

Behçet Hastalığında Tedavi

Treatment of Behçet's Disease

Erkan Alpsoy

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ve Veneroloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Özet

Behçet hastalığı (BH) ataklarla birlikte uzun süreli bir seyir gösteren ve etyolojisi tam olarak bilinmeyen sistemik bir hastalıktır. Temel patolojisi vaskülit olan hastalık deri ve mukoza belirtilerine ek olarak göz, eklem, vasküler, pulmoner, gastrointestinal, ürogenital, kardiyak ve nörolojik sistem tutulumları gösterebilmektedir. Hastalık tarihi "İpek Yolu" üzerindeki ülkelerde daha sık olmakla birlikte hemen hemen tüm dünyada görülür. Özellikle genç erişkinlerde sık rastlanan hastalığın tanısı, tanı koydurucu laboratuvar ve histopatolojik bulguları olmadığından klinik bulgulara dayanmaktadır. BH önceden kestirilemeyen ataklar ve iyilik dönemleri ile uzun süreli bir seyir izler. Erkek cinsiyet ve hastalığın erken yaşta ortaya çıkması kötü seyir nedenleri olarak kabul edilir. Hastalık gerek deri ve mukoza gerekse diğer organ tutulumları ile önemli bir morbidite nedenidir. Diğer yandan ölüm hızını da arttırmaktadır. Ölüm genellikle pulmoner arter anevrizması gibi büyük damarların tutulumuna, perforasyona neden olabilen gastrointestinal sistem tutulumuna ve nörolojik tutulumla bağlı olarak gelişmektedir. BH'de genel anlamda standart bir tedavi şeması yoktur. Hastalığın tedavisinde çok sayıda ilaç değişikliği başarı oranları ile kullanılmaktadır. Son yıllarda hastalığın etyopatogeneziyle ilgili bilgilerimizin giderek artması ve yeni ilaçların hastalıkta kullanılmaya başlanmasıyla tedavide önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu derlemede hastalığın tedavisinde kullanılan topikal ve sistemik ilaçlar, son yıllarda bu alanda sağlanan gelişmelerin ışığında özetlenmeye çalışılmıştır. (*Türk Dermatoloji Dergisi 2007; 1: 1-7*)

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, tedavi, derleme

Summary

Behçet's disease (BD) is a chronic, relapsing, systemic vasculitis of unknown aetiology with clinical features of mucocutaneous lesions, ocular, vascular, articular, gastrointestinal, urogenital, pulmonary and neurologic involvement. The disease is particularly prevalent in "Silk Route" populations but has global distribution. BD affects primarily young subjects. The diagnosis is based on clinical criteria, as there is as yet no pathognomonic test. The disease runs a chronic course with unpredictable exacerbations and remissions. The male sex and a younger age of onset are associated with more severe disease, and in addition to considerable morbidity, the disease confers an increased mortality, mainly because of large vessel involvement, especially pulmonary arterial, neurologic involvement and bowel perforation. No standard therapy has yet been established for the treatment of BD, and a wide spectrum of therapeutic agents has been used with varying degrees of success. Treatment of the disease has become much more effective in recent years with the introduction of new drugs. This review overviews the current literature on the therapeutic approaches in the treatment of BD, including local and systemic agents. (*Turkish Journal of Dermatology 2007; 1: 1-7*)

Key words: Behçet's disease, treatment, review

Giriş ve amaç

Behçet hastalığı (BH) ataklarla birlikte uzun süreli bir seyir gösteren, çok sayıda organı tutabilen ve temel patolojisi vaskülit olan sistemik bir hastalıktır. İlk kez 1937 yılında, Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral ve genital

ülserlerle birlikte hipopyonlu üveitten oluşan üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlanmıştır (1). Sonraki çalışmalar hastalığın bu üç bölge ile sınırlı kalmayıp sistemik bir seyirle artiküler, pulmoner, gastrointestinal, ürogenital, kardiyak, vasküler ve nörolojik tutulumlar yapabileceğini ortaya çıkarmıştır (2).

Genellikle yaşamın ikinci on yılının sonlarına doğru başlayan hastalık, en sık olarak 20-40 yaşları arasında görülmektedir. Başlangıçta, hastalık erkeklerde daha sık rapor edilmişse de, son 20 yıl içindeki araştırmalar hastalığın neredeyse her iki cinsiyette eşit olarak görüldüğüne işaret etmektedir (3). BH hemen hemen tüm dünyada görülmekle birlikte, Türkiye, İsrail, Yunanistan ve Kıbrıs gibi Akdeniz ülkeleri, Irak ve İran gibi Ortadoğu ülkeleri ve Japonya, Kore, Çin gibi Uzakdoğu ülkelerinde diğer ülkelere göre daha sık görülmektedir. Hastalığın yukarıda belirtilen ve tarihi İpek Yolu'nun geçtiği bu ülkelerde daha sık görülmesi, gelişiminde genetik ve/veya çevresel faktörlerin etkili olabileceğine işaret etmektedir (4). Söz konusu coğrafyada BH'nin en sık görüldüğü yer Türkiye'dir. Yapılan araştırmalarda Japonya'da prevalans 1/10.000 iken İngiltere'de 1/100.000' den daha az olarak saptanmıştır (3). Türkiye'de ise hastalığın prevalansı ile ilgili çalışmalar da; 4-37/10.000 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (5-7). Azizlerli ve ark. (8) yakın tarihli çalışmalarında, 12 yaş ve üzeri toplulukta hastalığın prevalansını yaklaşık olarak 1/250 olarak bildirmişlerdir. Tüm bu verilerin ışığında, Türk boylarının tarihsel göç yolları da göz önüne alındığında BH'nin yayılımında Türklerin önemli bir rol oynadığı düşünülebilir. Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bugün için üzerinde en çok durulan hipotez; hastalığın, viral, bakteriyel vb. gibi çevresel bir antijenle ve/veya ısı şok proteinleri gibi otoantijenlerle tetiklenen ve genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkan düzensiz bir immün yanıt olduğu yönündedir (4).

BH hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ya da fonksiyonlarında engelliliğe neden olabilen deri/mukoza lezyonları ve eklem tutulumu ve görmede kayba yol açabilen göz tutulumu ile önemli bir morbidite nedenidir. Diğer yandan hastalık özellikle genç erkek hastalarda ölüm hızını arttırmaktadır (9). Ölüm genellikle pulmoner arter anevrizması gibi büyük damarların tutulumuna, perforasyona neden olabilen gastrointestinal sistem tutulumuna ve nörolojik tutulumla bağlı olarak gelişmektedir (10).

Hastalığın doğal seyri henüz tam olarak bilinmemektedir. BH önceden kestirilemeyen ataklar ve iyilik dönemleri ile uzun süreli bir seyir izlemektedir. Erkek cinsiyet, hastalığın erken yaşta ortaya çıkması ve HLA-B51 pozitifliği kötü prognoz nedenleri olarak bildirilmiştir (11). Çok merkezli olarak planlanan yakın tarihli çalışmada (12), Akdeniz, Çukurova, Fırat, Gazi, İnönü ve Mersin Üniversiteleri Dermatoloji ve Veneroloji Anabilim Dallarına başvuran ve Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun sınıflandırma kriterlerini dolduran, sistemik tutulumlar açısından tam olarak araştırılmış toplam 661 hasta BH'nin doğal seyri yönünden ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu çalışmada, deri ve mukoza lezyonları en sık gözlenen bulguları [oral ülser (OÜ), %100; genital ülser (GÜ), %85.3; papülopüstüler lezyonlar (PPL), %55.4, eritema nodozum (EN), %44.2; deri paterji testi (DPT), %37.8]. Bunları sırasıyla eklem (%33.4) ve göz (%29.2) tutulumları izliyordu. OÜ en sık ortaya çıkan başlangıç semptomuydu (%88.7). Bunu % 14.2 ile GÜ, % 5.7 ile EN ve % 4.2 ile göz tutulumu takip ediyordu. Hastalığın klinik şiddet skoru, düzenli olarak takip ve tedavi edilemeyen Behçet hastalarında, düzenli olarak izlenebilenlere göre zamanla belirgin derecede bir artış gösteriyordu. Göz tutulumu ve GÜ sıklığı hastalığın 40 yaşından daha önce geliştiği grupta 40 yaşından sonra BH gelişen gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu. GÜ, göz tutulumu, PPL, tromboflebit ve DPT erkek hastalarda kadın hastalara göre belirgin derecede yüksekti. Büyük damar tutulumu ve nörolojik tutulum ek olarak gastrointestinal tutulumun da hastalığın geç yıllarında gelişebildiği gözlemlendi.

Çalışmamız deri ve mukoza belirtilerinin hastalığın başlangıcında ya da herhangi bir döneminde en sık saptanan ve doğal olarak da hastalığı karakterize eden bulgular olduğunu göstermektedir. Hastalığın tanısında son derece önemli olan bu belirtilerden özellikle OÜ'ler hastalığın öncü belirtisi olarak dikkat çekmekteydi. Erkek cinsiyet ve erken başlangıç yaşı hastalığın şiddetini belirleyen en önemli faktörlerdi. Çalışmamız ayrıca düzenli takip ve tedavinin hastalığın seyrinde önemli bir etken olduğuna da işaret etmektedir. Sonuç olarak, gecikmiş tanı ve tedavi, hastalığın şiddetini ve doğal olarak da ölüm hızını arttıran önemli bir risk olarak karşımıza çıkmaktadır.

BH için kesin tanı koydurucu laboratuvar ve histopatolojik bulgular olmadığından tanı klinik bulgulara dayanmaktadır. Bu amaçla kullanılan değişik tanı kriterlerinin ortak özelliği, hastalığın tanısının deri ve mukoza bulguları ve özellikle de OÜ, GÜ, deri belirtileri ve DPT pozitifliğinin üzerine kurgulanmasıdır. Üstelik deri ve mukoza belirtileri hastaların çoğunda, ciddi organ tutulumundan önce ortaya çıkmaktadırlar. Bu nedenle hastaların hızla tanınmasında ve belki de uygun bir tedavi ile ileride gelişebilecek ciddi komplikasyonların önlenmesinde deri ve mukoza belirtilerinin önemi yadsınamaz. Sonuç olarak, Behçet hastalarıyla ilgilenen hekimlerin deri ve mukoza belirtilerini iyi bilmesi büyük önem taşımaktadır (13,14).

BH'de genel anlamda hiçbir ilaç hastalığın tüm belirtilerini ortadan kaldırmamaktadır. Bu nedenle tedavi var olan lezyonların özelliğine göre belirlenmektedir. Tedavide temel amaç hastalığın özellikle erken ve aktif dönemindeki geri dönüşümsüz organ hasarını engellemek olmalıdır. Hastalığın tedavisinde çok sayıda ilaç kullanılmaktadır. Ne yazık ki bu alandaki araştırmaların henüz çok azı kontrollü çalışmalar şeklindedir. Birçok çalışmada ise olgu sayısı yetersizdir. Üstelik hastalığın doğal seyrinin ataklar ve iyilik dönemlerini içermesi bu çalışmalarda tedavi etkinliğinin gerçek anlamda değerlendirilmesini de zorlaştırmaktadır (14).

Bu derlemede hastalığın tedavisi, son yıllarda sağlanan gelişmelerin ışığında özetlenmeye çalışılmıştır.

Behçet hastalığında tedavi

Hastalığın tedavisini temelde topikal ve sistemik tedavi yaklaşımları olarak ikiye ayırmak mümkündür.

A) Topikal tedavi

Bu alandaki deneyimin önemli bir bölümü rekürren aftöz stomatit (RAS) ile ilgili çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Bilindiği gibi BH'nin OÜ'lerinin klinik görünümü ve seyri RAS ile benzerdir (13). Bu nedenle de RAS için önerilen tedavi yaklaşımları BH'nin OÜ'leri içinde büyük oranda geçerlidir. Diğer yandan topikal tedavilerin lokal etkili olduğu ve hemen daima sistemik bir tedavinin parçası olarak ele alınmaları gerektiği unutulmamalıdır.

1-Kortikosteroidler

Birçok çalışmada hem OÜ hem de GÜ için etkili bulunmuştur. Kortikosteroidler daha çok inflamasyonu baskılayarak etkili olduklarından, özellikle inflamasyonun yoğun olduğu erken dönemde (tercihen ilk 5 gün) kullanıldıklarında etkili olabilmektedirler (14). Genel olarak ağrının şiddetini azaltıp, iyileşmeyi hızlandırır. Ancak, OÜ'lerin geç döneminde kullanıldıklarında yara iyileşmesini geciktirerek ülserin iyileşme süresini uzatabilmektedirler (15). OÜ için plastibaz içerisinde triamsinolon sık tercih edilen bir seçenektir. Yine triamsinolon'un burun spreyleri bu amaçla 4 kez/gün kullanılabilir. Prednizolonun 5 mg'lık tabletleri 20 ml su içerisinde çözümlenerek günde 4 kez gargara şeklinde de uygulanabilir.

Triamsinolon süspansiyonunun intralezyonel uygulaması (5-10 mg/ml) özellikle büyük çaplı ve derin ülserlerde kullanılabilir. Uygulama ülser alanına komşu alandan ülser tabanına doğru olmalıdır. Ağrıyı azaltmak için önce topikal anestetikler uygulanabilir (16,17). Yine güçlü topikal kortikosteroidli kremler GÜ'de etkilidir. Ayrıca, kortikosteroid ve antibiyotik kombinasyonları GÜ ataklarının şiddetini azaltmada etkili olabilir (14). Aynı kombinasyon PPL ve ekstragenital ülserler için de kullanılabilir. Ön üveit ataklarında topikal kortikosteroidli damlalar sıkça kullanılır (x3-6/g). Yine topikal midriyatikler veya sikloplejik ajanlar irisin arkaya yapışmasını önlemek ve ağrıyı gidermek için 2 kez/g verilir (18).

Topikal kortikosteroid kullanılırken ülser yüzeyi ile değinme süresi mümkün olduğunca arttırılmalı ve uygulamadan sonra en az 30 dakika süre ile sıvı/gıda alınmamalıdır.

Topikal kortikosteroidlerin yan etkileri göz ardı edilmemelidir. Nadiren de olsa adrenal süpresyon gözlenebilir. Kandidiyaz gelişimi yönünden hastalar izlenmeli, gerekirse profilaktik olarak antifungaller tedaviye eklenmelidir.

2-Antimikrobiyal ajanlar

Genel olarak mikroorganizmaların kontaminasyonunu ve ikincil infeksiyonları önlemek için kullanılırlar (15).

2.1. Antiseptikler (heksetidin, klorheksidin, listerin)

OÜ'lerin ağrı yakınmasına etkilidirler. İyileşme süresine olan etkileri ise tartışmalıdır. RAS için topikal antiseptik kullanımı ile ilgili 4 kontrollü çalışmadan (19-22) ikisinde listerin (19) ve klorheksidin'in (20) ağrının yanısıra OÜ iyileşme hızı üzerinde de etkili oldukları bildirilmiştir.

Klorheksidin kullananlarda tedavinin 2. haftasından itibaren dişlerde ve dilde kahverengi renk değişikliği gelişebileceği unutulmamalıdır (14).

2.2. Antibiotikler

2.1.1. **Tetrasiklin:** Uzun yıllardan beri hastaların OÜ'lerinin tedavisi için kullanılmaktadır. İlacın 250 mg'lık kapsül 5 ml su içerisinde çözülerek 1-2 dk ağız içerisinde tutulduktan sonra yutulur. Günde 4 kez uygulanabilir. İlaç şurup içerisinde de hazırlanabilir. Yine topikal anestetik etki sağlamak için difenhidramin hidroklorid ile birlikte kullanılabilir (14). Tetrasiklin antibakteriyel, antimikoplazmal ve antiviral etkilerinin yanında kemotaksisi de baskılamaktadır (17). İlaç ağrı yakınımını azaltırken iyileşmeyi hızlandırmaktadır (15).

İlacın 5 güne kadar olan kullanımlarında yan etki gözlenmezken, daha uzun süreli kullanımlarda oral mukozada fungal infeksiyon riski artmaktadır (14).

2.1.2. **Sefalekssin:** İlacın 250 mg'lık preparatları 30 ml su içerisinde çözülüp tetrasikline benzer şekilde kullanılabilir (17).

3- Sukralfat

Peptik ulkus yanında, RAS ve kemoterapi sonucu ortaya çıkan oral mukozitte etkinliği gösterilmiş bir preparattır (23-25). İlaç ülsere dokuya bağlanarak bir bariyer oluşturur, ayrıca yara iyileşmesini hızlandırır. Kliniğimizde yapılan kontrollü çalışmada (26) BH'nin OÜ ve GÜ'lerinde kullanılmıştır. Üç aylık tedavi süresince hasta gruplarına günde 4 kez sukralfat süspansiyon (1g/5 ml) ya da plasebo verildi. OÜ için, hastalar o an ülser olsun olmasın 3 ay boyunca öğünler sonrası rutin ağız temizliğini takiben ve gece yatmadan önce 2 dakika süreyle oral gargara şeklinde tedavilerini uyguladılar. GÜ için pamuk uçlu aplikatörler kullanıldı. Sukralfat tedavisi OÜ'lerin sıklık, iyileşme süresi ve ağrı yakınımalarını, GÜ'lerin ise iyileşme süresi ve ağrı yakınımalarını tedavi öncesi dönemle karşılaştırıldığında belirgin derecede azalttı. Sukralfat'ın etkinliği tedavi sonrası takip döneminde giderek azalma gösterdi.

4-Amleksanoks

Antiinflamatuvar ve antiallerjik etkilere sahip olan ve henüz ülkemizde bulunmayan ilaç RAS'lı olgularda ağrıyı azaltırken, ülser iyileşmesini hızlandırmaktadır (27-28).

5-Anti-inflamatuvar preparatlar (benzidamin, diklofenak)

Genelde geçici bir analjezi sağlayarak oral ülserlerin ağrı yakınımını giderirler. Duyarlılığa yol açabilecekleri unutulmamalıdır (14,29).

6-Anestetikler

Lidokain (2-5%), mepivakain (1.5%), tetrakain (0.5-1%) jel veya mukozal merhemler şeklinde günde 2-3 kez kullanılabilir. Daha çok OÜ'lerin yarattığı ağrı ve rahatsızlık hissini giderirler. Kontakt dermatit en sık görülen yan etkileridir (14,30).

7-Gümüş nitrat

Gümüş nitrat kalemleri yıllardır tedavi amacıyla kullanılmıştır. Uygulama çoğu hastada rahatsızlık hissine yol açmaktadır. İyileşme süresine olan etkileri ise sınırlıdır. Son yıllarda %5'lik solüsyonları, pamuk uçlu çubuklarla uygulanmaktadır. Hastalarda daha az rahatsızlık hissi yaratması nedeniyle tercih edilmektedir (14,31).

8-Koloni uyarcı faktör

Ülkemizden 2 ayrı yayında, Allı ve ark. (32) ve Bacanlı ve ark. (33) koloni uyarcı faktörlerin topikal uygulandığında OÜ ve GÜ'lerin iyileşmesini hızlandırdığını ve ağrıyı giderdiğini bildirmişlerdir.

9-Diğerleri

Topikal olarak EN klasik EN gibi tedavi edilir. Islak pansumanlar (Burow solüsyonu yani %3-5'lik aliminyum asetat) uygulanabilir. Benzer uygulama yüzeysel tromboflebitte de etkilidir. PPL ve ekstragenital ülser için ise antibakteriyel ilaçlar tek başına ya da kortikosteroidli kremlerle kombine edilerek kullanılmaktadır.

Oral hijyen yeni ülser gelişimini engellemede önemli olabilir. Bu nedenle üzerinde durulmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır. Ayrıca OÜ'li olgularda asitli, kabuklu, sert, acılı ya da tuzlu yiyecekler gibi irrite edici ajanlar ve alkolik içeceklerden sakınılmalıdır.

B) Sistemik tedavi

1-Kortikosteroidler

Hemen hemen hastalığın tüm belirtilerinde uzun yıllardan beri ve yaygın olarak kullanılan bir seçenektir. Özellikle deri ve mukozal belirtileri, akut üveit ve nörolojik tutulumda etkin bir seçenek olarak kullanılır. Ancak sistemik kortikosteroidlerin bilinen yan etkileri nedeniyle uzun süreli ve yüksek dozda kullanımları sakıncalı olmakta, üstelik hastalığın ataklarını ve gelişebilecek sekellerini önlemede etkisiz kalmaktadır. İlacın başlangıç dozu 20-60 mg/g arasında değişir ve en az 4 hafta süreyle tek başına ya da kolşisin, interferon vb. ilaçlarla kombine edilerek verilebilir (15). Yine, nörolojik ve büyük damar tutulumlarında genellikle kombinasyon tedavisinin önemli bir elemanı olarak ve daha yüksek dozlarda (ör; 100 mg/g ya da pulse metil prednizolon 1 gr/g, ardışık 3 gün) kullanılabilir. Bununla birlikte, Mat ve ark. nın yakın tarihli kontrollü çalışmalarında (34), düşük doz depo steroid (metil prednizolon, 40 mg/3hf) kolşisine benzer şekilde kadın hastalarda EN için etkili bulunmuştur. Bu sonuç, yinede daha yüksek ve günlük dozlarda ilacın hastalığın diğer belirtilerinde etkili olmayacağı anlamına gelmemektedir.

2-Kolşisin

Tedavide en yaygın olarak kullanılan ilaçlardan birisidir ve nötrofillerdeki artmış kemotaksis aktivitesini inhibe ederek etkin-

lik sağladığı düşünülür (35). Kolşisin ile yapılan ilk kontrollü çalışmada (36), sadece EN ve artralji üzerine etkili bulunmuştur. Yurdakul ve ark. (37), yaptıkları son kontrollü çalışmada kolşisinin kadın hastalarda GÜ, EN ve artrit sıklığını azalttığını göstermiştir. Erkek hastalarda ise sadece artrit üzerine etkili bulunmuştur. İlacın dozu 0.5-2 mg/gündür. Oligoazospermi, amenore veya dismenore, bitkinlik, saç kaybı ve gastrointestinal şikayetler (bulantı, kusma, ishal vb.) başlıca yan etkileridir.

Çalgüneri ve ark. (38), 1.2 MÜ benzin penisilin/3 hf ve kolşisin kullanımını tek başına kolşisin kullanımına göre daha etkili bulmuşlardır. Bu kombinasyon tek başına kolşisin kullanımına göre OÜ, EN sıklık ve süresi üzerine ve GÜ sıklığı üzerine daha etkilidir. Yakın tarihli bir diğer çalışmada, Al-Waiz ve ark. (39), 1.2 MÜ benzin penisilin/4 hf ve kolşisin kombinasyonunun her iki ilacın tek başına kullanımına göre daha etkili olduğunu bildirmiştir.

3-Dapson

Kolşisine benzer şekilde nötrofillerdeki artmış kemotaksis aktivitesini inhibe ederek etkinlik gösterir. Kolşisine iyi bir alternatif olan dapsonun 100-150 mg'lık dozları hastalıkta etkili bulunmuştur. Ancak ilacın kesilmesini takiben hızla yeni ataklar gözlenmektedir (40). Sharquie ve ark.'nın kontrollü çalışmalarında (41), OÜ ve GÜ'lerin yanısıra EN ve PPL'de plaseboya göre anlamlı derecede bir etkinlik gözlenmiştir. Tedavi artrit ve epididimit içinde yararlı bulunmuştur. Hemolitik anemi ve methemoglobinemi (glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda şiddetli olabilir) en önemli yan etkileri olup bu ilacın yaygın kullanımını büyük oranda sınırlamaktadır.

4-Levamisol

Bir antihelmintik olan ve immunomodülatör etkisi nedeniyle kullanılan levamisol'den özellikle OÜ, GÜ, EN ve PPL'de olumlu sonuç alınmıştır. Turanlı ve ark. (42), 2 haftada 1 kez, ardışık 3 gün, 3x40 mg levamisolu 12 ay süreyle kullanmışlar ve OÜ, GÜ ve PPL üzerine etkili bulmuşlardır. Övül ve ark. (43), ilacı benzer dozda ancak haftada 1 kez ve toplam 6-12 ay süreyle kullanmışlar, özellikle OÜ ve GÜ'de etkili, EN'de yararlı bulmuşlardır. Bu ilaçla ilgili BH için yapılmış tek kontrollü çalışmada, Lehner ve ark. (44), ilacı OÜ, GÜ, artrit ve üveitte etkili bulmuşlardır. Ancak son yıllarda bu ilaçla ilgili yeni bir yayın bulunmamaktadır. İlacın yeterince etkili bulunmaması ve daha yeni ve etkili ilaçların son 20 yılda ortaya çıkması bunda etken olabilir.

Tat değişiklikleri ve bulantı başlıca yan etkileridir. Nötropeni, grip benzeri semptomlar, deri döküntüleri ve ürtiker diğer yan etkiler arasında sayılabilir.

5-Talidomid

İlacın erkek hastalarda ya da sterilize veya post-menepozal dönemdeki kadınlarda kullanımı Amerika Birleşik Devletleri'nde kabul edilmiştir (45). Talidomid seçici olarak monositlerden TNF- α sentezini inhibe eder. Hamuryudan ve ark. (46), kontrollü çalışmalarında, talidomidin hastaların %22'sinde 8 hafta ve daha uzun süreli olarak OÜ, GÜ ve PPL'yi baskıladığını göstermiştir. Tedavinin kesilmesini takiben aftöz lezyonlarda yeni ataklar gözlenmiş ve 50 mg/g ile 50 mg/haftada 2 kez'lik dozların remisyon için gerekli olduğu bildirilmiştir. Talidomidi 100-300 mg/g dozda 6 ayın üzerinde kullanan hastaların %6'sında periferik nöropati ile akral parestezi, %22'sinde ise elektrofizyolojik bozukluklar ortaya çıkmıştır. Merkezi sinir sistemi bulguları (uyku hali, baş ağrısı), kserostomi ve kabızlık sık görülen diğer yan etkileridir. Ayrıca EN ataklarını arttırdığı unutulmamalıdır. Teratojenitesi nedeniyle hamilelik kontrendikedir.

Talidomidin etkisi tedavi kesildikten sonra hızla kaybolur (yaklaşık 20 gün sonra). Denman ve arkadaşlarının yaptığı (47), 43 hastalık kontrolsüz bir çalışmada 17 ay süreyle, haftada 3 kez, 50 mg'lık talidomid dozu etkili bulunmuştur. Üstelik bu dozlarda polinöropati gelişmediği bildirilmiştir.

6-Azatiopürin

İlaç antiinflamatuvar etkisini hem hümmoral hem de hüccresel immüneyi baskılayarak gösterir. Hastalığın prognozunu değiştirebildiği gösterilmiş önemli bir ilaçtır. Yazıcı ve ark. nın plasebo kontrollü çalışmalarında (48), azatiopürinin 2.5 mg/kg/g dozunda göz belirtileri ve artrit yanında OÜ, GÜ ve tromboflebit tedavisinde de etkili bir seçenek olduğu gösterilmiştir. İlaç yeni göz yakınmalarının gelişimini önlediği için mukokutanöz belirtilerle başlayan genç erkek hastalarda uygun bir seçenek olarak kullanılabilir. Sterilite, myelotoksisite, immünsupresyon, fırsatçı infeksiyonlar ve karaciğer hastalığı önemli yan etkileridir.

7-Siklosporin A

İlaç özgün olarak T lenfosit inhibisyonu yapar ve günümüzde özellikle üveitte kullanılan en etkili seçeneklerden birisidir. Siklosporin 2-5 mg/kg/g dozunda göz ataklarının sayısı ve şiddetini azaltır, görmeyi düzeltir. Etkisi son derece hızlı başlar. Ancak tedavi kesildiğinde hastalık sıklıkla tekrarlar. Masuda ve ark. (49), kontrollü bir çalışma ile siklosporin ile kolşisin tedavisini karşılaştırmışlar ve üveit ataklarını siklosporinin anlamlı derecede daha iyi baskıladığını göstermişlerdir. İlaç deri ve mukoza belirtilerinde de belirgin bir iyileşmeye yol açar. Ancak ciddi olabilen yan etkileri nedeniyle dikkatle kullanılması gereken bir ilaçtır. Kontrollü bir diğer çalışmada (50), ilaç standart tedavi (kortikosteroidleri tek başına ya da azatiopürin ile kombine) alan grupla karşılaştırıldığında OÜ, GÜ, deri belirtileri, tromboflebit, eklem ve nörolojik belirtilerde daha etkili bulunmuştur. Böbrek yetmezliği, hipertansiyon, hirsutismus, gingival hiperplazi ve nörotoksisite ilacın temel yan etkileridir.

8-Metotreksat

Nörolojik tutulumun yanı sıra şiddetli deri ve mukoza belirtilerinde haftalık 7.5-20 mg dozlarında, 4 hafta ve üzeri kullanımda yararlı bulunmuştur (51). Hamilelik ve laktasyon da kullanımı önerilmez. Ciddi kemik iliği depresyonu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, akut enfeksiyonlar, gastrointestinal ülserler, böbrek yetmezliği vb. önemli yan etkileridir.

8-Siklofosfamid

Hızlı etkili alkilleiyici ajan olan ilaç özellikle göz tutulumu ve hastalığın en şiddetli formları olan büyük damar tutulumu (pulmoner arter tutulumu vb.) ve nörolojik tutulumda kullanılmaktadır (52,53). Kontrollü bir çalışmada (52) kortikosteroid ile kombinasyonu, tek başına kortikosteroid kullanımına göre özellikle göz tutulumunda etkili bulunmuştur. İlaç, 2-3 mg/kg/g dozlarında veya yüksek doz pulse olarak 750-1000 mg/m²/ay dozlarında kullanılır. Myelosupresyon, pulmoner fibrozis, böbrek toksisitesi, hemorajik sistit, infertilite, malign hastalık gelişimi ve alopesi önemli yan etkileridir.

9-İnterferon

Antiviral ve immünomodülatör etkileri (lenfoid hücrelerde HLA klas 1 antijen gösterimini, hastalardaki azalmış doğal öldürücü hücre ve T hücre aktivitesini artırması vb.) ile BH'de etkili olduğu düşünülen bir ilaçtır. Literatürde ülkemizden de değerli çalışmaların yer aldığı çok sayıda çalışma ve olgu sunumu vardır (54-59). İlaç, haftada 3 kez, 3-12 MÜ arasında değişen dozlarda ve farklı sürelerle kullanılmaktadır. Hastaların büyük bir bölümünde deri ve mukoza belirtileri, eklem ve göz belirtilerinde belirgin

bir iyileşme bildirilmiştir. Grubumuzun yaptığı kontrollü çalışmada (59), haftada 3 kez toplam 3 ay süreyle 6 MÜ interferon- α 2a tedavisi özellikle deri ve mukoza lezyonlarında etkili bulunmuştur. Bu etki tedavinin kesilmesiyle yavaşça ortadan kalkmıştır. Tedavi süresince OÜ süre ve ağrı yakınımında, GÜ ve PPL'nin sıklığında belirgin bir azalma gözlenmiş, ilaç ayrıca EN ve tromboflebitte yararlı bulunmuştur. Yakın tarihli açık bir çalışmada Kötter ve ark. (60), diğer tedavilere dirençli ve görmeyi tehdit eden göz tutulumlu 50 hastaya interferon- α 2a tedavisi uygulamışlardır. Başlangıçta 6 MÜ/gün ile tedaviye başlanmış daha sonra yanıt alınan hastaların dozu önceden belirlenen bir tedavi şemasına göre yavaşça azaltılmıştır. Tüm hastalarda retinal infiltratlar 2-3 hafta içerisinde azalmış ve hastaların tümünde 24. haftada remisyon sağlanmıştır. Tutulan gözlerin %97'sinde görmede düzelmeye ya da hastalığın ilerlememesi saptanmıştır. Takipte hastaların %40'ı 30 ay hastaliksız bir dönem geçirmiştir. Türkiye kaynaklı bir diğer çalışmada, Tugal-Tutkun ve ark. (61), standart tedavilere dirençli toplam 44 olguda interferonu 3-6 MÜ/g dozlarında kullanmışlardır. Sonuç olarak kısmi ya da tam yanıt oranı %91'e ulaşsa da Kötter ve ark.'nın çalışmalarına göre daha düşük bir tam yanıt oranı (%36.4) saptamışlardır. Tedaviye alınan hastaların farklı etnik yapısı ve/veya Tugal-Tutkun ve ark.'nın çalışmasında daha şiddetli göz tutulumuna sahip hastaların çalışmaya dahil edilmesi nedeniyle bu farklılık ortaya çıkmış olabilir.

İnterferon kullanımında başlıca yan etki olarak hastaların çoğunluğunda grip benzeri semptomlar (ateş, üşüme, baş ağrısı, myalji vb.) gözlenir. Bu yan etki tedaviyi takip eden birkaç saat içerisinde ortaya çıkar ve bir günden daha az sürer. Bulantı, kusma, iştahsızlık, diyare, kilo kaybı, kan tablosu değişiklikleri, psikiyatrik değişiklikler ve karaciğer enzimlerinde geçici yükselme daha az sıklıkla ortaya çıkan diğer yan etkilerdir.

10- Tümör nekroz edici faktör (TNF)- α antagonistleri

TNF- α hastalığın patogeneğinde suçlanan ve monosit ve lenfositlerce üretilen önemli bir inflamasyon sitokindir. İmmün yanıtın gelişiminde ve düzenlenmesinde önemli bir görev üstlenen TNF- α , özellikle hastalığın aktif döneminde artmıştır (62). TNF- α etkisini antagonize eden ilaçlardan özellikle infliksimab ve etanersept son yıllarda giderek artan sıklıkla tedavide kullanılmaktadır. Infliksimab nötralizan bir antikor olup membrana bağımlı ve solubl TNF- α 'ya yüksek bir seçicilikle bağlanarak etkisini engellemektedir. Çok sayıda çalışma ile göz (63-67), gastrointestinal (68), eklem tutulumları (69), serebral vaskülit (70) ve deri ve mukoza belirtilerinde (71-72) etkili olduğu gösterilmiştir.

Etanersept p75 kd TNF- α reseptörü ve insan IgG1'in Fc kısmının dimerik bir füzyon proteindir. Yakın tarihli kontrollü çalışmada (73), toplam 3 ay süreyle haftada 2 kez 25 mg subkutan uygulanan etanerseptin OÜ, EN, PPL ve artritis ataklarının sayısını azalttığı gösterilmiştir. Tedavi sonrası takipte hastaların bir bölümünde yeni ataklar saptanmıştır.

TNF- α antagonistlerinin tedavideki yerini belirlemek üzere Mayıs 2006'da Behçet hastalığı ve/veya TNF- α antagonistleri konusunda deneyimli bir grup yazar bir uzlaşma toplantısı yapmış ve sonuçlarını takip eden ilk Behçet kongresinde bildirmişlerdir (74). Buna göre, TNF- α antagonistleri bu alanda yeterince güçlü, randomize ve kontrollü çalışmalar yapılmaya kadar şiddetli olgularda ve dikkatle kullanılmalıdır. Yılda iki veya daha fazla posterior üveit, kronik kistoid maküler ödem veya aktif nörolojik tutulumlu hastalar ve/veya intestinal inflamasyonu veya yaşam kalitesini belirgin derecede sınırlayan eklem, deri ve mukoza belirtileri olan hastalar bu ilaçlar için adaydır. Şu ana kadarki veriler infliksimabın

etanerseptten daha etkili olduğunu göstermektedir. Adalimumab ile deneyim ise henüz sınırlıdır. Infliksimab şiddetli, geleneksel immünespresif tedavilere dirençli ya da bu tedavileri tolere edemeyen Behçet hastalarında tedaviye eklenebilir. Ayrıca infliksimabın etkisinin çok hızlı başlaması nedeniyle bir kerelik infüzyonu (5 mg/kg) görmeyi tehdit eden, çift taraflı posterior göz inflamasyonunda ilk seçenek olarak kullanılabilir. Böylece sabit retinal lezyonların ve kalıcı görme kaybının önüne geçilebilir. Göz yakınımının siklosporin ve/veya azatioprin ile kontrol edilemediği olgularda, infliksimabın 6-8 haftada bir kez olmak üzere 5 mg/kg'lık dozları yeni ataklar saptanmadığı sürece 2 yıl kullanılabilir.

TNF- α antagonistleri genel olarak hastalığın hemen hemen tüm semptomlarını hızlı ve etkili bir şekilde baskılamaktadır. Ayrıca aynı anda kullanılan immünespresiflerin dozunun azaltılmasına da yardımcı olabilmektedirler. Bu nedenle bu grup ilaçlar tedaviye dirençli olgularda yeni ve etkili bir seçenek olarak değerlendirilmelidirler. Bununla birlikte TNF- α antagonistlerinin uzun dönemdeki etkileri henüz bilinmemektedir. Yine ideal doz, sıklık ve süre belirlenmemiştir. Bu ilaçlar kullanıldığı sürece etkilidir, tedavi kesildiğinde yeni ataklar gözlenmektedir. Diğer önemli bir sorun ise TNF- α antagonistlerinin son derece pahalı olmasıdır.

İnfeksiyon (sinüzit, farenjit, bronşit ve üriner sistem infeksiyonları, tüberkülozun yeniden aktifleşmesi), otoimmün reaksiyonlar (lupus benzeri sendrom vb.), lenfoproliferatif hastalıklar, gecikmiş hipersensitivite reaksiyonları, nörolojik, kardiyak ve gastrointestinal semptomlar önemli yan etkileridir.

Basamaklandırılmış tedavi yaklaşımı ve son söz

Son yıllarda hastalığın etyopatogeneziyle ilgili bilgilerimizin giderek artması ve yeni ilaçların hastalıkta kullanılmaya başlamasıyla tedavide önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bugün hastalığın çoğu semptomu tedavi edilebilmektedir. Hastalık belli oranlarda kontrol edilebilmektedir. Doğal olarak hastalığın morbiditesinde ve mortalitesinde önemli iyileşmeler sağlanmıştır. Aşağıda özetlenmeye çalışılan tedavi yaklaşımı organ tutulumu/ları odaklı olup öncelikli kontrollü çalışmaların ve daha sonrada grubumuzun klinik deneyimleri doğrultusunda geliştirilmiştir (75).

Deri ve mukoza tutulumu; GÜ ve/veya EN'da, özellikle kadın hastalarda kolşisin ilk seçenek olmalıdır. Bu seçenek etkisizse veya hasta erkekse kolşisin benzatin penisilin ile birlikte kullanılabilir. Deri ve mukoza belirtilerinin akut ataklarında kısa süreli kortikosteroidler kullanılabilir. Bu durumda ilacı kolşisin gibi bir ilaçla birlikte kullanmak akılcı bir yaklaşım olabilir. Dapson ve talidomid deri ve mukoza belirtilerinde etkili diğer alternatiflerdir. Şiddetli ya da yukarıdaki tedavilere yanıtız olgularda immünespresifler (azatiopürin, siklosporin vb.) ve biyolojik ajanlar (interferon vb.) kullanılabilir.

Eklem tutulumu; kolşisin, antiinflamatuvar ilaçlar ve sulfasalazin eklem tutulumunda kullanılabilir ilk seçeneklerdir. Düşük doz kortikosteroid ve azatiopürin bir sonraki basamakta kullanılabilir etkili seçeneklerdir. Biyolojik ajanlardan interferon ve TNF- α antagonistleri tüm bu tedavilere dirençli, şiddetli olgularda kullanılması gereken alternatiflerdir.

Göz tutulumu; önemli bir morbidite nedeni olan göz tutulumunun tedavisi son derece önemli olup özenli bir tedavi yaklaşımı gerektirir. Topikal olarak uygulanan kortikosteroidli göz damlaları, midriyatik ve siklopilejik ajanlarla birlikte anterior üveiti kontrol etmek için kullanılabilir. Tedaviye yanıtız olgularda ya da posterior üveit, panüveit ve/veya retinal vaskülitli olgularda im-

müsnupresifler başlanmalıdır. Bu amaçla siklosporin veya azatiopürin kullanılabilir. Bazı dirençli olgularda bu iki ilacın birlikte kullanılması gerekebilir. Seçilmiş olgularda TNF- α antagonistleri, özellikle infliksimab kullanılabilir. İnterferon, dirençli olgularda diğer önemli bir alternatiftir. Yukarıdakilere ek olarak, genellikle sistemik kortikosteroidler posterior üveit, panüveit ve retinal vaskülitin akut ataklarında tedaviye eklenir.

Tedavide son yıllarda belirgin bir ilerleme sağlanmışsa da ciddi organ tutulumlarında tedavi tam anlamıyla başarılı değildir. Bu alandaki tedaviler henüz ampirik yaklaşımlar şeklindedir.

Gastrointestinal tutulum; Ülkemiz Behçet hastalarında nadir görülen bu tutulumda temel seçenekler sulfasalazin (2-4 gr/gün) ve kortikosteroidlerdir. TNF- α antagonistleri, özellikle infliksimab yeni bir alternatif gibi görünmektedir. Cerrahi girişim barsak perforasyonu ya da inatçı kanamalarda tercih edilmelidir.

Büyük damar tutulumu, nörolojik tutulum; Kortikosteroid (100 mg/g veya pulse olarak 1 gr/g, birbirini takip eden 3 gün) ve siklofosfamid (2-3 mg/kg/g veya pulse olarak 750-1000 mg/m²/ay) bazen azatiopürin ile birlikte hastalığı kontrol etmek için kullanılmaktadır. Bu alanda, diğer etkili tedavilerle birlikte kullanılacak TNF- α antagonistleri ileri için yeni bir umut olarak değerlendirilmektedir.

Sonuç olarak, hastalığın uzun süreli ve düzenli bir şekilde takip edilmesi gerekmektedir. BH'nin sistemik bir hastalık olduğu unutulmaksızın ve ilgili bilim dalları ile işbirliği içerisinde takip ve tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

- Behçet H. Über rezidivierende Aphthöse, durch ein Virus Verursachte Geschwüre am Mund, am Auge, und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;105:1152.
- Onder M, Gurer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:126-36.
- Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1999;150:488-98.
- Alpsoy E, Akman A. Behçet hastalığı: etyopatogeneizde yeni kavramlar. *Türkiye Klinikleri Dergisi* 2007;3:8-14.
- Acar MA, Akbaba M, Yalaz M. Çukurova bölgesinde Behçet hastalığı prevalansı. *Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler Simpozyumu* 1989;272-5.
- İdil A, Gürler A, Boyvat A, et al. Behçet's disease prevalence study over 10-year age in park Health Care Center. In: Oliveri I, Salvanani C, Cantini F, eds. 8th International Congress on Behçet's Disease. Program and abstracts. Milano. Prex 1998:99.
- Yurdakul S, Günaydin I, Tüzün Y, et al. The prevalence of Behçet's syndrome in rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988;15:820-2.
- Azizlerli G, Köse AA, Sarıca R, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol*. 2003;42:803-6.
- Yazıcı H, Basaran G, Hamuryudan V, et al. The ten-year mortality in Behçet's syndrome. *Br J Rheumatol* 1996;35:39-41.
- Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:60-76.
- Alpsoy E, Elpek O, Yılmaz F, et al. Androgen receptor levels of oral and genital ulcers and skin pathology test in patients with Behçet's disease. *Dermatology* 2005;210: 31-5.
- Alpsoy E, Donmez L, Onder M, et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: A multicenter study. XII. International Conference On Behçet's Disease, 20-23 September 2006, Lisbon-Portugal.
- Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 2003;37:92-9.
- Alpsoy E. Behçet's disease: Treatment of mucocutaneous lesions. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:532-9.
- Alpsoy E, Akman A. Treatment of Behçet's disease. *Therapy* 2006;3:139-51.
- Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:1-18.
- Bang D. Treatment of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38:401-10.
- Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol* 2005;50:297-350.
- Meiller TF, Kutcher MJ, Overholser CD et al. Effect of an antimicrobial mouthrinse on recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:425-9.
- Addy M, Carpenter R, Roberts WR. Management of recurrent aphthous ulceration. A trial of chlorhexidine gel. *Br Dent J* 1976;141:118-20.
- Chadwick B, Addy M, Walker DM. Hexitidine mouthrinse in the management of minor aphthous ulceration and as an adjunct to oral hygiene. *Br Dent J* 1991;171:83-6.
- Hunter L, Addy M. Chlorhexidine gluconate mouthwash in the management of minor aphthous ulceration. A double-blind, placebo controlled cross-over trial. *Br Dent J* 1987;162:106-10.
- Garnett WR. Sucralfate: alternative therapy for peptic-ulcer disease. *Clin Pharm* 1982;1:307-14.
- Rattan J, Schneider M, Arber N, et al. Sucralfate suspension as a treatment of recurrent aphthous stomatitis. *J Intern Med* 1994;236:341-3.
- Pfeiffer P, Madsen EI, Hansen O, et al. Effect of prophylactic sucralfate suspension stomatitis induced by cancer chemotherapy. *Acta Oncol* 1990;29:171-3.
- Alpsoy E, Er H, Durusoy C, et al. 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.
- Greer RO Jr, Lindenmuth JE, Juarez T, et al. A double-blind study of topically applied 5% amlexanox in the treatment of aphthous ulcers. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51:243-8.
- Binnie WH, Curro FA, Khandwala A, et al. oral paste: a novel treatment that accelerates the healing of aphthous ulcers. *Compend Contin Educ Dent* 1997;18:1116-24.
- Saxen MA, Ambrosius WT, Rehmtulla al-KF, et al. Sustained relief of oral aphthous ulcer pain from topical diclofenac in hyaluronan: a randomized, double-blind clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:356-61.
- Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich CE. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 2007; 48: 573-85.
- Conklin RJ, Blasberg B. Common inflammatory diseases of the mouth. *Int J Dermatol* 1991;30:323-35.
- Bacanlı A, Yerebakan O, Parmaksizoglu B, et al. Topical granulocyte-colony stimulating factor for the treatment of oral and genital ulcers of patients with Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:931-5.
- Allı N, Karakayalı G, Kahraman I, et al. Local intralesional therapy with rhGM-CSF for a large genital ulcer in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1997;136:639-40.
- Mat C, Yurdakul S, Uysal S, et al. A double-blind trial of depot corticosteroids in Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:348-52.
- Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;28:48-59.
- Aktulga E, Altac M, Muftuoğlu A, et al. A double blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica* 1980;65:399-402.
- Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44:2686-92.
- Calguneri M, Ertenli I, Kiraz S, et al. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology* 1996;192:125-8.
- Al-Waiz MM, Sharquie KE, A-Qaissi MH, et al. Colchicine and benzathine penicillin in the treatment of Behçet disease: a case comparative study. *Dermatology Online Journal*. Available at: <http://dermatology.cdlib.org/113/>.
- Sharquie KE. Suppression of Behçet's disease with dapsone. *Br J Dermatol* 1984;110:493-4.
- 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.

42. Turanlı AY, Mengü K, Cantürk T, ve ark. Behçet hastalığında levamisole ve kolşisin tedavisiyle elde edilen sonuçlar. *Deri Hast Frengi Arş* 1991;25:103-11.
43. Övül C, Azizlerli G, Özarmağan T. II. Behçet günü kitabı 1978: 111-8.
44. Lehner T, Wilton JM, Ivanyi L. Double blind crossover trial of levamisole in recurrent aphthous ulceration. *Lancet* 1976;2:926-9.
45. Jorizzo JL, Schmalstieg FC, Solomon AR Jr, et al. Thalidomide effects in Behçet's syndrome and pustular vasculitis. *Arch Intern Med* 1986;146:878-81.
46. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. 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.
47. Denman AM, Graham E, Howe L, et al. Low dose thalidomide treatment of Behçet's syndrome. In: Wechsler B, Godeau P, eds. Behçet's disease. Proceedings of the Sixth International Conference on Behçet's Disease. Paris: Excerpta Medica;1993:649-53.
48. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990;322:281-5.
49. 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;20;1:1093-6.
50. Assaad-Khalil SH. Low-dose cyclosporin in Behçet's disease: follow-up controlled study with emphasis on extraocular manifestations and neuro-Behçet's disease. In: Behçet's Disease: Basic and Clinical Aspects, O'Duffy JD, Kokmen E, eds. New York, Marcel Dekker 1991;603-12.
51. Jorizzo JL, White WL, Wise CM, et al. Low-dose weekly methotrexate for unusual neutrophilic vascular reactions: cutaneous pyodermitis nodosa and Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:973-8.
52. Davatchi F, Shahram F, Chams H, et al. Pulse cyclophosphamide (PCP) for ocular lesions of Behçet's disease: double blind crossover study. *Arthritis Rheum* 1999;42(Suppl):320.
53. Ermakova NA. Comparative evaluation of the effectiveness of corticosteroids and cytostatics in treating retinal angiitis in Behçet's disease. *Vestn Oftalmol* 2002;118:32-5.
54. Alpsoy E, Yılmaz E, Basaran E. Interferon therapy for Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:617-9.
55. Azizlerli G, Sarıca R, Köse A, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet's disease. *Dermatology* 1996;192:239-41.
56. Boyvat A, Sisman-Solak C, Gurler A. Long-term effects of interferon alpha 2a treatment in Behçet's disease. *Dermatology* 2000;201:40-3.
57. Hamuryudan V, Moral F, Yurdakul S, et al. Systemic interferon alpha 2b treatment in Behçet's syndrome. *J Rheumatol* 1994;21:1098-100.
58. O'Duffy JD, Calamia K, Cohen S, et al. Interferon- α treatment of Behçet's disease. *J Rheumatol* 1998;25:1938-44.
59. Alpsoy E, Durusoy C, Yılmaz E, et al. Interferon alpha-2a in the treatment of Behçet disease: A randomized, placebo-controlled and double blind study. *Arch Dermatol* 2002;138:467-71.
60. Kötter I, Zierhut M, Eckstein AK, et al. Human recombinant interferon-alpha2a for the treatment of Behçet's disease with sight-threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87:423-31.
61. Tugal-Tutkun I, Güneş-Tefekli E, Urgancıoğlu M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behçet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1692-5.
62. Santos Lm, Marcos MC, Gallardo Galera JM, et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res* 2001;33:251-5.
63. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, et al. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet* 2001;358:295-6.
64. Wechsler B, Sable-Fourtassou R, Bodaghi B. Infliximab in refractory uveitis due to Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:14-6.
65. Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, et al. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet disease. *Ann Intern Med* 2004;140:404-6.
66. Ohno S, Nakamura S, Hori S, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004;31:1362-8.
67. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancıoğlu M, et al. Efficacy of Infliximab in the treatment of uveitis that is refractory to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in behçet's disease. An open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2478-84.
68. Travis SP, Czajkowski M, McGovern DP, et al. Treatment of intestinal Behçet's syndrome with chimeric tumour necrosis factor alpha antibody. *Gut* 2001;49:725-8.
69. Sarwar H, McGrath H Jr, Espinoza LR. Successful treatment of long-standing neuro-Behçet's disease with infliximab. *J Rheumatol* 2005;32:181-3.
70. Rozenbaum et al. Rosner I, Portnoy E. Remission of Behçet's syndrome with TNF α blocking treatment. *Ann Rheum Dis* 2002;61:283-4.
71. Robertson LP, Hickling P. Treatment of recalcitrant orogenital ulceration of Behçet's syndrome with infliximab. *Rheumatology* 2001;40:473-4.
72. Haugeberg G, Velken M, Johnsen V. Successful treatment of genital ulcers with infliximab in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:744-5.
73. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005;32:98-105.
74. Sfikakis PP, Kaklamanis P, Alpsoy E, et al. Anti-TNF agents in the treatment of Behçet's Disease (BD). Part I: Critical review of the available evidence. XII. International Conference On Behçet's Disease, 20-23 September 2006, Lisbon-Portugal.
75. Alpsoy E. Management of Behçet's Disease. 15th Congress of European Academy of Dermatology and Venereology, 4-8 October 2006, Rhodos-Greece.