

Behçet Hastalığında Tedavi

Treatment of Behcet's Disease

M. Cem Mat

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Behçet hastalığı genç erkeklerde ağır seyreden, kronik seyirli, etiolojisi bilinmeyen ve birçok sistemi tutabilen bir sistemik vaskülitir. Tedavinin temel amacı enflamasyonu baskılayarak hastalık semptomlarını kontrol altına almaktır. Hastalığın tedavisinde temel prensip, enflamatuvar atakları önlemek, hastalık semptomlarını iyileştirmek, antiinflamatuvar ve immunomodülatör ilaçlarla relapsları önlemektir. Bu makalede literatürdeki çift kör plasebo kontrollü çalışmaların yanı sıra, açık çalışmalar, olgu bildirileri gözden geçirilerek hastalıkta kullanılan ilaçlar hakkındaki bilgiler güncellenmiştir. Son yıllarda özellikle ağır göz tutulumunun tedavisine yönelik interferon alfa, TNF- α inhibitörleri Behçet hastalığının tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Hastalığın en ağır komplikasyonlarından biri olan nörolojik tutulumu olan hastalarda TNF- α inhibitörlerinin yararlı olduğu gözlenmiştir. Bunların yanı sıra Avrupa Romatizma Cemiyeti Behçet hastalığı eksperler komitesinin önerileri derlenerek hastalığın semptomlarına yönelik bilgiler güncellenmiştir. Hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının düzenli olarak değerlendirilmesi, ilaçlara bağlı olabilecek yan etkilere karşı önlem alınması ve mümkün olduğunca multidisipliner yaklaşım gereklidir. (*Türkderm 2009; 43 Özel Sayı 2: 92-7*)

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, Behçet Sendromu, tedavi

Summary

Behcet disease is a chronic disease of unknown etiology. It is a systemic vasculitis which can affect many systems and the disease course may be severe in young males. The main aim of treatment is to reduce inflammation and control symptoms of the disease. The main principle of treatment is to prevent attacks of inflammation, reduce symptoms and prevent relapses. Antiinflammatory and immunomodulatory drugs are used for these aims. In this paper, double blinded placebo controlled studies, open studies and case reports have been reviewed to form an update of current treatments. Interferon alpha and TNF antagonists are preferred especially for severe eye involvement. TNF alpha inhibitors have been shown to be effective for neurologic involvement, one of the most severe complications of the disease. Besides these, the guidelines of the Behcet Disease Expert Commission of the European Rheumatism Association (EULAR) have been reviewed. A multidisciplinary approach is necessary to assess the patients' clinical and laboratory status and prevent side effects of treatment. (*Türkderm 2009; 43 Suppl 2: 92-7*)

Key Words: Behcet disease, Behcet's syndrome, treatment

Giriş

Behçet hastalığının tedavisi semptomlara yöneliktir¹. Yaşlı hastalarda hafif bir seyir gösterirken, göz, vasküler ve nörolojik tutulumla bağlı mortalite ve morbidite 40 yaşından genç hastalarda artar². Hastalık kadınlarda erkek hastalara göre daha hafif seyreder, bunun yanı sıra plasebo kontrollü çift kör çalışmalarda ilaçların etkileri kadınlarda ve erkeklerde farklılıklar göstermektedir^{1,3}. Bu makalede Behçet hastalığının tedavisiyle ilgili gün-

cel literatür bilgileri ve EULAR hastalık için önerileri⁴ ve hastalık semptomlarına yönelik tedavi seçenekleri gözden geçirilmiştir.

Kolşisin

Kolşisin C. autumnale'den elde edilen bir alkaloiddir. Kolşisinin %25-50'si jejunum ve ileumdan emilir, oral alınımlı sonrası lökositlerde birikir ve 10 gün kadar bulunur. Kolşisin karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. M. Cem Mat, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 234 01 01 Faks: +90 212 234 38 58 E-posta: cemmat@superonline.com

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*



yolu ile demetilize olur; 2 ve 3 demetil kolşisin oluşur ve enterohepatik dolaşıma katılarak 6 saat sonra ikinci kez plazmadaki en yüksek değere ulaşır. Kolşisinin plazma yarı ömrü böbrek yetmezliğinde iki karaciğer ve böbrek yetmezliğinde ise 10 misli artar⁵.

Kolşisin Behçet hastalığında çok sık ve yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Nötrofil kemotaksisini inhibe eder ve TNF- α , lökotrien-B4, siklooksigenaz-2 aktivitesini ve prostaglandin E2'yi baskılar⁵.

1975 yılında Behçet hastalığı olan 12 hastada kullanılmış, daha sonra plasebo kontrollü 2 çalışmada araştırılmış ve eritema nodozum ve artrit tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir^{7,8}. Mükökütanöz belirtileri olan hastaların katıldığı çift kör plasebo kontrollü ikinci çalışmada kadın ve erkek hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, 2 yıl kolşisin kullanan kadın hastaların genital ülser sıklığını azalttığı, eritema nodozum ve artrit tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. Erkeklerde ise artrit tedavisinde etkili bulunmuştur⁸.

Mükökütanöz tutulumu olan 64 Behçet hastası ve 54 sağlıklı kontrolün alındığı çalışmada IL-6, IL-8, TNF- α seviyeleri çalışılmıştır. Hastalarda levamizol (2 haftalık döngülerle, 50 kg altındakilere, 3 gün süre ile 2 tablet, 50-80 kg arasındakilere 3 gün süre ile 3 tablet ardışık günlerde) ve kolşisin (1-2 tablet/g) tedavisinden önce ve sonra olmak üzere 2 ölçüm yapılmıştır. Sonuç olarak, ilaç kullanımı ile tedavi öncesine göre serum ve IL-6, IL-8 ve TNF- α seviyelerinde azalma, ayrıca oral ve genital aftlarda iyileşme bildirilmiştir⁹.

Pimekrolimus ve kolşisin bir ay süre ile birlikte kullanılması genital ülserlerin iyileşme süresini kısaltmada etkili bulunmuştur¹⁰. Kolşisin kullanımının erkeklerde azospermiye neden olmadığı gösterilmiştir¹¹.

Azatioprin

Azatioprin 6-merkaptopurin'in ön ilacıdır ve etkinliği çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Azatioprin'in 2,5 mg/kg/gün dozlarında hastalarda uveit ataklarını azalttığı, göz tutulumu gelişimini önlediği ve görme keskinliğini 2 yıl süre ile koruduğu kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. İlaç tedavi süresince oral aft, genital ülser, artrit ve derin ven trombozunu baskılamaktadır. Yararlı etkisi ilaca başladıktan 3 ay sonra ortaya çıkar. Günlük dozun 200 mg/g'ü aşmaması önerilir. Azatioprin tiopüürin metil transferaz enzim eksikliği olan insanlarda pansitopeni ve ciddi toksisiteye yol açar. Hastaların tedavide başlandıktan sonra düzenli olarak hemogram AST, ALT kontrolleri yapılmalıdır^{12,13}.

Azatioprin ile siklosporin A, kortikosteroidler ve infliksimab kombine edilebilir. Azatioprin ile interferon- α 'nın birlikte kullanımını lökopeniye neden olur¹⁴.

Siklosporin A

Siklosporinin etkinliği birçok açık ve kontrollü çalışmada gösterilmiştir¹⁵⁻¹⁹. Siklosporin hızlı etki eder ve özellikle retinal vaskülit, progresif uveit ve görme keskinliğinin azaldığı durumlarda kullanılır. 5-10 mg/kg/gün dozlarında görme keskinliğini artırır; mükökütanöz lezyonlarda etkilidir²⁰. 5 mg/kg/gün dozlarında siklosporin A, siklofosfamid alanlarla karşılaştırıldığında siklosporinin görme keskinliğinde hızlı iyileşme sağladığı gösteril-

miştir¹⁶. Açık çalışmada venöz trombozu olan 7 hastada 2 ay içinde venöz yetmezlik oluşmaksızın tam remisyon sağladığı gösterilmiştir ve tedavi süresince de nüks olmamıştır¹⁸.

Siklosporin A nörotoksisiteye yol açabilir. Üveit nedeniyle siklosporin alan 4 hastada merkezi sinir sistemi tutulumuna gözlenmiştir. Siklosporin A merkezi sinir sistemi tutulumuna yol açmadığı kesinleşene kadar nörobekçet'li hastalara verilmemesi tavsiye edilir²¹⁻²⁴. Siklosporin kullanan hastalarda hipertansiyon, nefrotoksisite takibi gereklidir²⁵.

Talidomid

Talidomid 1954 yılında sentez edilmiş, 1956 yılında kullanıma girmiştir. Teratojenik etkisi nedeniyle uzun süre kullanım dışı kalmıştır. Ancak, bu ilaç çok çeşitli mekanizmalarla immunomodulator etki gösterir. Uyku merkezini uyarmasının yanı sıra, nötrofil fagositozunu, lökosit ve monosit kemotaksisini engeller, T helper 1 ve 2 yanıtını önler, CD4 sayısını azaltır, CD8 sayısını artırır, IgM oluşumunu baskılar, TNF- α , IL-8, IL-12'yi baskılar, IL-2, IL-4, IL-5 ve IFN- γ 'yı artırır. NF- κ B gen ekspresyonunu engeller²⁶⁻²⁷.

Açık çalışmalarda hastalığın bazı belirtilerini iyileştirdiği gözlenmiştir²⁸⁻³³. Çift kör plasebo kontrollü tek bir çalışmada 100 mg ve 300 mg dozları 96 Behçet hastasında kullanılmış, aft, genital ülser ve papülopüstüler belirtilerin kontrolünde etkili olduğu, ve kullanım sırasında yeni lezyon oluşumunu önlediği buna karşın eritema nodozum benzeri lezyonların artışına yol açtığı gözlenmiştir. İlaç kesildikten sonra hastalık belirtilerinin tekrarladığı gözlenmiştir. İki farklı doz kullanılan hastalar arasında klinik iyileşmeler arasında fark gözlenmezken, yüksek dozlarda sedasyon etkisinin fazla olduğu gözlenmiştir³³. Behçet hastalarında talidomid erken evrede TNF- α reseptör seviyesini azaltır. CD8/CD11b+NK artışı sağlar, buna karşın geç evrede CD4, CD45RO, ve γ δ T ve bellek hücrelerinde artışa yol açar³⁴.

Kortikosteroidler

Birçok hekim kortikosteroidleri Behçet hastalığının birçok belirtisinin tedavisinde tek başına veya immunosüpresifler ile birlikte kullanılır. Ancak kortikosteroidlerin etkisi hakkında formal veri eksikliği mevcuttur. Çift kör plasebo kontrollü çalışmada mükökütanöz belirtisi olan hastalarda 3 haftada bir kez yapılan 40 mg metil prednisolon 27 hafta süre ile kullanılmış, bu çalışmada bayanların eritema nodozum tipi lezyonlarını azalttığı gözlenmiştir. Aft ve genital ülser tekrarını önlemediği gözlenmiştir³⁵.

Bunun dışında kortikosteroidler pulse şeklinde merkezi sinir sistemi ve pulmoner arter tutulumu olan hastalarda kullanılmaktadır. Uveit ataklarının kontrolünde orta dozlarda (40-60 mg/gün) kullanılmaktadır^{3,20}.

Antibiyotikler

Benzatin penisilinle yapılan 2 çift kör kontrollü çalışmada^{36,37}, benzatin penisilinle (1,2 MÜ 3 haftada 1) kolşisin kullanan hastalarda 2 yıl sonra artrit hecmelerini önlemede hafif veya orta derecede etki gösterdiği gözlenmiştir. Minosiklin, azitromisin bazı serilerde etkili bulunmuştur^{38,39}. Behçet hastalarının papülopüstüler belirtilerin kültürlerde *S. aureus* ve *Provetella* türlerinin bulunması⁴⁰, antibiyotiklerin bu belirtilerin tedavisindeki etkinliğini desteklemektedir.

Siklofosfamid

Alkilleyici bir ajan olan siklofosfamid büyük damar tutulumu olan hastalarda kullanılmaktadır. İki retrospektif çalışmada, ortalama 48,8 ay izlenen pulmoner anevrizmalı hastalarda siklofosfamid aylık pulse şeklinde 1 gr olarak sistemik kortikosteroidlerle birlikte kullanılmıştır. Sonuç olarak, 26 hastanın 6'sı vefat etmiş diğer olgular hayatta kalmıştır. Mesanede hemorajik sistit oluşumu Mesna ile engellenebilir. Siklofosfamidi pulse şeklinde uygulamak günlük kullanıma göre daha etkili bulunmuştur. En sık rastlanan yan etkileri lökopeni, alopesi ve bulantı kusmadır⁴¹.

İnterferon- α

İnterferon (IFN)- α bir sitokin olup ilk kez 45 yıl önce Isaacs ve Lindermann tarafından keşfedilmiş, virüsle enfekte hücre kültürlerinde oluşan proteinin birçok hücreyi enfeksiyona dirençli kıldığı gösterilmiştir. IFN- α tip 1 interferondur ve viral enfeksiyon sonrası somatik hücrelerde oluşur. İki farklı tip rekombinant insan interferonu halen kullanımdadır. Bu ilaçlar viral hepatit, myelodisplastik sendrom, solid tümör ve lenfomalarda kullanılmaktadır⁴². İlk kez 1986 yılında Tsamboas Behçet hastalığında antiviral etkisinden yararlanmak amacıyla kullanılmıştır⁴³. Literatüre bakıldığında IFN- α 'nın kullanıldığı tek çift kör çalışma mevcuttur⁴⁴. Bu çalışmada oral ülser ağrı ve süresinde, genital ülser sıklığında, papulopüstüler lezyonlarda azalma gözlenmiş 23 hastanın sadece ikisinde tam bir remisyonda elde edilmiş, plasebo alan 21 hastada ise düzleme gözlenmemiştir. Çeşitli olgu serilerinin değerlendirildiği meta analizlerde (247 olgu) IFN- α 'nın mükokütanöz lezyonları olan hastaların %43'ünde remisyonda, %43'ünde kısmi remisyonda sağladığı, hastaların %12'sinde ise hastalığın stabil kaldığı bildirilmiştir. Uveiti olan hastalarda %75 oranında tam remisyonda, %19 olguda kısmi remisyonda elde edilmiştir^{42,45-54}. Artrit tedavisinde etkili bulunmuş⁵⁵, tromboflebitli hastaların bazılarında etkili bulunurken bazı hastalar yanıtızsızdır.

IFN- α başlıca göz tutulumu olan hastalarda etkilidir; ayrıca, mükokütanöz ve eklem tutulumuna da etkilidir. Genelde tedaviye başlandıktan iki hafta sonra yanıt alınmakta tam remisyonda 4-6 haftada elde edilmektedir. Optimum tedavi süresi belli değildir ve ilaç kesilince nüks olabilir. Nüks olan olgularda tedavi siklusu tekrarlandığında etkinin devam ettiği görülür. IFN- α orta ve yüksek dozlarda etkilidir. Uzun süreli remisyonda yüksek dozlarda elde edilmiştir. Kötter ve ark. günlük 6-9 MÜ dozlarla başlanıp, daha sonra dozun 4,5 MÜ'ye düşülüp, 4 hafta süreyle kullanılmasını, takibinde idame doz olan haftada 3 kez 3MÜ ile tedaviye devam edilmesini önermektedir⁴².

Psoriasis öyküsü olan hastalarda IFN psoriasisın şiddetlenmesine yol açar. Depresyon ve psikoza olan hastalarda IFN tedavisi tercih edilmemelidir. Grip benzeri tablo, alopesi, lökopeni, diyare başlıca yan etkileridir. Yayınlanan serilerde IFN- α 2a, IFN- α 2b göre daha etkili bulunmuştur⁴².

IFN- α azatioprin ile kombine edildiğinde lökopeniye yol açar¹⁴. IFN şiddetli olgularda düşünülmelidir.

Tümör Nekroz Edici Faktör (TNF)- α İnhibitörleri

Prednisolon ile çeşitli immunosüpresif tedaviye yanıt vermeyen okuler hastalığı olan Behçet hastasında infliksimab ile 7 günde

tam remisyonda sağlanmıştır⁵⁶. Bu bildirinin ardından çeşitli olgu serileri yayınlanmış 13 hasta serisinde hastalar maksimum 36 ay izlenmiş, olguların çoğu oküler odaklı olup infliksimab kullanılmıştır⁵⁷.

Konvansiyonel immunosüpresif tedavi alan 33 hasta ile bu tedavilere yanıtız infliksimab ile tedavi edilen 10 hastanın karşılaştırıldığı geriye dönük çalışmada, infliksimab nüks sıklıklarının belirgin azalma ve görme keskinliğinin korunmasında etkili bulunmuştur⁵⁸. Genellikle tedavi kesilince nüksler oluşmakta uzun süreli remisyonda elde edilememektedir. Nüksler genellikle 8 hafta sonra ortaya çıkmaktadır⁵⁹⁻⁶². Behçet hastalığında TNF antagonistleri kullanımı ile ilgili öneri çalışmasında, bu ilaçlar göz tutulumunda birinci seçenek olarak önerilmemekte görme keskinliğinin çok azaldığı olgularda ve tedaviye yanıt alınamayan diğer semptomlarında önerilmektedir⁶³. Birçok olgu bildirisinde merkezi sinir sistemi tutulumu olan hastalarda etkili bulunmuştur⁶⁴⁻⁶⁸.

Etanersept randomize kontrollü çift kör çalışmada mükokütanöz belirtisi olan 40 erkek hastada haftada 2 kez 25 mg dozlarla kullanılmıştır. Etanersept'in oral ülserleri, papulopüstüler lezyon ve artrit sıklığını azalttığı, buna karşın genital ülserlerin boyutunu, sıklığını azaltmada orta derecede etkili, nodüler lezyonlarda ise hafif derecede etkili olduğu gözlenmiştir. Bir hastada diare nedeniyle ilaç kesilmiş, paterji reaksiyonunu ise baskılamadığı gösterilmiştir⁶⁹.

Alemtuzumab (CD52 antagonisti) ile sınırlı sayıda hastada (13 hasta) 6 aylık kullanım sonucunda remisyonda elde edilmiştir⁷⁰. Göz tutulumu olan hastalarda Dakluzimabın az sayıda hastada görme keskinliğini koruduğu gösterilmiştir⁷¹. Rituksimab⁷² ve IL-1 reseptör antagonisti (anakinra) gastrointestinal tutulumu olan hastalarda kullanılmıştır⁷³.

Diğer Tedaviler

Rebamipid: Gastroprotektif bir ajan olan rebamipid'in günlük 300 mg/gün dozlarında kullanıldığı bir plasebo kontrollü çift kör çalışmada, plaseboya göre aft sıklığında ve ağrı skorunda azalma sağladığı gösterilmiştir⁷⁴.

Dapson: Behçet hastalığının mükokütanöz belirtilerinin tedavisinde yararlı bulunmuştur. Çift kör plasebo kontrollü, ilaçlı ve ilaçsız dönemlerin birbirini izlediği çalışmada, dapsonun 100 mg günlük dozlarının oral ve genital belirtilerin ve deri belirtilerinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Tedavi sırasında hemoliz, methemoglobinemi ve agranulositoz gibi yan etkiler gözlemlendiği için, hastaların düzenli takibi gereklidir, bu çalışmada olgu sayısı azdır⁷⁵.

Pentoksifilin: Hücre reseptörleri aracılığı ile hücre fonksiyonlarını düzenler. Fagositlerin ürettiği TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin yapımını azaltıp nötrofil fonksiyonlarını düzenler. Kuzey Amerikada yapılan bir çalışmada oral ülserlerde 264 hastanın 16'sında tam, 115'inde ise kısmi düzleme gözlenmiştir. Genital ülserlerde ise hastaların %9'unda tam, %30'unda ise kısmi iyileşme saptanmıştır. Pentoksifilin kolşisin ile birlikte kullanıldığında ise, oral ve genital ülserlerde %50 oranında düzleme gözlenmiştir. Pentoksifilin günde 3 kez 400 mg dozda kullanılır⁷⁶⁻⁷⁸.

Semptomlara Göre Tedavi Yaklaşımı

Avrupa romatizma cemiyetince Behçet hastalığının tedavisinde halen sorun olan alanlar, sistematik literatür taraması ve son olarak da tavsiyeler hazırlanmıştır. Bu bilgiler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Behçet hastalarının tedavisinde hastanın temel sorunları saptanmalı ve literatür bilgilerindeki gelişmelere göre tedavi planlanmalıdır. Hastalar multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmeli ve temel soruna yönelik tedavi düzenlenmelidir.

Başlıca mükokütanöz lezyonlar oral ülserasyon, genital ülserasyon olup yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bulgudur. Hastaların çoğu lokal kortikosteroidler, lidokain jel, klorheksidin içeren gargaralar ile tedavi edilir. Sukralfat süspansiyon oral ve genital ülserlerin tedavisinde çift kör plasebo kontrollü çalışmada etkin bulunmuştur⁷⁹. Çift kör maskeli çalışmada interferon- α içeren oral pasta⁸⁰ ve yine çift kör, plasebo kontrollü çalışmada topikal siklosporin A Behçet hastalığının aftlarının tedavisinde etkili bulunmamıştır⁸¹. Çift kör plasebo kontrollü çalışmada %4 kromolin içeren jel genital ülserlerin tedavisinde etkisiz bulunmuştur⁸².

Laktobasil türlerinin arginin deaminazı aktive ettiği gösterilmiştir. Bu enzim arginin üzerine etki ederek amonyak ve sitrulline çevirir ve böylece proenflamatuar bir mediatör olan nitrit oksit oluşumunu önler. Pilot çalışmada laktobasillus içeren pastiller günde 5 kez verilmiş ve 25 hastada 1 haftalık tedavi sonrasında oral ülserasyonu anlamlı derecede azalttığı gözlenmiştir. Bu pilot çalışmada Lactobasillus brevis içeren pastiller Behçet hastalarında oral ülserlerinin kontrolünde oldukça etkili bulunmuştur⁸³. Randomize kontrollü çalışmada asiklovir etkisiz bulunmuştur⁸⁴.

Diğer kütanöz bulguları ostiofollikülit, eritema nodozum ve yüzeysel gezeği tromboflebittir. Kolşisin mükokütanöz lezyonların tedavisinde birçok hekimin tercih ettiği ilaç olup, bu ilacın kadın hastalarda genital ülser ve eritema nodozum lezyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Benzatin penisilin, azitromisin mükokütanöz lezyonları azaltmada çok etkili bulunmamakta, minosiklin oral ülserler, eritema nodozum ve papülopüstüler lezyonlarda etkili bulunmuştur. Ancak bu ilaçlar Behçet hastalığının tedavisinde tercih edilmemektedir. Bu tedavilere dirençli hastalarda azatioprin, talidomid, IFN- α , daha dirençli olgularda etanersept kullanılabilir. Depo steroidler kadınların eritema nodozumunun kontrolünde kullanılabilir³.

Artrit kontrolünde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, lokal kortikosteroid enjeksiyonları çok yararlı değildir, kolşisin etki-

lidir. Uzun süren ve kolşisin ile kontrole girmeyen olgularda azatioprin, IFN- α veya TNF- α inhibitörleri kullanılır.

Göz tutulumu sonucu panuveit, genellikle remisyon ve alevlenmelerle seyredir. Doğru tedavi edilmediği takdirde körlüğe yol açar. Azatioprin ilk seçenektir ve 2,5 mg/kg günlük dozlarda kullanılır. Lokal ve sistemik kortikosteroidler tedavide eklenebilir, görme keskinliğinin 2 satır azaldığı durumlarda siklosporin tedavide eklenebilir. Siklosporin 5 mg/kg dozlarda kullanılır. Siklosporin yeterli olmadığı durumlarda infliksimab kullanılabilir⁶³.

Behçet hastalığı değişik çaplarda venleri ve arterleri tutar. Genellikle alt ekstremitelerde derin venler tutulur. Vena kava superior ve inferior sendromu, Budd-Chiari sendromu hastalıkta gözlenen ağır vasküler tutulumlardır. Popliteal, femoral, karotis ve pulmoner arterler tutulumu anevrizmalara yol açar. Damar lümeninde gelişen trombuslar inflamasyon sonucu oluştuğu için damar lümenine sıkıca bağlanır, bu nedenle tedavi enflamasyona yönelik olmalıdır. Azatioprin trombotik durumlarda tercih edilmelidir. Vena kava superior ve inferior, Budd-Chiari sendromunda ise siklofosamid pulse şeklinde kullanılmalıdır. Antitrombotik ilaçlar genellikle hastalara önerilir. Pulmoner arter tutulumunda ise antikoagulan tedavi kontrendikedir^{3,4,20}.

Nörolojik tutulum olarak Behçet hastalığında parenkimal tutulum ve dural sinus trombozu gözlenir. Parenkimal tutulum ağır seyredir ve sakatlıklara neden olur. Dural sinus tutulumu ise intrakranial hipertansiyona yol açar. Parenkimal tutulumu olan hastalarda sistemik kortikosteroidlerle birlikte siklofosamid veya azatioprin ile tedavi edilir. Klorambusil, küçük dozlarda metotreksat kronik nörolojik tutulumu durdurur. TNF- α blokerleri infliksimab ve etanersept parenkimal nörolojik tutulumu olup diğer tedavilere dirençli olgularda kullanılmalıdır. Dural sinus trombozları günde 1 gr metilprednisolon ile 3-5 gün tedavi edilir^{3,4,20}.

Gastrointestinal tutulum inflamatuvar barsak hastalığına benzer, ileum, ileoçekal bölgede ve kolonda multipl ülserlerle seyredir. Sulfasalazin 2-4 gr dozlarda kullanılır, talidomid barsak ülserlerinin tedavisinde kullanılabilir, acil durumlarda cerrahi girişim uygulanmalıdır^{4,85}.

Tablo 1. Behçet Hastalığı tedavisinde EULAR önerileri

Behçet hastalığı tedavisinde EULAR önerileri⁴

Hastada posterior segmenti etkileyen uveit şeklinde göz tutulumu olan bir hastada azatioprin ve sistemik kortikosteroidler kullanılmalıdır.

Eğer bir hastada görme keskinliği 10/10'dan 2 puanlık düşme gösterirse, buna retinal vaskülit veya maküler tutulum eşlik ederse ya siklosporin-A veya infliksimab azatioprin ve kortikosteroidler ile birlikte kullanılmalıdır. Bu durumdaki hastalar için alternatif ilaç olarak kortikosteroidlerle veya tek başına interferon- α kullanılmalıdır.

Büyük damar tutulumu olan hastalar için kesin bir veri olmamakla beraber akut derin ven tutulumu olan hastalarda kortikosteroidler, azatioprin, siklofosamid ve siklosporin kullanılmalıdır. Pulmoner arter ve periferik arter anevrizmaları için siklofosamid ve kortikosteroidler kullanılmalıdır.

Derin ven trombozu tedavisinde veya arteriyel lezyonların tedavisinde antikoagulan, antitrombotik veya fibrinolitik ajanların etkinliği konusunda yeterli veri ve çalışma bulunmamaktadır.

Gastrointestinal tutulumu olan Behçet hastalarının tedavisi konusunda kanıta dayalı tedavi bulunmamaktadır. Sulfasalazin, kortikosteroidler, azathioprine, TNF antagonistleri ve talidomid acil durumlar dışında, cerrahi girişim öncesinde denenmelidir.

Behçet hastalığı artriti kolşisin ile tedavi edilmelidir.

Merkezi sinir sistemi tutulumu için kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Parankimal tutulumu olan hastalar için kortikosteroidler, interferon- α , azatioprin, siklofosamid, metotreksat ve TNF- α antagonistleri kullanılmalıdır. Dural sinus trombozu için kortikosteroidler kullanılmalıdır.

Merkezi sinir sistemi tutulumu olan hastalarda intraoküler inflamasyon olmadıkça siklosporin kullanılmamalıdır.

Kaynaklar

1. Yurdakul S: Evidence based treatment of Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:53-5.
2. Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, ve ark. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43:783-9.
3. Fresko I, Yazıcı H. Treatment strategies for Behçet's disease Expert Opin Pharmacother 2008;9:3211-9.
4. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gül A, Houman MH, Kötter I, Olivieri I, Salvarani C, Sfikakis PP, Siva A, Stanford MR, Stübiger N, Yurdakul S, Yazıcı H: EULAR recommendations for the management of Behçet's disease: report of a task force of the European standing Committee for international Clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;68:1528-34.
5. Bhat A, Naguwa SN, Cheema GS, Gershwin ME. Colchicine revisited. *Ann N.Y. Acad Sci* 1173:766-73.
6. Mizushima Y, Matsumura N, Mori M, Shimizu T, Fukushima B, Mimura Y, Saito K, Sugiura S. Colchicine in Behçet's disease. *Lancet* 1977;2:1037.
7. Aktulga E, Altac M, Muftuoglu A, Ozyazgan Y, Pazarlı H, Tüzün Y, Yalçın B, Yazıcı H, Yurdakul S: A double blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica* 1980;65:399-402.
8. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, Senocak M, Yazici H: A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44:2686-92.
9. Sun A, Wang YP, Chia JS, Liu BY, Chiang CP: Treatment with levanimazole and colchicine can result in significant reduction of IL-6, IL-8 or TNF- α level in patients with mucocutaneous type of Behçet's disease. *J Oral Pathol Med* 2009;38:401-5.
10. Köse O, Dinç A, Şimşek I. Randomized trial of pimecriclumus cream plus colchicine tablet versus colchicine tablets in the treatment of genital ulcers in Behçet's disease. *Dermatology* 2009;218:140-5.
11. Haimov-Kochman R, Ben-Chetrit E. The effect of colchicine treatment on sperm production of and function. *Human Reproduction* 1998;13:360-2.
12. Rosselet E, Saudan Y, Zenklusen G. Effects of azathioprine ("Imuran") in Behçet's disease. Preliminary therapeutic results. *Ophthalmologica* 1968;156:218-26.
13. Yazıcı H, Pazarlı H, Barnes CG, Tüzün Y, Özyazgan Y, Silman A, Serdaroglu S, Oğuz V, Yurdakul S, Lovatt GE, Yazıcı B, Somani S, Muftuoglu A: A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990;322:281-5.
14. Hamuryudan V, Özyazgan Y, Fresko Y, Mat C, Yurdakul S, Yazıcı H. Interferon alfa combined with azathioprine for the uveitis of Behçet's disease: an open study. *Isr Med Assoc J* 2002;4:928-30.
15. BenEzra D, Cohen E, Chajek T, Friedman G, Pizanti S, de Courten C, Harris W: Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behçet's syndrome. *Transplant Proc* 1988;20:136-43.
16. Özyazgan Y, Yurdakul S, Yazıcı H, Tüzün B, İşçimen A, Tüzün Y, Aktuç T, Pazarlı H, Hamuryudan V, Müftüoğlu A: Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol* 1992;76:241-3.
17. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet* 1989;1:1093-6.
18. Cantini F, Salvarani C, Niccoli L, Padula A, Arena AI, Bellandi F, Macchioni P, Olivieri I: Treatment of thrombophlebitis of Behçet's disease with low dose cyclosporin A. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:391-2.
19. Müftüoğlu AU, Pazarlı H, Yurdakul S, Yazıcı H, Ulkü BY, Tüzün Y, Serdaroglu S, Altuğ E, Bahçecioğlu H, Güngen G: Short term cyclosporin A treatment of Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 1987;71:387-90.
20. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gül A, Houman MH, Kötter I, Olivieri I, Salvarani C, Sfikakis PP, Siva A, Stanford MR, Stübiger N, Yurdakul S, Yazıcı H: Management of Behçet's disease: A systematic review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68;1528-34.
21. Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H: Central nervous system symptoms in patients with Behçet disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology* 1999;106:586-9.
22. Kato Y, Numaga J, Kato S, Kaburaki T, Kawashima H, Fujino Y: Central nervous system symptoms in a population of Behçet's disease patients with refractory uveitis treated with cyclosporine A. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001;29:335-6.
23. Kotter I, Gunaydin I, Batra M, Vonthein R, Stübiger N, Fierlbeck G, Melms A: CNS involvement occurs more frequently in patients with Behçet's disease under cyclosporin A (CSA) than under other medications--results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin Rheumatol* 2006;25:482-6.
24. Akman-Demir G, Ayranci O, Kurtuncu M, Vanli EN, Mutlu M, Tugal-Tutkun I: Cyclosporine for Behçet's uveitis: is it associated with an increased risk of neurological involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:84-90.
25. Akpolat T, Diri B, Oguz Y, Yilmaz E, Yavuz M, Dilek M: Behçet's disease and renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:888-91.
26. Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, Tying SK: Thalidomide. Dermatological indications, mechanism of action and side effects. *Br J Dermatol* 2005;153:254-73.
27. Sharma NL, Sharma VC, Mahajan VK, Shanker V, Ranjan N, Gupta M: Thalidomide: An experience in therapeutic outcome and adverse reactions. *J Dermatol Treatment* 2007;18:335-40.
28. Saylan T, Saltik I: Thalidomide in the treatment of Behçet's syndrome. *Arch Dermatol* 1982;118:536.
29. Jorizzo JL, Schmalstieg FC, Solomon AR, Jr., Cavallo T, Taylor RS 3rd, Rudloff HB, Schmalstieg EJ, Daniels JC: Thalidomide effects in Behçet's syndrome and pustular vasculitis. *Arch Intern Med* 1986;146:878-81.
30. Denman AM GE, Howe L, Denman EJ, Lightman S: Low dose thalidomide treatment of Behçet's syndrome. In: Wechsler B, Godeau P eds. *Behçet's Disease. Proceedings of the 6th International Conference on Behçet's Disease. Excerpta Medica* 1993:649-53.
31. Hamza MH: Treatment of Behçet's disease with thalidomide. *Clin Rheumatol* 1986;5:365-71.
32. Brik R, Shamali H, Bergman R: Successful thalidomide treatment of severe infantile Behçet disease. *Pediatr Dermatol* 2001;18:143-5.
33. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, Zwingenberger K, Yazici H: Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:443-50.
34. Direskeneli H, Ergun T, Yavuz S, Hamuryudan V, Eksioğlu-Demiralp E: Thalidomide has both anti-inflammatory and regulatory effects in Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2008;27:373-5.
35. Mat C, Yurdakul S, Uysal S, Gogus F, Ozyazgan Y, Uysal O, Fresko I, Yazici H: A double-blind trial of depot corticosteroids in Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:348-52.
36. Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaarslan Y, Celik I: The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease. A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1996;39:2062-5.
37. Calguneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I: Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology* 1996;192:125-8.
38. Mumcu G, Ergun T, Elbir Y, Eksioğlu-Demiralp E, Yavuz S, Atalay T, Direskeneli H: Clinical and immunological effects of azithromycin in Behçet's disease. *J Oral Pathol Med* 2005;34:13-6.
39. Kaneko F, Oyama N, Nishibu A: Streptococcal infection in the pathogenesis of Behçet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms. *Yonsei Med J* 1997;38:444-54.
40. Hatemi G, Bahar H, Uysal S, Mat C, Gogus F, Masatlioglu S, Altas K, Yazici H: The pustular skin lesions in Behçet's syndrome are not sterile. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1450-2.
41. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, Akman C, Tüzün H, Fresko I, Yurdakul S, Numan F, Yazici H: Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. *Am J Med* 2004;117:867-70.
42. Kotter I, Vonthein R, Zierhut M, Eckstein AK, Ness T, Günaydin I, Grimbacher B, Blaschke S, Peter HH, Stübiger N: Differential efficacy of human recombinant interferon-alpha2a on ocular and extraocular manifestations of Behçet disease: results of an open 4-center trial. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:311-9.
43. Tsambaos D, Eichelberg D, Goos M: Behçet's syndrome: treatment with recombinant leukocyte alpha-interferon. *Arch Dermatol Res* 1986;278:335-6.
44. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, Ermis O, Yazar S, Basaran E: Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002;138:467-71.



45. Kotter I, Zierhut M, Eckstein AK, Vonthein R, Ness T, Günaydin I, Grimbacher B, Blaschke S, Meyer-Riemann W, Peter HH, Stübiger N: Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behçet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87:423-31.
46. Kotter I, Gunaydin I, Zierhut M, Stubiger N: The use of interferon alpha in Behçet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:320-35.
47. Tugal-Tutkun I, Guney-Tefekli E, Urgancioglu M: Results of interferon-alfa therapy in patients with Behçet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1692-5.
48. Gueudry J, Wechsler B, Terrada C, Gendron G, Cassoux N, Fardeau C, Lehoang P, Piette JC, Bodaghi B: Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha2a therapy in severe uveitis associated with Behçet disease. *Am J Ophthalmol* 2008;146:837-44.
49. Krause L, Altenburg A, Pleyer U, Kohler AK, Zouboulis CC, Foerster MH: Longterm visual prognosis of patients with ocular Adamantides-Behçet's disease treated with interferon-alpha-2a. *J Rheumatol* 2008;35:896-903.
50. Deuter CM, Kotter I, Gunaydin I, Zierhut M, Stubiger N: Ocular involvement in Behçet's disease: first 5-year-results for visual development after treatment with interferon alfa-2a. *Ophthalmologie* 2004;101:129-34.
51. Deuter C, Kotter I, Mohle A, Vonthein R, Stubiger N, Zierhut M: Long-Term observations of visio and relapse-free intervals in patients with severe uveitis due to Behçet's disease treated with interferon alfa. *ARVO Abstract* 2009 No. 2694 2009.
52. Deuter CM, Kotter I, Wallace GR, Murray PI, Stubiger N, Zierhut M: Behçet's disease: ocular effects and treatment. *Prog Retin Eye Res* 2008;27:111-36.
53. Guillaume-Czitrom S, Berger C, Pajot C, Bodaghi B, Wechsler B, Kone-Paut I: Efficacy and safety of interferon-alpha in the treatment of corticoiddependent uveitis of paediatric Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1570-3.
54. Kuemmerle-Deschner JB, Tzaribachev N, Deuter C, Zierhut M, Barta M, Koetter I: Interferon-alpha-a new therapeutic option in refractory juvenile Behçet's disease with CNS involvement. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1051-3.
55. Hamuryudan V, Moral F, Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Özyazgan Y, Direskeneli H, Akoğlu T, Yazıcı H: Systemic interferon alpha 2b treatment in Behçet's syndrome. *J Rheumatol* 1994;21:1098-100.
56. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN: Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet* 2001;358:295-6.
57. Benitez-del-Castillo JM, Martinez-de-la-Casa JM, Pato-Cour E, Méndez-Fernández R, López-Abad C, Matilla M, Garcia-Sanchez J: Long-term treatment of refractory posterior uveitis with anti-TNF alpha (infliximab). *Eye* 2005;19:841-5.
58. Tabbara KF, Al-Hemidan AI: Infliximab effects compared to conventional therapy in the management of retinal vasculitis in Behçet disease. *Am J Ophthalmol* 2008;146:845-50.
59. Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, Katsilambros N, Theodossiadis PG, Papaefthimiou S, Markomichelakis N: Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantides-Behçet disease. *Ann Intern Med* 2004;140:404-6.
60. Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, Sugita S, Ueno S, Yoshizaki K, Inaba G: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004;31:1362-8.
61. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglu E, Inanc M, Gül A: Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2478-84.
62. Tognon S, Graziani G, Marcolongo R: Anti-TNF-alpha therapy in seven patients with Behçet's uveitis: advantages and controversial aspects. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1110:474-84.
63. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, Assaad-Khalil S, Bodaghi B, Gul A, Ohno S, Pipitone N, Schirmer M, Stanford M, Wechsler B, Zouboulis C, Kaklamanis P, Yazıcı H: Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease--review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:736-41.
64. Ribi C, Sztajzel R, Delavelle J, Chizzolini C: Efficacy of TNF (alpha) blockade in cyclophosphamide resistant neuro-Behçet disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1733-5.
65. Sarwar H, McGrath H, Jr., Espinoza LR: Successful treatment of long-standing neuro-Behçet's disease with infliximab. *J Rheumatol* 2005;32:181-3.
66. Alty JE, Monaghan TM, Bamford JM: A patient with neuro-Behçet's disease is successfully treated with etanercept: further evidence for the value of TNFalpha blockade. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:279-81.
67. Belzunegui J, Lopez L, Paniagua I, Intxausti JJ, Maiz O: Efficacy of infliximab and adalimumab in the treatment of a patient with severe neuro-Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:133-4.
68. Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S: Effect of infliximab in progressive neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Sci* 2008;272:99-105.
69. Melikoğlu M, Fresko I, Mat C, Özyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H: Short term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005;32:98-105.
70. Lockwood CM, Hale G, Waldman H, Jayne DR: Remission induction in Behçet's disease following lymphocyte depletion by the anti-CD52 antibody CAMPATH 1-H. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1539-44.
71. Buggage RR, Levy-Clarke G, Sen HN, Ursea R, Srivastava SK, Suhler EB, Altemare C, Velez G, Ragheb J, Chan CC, Nussenblatt RB, Bamji AT, Sran P, Waldmann T, Thompson DJ: A double-masked, randomized study to investigate the safety and efficacy of daclizumab to treat the ocular complications related to Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2007;15:63-70.
72. Sadreddini S, Noshad H, Molaeefard M, Noshad R: Treatment of retinal vasculitis in Behçet's disease with rituximab. *Mod Rheumatol* 2008;18:306-8.
73. Botsios C, Sfriso P, Furlan A, Punzi L, Dinarello CA: Resistant Behçet disease responsive to anakinra. *Ann Intern Med* 2008;149:284-6.
74. Matsuda T, Ohno S, Hirohata S, Miyayama Y, Ujihara H, Inaba G, Nakamura S, Tanaka S, Kogure M, Mizushima Y: Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Behçet's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R D* 2003;4:19-28.
75. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghib AR: Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol* 2002;29:267-79.
76. Yasui K, Ohta K, Kobayashi M: Successful treatment of Behçet's disease with pentoxifylline. *Ann Intern Med* 1996;124:891-3.
77. Liang G, Chang E: Pentoxifylline use for Behçet's disease: the result of a survey among rheumatologist in North America. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:591-4.
78. Chang ME, Liang GC: Pentoxifylline use for Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2000;43:363.
79. Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E: The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol* 1999;135:529-32.
80. Hamuryudan V, Yurdakul S, Rosenkeimer F, Yazıcı H: Inefficacy of topical alpha interferon in the treatment of oral ulcers in Behçet's syndrome. A randomized double-blind trial. *Br J Rheumatol* 1991;30:395.
81. Ergun T, Gurbuz O, Yurdakul S, Hamuryudan V, Bekiroglu N, Yazıcı H: Topical cyclosporine-A for treatment of oral ulcers of Behçet's syndrome. *Int J Dermatol* 1997;36:720.
82. Mat C, Tüzün T, Özsoy Y: Cromolyn gel 4% in the treatment of genital ulcers of Behçet's disease. In *Proceeding of the International Conference on Behçet's disease* Eds. Bang D., Lee ES, Lee S. 2000;907.
83. Tasli L, Mat C, De Simone C, Yazıcı H: Lactobacilli lozenges in the management of oral ulcers of Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:83-6.
84. Davies UM, Palmer RG, Denman AM: Treatment with acyclovir does not affect orogenital ulcers in Behçet's syndrome: a randomized double-blind trial. *Br J Rheumatol* 1988;27:300-2.
85. Kobayashi K, Ueno F, Bito S, Iwao Y, Fukushima T, Hiwatashi N, Igarashi M, Iizuka BE, Matsuda T, Matsu T, Matsumoto T, Sugita A, Takeno M, Hibi T: Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease using a modified Delphi approach. *J Gastroenterol* 2007;42:737-45.

