

NÖRO-BEHÇET TANI SORUNLARI VE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Gülşen Akman-Demir*

Genel Bilgiler:

Behçet hastalığı, birçok sistemi tutabilen kronik, yineleyici, inflamatuvar bir hastalıktır. Sebebi bilinmemektedir, ancak genetik yatkınlık zemininde bazı çevresel faktörlerin yarattığı immün bozukluğun hastalıktan sorumlu olduğu düşünülmektedir (1). Başlangıçta otoimmün bir hastalık olarak ele alınmışsa da (2), erkeklerde sık olması, diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliğinin olmaması, HLA tip II ile değil de tip I antijenleri ile ilişkisi, hastalığa özgü bir antijenin ve/veya antikorun gösterilememiş olması otoimmün hipotezi zayıflatmaktadır (3).

Son tanımlanmış kriterlere göre (4) Behçet hastalığı tanısı için hastada yineleyici oral ülserasyona ek olarak aşağıdakilerden en az ikisinin bulunması gerekmektedir: Yineleyici genital ülserasyon, göz tutulumu, cilt lezyonları, pozitif paterji testi. Ancak bu bulguların dışında pek çok organın da tutulabildiği bilinmektedir. Başta venöz taraf olmak üzere bütün vasküler ağaç, pulmoner arterler, eklemler, gastrointestinal kanal ve sinir sistemi, tutulabilen başlıca sistemlerdir. Klinikimizde yürütülmüş bir prospektif çalışmada nörolojik tutulumun %5,3 sıklıkta görüldüğü saptanmıştır (5). Buna karşın kalb, böbrek ve karaciğer tutulumu oldukça ender görülür (2).

Behçet hastalığında nörolojik tutulum:

Genel özellikler

Behçet hastalığında nörolojik tutulum büyük sıklıkla merkezi sinir sisteminde (MSS) kendini gösterir. Periferik sinir sistemi tutulumuna ait etyolojik olarak iyi belgelenmiş çok az sayıda olgu bulunmaktadır (6), ve bu konudaki yayınlar tek olgu sunumlarından öteye gitmemektedir.

Behçet hastalığında MSS tutulumu iki şekilde karşımıza çıkabilir: birincisi MSS parenkiminin primer olarak etkilendiği bir meningo-ensefal(o-miyel)it tablosu; ikincisi ise asıl sorunun MSS'nin büyük damarlarında (çok büyük sıklıkla dural venöz sinüsler) olduğu, MSS bulgularının buna sekonder olarak geliştiği, aslında vaskülo-Behçet başlığı altında yer alması gereken tablodur (7).

Nörolojik tutulumlu olguların yaklaşık % 80'inde primer parenkim tutulumu sözkonusudur (8). Behçet hastalığında MSS parenkim tutulumu klinik, patolojik ve radyolojik olarak en çok beyinsapı ve diensefalik bölgeyi etkiler (8, 9). Olguların yaklaşık üçte ikisinde atakla ortaya çıkan tablo genellikle günler (bazen 1-2 hafta) içinde yerleşir. Tipik bir olguda sıklıkla başağrısı, bir tarafta motor zaaf, dengesizlik, sfinkter kusuru ve davranış değişikliği yakınmaları sözkonusudur. Muayenede hemipareziye ek olarak genellikle iki yanlı piramidal bulgular ve gövde ataksisi saptanır: disinhibisyon veya daha seyrek olarak apati şeklinde davranış kusuru dikkati çeker. Daha nadiren buna oftalmoparezi, bulber zaaf eşlik edebilir; yaklaşık %20 olguda yüksek ateş saptanabilir. Duysal yakınmalar yok denecek kadar azdır; ancak olguların yaklaşık üçte birinde muayenede derin duyu kusuru veya hemihipoaljezi saptanabilir. Klinik olarak spinal tutulum daha seyrek görülür (yaklaşık %15). Spinal tutulumlu olguların yaklaşık yarısında kognitif bulgular ve beyinsapı bulguları da mevcuttur, olguların önemli bir kısmı primer progresif paraparezi tablosu ile karşımıza çıkar (8).

Atak sıklıkla sekelli olarak düzelir. Olguların yarısında ya ataklar sık aralarla tekrarlar ve giderek daha fazla sekel kalır veya başka atak olmaksızın ikincil ilerleyici seyir görülür. Atak sayısının ikiden fazla olması prognozu kötüleştiren bir faktördür (8).

Parenkimal tutulumlu olguların yaklaşık üçte ikisinde beyin omurilik sıvısında (BOS) hücre reaksiyonu ile birlikte orta düzeyde protein artışı saptanır. Hücre artışı gözlenen olguların yarısında polimorfların eşit oranda veya baskın olduğu, geri kalanında lenfositik bir pleositoz sözkonusudur. BOS IgG indeksi genellikle artmıştır; ancak, oligoklonal IgG bantları çok ender bulunur (10). Akut dönemde yapılmış BOS incelemesinin patolojik olduğu olgular kötü prognoz taşır (8).

Nöro-Behçet olgularında nöroradyolojik görüntüleme yöntemlerinden manyetik rezonans görüntüleme (MR) bilgisayarlı tomografiye oranla çok daha duyarlıdır (9). Ataklı olgularda atak dönemindeki MR görüntüsü çok tipiktir: beyinsapından diensefalik bölgeye, ve bazen bazal ganglia bölgesine uzanan tek, bazen iki yanlı bir lezyon görülür (11). Atak dö-

*: I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

nemi geçtikten sonra bu lezyon küçülür, aynı bölgede sınırları silik dağılık küçük lezyonlar görülebilir veya lezyon tamamen kaybolabilir. Olguların yaklaşık % 20'sinde sözüedilen bu tipik lezyon yerine ak madde içinde multipl ak madde lezyonları görülür ve kör olarak değerlendirildiğinde bu lezyonları multipl skleroz (MS) lezyonlarından ayırmak çok zordur (12). Kronik dönemde sıklıkla izole beyinsapı atrofi ve 3. ventrikülde genişleme görülür (11,13).

Büyük damar tutulumuna sekonder MSS bulgusu gelişen hastalar ise yaklaşık %20'lik bir azınlığı oluşturur (8). Burada en sık karşılaşılan klinik tablo dural venöz sinüs tıkanmasına bağlı gelişen kafa içi basınç artışı tablosudur. İzlediğimiz olguların küçük bir bölümünde MR ile dural venöz sinüs tıkanması gösterilememiştir (14), ancak bu olgularda farklı bir patogenezin sözkonusu olup olmadığı net değildir. Venöz tutulumuna sekonder gelişen MSS bulguları gösteren olgular nöro-Behçet olgularına göre daha iyi prognozlidir (8,15). Çok küçük bir grup olguda ise MSS arterlerinde vaskülitik tutulum sonucu nörolojik tablo gelişir. Literatürde böyle örnekler tek olgu sunumlarına sınırlıdır (16, 17,18).

Tanı/ayırıcı tanı:

Nöro-Behçet'te tanı sorunu dendiğinde konuyu iki yönden ele almak uygun olur: birincisi bilinen Behçet hastalarında ortaya çıkan bir nörolojik tablonun Behçet hastalığına bağlı olup olmadığına ayırılması, ikincisi de Behçet hastalığı henüz bilinmeyen veya tanı kriterlerini doldurmayan olgularda nöro-Behçet tanısının düşünülmesi.

Birinci gruptaki hastalarda nöro-Behçet tanısının konması daha kolay gibi görünmektedir. Ancak, bir Behçet hastasının da diğer nörolojik hastalıklara yakalanabileceği unutulmamalıdır. Bu durumda hastada görülen nörolojik tabloya göre uzun ayırıcı tanı listeleri yaratmak mümkündür. İzlediğimiz hasta grubu içinde, motor zaaf ve davranış bozukluğu ile bize gönderilen iki olguda beyin uru, progresif paraparezi bir olguda medüller bası, akut hemiparezi ile gelen bir olguda kalb kapak hastalığı ve atriyal trombüs saptanmıştır (yayınlanmamış bilgi). Bu örneklerin daha da çoğaltılması mümkündür.

Nöro-Behçet sendromunun yukarıda anlatılan özellikleri ayırıcı tanıda çok yardımcı olmaktadır. Klinik tablo, yerleşim şekli, ve özellikle MR bulguları diğer olasılıkları ortadan kaldıracaktır veya ek incelemelerde ne kadar ileri gidilmesi gerektiği konusunda yol gösterir. Burada üzerinde durulması gereken en önemli konulardan biri, özellikle diğer sistemik tutulumları nedeniyle immunsupresif tedavi altında olan

bu hastalarda ateş başağrısı ve davranış değişikliği ile giden tabloya BOS'ta pleositoz (özellikle nötrofilik) da eşlik ediyorsa olası bir MSS enfeksiyonunun dışlanması gerekliliğidir. Burada da varsa tipik MR bulgularını ayırıcı tanıda kullanılabilir.

Behçet hastalığı bilinmeyen olgularda tanı biraz daha güç olabilir. Ancak Türkiye gibi Behçet hastalığının sık görüldüğü ülkelerde nedeni saptanamaması MSS hastalıklarında Behçet hastalığı giderek daha sık akla gelmektedir. Özellikle yukarıda sayılan klinik gösteriler ve tipik MR bulguları olan hastalar sorgulandığında geçmişte Behçet hastalığına ait bulguların ortaya çıktığı saptanabilir, veya injeksiyon yerlerinde paterji reaksiyonu gözlenebilir. Behçet hastalığı kriterlerini doldurmayan olgular ise diğer bütün olasılıklar dışlandıktan sonra nöro-Behçet olarak ele alınabilir. Bizim serimizde nörolojik tutulumun öncülük ettiği olgular %5'in altındadır (8); ancak böyle olguların görülebildiği başka yazarların da dikkatini çekmiştir (19). Eskiden beri multipl skleroz (MS) nöro-Behçet ile ayırıcı tanıda sık sık gündeme gelmiştir (20). Ancak yine yukarıda tanımlanan klinik, BOS ve MR özellikleri gözönünde bulundurulduğunda aslında bu iki hastalığın pek de karışmayacağı açıktır. Nitekim, Behçet hastalığında nörolojik tutulumu ilk kez tanımlayan Knapp da hastasında önce MS olduğunu düşünmüş, ancak hastanın erkek olması, duysal bulgularının bulunmaması, başka bir tanı arayışını gündeme getirmiş ve böylece Behçet hastalığında nörolojik tutulum görülebildiği belirlenmiştir (21).

Özetle, nöro-Behçet kuşkusu ile izlenen bir hastada mutlaka kranyal MR ve BOS incelemesi yapılmalıdır. Klinik tablo gerektiriyorsa spinal MR ve olanaklar elveriyorsa kognitif tutulumu belgelemek açısından nöropsikolojik değerlendirme de yapılabilir. Eğer Behçet hastalığı bilinmiyorsa, sistemik Behçet bulguları açısından ayrıntılı bir sorgulama, genital muayene (aktif lezyon bulunmasa bile genital ülserler genellikle skar bırakır) ve paterji testi yapılmalıdır.

Tedavi:

Behçet hastalığında tedavi, tutulan organ sistemine göre değişmektedir. Hastalığın en sık bulguları olan deri ve mukoza lezyonlarında topikal steroid preparatları, antiseptik gargaralar ve kolşisin kullanılır (22). Ağır ve inatçı ülserasyonlar için sistemik steroidler kullanılabilir gibi, yakın zamanda talidomidin de bu durumda yararlı olabileceği gösterildi (23). Interferon alfa'nın da cilt lezyonlarını olumlu yönde etkilediğine dair gözlemler mevcuttur (24).

Hastalığın en sık ve en ciddi komplikasyonlarından biri olan göz tutulumunda sistemik steroidlerin

yeri tartışmalı ise de sıklıkla kullanılır (9); ancak genellikle uzun vadeli immunsupresif tedavi gerekmektedir. Kontrollü ve çift kör bir çalışmada azatioprin'in hastalarda göz tutulumu gelişmesini ve daha önceden göz tutulumu olan hastalarda yeni atakları azalttığı gösterilmiştir (25). Bu hastaların uzun vadede de daha iyi seyrettiği görülmüştür (22). Siklosporin de göz tutulumunda etkili bir ajandır. Bir çalışmada aylık IV siklofosfamid'e oranla, erken dönemde daha etkili olduğu gösterilmiştir (26), ancak yan etkileri ve fiyatı kullanımını kısıtlamaktadır.

Venöz tutulumda genellikle oral steroidler tek başına yeterli olmaktadır (27). Bugün Behçet hastalığına bağlı venöz trombozun tedavisinde antikoagulan ajanların yeri konusunda tartışmalar süregelmektedir. Ancak burada hiperkoagulabl bir durumdan çok endotel hiperreaktivitesi ve inflamasyon sözkonusu olduğundan antikoagulan tedavi yerine antienflamatuvar tedavi ağırlık kazanmaktadır (27). Yine Behçet hastalığına bağlı venöz trombozun pulmoner emboli riskinin klasik venöz tromboza oranla çok düşük olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca bu grup hastada karşılaşılabilen pulmoner arter anevrizmasında antikoagulan tedavinin kontrendike olduğu unutulmamalıdır. Biz de dural sinüs trombozu olgularında tek başına oral steroidin (yaklaşık 1 mg/kg prednisolon eşdeğeri) yeterli olduğu görüşündeyiz. Bu hastalarda nüklere pek sık rastlanmadığından (14), ek bir immunsupresif tedaviye gerek görmüyoruz.

Behçet hastalığının seyrek ama belki de en ölümcül komplikasyonu olan pulmoner arter anevrizmasında ve diğer arter tutulumu durumlarında intravenöz pulse siklofosfamid ve gerekirse steroid tedavisi kullanılır. Bu olgularda cerrahi tedavi de uygulanabilir (22) ancak damar manipülasyonunun komplikasyonları ve ameliyat sonrası nöks olasılığı gözönünde bulundurulmalıdır.

Nörolojik tutulumu olan Behçet hastalarında yürütülmüş kontrollü bir tedavi çalışması yoktur. Bu nedenle çeşitli tedavi yaklaşımlarının uygun olup olmaması sadece klinik gözlemlere dayanmaktadır. Nöro- Behçet tedavisinde ilk kortikosteroid uygulamaları 1950'lerin başlarına dayanır (28). O dönemde akut atakta steroidin yararı çok etkileyici bulunmuşsa da ilacın kesilmesi ile nükslerin görüldüğü dikkati çekmiştir (29). Daha sonra 1970'lerin başlarında sitostatik ajanlar (siklofosfamid, azatioprin, klorambusil, metotreksat) denenmeye başlanmış ve yarar sağladığına dair anektodal bildirimler yayınlanmıştır (30). Daha sonra göz tutulumunda oldukça yararlı bulunan siklosporin'in nörolojik tutulumda pek etkili olmadığı bildirilmiştir (9).

Nöro- Behçet kliniğimizde yürüttüğümüz herhangi bir kontrollü tedavi çalışması yoktur. Ancak izlediğimiz 200'ü aşkın nörolojik tutulumlu hastada gözlemlerimiz şöyle sıralanabilir:

1. Akut bir nörolojik atak sırasında yüksek doz oral veya IV steroid tedavisi etkili olmaktadır. Özellikle hastalığın erken döneminde (ilk veya ikinci atak) büyük oranda düzleme gözlenir. Ataklar tekrarladıkça steroidlere yanıt azalır.

2. Ancak steroid tedavisi erken kesilirse nöks görülür. Bu nedenle özellikle doz orta düzeylere indiğinde çok yavaş azaltularak kesilmelidir. Yine de bu sırada nörolojik tabloda dalgalanmalar görülebilir.

3. Akut nörolojik atak sırasında pulse siklofosfamid de yararlı gibi görünmektedir ancak uzun vadede yan etkiler sınırlayıcı olmaktadır.

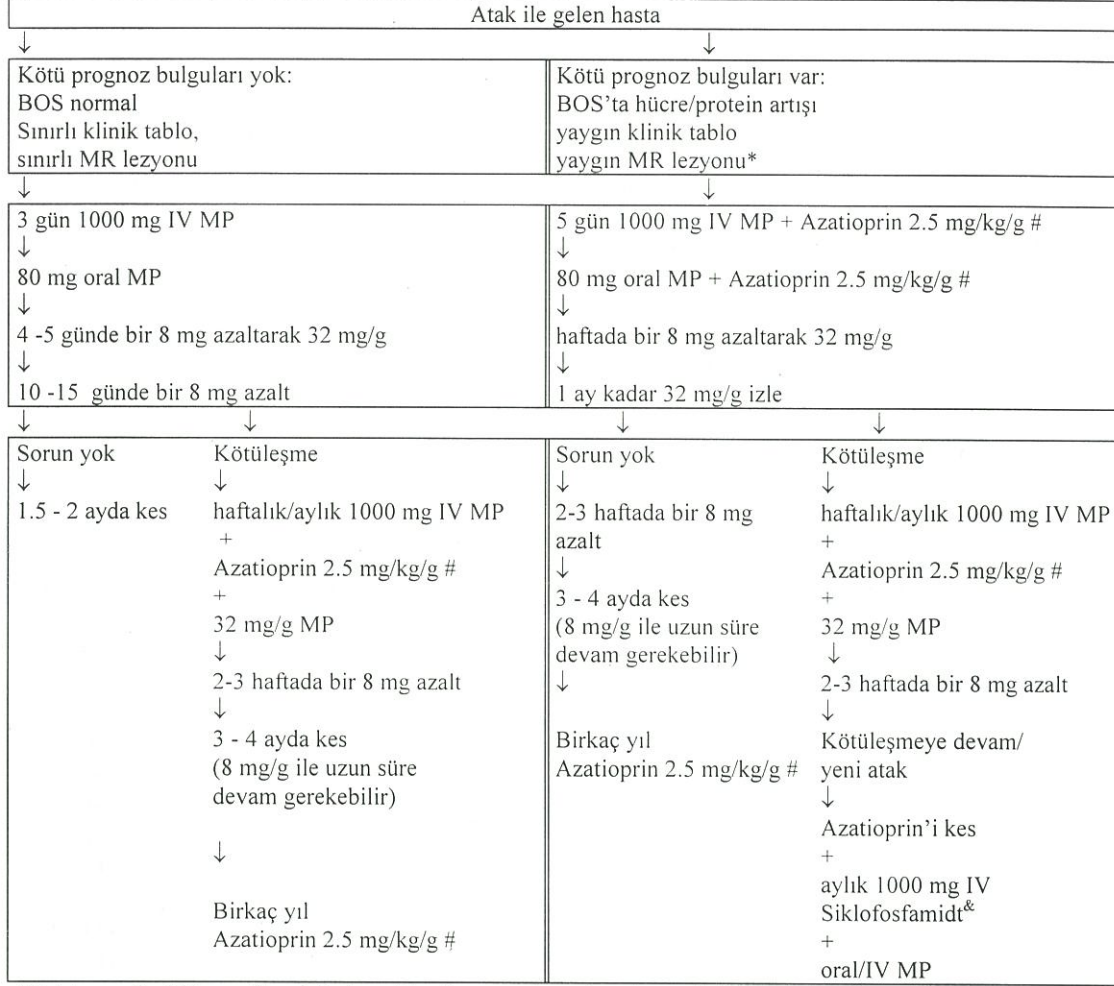
4. Steroid azaltılırken sık nöks ve/veya dalgalanmalar görülen ve bu nedenle steroid tedavisi bir türlü kesilemeyen (steroidlere bağımlı) hastalarda azatioprin eklenmesi ile steroid tedavisinin kesilmesi mümkün olmuştur.

5. Azatioprin'in nisbeten daha az kullanıldığı 80'li yıllarda görülen hastalarda nörolojik atak sırasında BOS'ta daha sık ve daha yoğun hücre ve protein reaksiyonu bulunmaktaydı; oysa muhtemelen önceden azatioprin veya diğer immunsupresif ajanların verildiği hastalarla daha sık karşılaşıldığından, artık eskisi kadar şiddetli BOS reaksiyonu gözlenmemektedir.

Bu gözlemlerimize ve azatioprinin göz tutulumu üzerinde kanıtlanmış etkisine dayanarak hastalarımıza aşağıdaki tedaviyi uyguluyoruz (Şekil 1):

Akut nörolojik ataklı Behçet olgusunda erken dönemde tablonun ağırlığına göre 3 veya 5 gün 1000 mg IV metilprednisolon (MP), ardından 80 mg oral MP, yaklaşık 5 günde bir 8 mg azaltarak 32 mg/gün dozuna inildiğinde hastanın durumuna göre azaltmayı çok yavaşlatacak sürdürme (en az 2-3 ayda kesilir). Bazen bu dönemde oral tedavi dozunu azaltabilmek için haftalık veya aylık 1000 mg IV MP bolusları gerekebilir. Eğer kötü pronoz bulguları mevcutsa (anormal BOS, MR'da yaygın beyinsapı-diensefalon lezyonu, beyinsapı+kognitif tutulum, spinal tutulum, primer progresif seyir, ikiden fazla nörolojik atak) tedaviye hemen 2.5 mg/kg/gün dozunda azatioprin ekliyoruz ve en az birkaç yıl sürdürüyoruz (lökosit, lenfosit sayımı ve AST-ALT takibi ile). Eğer hasta azatioprin tedavisi altında nörolojik atak geçirmişse azatioprin yerine yukarıdaki MP tedavisine ek olarak aylık 1000 mg IV siklofosfamid uygulanabilir (tam kan sayımı ve idrar analizi takibi ile). Primer progresif gidişli olgu-

Şekil 1: ITF Nöroloji Anabilim Dalı nöro-Behçet tedavi planı



IV: intravenöz, MP: metilprednisolon, * beyinsapı ve/veya bazal ganglia bölgesinden diensefalona uzanan geniş lezyon, # lökosit, lenfosit sayımı ve AST-ALT takibi, & tam kan sayımı ve tam idrar takibi

larda 3 gün 1000 mg IV MP ardından haftalık, sonra 15 günde ve ayda bir 1000 mg IV MP ile ara günlerde 32 mg MP (giderek azaltılarak) veriyoruz ve beraberinde azatioprin başlıyoruz, ancak bu olgularda yüz güldürücü sonuçlar elde edemiyoruz.

Görüldüğü gibi nöro-Behçet tedavisinde yaklaşımlar halen günlük gözlemlere dayanmaktadır. Hastalığın değişken doğal seyri de geriye dönük bir sonuç çıkarılmasını güçleştirmektedir. Ancak oldukça geniş bir olgu grubunda edindiğimiz bu gözlemlerin de anlamlı olduğunu düşünüyoruz. Yine de bu konuda daha kesin bir şeyler söylenebilmesi için yapılması gereken, çift kör ve kontrollü ilaç çalışmalarıdır.

Kaynaklar:

1- Gül A. Behçet hastalığının immunolojisi. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2:76-79.

- 2- Shimizu T, Ehrlich G, Inaba G, Hayashi K. Behçet disease (Behçet syndrome). Seminars in Arthritis and Rheumatism 1979; 8(4): 223-260.
- 3- Yazıcı H. The place of Behçet's syndrome among the autoimmune diseases. Intern Rev Immunol. 1997;14:1-14
- 4- International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet 1990; 335: 1078-1080.
- 5- Serdaroğlu P, Yazıcı H, Özdemir C. et al. Neurologic involvement in Behçet's syndrome. Arch Neurol. 1989;46: 265-269.
- 6- Namer IJ, Karabudak R, Zileli T, Ruacan Ş, Küçükali T, Kansu E. Peripheral nervous system involvement in Behçet's disease. Eur Neurol 1987; 26: 235-240.
- 7- Serdaroğlu P. Behçet's disease and the nervous system. J Neurol 1998;245:197-205.
- 8- Akman-Demir G, Serdaroğlu P, Taşçı B, Gürvit H, Baykan-Kurt B, Bahar S, Eraksoy M, Gül A, Yürdakul S, Dilşen N, Yazıcı H, Aktin E. Neurological involvement in Behçet's

- Disease. Seventh International Conference on Behçet's Disease (1996, Tunis). *Revue Du Rheumatisme*. 1996; 63: Supplement: 549.
- 9- Inaba G. Behçet's disease. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (eds) *Handbook of clinical neurology*. vol.:12(56). Elsevier. Amsterdam, 1989; pp 593-610.
 - 10- Saruhan-Direskeneli G, Akman-Demir G, Taşçı B, Serdaroglu P, Eraksoy M. Local synthesis of oligoclonal IgG is infrequent in Behçet's disease. Seventh International Conference on Behçet's Disease (1996, Tunis). *Revue Du Rheumatisme*. 1996; 63: Supplement: 552.
 - 11- Akman-Demir G, Bahar S, Çoban O, Taşçı B, Parman Y, Serdaroglu P. Cranial MRI findings in Behçet's disease: a study of 134 MRI's of 98 cases. Eighth meeting of the ENS (1998, Nice). *J Neurol* 1998; 245:362. 11a-Çoban O et al Seventh International Conference on Behçet's Disease (1996, Tunis). *Revue Du Rheumatisme*. 1996; 63: Supplement: 552.
 - 12- Çoban O, Bahar S, Akman-Demir G, Taşçı B, Yurdakul S, Yazıcı H, Serdaroglu P. Masked assessment of MRI findings in neuro-Behçet's disease: is it possible to differentiate from other CNS diseases? Seventh International Conference on Behçet's Disease (1996, Tunis). *Revue Du Rheumatisme*. 1996; 63: Supplement: 552.
 - 13- AlKawi Z, Bohlega S, Banna M. MRI findings in neuro-Behçet's disease. *Neurology* 1991; 41: 405-408.
 - 14- Akman-Demir G, Bahar S, Baykan-Kurt B, Gürvit H, Serdaroglu P. Intracranial hypertension in Behçet's disease. *European Journal of Neurology*. 1995; 3:66-70.
 - 15- Wechsler B, Vidailhet M, Piette JC, Bousser MG, Dell Isola B, Blétry O, Godeau P. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease. *Neurology* 1992; 42: 614-618.
 - 16- Bahar S, Çoban O, Gürvit H, Akman-Demir G, Gökyiğit A. Subarachnoidal Hemorrhage and vertebral artery dissection in a patient with Behçet's disease. *Neuroradiology* 1993; 35:352-354.
 - 17- Zelenski JD, Capraro JA, Holden D, Calabrese LH. CNS vasculitis in Behçet's syndrome: angiographic improvement after therapy with cytotoxic agents. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 217-220.
 - 18- Suzuki J, Akashi K, Shimada M, Abe S, Kawakami Y. A case of Behçet's disease with a rapidly enlarging aneurysm in the common carotid artery. *Jpn J Med* 1991; 30: 251-254.
 - 19- Hentati F, Fredj M, Gharbi N, Ben Hamida M. Clinical and biochemical aspects of Neuro-Behçet's in Tunisia. In: Wechsler B, Godeau P (eds): *Behçet's Disease*. Elsevier. Amsterdam, 1993; pp: 415-418.
 - 20- Motomura S, Tabira T, Kurowia Y. A clinical comparative study of multiple sclerosis and neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43: 210-213
 - 21- Berlin C. Behçet's syndrome with involvement of the central nervous system. *Arch Dermatol Syphilol*. 1944; 49:227-233.
 - 22- Yazıcı H. Behçet hastalığı tedavisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;2: 116-118.
 - 23- Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of mucocutaneous lesions of the Behçet's syndrome. *Ann Int Med*. 1998; 128: 443-450.
 - 24- Azizlerli G, Sarica R, Köse A, Övül C, Kavala M, Kayabali M, Erken F, Kural Z. Interferon alpha 2a in the treatment of Behçet's disease. *Dermatology* 1996; 192: 239-241.
 - 25- Yazıcı H, Pazarlı H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med*. 1990; 322: 281-285.
 - 26- Özyazgan Y, Yurdakul S, Yazıcı H, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol*. 1992; 76: 241-243.
 - 27- Yazıcı H, Moutsopoulos HH. Behçet's disease. In: Lichtenstein LM, Fauci AS (eds) *Current therapy in allergy, Immunology and Rheumatology*. Decker, Philadelphia, 1985; pp:194- 197.
 - 28- Phillips DL, Scott JS. Recurrent genital and oral ulceration with associated eye lesions. *Lancet* 1955; 1:366-170.
 - 29- Wolf S, Schotland DL, Phillips L. Involvement of nervous system in Behçet's disease. *Arch Neurol* 1965;12: 315-325.
 - 30- O'Duffy JD, Goldstein NP. Neurological involvement in seven patients with Behçet's disease. *Am J Med* 1976; 61: 170-178.