

BÖLÜM 14

BEHÇET HASTALIĞI

Osman MAVİŞ¹

GİRİŞ

Behçet hastalığı olarak da bilinen Behçet sendromu, tekrarlayan oral aft ve genital ülser, oküler hastalık, deri lezyonları, gastrointestinal tutulum, nörolojik hastalık, vasküler hastalık veya artrit gibi çeşitli sistemik belirtilerden herhangi biri ile karakterizedir. Behçet sendromu 1937’de Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır (1).

EPİDEMİYOLOJİ

Behçet sendromu, Doğu Asya’dan Akdeniz’e uzanan antik ipek yolu boyunca daha yaygındır (2). Türkiye’de en yaygın olup (100.000’de 80 ila 370 vaka), Japonya, Kore, Çin, İran, Irak ve Suudi Arabistan’da prevalans 100.000’de 13.5 ila 35 arasında değişmektedir (2). Prevalans İngiltere’de 100.000’de 0.64 (3), Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa ülkelerinde 15.000’de 1 ile 500.000’de 1 arasındadır (4).

Prevalans, yaygın olduğu bölgelerde erkeklerde ve kadınlarda benzerdir, ancak Amerika Birleşik Devletleri ve Kuzey Avrupa’da kadınlarda görülme sıklığı artmaktadır. En sık 20 ila 40 yaş arasındaki genç yetişkinlerde ortaya çıkar. Çocuklarda nadirdir. 16 yaşında veya daha küçük yaşta ilk semptomları olan hastalar, juvenil başlangıçlı Behçet hastalığı olarak sınıflandırılır (5).

Behçet sendromu vakalarının çoğu sporadiktir, ancak çok sayıda etkilenen üyeye sahip aileler rapor edilmiştir. Behçet sendromu ile birinci derece akraba olması hastalık riskini artırmaktadır (6).

¹ Uzm. Dr., SBÜ Gaziosmanpaşa EAH, İstanbul, İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Görevlisi, osmanmavis@yahoo.com

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Etyolojisi bilinmemektedir. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi Behçet'te de genetik yatkınlığı olan kişilerde enfeksiyöz bir ajana maruz kalmanın tetiklediği anormal immün aktivite bu tablonun sorumlusu olabilir. Hastalığın hem otoimmün hem de otoinflamatuvar özellikleri tanımlanmıştır. Behçet sendromu gelişme riski HLA-B51'in varlığı ile ilişkilidir (7). Genetik etkiler, HLA-B51 başta olmak üzere belirli insan lökosit antijenleri ile ilişkilidir, ancak hem HLA hem de HLA olmayan genler rol oynayabilir. Sigara içmenin Behçet sendromunun gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilememiştir (8).

Behçet sendromu, her boyuttaki (küçük, orta ve büyük) arterleri ve venleri tutabilir. Çoğu klinik belirtisinin vaskülitte bağlı olduğu düşünülmektedir. Tutulan dokunun histolojik incelemesi sıklıkla bir vaskülit gösterir, ancak bu bulgu tüm lezyonlarda gösterilemeyebilir (9). Klasik Behçet lezyonu, nekrotizan lökositoklastik obliteratif perivaskülit ve kapiller, ven ve her boyutta arterin lenfositik infiltrasyonu ile venöz trombozdur (10).

KLİNİK BULGULAR

Behçet sendromlu hastalarda ortak klinik özellik, remisyon ve relapslarla seyreten ve genellikle ağrılı mukokutanöz ülserlerin varlığıdır. Hastalığın şiddeti genellikle erkeklerde daha fazladır. En büyük morbidite ve mortalite, oküler hastalıkta (hastaların üçte ikisini etkiler), vasküler hastalıkta (hastaların üçte birini etkiler) ve merkezi sinir sistemi hastalığında (hastaların yüzde 10 ila 20'sini etkiler) ortaya çıkar. Deri ve eklem bulguları siktir. Böbrek hastalığı ve periferik sinir sistemi tutulumu, diğer vaskülitlerle karşılaştırıldığında nadirdir (11).

Oral ülserasyonlar: Hastaların çoğunda tekrarlayan oral aftöz ülserasyonlar vardır (%97). Oral ülserler en sık dişeti ve bukkal mukozayı, dili ve dudakları etkiler, ancak yumuşak ve sert damak, farinks ve bademciklerde de görülebilir (12). Dudakların dış kısımları tutulmaz. Ülserler ağrılıdır ve şiddetli vakalarda yemek yemeyi ve yutmayı sınırlandırabilir. Yuvarlaklırlar ve boyutları birkaç milimetreden 2 cm'ye kadar değişir. İyi tanımlanmış sınırları vardır, beyaz-sarı bir nekrotik tabana sahiptirler ve çevreleyen eritem olabilir. Büyük ülserler yara izi bırakabilir. Oral ülserlerin iyileşmesi tipik olarak bir ila üç hafta içinde kendiliğinden gerçekleşir. Bununla birlikte, tekrarlayan lezyonlarla

birlikte, bazı hastalarda sürekli olarak mevcut ülserler olacaktır. Ağız ülserleri tipik olarak hastalık sırasında ilk meydana gelen ve en son kaybolanlardır (13).

Ürogenital lezyonlar: Behçet sendromu için en spesifik lezyon olan genital ülserasyon, Behçet sendromlu hastaların yüzde 75 ve daha fazlasında görülür. Ülserler görünüm olarak oral aftlara benzer ve genellikle ağrılıdır (14). Bu ülserler yuvarlak veya oval şekilli olup zımbayla delinmiş gibi görünürler, sarı fibrinli bir tabana otururlar.

Genital ülserler erkeklerde en sık skrotumda, kadınlarda en sık vulva, vagina ve serviksde bulunur (15). Skar yapabilir. Nüks, oral ülserasyonlardan daha az sıklıkta görülür. Hastalarda epididimit, salpenjit, varikosel ve diğer genitoüriner inflamatuvar durumlar da ortaya çıkabilir (16). Üretrit alışılmadık bir özelliktir. Behçet hastalığı fertilitiyi doğrudan etkilemese de, hem erkekte hem de kadınlarda genital ülserasyonların ağrılı bir şekilde tekrarlaması cinsel ilişki kapasitesini sınırlayabilir (17).

Deri lezyonları: Behçet sendromlu hastaların yüzde 75'inden fazlasında deri lezyonları görülür. Yüz, gövde, kalçalar, kol ve bacakları etkileyen geniş bir dağılım gösterir (12). Deri belirtileri değişkendir ve akneiform lezyonlar, papülo-vezikülo-püstüler döküntüler, psödo-folikülit, nodüller, eritema nodosum, yüzeysel tromboflebit, piyoderma gangrenozum tipi lezyonlar, eritema multiforme benzeri lezyonlar ve palpabl purpura içerebilir. Deri lezyonları tromboz ve vaskülit ile karakterizedir. Erken lezyonlar lökositoklastik vaskülit veya nötrofilik vasküler reaksiyonlar sergilerken, matür lezyonlar lenfositik vaskülit ile karakterizedir (18).

Paterji, lokal cilt hasarına eritematöz papüler veya püstüler yanıtı ifade eder. 20 gauge iğne ile deri delindikten 48 saat sonra ortaya çıkan püstül benzeri lezyon veya papül olarak tanımlanır (19). Pozitif bir paterji testi olasılığı zamanla azalsa da, testin duyarlılığı nispeten yüksek kalmaktadır. Paterji testinin negatif olması, Behçet hastalığı tanısını ortadan kaldırmaz. Pozitifliği tanıda yardımcı olmakla birlikte, duyarlılığı düşüktür. Behçet hastalığı olanların yaklaşık yarısında paterji testi pozitiftir. Özgüllüğü ise daha yüksektir. Behçet hastalığı olmayanların önemli bir bölümünde paterji testi negatiftir. Test öncesi, antiinflamatuvar ya da immünsüpresif ilaçların kesilmiş olması uygun olur. Paterji testinde yapılacak pikür sayısı konusunda uluslararası bir standart yoktur. Ancak, sayı artışı ile test pozitifliğinin artabileceği yönünde görüşler vardır.

Oküler hastalık: Hastaların yüzde 25 ila 75’inde oküler hastalık meydana gelir ve çoğu durumda tedavi edilmezse körlüğe ilerler. Erkek hastalarda oküler tutulum daha sıktır (%75-80). **Üveit** genellikle Behçet sendromunun baskın özelliğidir. Tipik olarak bilateral ve epizodiktir, sıklıkla panüveit şeklindedir ve epizodlar arasında tamamen düzelmeyebilir. İzole ön üveit nadirdir.

Hipopyon, hastaların yaklaşık yüzde 20’sinde karakteristik olarak görülen, ön kamarada pürülan materyal bulunan şiddetli bir ön üveittir. Hipopiyonlu birçok hasta retinal vaskülit gösterecektir (20). Arka üveit, retinal vaskülit, vasküler oklüzyon ve optik nörit, sistemik immüno-supresif tedavi gerektirir ve tedavi edilmezse görüşü irreversibl şekilde bozabilir ve körlüğe ilerleyebilir (21). Görülebilen diğer değişiklikler glokom, sekonder katarakt, neovaskülarizasyon, donmuş dal anjiiti, maküler ödem ve konjunktival ülserasyonu içerir (22).

Nörolojik hastalık: Nöro-Behçet hastalığı Behçet sendromlu hastaların yüzde 5-10’unda görülür ve erkeklerde daha sıktır (23). Hastalığın başlangıcından yaklaşık 5 yıl sonra ortaya çıkar ve uzun süreli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (12). Nörolojik hastalık, merkezi sinir sistemini periferik sinir sisteminden daha sık etkiler (24).

Nörolojik hastalık tipik olarak parankimal veya parankimal olmayan olarak 2’ye ayrılır: Parankimal tipte beyin sapı hastalığı, multifokal (diffüz) hastalık (beyin sapı, serebral veya omurilik hastalığı dahil), ensefalopati, hemiparezi, hemisensoriyel kayıp, nöbetler, disfaji, psikoz ve optik nörit gibi tablolar yer almaktadır. Parankimal olmayan tipte serebral ven trombozu, intrakraniyal hipertansiyon sendromu (psödötümör serebri), akut meningeal sendrom ve nadiren arteriyel tromboz, diseksiyon veya anevrizmaya bağlı inme görülmektedir (25).

Vasküler hastalık: Behçet sendromu, her boyuttaki (küçük, orta ve büyük) arterleri ve venleri tutar. Venler arterlerden daha sık tutulur. Hastaların %7-49’unu etkiler, erkeklerde daha sık görülür (12). Behçet hastalığının başlangıcından 3-16 yıl sonra ortaya çıkarlar (26). Vasküler tutulum en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Erkeklerde daha sık görülür.

Venöz hastalık Behçet sendromunda erken gelişir ve venöz trombozlar şeklinde görülür. Yüzeysel ve derin ven trombozu daha sıktır. Üst ve alt vena kava oklüzyonu, Budd-Chiari sendromu, dural sinüs trombozu ve diğer venöz obstrüktif lezyonlar da ortaya çıkabilir (27). Venöz tromboz, tromboflebit, folikülit ve retinal vaskülit erkeklerde kadınlara göre daha yaygındır. Pozitif paterji testi veya oküler tutulumu olan hastalarda venöz hastalığa daha sık rastlanmaktadır.

Arter hastalığı en yaygın olarak küçük damar vaskülitidir, ancak orta ve büyük damar hastalığı da gelişebilir. Karotis, pulmoner, aort, iliak, femoral ve popliteal arterler en sık tutulur; serebral ve renal arterler ise nadiren tutulur (20). Koroner arter vaskülit nadirdir. Pulmoner arter anevrizmaları Behçet sendromunda en sık görülen pulmoner vasküler lezyondur ve %25 gibi yüksek bir ölüm oranı taşır (28). Hemoptizi en sık görülen semptomdur; öksürük, dispne, ateş ve plöritik ağrı diğer ortaya çıkan semptomlardır (29). Akciğer grafisi ve ekokardiyografide pulmoner arter anevrizmalarından şüphelenilebilse de, BT angiografi ve MR angiografi pulmoner arter anevrizmalarının daha iyi tanımlanabildiği görüntüleme yöntemleridir. Periferik tromboflebit ile ilişkili pulmoner arter trombozu ve anevrizmaları Hughes-Stovin sendromu olarak bilinir ve bu sendrom en sık Behçet sendromunda ortaya çıkar (30).

Pulmoner hastalık: Pulmoner vasküler lezyonların yanında, radyografik olarak akciğer hacmi kaybı, akciğerde opasiteler ve belirsiz nodüler veya retiküler gölgeler gibi anormallikler kaydedilmiştir, ancak nadiren histopatolojik korelasyona sahiptir. Behçet sendromlu hastalarda görülebilen pulmoner bulgular arasında plevral efüzyon, pulmoner arterit veya venülit, bronşiyal stenoz, apse, obstrüktif hava yolu hastalığı, kronik bronşit ve fibrozis yer alır (29).

Artrit: Hastaların yaklaşık yarısında, özellikle alevlenmeler sırasında, eroziv olmayan, asimetrik, genellikle deformite yapmayan bir artrit görülür. Oligoartrit, monoartrit ve poliartrit şeklinde olabilir. Artrit en sık dizleri, ayak bileklerini, dirsekleri ve el bileklerini tutar. Sinovyumdaki nötrofilik ve mononükleer hücre infiltratları ve trombozlu küçük damar lezyonları tipik olarak eklem hastalığını karakterize eder (15). Birçok hastada artrit aralıktır, bir ila üç hafta sürer, ancak belirtiler kalıcı olabilir. Enteziyal inflamasyon bazen baskın bir özellik olabilir. Fibromiyalji, Behçet hastalığında yaygın bir ağrı nedenidir (31).

Böbrek hastalığı: Böbrek tutulumu diğer vaskülit türlerine göre daha az sıklıkta ve daha az şiddettedir. Böbrek hastalığı olan hastalarda proteinüri, hematüri veya hafif böbrek yetmezliği olabilir. Hastaların yaklaşık yüzde 10'unda üriner anormallikler (proteinüri ve/veya hematüri) ortaya çıkmasına rağmen, ciddi renal lezyonlar nadirdir (32). Behçet sendromlu 159 hasta gözden geçirildiğinde, 69 hastada AA (sekonder) amiloidoz, 51 hastada glomerülonefrit, 35 hastada vasküler hastalık (çoğunlukla renal arter anevrizmaları) ve 4 hastada interstisyel nefrit saptanmıştır (33). Glomerülonefritli hastalar arasında

immünoglobulin A (IgA) nefropatisinden kresentik glomerülonefrite kadar değişen bir spektrum görülmüştür.

Kalp hastalığı: Semptomatik kalp hastalığı nadirdir. Oluşabilecek anormallikler arasında perikardit, miyokardit, miyokard enfarktüsü olan veya olmayan koroner arterit, koroner arter anevrizmaları, atriyal septal anevrizma, iletim sistemi bozuklukları, ventriküler aritmiler, endokardit, endomiyokardiyal fibroz, mitral kapak prolapsusu ve intrakardiak tromboz görülmektedir (34).

Gastrointestinal tutulum: Gastrointestinal tutulum hastaların %3-26'sında görülür (35). Bağırsak Behçet sendromunun belirtileri karın ağrısı, ishal, kilo kaybı ve kanamayı içerir. İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda görülen oral ülserler, Behçet sendromunun oral aftlarından ayırt edilemez; diğer klinik belirtiler ve semptomlar da örtüşebilir ve bu da tanısız zorluklara yol açabilir.

Behçet sendromlu bazı hastalarda gastrointestinal ülserasyonlar meydana gelir ve intestinal perforasyon oluşabilir. Ülserasyonlar gastrointestinal sistem boyunca bulunabilir, ancak en sık terminal ileum, çekum ve çıkan kolonda görülür (36). İleoçekal bölgede volkan şeklinde ülserler görüldüğünde Behçet sendromunu düşündürmelidir.

Diğer: Behçet sendromlu hastalarda, ateş ve halsizlik görülebilir (37). Sık idrara çıkma, noktüri, sıkışma ve idrar tutamama gibi alt üriner sistem semptomları nadir değildir (38). Erektile disfonksiyon olabilir. İç kulak tutulumu kulak çınlamasına, sağırlığa veya işitme kaybına ve baş dönmesine neden olabilir (39). Amiloidoz oluşabilir (40). Baskın mukokutanöz tutulumun olduğu yapay bir "psödo-Behçet" sendromu da tanımlanmıştır.

Behçet sendromlu hastalarda artan oranlarda demir, vitamin B12 ve folat eksiklikleri gözlenmiştir (41). Birkaç çalışma, Behçet sendromlu hastalarda malignite riskinin arttığını öne sürmüştür. Ortalama yaşı 43 olan 451 Behçet sendromu vakasını içeren bir kohort çalışmasında, medyan 124 aylık takipte 11 malignite tanımlandı ve bu, beklenen sayılarla karşılaştırıldığında 2,84'lük standart bir insidans oranını temsil ediyordu (42).

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, Behçet sendromu hastalarının koronavi-rüs hastalığı 2019 (COVID-19) enfeksiyonu veya komplikasyonları açısından daha yüksek risk taşımadığını göstermiştir (43).

Behçet hastalığının doğurganlığı etkilediğine dair hiçbir kanıt yoktur. Behçet sendromlu birçok hastada hamilelik sırasında hastalık aktivitesi biraz azalır, ancak komplikasyon riski Behçet sendromu olmayan kontrollere göre daha

yüksek olabilir. 2015 yılında yapılan bir çalışma, Behçet hastalığının feto-maternal sonucu olumsuz etkilemediğini göstermiştir (44). Çocuklarda görülen Behçet hastalığında belirtiler erişkinler gibi olmaktadır.

TANI

Behçet sendromunda patognomonik laboratuvar testleri yoktur. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamasyonun laboratuvar belirteçleri, artan hastalık aktivitesi ile bağlantılı olarak yükselbilmektedir.

Tanı kriterleri: Behçet sendromunda tanı klinik bulgular temelinde konur. 1990 yılında Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (**International Study Group= ISG**) tarafından Behçet tanı kriterleri yayımlanmıştır (Tablo 1) (14).

Bunlar, Behçet sendromunda uzmanlar arasında en yaygın kullanılan ve kabul gören kriterler olmaya devam etmektedir. Bu kriterlerin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla yüzde 95 ve 100 idi (45).

Pozitif bir paterji testi: Genellikle önkolda uygulanan, 20 gauge bir iğnenin deriye 5 mm eğik yerleştirilmesinden 24 ila 48 saat sonra gelişen, 2 mm veya daha büyük boyutta bir papül ile tanımlanır.

Tablo 1. Behçet sendromu için tanı kriterleri	
Kriter	Gerekli özellikler
Tekrarlayan oral ülserasyon	Herhangi bir 12 aylık dönemde en az üç atakla birlikte klinisyen veya hasta tarafından gözlenen aftöz (idiyopatik) ülserasyon
Artı aşağıdakilerden herhangi ikisi :	
Tekrarlayan genital ülserasyon	Klinisyen veya hasta tarafından gözlemlenen aftöz ülserasyon veya yara izi
Göz lezyonları	Yarık lamba incelemesinde vitreusta ön veya arka üveit hücreleri; veya oftalmolog tarafından belgelenen retinal vaskülit
Cilt lezyonları	Klinisyen veya hasta tarafından gözlenen eritema nodozum benzeri lezyonlar; klinisyen tarafından gözlemlenen karakteristik akneiform nodüllere sahip papülopüstüller deri lezyonları veya psödofolikülit
Paterji testi	Klinisyen tarafından 24 ile 48 saat arasında yorumlanacak

Behçet hastalığı tanısı için 2006 yılında Uluslararası Kriterler (**The International Criteria for Behcet's Disease = ICBD**) geliştirilmiştir, ancak bunlar yaygın olarak kabul görmemektedir (46). Birkaç bulgunun her birine bir puan değeri atanır; Behçet sendromu tanısı için kriterler toplamda en az üç puan gerektirir:

- Genital aft – İki puan
- Oküler lezyonlar (ön üveit, arka üveit veya retinal vaskülit) – İki puan
- Oral aft – İki puan
- Deri lezyonları (psödofollikülit veya eritema nodozum) – Bir puan
- Vasküler lezyonlar (yüzeysel flebit, derin ven trombozu, büyük ven trombozu, arteriyel tromboz veya anevrizma) – Bir puan
- Nörolojik belirtiler – Bir puan
- Paterji – Bir puan

Doğrulama çalışmaları, bu kriterler için yüzde 87 ila 96,5'lik bir duyarlılık, yüzde 73,7 ila 95,6'lık bir özgüllük ve yüzde 88,9 ila 97,3'lük bir doğruluk tahmin etmiştir (47).

AYIRICI TANI

Dikkatli bir öykü ve ilgili tüm sistemlerin incelenmesi, uygun incelemelerle ayırıcı tanıların dışlanması gerekir. Özellikle diğer sistemik romatizmal hastalıklar (örn. sistemik lupus eritematozus), inflamatuvar barsak hastalığı, çölyak hastalığı, eritema multiforme, ailevi akdeniz ateşi, herpes simplex virüsü enfeksiyonu, mikst konnektif doku hastalığı, multipl skleroz, tekrarlayan aftöz stomatit, Reiter sendromu, sarkoidoz, seronegatif artropatiler, Stevens Johnson sendromu, sfiliz, Behçet hastalığını taklit eden belirtilerle ortaya çıkabilir (12). Tanının doğrulanması, uygun klinik semptomlara, belirtilere ve ayırıcı tanıların dışlanmasına dayanır. Bir tanıya ulaşmak için multidisipliner bir uzman değerlendirmesi zorunludur.

PROGNOZ

Mortalite %2,8-9,8 arasında değişmektedir. Çalışmalarda farklılıklar olmakla birlikte genç olmak, erkek olmak, majör organ tutulumu ve arteriyel tutulum Behçet hastalığında mortalite için risk faktörleri olarak saptanmıştır. Büyük damar tutulumu, pulmoner arter tutulumu ve santral sinir sistemi tutulumu

en önemli ölüm nedenleri olarak saptanmıştır. Göz tutulumu erkeklerde daha şiddetli seyretmekle beraber immünsupresif tedavilerin ve biyolojik ajanların erken kullanıma girmesi ile prognoz eski yıllara göre daha da iyileşmiştir. Vasküler tutulumlardan özellikle Budd Chiari sendromunda ve pulmoner arter anevrizmasında mortalite oranı eskiye kıyasla azalsa da bu tutulumlar hala önemli oranda mortaliteye neden olmaktadır. Yine parankimal nörolojik tutulum önemli oranda mortaliteye ve fonksiyon kaybına neden olmaktadır (48).

TEDAVİ

Tedavinin amacı, irreversibl organ hasarını önlemek için inflamatuvar alevlenmeleri ve nöksleri derhal bastırmaktır. Optimal bakım için koordineli bir multidisipliner yaklaşım gereklidir. Tedavi seçenekleri yaşa, cinsiyete, organ tutulumunun tipine ve ciddiyetine ve hasta tercihlerine göre kişiselleştirilmelidir. Oküler, vasküler, nörolojik ve gastrointestinal tutulum kötü prognoz ile ilişkili olabilir. Birçok hastada hastalık belirtileri zamanla iyileşebilir (49).

İzole oral aft ve genital ülserler için topikal kortikosteroidlerle başlangıç tedavisi önerilmektedir. Topikal tedavide; Triamsinolon krem günde üç ila dört kez uygulanmalı ve ülserden kaynaklanan ağrı geçene kadar kullanılmalıdır (50). Oral aftların topikal tedavisinde betametazon sodyum fosfat 500 µg tabletler veya prednizolon 5 mg, 10-20 ml salin içinde çözülür ve gargara olarak 3 dakika ağızda tutulur. Yine günde iki kez 50-100 µg beklometazon dipropionat inhaler püskürtmek ve ülsera yakın uygulanan hidrokortizon oromukozal tabletler de kullanılabilir. Ağız hijyenine dikkat etmek ve tahriş edici olan sodyum lauril sülfat içeren diş macunlarından kaçınılması önemlidir. Benzidamin hidroklorür %0.15 oral gargara (lokal analjezik), klorheksidin gargara (anti-enfektif) ve lidokain spreyi veya jeli semptom yönetiminde faydalı yardımcı maddelerdir (17).

Gargara olarak günde dört kez kullanılan topikal sukralfat 1 g/5 mL ülserlerin ağrısını ve sıklığını azaltmış, iyileşme süresini kısaltmıştır (51). Pimekrolimus, genital aftöz ülserli 90 hasta üzerinde yapılan randomize bir çalışmada iyileşme süresini kısaltmıştır (52).

Tekrarlayan oral ve genital ülserlerin önlenmesi için, kolşisin 1-2 mg/gün bölünmüş dozlarda kullanımı önerilmektedir (53).

Apremilast, oral olarak uygulanan bir fosfodiesteraz-4 inhibitörüdür. Tekrarlayan oral ülserlerin önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir ve tekrarla-

yan oral ülserleri olan hastalarda kolşisine makul bir alternatiftir. Apremilast, günde iki kez 30 mg'lık bir idame dozu elde etmek için tipik olarak altı gün boyunca günde 10 mg oranında yukarı titre edilir. Yeterli yanıt olup olmadığına karar vermek için yaklaşık 12 hafta beklenmelidir (54).

İzole oral aft veya genital ülserler topikal kortikosteroidlere, kolşisine veya apremilasta dirençli olduğunda veya çoklu lezyonlar mevcut olduğunda sistemik glukokortikoidler kullanılmalıdır. Diğer hastalık belirtilerinin yokluğunda mukokutanöz hastalık için uygun başlangıç dozu prednizon 15 mg/gün'dür. Bir hafta sonra dozun 10 mg/güne düşürülmesi ve tedavinin üç haftaya tamamlanması önerilmektedir. Tekrarlayan oral aftı olan hastalar, düşük doz prednizon (5 mg/gün) ile daha uzun idame tedavisi gerektirebilir. Genel klinik deneyim sistemik glukokortikoidlerin oral aft ve topikal tedaviye dirençli genital ülserler için etkili olduğunu düşündürmektedir (55).

Yukarıdaki tedavilerin başarısız olduğu, ilaç yan etkileri nedeniyle tolere edilemediği veya prednizon dozunun 10 mg'dan daha fazla olması gereken durumlarda aşağıdaki tedavilere geçilir.

Azatioprin'in oral ve genital ülserasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (56). Genellikle günde 50 mg azatioprin ile başlanır ve daha sonra tolere edildiği şekilde günlük doz her 4 haftada bir 50 mg artırarak 2.5 mg/kg/gün hedef doza kadar arttırılır ve bu sırada iki haftada bir tam kan sayımı takip edilir.

Tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa inhibitörleri infliximab (5 mg/kg IV 0, 2, 6. haftada; sonra 8 haftada bir), adalimumab (80 mg ile başlanıp, 1 hafta sonra 40 mg, sonra 2 haftada bir 40 mg şeklinde devam) ve etanercept (haftada iki kez 25 mg subkutan olarak) mukokutanöz hastalık için çeşitli çalışmalarda faydalı bulunmuştur (57,58).

Siklosporin (10 mg/kg-gün), tipik olarak oküler belirtiler için kullanılmasına rağmen, siklosporinin mukokutanöz hastalık için etkinliğini destekleyen çalışmalar vardır (59). Hipertansiyon ve nörotoksisite sık yan etkileridir ve nörolojik hastalığı olanda tercih edilmemelidir (60).

Interferon alfa-2a ve Interferon alfa-2b (genellikle haftada üç kez üç ila altı milyon ünite) mukokutanöz hastalık için faydalı bulunmuştur (61).

Talidomid, önemli nöropati ve teratojenisite riski göz önüne alındığında, pratikte artık bu endikasyon için nadiren kullanılmaktadır (62).

Mikofenolat mofetil, mukokutanöz bulguların tedavisinde etkili bulunmamıştır (63).

Kutanöz hastalığa genel yaklaşım, hafif belirtiler için kolşisin ile başlamak (bölünmüş dozlarda günde 1 ila 2 mg) ve kolşisine dirençli lezyonlar için prednizon (başlangıçta 40 mg/güne kadar) uygulamaktır. 5 ila 10 mg/gün arasında tutulan prednizon dozları genellikle Behçet sendromunun cilt belirtilerinin çoğunu kontrol etmek için yeterlidir (64).

Artrit için, bölünmüş dozlarda günde 1 ila 2 mg kolşisin önerilmektedir (65). Kontrendike değilse, artritik ağrının semptomatik tedavisi için nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar da kullanılabilir. Artriti kolşisin ile kontrol edilmeyen hastalarda, sürekli takiple düşük dozlu sistemik glukokortikoidler eklenebilir. Prednizon (10 mg/gün) Behçet sendromunun artriti için uygun bir başlangıç dozudur, ancak sürekli tedavi gerekiyorsa, hedef doz 5 mg/gün veya daha düşük dozlar olmalıdır.

Dirençli veya kalıcı artrit için kolşisin yerine azatiopirin ve/veya TNF-alfa inhibitörleri (infliximab, adalimumab) kullanılmaktadır (56,57). Bu tedavilere dirençli artriti olan hastalar için kullanılabilecek diğer immünosupresif ajanlar arasında interferon alfa veya metotreksat bulunmaktadır (Başlangıç dozu 7.5-15 mg/hf da bir, maximum doz 25 mg/hf da bir) (61).

Oküler hastalık deneyimli bir göz doktoru ile ortaklaşa yönetilmelidir. Behçet sendromunun ön üveiti genellikle topikal kortikosteroidler ve skopolamin (%0.25) veya siklopentolat (%1) gibi dilatasyon yapan bir damla ile tedavi edilir. Anterior üveiti topikal kortikosteroidlerle kontrol edilemeyen hastalarda sistemik glukokortikoidlerle (prednizon) kısa süreli tedavi gerekebilir.

Behçet sendromunda arka üveit görme için bir tehdit oluşturur ve yoğun immunsupresyon gerektirir. Yüksek doz glukokortikoidler ve başka bir immünosupresif ajanın kombinasyonu gereklidir (66). Tercih edilen ajanlar arasında azatiopirin, siklosporin, interferon alfa veya TNF-alfa inhibitörü (infliximab, adalimumab) bulunmaktadır (67-70).

Gastrointestinal hastalık: Gastrointestinal Behçet sendromunda prednizon için tipik başlangıç dozları günlük 0,5-1 mg/kg'dır (71). Azatioprin (2.5 mg/kg-gün) esas olarak prednizon ile aynı zamanda başlanmalıdır. Başlangıçta azatioprin reçete edilen ve orta ila şiddetli gastrointestinal belirtileri olan 37 hastayı içeren gözlemsel bir çalışmada, ortalama 69 aylık takip süresince hastaların yüzde 65'inde remisyon gözlenmiştir (72).

Glukokortikoidlerle birlikte azatioprin tedavisinin hastalığı kontrol altına almadığı hastalarda TNF-alfa inhibitörleri (İnfliximab 5 mg/kg veya adalimu-

mab 40 mg/2 haftada bir) kullanılmaktadır (72). Tercihen azatioprin ile kombinasyon halinde kullanılırlar. Sülfasalazin ve diğer aminosilisilatlar genellikle gastrointestinal hastalığı tedavi etmek için inflamatuvar bağırsak hastalığının tedavisinde kullanıldıkları şekilde kullanılır (73). Cevap alınamazsa mikofenolat mofetil ve metotreksat da kullanılabilir.

Böbrek hastalığı: Hafif nefriti (hematüri, proteinüri <500 ila 1000 mg/gün ve normal kreatinin) olan hastalar spesifik bir tedavi gerektirmeyebilir, izlem yeterlidir. Kronik inflamasyondan kaynaklanan AA (sekonder) amiloidozlu hastalar tedavi gerektirir (74). Tercih edilen tedavi, Behçet sendromunu tedavi eden ve böylece amiloid birikimini önlemeye yardımcı olan kolşisindir (günde 1- 1.2 mg). Bu spesifik tedavilere ek olarak, kalıcı proteinürik böbrek hastalığı olan tüm hastalar, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve/veya anjiyotensin II reseptör blokerleri gibi genel tedavilerle tedavi edilmelidir.

Nörolojik hastalık: Belirgin parankimal hastalığı olan hastalarda hastalığı modifiye edici tedavi seçimi, ciddiyete, glukokortikoidlere yanıtı, önceki nörolojik hastalığa, hastalığın seyrine ve Behçet sendromunun diğer özelliklerine bağlıdır (25). Ensefalit ve orta damar vaskülit gibi potansiyel olarak yaşamı tehdit eden durumlar, yüksek dozda glukokortikoid ve bir immünosupresif ajan birlikte kullanılarak tedavi edilir. Azatioprin, mikofenolat mofetil, metotreksat ve siklofosfamid tedavileri ön planda düşünülmelidir. Birinci basamak ajanlar yetersizse veya agresif bir klinik seyir varsa infliximab gibi bir TNF alfa inhibitörü kullanılır (75). Bazı hastalarda mikofenolat mofetil ve tosilizumab tedavisinin faydalı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (76,77).

Daha fazla nörolojik tutulum epizodu ile ilişkili olduğundan siklosporin ile tedaviden kaçınılmalıdır (78).

Büyük arter hastalığı: Behçet sendromunda arter tutulumu nadirdir ancak hastalık orta ve büyük boyutlu arterlerin dilatasyonlarına ve anevrizmalarına yol açabilir. Bu durumda tıbbi-cerrahi-girişimsel radyolojik işlemler birlikte değerlendirilmelidir. Tıbbi yaklaşımda, yüksek doz glukokortikoidler ve siklofosfamid kullanılır (79).

Venöz tromboz: Venöz hastalığın, tromboza yol açan endotelial inflamasyondan kaynaklandığına inanılmaktadır (79,80). Behçet sendromunda venöz trombotik olayları önlemeye yönelik yaklaşım, antikoagülasyondan ziyade sistemik inflamasyonun kontrolüdür. Ancak venöz trombotik olaylar meydana

gelirse, standart yaklaşımlar kullanılarak antikoagülasyon ile tedavi edilmelidir.

Hamilelikte siklofosfamid, metotreksat, mikofenolat mofetil ve talidomid kontrendikedir. Kolşisin önerilmemesine rağmen, çalışmalarda olumsuz sonuçlar bulunmamıştır. TNF inhibitörleri dışındaki biyolojik ajanların kullanımı iyi bilinmemektedir. Patent duktus arteriyozusun erken kapanma riski nedeniyle gebeliğin üçüncü trimesterinde nonsteroid antiinflatuar ilaçlardan kaçınılmalıdır (17).

Behçet sendromu bulgularının inaktif olduğu hastalarda immunsupresif tedaviye ne kadar devam edileceği net değildir. Belirtildiği gibi, birçok hastada hastalık belirtileri zamanla düzelebilir ve tedavi seçenekleri yaş, cinsiyet, tip ve organ tutulumunun şiddeti ile hasta tercihlerine göre kişiselleştirilmelidir. Şiddetli belirtileri olan hastalarda, genellikle en az 18 ila 24 ay boyunca bir çeşit immünosupresif tedaviye devam edilir. Bazı hastalar, remisyonu sürdürmek için süresiz olarak bir veya daha fazla immünosupresif ajana ihtiyaç duyar.

YENİ AJANLAR

Behçet sendromunun çeşitli belirtileri için bir dizi başka terapötik yaklaşım denenmekte ve araştırılmaktadır. Bunlar: Anakinra, canakinumab, gevokizumab, tosilizumab, pentoksifilin, globülinler, plazmaferez, antibiyotikler, alem-tuzumab, dapson, rebamipid, ustekinumab, secukinumab, rituksimab, hematopoetik kök hücre transplantasyonu tedavileridir.

SONUÇ

Behçet sendromu, tekrarlayan oral aft ve genital aft, oküler hastalık, deri lezyonları, gastrointestinal hastalık, nörolojik hastalık, vasküler hastalık ve artrit dahil olmak üzere çeşitli sistemik belirtilerden herhangi biri ile karakterize nadir bir hastalıktır. Behçet sendromunun çoğu klinik belirtisinin vaskülite bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Doğu Asya'dan Akdeniz'e uzanan antik ipek yolu boyunca daha yaygındır ve en yaygın olarak Türkiye'de görülür. Genellikle 20 ila 40 yaşlarındaki genç yetişkinleri etkiler.

Behçet sendromunda tanı bir yılda en az 3 kez olan oral afta aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin eşlik etmesiyle konur: Tekrarlayan genital aft, göz lezyonları, deri lezyonları, pozitif paterji testi.

Behçet sendromunun tedavisinin amacı, geri dönüşü olmayan organ hasarını önlemek için inflamatuvar alevlenmeleri ve nöksleri derhal bastırmaktır. Optimal bakım için koordineli bir multidisipliner yaklaşım gereklidir. Tedavi, hem ilgili organa hem de o organdaki hastalığın ciddiyetine göre belirlenir. Birçok hastada birden fazla organ tutulduğundan, tedavi genellikle en kritik organdaki hastalığın ciddiyet derecesine göre yönlendirilir.

KAYNAKLAR

1. Mutlu S & Scully C. The person behind the eponym: Hulusi Behçet (1889-1948). (1994). J Oral Pathol Med, 23, 289.
2. Yurdakul S, Hamuryudan V & Yazici H. (2004). Behçet syndrome. Curr Opin Rheumatol, 16, 38.
3. Chamberlain MA. Behçet syndrome in 32 patients in Yorkshire. (1977). Ann Rheum Dis., 36, 491-499.
4. Calamia KT, Wilson FC, Icen M & et al. (2009). Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population-based study. Arthritis Rheum, 61, 600.
5. Karıncaoğlu Y, Borlu M, Tokar SC & et al. (2008). Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. J Am Acad Dermatol, 58, 579.
6. Akpolat T, Koç Y, Yeniay I & et al. (1992). Familial Behçet's disease. Eur J Med, 1, 391.
7. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR & Stanford MR. (1999). Behçet's disease, the silk road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. Tissue Antigens 54(3), 213-220.
8. Malek Mahdavi A, Khabbazi A, Yaaghoobian B & et al. (2019). Cigarette smoking and risk of Behçet's disease: a propensity score matching analysis. Mod Rheumatol, 29, 633.
9. Ehrlich GE. (1997). Vaskülitis in Behçet's disease. Int Rev Immunol 14 (1), 81-88.
10. Evereklioglu C. (2005). Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. Surv Ophthalmol, 50, 297-350.
11. Zouboulis CC, Vaiopoulos G, Marcomichelakis N & et al. (2003). Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behçet's disease in Greece. Clin Exp Rheumatol, 21, 19.
12. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O & Valente J. (2009). Behçet's disease—a contemporary review. J Autoimmun, 32(3-4), 178-188.
13. O'Duffy JD. (1993). Behçet's syndrome. In: Primer on the Rheumatic Diseases, 10th, Arthritis Foundation, Atlanta, Vol 29, p.206.
14. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. Lancet (1990). 335, 1078.
15. Sakane T, Takeno M & Suzuki N. (1999). Behçet disease. N Engl J Med, 341(17), 1284-1291.
16. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Markomichelakis N & Kaklamani P. (2000). Recurrent epididymo-orchitis in patients with Behçet's disease. J Urol, 163, 487.
17. Nair J & R Moots RJ. (2017). Behçet's disease. Clin Med (Lond), 17(1), 71-77.
18. Al-Araji A. (2009). Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. Lancet Neurol, 8(2), 192.
19. Assar S, Sadeghi B, Davatchi F & et al. (2017). The association of pathergy reaction and active clinical presentations of Behçet's disease. Reumatologia, 55, 79.
20. Seyahi E, Melikoglu M & Yazici H. (2007). Clinical features and diagnosis of Behçet's synd-

- rome. *Int J Adv Rheumatol*, 5, 8.
21. Onal S, Uludag G, Oray M & et al. (2018). Quantitative analysis of structural alterations in the choroid of patients with active Behçet uveitis. *Retina*, 38, 828.
 22. Matsuo T, Itami M, Nakagawa H & Nagayama M. (2002). The incidence and pathology of conjunctival ulceration in Behçet's syndrome. *Br J Ophthalmol*, 86, 140.
 23. Hadfield MG, Aydın A, Lippman HR & Sanders KM. (1997). Neuro-Behçet hastalığı. *Clin Neuropathol*, 16(2), 55-60.
 24. Kidd D. (2012). Neurological complications of Behçet's syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 12(6), 675-679.
 25. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G & et al. (2014). Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. *J Neurol*, 261, 1662.
 26. Tursen U, Gurler A & Boyvat A. (2003). Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol*, 42(5), 346-351.
 27. Lee NH, Bae M, Jin M & et al. (2020). Characterization of Venous Involvement in Vascular Behçet Disease. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 53, 381.
 28. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E & et al. (2004). Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. *Am J Med*, 117, 867.
 29. Uzun O, Akpolat T & Erkan L. (2005). Pulmonary vasculitis in Behçet disease: a cumulative analysis. *Chest*, 127, 2243.
 30. Bennji SM, du Preez L, Griffith-Richards S & et al. (2017). Recurrent Pulmonary Aneurysms: Hughes-Stovin Syndrome on the Spectrum of Behçet Disease. *Chest*, 152, e99.
 31. Lee SS, Yoon HJ, Chang HK & Park KS. (2005). Fibromyalgia in Behçet's disease is associated with anxiety and depression, and not with disease activity. *Clin Exp Rheumatol*, 23, 15.
 32. Altıparmak MR, Tanverdi M, Pamuk ON & et al. (2002). Glomerulonephritis in Behçet's disease: report of seven cases and review of the literature. *Clin Rheumatol*, 21, 14.
 33. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I & et al. (2002). Renal Behçet's disease: a cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum*, 31, 317.
 34. Geri G, Wechsler B, Thi Huong du L & et al. (2012). Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease: a series of 52 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 91, 25.
 35. Marshall SE. (2004). Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.*, 18(3), 291-311.
 36. Cheon JH & Kim WH. (2015). An update on the diagnosis, treatment, and prognosis of intestinal Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol*, 27, 24.
 37. Seyahi E, Karaaslan H, Ugurlu S & Yazici H. (2013). Fever in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*, 31, 64.
 38. Baser A, Zumrutbas AE, Ozlulderden Y & et al. (2020). Is There a Correlation Between Behçet Disease and Lower Urinary Tract Symptoms? *Int Neurourol J*, 24, 150.
 39. Choung YH, Cho MJ, Park K & et al. (2006). Audio-vestibular disturbance in patients with Behçet's disease. *Laryngoscope*, 116, 1987.
 40. Melikoglu M, Altıparmak MR, Fresko I & et al. (2001). A reappraisal of amyloidosis in Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, 40, 212.
 41. Kuo YS, Chang JY, Wang YP & et al. (2018). Significantly higher frequencies of hemoglobin, iron, vitamin B12, and folic acid deficiencies and of hyperhomocysteinemia in patients with Behçet's disease. *J Formos Med Assoc*, 117, 932.
 42. Guven DC, Bolek EC, Altıntop SE & et al. (2020). Cancer incidence in Behçet's disease. *Ir J Med Sci*, 189, 1209.
 43. Mattioli I, Bettiol A, Silvestri E & et al. (2021). Prevalence and clinical course of SARS-CoV-2 infection in patients with Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*, 39 Suppl, 132.
 44. Gilio M & et al. (2015). Behçet's disease and pregnancy: what is the relationship? *Ann Rheum Dis*, 74(Suppl 2), S16.

45. Ferraz MB, Walter SD, Heymann R & Atra E. (1995). Sensitivity and specificity of different diagnostic criteria for Behçet's disease according to the latent class approach. *Br J Rheumatol*, 34, 932.
46. Davatchi F, Schirmer M, Zouboulis C & et al. (2007) On behalf of the International Team for the Revision of the International Study Group Criteria for Behcet's disease. Evaluation and Revision of the International Study Group Criteria for Behcet's disease. Proceedings of the American College of Rheumatology Meeting. Boston, MA. Abstract 1233.
47. Davatchi F. (2012). Diagnosis/Classification Criteria for Behcet's Disease. *Patholog Res Int* 2012, 607921.
48. Üsküdar Cansu D. (2020). Behçet hastalığı-Prognoz. Seyahi E, editör. Behçet Hastalığı. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, p.93-97.
49. Hatemi G, Christensen R, Bang D & et al. (2018). 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*, 77, 808.
50. Hatemi G, Silman A, Bang D & et al. (2009). Management of Behçet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*, 68, 1528.
51. Alpsoy E, Er H, Durusoy C & Yilmaz E. (1999). 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*, 135, 529.
52. Chams-Davatchi C, Barikbin B, Shahram F & et al. (2010). Pimecrolimus versus placebo in genital aphthous ulcers of Behcet's disease: a randomized double-blind controlled trial. *Int J Rheum Dis*, 13, 253.
53. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banihashemi A & et al. (2009). Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol*, 19, 542.
54. Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y & et al. (2019). Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome. *N Engl J Med*, 381, 1918.
55. Pakfetrat A, Mansourian A, Momen-Heravi F & et al. (2010). Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis: A double-blind randomized clinical trial. *Clin Invest Med*, 33, E189.
56. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG & et al. (1990). A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med*, 322, 281.
57. Vallet H, Riviere S, Sanna A & et al. (2015). Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun*, 62, 67.
58. Melikoglu M, Fresko I, Mat C & et al. (2005). Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol*, 32, 98.
59. Masuda K, Nakajima A, Urayama A & et al. (1989). Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet*, 1, 1093.
60. Sakane T & Takeno M. (2000). Novel approaches to Behçet's disease. *Expert Opin Investig Drugs*, 9, 1993.
61. Kötter I, Günaydin I, Zierhut M & Stübiger N. (2004). The use of interferon alpha in Behçet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*, 33, 320.
62. Ehrlich GE. (1998). Behçet disease and the emergence of thalidomide. *Ann Intern Med*, 128, 494.

63. Adler YD, Mansmann U & Zouboulis CC. (2001). Mycophenolate mofetil is ineffective in the treatment of mucocutaneous Adamantiades-Behçet's disease. *Dermatology*, 203, 322.
64. Nakamura K, Iwata Y, Asai J & et al. (2020). Guidelines for the treatment of skin and mucosal lesions in Behçet's disease: A secondary publication. *J Dermatol*, 47, 223.
65. Aktulga E, Altaç M, Müftüoğlu A, et al. (1980). A double blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica*, 65, 399.
66. Hatemi G, Silman A, Bang D & et al. (2008). EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*, 67, 1656.
67. Saadoun D, Wechsler B, Terrada C & et al. Azathioprine in severe uveitis of Behçet's disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1733.
68. Yamada Y, Sugita S, Tanaka H & et al. (2010). Comparison of infliximab versus ciclosporin during the initial 6-month treatment period in Behçet disease. *Br J Ophthalmol*, 94, 284.
69. Onal S, Kazokoglu H, Koc A & et al. (2011). Long-term efficacy and safety of low-dose and dose-escalating interferon alfa-2a therapy in refractory Behçet uveitis. *Arch Ophthalmol*, 129, 288.
70. Fabiani C, Vitale A, Emmi G & et al. (2019). Long-term retention rates of adalimumab and infliximab in non-infectious intermediate, posterior, and panuveitis. *Clin Rheumatol*, 38, 63.
71. Ward EM, Woodward TA, Mazlumzadeh M & Calamia KT. (2003). Gastrointestinal disease in Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol*, 528, 459.
72. Hatemi I, Esatoglu SN, Hatemi G & et al. (2016). Characteristics, Treatment, and Long-Term Outcome of Gastrointestinal Involvement in Behçet's Syndrome: A Strobe-Compliant Observational Study From a Dedicated Multidisciplinary Center. *Medicine (Baltimore)*, 95, e3348.
73. Kinoshita H, Nishioka H, Ikeda A & et al. (2019). Remission induction, maintenance, and endoscopic outcome with oral 5-aminosalicylic acid in intestinal Behçet's disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 34, 1929.
74. Yurdakul S, Tüzün N, Yurdakul I & et al. (1990). Amyloidosis in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum*, 33, 1586.
75. Yalcin Kehribar D, Gunaydin S & Ozgen M. (2021). Infliximab therapy in parenchymal neuro-Behçet's disease: A single-center experience. *Int J Rheum Dis*, 24, 1302.
76. Shugaiv E, Tüzün E, Mutlu M & et al. (2011). Mycophenolate mofetil as a novel immunosuppressant in the treatment of neuro-Behçet's disease with parenchymal involvement: presentation of four cases. *Clin Exp Rheumatol*, 29, S64.
77. Liu J, Yan D, Wang Z & et al. (2020). Tocilizumab in the treatment of severe and refractory parenchymal neuro-Behçet's syndrome: case series and literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 12 1759720X20971908.
78. Kötter I, Günaydin I, Batra M & et al. (2006). 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*, 25, 482.
79. Kötter I. (2006). Treatment of Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, 45, 245.
80. Mader R, Ziv M, Adawi M & et al. (1999). Thrombophilic factors and their relation to thromboembolic and other clinical manifestations in Behçet's disease. *J Rheumatol*, 26, 2404.