

Behçet Hastalığında Uzun Süre Siklosporin Kullanımının Renal Fonksiyonlar Üzerine Etkileri

Araştırma

Study

Hayriye Sarıcaoğlu*, Emel Bülbül Başkan*, Semra Çıkman*, Kamil Dilek**, Şükran Tunalı*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Anabilim Dalı

Özet

Siklosporin A üzerinde çok araştırılma yapılan immunomodülatör ajanlardan biridir ve bugün immunolojik olarak tetiklenmiş birçok dermatolojik hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Siklosporin A'nın terapötik etkinliği, T hücrelerinden lenfokin üretiminin baskılamasına dayanmaktadır. Immunolojik etkilerinden dolayı bu ilaç özellikle nörolojik ve göz tutulumu ile seyreden Behçet hastalığında sıklıkla tercih edilmektedir. Bu kronik hastalık remisyon ve alevlenmelerle seyrettiğinden ilaç tedavisi de uzun süreli olmaktadır. Dermatolojik hastalıklarda siklosporin A'nın uzun süreli kullanımının güvenilirliği konusunda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, böbrek tutulumu olmayan Behçet hastalığında siklosporin A'nın uzun süre kullanımını değerlendirmeyi amaçladık. Oküler Behçet hastalığı nedeniyle en az bir yıl süreyle siklosporin A tedavisi alan toplam 19 hasta çalışmaya alındı.

Bu retrospektif çalışmada, renal parametrelerdeki değişiklik (kreatinin klirensi, serum kreatinini), diğer yan etkiler ve bunların siklosporin A'nın kümülatif dozu ile ilişkisi değerlendirildi. Siklosporin A tedavisinin süresi ve total dozun renal fonksiyon parametreleri üzerinde anlamlı etkisi olmadığı ancak klinik olarak yan etkilerde artış olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak renal fonksiyonlar üzerine olan bulgularımız böbrek biyopsileri ile desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, siklosporin A, renal fonksiyonlar

Sarıcaoğlu H, Başkan EB, Çıkman S, Dilek K, Tunalı Ş. Behçet hastalığında uzun süre siklosporin kullanımının renal fonksiyonlar üzerine etkileri. TÜRKDERM 2004; 38: 111-115.

Summary

Background and design: Cyclosporine A, one of the most extensively investigated immunomodulatory agents, has been widely used today in the treatment of various immunologically triggered dermatologic disorders. The immunologic basis for the therapeutic action of Cyclosporine A depends on the suppression on T cells lymphokine production. Due to its immunologic effects, this drug is also commonly preferred in Behçet's Disease (BD) especially with neurologic and ocular involvement. Since this chronic disease course with remissions and exacerbations, the drug therapy should be long term. There are limited amounts of study regarding the safety of Cyclosporine A in dermatologic disease on the long term use. In this study, we aimed to evaluate the long-term use of Cyclosporine A in BD without renal involvement. A total of 19 patients with ocular BD receiving Cyclosporine A therapy for at least one year were included in the study.

Material and Methods: In this retrospective study, the change in parameters of renal function (creatinine clearance, creatinine level in serum), other side effects and their relation with cumulative Cyclosporin A dosage were evaluated.

Results: The duration of Cyclosporin A therapy and total dosage were not found to have a significant effect on the parameters of renal function but depending on the clinical observations the side effects seem to increase.

Conclusion: We conclude that our results on renal function should be supported by renal biopsies.

Key Words: Behçet's disease, cyclosporin A, renal functions

Sarıcaoğlu H, Başkan EB, Çıkman S, Dilek K, Tunalı Ş. The effects of long term cyclosporine A therapy on renal functions in Behçet's disease. TÜRKDERM 2004; 38: 111-115.

Alındığı Tarih: 05.01.2004 **Kabul Tarihi:** 30.03.2004

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Hayriye Sarıcaoğlu, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Görükle/Bursa

Not: Bu çalışma 12. Avrupa Dermatoloji ve Veneroloji kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Trichoderma polysporum ve Cyclindrocopron lucidum mantarlarından izole edilen Siklosporin A (Cyc A)'nın, ilk olarak 1979 yılında, romatoid artrit tedavisi için kullanıldığı dört hastada psoriatik lezyonları geriletmediği gösterilmiştir^{1,2}. Bugün ise Cyc A, yalnız psoriasis tedavisinde değil, aynı zamanda atopik dermatit, otoimmün büllü hastalıklar, pyoderma gangrenosum, liken planus, alopesia areata gibi immunolojik hastalıklar ile dermatomyozit, sistemik lupus eritematosus ve Behçet hastalığı gibi çeşitli immün vaskülitlerin tedavisinde kullanılmaktadır^{3,4}. Bununla birlikte Cyc A; nefrotoksisite, hipertansiyon, uzamış immunsupresyon ve malinite riskinde artma gibi yan etkileri olan güçlü toksik bir moleküldür^{2,3}. Cyc A, immunomodülatör ilaçlar arasında en fazla araştırılmış olanıdır⁵. Dermatolojide Cyc A'nın kullanılması temeli ise immunsupresyon ve antiinflamatuvar etkisine dayanmaktadır³. Siklosporin immunsüpresif etkilerini, memory ve efektör T hücrelerinin matürasyon ve klonal genişlemesini engelleyerek gösterir. T süpresör hücre fonksiyonlarını ise etkilemediğine inanılmaktadır. T hücrelerinin lenfokin üretimini inhibisyonu Cyc A'nın başlıca immunolojik etkisini oluşturur. Aynı zamanda belli immun reaksiyonların efektör fazı üzerinde baskılayıcı etkileri olabilir. Bu baskılayıcı etkiler büyük oranda geri dönüşümlüdür ve tedavi kesildiğinde Cyc A ile tedavi edilmiş hastaların immuniteleri normale döner⁶.

Behçet hastalığı, sistemik vaskülit ile karakterize karmaşık bir multisistem hastalığıdır. Etyopatogenezi hala araştırma aşamasında olmakla birlikte enfeksiyöz ajanlar, immunolojik mekanizmalar ve genetik faktörlerin rolü öne sürülmüştür⁷. Literatürde Behçet hastalığında, ağız mukoza antijenlerine karşı gelişmiş reaktif otoantikolar, ağızda epitelyal hücrelere karşı lenfositotoksite, dolaşan immun kompleksler, hastalığın atakları sırasında CD4/CD8 oranında ve NK hücrelerinde azalma ile interlökin 2 reseptör düzeyinde artmaya ilişkin çok sayıda kanıt bulunmaktadır^{8,15}. Bu verilerden yola çıkarak Behçet hastalığının tedavisinde başlıca prednizon, azatioprin, kolşisin, siklofosamid, klorambusil, siklosporin, talidomid ve dapson gibi immunsüpresif ilaçlar kullanılmaktadır⁸. Bu çalışmada; Behçet hastalığının tedavisi için uzun süre kullanılan siklosporin'in güvenilirliği ve olası yan etkileri retrospektif olarak incelenerek literatür verileriyle birlikte sunulmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Ocak 1994-Aralık 2002 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Behçet merkezinde Siklosporin A (Sandimmun neoral kapsül-Novartis) tedavisi görmüş toplam 32 hasta değerlendirildi. Bu hastalardan 13 tanesi tedavi süresinin 1 yıldan kısa olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan 19 hastanın yaşları; 13-48 yıl (32.5 yıl) arasında idi. Tedavi süresi 1-9 yıl (ortalama 3.3 yıl) arasında değişiyordu. Olguların hepsinde Cyc A endikasyonu oküler tutulumun varlığı ile konulmuştu. Hastalık süresi 4 ay-15 yıl (ortalama 2.8 yıl) arasında idi. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, başlangıç ve idame siklosporin dozları, kullanılan total doz, önceki tedaviler, birlikte kullanılan diğer tedaviler, hastalık süresi dikkate alındı (Tablo I). Uzun süre Cyc A kullanımında görülen hipertansiyon, hipertrikoz, başağrısı, göz şikayetleri, gingival hiperplazi, parestezi ve diğer yan etkiler değerlendirildi. Siklosporin kullanımı süresince tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri ile renal fonksiyonların değerlendirilmesi için kreatinin ve kreatinin klirensinin başlangıç ve izlem değerleri kaydedilmişti. Tüm hastaların siklosporin kullanımından önceki kan basınçları 120/80'in altında idi. Anormal laboratuvar değeri olan, hipertansiyon ve malin tümör hikayesi olan ve Behçet hastalığının renal tutulumu olan olgulara siklosporin tedavisi verilmemişti. Hastalarda Cyc A ile etkileşen veya nefrotoksik etkisi olan immunsüpresif ajanlar kullanılmamıştı.

Cyc A'nın; total doz, toplam kullanım süresi ve bunların üre,kreatinin düzeyleri ve kreatinin klirensi üzerine etkileri Pearson yöntemi ile değerlendirildi. Bu çalışmada, <0.05'lik bir p değeri istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Yaşları 13-48 arasında değişen, 8'i kadın, 11'i erkek, toplam 19 hastanın Cyc A kullanım süresi ortalama 3.3 yıl (1-9 yıl) idi. Siklosporin için ortalama başlangıç dozu; 3.5 mg/kg/gün (1.5-5 mg/kg/gün), ortalama idame dozu 3.31 mg/kg/gün (1-7 mg/kg/gün) idi ve kullanılan dozlar ikiye bölünerek verilmişti. İlaç dozu; hastaların klinik bulgularına, yan etkilere ve tedaviye verdiği cevaba göre düzenlenmişti. Hastaların 8 tanesi siklosporin kullanımı öncesinde kolşisin, azatioprin, prednizolon, Aspirin, endoksan gibi sistemik tedavi ajanlarından bir ya da daha fazlasını kullanmışlardı (Tablo I). Hastalar başlangıçta haftada bir, daha son-

ra ayda bir olmak üzere izleme alınmıştı. Takiplerde; serum kreatinin değerlerinin tedavi başlangıcına göre %30'dan fazla artması ve kreatinin klirensinde azalma halinde Cyc A dozu azaltılmıştı. Eğer doz azaltıldıktan sonra da kreatinin değerleri artma gösteriyorsa Cyc A tedavisine son verilmişti. Sistolik kan basıncının 160, diastolik kan basıncının 90'ın üzerine çıkması hipertansiyon olarak değerlendirilmişti ve antihipertansif tedavi başlanmıştı. Eğer tedaviye rağmen hipertansiyon sebat ediyorsa Cyc A tedavisi kesilmişti.

Renal toksisite ve Hipertansiyon:

İki hastada tedavinin ikinci yılında kreatinin değerlerinde tedavi başlangıcına göre %30'dan fazla artma ve kreatinin klirensinde azalma sonucu siklosporin nefrotoksitesisi gelişti ve Cyc A dozu azaltılarak tedaviye azatiyoprin eklendi. Nefrotoksiteside gelişmeden önce bu hastaların her ikisi de Cyc A tedavisi

ile birlikte metilprednizolon alıyorlardı. Bir hastada (5 no.lu hasta) tedavi başlangıcından 5 yıl sonra kreatinin değerleri yükseldi ve mikroskopik hematüri saptandı ancak siklosporin dozu değiştirilmeden kreatinin değerleri normale döndü.

Çalışmamızda Cyc A'nın kümülatif dozu ve kullanım süresi ile serum kreatinin ve kreatinin klirensi arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Bir hastada şiddetli başağrısı, beş hastada antihipertansif tedavi gerektiren hipertansif ataklar görüldü. Klinik gözlemler hipertansiyon gelişmesinin kümülatif doz ve tedavi süresi ile paralel seyrettiğini düşündürüyordu.

Diğer yan etkiler

Üç hastada dişeti hipertrofisi ve bir hastada dişeti kanaması gelişti. Dört hastada hipertrikoz, iki hastada el, ayak ve kollarda parestezi gelişti. Halen takip edilen hastalarda malinite gelişimine rastlanmadı.

Tablo I: Hastaların demografik özellikleri, eşlik eden tedaviler, kullanım süreleri ve dozları.

Hasta no	Cins	Yaş	Önceki tedaviler	Birlikte kullanılan tedaviler	Başlangıç Cyc doz (mg/kg)	İdame Cyc doz (mg/kg)	Kullanım süresi	Renal yan etki
1	K	35	-	KS,AZA	2	54	7 yıl	
2	E	35	K, KS	K	2.5	1	1 yıl	
3	K	42	K,AZP,KS,CCP	K	5	2.5	4 yıl	HT
4	K	25	-	K,KS	3	5	9 yıl	
5	E	22	KS	KS,AZA	2	5	7 yıl	
6	K	48	K	KS,AZA	5	4	6 yıl	Nefrotoksitesite
7	E	33	-	KS,AZA	5	7	7 yıl	HT
8	E	46	-	K,KS	4	2.5	2 yıl	
9	E	30	-	KS,AZA K	5	2	6 yıl	HT
10	E	30	-	AZA,KS	1.5	2.5	1.5 yıl	
11	E	31	K	AZA KS	5	3	2 yıl	HT Nefrotoksitesite
12	E	43	-	KS	1.5	1.5	13 ay	
13	E	31	-	AZA, KS,K,MFM	3	3	22 ay	
14	K	31	KS	AZA, KS	4	3	1 yıl	HT
15	E	42	K, KS	AZA	2.5	2.5	21 ay	
16	K	13	KS	KS,AZA	5	4	27 ay	
17	K	27	-	MFM,KS	3	3	14 ay	
18	K	34	-	K,KS	3	3	1 yıl	
19	E	21	-	KS, K, MFM,KS	5	4	1 yıl	

K: Kolşisin, KS: Kortikosteroid, AZA: Azatiyoprin, MFM: Mikofenolat mofetil, CCP: Siklofosfamid

Nadir görülen diğer yan etkilerden; beş hastada gastrointestinal sistem şikayetleri (diyare, mide ağrısı, midede yanma, dispepsi, bulantı, kusma, iştahsızlık), iki hastada hematolojik problemler (anemi, lökopeni), altı hastada nörolojik şikayetler (başdönmesi, halsizlik, unutkanlık, sinirlilik, dalgınlık, düşünce bozukluğu, fotofobi, kulaklarda uğultu, çınlama), iki hastada jinekolojik problemler (amenore, menstrüasyon düzensizliği), daha nadir olarak da miyalji, saç dökülmesi ve ikter gelişimi gözlemlendi.

Tartışma

Behçet hastalığı; sistemik vaskülitte karakterize, etyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır. Tedavisinde mukokutanöz ve okuler ve/veya nörolojik tutulumu göre farklı seçenekler kullanılabilir⁸. Son yıllarda özellikle okuler ve nörolojik tutulumda bir immunomodülatör olan Cyc A'nın etkili olduğu gösterilmiştir. Deri belirtileri için önerilen başlangıç Cyc A dozu; 3-5 mg/kg/gün'dür. 5 mg/kg/gün'ün üzerindeki dozların yan etki insidansında artış ile paralel seyrettiği gösterilmiştir. Günde tek doz alımını öneren çalışmalar olsa da, günlük dozu ikiye bölmenin renal fonksiyonları daha az etkilediği bildirilmektedir⁴. Bizim hastalarımızda Cyc A tedavisi oküler tutulum nedeniyle verilmiştir ve günlük dozlar ikiye bölünerek uygulanmıştır.

Siklosporin A'nın renal fonksiyonlar başta olmak üzere görülen yan etki profili, kullanımını sınırlandırmaktadır; ayrıca ilacın kesilmesini takiben ataklar tekrar başlayabilir. Siklosporin'in neden olduğu toksik etkileri provoke eden faktörler:

1. Tedavi öncesi diastolik kan basıncının 75 mmHg'nin üzerinde olması
 2. Başlangıç serum kreatinin düzeyinin normal değer olan 1.1 mg/dl'nin üzerinde olması
 3. 50 yaşından büyük hastalar'dır.
- Bu faktörlerin varlığı tedavinin kesilmesini gerektirebilir².

Bundan dolayı tedaviye başlamadan önce hastalara detaylı bir fizik muayene yapılmalı ve hastanın özgeçmişi özellikle hipertansiyon, hiperlipidemi, malinite, böbrek, karaciğer ve kemik iliği hastalıkları açısından sorgulanmalıdır⁴.

Cyc A yıkımı, başlıca karaciğerde ve barsaklarda sitokrom p 450 aracılığı ile gerçekleşirken, böbreklerde de metabolize olmaktadır. Yine Cyc A toksisitesi için en önemli hedef organ böbreklerdir^{9,14}. Bu yüzden hastalardan tedavi süresince istenmesi gereken

temel parametreler; başta kreatinin olmak üzere, BUN, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolitleri (magnezyum dahil), ürik asit, serum lipidleri, glukoz ve tam idrar tetkikinden oluşmalıdır⁴. Bunların içinde toksik etkiyi değerlendirmede en önemli parametre serum kreatininidir.

Tedavinin ilk birkaç haftasında görülen erken renal toksisite; serum kreatininde artma ve/veya kreatinin klirensinde azalma ile kendini gösterir. Kreatinin artışı olmaksızın BUN yükselebilir fakat bu klinik olarak anlamsızdır. Bu etkiler, doz azaltılması ile ya da tedavi sonlandırılmasıyla geri dönüşlüdür. Nefrotoksosite riskini azaltmak için önerilen, Cyc A dozunun 5 mg/kg/günü aşmaması ve serum kreatinin düzeyinin tedavi öncesi değerinin %30'unu aşmamasıdır². Bizim hastalarımızın hiçbirinde takipler sırasında erken dönem toksisite gözlenmemiştir.

Uzun dönemde görülen toksisite daha siktir ve böbreklerde geri dönüşsüz morfolojik ve fonksiyonel değişimlere neden olur⁴. Cyc A; böbreğin tubuler ve vasküler sisteminin her ikisinde de değişikliklere neden olabilir. Vasküler değişiklikler daha siktir ve renal perfüzyonda azalmaya neden olan aferent arteriollerde vazokonstriksiyon ile sonuçlanır. Eğer bu durum devam ederse, lokalize iskemi, glomerüler kollaps ve en sonunda da glomerüloskleroz gelişir. Kronik hasar; izometrik vakuol formasyonu, dev mitokondrion, mikrokalsifikasyonlar ve tek hücre nekrozu ile sonuçlanır^{1,15}.

Cyc A'nın böbrek üzerine etkileri fonksiyonel ve genellikle geri dönüşlü ya da yapısal ve kısmen geri dönüşlüdür. Yapısal değişimlerden tubulopati geri dönüşlü iken, vaskülopati ve interstisyel fibroz geri dönüşsüzdür. Kronik Cyc A nefrotoksitesisi; interstisyel fibroz ve tıkaçıcı vaskülopati ile karakterizedir³. Zachariae ve ark.nın çeşitli sürelerle Cyc A tedavisi almış psoriasisli hastalarda yaptıkları bir çalışmada, tedavi öncesi ve sonrasında böbrek biyopsileri yapılmış, 6-18 ay tedavi alan 10 hastanın tedavi öncesi böbrek biyopsileri normal iken, tedavi sonrası yalnız bir hastada normal bulunmuştur. Bu hastalarda interstisyel konnektif dokuda artma, fokal fibroz ve önemsiz miktarda arterioller hyalinoz görülmüştür. İki yıldan fazla tedavi edilmiş vakaların hiçbirinde normal biyopsi saptanmamış ve zamanla arterioller hyalinoz ve interstisyel fibrozda anlamlı ölçüde artma, dört yıldan sonra ise glomerüllerde skleroz gelişmiştir. Bu çalışma sonucunda glomerüler filtrasyon ve fibroz derecesi arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur³.

Yaptığımız araştırmalarda literatürde çeşitli hastalıklarda siklosporin kullanımı ile ilgili yayınlar olmasına rağmen Behçet hastalığında Cyc A'nın etkileri hakkında kısıtlı sayıda yayın bulunuyordu. Masuda ve ark.nın yaptığı bir çalışmada 96 Behçet hastasında kolşisin ve Cyc A'nın etkileri karşılaştırılmış ve hem oküler hem de ekstraoküler hastalıkta siklosporin üstün bulunmuştur¹⁰. Bir başka yayında Cyc A ile tedavi edilmiş 2 Behçet hastasında hemolitik üremik sendrom geliştiği bildirilmiştir¹¹. Süllü ve ark.nın yaptığı bir çalışmada kolşisin ve sitotoksik tedaviye dirençli 12 Behçet hastasına Cyc A ve kortikosteroid kombinasyonu verilerek 20 ay boyunca izlenmiş ve oküler atakların sıklığı ve ciddiyetinde anlamlı ölçüde azalma gösterilmiş, böylece ciddi refraktör Behçet üveitinde düşük doz Cyc A ve kortikosteroid kombinasyonunun etkili bir alternatif olabileceği belirtilmiştir¹². Özyazgan ve ark. ise Behçet sendromu ve aktif reversibl üveiti olan 23 hastada 5 mg/kg/gün Cyc A ile 1 gr/ay bolus siklofosfamid tedavisini karşılaştırmışlar ve 12 ay Cyc A, 10 ay siklofosfamid tedavisi uygulamışlardır. Cyc A alan grupta ilk 6 ayda görme keskinliği anlamlı olarak düzelenken, siklofosfamid grubunda değişiklik gözlenmemiş. Ancak 24 ay takip edilen hastalarda Cyc A ile başlangıçta görülen düzelmenin kalıcı olmadığı gösterilmiştir¹³. Yine hızlı etkili Cyc A ile AZA kombinasyonunun ciddi üveiti ve ekstraoküler tutulumu olan hastalarda etkin olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur⁷. Bu çalışmalarda Cyc A'nın renal fonksiyonlar üzerine etkileri üzerinde durulmadığından bulgularımızla karşılaştıramadık. Biz bu retrospektif araştırmada zaman ve kümülatif dozla ilişkili olarak yan etki insidansını değerlendirdik. Bizim çalışmamız gösterdi ki, istatistiki olarak anlamlı olmamakla birlikte klinik olarak yan etki insidansı zamanla artma gösterir ve böylece tedavi süresini sınırlandırır. Bununla birlikte siklosporin A'nın güvenli tedavi süresi hala tanımlanamamıştır². Hastalarımızda Cyc A'nın kümülatif dozunun kreatinin ve kreatinin klirensi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını tespit ettik. Ancak hastalarımızda renal biyopsi yapılmadığından yapısal değişiklikler konusunda yorum getiremedik.

Bu çalışmadaki hastalar; şiddetli Behçet hastalığı olan ve kolşisin, prednizolon gibi öncelikli tedavi ajanlarına cevap vermemiş ya da bu tedavilerin kontrendike olduğu hastalardır. Ayrıca kullanılan Cyc A dozu düşük olduğu için erken renal toksisite saptanmamıştır. Yan etki riskini en aza indirmek için hem dermatolog hem de nefrologlar tarafından yakın taki-

be alınan hastaların en az 1 yıl Cyc A tedavisi almalarına rağmen, kümülatif doz ve kullanım süresi renal fonksiyonlarını etkilememiştir. Sistemik bir hastalık olan Behçet hastalığında uzun süreli Cyc A kullanımının renal fonksiyonları gösteren temel parametrelerde değişikliğe sebep olmadığı yönündeki gözlemlerimiz dikkat çekicidir. Uzun süre Cyc A kullanımının Behçet hastalığındaki güvenilirliği konusunda yorum yapabilmek için renal biyopsilerin de incelendiği geniş serilere gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Makham T, Watson A, Rogers S. Adverse effects with long-term cyclosporin for severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2002;27: 111-114.
2. Grosman RM, Chevret S, Abi-Rached j. Long term safety of cyclosporin in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1996;132:623-629.
3. Zachariae H. Long term use of cyclosporin in dermatology. *Arch Dermatol* 1996;132:692-694.
4. Fradin M.S, Ellis C.N, Voorhees J.J. Management of patients and side effects during cyclosporine therapy for cutaneous disorders. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(6):1265-1275
5. Yocum DE. Cyclosporine:mechanism of action. In:Yocum DE,ed. Cyclosporine clinical application in autoimmune diseases, 1st ed. Philadelphia:Mosby-Wolfe, 2000:1-14.
6. Valdimarsson H. Immunity during cyclosporine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(6):1294-1300.
7. Virginia G.Treatment of Behçet's disease-an update. *Semin in Arth and Rheumat* 2001;30(5):299-312.
8. Jorizzo JL. Behçet's disease. In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Fitzpatrick Dermatology in General Medicine*, 5th Edition, McGRAW-HILL,1999(II):2161-2165.
9. Watkins P.B. The role of cytochromes p-450 in cyclosporine metabolism. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(6): 1301-1311.
10. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, et al. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet* 1989;1:109-115.
11. Beaufils H, de Groc MC, Wechsler B. et al. Hemolytic üremic sendrom in patient with Behçet disease treated with Cyc A. *Clin Nephrol* 1990;34(4):157-162.
12. Süllü Y, Öge İ, Erkan D, Aritürk N, Mohajeri F. Cyclosporin-A therapy in severe uveitis of Behçet's disease. *Acta Ophthalmol Scand*.1998;76:96-99.
13. Özyazgan Y, Yurdakul S, Yazıcı H, Tüzün B, İşçimen A. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome:a single masked trial. *Br J Ophthalmol* 1992;76(4):241-243.
14. Choc MG. Cyclosporine:pharmacology. In:Yocum DE,ed. Cyclosporine clinical application in autoimmune diseases, 1st ed. Philadelphia:Mosby-Wolfe, 2000:15-30.
15. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet sendromu. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. *Dermatoloji*, 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul,1994:393-399.