475–481.
- Ossewaarde-van Norel A, Rothova A. Imaging methods for inflammatory macular edema. *Int Ophthalmol Clin*. 2012;52 (4):55–66.
- Ossewaarde-van Norel J, Camfferman LP, Rothova A. Discrepancies between fluorescein angiography and optical coherence tomography in macular edema in uveitis. *Ophthalmol*. 2012;154(2):233–239.
- Ozdal PC, Ortac S, Taskintuna I, et al. Long term therapy with low dose cyclosporin A in ocular Behçet's disease. *Doc Ophthalmol* 2002;105:301–12.
- Ozdal PC, Ortac S, Taskintuna I, Firat E: Posterior segment involvement in ocular Behçet's disease. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12: 424-431.
- Oztas MO, Onder M, Gurer MA, et al. Serum interleukin 18 and tumour necrosis factor-alpha levels are increased in Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 61-63.
- Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol* 1992; 76:241–3.
- Pamuk ÖN, Çakır N. Behçet hastalığı epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 3-9. Önder M, Gürer MA. Ülkemizde Behçet hastalığı epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci* 2007; 3:4-7.
- Pay S. Behçet hastalığı: etiyoloji ve patogenezi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:10 8.

- Plotkin GR, Calabro JJ, O 'Duffy JD : Tripple symptom complex Behçet's disease. 2. baskı 1988; 2 :143-178.
- Podoleanu AG, Dobre GM, Webb DJ, Jackson DA. Simultaneous en-face imaging of two layers in the human retina by low-coherence reflectometry. *Opt Lett.* 1997; 22(13): 1039-41.
- Probst K, Fijnheer R, Rothova A. Endothelial cell activation and hypercoagulability in ocular Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 850-857.
- Puliafita CA, Hee MR, Lin CP, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995; 102(2): 217-229.
- Ramsay A, Lightman S. Hypopyon uveitis. *Surv Ophthalmol.* 2001;46: 1-18. Rep 2005; 5: 382-388.
- Richard M.Sheard, Charanjit Sethi, Zdenek Gregor: Acute macular pucker, *Ophthalmology* 2003; 110: 1178-1184.
- Saadoun D, Wechsler B, Terrada C, et al. Azathioprine in severe uveitis of Behçet's disease. *Arthritis Care Res.* 2010;62:8-1733.
- Sakamoto M, Akazawa K, Nishioka Y, et al. Prognostic factors of vision in patients with Behçet's disease. *Ophthalmology* 1995;102:317– 321.
- Sakane T, Miura K. Research for basic and clinical aspects of Behçet's disease. *Jpn J Clin Med* 1996, 54: 870-884
- Sakane T. New perspective on Behçet's disease. *Int Immunol* 1997; 14(1): 89
- Saylan T, Mat CM, Fresko I, et al. Behçet's Disease in the Middle East. *Clin Dermatol* 1999;17:209-223.
- Saylan T, Ozarmagan G, Azizlerli G, et al. "Behçet disease in Turkey," *Zeitschrift fur Hautkrankheiten* 1986; 61(15):1120–1122.
- Saylan T. Live story of Dr. Hulusi Behçet. *Yonsei Med* 1997; 38: 327-332.
- See LC, Kuo CF, Chou IJ, et al. "Sex and age-specific incidence of autoimmune rheumatic diseases in the Chinese population: a Taiwan population-based study," *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2013;43(3):381– 386.
- Sheu SJ, Yang CA Macular hole in Behçet's disease. *Kaohsiung J Med Sci* 2004;20:558–562.

- Siva A, Altintas A, Saip S. Behçet's syndrome and the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 347-357.
- Sobaci G, Erdem U, Durukan AH, et al. Safety and effectiveness of interferon alpha-2a in treatment of patients with Behçet's uveitis refractory to conventional treatments. *Ophthalmology* 2010;117:35-1430.
- Sobel JD, Haim S, Shaffir A, et al. Cutaneous Hiperreactivity in Behçet's disease. *Dermatologica*, 1973; 146: 350-356.
- Takeuchi M, Hokama H, Tsukahara R, et al. Risk and prognostic factors of poor visual outcome in Behçet's disease with ocular involvement. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(11):1147–1152.
- Takeuchi M, Iwasaki T, Kezuka T, et al. Functional and morphological changes in the eyes of Behçet's patients with uveitis. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(2):62-257.
- Tekeli O, Ozdemir O. Heidelberg retina tomograph in ocular Behçet's disease. *Eye* 2004; 18: 143-146.
- Tetikoglu, M, Erdokur, O, Mudun, A. et al. Behçet Üveiti Tedavisinde Siklosporin-A Kullanımının Etkinliği ve Güvenirliği T. *Oft. Gaz.* 2008:38, 389-392.
- Tortorella P, D'Ambrosio E, Iannetti L, et al. Correlation between visual acuity, inner segment/outer segment junction, and cone outer segment tips line integrity in uveitic macular edema. *Biomed Res Int*. 2015:853728-853.
- Tugal-Tutkun I, Gupta V, Cunningham ET. Differential diagnosis of Behçet uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21 (5):337–350.
- Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, et al. Uveitis in Behçet disease: An
- Tugal-Tutkun I. Imaging in the diagnosis and management of Behçet disease. *Int Ophthalmol Clin*. 2012;52(4):183–190.
- Tugal-Tutkun, I. Ozdal, P. C, Oray, M. et al. Review for diagnostics of the year: multimodal imaging in Behçet uveitis. *Ocular immunology and inflammation*, 2017, 25.1: 7-19.
- Tugal-Tutkun, I., Güney-Tefekli, E., & Urgancioglu, M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behçet uveitis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2006, 244.12: 1692-1695.

- Tugal- Tutkun, I., Mudun, A., Urgancioglu, M. et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's Disease: an open-label trial. *Arthritis & Rheumatology*, 2005, 52.8: 2478-2484.
- Tulunay Ö, Gürler A: Behçet hastalığında patoloji, patogenez, tanı kriterleri ve klinik. *Türkiye Klinikleri* 1989;5:396-409.
- Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003; 42: 346-351.
- Tuzcu EA, İlhan N, Keskin U. Behçet hastalığı tanı ve tedavisi: Behçet Hastalığında Göz Tutulumu. In: Ekiz Ö, ed. Hatay: Derman tıbbi yayıncılık, 2015: 37-48.
- Tuzun Y, Yurdakul S, Mat C, et al. Epidemiology of Behçet's syndrome in Turkey. *Int J Dermatol*. 1996; 35(9): 618-620.
- Tüzün Y, Kotağyan A, Aydemir EH, et al: *Dermatoloji*. 1. Baskı. İstanbul, 1985; 393-398.
- Tüzün Y, Yurdakul S, Mat C, et al.: Epidemiology of Behçet's syndrome in Turkey. *Int J Dermatol* 1996;35:20-618.
- Unoki N, Nishijima K, Kita M, et al. Structural changes of fovea during remission of Behçet's disease as imaged by spectral domain optical coherence tomography. *Eye*, 2010, 24.6: 969.
- Uslu M, Karaman G, Şavk E, et al. Aydın'da Behçet hastalığı deneyimi; 67 hastanın retrospektif değerlendirilmesi. *ADÜ tıp fakültesi dergisi* 2008;9:21-26.
- Van Laar JM, Missotten T, van Daele PL, Jamnitski A, Baarsma GS, van Hagen PM. Adalimumab: A new modality for Behçet's disease? *Ann Rheum Dis*. 2007;66:565-6.
- Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, et al Behçet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1175-1183.
- Whallett AJ, Thurairajan G, Hamburger J, et al. Behçet's disease: a multidisciplinary approach to clinical care. *QJM* 2000;93: 385
- Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Spectral-domain optical coherence tomography use in macular diseases: a review. *Ophthalmologica* 2010; 224: 333-340.

- Yalvaç IS, Sungur G, Turhan E. Trabeculectomy with mitomycin-C in uveitic glaucoma associated with Behçet disease. *J Glaucoma* 2004;13:450–453.
- Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:783.
- Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's syndrome. Maddison Pj, Isenberg DA, Woop, Glass DN (editors). *Oxford Textbook of Rheumatology*. 2. Baskı, Oxford: Oxford University Press, 1998:1394- 1402.
- Yazıcı H, Yurdakul S, Tüzün Y, et al. Behçet sendromunda prognoz ve seks faktörü. II. Behçet Günü. Saylan T, Övül C, Azizlerli G, Özarmağan G. İstanbul 1984. S.66-72.
- Yazıcı H, Basaran G, Hamuryudan V, et al. The ten year mortality in Behçet's syndrome. *British journal of rheumatology*. 1996;35(2):41-139.
- Yazıcı H, Ozyazgan Y. Medical management of Behçet's syndrome. *Dev Ophthalmol* 1999;31:118–31.
- Yazıcı H, Pazarlı H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med*. 1990;322:5-281.
- Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, et al. Behçet sendromu. Tüzün Y, Kotogyan A, Aydemir EH, Baransu O, (ed). *Dermatoloji*, 2. Baskı. İstanbul: Cem Ofset Matbaacılık Sanayi, 1994; 393-399.
- Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, et al.: *Dermatoloji*. 2. baskı. İstanbul,1998;1:99-393.
- Yurdakul S: Behçet sendromunun epidemiyolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;2:66-7.
- Yüksel H, Türkcü FM, Şahin M, et al. Inner and outer segment junction (IS/OS line) integrity in ocular Behçet's disease. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*, 2014, 77.4: 219-221.
- Zakka FR, Chang PY, Giuliari GP, et al. Current trends in the management of ocular symptoms in Adamantiades-Behçet's disease. *Clin Ophthalmol* 2009;3:79-567.
- Zamecki KJ, Jabs DA. HLA Typing in Uveitis: Use and Misuse. *Am J Ophthalmol* 2010;149:189–193.

Zeghidi H, Saadoun D, Bodaghi B. Ocular manifestations in Behçet's disease. *Rev Med Interne* 2014;35(2):97-102.

Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and Europe. *Yonsei Med J* 1997; 38: 411.

Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades- Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:71-161.

Zouboulis CHC, Djawari D, Kirch W. "Adamantiades Behçet's disease in Germany," in *Behçet's Disease*, P. Godeau and B. Wechsler, Eds. Elsevier Science, Amsterdam, The Netherlands 1993:193-196.

