

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALIĞINDA
İNTERFERON α 2A TEDAVİSİ**

T833/1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erkan ALPSOY
Tez Yönetmeni: Prof. Dr. Erdal BAŞARAN

" Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir. "

ANTALYA - 1993

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ**

Uzmanlık eğitimimde değerli katkıları olan hocalarım
Prof. Dr. Erdal BAŞARAN, Doç. Dr. Şahin YAZAR
ve Yrd. Doç. Dr. Ertan YILMAZ'a saygılarımla.

Dr. Erkan ALPSOY
Antalya, 1993

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1-5
GEREÇ ve YÖNTEM	6-7
BULGULAR	8
TARTIŞMA	17-23
SONUÇLAR	24
ÖZET	25
KAYNAKLAR	26-30

GİRİŞ

Behçet hastalığı, ilk kez Dr. Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında ağızda aft, genital ülserasyon ve gözde hipopyonlu iridosiklit bulguları ile üç semptomlu bir kompleks olarak tarif edilmiştir⁶. Sonraki çalışmalar hastalığın bu üç bölge ile sınırlı kalmayıp eklem, pulmoner, gastrointestinal, vasküler ve santral sinir sistemlerini de tutabileceğini göstermiştir^{4,16,40}.

Erkeklerde daha sık görülmekte olan hastalık, 20-40 yaşlar arasında ortaya çıkarak, nüks ve remisyonlarla giden kronik bir klinik tablo izlemektedir. Hastalık; Türkiye, İsrail, Yunanistan ve Kıbrıs gibi Akdeniz ülkelerinde ve Japonya'da diğer ülkelere göre daha sık görülmektedir. Yapılan araştırmalarda prevalans Japonya'da 1/10.000 iken İngiltere'de 1/100.000'den daha az olarak saptanmıştır^{9,54,40}.

Behçet hastalığı'nın etyolojisi henüz kesin olarak bilinmemektedir. Hastalığı ilk olarak tanımlayan H. Behçet etyolojik ajanın virus olduğuna inanıyordu⁶. Sonradan Alm ve Oberg'in bu görüşü destekler çalışmaları³, Sezer⁴⁵ ve ardından Evans ve ark'nın¹³ hastalıktan sorumlu olduğuna inandıkları bir virüsü izole etmeleri viral etyoloji görüşüne güç kattı. Ancak günümüze kadar yapılan çalışmalarda kesin etyolojik ajan olarak tanımlanabilecek bir virüsün saptanamaması, antiviral tedavilere tam yanıt alınamaması, eşler arasında bulaşmanın görülmemesi ve ailesel birikimin bulaşıcılığı destekleyecek oranda olmaması gibi nedenlerle bu teori kanıtlanamamıştır⁵⁷.

Hastalığın etyolojisinde immün sistemin rol oynayabileceği özellikle 1960'lardan sonraki çalışmalarla gündeme gelmiş ve giderek önem kazanmıştır. Mukozalar²⁷ ve çizgili kaslara²⁶ karşı otoantikörlerin gösterilmesi, oral ülserlerin mikroskopik incelemesinde lenfomonositer hücre infiltrasyonunun saptanması, IgG ve IgM depolanması, C3 ve C4 birikiminin gösterilmesi, olguların yaklaşık %50'sinde dolaşan immünkompleks'lerin^{1,28} olması ve bazı

hastaların dokularında da gösterilmesi, ayrıca lenfosit sayı ve fonksiyonlarında önemli değişikliklerin varlığı ve de artmış nötrofil kemotaksisi önemli immünolojik göstergelerdir^{18,30}.

Çevresel faktörlerin etyolojide rol oynayabileceği özellikle Japonya'daki çalışmalarla kanıtlanmaya çalışılmıştır. Organik fosfat, organik klorür ve inorganik bakır düzeyleri hastaların serumlarında yüksek düzeyde saptanmış, üstelik bu maddeler kobaylara verilerek Behçet hastalığına benzer tablolar oluşturulmuştur⁵⁰.

Etyopatogeneizde genetik faktörlerinde rol oynayabileceği hastalığın bazı HLA doku antijenleriyle ilişkisi saptandıktan sonra gündeme gelmiştir. Ancak bu ilişki yöresel farklılıklar göstermektedir. HLA B5 Türk ve Japon Behçet hastalarında sıklıkla görülürken İngilizlerde bu oran düşmektedir. Buna karşın HLA B12 İngiliz hastalarda anlamlı derecede sık bulunmaktadır⁵³.

Behçet hastalığındaki kişisel ve yöresel farklılıkların etyolojideki rolü ilginçtir. Klinik görünüm kadınlarda ve yaşlılarda daha hafiftir. Göz tutulumu ve tromboflebit erkeklerde daha sık görülmektedir⁴⁶. Yöresel farklılıklar HLA antijenleri dışında, paterji fenomeni için de söz konusudur. Türkiye, Japonya ve İsrail'li Behçet hastalarında sıkça rastlanan ve anlamlı değerlere ulaşan paterji fenomeni, İngiliz hastalarda anlamlı sıklıkta saptanamamaktadır^{51,54,55}. Japon hastalarda sık görülen gastrointestinal sistem tutulumu, Türk ve İngiliz hastalarda seyrekdir⁴⁰.

Behçet hastalığının etyolojisinde koagülopatilerin (hemostaz ve fibrinolitik aktivite bozuklukları) ve bakteriyel ajanların da rol oynayabileceği ileri sürülmüştür⁴.

Behçet Hastalığının kliniği genellikle 2. dekadın orta-son yılları arasında ortaya çıkmaktadır⁵⁴. İlk belirti sıklıkla oral ülserasyonlardır. Klinik olarak rekküran aftöz stomatit ile idantik olan oral ülserasyonlar üç grupta incelenir. Minor aftlar birkaç tanedir ve 4-14 gün içerisinde skatris bırakmaksızın

iyileşirler. Major aftlar; çapları 1 cm'den büyük, az sayıda, 15-45 günde iyileşen ve iyileştiklerinde skarlar bırakabilen ülserasyonlardır. Herpetiform aftlar ise sayıları 100'e ulaşan, 1-2 mm çaplı ve oldukça nadir görülen ülserasyonlardır^{10,50}.

Genital ülserlerin seyri, oral ülserlere benzer. Erkeklerde sıklıkla skrotumda, kadınlarda ise vulvada görülür. Erkeklerin %75'inde, kadınların %50'sinde, haftaları bulan iyileşme sürecinin sonunda skatrisle sonlanır^{46,50}.

Behçet hastalığının en ciddi belirtilerini oluşturan ve körlüğe kadar götürebilen göz tutulumu, erkeklerde daha siktir ve genellikle akut, hipopyonlu bir panüveit şeklinde başlamaktadır. Optik sinir ve retinanın da tutulabildiği hastalıkta, göz lezyonları çoğunlukla ön ve arka segmenti birlikte tutar^{42,50}.

Behçet hastalığındaki deri belirtileri; nodüller ve papülopüstüler olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenebilir^{50,51}. Nodüler lezyonlar klinik olarak kadınlarda daha sık görülen eritema nodosum şeklinde veya erkeklerde daha sık görülen gezici yüzeysel tromboflebit şeklindedir ve ortalama 10-15 günde ülserleşmeksizin iyileşirler. Papülo-püstüler lezyonlar, follikülit veya akne benzeri belirtiler olup olguların %65-80'inde bulunur²².

Eklem tutulumu sıklıkla artrit şeklindedir ve yaklaşık olarak olguların %60'ında bulunur. Sıklıkla diz, ayak bileği ve el bileği tutulur. Tekrarlayıcı ve genellikle noneroziv özellikte, seronegatif bir artrittir^{16,58}.

Nörolojik bulgular oldukça değişken olabilir. Basit bir başağrısından ciddi lokal veya diffüz santral sinir sistemi veya periferik sinir sistemi tutulumuna kadar değişen özellikler gösterebilir⁷.

Vasküler tutulum temelde venöz ve arteriyel oklüzyon ve anevrizma şeklindedir. Fakat ven tutulumu daha siktir. Yüzeysel tromboflebit yaygın ve rekürrens gösteren bir bulgudur^{16,21,25}.

Gastrointestinal sistem tutulumu; özellikle Japon hastalarda sık görülmekte ve inflamatuvar bir barsak hastalığından çok aft benzeri lezyonlarla seyretmektedir²⁴.

Hastalığın diğer klinik belirtileri arasında perikardit, orşit, epididimit, pulmoner ve kardiak tutulum, hepatit ve pankreatit, ateş, lenfadenopati sayılabilir⁵⁰.

Hastalıkta kesin tanı koydurucu bir laboratuvar test yoktur. Histopatolojik olarak erken lezyonlar lokositoklastik vaskülit yapısı gösterir. Lümeni tıkayan endothelial bir proliferasyonla birlikte perivasküler bir infiltrasyon vardır. Hakim hücre tipi eski lezyonlarda lenfosittir²⁹.

Tanı klinik bulgular üzerine temellendirilir. O'Duffy kriterleri³⁹ bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır. Aft, genital ülserasyon, uveitis, dermal vaskülit ve artrit bulgularından en az 3 tanesinin varlığında (aft veya genital ülserasyondan en az bir tanesinin olması koşulu ile) tanı konur.

Behçet hastalığında kesin etyolojik ajan saptanamadığından etkin bir tedavi protokolu yapılamamıştır. Günümüze kadar kullanılan ilaçlardan alınan sonuçlar, küratif olmaktan çok semptomatik olarak görünmektedir⁴.

Tedavide yaygın olarak kullanılmakta olan ve kemotaksisi inhibe eden kolşisin; özellikle 1975'lerden sonra çok etkili bir ilaç olarak kullanılmaya başlanmış ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir^{33,34}. Ancak yapılan çift kör kontrollü bir çalışmada sadece eritema nodosum ve artralji üzerine etkili bulunmuştur².

Steroidler; lokal olarak göz, ağız, genital ve eklem lezyonlarında, sistemik olarak santral sinir sistemi ve göz tutulumunda etkin bir şekilde kullanılmaktadır¹⁶. Özellikle orta etki süreli steroidler tercih edilmektedir. Ancak sistemik steroidlerin bilinen yan etkileri nedeniyle uzun süreli ve yüksek dozda kullanımları sakıncalı olmakta, üstelik hastalığın nüks ve gelişecek sekellerini önlemede etkisiz kalmaktadır⁴⁰.

Bir antihelmintik olan ve immunomodölatör etkisi nedeniyle kullanılan levamisol'den özellikle aft, genital ülserasyon ve akneiform lezyonlarda olumlu sonuç alınmıştır⁴⁹.

Transfer faktör ve asiklovir'den başlangıçta olumlu sonuçlar^{43,52} bildirilmesine rağmen her ikisi üzerinde de yapılan çift kör çalışmalarda etkisiz oldukları gösterilmiştir^{11,12}.

Immunomodölatör etkisi nedeniyle siklosporin, tedavide kullanılmış ve kolşisine göre göz ataklarının sayısı ve şiddetinde ve deri belirtilerinde anlamlı azalmalar oluşturduğu saptanmıştır³².

Hastalığın patolojik olarak vaskülit yapısı göstermesi tedavide çeşitli immunosupressifleri^{36,38} gündeme getirmiş ve değişik sonuçlar alınmıştır. Özellikle azatiopirin; göz lezyonları, aft, genital ülser ve artritte etkili bulunmuştur⁵⁶. Ayrıca tedavide talidomid⁴⁴, polio aşısı¹⁵ ve çeşitli fibrinolitik ajanlar⁸ kullanılmıştır.

İnterferon, ilk kez Isaacs ve Lindenman²³ tarafından 1957 yılında viruslerce enfekte edilen hücrelerden salınan ve diğer hücrelerin aynı viruslerce enfekte edilmesine engel olan protein yapısında bir madde olarak tarif edilmiştir. Bu tarihten itibaren hız kazanan ve büyük bir ivmeyle artan bilimsel çalışmalar, interferon'ların protein ve glikoprotein yapısında, değişik alt gruplar içeren bir aile olduğunu ve antiviral etkisinin yanında; antiproliferatif, antitümoral ve immünomodölatör etkilere de sahip olduğunu göstermiştir^{5,16,35,47}.

İnterferon'ların sahip olduğu antiviral ve immunomodölatör etkileri, ilacın Behçet hastalığı'nda potansiyel bir kullanım alanına sahip olduğuna işaret etmektedir. Çalışma, bu potansiyel etkinin Behçet hastalarında ne derecede etkili olabileceğini saptamak amacıyla yapıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma gurubumuzu, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, O'Duffy kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı alan 8'i kadın, 6'sı erkek toplam 14 olgu oluşturdu. Olguların tümü interferon tedavisine başlamadan önceki 6 aylık dönemde sistemik herhangi bir tedavi almadı. Bu süre içinde ortaya çıkan semptomların sıklık ve süreleri kaydedildi ve yalnızca lokal tedaviler uygulandı. Hastaların yaş, cins, hastalık süresi, önceki semptomları ve interferon tedavisine başlandığı andaki semptomları tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastalara interferon α 2a 3 MU, haftada 3 kez, subcutan olarak başlandı ve doz tedricen artırılarak 12 MU/3 kez/hafta'ya ulaşıldı. İki aylık tedavi süresince hastalarda gözlenen semptomlar ve tedaviye bağlı yan etkiler kaydedildi. Her hastaya 2 aylık tedavide toplam 216 MU interferon α 2a uygulandı. Tedavi süresince sadece interferon tedavisine bağlı yan etkiler için parasetamol verilen hastalara, hiçbir ek tedavi verilmedi. İkinci aydan sonra olguların yarısına ayda bir kez 9 MU interferon verilerek diğer gruba ise 2 aylık tedavi süresi dışında ilaç verilmeksizin 6 ay takip edilerek ortaya çıkan semptomlar kaydedildi.

Ayaktan takip edilen olgulara enjeksiyonları polikliniğimizde yapıldı. Tedavi öncesinde ve sonrasında rutin hematolojik ve biyokimyasal kontrolleri yapılan olgular ayda bir kez göz ve fizik tedavi kontrollerine tabi tutuldu. Tedavi süresince gözlenen klinik etkiler ve tedaviye bağlı yan etkiler kaydedildi.

Tedavi öncesi ve sonrası 6 aylık takip dönemlerinde her bir lezyon için çıkış sıklığı ve iyileşme süresi kaydedildi. Ayrıca her bir hastada tedavi öncesi 6 aylık takipte, ele alınan tüm belirtilerin sıklıklarının toplanmasıyla lezyonların sıklıklarının toplamı bulundu ve tedavi sonrası 6 aylık dönemle karşılaştırıldı.

Böylece 2 aylık interferon α 2a tedavisinin, tedavi süresince oluşturduğu etkinliğin saptanmasının yanında tedavi öncesi ve sonrası 6 aylık dönemde lezyonların çıkış sıklığı ve iyileşme süreleri üzerine olan etkisi ve eğer varsa bu etkinin idame tedavisi alanlarda farklı olup olmadığını saptamak amacıyla, olgu sayısının azlığı nedeniyle nonparametrik istatistiksel testlerle değerlendirmeler yapıldı.

Olguların tedavi öncesi ve sonrası 6 aylık dönemdeki lezyonlarının çıkış sıklığı ve iyileşme sürelerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon matched-pairs signed-ranks testi kullanıldı. İdame tedavisi alan ve almayan grupta, yine lezyonların sıklık ve iyileşme süreleri üzerine olan etkilerinin tedavi öncesi 6 aylık dönemle karşılaştırılmasında da aynı test kullanıldı.

Tedavi sonrası takipte idame tedavisinin remisyona olan etkisini saptamak amacıyla, idame tedavisi almayan grupta, lezyonların çıkış sıklığı ile iyileşme sürelerine olan etkileri arasında fark olup olmadığı Mann Whitney U testi kullanılarak araştırıldı.

BULGULAR

Çalışmamıza 6'sı erkek 8'i kadın toplam 14 hasta alındı. Yaş ortalamaları 31.7 olarak saptanan olgularımızın yaşları 18-45 arasında değişiyordu. Olgularımızın hastalığın süreleri 1-15 yıl arasında değişmekteydi (Tablo 1).

Tedaviye alınan tüm olgular 2 aylık interferon tedavisinin sonunda lezyonsuz ve remisyundaydı. Tedavi periyodunda özellikle oral aft ve genital ülserasyon şeklinde kısa süreli ve hafif seyirli nüksler görülmesine rağmen tedavi sonucunda tümü kayboldu.

Hastaların tümünde ilk 1-2 hafta içerisinde, hafif-orta şiddette, grip benzeri sendrom (ateş, halsizlik, başağrısı, myalji) gelişti. Parasetamole iyi yanıt veren bu yakınımalar tedaviyi aksatmadı ve ikinci haftadan itibaren şiddeti giderek azaldı. Ayrıca 1 olguda tedaviyi kesmeyi gerektirmeyecek şiddette bulantı ve kusma şeklinde gastrointestinal sistem belirtileri gelişti.

Tedavi öncesi ve sonrası 6 aylık izlemde saptanan bulguların istatistiksel değerlendirmeleri tablo 2'de özetlenmiştir.

No	Grup	Yaş/ Cins	Süre (yıl)	Ö* T*	Oral Ülser	Genital Ülser	Göz Bulg.	Ekleim Bulg.	Eryt. Nod.	Folli- kültis	Trom flebit	GIS Bulg.	MSS Bulg.	HLA B5	Pather ji
1	0	30/ E	6	Ö T	+	+				+				+	+
2	0	32/ E	5	Ö T	+	+		+	+	+	+			+	+
3	0	26/ E	7	Ö T	+	+				+	+			-	+
4	0	40/ K	15	Ö T	+	+		+	+	+				-	+
5	0	36/ K	9	Ö T	+	+	+		+					+	-
6	0	33/ E	9	Ö T	+	+				+				-	+
7	0	30/ K	4	Ö T	+	+	+							+	+
8	1	28/ K	11	Ö T	+	+		+	+	+		+		+	+
9	1	28/ K	3	Ö T	+	+		+						-	+
10	1	45/ E	15	Ö T	+	+	+	+	+	+			+	+	+
11	1	22/ K	2	Ö T	+	+	+	+	+	+				+	+
12	1	18/ E	1	Ö T	+	+		+		+	+			+	+
13	1	42/ K	2	Ö T	+	+		+		+	+			+	+
14	1	35/ K	15	Ö T	+	+		+	+	+				+	-

Tablo 1: Behçet Hastalarının Tüm Bulguları (Grup 0: Idame Tedavisiz grup, Grup 1: Idame Tedavisi Verilen Grup, Ö*: Önceki Semptomlar, T*: Tedavi Başlangıcındaki Semptomlar).

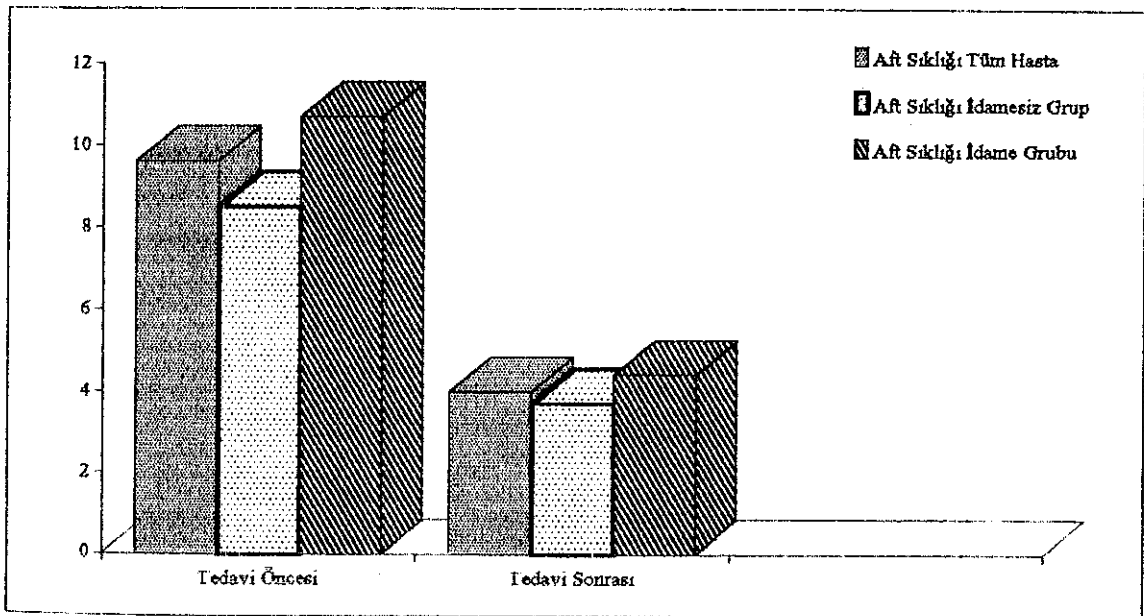
	Tüm Hasta Grubu			İdame Ted Almayan Grup			İdame Ted Alan Grup			Tailed	
	Ted.Önc	Ted.Son.	P	Ted.Önc	Ted.Son.	P	Ted.Önc	Ted.Son.	P	P	P
Aft Sıklığı	9.6±2.7	4.0±2.6	0.001	8.5±2.1	3.7±2.9	0.018	10.7±2.9	4.4±2.5	0.018	0.018	0.438
Aft Süresi	11.5±3.7	4.6±2.3	0.001	11.5±4.6	4.4±2.3	0.018	11.5±2.8	4.8±2.5	0.018	0.018	0.638
Genital Ülser Sıklık	2.2±2.4	1.0±1.7	0.049	2.8±2.9	1.0±2.2	0.027	1.7±1.9	1.0±1.2	0.463	0.601	0.601
Genital Ülser Süre	13.2±8.7	3.1±5.7	0.006	12.8±6.9	2.0±3.8	0.027	13.5±9.8	4.2±7.4	0.074	0.602	0.602
Erit. Nodosum Sıklık	0.5±0.7	0.2±0.5	0.177	0.7±0.9	0.2±0.7	0.179	0.2±0.4	0.1±0.3	0.593	0.916	0.916
Erit. Nodosum Süre	3.5±7.1	1.7±4.6	0.360	5.0±8.6	1.4±3.7	0.179	2.1±5.6	2.1±5.6	1.000	0.916	0.916
Folikülit Sıklık	5.1±3.5	2.5±2.3	0.005	4.7±2.3	2.5±2.8	0.043	5.5±3.5	2.5±1.9	0.043	0.746	0.746
Folikülit Süre	7.2±4.2	5.5±3.5	0.005	6.5±4.8	4.7±3.6	0.043	7.8±3.8	6.2±3.6	0.043	0.394	0.394
Tromboflebit Sıklık	0.4±0.9	0.0±0.0	0.108	0.7±1.2	0.0±0.0	0.179	0.1±0.3	0.0±0.0	0.317	1.000	1.000
Sıklık Genel Toplamı	18.7±6.2	7.8±5.7	0.012	17.7±7.3	7.5±7.3	0.018	18.4±5.4	8.1±3.9	0.028	0.360	0.360

Tablo 2: Tedavi Öncesi ve Sonrası 6 Ayık İzlemede Saptanan Bulguların İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi (Tailed P; İdame Tedavisi Alan ve Almayan Grupların Tedavi Sonrasını Karşılaştırmaktadır. P>0.05 Anlamlılığı İfade Etmektedir).

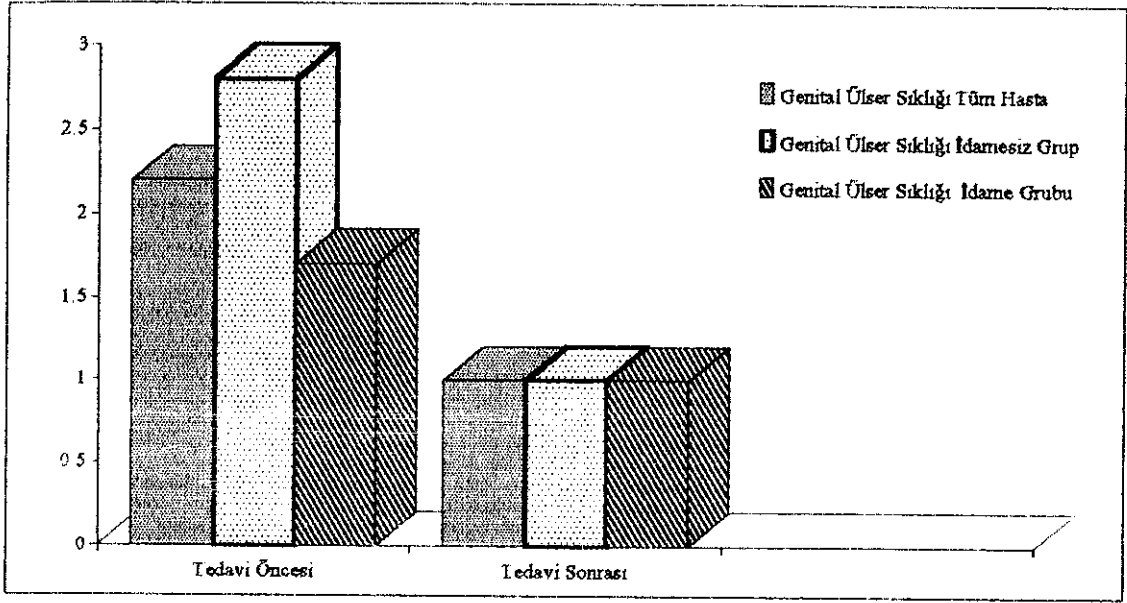
Oral aftöz lezyonlar; tedavinin başlangıcında 14 hastanın 13'ünde mevcuttu. İki aylık interferon tedavisinin sonucunda ise hepsi iyileşmişti. İki aylık tedavi süresi boyunca 9 olguda aftöz lezyonlar çıkmasına rağmen bunlar öncekilere kıyasla daha küçük ve çok sayıda, daha az ağrılıydı ve 2-4 gün gibi çok daha kısa sürelerde iyileşmekteydi.

İdame tedavisi alan ve almayan gruptaki olguların 6 aylık tedavi öncesi ve sonrası izlemlerinde saptanan oral aft sıklığı ile iyileşme süreleri karşılaştırıldığında, tedavi sonrası dönem lehine anlamlı bir azalma saptandı ($p < 0.05$).

Buna karşın tedavi sonrası idame tedavisi alan ve almayan gruptaki lezyonların, sıklık ve iyileşme süresi yönünden yapılan karşılaştırılmasında anlamlı bir fark tesbit edilmedi ($p > 0.05$).



Şekil 1: Interferon tedavisinin aft sıklık ortalamasına etkisi.



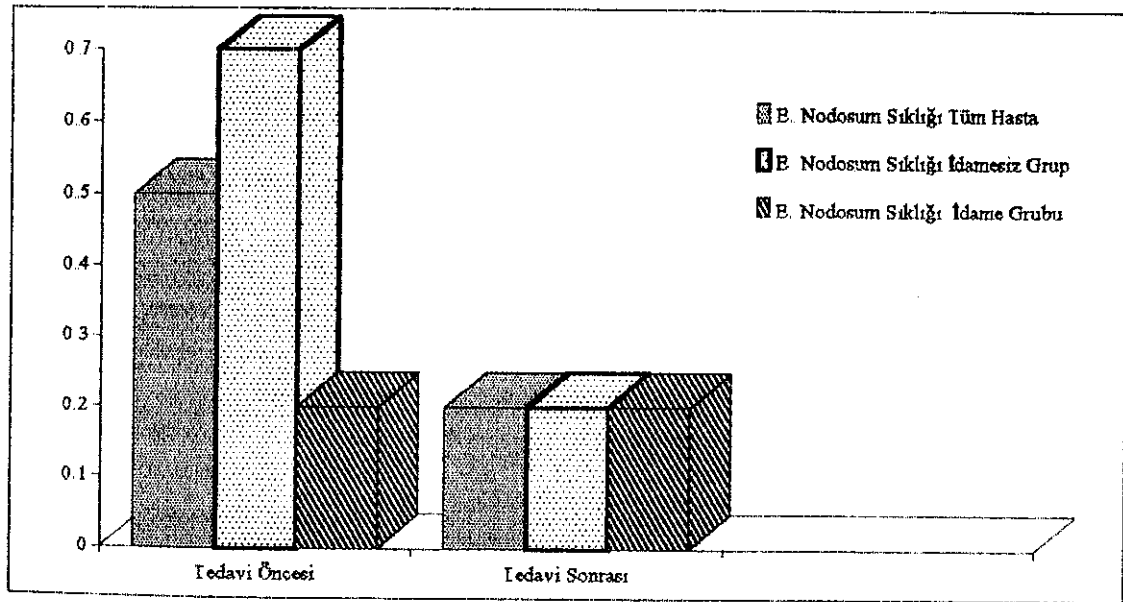
Şekil 2: Interferon tedavisinin Genital Ülserasyon sıklık ortalamasına etkisi.

Genital ülserasyon; tedavi öncesinde toplam 5 olguda vardı. Ayrıca 1 olguda 2 aylık tedavi süresi içinde nüks gözlemlendi. Interferon tedavisinin sonunda tüm olgularda iyileşme görüldü. Tedavi süresi boyunca 3 olguda kısa süreli (4 ± 2 gün) genital ülserasyon atakları görülmesine rağmen tedavinin sonunda lezyon yoktu.

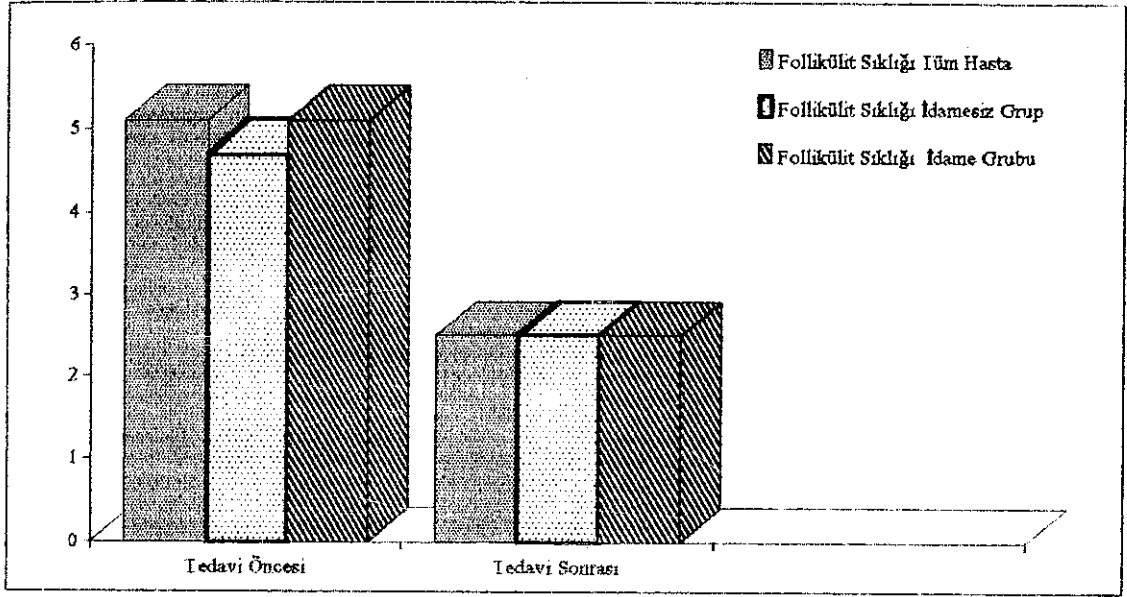
Tedavi öncesi ve sonrası 6 aylık dönemdeki genital ülserasyonların sıklık ve iyileşme süreleri birbirleriyle karşılaştırıldığında, tedavi alanlarda anlamlı bir düzelme saptandı ($p < 0.05$). Ancak bu karşılaştırma tedavi sonrası idame alan ve almayan gruplar arasında yapıldığında anlamlı bir sonuca ulaşamadı ($p > 0.05$).

Eklem tutulumu toplam 8 olguda mevcuttu ve tedavi başlangıcında 7 olguda yakınımaya neden olmuştu. İki olguda artrit diğerlerinde artralji şeklindeydi. Tüm semptomlar tedavi bitiminde ortadan kalktı. Tedavi öncesi ve sonrası 6 aylık dönemdeki eklem yakınımalarının daha çok artralji olması ve subjektif olan bu semptomun hem ifadesinde, hem de takibinde yanılığının yüksek olabileceği düşüncesiyle istatistiksel olarak değerlendirmeye alınmadı.

Eritema Nodosum 7 olguda saptanmıştı. Ancak interferon tedavisi başlangıcında yalnızca 1 olguda mevcuttu ve tedavinin sonunda iyileşti. Tedavi öncesi 6 ay ile tedavi sonrası 6 aylık dönem lezyonların sıklık ve iyileşme süresi yönünden yapılan karşılaştırmada anlamlı bir fark bulunmadı. İdame tedavisi alan ve almayan grupların karşılaştırılmasında da anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 3: Interferon tedavisinin eritema nodozum sıklık ortalamasına etkisi.



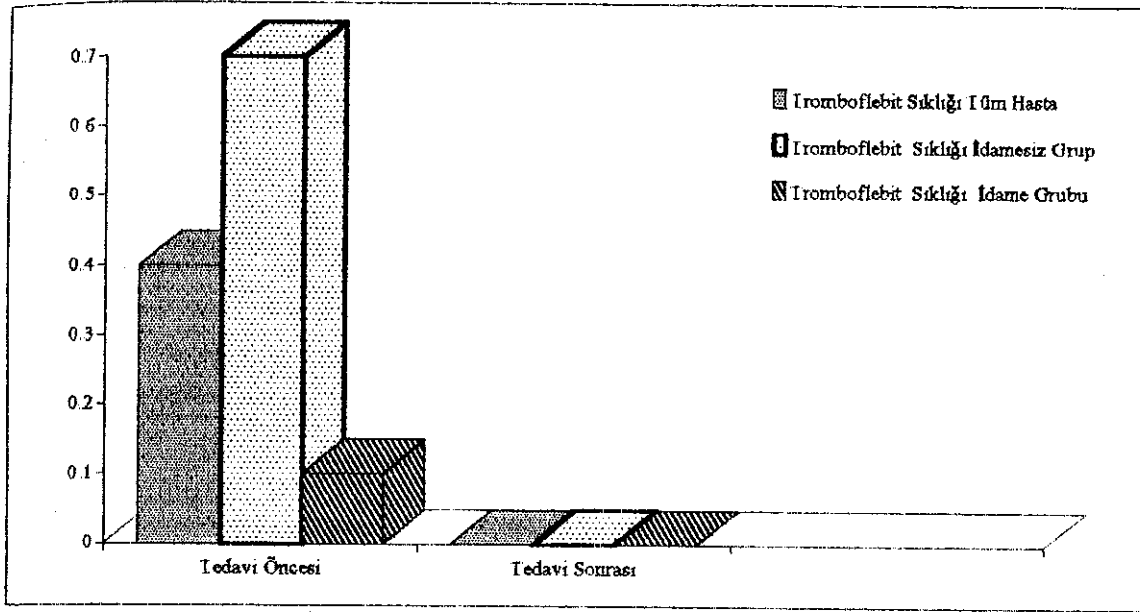
Şekil 4: İnterferon Tedavisinin Follikülit Sıklığına Etkisi

Folikülit 11 olguda mevcuttu. interferon tedavisine alınanlardan 7 olguda saptanan follikülit 2 aylık tedavi süresi içerisinde iyileşti.

Folikülit sıklık ve iyileşme süresi açısından tedavi öncesi ve sonrası 6 aylık dönemler karşılaştırıldığında, sonuçlar interferon tedavisi lehine anlamlı olarak saptandı ($p < 0.05$). Ancak idame tedavisi grubu ile diğer grup arasındaki sonuçlar karşılaştırıldığında böyle bir anlamlılık söz konusu değildi ($p > 0.05$).

Tromboflebit 3 olgumuzda mevcuttu. İnterferon tedavisine alınan olgulardan ikisinde tedavi başlangıcında varken iki aylık tedavi sonucunda kısa sürede iyileşti.

Tedavi önce ve sonrası 6 aylık takipte, tromboflebit sıklık ve iyileşme süreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Tedavi sonrası, idame tedavisi alan ve almayan gruplar arasındada anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

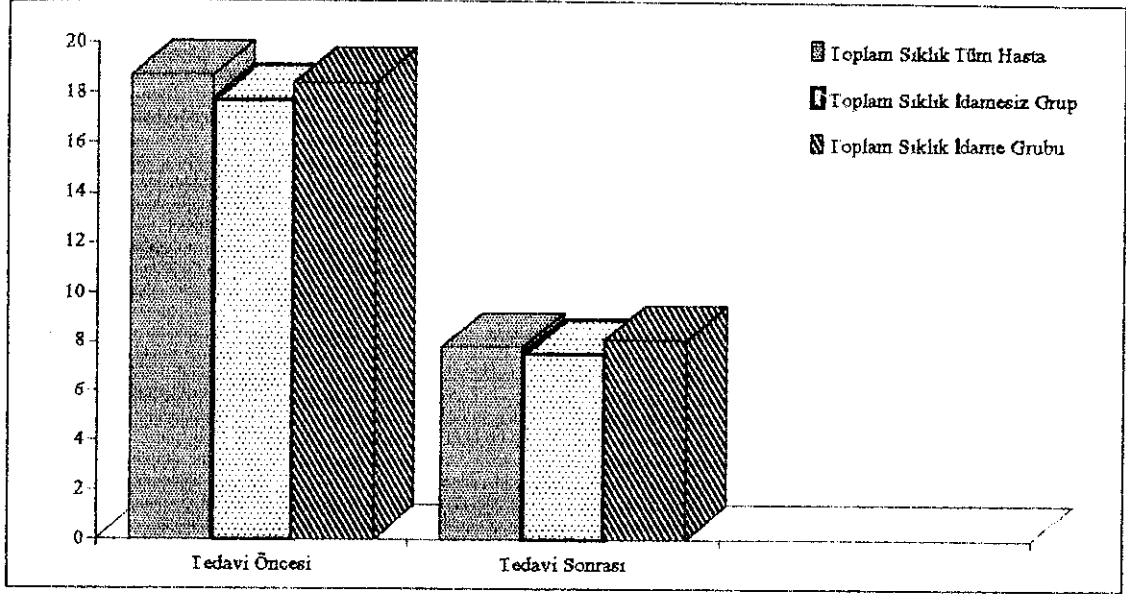


Şekil 5: Interferon Tedavisinin Tromboflebit Sıklık Ortalamasına Etkisi

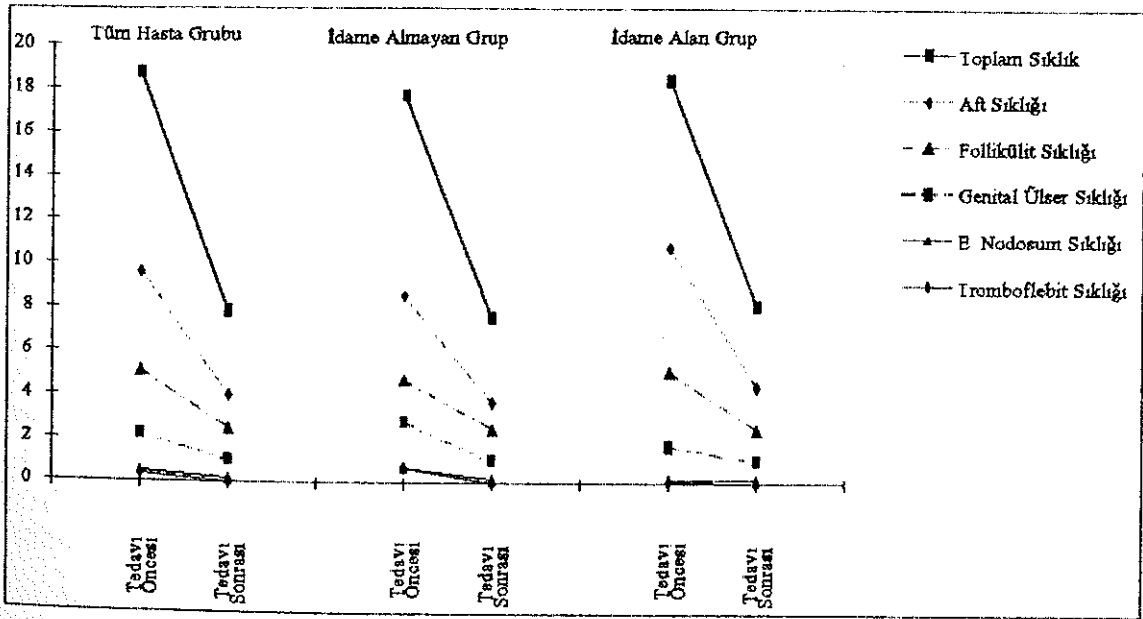
Göz tutulumu 4 olguda mevcuttu. Tedavi başlangıcında hiçbir olguda yeni bir aktivasyon sözkonusu değildi. Takipte de böyle bir problem ortaya çıkmadı.

Gastrointestinal sistem tutulumu ve merkezi sinir sistemi tutulumu birer olguda mevcuttu. Ancak 2 aylık tedavi döneminde ve 6 aylık tedavi önce ve sonrası dönemde yeni bir atakla karşılaşılması.

Tedavi öncesi ve sonrası 6 aylık dönemde her hastadaki lezyonların sıklığının toplanmasıyla elde edilen verilerin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark mevcut iken ($p < 0.05$); Tedavi sonrası idame tedavisi alan ve almayan grupların karşılaştırılmasında ise anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Hasta seçiminin elde edilen sonuçlara etkisini saptamak amacıyla, her iki grubun tedavi öncesi 6 aylık dönemdeki hastalık şiddetleri karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0.74$).



Şekil6: Interferon Tedavisinin Genel Sıklık Toplam Ortalamasına Etkileri



Şekil 7: Interferon Tedavisinin Tüm Lezyon Sıklık Ortalamasına Etkileri

TARTIŞMA

İnterferon'lar, 1970'lerin sonundaki yeni gen teknolojisindeki gelişmelerle birlikte, artık klinik kullanım için elverişli hale gelmiş ve sahip oldukları antiviral, antiproliferatif, antitümöral ve immünomodülatör etkileri sayesinde yaygın kullanım alanı bulmuşlardır^{5,47}. Dermatolojideki kullanımları ise daha yeni olup, son yıllarda giderek artan bir ilgi odağı haline gelmiştir.

İnterferon'lar, üretildikleri hücrelere göre üç alt tipe ayrılmıştır. İnterferon α lökositlerden, interferon β fibroblastlardan, interferon γ ise T lenfositlerden elde edilir. interferon β ve γ sadece tek bir gen tarafından kodlanırken, interferon α için en az 30 farklı gen izole edilmiştir. interferon α nın subtipleri arasında fonksiyonel olarak saptanabilen çok az fark olmasına rağmen, neden bu kadar çok sayıda oldukları bilinmemektedir^{5,16,35,47}.

İnterferonlar, etkilerini hücre membranındaki spesifik, protein yapısındaki reseptörlerine bağlanarak gösterir. Şimdiye kadar 2 değişik interferon reseptörü saptanabilmiştir. Bunlardan birincisi; tüm interferon α subtipleri ve interferon β için, ikincisi; interferon γ içindir. İnterferon'lar reseptörlerine bağlandıktan sonra oluşan sinyal nükleusa taşınır. Bu olay sonucunda yaklaşık 50-100 kadar sellüler protein miktarında değişiklik ortaya çıkar. Bunun anlamı ise; hücrede interferon'dan sorumlu etkilerin meydana gelmesidir⁵. Reseptörlerine yapıştıktan sonra interferon'lar hücre içerisinde bazı genlerin aktifleşmesine veya aktivitelerinin artmasına, bazı genlerin ise tersine inhibisyonuna neden olur. Bu etkilerinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. interferon'ların bilinen etkilerinden birisi; 2-5 α sentetaz ve protein kinaz inhibisyonuyla protein translasyonuna engel olmasıdır¹⁷. Protein sentezinin kısıtlanması muhtemelen antiviral etkinin en önemli basamağıdır¹⁶.

Interferon'ların antiviral etkinliği; virusun erkenden tanınması, virus yaşam siklusunun birçok aşamada inhibe edilmesi ve enfeksiyonlara karşı direncin artırılması sonucunda gerçekleşir⁷. Interferon ile tedavi edilen hücrelerde meydana gelen moleküler değişiklikler, onun birçok DNA ve RNA virusuna karşı direnç kazanmasını sağlar. Interferon'lar virus yaşam siklusunu hemen her aşamada inhibisyona uğratar. Bu aşamalar; erken viral transkripsiyon, viral translasyon, protein sentezi ve hücre yüzeyinden tomurcuklanmadır. Bütün bunların yanında interferon'lar enfekte olmamış hücreleri, viral enfeksiyondan koruyucu etkiye de sahiptirler⁵.

Interferon'ların en önemli immünomodölatör etkilerinden birisi hücre yüzeyindeki major histocompatibility complex (MHC) antijenlerinin ekspresyonunu artırmasıdır. Tüm interferon'lar klas-I antijenlerini artırır. Interferon γ ise buna ilaveten, klas II antijenlerini kodlayan genleri aktive edici etkiye sahiptir. Böylece artan klas I ve II ekspresyonu antijenin çok daha etkin bir şekilde sunulmasına yol açar. Interferon'lar, Natural Killer Cell (NK) ve T hücrelerinin yanıtında şiddetlenmeye neden olurlar. IgG Fc reseptörlerinin sayısında ve tumor necrosis factor (TNF) gibi diğer sitokinlerin reseptör sayısında artma yaparlar^{5,16,17,47}.

Grip benzeri sendrom (ateş, kırıklık, başağrısı, myalji), interferon'ların en sık görülen yan etkisidir. İlaç alımından birkaç saat sonra başlar, bir günden daha az sürer ve genellikle parasetamole iyi yanıt verir. Bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal, zayıflama gibi gastrointestinal sistem belirtileri, lökopeni, trombositopeni, nadiren anemi gibi hematolojik bulgular, transaminazlarda geçici yükselmeler nispeten sık görülen ancak tedaviyi kesmeyi gerektirmeyen belirtilerdir^{16,17,35,48}. Hastalarımızın tümünde, özellikle ilk 2 hafta içerisinde tedavi programını aksatmayacak şiddette grip benzeri yan etkiler gözlemlendi. Bir olguda da bulantı ve kusma tarzında hafif şiddette gastrointestinal sistem semptomları gelişti.

Dermatolojideki kullanımları giderek güncellenen ve genişleyen interferon'lar; viral papillomaların (verruka vulgaris ve kondiloma aküminata), AIDS'la ilişkili kaposi sarkomunun ve kutanöz tümörlerin (melanoma, kutanöz T hücreli lenfoma, bazal hücreli epiteloma) ve inflamatuvar dermatozların (kronik diskoid lupus eritematodes, psöryatik artrit) tedavisinde kullanılmaktadır⁴⁷.

Interferon'ların Behçet hastalığında kullanımları, henüz sınırlı olup olgu sunumları şeklindedir. Kullanım gerekçesi ise, interferon'ların sahip olduğu antiviral ve immunomodülatör özellikleridir. Viral etyolojiyi ilk kez ortaya atan Hulusi Behçet'tir. Sonradan yapılan birçok çalışma da bu görüşü desteklemiştir. Hastalıkta immün sistemin rol oynayabileceği daha sonraları gündeme gelmiş ve birçok araştırmacı tarafından destek görmüştür. Son yıllarda Ohno⁴¹ ve Hamzaoui²⁰ ve arkadaşları tarafından Behçet'li hastaların serumlarında γ interferon'ların yüksek olduğunun, oküler atak döneminde ise düştüğünün gösterilmesi de interferon'ların Behçet hastalığında kullanımını gündeme getirmiştir.

Stadler⁴⁸, interferon'u Behçet hastalığında kullanan ilk araştırmacıdır. Bir Behçet hastasına, 10.5 haftalık bir tedavi periyodunda toplam 792 MÜ interferon α 2a kullanan Stadler lezyonlarda hızlı bir silinme ile birlikte bir yıllık remisyona elde ettiğini bildirmiştir. Aynı araştırmacı diğer bir çalışmasında⁴⁷, 2 olguda daha düşük dozlarla ($8-9 \times 10^6$ Ü, haftada 3 kez, 10 hafta süreyle) tam iyileşme sağladığını bildirmiştir. Ayrıca Fierlbeck 8 olguda⁹, Mahrle ve arkadaşları 4 olguda³¹ interferon γ ile olumlu sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir.

Interferon tedavisinin henüz yeni olması ve standart bir tedavi şemasının bulunmaması, değişik araştırmacılarca farklı interferon'ların ve farklı tedavi şemalarının kullanımına yol açmıştır. Kliniğimizde yürütülen çalışmada interferon α 2a toplam iki ay (8 hafta) süre ile kullanılmıştır. Tedaviye 3 MÜ/3

kez/hafta ile başlanmış, doz tedricen artırılarak 12 MÜ/3 kez/hafta ya ulaşılmış ve tedavi tamamlandığında her bir hasta için 216 MÜ lik total doza ulaşılmıştır. Sonuçta tedaviye alınan tüm olgularda lezyonlarda hızlı bir silinme ve tedavi sonunda tam remisyon elde edilmiştir. Kullanılan total interferon dozu ve tedavi süresi, bizim çalışmamızda olduğu gibi interferon α 2a kullanan Stadler'in çalışmalarıyla kıyaslandığında oldukça düşük olmasına rağmen alınan sonuçlar benzerdir.

Oral aftöz ülserasyonlar hastalığın en sık ve genellikle ilk başlangıç semptomu olarak ortaya çıkan ve klinik olarak rezidivan aftöz stomatit ile idantik olan major bulgusudur. Tedavi başlangıcında 13 olguda bulunan oral aftöz ülserasyonlar, hızlı bir iyileşme ile 2 aylık sürenin sonunda kayboldu. İki aylık tedavi süresi içerisinde 2-4 gün süreli ve öncekilere göre küçük ve çok sayıda oral aftöz ülserasyonlar gelişti. Ancak tedavi sonucunda kayboldu. Tedavi sonrası 6 aylık izlemde de benzer nöksler gelişti. Tedavi öncesi 6 aylık döneme göre, sıklık ve iyileşme süresinde belirgin bir azalma saptandı ($p < 0.05$). Tedavi sonrası idame alan ve almayan gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Bu sonuç interferon tedavisinin oral aftöz ülserasyonlar üzerinde etkili olduğuna ve bu etkinin 6 ay boyunca sürdüğüne işaret ediyordu. İdame tedavisi alan ve almayan gruplar arasında fark olmaması, idame tedavisinin gözden geçirilmesinin gerekliliğini gösteriyordu.

İnterferon kullanımı sonucu, tedavi süresi içinde oral aftöz ülserasyonlarda hızlı bir iyileşme ile birlikte zaman içinde nökslerin ortaya çıktığı kaydedilmiştir⁴⁸. Diğer bir çalışmada Hutchinson²² düşük doz interferon α ile rekürren aftöz stomatit'li olgularda, plasebo kontrollü çift kör çalışmada, iki hafta içinde tüm olgularda plasebo grubuna göre tam iyileşme elde etmiş ve 6 aylık izlemde nöks sıklığında azalma saptamış ve nökslerin daha düşük doz interferon α ile hızlı bir şekilde iyileştiğini belirtmiştir. Hamuryudan ve arkadaşları¹⁹ ise, interferon α 2c'nin jel formunu Behçet'li olguların oral lezyonlarında topikal olarak etkili bulduklarını bildirmişlerdir.

Genital Ülserasyon; iki aylık tedavi süresi içerisinde oral aftöz ülserasyonlara benzer kısa süreli nöksler göstermesine rağmen, tedavi sonunda hastaların tümünde iyileşti. Tedavi öncesi ve sonrası 6'şar aylık dönemler karşılaştırıldığında, tedavi alan grup lehine lezyonların çıkış sıklığı ile iyileşme sürelerinde belirgin bir azalma saptandı ($p < 0.05$). Tedavi sonrası izlemde, idame alan grupla almayan grup arasında ise anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Tüm bu sonuçlar; 2 aylık interferon tedavisinin etkili olduğunu ve bu etkinin 6 aylık izlemde de devam ettiğini gösteriyordu. İdame tedavisi genital ülserasyonda da anlamlı bir farklılık yaratmadı. Interferon kullanan diğer araştırmacılar da ilacın genital ülserasyon üzerinde etkili olduğunu bildirmişlerdir^{14,31,48}.

Göz tutulumu olan 4 olgudan hiçbirisinde tedavi döneminde yeni atak ortaya çıkmadı. Tedavi öncesi ve sonrası izlemde de atak gelişmedi. Çalışmamızda olgulardaki göz tutulumunun azlığı nedeniyle interferon'un göz bulguları üzerine olan etkisi hakkında yorum yapmak güçtü.

Tedavi başlangıcında 7 olguda mevcut olan eklem yakınımaları, tedavi sonunda tamamen kayboldu. İzlemde; nökslerle birlikte artralji tarzında, hastalar tarafından öncekilere göre daha az şiddetli ve daha kısa süreli diye tarif edilen semptomlar ortaya çıktı. Nitekim diğer araştırmacılar da interferon'ların eklem bulgularındaki olumlu etkilerini bildirmektedirler^{14,48}.

Eritema nodozum yakınımı olan 7 olgudan 1 tanesinde tedavi başlangıcında lezyon mevcuttu ve tedavi sonucunda kayboldu. Tedavi öncesi ve sonrası 6 aylık izlemde, tedavi alan grupta eritema nodozum sıklık ve iyileşme süreleri azalmasına rağmen, istatistiksel yönden anlamlı değildi ($p > 0.05$). Bu sonuçta, hem olgu sayısının yeterli olmayışı hem de eritema nodozum'un bu olgu grubunda yeterli sıklıkta bulunmaması etkendi.

Follikülit yakınımlı 11 olguda vardı. Bunlardan 7'sinde tedavi başlangıcında mevcut olan lezyon, tedavinin sonunda iyileşti. Tedavi sonrası 6 aylık izlemde tüm hastalarda tedavi öncesi 6 aylık döneme göre lezyonun sıklık ve iyileşme süresinde belirgin bir azalma gözlemlendi ($p < 0.05$). Bu olumlu etki hem idame tedavisi alan hem de almayan grupta mevcuttu. Ancak idame tedavisi alan ve almayan gruplar arasında belirgin bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Diğer araştırmacılar da Interferonların folliküler lezyonlar üzerine olan olumlu etkilerini bildirmişlerdir⁴⁸.

Behçet hastalığında damar tutulumu sıklığı; %22-40 arasında değişmektedir²¹. Türkiye'de bu sıklık %27.7 olarak bildirilmiş olup bunun %88'i venöz tutulum şeklindedir²⁵. Nitekim bizim olgularımızdan 3'ünde tromboflebit mevcuttu. Tedavi başlangıcında ise 2 olguda semptomatikti ve tedavi sonucunda iyileşti. Altı aylık takip döneminde de nüks görülmedi. Ancak hem olgu sayısının hem de lezyon sıklığının az olması nedeniyle tedavi öncesi ve sonrası 6 aylık izlemler arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Diğer çalışmalarda interferon'ların tromboflebit üzerinde olumlu etkilere sahip olduğunu göstermiştir^{14,48}.

Gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi tutulumu birer olguda vardı. Ancak ne tedavi döneminde ne de izlemde nüks gözlenmedi.

Tedavi öncesi ve sonrası 6 aylık dönemde her hastadaki lezyonların sıklığının toplanmasıyla elde edilen ve lezyonların sıklıklarının toplamı olarak tanımlanan verilerin karşılaştırılmasında tedavi lehine belirgin bir fark mevcuttu ($p < 0.05$). Bu sonuç, interferon tedavisinin Behçet hastalığında etkili olduğunu ve bu etkinin 6 aylık takip döneminde de sürdüğünü göstermektedir.

Tedavi sonrası, idame tedavisi alan ve almayan gruplar arasında lezyonların sıklıklarının toplamı yönünden bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$). Hasta seçiminin elde edilen sonuçlara etkisini saptamak amacıyla her iki grubun tedavi öncesi 6 aylık dönemdeki lezyonların sıklıklarının toplamı

karşılaştırıldı ve anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.74$). Bu sonuçlar, uygulamış olduğumuz idame tedavisinin hastalığın seyri üzerinde belirgin bir etkiye sahip olmadığını ve yeniden gözden geçirilmesi gerekliliğini göstermektedir.

Çalışmamızda, tedavi ve takip döneminde elde edilen sonuçlar interferon'un Behçet hastalığında etkili olduğunu göstermektedir. Kanımızca interferon'un Behçet hastalığının tedavi protokolündeki yerini alabilmesi için, tek başına veya hastalıkta kullanılan diğer ilaçlarla kombine olarak, plasebo kontrollü ve çift-kör çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇLAR

- Behçet hastalığında uygulanan iki aylık interferon tedavisi sonunda hastalardaki tüm semptomların ortadan kalktığı gözlenmiştir.

- İki aylık interferon tedavisi sonrasındaki 6 aylık takipte idame alan ve almayan gruplar arasında fark saptanmamıştır. Bu haliyle idame tedavisinin gözden geçirilmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

- İki aylık interferon tedavisi; 6 aylık tedavi öncesi döneme göre tedavi sonrası 6 aylık dönemde, semptomların sıklık ve iyileşme sürelerinde belirgin azalma sağlamıştır.

- İnterferon tedavisi Behçet hastalığının oral aftöz ülserasyon, genital ülserasyon, follikülit, eritema nodosum, tromboflebit ve eklem bulgularında etkili olarak saptanmıştır.

- İnterferon tedavisinin ilk 2 haftasında hemen tüm olgularda grip benzeri sendrom ve 1 olguda hafif derecede gastrointestinal sistem belirtileri dışında yan etki gözlenmemiştir.

- İki aylık interferon tedavisinin Behçet hastalığında etkili bulunduğu ve tedavi protokolu içerisinde yer alabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

ÖZET

Bu çalışma; antiviral ve immünomodülatör etkilere sahip olan interferon α 'nın, günümüze değin kesin bir tedavi protokolu oluşturulamayan Behçet hastalığında etkinliğini saptamak amacıyla yapıldı.

O'Duffy kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı konulan 6'sı erkek, 8'i kadın toplam 14 hastaya haftada 3 kez, 3 MU, subkutan, Interferon α 2a başlandı. Doz yavaş yavaş yükseltilerek haftada 3 kez, 12 MU'ye ulaşıldı. İki aylık tedavi süresi sonunda her hastaya toplam 216 MU interferon α 2a verildi. Tedavi sonrası 6 aylık takip periyodunda, hastaların yarısına ayda bir kez 9 MU interferon α 2a verilirken, diğer yarısına herhangi bir tedavi uygulanmadı. Tüm hastalar tedavi öncesi ve sonrası 6 ay izlenerek semptomları kaydedildi.

İki aylık tedavi süresinin sonunda tüm semptomlar ortadan kalktı. Tedavi süresinde hastaların bazılarında kısa süreli hafif ataklar gelişmesine rağmen tedavi sonunda tüm hastalar lezyonsuzdu. Hemen tüm hastalarda özellikle tedavinin ilk iki haftası içinde grip benzeri sendrom ve bir hastada hafif gastrointestinal sisteme ait yan etkiler gözlemlendi. Fakat bu yan etkiler tedaviyi kesmeyi gerektirecek şiddette değildi. Tedavi sonrası takipte, semptom sıklığı ve iyileşme süresi tedavi öncesi 6 aylık döneme göre anlamlı derecede azalmış olarak saptandı. Ancak tedavi sonrasındaki 6 aylık takipte, idame alan ve almayan gruplar arasında farklılık gözlenmedi.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, interferon'un Behçet hastalığında etkili olduğunu ve bu hastalıkta kullanılmakta olan tedavi protokollerinde yer alabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1-Adinolfi M, Lehner T: Acute phase proteine and C-9 in patients with Behçet's syndrome and aphtous ulcers. *Clin Exp Immunol* 1976; 25:36-9.
- 2-Aktulga E, Altaş M, Müftüoğlu A, et all: A double blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica (Pavia)* 1980; 65:399-402.
- 3-Alm L, Öberg L: Animal experiment connection with Behçet's syndromes. Preliminary report. *Nord Med (Hygiea)* 25:603, 1945.
- 4-Arnold H, Odom RB, James WB: *Diseases of the Skin*. WB Saunders Company Philadelphia 1990.
- 5-Balkwill FR.: Interferons. *Lancet* 1989; 1:1060-3.
- 6-Behçet H: Über rezidivierende aphthöse, durch ein virus verursachte geschwüre am mund, am auge, und an den genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937; 105:1152.
- 7-Bilello JA, Pitha PM: Studies on the mechanism of the antiproliferative effect of interferon. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 397:285-6.
- 8-Chajek T, Fainaru M: Behçet's disease with superior vena cava occlusion associated with decreased fibrinolysis. *Br Med J* 1973; 1:782-3.
- 9-Chamberlain MA: Behçet's disease. *Br Med J* 1978; 2:1369.
- 10-Cohen L: Ulcerative lesions of the oral cavity. *Int J Dermatol* 1980; 19:362-74.
- 11-Davies UM, Palmer RG, Denman AM: Treatment with acyclovir does not affect orogenital ulcers in Behçet's syndrome: a randomized double-blind trial. *Br J Rheumatol* 1988; 27:300-2.
- 12-Denman AM, Hollingworth P, Webster ABD, et all: Failure of transfer factor in the treatment of the Behçet's disease : A double blind trial Behçet's syndrome. Ed. T Lehner, CG Barnes. London, Academic Press, 1979; 277-89.

- 13-Evans AD, Pallins CA, Spillane JD: Involvement of the nervous system in Behçet's syndrome report of three cases and isolation of virus. *Lancet* 1957; 2:349.
- 14-Fierlbeck G: Morbus Behçet: Therapie mit rekombinantem interferon gamma. *Dtsch Med Wochenschr* 1989; 114:1769.
- 15-Fishel B, Tager A, Fishel R, et al: Poliomyelitis vaccine in the treatment of Behçet's syndrome. *Arch Dermatol* 1980; 116:1348.
- 16-Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Austen KF, Wolff K: *Dermatology in General Medicine*. 4th ed. Mc Graw Hill Book Company, 1993.
- 17-Galvani D, Griffiths SD, Cawley JC: Interferon for treatment: the dust settles. *British Med J* 1988; 296:1554-6.
- 18-Gamble C, Wiesner K, Shapiro R, et al: The immunocomplex pathogenesis of glomerulonephritis and pulmonary vasculitis in Behçet's Disease 1979; 66:1031.
- 19-Hamuryudan V, Yurdakul S, Serdaroğlu S, et al: Topical alpha interferon in the treatment of oral ulcers in Behçet's syndrome; a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 18(1):51-4.
- 20-Hamzaoui K, Ayed K, Slim A, et al: Natural killer cell activity, interferon-gamma and antibodies to herpes viruses in patient's with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol*. 1990; 79(1):28-34.
- 21-Hatzinicolaou P, Vayopoulos G, Mavropoulos S, et al: Vascular manifestations in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1992; 31(4):284-5.
- 22-Hutchinson VA, Angened JL, Mok WL, et al: Chronic aphthous stomatitis: oral treatment with low-dose interferon alpha. *Mol Biother* 1990; 2(3):160-4.
- 23-Isaacs A, Lindeman J: Virus interference, I. The Interferon. *Proc. R Soc Lond*. 1957; 147:258-73.
- 24-Jorizzo JL: Behçet's Disease: an update based on the 1985 International Conference in London. *Arch Dermatol* 1986, 122:556-8.

- 25-Kansu E: Behçet hastalığında vasküler komplikasyonlar. 3. Ulusal Behçet Hastalığı Kongresi, Çukurova Ü Basımevi, Adana 1991; 149-55.
- 26-Koniçe M, Dilşen N: Autoantibodies serum immunoglobulins and C-3 in Behçet's disease. In Behçet's Disease. Eds. Dilşen N, Koniçe M, Övül C. Excerpta Medica 1979; 236.
- 27-Lehner T: Characterization of mucosal antibodies in recurrent aphthous ulceration and Behçet syndrome. Arch Oral Biol 1989; 14:843-53.
- 28-Levensky RJ, Paganelli R, Lehner T: Immune complexes and their characterization in Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. In Behçet's syndrome. Eds. Lehner T, Barnes CG, Academic Press 1979; 33.
- 29-Lever WF, Lever SG: Histopathology of The Skin. J.B. Lippincott Company. Philadelphia 1989; 407-11.
- 30-Lim SD, Haw CR, Kim NI, et all: Abnormalities of T-Cell subsets in Behçet's syndrome. Arch Dermatol 1983; 119(4):307-10.
- 31-Mahrle G, Schulze HJ: Recombinant interferon gamma (rIFN-gamma) in dermatology. J Invest Dermatol 1990; 95:132-7.
- 32-Masuda K, Urayama A, Nakajima A: Cyclosporin A treatment of Behçet's disease: a multicenter double-masked trial. Recent Advances in Behçet's Disease. Eds. T. Lehner, CG Barnes. London, Royal Society of Medicine 1986; 327-31.
- 33-Miyachi Y, Taniguchi S, Ozaki M, et all: Colchicine in the treatment of the cutaneous manifestations of Behçet's disease. Br J Dermatol 1981; 104:67-9.
- 34-Mizushima Y, Matsumura N, Mori M: Chemotaxis of leucocytes and colchicine treatment in Behçet's Disease. J Rheumatol 1979; 6:108-10.
- 35-Moschella SL, Hurley HJ: Dermatology 3rd ed. WB Saunders Company, 1992.

- 36-Nussenblatt RB, Palestine AG, Rook AH, et al: Treatment of intraocular inflammatory disease with cyclosporine A. *Lancet* 1983; 1:235-38.
- 37-O'Duffy JD, Goldstein NP: Neurologic involvement in seven patients with Behçet's Disease. *Am J Med* 1976; 61:171-8.
- 38-O'Duffy JD, Robertson PM, Goldstein NP: Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis of Behçet's disease. *Am J Med* 1984; 76:75-84.
- 39-O'Duffy JD: Suggested criteria for diagnosis of Behçet's Disease. 6th Pan Am Cong on Rheum Dis, Toronto, Abstract Book, 1974; 18.
- 40-O'Duffy: Behçet's syndrome. *N Eng J Med* 1990; 322:326-8.
- 41-Ohno S: Immunological aspects of Behçet's and Vogt-Koyanagi-Harada's diseases. *Trans Ophtalmol Soc UK*, 1981; 101(3):355-61.
- 42-Pazarlı H, Özyazgan Y, Bahçecioğlu H, ve ark: Behçet hastalığına bağlı göz tutulmalarında ön ve arka segment lezyonlarının korelasyonu. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 1987; 21(1):17-9.
- 43-Prieto J, Suarez J, Civiera P: Acyclovir and Behçet's disease. *Ann Intern Med* 1984; 101:565-6.
- 44-Saylan T, Saltık I: Thalidomide in the treatment of Behçet's Syndrome. *Arch Dermatol* 1982; 118:536.
- 45-Sezer N: The isolation of a virus as the cause of Behçet's disease. *Am J Ophtalmol* 1953; 36:301.
- 46-Shimizu T, Erlich GE, Hayashi K: Behçet's Disease (Behçet's Syndrome). *Sem Arth Rheumatol* 1979; 8:223-60.
- 47-Stadler R, Mayer-da-silva A, Bratzke B, et al: Interferons in dermatology. *J Am. Acad. Dermatol* 1989; 20:650-6.
- 48-Stadler R, Bratzke B, Baumann I: Morbus Behçet und exogenes interferon. *Hautarzt* 1987; 38:97-100.

- 49-Turanlı AY, Mengü K, Cantürk T, ve ark: Behçet hastalığında levamizol ve kolşisin tedavisiyle elde edilen sonuçlar. *Deri Hast Frengi Arş* 1991; 25:103-11.
- 50-Tüzün Y, Kotogyan A, Saylan T: *Dermatoloji*. İstanbul, Nobel Kitabevi 1985; 220.
- 51-Tüzün Y, Yazıcı H, Pazarlı H, et all: The usefulness of the nonspecific skin hyperreactivity (the pathergy test) in Behçet's Disease in Turkey. *Acta Dermatovener* 1979; 59:77-9.
- 52-Wolf RE, Fudenberg HM, Welch TM, et all: Treatment of Behçet's syndrome with transfers factor. *JAMA* 1977; 238:869-71.
- 53-Yazıcı H, Chamberlain A, Schreuder I, et all: HLA antigens in Behçet's Disease: A Reappraisal by a comperative study of Turkish and British patients. *Ann Rheum Dis* 1980; 39:344.
- 54-Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, et all: Influence of age of onset and patients sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:783-9.
- 55-Yazıcı H, Chamberlain MA, Tüzün Y, et all: Comperative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behçet's Disease. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:74-5.
- 56-Yazıcı H, Pazarlı H, Barnes CG, et all: A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Eng J Med* 1990; 322:281-5.
- 57-Yazıcı H: Behçet hastalığı (Etiyopatogenez). *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 1982; 16(4):145-52.
- 58-Yurdakul S, Yazıcı H, Tüzün Y, et all: The arthritis of Behçet's Disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1983; 42:505-15.