

Behçet Hastalığı

Leyla S ATMACA¹, Kaan GÜNDÜZ²

SUMMARY

BEHÇET'S DISEASE

Behçet's disease is a chronic inflammatory disease with unknown etiology. The diagnosis is made with the major and minor symptoms. Ocular involvement has been found to be present in 23 to 96% of the patients. Retinal findings have been found in 50 to 90% of the patients with ocular disease. Behçet's disease may lead to extraocular disease like episcleritis, conjunctivitis and filamentary keratitis. Acute non-furunculomatous iridocyclitis is the most frequent anterior segment finding. Retinal vessels are affected and large areas of capillary non-perfusion are produced as a result of the vasculitis leading to retinal and disc neovascularization (NV). Another cause leading to NV is branch vein occlusion developing secondarily to periphlebitis. NV lead to recurrent vitreous hemorrhages. Proliferative vitreoretinopathy develops in advanced Behçet's disease. Posterior synechia, complicated cataract, optic atrophy, cystic macular edema, retinal atrophy from arteriolar occlusions and phthisis bulbi are among the other important sequelae. With the use of immunosuppressive treatment, the rate of blindness has fallen to 10%. Systemic steroids, cytotoxic drugs and cyclosporin are used in alleviating the acute inflammatory signs. Laser photocoagulation has been employed in the treatment of retinal non-perfused areas in cases resistant to medical treatment. *Ret-vit: 1994; 2:244-55*

Key Words: Behçet's disease, clinical findings, fluorescein angiography, indocyanin green angiography, laser photocoagulation, retinal vasculitis

Behçet hastalığı ilk kez 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından oral aft, iridosiklit ve genital ülserden oluşan bir hastalık olarak tarif edilmiştir.¹ 1938'de Niyazi İsmet Gözcü retina ve optik sinirin de tutulduğunu belirterek, bu hastalığa "nöoretinitis serosa" adını vermiştir.²

Dermatoloji, oftalmoloji gibi değişik kliniklerden yapılan yayınlarda, Behçet hastalığında %23-96 oranında göz tutulumu

bildirilmiştir.^{3,4} Arka segment tutulumu ise göz tutulumu olan Behçet'li olguların %50-90'ında görülür.⁵⁻⁷ Son yıllarda arka segment tutulum oranı artmıştır. Bu durum, gözün arka segmentini görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler ve ön üveitin steroidlerle iyi tedavi edilmesi gibi nedenlere bağlıdır.⁶ 148 olguluk Behçet olgusunda arka segment tutulum oranını %93 olarak bulduk.⁸

Etiyoloji ve Patogenez

Behçet hastalığının etiyopatogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli faktörler üzerinde durulmaktadır:

Hastalığın HLA-B51 doku antijeni ile ilişkisi çeşitli yayınlarla ortaya konulmuştur.⁹

Geliş :18.10.1994

Kabul:10.12.1994

Yazışma: Leyla Atmaca

Ankara ÜTF Göz Hast ABD, Cebeci Ankara

1 Prof Dr Ankara ÜTF Göz Hast ABD

2 Uz Dr Ankara Numune Hast

Resimler orjinal olup Dr Atmaca'nun arşivinden alınmıştır.

Ülkemizde yapılan yayınlarda, özellikle deri lezyonları ve göz bulguları ile HLA-B51 arasında direkt bir ilişki varlığı bulunmuştur.¹⁰⁻¹² HLA-B51 ve HLA-B52 gen lokusları eskiden HLA-B5 olarak biliniyordu.

Göz tutulumu olan Behçet hastalarında serum sialik asit seviyeleri ataklar sırasında ve dışında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.^{13,14} Göz bulgularının şiddetlenmesi ile ön kamaradaki sialik asit düzeyinin yüksekliği arasında ilişki saptanmıştır.¹³ Sialik asit, hücre membranındaki glikolipid ve glikoproteinlerin bir parçasıdır ve hücrelerin antijenik yapısının bir parçasıdır. Serum sialik asit düzeyi, kronik otoimmün hastalıklar ve malign tümörlerde artmış olarak bulunmuştur. Aköz sialik asit düzeylerinin yüksek olması akut atak sırasında kan-göz bariyerinin yıkılmış olmasına bağlı olabilir.¹³

Behçet hastalarının mononükleer lökositlerinde 2'-5' nükleotidaz enziminin saptanması hastalık etyolojisinde virüslerden şüphelenilmesine neden olmuştur. Viral enfeksiyonun lenfosit klonlarının artmasını uyardığı ve hastalığa neden olduğu belirtilmiştir.¹⁵ Bir Behçet olgusunda HIV virüsü saptanmıştır.¹⁶ Bir başka çalışmada, Behçet hastalığının aktif döneminde HSV tip I'e karşı Ig G antikor düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. Bu gözlem, Behçet hastalarındaki immün yanıtın yoğun ancak düzensiz olmasına bağlanmıştır.¹⁷

Streptococcus Sanguis Behçet'li olguların oral florasında yüksek oranda gözlenmiştir. Bu bakterinin trombositlerle çapraz reaksiyona girerek agregasyonu başlattığı ve bunun da Behçet hastalığında vaskülden sorumlu olduğu öne sürülmüştür.¹⁸

Behçet hastalığında, kan dolaşımındaki Th/Ts oranı azalmıştır. Hastalığın kontrolünde siklosporinin etkinliği bu T hücre bozukluğu ile ilgili olabilir.¹⁹

Bir diğer etiyolojik etken olarak da dolaşan immün kompleksler gösterilmiştir. Bu immün komplekslerin kesin olarak ne tip antijene karşı geliştiği bilinmemektedir.²⁰ Behçet hastalarında deney hayvanlarından elde edilmiş oral mukoza antijenine karşı antikor cevabının tanıda önemli yer tuttuğu belirtilmiştir.^{21,22}

Behçet'li olgularda S antijeni, IRBP (interphoretoreceptor binding protein) ve bu iki retina antijeninin fragmanlarına (M-peptidi, N-peptidi, R-4 ve R-14 peptidlerine) karşı hücrel oto-immünite gösterilmiştir.^{23,24} Fragmanlara karşı görülen immün yanıt, antijenin kendisine karşı olan immün yanıtı göre daha hafiftir. S-antijeni ve IRBP'ye karşı immün yanıt mevcut olduğunda, fragmanlara karşı da immün yanıt görülmektedir. Ancak fragmanlara karşı immün yanıt varsa, S-antijeni ve IRBP'ye karşı immün yanıt olmayabilir. IRBP'ye, S antijenine göre daha fazla sayıda hasta immün yanıt geliştirmektedir.²⁴ Bu iki retina antijenine karşı immün yanıt, Behçet hastalığı yanında, Vogt-Koyanagi-Harada, birdshot retinokoroidopati, pars planit, oküler sarkoid ve sempatik oftalmili hastalarda da görülmektedir.^{23,24}

Kandida türü mantarların bir ürünü olan D-arabinitol aktif dönemdeki Behçet'li olgularda vitreus ve serumda artmış olarak bulunmuştur.²⁵ Remisyondaki Behçet'li olgular, Vogt-Koyanagi-Harada, sarkoidoz ve idiyopatik üveit olgularında ise normal olarak saptanmıştır. Kandida türü mantarlar gastrointestinal sistem florasında normal olarak bulunurlar. Behçet hastalarında, kandida enfeksiyonu ile immün sistem aktivasyonu sonucu hastalığın alevlenebileceği üzerinde durulmaktadır.²⁵

Behçet hastalığı ve Vogt-Koyanagi-Harada gibi bazı üveitlerde sitoplazmik IL-2 reseptör düzeylerinin arttığı belirtilmiştir.²⁶ Ancak Behçet hastalığında IL-2 reseptör düzeyleri ile hastalığın rekürrensi arasında bir ilişki ortaya konamamıştır. Siklosporin ve steroidlerle tedavi sonucunda da IL-2 reseptör düzeylerindeki azalma değişken olarak bulunmuştur. Bu nedenle, IL-2 reseptör düzeylerinin hastalık patogenezindeki rolü henüz tam anlaşılamamıştır.²⁶

Behçet olgularında endotel duvarında prostasiklin sentezinin bozuk olduğu ve bunun damar iç duvarına yapışma ve tromboza eğilimi arttırdığı bildirilmiştir.²⁷

İmmünohistokimyasal çalışmalarla, episklere ve bazı koroid damarlarında Ig G, Ig A ve C3 toplanması olduğu gösterilmiştir.²⁸ Histopatolojik incelemede, perivasküler dokuda lenfosit ve mononükleer lökositlerde artış,

endotel hücrelerinde şişme ve çoğalma ile küçük damarlarda tıkanma tıkanma ve fibrinoid dejenerasyon görülmektedir.²⁹

Tanı ve Klinik Bulgular

Behçet hastalığının tanısı major ve minor kriterler ile konur. Major kriterler oral aft, genital lezyon, göz ve deri bulgularıdır. Minor bulgular ise artrit, vasküler bozukluk, nöropsikiyatrik bulgular, gastrointestinal tutulum ve epididimittir.³⁰⁻³²

Bu belirtilere göre hastalık komplet, inkomplet, şüpheli tip ve muhtemel tip olarak 4 grupta incelenmektedir. Komplet tipin tanısı aynı anda veya farklı zamanlarda 4 major bulgunun görülmesi ile konur. İnkomplesim tipinde üç major veya bir major ve oküler hastalık belirtileri yer almalıdır. Oküler belirti hariç 2 major semptom ile şüpheli tip Behçet hastalığı tanısı konmaktadır. Muhtemel tip bir major semptomu bulunan gruptur. Bu sınıflandırmada 2 minör bulgu, 1 major bulgu yerine geçmektedir.³⁰⁻³²

Behçet hastalığı eski İpek Yolu'nun geçtiği bölgelerde sık görülmektedir.³² En sık görüldüğü ülkelerden biri olan Japonya'da körlük nedenlerinin %12'sini oluşturmaktadır.³³ Ailevi tutulum nadiren bildirilmiştir.³⁴

Majör belirtiler^{6,32,35}

Oral aftlar: Behçet hastalığının en sık görülen majör bulgusudur (%98-99). Aftlar yanak mukozası, dil, dişetleri, damak ve tonsiller üzerinde bulunabilir. Genellikle 7-10 gün sonra kendiliğinden nedbe bırakmadan iyileşir. Majör aftlar daha ağrılıdır ve kilo kaybına neden olur. İyileşme süreci 2 ayı bulabilir. Behçet hastalığındaki aftların kenarları düzdür ve yüzeyden kalkık değildir. Buna karşın, Stevens-Johnson sendromunda aftların kenarları düzensizdir. Reiter sendromunda ise kenarları yüzeyden kabarıktır.

Deri bulguları: Behçet'li hastaların %90'ında görülür.

-Eritema nodosum benzeri lezyonlar; genellikle alt ekstremitelerde yer alır. Sıklıkla 10-14 günde iyileşerek yerlerinde hiperpigmente lekeler bırakır. Eritema nodosuma, ataklar sırasında rastlanır. Kadınlarda eritema nodosum gebelik, menstruasyon gibi hormonal değişikliklerle büyüme gösterir.

-Yüzeyel tromboflebit; sıklıkla ekstremitelerde görülür. Tromboflebit gezici olabilir ve kan almada olduğu gibi iğne teması sonucu başlayabilir. Bazen derin ekstremitte venlerini de tutabilir.

-Akne benzeri lezyonlar ve follikülit; sıklıkla hastanın sırtında ve yüzünde görülür. Bazen bu lezyonlar papülopüstüler tipte de olabilir.

-Dermatoloji-paterji testi: Cilt altı hipodermik bir iğne ile çizilince o bölgede 48 saat sonra eritem ve infiltrate aseptik püstül gelişir. İmmünoflöresans analizle bu bölgede IgM ve kompleman toplanması olduğu görülür. Paterji testi, Behçet olgularının %60'ında müsbettir. Hastalığın aktif döneminde pozitifleştiği, sakin dönemde ise negatifleştiği bulunmuştur.

Genital bölge ülserleri: Görülme sıklığı %80 dir. Erkeklerde, genital organların dış yüzeyinde yer alırken, kadınlarda genellikle vajina ve vulvanın iç yüzeyinde yerleşmiştir. Lezyonlar ağrılı olup, derine nüfus ettiklerinden iyileşirken yerlerinde nedbe dokusu bırakırlar. Herpetik genital ülserlerle karışırlar. Kadınlarda genital lezyonların premenstruel dönemde şiddetlendiği bildirilmiştir.

Minör bulgular^{6,32,35}

Artrit: En sık görülen minör bulgudur (%60). Gezici olmayan ve non-destrüktif bir artrit şeklindedir. En sıklıkla diz eklemi tutulur. Bilek ve dirsekleri de tutabilir. Nadir olarak sakroileit ve metakarpofalengeal eklemlerde de olabilir. Artrit; ateş, deri lezyonları ve oküler lezyonlar, sedim ve lökositoz gibi akut faz reaktanları ile beraber ortaya çıkar. Yani hastalığın genel rekürrensini bir parçası olarak görülür.

Gastrointestinal sistem bulguları: %25-30 oranında görülür. En sık gastrointestinal sistem bulgusu barsak ülserleridir. Barsak ülserleri, en sık ileumun son 15 cm.lik kısmını etkiler. Behçet hastalığında barsak tutulumu segmenter olup barsak çeperinin tüm katlarını tutar. Genellikle çok sayıda ülser mevcuttur. Barsak perforasyonu sonucu peritonit ve yoğun gastrointestinal sistem kanamaları ve barsak tıkanmasına bağlı toksik megakolon görülebilir. Behçet hastalığına bağlı barsak ülserlerinde perforasyon oranı %40'a ulaşır.

Behçet hastalığında, özefagus alt ucu ve mide-duodenum ülserleri görülebilir. Karaciğer tutulumunda, yağlı ve konjesyona

karaciğer, karaciğer ven tıkanması (Budd-Chiari sendromu), karaciğer absesi, hematobili, karaciğer kapsülünde aftöz lezyonlar görülebilir. Splenomegali, akut pankreatit, anal ülser ve abseler, anal fissür görülen diğer komplikasyonlardır.

Nörolojik tutulum (Nöro-Behçet): %8 oranında görülür. Akut dönemde menenjit andıran tarzda ense sertliği, ateş, baş ağrısı, bulantı gibi belirtilerle seyredebilir. Nöro-Behçet'te BOS'da pleositoz olur. Bu dönemde nötrofiller ancak bazı olgularda mononükleer hücreler artar. BOS'da T-helper hücreleri ve alfa 2 makroglobulinde yükselme görülür. C3'ün β 1 fraksiyonu artmıştır, bu alternan kompleman yolunun çalıştığını gösterir. Nöro-Behçet'te bazal ganglionlar ve beyin sapı gibi subkortikal bölgelerde destrüksiyon gösterilmiştir. Bunun sonucu nistagmus, tremor, ataksi, paraliziler görülebilir. Nörolojik bulguların yanında psikiyatrik değişiklikler de (gülme, ağlama nöbetleri, kişilik bozuklukları) görülebilir.

Vasküler lezyonlar (Anjio-Behçet): Olguların %7-8'inde görülür. Behçet hastalığında, damarların intima tabakası bozuk olduğu için koagülasyon sonucu trombozlar oluşur. Vasküler lezyonlar üç grupta incelenebilir: Yüzeysel tromboflebit, anevrizma ve vena cava trombozları. Anevrizmadan rüptür sonucu yoğun kanamalar gelişebilir. Alt ve üst vena cava trombozları ölümle sonlanabilen ciddi tablolar oluşturur.

Diğer nadir görülen sistemik belirtiler epididimit, akciğer ve plevra bulguları ve böbrek tutulumudur. Epididimit, kendiliğinden 1-2 haftada iyileşir ancak nüksler gelişebilir. Akciğerde tromboembolik olay, plörezi ve hemoptizi olabilir. Behçet hastalığında kronik dönemde sekonder amiloidozis gelişerek kronik böbrek yetmezliği olduğu bildirilmiştir.

Göz Bulguları: Behçet olgularında hastalığın başlamasından itibaren 2-3 yıl içinde görülür.³⁶

Göz dışı belirtiler: Bunlar, episklerit, filamenter keratit, konjonktivit ve subkonjonktival kanamalardır.³⁷ Nöro-Behçet sonucu göz dışı kaslarda felç gelişebilir.³⁸

Önsegment: Behçet hastalığında tekrarlayıcı non-granülomatöz iridosiklit görülür. Bu hastalık için tipik olan kronik iridosiklit yerine

sık tekrarlayan akut iridosiklit ataklarıdır. Ancak pekçok olguda ataklar sık tekrarladığı için tablo kronik iridosiklitte karışır.³²

Fundus lezyonlarının varlığı ön segment tutulumun ağırlığı nedeniyle farkedilmeyebilir. Klasik olarak Behçet'te hipopiyonlu iridosiklit gelişir. Gerçekte hipopiyonun, iridosiklitli olguların ancak %10-33'ünde geliştiği gözlenmiştir.^{32,39} Hipopiyon her zaman ön kamarada seviye yapacak kadar fazla olmaz. Az miktarda hipopiyon ancak gonyoskopi ile açığa bakıldığında açıda sıvaşmış olarak görülür. Steroidlerin kullanıma girmesinden sonra hipopiyonlu iridosiklit sıklığı azalmıştır. Çünkü hipopiyonun gelişmesi göz içi inflamasyonun şiddetine bağlıdır. Arka sineşi ve pupiller blok glokomu görülebilir. Katarakt, hem Behçet hastalığına bağlı inflamasyon hem de yoğun steroid kullanımı sonucu gelişebilir.⁶

Arka segment: Behçet hastalığında arka segment bulguları ön segment bulgularından önce başlar. Bu aşamada flöresein anjiyografi, oftalmoskopi ile tesbit edilemeyen bulguların tanımlanması ve hastalığın erken tanısında önemli rol oynar.⁵

1973-1987 yılları arasında 300 Behçet olgusunun 566 gözü incelenmiş ve fundus bulguları sıklık sırasına göre şu şekilde bulunmuştur.⁵

1)Retinada: Ödem, eksüda, neovaskülarizasyon, pars planit, korioretinit, eksüdatif retina dekolmanı, retinit proliferan, traksiyonel retina dekolmanı, pigment epitel atrofisi (Res 1).

2)Makülada: Kanama, eksüda, kistik ödem, dejenerasyon, maküla deliği, maküler pucker, korioretinit (Res 2-3)

3)Optik diskte: Hiperemi, optik atrofi, neovaskülarizasyon, staz papiller, papillit (Res 4-5)

4)Damarlarda: Arter-ven kılıflanması, ven dal tıkanıklığı, venöz kılıflanma, venlerde genişleme ve kıvrım artması, arter ağacında boşalma, santral ven tıkanıklığı (Res 6-7)

5)Vitreusta: Bulanıklık, vitreus kanaması, vitreus membranları, arka vitreus dekolmanı

556 Behçet'li gözün 403'üne flöresein anjiyografi uygulanmıştır.⁵ 19 hastanın 38 gözünde (%9.4) görme şikayeti olmayıp oftal-

moskopik olarak normal bulunmuştur. Bu olgularda, anjiyografide optik disk ve periferik retinadaki kapiller damarlardan sızıntı olduğu görülmüştür (Res 8). Flöresein anjiyografi ile, optik disk hiperemisi olan 36 gözde (%9) optik diskten, 7 gözde (%1.7) peripapiller bölgede boya sızıntısı saptanmıştır.⁵

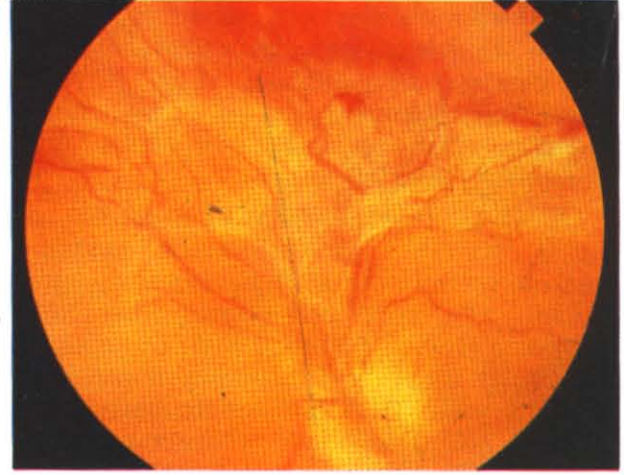
Behçet hastalığında flöresein anjiyografi bulguları: geç venöz safhada ven duvarlarında boyanma ve retinaya flöresein sızıntısı (%22.1), peripapiller ve diğer retinal kapiller ve venüllerinden oluşan sızıntı ile disk ve retinada boya göllenmesi (%21.6) (Res 9), disk hiperflörensansı ile birlikte ile birlikte kistik maküla ödemi (%12.2) (Res 10), ven dal tıkanıklığıdır (%7.9).⁵

556 gözün oftalmoskopik ve anjiyografik olarak yapılan incelemesi sonucunda en sık fundus bulguları; optik diskte hiperemi ve sınırlarda silinme (162 göz, %29.1), maküla ödemi (135 göz, %23.9), retina ödemi (124 göz, %21.9), damarlarda kılflanma (100 göz, %17.7), retinada eksüdal (91 göz, %16.4) ve retina kanamalarıdır (83 göz, %14.9).

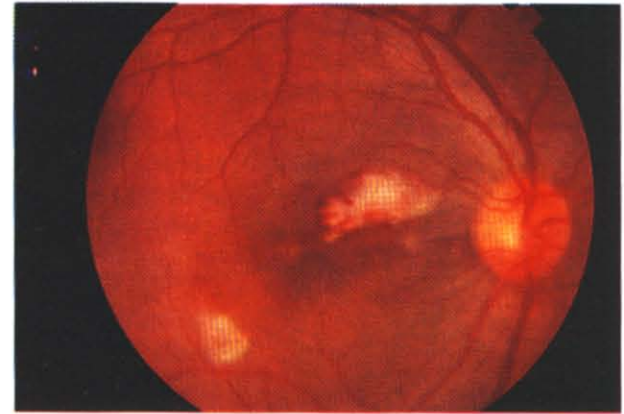
Michelson Behçet hastalığında subretinal neovasküler membranlarında görülebileceğini bildirmiştir.⁴⁰ Atmaca, 566 gözden oluşan Behçet serisinde subretinal neovasküler membran görülmediğini belirtmiştir.⁵

Behçet hastalığında görülen retina vaskülit, hem arterleri, hem de venleri etkileyen tıkaçıcı nekrotizan bir vaskülitir. Tıkaçıcı vaskülit, akut periflebit veya tromboangitis obliterans şeklinde olabilir. Venlerdeki kılflanma arterlerden daha önce başlar. Bu evrede, anjiyografide damar çeperinde boyanma, damar geçirgenliğinde artış ve komşu retina dokusuna boya sızıntısı görülür. Behçet hastalığında kapiller çeperdeki boyanma derecesi ile retinaya sızıntı miktarı orantılıdır yani vaskülitin şiddeti ile retina boyanması arasında direkt bir ilişki söz konusudur.⁴¹

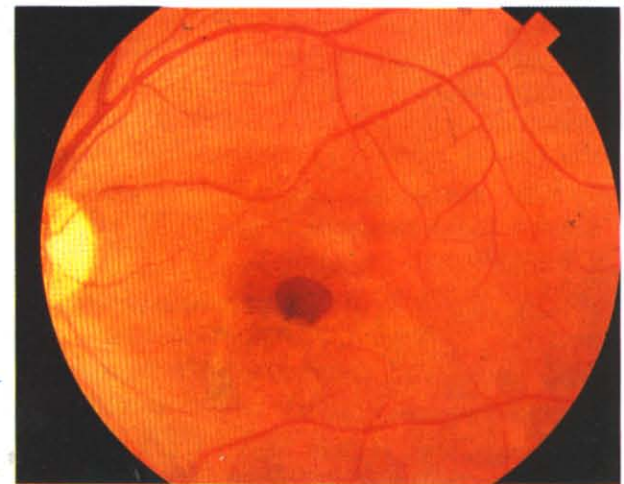
Periflebit ilerleyip tromboangitis obliterans şekline dönüşünce retina ödemi, retina eksüdal ve vitreus kanaması görülür. Zamanla retinadaki non-perfüze ve iskemik alanların artmasıyla retina ve disk neovaskülarizasyonları gelişir.⁴¹ Bu evrede flöresein anjiyografide, yaygın kapiller non-perfüzyon alanları, retina damarlarında telenjektaziler ve retina ve/veya disk neovaskülarizasyonu saptanır.^{5,41}



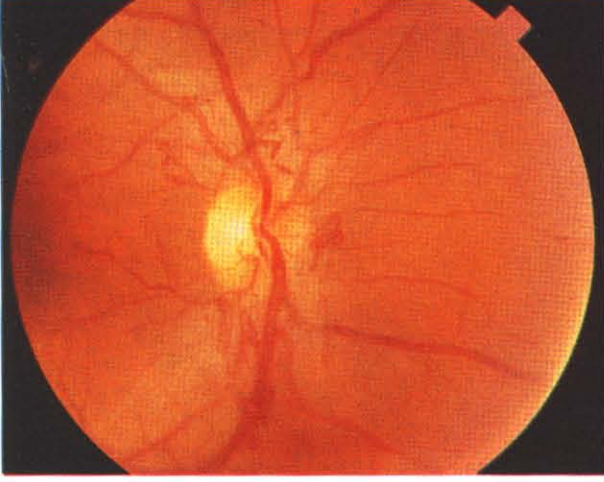
Res 1: Retina neovaskülarizasyonu ve proliferasyonu



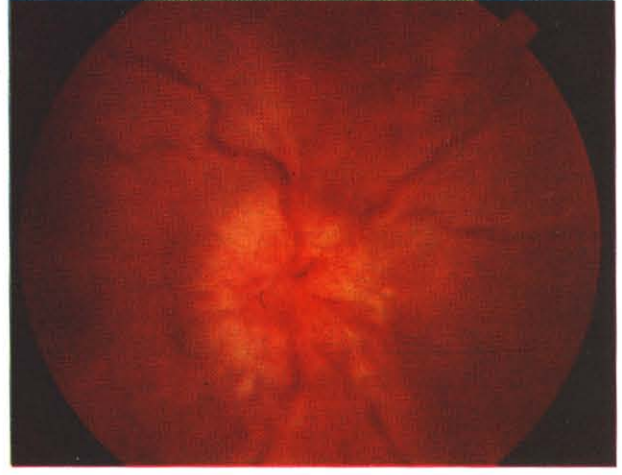
Res 2: Makulada eksüda ve kanama



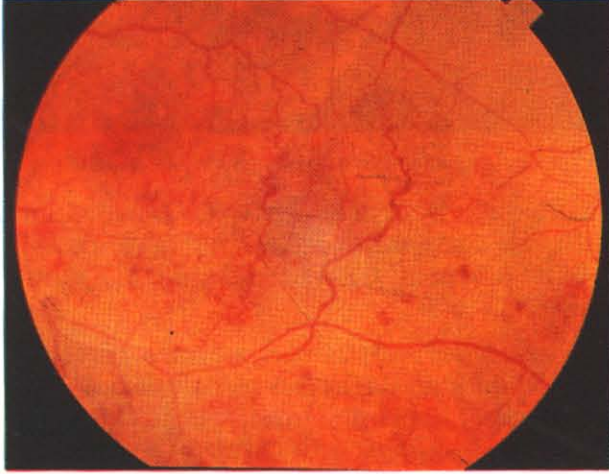
Res 3: Makulada delik



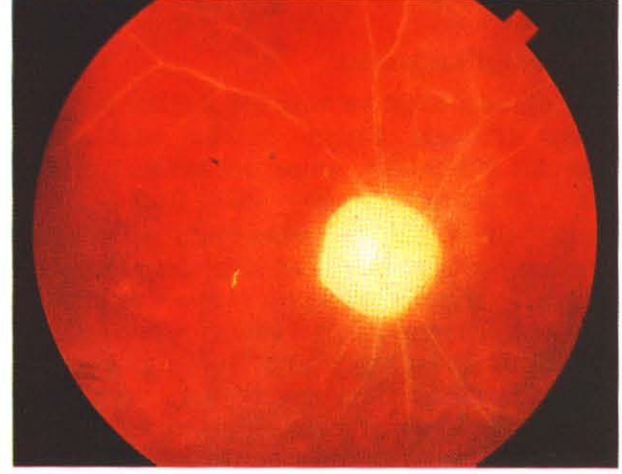
Res 4: Disk neovaskülarizasyonu



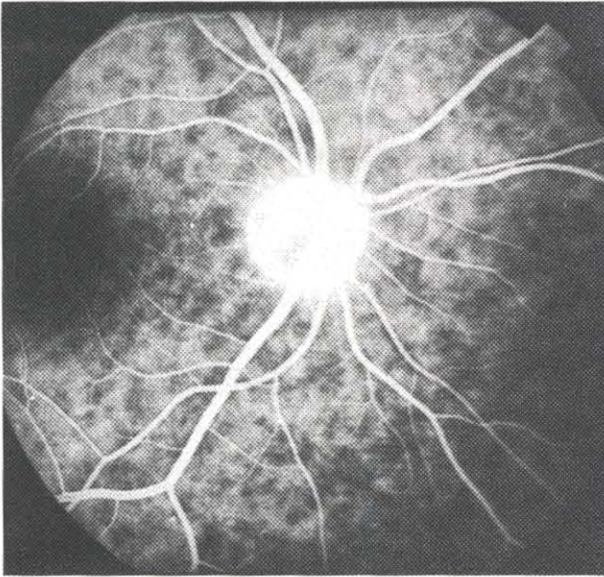
Res 5: Staz papiller



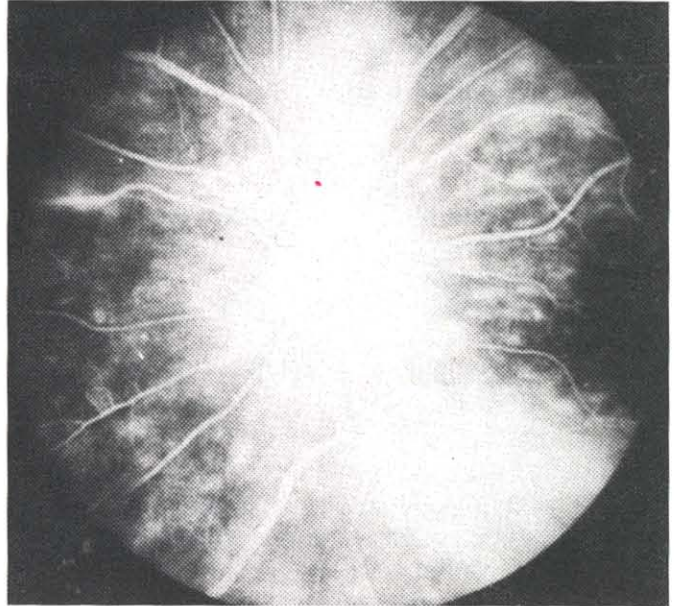
Res 6: Ven dal tıkanıklığına bağlı kanamalar, damarlarda kılınma ve kıvrım artışı



Res 7: Damar ağacında boşalma ve optik atrofi



Res 8: Arter-ven safhasında optik diskte lokalize flöresin sızıntısı



Res 9: Optik disk ve retinada boya göllenmesi

Behçet hastalığı iç retina katmanları ve retina damarlarının yanısıra dış retina, retina pigment epiteli, koroid ve koryokapillariside etkileyebilir. Behçet hastalarında seröz retinopati görülebileceği bildirilmiştir.³⁵ Behçet hastalarında izole vitreus reaksiyonu sık görülmez. Bu durum tam tedavi edilmemiş vaskülit tablosunun kronikleşmesi sonucu gelişebilir.³⁵

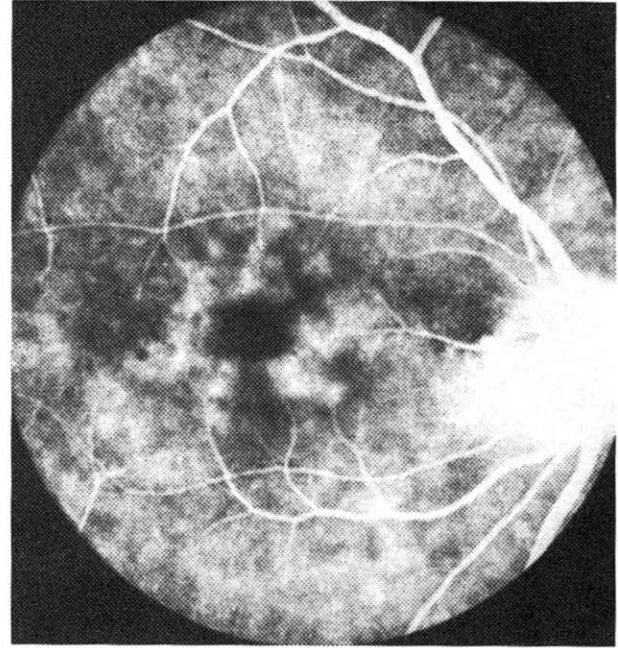
Akut optik nöropati (ön optik nöropati veya retrobulber nörit) Behçet hastalığında nadiren görülür. Yaygın retina vaskülitinin sonucu, arteriollerin tıkanmasıyla optik atrofi gelişir ve görme kalıcı olarak kaybedilir ancak Behçet hastalığının sırf optik sinir tutulumuyla seyretmesi nadirdir.⁴²

Komplikasyonlar

Zamanla üveit ve vaskülit atakları tekrarladıkça retinada yaygın nekroz odakları ve fibrozis görülebilir, retina dekolmanı ve siklitik membranlar ile de fitizis bulbi gelişebilir.⁴³ Behçet hastalığında inflamasyon sonucu açıda periferik ön sineşilerin gelişmesi ile ikincil glokom veya retina/disk neovaskülarizasyonları sonucu neovasküler glokom meydana gelebilir. Bu tip glokom genellikle tıbbi tedaviye iyi yanıt vermez ve optik atrofi gelişmesini hızlandırır. Behçet hastalığında ikincil veya neovasküler glokomda uygulanan trabekülektomiler genellikle başarısızdır. Neovasküler glokomda en iyi tedavi seçeneği valv implanttır. Bu implant mekanik bir temele dayandığından diğer cerrahi yöntemlere göre göz içi basıncını daha iyi kontrol ettiği bildirilmiştir.⁶

Tedavi

Behçet hastalığının göz tutulumunda çok çeşitli tedavi seçenekleri önerilmiştir. Behçet'e bağlı göz tutulumu için ilk kullanılan ilaç grubu steroidlerdir. Steroidler topikal, perioküler veya sistemik olarak kullanılabilir. Topikal steroidler, iridosiklitte kullanılır. Şiddetli retina vaskülitinde ve topikal tedaviye yanıt vermeyen ön üveitlerde ise 60-100 mg oral prednizolon semptomların önlenmesinde faydalı olabilir.⁶ Steroidler meydana gelmiş hasarı ortadan kaldırmaz yalnızca akut dönem bulgularının önlenmesinde etkilidir. Steroidlerin en önemli yan etkilerinden biri rezistans



Res 10: Optik diskten boya sızıntısı ve kistik makula ödemi

gelişimidir. Ben Ezra, Behçet hastalarının %86'sında rezistans gelişimi sonucu steroidlere immünsüpresif ilaçların eklendiğini belirtmiştir.⁴⁴

Klasik tedavi yöntemleri arasında en fazla üzerinde durulan ilaçlardan biri sitotoksik immünsüpresif ilaçlardır (azatiopurin, klorambusil, siklofosfamid)^{45,46} O'Duffy, klorambusilin steroidlere göre %50 oranında daha etkili olduğunu ve olguların %70'inde görmeyi koruduğunu belirtmiştir.⁴⁷ Diğer çalışmalarda ise immünsüpresif ilaçlara rağmen olguların %75'inde, 10 yıl sonunda görmeyi koruyanların 0.1 ve daha altında olduğu saptanmıştır.^{44,48} Siklofosfamid özellikle santral sinir sistemi vaskülitinde üzerinde etkiliyken klorambusilin göz bulguları üzerinde daha fazla etkili olduğu saptanmıştır.⁶ Azatiopurin'in göz bulguları üzerinde fazla etkili olmadığı gözlenmiştir.⁴⁹

Mikrotübül inhibitörü olan kolşisin vaskülit üzerindeki etkisi hakkında değişik yayınlar mevcuttur. Kolşisin göz bulguları üzerinde etkili olduğu belirtilmişse de, kolşisin ile plaseboyu karşılaştıran kontrollü tek çalışmada kolşisin üveit üzerinde herhangi olumlu bir etkisi bulunmadığı ortaya konmuştur.⁵⁰ Atmaca, kolşisin ile atak sayısında ve retina vaskülitinde azalma olduğunu saptamıştır. Görme keskinliği olguların %85'inde aynı

kalmış veya artmıştır.⁵¹

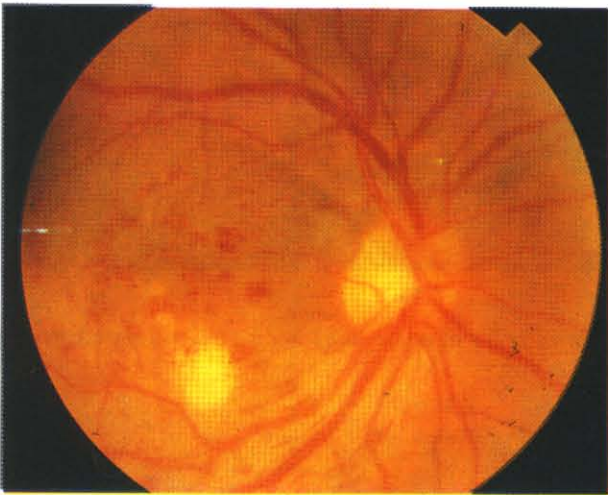
Son zamanlarda yaygınlaşan bir diğer ilaç siklosporindir. Özellikle sistemik steroidlere yanıt vermeyen olgularda siklosporinin kullanılması önerilmektedir.⁵² Müftüoğlu ve ark. 10mg/kg/gün dozunda siklosporin ile oküler bulguların bir hafta gibi kısa bir sürede düzeldiğini ancak ilacın kesilmesi ile oküler ve mukokütanöz bulgularda alevlenme görüldüğünü belirtmiştir.⁵³ Özyazgan ve ar. ağır göz tutulumu nedeniyle bir grup hastaya sistemik siklosporin, diğer gruba da pulsed siklofosfamid uygulamış ve siklosporinin görme artırıcı etkisini ilk 6 ay için daha belirgin olarak bulmuşlardır. 2 yıllık izlemde aradaki farkın ilk 6 aydan sonra ortadan kalktığı görülmüştür.⁵⁴ 1990-1991 yılları arasında 14 ağır arka üveitli Behçet olgusuna 1 yıl süre ile 5 mg/kg/gün siklosporin tedavisi uyguladık. Akut periflebit tipinde siklosporinin retina vaskülitini geçici olarak düzelttiğini ve atak sayısını azalttığını, ancak tromboangiitis obliterans tipinde etkili olmadığını gördük.⁵⁵ (Res 11 a-b).

Mamo, immünoşüpresif ilaçların kullanıma girmesinden önce üveitin başlangıcı ile tek taraflı körlük arasında 3.5 yıl, iki taraflı körlük arasında ise 5 yıl geçtiğini belirtmiştir.⁵⁸ Günümüzde immünoşüpresif ve immünmodülatör ilaçların kullanılması ile olguların ancak

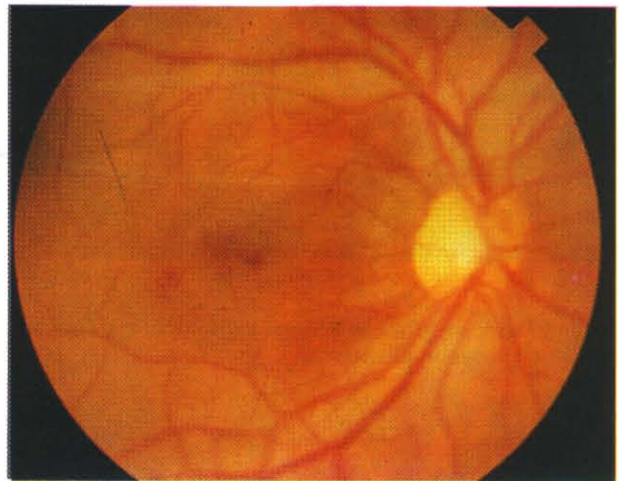
%10-15'inde körlük gelişmektedir. 10 yıl sonunda %25-35'inin görme keskinliği 0.5 ve daha iyi düzeyde korunabilmektedir.^{44,59}

Behçet hastalığında vaskülit sonucu retina da gelişen yoğun non-perfüzyon alanları vazofomatif maddelerin salınımına ve retina/disk neovaskülarizasyonu gelişimine neden olabilir. 1973-1987 yılları arasında 300 Behçet olgusunun (556 göz) 33 gözüne ışık koagülasyonu uyguladık.⁶⁰ Işık koagülasyonu, retina neovaskülarizasyonu, hipoksik alan, disk neovaskülarizasyonu (Res 12 a-b) ve ven dal tıkanıklığı içeren olgulara uygulanmıştır (Res 13 a-b). Behçet ve diğer inflamatuvar hastalıklarda retina ve disk neovaskülarizasyonlarının immünoşüpresif tedavi ile gerileyebileceği, bu nedenle laser ışık koagülasyonunun rekürren vitreus kanamalı ve belirgin kapiller non-perfüzyonu olan olgulara uygulanması gerektiği belirtilmiştir.⁶¹ Siklosporin tedavisi altında retina neovaskülarizasyonu gelişen ve giderek büyüyen bir olgumuzda laser ışık koagülasyonu tedavisi uyguladık. Bu olgunun tedavi öncesi ve sonrası durumu Res 14 a-c' de gösterilmiştir.

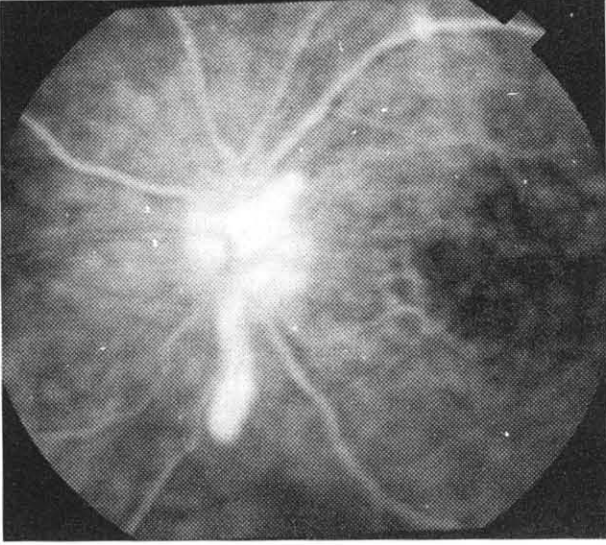
Bir yıldır Türkiye'de ilk kez kullanmaya başladığımız indocyanin green videoangiografiyi Behçet hastalarımızda da uygulamaktayız (Res 15 a-b)



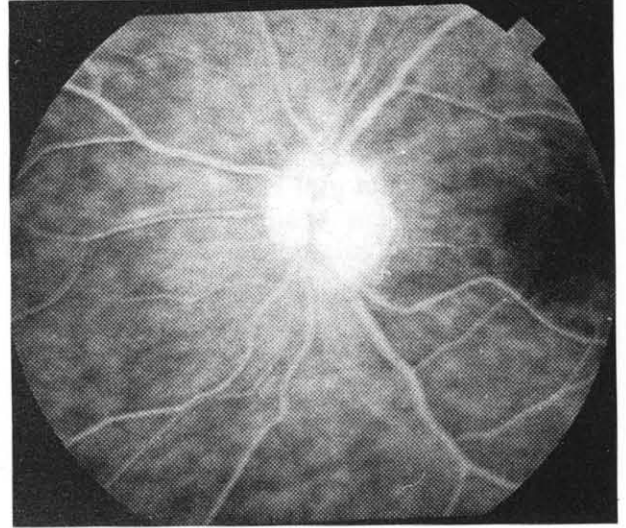
Res 11 a: Siklosporin A tedavisinden önce retinada eksuda ve kanamalar



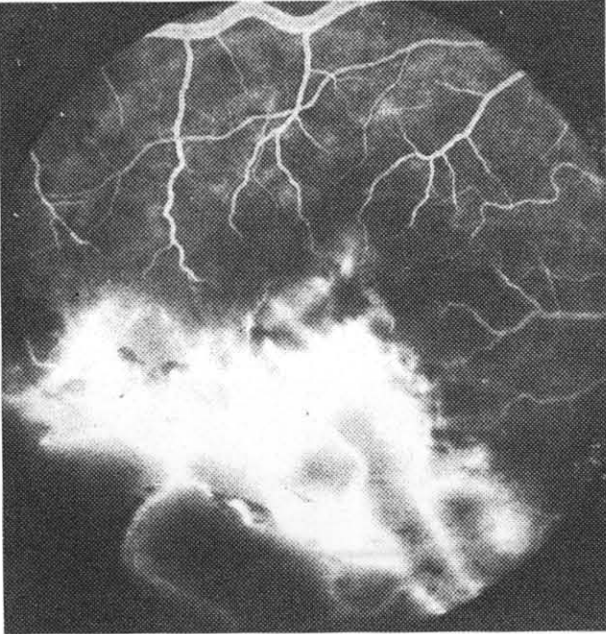
Res 11 b: Siklosporin A tedavisinin 2. ayında eksuda ve kanamaların azalması



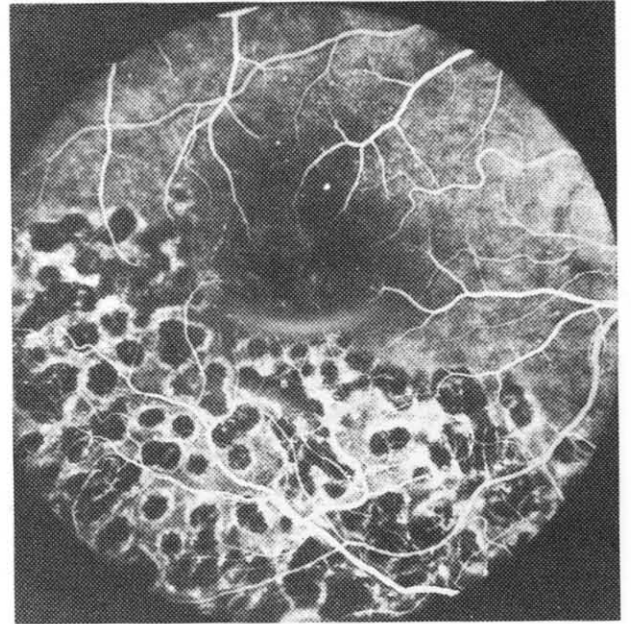
Res 12 a: Disk neovaskülarizasyonu, tedaviden önce



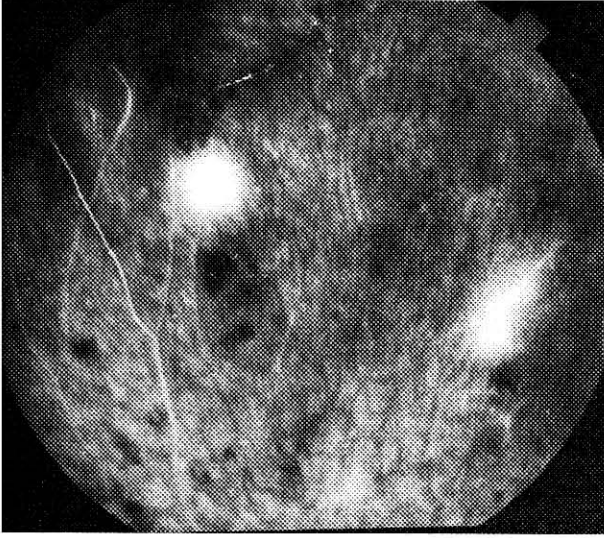
Res 12 b: Panretinal ışık koagülasyonundan sonra disk neovaskülarizasyonunun kaybolması



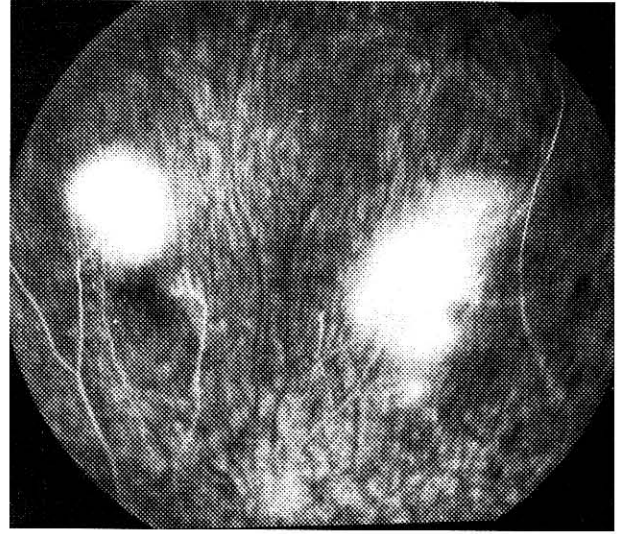
Res 13 a: Ven dal tıkanıklığına bağlı hipoksik alan ve yaygın flöresein göllenmesi



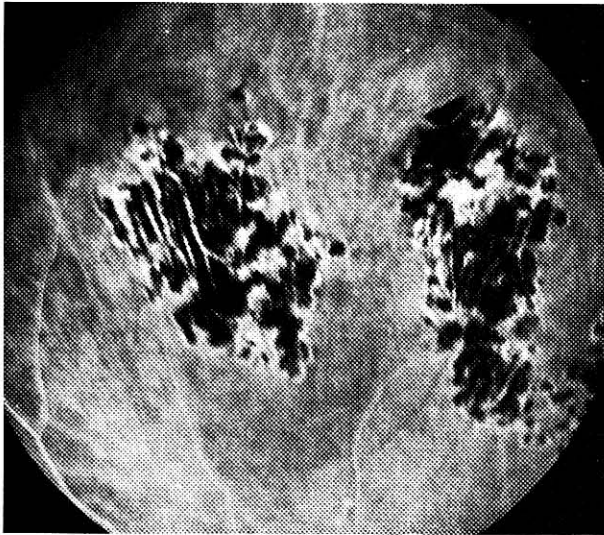
Res 13 b: Yeşil argon laser ışık koagülasyonundan sonra



Res 14 a: Siklosporin A tedavisinin 1. ayında retina neovaskülarizasyonu



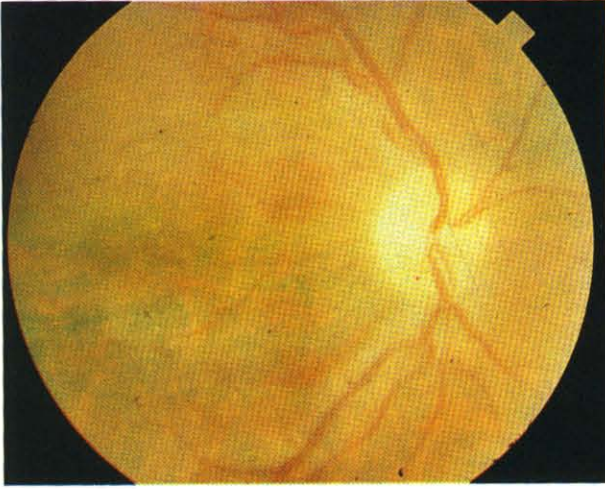
Res 14 b: Tedavinin 4. ayında neovaskülarizasyonunun büyümesi



Res 14 c: Sarı Dye laser sonrası neovaskülarizasyonun kaybolması

KAYNAKLAR

1. Behçet H: Ueber rezideivierende, aphtöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937; 46: 414-9
2. Gözcü Nİ: *Türk Oftalmol Gaz* 1938; 2: 547
3. Haim S, Barzilai D, Hazani E: Involvement of veins in Behçet' s syndrome. *Br J Dermatol* 1971; 54: 238-41
4. Mamo JG, Baghdassarian A: Behçet' s disease: a report of 28 cases. *Arch Ophthalmol* 1964; 41: 4-14
5. Atmaca LS: Fundus changes associated with Behçet' s syndrome. *Graefes' Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989; 227: 340-4
6. Michaelson JB, Friedlaender MH: Behçet' s disease. *Int Ophthalmol Clin* 1990; 30: 271-8
7. Mavioğlu H: Behçet' s recurrent disease. Analytical review of the literature. *Missouri Med* 1958; 55: 1209-22
8. Atmaca LS: Behçet hastalığında fundus değişiklikleri. 2. Behçet günü. Saylan T, Övül C, Azizlerli G, Özarmağan G, editörler. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları, 1984; 12-9
9. Takano M, Mizajuna T, Kiuchi M: Behçet disease and the HLA system. *Tissue Antigens* 1976; 8: 95-9
10. Oğuz V, Pazarlı H, Özyazgan Y, et al. Valuer prognostique de l' antigene HLA- B5 dans les uveitis anterieures isolees de la maladie de Behçet. *J Fr Ophthalmol* 1989; 12: 431-2
11. Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, et al. The combined use of HLA B5 and the pathergy test as a marker for Behçet' s disease in Turkey. *J Rheum* 1980; 7: 206-10



Res 15 a: Papilla hudutlarında siliklik, makulada hemoraji ve ödem



Res 15 b: Üst sol: Fundusun red-free fotoğrafı, Üst sağ: Flöresein anjiografide optik diskte hiperflöresans ve makulada flöresein sızıntısı, Alt sol: İndosyanin green anjiografisinde erken safha, optik disk üst temporalinde hipoflöresan bölge, Alt sağ: Orta safhada hiperflöresan bölge sebat ediyor

12. Soylu M, Ersöz TR, Erken E: The association between HLA B5 and ocular involvement in Behçet's disease in southern Turkey. *Acta Ophthalmol* 1992; 70: 786--9
13. Yağcı A, Karcıoğlu ZA, Akkın C, et al. Serum and aqueous humor sialic acid levels in Behçet' s disease. *Ophthalmology* 1990; 97: 1153-5
14. Doğan H, Paşaoğlu H, Ekinciler ÖF, Tatlışen N: A comparative study of total protein, and lipid associated serum sialic acid levels in patients with Behçet' s disease and control groups. *Acta Ophthalmologica* 1992; 70: 790-4
15. Hylton W, Cayley J, Dore C, et al. 2-5 oligoadenylate synthetase induction in lymphocytes of patients with connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 220-4
16. Dan Buskila D, Gladman D: Behçet' s disease in a patient with immunodeficiency virus infection. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 115-6
17. Bonass WA, Bird- Stewart JA, Chamberlain MA, et al: Molecular studies in Behçet' s syndrome. In: Lehner T, Barnes CG, editors. *Recent Advances in Behçet' s Disease*. London: Royal Society of Medical Services, 1986; 37-42
18. Namba K, Ueno T, Okita M: Behçet' s disease and streptococcal infection. *Jpn J Ophthalmol*; 30: 385-401
19. Valesini G, Pivetti-Pezzi P, Mastrandrea F, et al: Evaluation of T- cell subsets in Behçet' s syndrome using anti- T cell monoclonal antibodies. *Clin Exp Immunol* 1985; 60: 55-60
20. Kasp E, Graham EM, Stanford MR, et al: Retinal autoimmunity and circulating immune complexes in ocular Behçet' s disease. In: Lehner T, Barnes CG, editors. *Recent Advances in Behçet' s Disease*. London: Royal Society of Medicine Services, 1986; 67-72
21. Michelson JB, Chisari FV, Kansu T: Antibodies to oral mucosa in patients with ocular Behçet' s disease. *Ophthalmology* 1985; 92: 1277-81
22. Klok AM, Vries J, Rothova A, et al: Antibodies against ocular and oral antigens in Behçet' s disease associated with uveitis. *Curr Eye Res* 1989; 8: 957-62
23. Yamamoto JH, Minami M, Inaba G, et al: Cellular autoimmunity to retinal specific antigens in patients with Behçet' s disease. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 584-9
24. De Smet MD, Yamamoto JH, Mochizuki M- et al: Cellular immune responses of patients with uveitis to retinal antigens and their fragments. *Am J Ophthalmol* 1990; 110: 135-42
25. Hayasaka S, Noda S, Setogawa T: Increased D- arabinitol/ creatinine ratio in sera of patients with Behçet' s disease during an active phase. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 39-40
26. BenEzra D, Maftzir G, Kalichman I, Barak V: Serum levels of interleukin- 2 receptor in ocular Behçet' s disease. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 26-30
27. Kansu E, Şahin G, Şahin F, et al: Impaired prostacyclin synthesis by vessel wall in Behçet' s disease. *Lancet* 1986; 11: 1154
28. Mullaney J, Collum LMT: Ocular vasculitis in Behçet' s disease. A pathological and immunohistochemical study. *Int Ophthalmol* 1985; 7: 183-91
29. Shikano S, Ocular pathology of Behçet's syndrome . In. Monacelli M, Nazzaro P, editors. *International symposium on Bahçet's disease, Rome, 1965*. Basel: Karger, 1966: 111-36.

30. Behçet's disease Research Committee of Japan. Behçet's guide to diagnosis of Behçet's Jpn J Ophthalmol 1974; 18: 291-4.
31. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's syndrome. Lancet 1990; 335: 1078-80
32. Mishima S, Masuda K, Izawa Y, et al. Behçet's disease in Japan; ophthalmological aspects. Trans Am Ophthalmol Soc 1979; 76: 225-79.
33. Nanba K, Masuda K. Clinical features of severe cases with Behçet's diseases. Jpn J Ophthalmol 1982; 38: 1241-45.
34. Akpolat T, Koç Y, Yeniay I, et al. Familial Behçet's disease. Eur J Med 1992; 1: 391-5
35. Nussenblatt RB, Palestine AG. Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice. Chicago: Year Book Medical, 1989.
36. Imai Y: Studies on prognosis and symptoms of Behçet' s disease in longterm observation. Jpn J Clin Ophthalmol 1971; 25: 665-94
37. BenEzra D, Nussenblatt RB: Ocular manifestations of Behçet' s disease. J Orah Pathol 1987; 7: 431-5
38. Bietti GB, Bruna F: An ophthalmic report on Behçet' s disease In: Monacelli M, Nazzaro P, editors. Behçet' s disease. Basel: Karger, 1966: 79-110
39. Aktunç T, Pazarlı H, Özyazgan Y, et al. Observations of hypopyon in ocular involvement in Behçet' s disease. In: O' Duffy JD, Kokmen E, editors. Behçet's Disease: Basic and Clinical Aspects. New York: Marcel Dekker, 1991: 109-15
40. Michelson JB, Michelson PE, Chisari FV: Subretinal neovascular membrane and disciform scar in Behçet' s disease. Am J Iphthamol 1980; 90:182-5
41. Atmaca LS, Özmert E, Michelson JB, Friedlaender MH: Visualization of the vasculitis in Behçet' s disease In: O' Duffy JD, Kokmen E, editoors. Behçet' s Disease: Basic and Clinical Aspects. New York: Marcel Dekker, 1991: 99-15
42. Kansu T, Kırkcalı P, Kansu E, Zileli T: Optic neuropathy in Behçet' s disease. J Clin Neuroophthalmol 1989; 9: 277-80
43. Winter FC, Yukins RE: Ocular pathology of Behçet' s disease. Am J Ophthalmol 1966; 62: 257-62
44. Ben Ezra D, Cohen E: TRreatment and visual prognosis in Behçet' s disease. Br J Ophthalmol 1986; 70: 589-92
45. Mamo JG: Treatment of Behçet' s disease with chlorambucil. Arch Ophthalmol 1976; 94: 581--3
46. Tessler HH, Jennings T: High- dose short- term chlorambucil for iintractable symphathetic ophthalmia and Behçet' s disease. Br J Ophthalmol 1990; 74: 353-7
47. O' Duffy D, Robertson T, Goldstein S: Chlorambucil in the treatment of uveitis and maningoencephalitis of Behçet' s disease. Am J Med 1984; 76: 75-83
48. Tabbara KF: Chlorambucil in Behçet' s disease. A reappraisal. Ophthalmology 1983; 90: 906-8
49. Diaz Llopis M, Cervera M, Menezo JL: Cyclosporin A treatment of Behçet' s disease: a long term study. Curr Eye Res 1990; 9: 17- 23
50. Aktulga E, Altaç M, Müftüoğlu E: A double blind study of colchisine in Behçet' s disease. Hematologica 1980; 65: 399- 402
51. Atmaca LS: Behçet hastalığının göz lezyonlarında kolşisin tedavisi. Deri hast ve Frengi Arşivi 1987; 21: 27- 33
52. Masuda K, Nakajima A: A double masked study of ciclosporin treatment in Behçet' s disease. In: Schindler R, ed. Ciclosporin in Autoimmune Diseases. Berlin: Springer Verlag, 1985; 162-4
53. Müftüoğlu AÜ, Pazarlı H, Yurdakul S- et al. Short term cyclosporin A treatment of Behçet' s disease. Br J Ophthalmol 1987; 71: 387-90
54. Özyazgan Y, Yurdakul S, Yazıcı H- et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed in Behçet' s syndrome: a single masked trial. Br JJ Ophthalmol 1992; 76: 241-3
55. Atmaca LS, Batioğlu F: The efficacy of cyclosporin A in the treatment of Behçet' s disease. Ophthalmic Surg 1994; 25: 321-7
56. Caspers Velu LE, Decaux G, Libert J: Cyclosporine in Behçet' s disease resistant to conventional therapy Ann Ophthalmol 1989; 21: 111-8
57. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, et al. Double masked trial of cyclosporin versus colchisine and long term open study of cyclosporin in Behçet' s disease. Lancet 1989; 20: 1093-6
58. Mamo JG: The rate of visual loss in Behçet' s disease. Arch Ophthalmool 1970; 84: 451-2
59. Pezzi PP, Gasparri V, Liso DL, Catarinelli G: Prognosis in Behçet' s disease. Ann Ophthalmol 1985; 17: 20-5
60. Atmaca LS: Experience with photocoagulation in Behçet' s disease. Ophthalmic Surg 1990; 21: 571-6
61. Graham EM, Stanford MR, Shilling JS, Sanders MD: Neovascularisation associated posterior uveitis. Br J Ophthalmol 1987; 71: 826-33