

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNTERFERON ALFA TEDAVİSİ ALAN BEHÇET ÜVEİTLİ HASTALARDA ANTI
İNTERFERON ANTİKOR GELİŞİMİ VE KLİNİK YANITLA İLİŞKİSİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Özlem CANDAN

Prof.Dr. İlknur TUĞAL TUTKUN

İSTANBUL

2012

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNTERFERON ALFA TEDAVİSİ ALAN BEHÇET ÜVEİTLİ HASTALARDA ANTI
İNTERFERON ANTİKOR GELİŞİMİ VE KLİNİK YANITLA İLİŞKİSİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Özlem CANDAN

Prof.Dr. İlknur TUĞAL TUTKUN

İSTANBUL

2012

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımnda her türlü desteğini gördüğüm, benden emeğini ve engin bilgisini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof.Dr. İlknur TUĞAL TUTKUN başta olmak üzere asistanlık eğitim sürecim boyunca teorik ve cerrahi eğitimime katkıda bulunan, derin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Sayın Prof.Dr. Koray AKARÇAY'a, Sayın Prof.Dr. Ahmet GÜCÜKOĞLU'na, Sayın Prof.Dr. Lale KÖZER BİLGİN'e, Sayın Prof.Dr. Nilüfer ALPARSLAN'a Sayın Prof.Dr. Belgin İZGİ'ye, Sayın Prof.Dr. Nur KIR'a, Sayın Prof.Dr. Nilüfer GÖZÜM'e, Sayın Prof.Dr. Acun GEZER'e, Sayın Prof.Dr. Tunç OVALI'ya Sayın Doç.Dr.Samuray TUNCER'e Sayın Uzm.Dr. Barış YENİAD'a ve Sayın Uzm.Dr Zafer CEBEÇİ'ye teşekkürlerimi borç bilirim.

Tezimin hazırlanması sırasında benimle vaktini, bilgi ve tecrübelerini paylaşan İstanbul Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof.Dr.Ahmet GÜL'e, tezimin mikrobiyolojik analizinin değerlendirmesini yapıp bana yol gösteren İstanbul Üniversitesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Sayın Prof.Dr. Osman Selim BADUR'a destekleri için teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bana destek olan ve tezimin hazırlanması sırasında gönüllü kontrol grubuna katılan tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Ayrıca sabır ve desteğini benden esirgemeyen sevgili eşim Yusuf CANDAN'a, bugünlere gelmemde sonsuz emeği olan annem Gülümser AYDINOĞLU ve babam Ömer Sami AYDINOĞLU'na ve hep yanımda olan dostlarıma teşekkür ederim.

Dr.Özlem CANDAN

17149 proje numaralı “**İ**NTERFERON ALFA TEDAVİSİ ALAN BEHÇET ÜVEİTLİ HASTALARDA ANTİ İNTERFERON ANTİKOR GELİŞİMİ VE KLİNİK YANITLA İLİŞKİSİ” isimli tez projem İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birim’i tarafından desteklenmiştir.

ŞEKİLLERİN LİSTESİ	VIII
TABLoların LİSTESİ	IX
SİMGELER ve KISALTMALAR	X
ÖZET	XII
ABSTRACT	XIII
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
I. TARİHÇE	2
II. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
III. ETYOPATOGENEZ	3
A. GENETİK VE HLA TİPLEMESİ.....	3
B. ENFEKSİYON AJANLARI.....	4
C. ISI ŞOKU PROTEİNLERİ VE $\gamma\delta$ T LENFOSİTLER.....	5
D. İMMÜNOLOJİK MEKANİZMALAR.....	6
1) HÜCRESEL İMMÜN SİSTEM.....	6
2) ADENOZİN DEAMİNAZ (ADA).....	6
3) İMMÜNGLOBÜLİNLER VE İMMÜN KOMPLEKSLER	6
4) NÖTROFİLLER, MONOSİTLER VE KOMPLEMANLAR (C3-C9).....	7
E. ENDOTEL HÜCRELERİ, NİTRİK OKSİT VE İLİŞKİLİ YENİ İNFLAMATUAR MOLEKÜLLER	7
F. SELF ANTİJENLER.....	8

G. OKSİDATİF STRES, ANTİOKSİDATİF SAVUNMA VE ESER ELEMENTLER.....	8
H. KOAGÜLASYON VE FİBRİNOLİZİS.....	8
IV. KLİNİK BULGULAR	9
A. MUKOKUTANÖZ LEZYONLAR	9
1) ORAL AFTLAR.....	9
2) GENİTAL ÜLSERLER.....	10
3) ERİTEMA NODOZUM BENZERİ LEZYONLAR	10
4) PAPÜLOPÜSTÜLER LEZYONLAR.....	10
5) YÜZEYEL TROMBOFLEBİT	10
6) PATERJİ TESTİ (DERİNİN NONSPESİFİK HİPERSENSİTİVİTESİ).....	11
B. GÖZ TUTULUMU.....	11
1) ÖN SEGMENT TUTULUMU	11
2) ARKA SEGMENT TUTULUMU.....	12
C. EKLEM TUTULUMU.....	12
D. VASKÜLER TUTULUM.....	12
E. NÖROLOJİK TUTULUM.....	13
F. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM (GİS) TUTULUMU	13
G. DİĞER BULGULAR	13
H. JUVENİL BEHÇET HASTALIĞI.....	14
V. HİSTOPATOLOJİ.....	14
VI. TANI	14
A. LABORATUVAR BULGULARI	16

B. TANIYA YARDIMCI DİĞER YÖNTEMLER	16
1) FUNDUS FLORESEİN ANJİOGRAFİ (FFA).....	16
2) İNDOSİYANİN YEŞİLİ ANJİYOĞRAFİSİ (ICG).....	16
3) LASER FLARE-CELL FOTOMETRİ (LFF).....	16
VILAYIRICI TANI.....	17
VIII.PROGNOZ	17
IX. BEHÇET HASTALIĞI ÜVEİTİNİN TEDAVİSİ.....	18
A. MEDİKAL TEDAVİ.....	18
1) KORTİKOSTEROİDLER.....	18
a. Topikal Kortikosteroidler	18
b. Perioküler Kortikosteroid Enjeksiyonu	18
c. İntravitreal Kortikosteroid Enjeksiyonu	19
d. Sistemik Kortikosteroidler	19
2) MİDRİYATİK VE SİKLOPLEJİKLER	19
3) SİTOTOKSİK AJANLAR	20
a. Antimetabolitler	20
(1). Azatioprin (AZA)	20
(2). Metotreksat	20
(3). Mikofenolat Mofetil	20
4) İMMUNMODÜLATÖRLER.....	21
a. Siklosporin A (CSA).....	21
b. FK 506 (Takrolimus).....	21

5) ALKİLLEYİCİ AJANLAR.....	21
a. Klorambusil	21
b. Siklofosfamid	21
6) KOLŞİSİN	22
7) BİYOLOJİK AJANLAR.....	22
a. İnterferon-alfa (IFN- α)	22
b. Anti-TNF	23
(1). İnfliksimab (Anti-TNF- α monoklonal antikor).....	23
(2). Adalimumab	24
(3). Etanersept	25
8) DİĞER İLAÇLAR	25
a. Talidomid	25
b. Pentoksifilin	26
c. Antikoagülanlar ve Fibrinolitikler	26
B. CERRAHİ TEDAVİ	26
GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
I. HASTA SEÇİMİ	27
II. VERİLERİN TOPLANMASI.....	27
III. KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI.....	29
IV. LABORATUAR TESTLERİ	29
A. ANTİ İNTERFERON-ALFA ANTİKORU VARLIĞI ANALİZİ	29
B. OTOANTİKOR POZİTİFLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	30

V. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	30
BULGULAR	31
I. DEMOGRAFİK VE KLİNİK BULGULAR	31
A. İNTERFERON KULLANAN HASTA GRUBU	33
B. İMMÜNSUPRESİF TEDAVİ GRUBU (GRUP 2)	38
C. KOLŞİSİN KULLANAN HASTA GRUBU (GRUP 3)	39
II. OTOANTİKOR VE ANTI-IFN-α ANTİKOR POZİTİFLİĞİ	44
A. OTOANTİKOR POZİTİFLİĞİ	44
B. ANTI-IFN-α ANTİKOR POZİTİFLİĞİ	44
TARTIŞMA	53
SONUÇLAR	60
KAYNAKLAR	62
EKLER	71

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

- Şekil 1** Başvuruda Behçet Hastalığı Tanı Süresinin Gruplara Göre Analizi
- Şekil 2** Örnek Toplama Zamanında Gruplara Göre Göz Tutulum Oranı
- Şekil 3** Hastaların IFN- α Kullanım Süreleri (Grup 1)
- Şekil 4** IFN- α Tedavi Başlangıcı ve Örnek Toplama Zamanı Arasındaki LogMAR Ortalamaları Farkı (Grup 1)
- Şekil 5** Örnek Toplama Tarihinde Grupların Sağ ve Sol Göz LogMAR Değerleri
- Şekil 6** Anti-IFN- α Antikor Pozitifliğinde ELİSA Kiti Görünümü
- Şekil 7** Anti-IFN- α Antikor Pozitifliği Değerlendirme Sonuçları-1
- Şekil 8** Anti-IFN- α Antikor Pozitifliği Değerlendirme Sonuçları-2
- Şekil 9** Anti- IFN- α Antikor ve Otoantikor Pozitifliği Grafığı
- Şekil 10** Anti-IFN- α Antikor Pozitif ve Negatif Hasta Gruplarında Toplam Atak Sayısı / IFN- α Kullanım Süresi (Yıl) Oranı Ortalamaları Karşılaştırılması

TABLULARIN LİSTESİ

- Tablo 1** Japon Araştırma Komitesi'nin Belirlediği Tanı Kriter Sistemi
- Tablo 2** Uluslararası Çalışma Grubunun (ISG) Belirlediği Tanı Kriterleri
- Tablo 3** Grupların Demografik Özellikleri
- Tablo 4** Grupların Behçet Hastalığı Bulguları
- Tablo 5** Grupların Toplam Takip Süresi Ortalamaları
- Tablo 6** IFN- α Kullanımı Bulguları (Grup 1)
- Tablo 7** IFN- α Başlangıç Dozları (Grup 1)
- Tablo 8** IFN- α Tedavisi Altında Atak Bulguları (Grup 1)
- Tablo 9** Atak Sırasında Hastalarda IFN- α Dozu (Grup 1)
- Tablo 10** IFN- α Tedavi Başlangıcında ve Örnek Toplama Zamanında LogMAR Bulguları (Grup 1)
- Tablo 11** IFN- α Dışında İlaç Kullananlarda Tedavi Süresi
- Tablo 12** Örnek Toplama Tarihinde Gruplara Göre Oral Steroid Dozları
- Tablo 13** Örnek Toplama Tarihinde Gruplara Göre IFN- α Dışında Kullanılan İlaçlar ve Dozları
- Tablo 14** Örnek Toplama Tarihinde Gruplara Göre LogMAR Değerleri
- Tablo 15** Örnek Toplama Tarihinde Grupların Ön Segment Biyomikroskopi Bulguları
- Tablo 16** Örnek Toplama Tarihinde Grupların Gözdibi Bulguları
- Tablo 17** Anti-IFN- α Antikor Pozitif Hastaların Antikor Titreleri ve Otoantikor Pozitifliği
- Tablo 18** Anti-IFN- α Antikor Pozitif Hastalarda Behçet Hastalığı ve Göz Tutulum Süreleri
- Tablo 19** Anti-IFN- α Antikor Pozitif Hastaların IFN- α Verileri
- Tablo 20** Anti-IFN- α Antikor Pozitif Hastalarda Tedavi Sırasında Atak Sayıları ve Özellikleri
- Tablo 21** İmmüsupresif Tedavi Grubunda Anti-IFN- α Antikor Pozitif Hastaların Özellikleri
- Tablo 22** Anti-IFN- α Antikor ve Otoantikor Pozitifliği
- Tablo 23** Anti-IFN- α Antikor Pozitifliği ile Otoantikor Pozitifliği İlişkisi Karşılaştırılması
- Tablo 24** Anti-IFN- α Antikor Pozitif ve Negatif Hastaların Bulgularının Karşılaştırılması
- Tablo 25** Anti-IFN- α Antikor Pozitif ve Negatif Olan Hastalarda Atak Sayısı
- Tablo 26** Anti-IFN- α Antikor Pozitif ve Negatif Hasta Gruplarında Toplam Atak Sayısı / IFN- α Kullanım Süresi (Yıl) Oranı Ortalamaları Karşılaştırılması

SİMGELER ve KISALTMALAR**SİMGELER**

p	İstatistiksel bir hipotez testinin olasılık değeri
n	Olgu sayısı

KISALTMALAR

ADA	Adenozin deaminaz
AECA	Antiendotel hücre antikorları
ANA	Antinükleer antikor
anti-TPO	Anti-tiroid peroksidaz
APC	Antijen sunan hücre
AZA	Azatioprin
Bab	Binding antikor
C	Kompleman
CRP	C-reaktif protein
CSA	Siklosporin A
DNA	Deoksiribonükleik asit
DVT	Derin ven trombozu
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ERM	Epiretinal membran
FDA	Amerikan gıda ve ilaç dairesi
FFA	Fundus floresein anjiyografi
FK 506	Takrolimus
GİS	Gastrointestinal sistem
GTPaz	Guanozin trifosfataz
GWAS	Genome-wide assosiasyon çalışması
H2O2	Hidrojen peroksit
HLA-B5	Human lökosit antijen B5
HSV	Herpes simplex virüs
ICAM-1	İntersellüler adezyon molekülü-1
ICG	İndosiyanin yeşili anjiyografisi
IFN-gama	İnterferon gama
IFN-α	Alfa interferon
IgA	İmmünglobülin A
IgG	İmmünglobülin G
IgM	İmmünglobülin M
IL	İnterlökin
ISG	Uluslararası Behçet Hastalığı çalışma grubu
İŞP	Isı şoku proteinleri
iÜ	İnternasyonal ünite

kDa	Kilo dalton ağırlığı
LFF	Laser flare-cell fotometri
MIC	MHC sınıf 1 zincirine bağlı gen
MICA	MHC sınıf 1 zincirine bağlı gen A
MxA	Myxovirus rezistans protein A
Nab	Nötralizan antikor
Nd:YAG-laser	Neodmiyum: ytrium-aluminium-garnet lazer
NIH	Amerikan sağlık enstitüleri
NK	Doğal öldürücü hücre
NO	Nitrik oksit
NVD	Optik sinir başı neovaskülarizasyonu
NVE	Retina neovaskülarizasyonu
O₂⁻	Süperoksit anyon
OCT	Optik kohorens tomografi
OH	Hidroksil radikal
p.e.d	Pigment epitel değişikliği
PAN	Poliarteritis nodoza
PAP	Plazmin/a ₂ - antiplazmin kompleks
PCR	Polimeraz zincir reaksiyon
PGI₂	Prostaglandin I ₂
RNA	Ribonükleik asit
ROT	Reaktif oksijen türleri
SLE	Sistemik lupus eritematozus
SUN	Standardization of uveitis nomenclature çalışma grubu
TAFI	Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor
TAT	Trombin-antitrombin III kompleks
Th1	T helper 1
Th2	T helper 2
TNF-α	Tümör nekrozis faktör alfa
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VEGF	Vasküler endoteliyal büyüme faktörü
vWF	Von willebrand faktör
$\gamma\delta$ T hücre	Gamma/delta t hücresi

ÖZET**İnterferon Alfa Tedavisi Alan Behçet Üveitli Hastalarda Anti-İnterferon Antikor Gelişimi ve Klinik Yanıtla İlişkisi**

AMAÇ: Behçet üveitinde anti- interferon antikor gelişiminin interferon alfa tedavisi klinik yanıtına etkisinin değerlendirilmesi.

METOD: Behçet tanımlı hastalar ve sağlıklı kontrollerden 4 grup oluşturuldu. 1.grup Behçet üveiti nedeniyle interferon alfa tedavisi almış 30 hasta (60 göz), 2.grup Behçet üveiti nedeniyle sistemik immünesupresif tedavi alan hiç interferon kullanmamış 30 hasta (60 göz) (hasta kontrol), 3.grup ön segment tutulumu dışında göz tutulumu olmayan Kolşisin kullanan 29 hasta (58 göz) (hasta kontrol) ve 4.grup ise 30 sağlıklı kontrolden oluşturuldu. Grupların serum örneklerinde anti-IFN- α antikor (binding antikor) ve otoantikorlar tarandı.

SONUÇLAR: 1.grupta 6 hastada (%30), 2.grupta 1 hastada (% 5,9) ve 4.grupta 1 (% 4,2) kontrolde otoantikor pozitifliği vardı. 3. grupta tüm hastalarda otoantikorlar negatifti. 1. grupta 8 hastada (% 26,7) anti-IFN- α antikor pozitifliği vardı ve bu hastaların ortalama antikor titresi 21,625 pg/ml idi.1.grupta anti-IFN- α antikor pozitif olan hastalarla negatif olan hastalar arasında IFN- α kümülatif doz, IFN- α toplam takip süresi, IFN- α kesildikten sonra takip süresi, IFN- α başladıktan sonra ilk atak tarihi ve başvuruda göz tutulum süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). 1.grupta anti-IFN- α antikor pozitif olan hastaların ($n=8$) 1 yıldaki ataklı hasta oranı 0,474 hasta-yıl, negatif olan hastaların ($n=22$) ise; 0,462 hasta-yıldı ve anti-IFN- α antikor pozitif ve negatif olanlar hastalar arasında; toplam atak sayısı / IFN kullanım süresi (yıl) oranı ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). 2.grupta, 2 hastada (%6),4.grupta ise 2 (%6,7) kontrolde anti-IFN- α antikor pozitifli.3.grupta ise tüm hastaların anti- IFN- α antikor negatifti. 1. grupta anti-IFN- α antikor ve otoantikor pozitiflik oranı diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti ($p=.004,p=.019$, $p<0,05$).

TARTIŞMA: Çalışmamızda; IFN- α tedavi grubundaki hastalarda daha yüksek oranda antikor pozitifliği görülmesine rağmen; antikor pozitifliği ile klinik yanıt arasında ilişki bulunamamıştır. Daha sağlam kanıtlara ulaşabilmek için hasta serum örneklerinin farklı zamanlarda tekrarlı analiz sonuçlarını içeren daha fazla hasta sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

The relationship Between Clinical Response and Development of Anti-interferon Antibodies in patients treated with Interferon alpha 2a for Behçet's uveitis

Purpose: To determine the influence of anti-interferon antibodies on the clinical response to interferon alpha 2a therapy in Behçet's uveitis

Methods: 4 groups of Behçet's disease patients and healthy controls were established. Group 1 consisted of 30 patients who received interferon therapy for the treatment of Behçet's uveitis; Group 2 consisted of 30 patients who received conventional immunosuppressive agents for the treatment of Behçet's uveitis but had never received interferon therapy; Group 3 consisted of 29 patients who did not have ocular involvement or had only anterior uveitis and had received only colchicine treatment; Group 4 consisted of 30 healthy controls. Anti-interferon antibodies (binding antibodies) and autoantibodies were investigated in blood samples of patients in each group.

Results: In Groups 1,2 and 4, the percentage of autoantibody positivity were 30%, 5,9 % and 4,2 %, respectively. Autoantibodies were negative in all patients in group 3. Anti-IFN- α antibodies were detected in 8 patients (26,7%) in Group 1 and the mean antibody titer of the patients was 21,625 pg/ml. No statistically significant differences were found between patients with and without anti-interferon antibodies in Group 1 when the duration of ocular involvement at presentation, cumulative dose of IFN- α , duration of IFN- α therapy, follow-up period after discontinuation of IFN- α therapy, and time to first uveitis attack after initiation of IFN α therapy were compared ($p > 0,05$). The rate of uveitis attacks was 0,474/person-year in anti-interferon-antibody-positive patients and 0,462/ person-year in anti-interferon- antibody-negative patients. No statistically significant difference was found in the mean number of uveitis attacks between anti-interferon-antibody-positive and negative patients ($p > 0,05$). In Groups 2 and 4, anti-interferon antibodies were detected in 6% and 6,7% of the patients, respectively. Anti-interferon antibodies were negative in all patients in Group 3. A significantly higher proportion of patients had autoantibodies and anti-interferon antibodies in Group 1 compared to the other groups ($p = .019$, $p = .004$, $p < 0,05$).

Conclusions: Although a significantly higher rate of anti-interferon antibody positivity was found in patients who received interferon therapy, there was no significant relationship between the presence of antibodies and clinical response to treatment. Further studies are needed where longitudinal analyses of blood samples are performed in a large number of patients.

GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet Hastalığı ilk kez 1937 yılında, Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral ve genital ülserlerle birlikte hipopyonlu üveitten oluşan üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlanmıştır (1). Sistemik inflamatuvar bir hastalık olan Behçet Hastalığı'nın etyopatogenezi belli değildir. Hastalığın ortaya çıkmasında genetik yatkınlık ,immünolojik mekanizmalar ve enfeksiyöz ajanlar suçlanmaktadır (2). Hastalık her bireyde farklı klinik tablolara yol açmakta, klinik seyir ve hastalık şiddeti farklılık göstermektedir. Behçet Hastalığı'nın göz tutulumu genellikle üveit şeklinde kendini gösterir. Behçet Hastalığı'na bağlı üveit; genellikle bilateraldir, gözün ön ve arka segmentini birlikte tutan, tekrarlayan ataklarla seyreden, nongranülomatöz karakterdedir. Enflamasyon nadiren ön segmentte sınırlı kalır, sıklıkla arka segmenti tutar (2). Görme prognozu; arka segment tutulumu, atak sıklığı ,atak süresi ve buna bağlı gelişen komplikasyonların varlığından etkilenir. Herhangi bir tedavi almayan olguların %90' ında ortalama 3.36 yıl sonra görme kaybı gerçekleştiği gösterilmiştir (3). Azatiopürin, klorambusil, siklofosfamid, kolşisin gibi lökosit taşınmasını inhibe eden sitotoksik ilaçlar ve hücrel immun sistemin güçlü bir immünregulatorü olan siklosporin A (CsA) ve tacrolimus, mikofenolate mofetil,interferonlar ve son dönemlerde TNF-alfa (Tümör nekrozis faktör-alfa) inhibitörleri tek başlarına ya da kombine olarak Behçet üveitinin tedavisinde kullanılmaktadırlar (4,5,6).

Biyolojik ajanlardan olan İnterferonlar; insan ve diğer hayvan hücreleri tarafından viral enfeksiyondan sonra üretilen heterojen bir grup glikoproteindir. Bunlar viral protein yapımını bloke ederek virüslerin üremesini inhibe ederler. İnterferonlar, lökosit, fibroblast ve lenfosit gibi kaynaklandıkları hücreye göre 3 gruba ayrılmaktadır. Bunlara sırasıyla alfa,beta ve gama interferon da denilmektedir. Alfa interferon (IFN- α), doğal ve adaptif immünite arasında köprü görevi gören başlıca sitokindir. Antiviral, antineoplastik ve immünomodulator etkiye sahip bu biyolojik ajan, konvansiyonel immüsupresiflere cevapsız Behçet üveitinin tedavisinde son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır (7-17).

İnterferon tedavisi sırasında hastalarda IFN- α 'ya karşı bağlayıcı (Binding antibodies;Bab) ve nötralizan (neutralizing antibodies;Nab) antikorlar adı verilen immünglobülin G (IgG) tipinde antikorlar oluşabilmektedir. Binding antikorlar interferon molekülünde herhangi bir epitopa bağlanırken, nötralizan antikorlar ise özellikle fonksiyonel epitoplara bağlanırlar. Tedavinin başlangıcından ortalama 6 ay (3-18 ay) sonra oluşan

antikorlar IFN- α 'nın biyolojik ve klinik etkinliğinin azalmasına neden olabilmektedirler. (7,18-30)

Anti-interferon antikor gelişiminin tedaviye yanıtta ki etkisi daha önce kronik Hepatitli, Multipl Sklerozlu ve çeşitli malign hastalıklara sahip hastalarda birçok klinik çalışmada değerlendirilmiş olup Behçet Hastalığı'na bağlı üveiti olan hastalarda böyle bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda; Behçet Hastalığı'na bağlı üveiti olan hastalarda IFN- α tedavisi sonrasında anti-interferon antikor gelişimi ve bunun klinik yanıtla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

I. TARİHÇE

Behçet Hastalığı, ilk kez milattan önce 5. yy'da Hipokrat tarafından "Third book of endemic diseases" (Endemik hastalıklarının üçüncü kitabı)'de tanımlanmıştır (31). Bir Türk Dermatolog olan Prof Dr. Hulusi Behçet, 1937 yılında, tekrarlayan oral aftlar, genital ülserasyonlar ve tekrarlayan hipopiyonlu üveiti içeren ayrı bir antiteyi tanımlamış ve bunu 1937'de Dermatologische Wochenschrift dergisinde yayınlamıştır (cilt 105, sayı 36) (32). Bu tanımlamadan sonra dünyada hastalıkla ve semptomlarıyla ilişkili bir çok yayın yapılmıştır. 1947 yılında yapılan Uluslararası Dermatoloji Kongresi'nde ise " triad" veya " trisemptom "isimleri yerine " morbus Behçet " adının kullanılması kabul edilmiştir (33). Hastalık dünya tıp literatüründe Behçet Hastalığı olarak bilinmektedir.

II. EPİDEMİYOLOJİ

Tüm dünyada ve neredeyse bütün ırklarda gözlenebilen Behçet Hastalığı en sık tarihi 'İpek Yolu' üzerinde yer alan ülkelerde yoğunlaşmaktadır (34). Hastalığın prevalansı etnik köken, coğrafi yerleşim ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Türkiye, İran ve Uzak Doğu (Japonya, Çin, Kore) ülkeleri hastalığın en sık görüldüğü ülkelerdir. En yüksek prevalans ülkemizde görülmektedir. Yapılan çalışmalarda ülkemizde Behçet Hastalığı prevalansı 110-420/100.000 arasında saptanmıştır (35-38).

2003 yılında yapılan bir çalışmada İstanbul'da hastalık prevalansı 42/10.000'dir (35). Hawaii'de Japon halkı nüfusunun yüksek olmasına karşın burada yaşayanlarda Behçet Hastalığı görülmemesi hastalığın görülme sıklığını etnik köken dışında coğrafi yerleşim ve çevresel faktörlerin de etkilediğini göstermektedir (39). Etnik ve çevresel faktörler Behçet Hastalığı'nın sadece prevalansını değil kliniğini ve prognozunu da etkilemektedir. İngiliz ve

Amerikalılar'da artrit ve vaskülitik lezyonlar az görülürken Japon hastalarda göz tutulumu daha sık görülmektedir. Yine gastrointestinal tutulum ülkemizde nadirken, Suudi Arabistan ve Tunus'ta yüksek oranda görülür (33,39-41). Hastalarda paterji pozitifliği de etnik kökenden etkilenmektedir. Türkiye, Orta Doğu ve Japonya'da yüksek oranda pozitiflik görülürken, Batı Avrupa ve Amerika kökenli hastalarda düşük pozitiflik vardır (33,38).

Behçet Hastalığı başlangıç yaşı 20-35 yaş arasındadır. Türk hastalarda başlangıç yaşı 23,3 iken, Almanlarda 26 ve Japonlarda ise 35.7 yaş olarak bildirilmiştir (42).

Behçet Hastalığı'nın kadın ve erkekte görülme sıklığı yayınlarda farklıdır. Akdeniz ülkelerinde erkek olgularda daha sık olduğu bildirilmekle birlikte, literatürde kadın erkek oranının aynı olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (43,44). Hastalarda tutulumun şiddeti ve tutulum yeri cinsiyete bağlı olarak değişmektedir. Erkeklerde püstüler lezyonlar, oküler bulgular, vasküler lezyonlar daha şiddetli seyrederken, kadınlarda genital ülser ve eritema nodosum daha sıktır (45,46).

Behçet Hastalığı'na sahip genç erkek bireylerde hastalık şiddetinin daha ağır olması nedeniyle mortalite ve morbidite oranları daha yüksektir (47,48,49).

III. ETYOPATOGENEZ

Behçet Hastalığı'nın etyopatogenezi birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen net olarak açıklanamamıştır. Hastalığın ortaya çıkmasında genetik faktörler ve çevresel etmenlerin rol oynadığı kabul edilmektedir (44,50).

A. GENETİK VE HLA TİPLEMESİ

Behçet Hastalığı'nda aile öyküsünün varlığı, bazı coğrafi bölgelerde ve benzer etnik kökene sahip bireylerde görülmesi; hastalığın patogenezinde genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir.

Türk ve Orta Doğu'lu hastalarda aile hikayesi varlığı % 8-34 oranında bildirilirken Japon hastalarda ise %2-3 oranındadır. Gül ve ark. yaptıkları çalışmada Behçet Hastalığı'nın kardeşlerde %4.2 oranında görüldüğünü bildirmişlerdir (40).

Histokompatibilite antijeni sınıf I Human lökosit antijen B5 (HLA-B5) ile Behçet Hastalığı arasındaki genetik ilişkiyi ilk kez Ohno ve ark. bildirmişlerdir (51). Bu ilişki Türk ve Japonlarda Avrupa kökenli hastalara nazaran daha kuvvetli olsa da, genel olarak tüm etnik gruplarda mevcuttur (52). HLA-B51'in en az 34 allelik varyasyonu bulunur. HLA-B5101 ve HLAB5108 allelleri sıktır (53). HLA-B5101, 'Behçetogenik' hastalığı indükleyen alel

olarak kabul edilmekte ve farklı etnik kökenli hastalarla yapılan genetik çalışmalarda, HLA-B51'in Behçet Hastalığı patogenezinde doğrudan rolü gösterilmektedir (54-56).

HLA-B51'in yanı sıra diğer HLA-B genlerinin de Behçet Hastalığı ile birlikteliği araştırılmıştır. Gül ve ark. (57) HLA-B2702 aleli ile Behçet Hastalığı arasında zayıf bir ilişki olduğunu bildirirken, İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise HLA-B5701 lokusu Behçet Hastalığı olanlarda yüksek oranda saptanmıştır (49). HLA-B12 mukokutanöz form, HLA-B5 ve HLA-DR7 oküler form, HLA-B27'nin eklem tutulumu ile ilişkili olduğu ve HLA-B15'in ise cinsiyetle ilişkisinin olabileceği düşünülmektedir (58). HLADR1 ve HLA-DQ1 pozitifliğinin ise Behçet Hastalığı'na karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (59).

Mukozal immünyetede önemli olan MIC (MHC sınıf I zincirine bağlı gen) gen ailesi ise son zamanlarda Behçet Hastalığı ile ilişkisi gösterilen MICA geninin (MHC sınıf I zincirine bağlı gen A) 6. Kromozom üzerinde bulunan HLA-B51 aleli ile TNF- α (Tümör nekrozis faktör-alfa) geninin arasında lokalizedir (50,54,55,60,61). Isı şoku sırasında MICA moleküllerinin ekspresyonunda artış olduğu ve MICA moleküllerinin bakteriyel peptidleri $\gamma\delta$ T hücrelerine (gamma/delta T hücresi) sunabildikleri gösterilmiştir (55,60,61).

Yakın zamanda yapılan bir çalışma olan İstanbul Tıp Fakültesi ve Amerikan Sağlık Enstitüleri (NIH) araştırmacılarının ortak yürüttüğü genome-wide assosiasyon çalışmasında (GWAS), 1,215 Behçet hastası ile 1,278 sağlıklı kontrolden elde edilen DNA (deoksiribonükleik asit) örnekleri, tüm genomu kapsayan 311,459 tek nükleotid polimorfizmi için taranmış ve yapılan karşılaştırma sonucunda HLA bölgesinin Behçet Hastalığı'na genetik yatkınlığa neden olan en güçlü genom bölgesi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca IL-10 sitokinini kodlayan gendeki rs1518111 polimorfizminin Behçet Hastalığı'na yatkınlığa yol açan alelinin IL-10 salgılanmasında azalmaya neden olduğu ve bu durumun inflamatuvar yanıtın kontrolünü güçleştirerek Behçet Hastalığı gelişimine neden olabileceği vurgulanmıştır. Çalışmada IL23R/IL12RB2 gen bölgesinin de (rs924080) Behçet Hastalığı ile ilişkisi gösterilmiştir (62).

B. ENFEKSİYON AJANLARI

Hastalığın seyrinde vertikal geçiş görülürken horizontal geçişin görülmemiş olması etyolojide enfeksiyon ajanlarının varlığını şüpheli kılmaktadır (60,63). Ancak Behçet Hastalığı'nın başlangıcında hastalığı tetikleyici faktör olarak enfeksiyöz ajanlar araştırılmıştır (50).

Viral etiyoloji; ilk olarak Hulusi Behçet tarafından ileri sürülmüş ama yapılan çalışmalarda belli bir virüs izole edilememiştir (64). Çalışmalarda Behçet hastalarında Herpes simplex virüs (HSV) proliferasyonuna karşı bir interferans varlığı görülmüş, polimeraz zincir reaksiyonu ile (PCR) HSV-1 DNA fragmenti tespit edilmiştir. Son zamanlarda Behçet Hastalığı'nda HSV'nin rolü, virüsün direkt etkisinden çok T-hücre immün regülasyonuna olan etkisiyle açıklanmaktadır (43,65,66). Vaskülitik patogenezin olduğu hastalıklarda hepatit A, B, ve C virüsleri etiyolojide bilinse de Behçet Hastalığı'nda bu virüslerin varlığı ispat edilememiştir (67).

Bakteriyel etiyolojide; suçlanan enfeksiyöz ajanlar arasında Streptococcus spp. (örneğin S sangius, S fecalis, S pyogenes, S salivarius), mikobakteriler, Helicobacter pylori, Borrelia burgdorferi yer almaktadır (63,64,65). Farklı tip streptokokların hepsinde bulunan ortak bir antijenik determinantın hastalıktan sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür, ancak böyle bir ortak determinant son yıllarda gösterilmiştir (43,68,69). Yapılan bir çalışmada benzatin penisilin ve kolşisin kombine tedavisinin hastalığın mukokutanöz belirtilerinin kontrolünde etkisi bildirilmiştir (70).

İnfeksiyöz ajanlar Behçet Hastalığı'nın patogenezinde histopatolojik ve istatistiksel olarak gösterilse de, bu enfeksiyöz ajanlardan hiçbiri izole edilmemiştir (54,71).

C. ISI ŞOKU PROTEİNLERİ VE $\gamma\delta$ T LENFOSİTLER

Tüm prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde bulunurlar ve enfeksiyon, travma, ısı tarafından uyarılan immünreaktif proteinlerdir (50,54,60). Isı şoku proteinleri (IŞP) patogeneze suçlanan streptokok ve mikobakteriler gibi mikroorganizmalar ile benzer antijenik yapıya sahiptirler (50,55,60). Etiyopatogeneze suçlanan bazı streptokokların 65-kDa (kilo dalton ağırlığı) IŞP içermesi, Behçet hastalarının serumlarında mikrobiyal 65-kDa IŞP'ye karşı IgG (immünglobülin G) ve IgA (immünoglobülin A) tipi antikorların gösterilmesi ve mikrobiyal 65-kDa IŞP ile insan mitokondriyal 60-kDa IŞP arasında çapraz reaksiyonun varlığı, IŞP'lerinin patogeneze rol oynayabileceğini düşündürmektedir (55, 72). Mikrobiyal 65-kDa IŞP ile insan mitokondriyal 60-kDa IŞP'nin büyük yapısal benzerliğinden dolayı bakteriyel IŞP'ye cevap veren T hücrelerinin çapraz reaktivite ile otreaktif T hücrelerini uyardığı düşünülmektedir (54, 60, 73).

D. İMMÜNOLOJİK MEKANİZMALAR

1) HÜCRESEL İMMÜN SİSTEM

Behçet Hastalığı'nda, hem periferik kanda hem de doku örneklerinde T hücre aktivasyonu vardır (73). HLA- B51'in bağladığı antijeni sadece sitotoksik T hücrelerine sunabilmesi, $\gamma\delta$ T hücrelerinin artması, Th1 (T helper 1) sitokin sunumunun hastalık aktivasyonu ile artışı, T hücrelerinin viral ve bakteriyel antijenlere aşırı duyarlı olması, paterji reaksiyonunun geç döneminde T hücresinden zengin infiltrasyon izlenmesi ve siklosporin-A (CSA) gibi T lenfosit fonksiyonlarını baskılayan ilaçların hastalığın üveitinde etkili olması patogeneizde T lenfosit yanıtının önemini göstermektedir (50,55). Behçet Hastalığı'nda immün cevapta Th1 ile Th2 (T helper 2) lenfosit komponentleri arasında dengesizlik ve aktif hastalık varlığında T hücre dengesizliğinin Th1 lenfosit yanıtı yönünde olduğu gösterilmiştir (54, 74, 75).

Yapılan çalışmalar, antijen sunan hücrelerin (APC) de patogeneizde rolü olduğunu göstermiştir. İnterlökin-12 (IL-12) ve IL-18 antijen sunan hücrelerden salgılanan sitokinlerdir. IL-18, IL-12 varlığında Th1 polarizasyonuna neden olmaktadır. Behçet hastalarında Th1 polarizasyonuna IL-12'nin eşlik etmesi, IL-18 düzeylerinin yüksekliği ve IL-1 ve IL-18 genlerinde polimorfizm saptanması antijen sunan hücrelerin de patogeneizde etkili olduğunu düşündürmektedir (55).

2) ADENOSİN DEAMİNAZ (ADA)

Pürin katabolizmasının sitoplazmik bir enzimidir. ADA'nın T lenfosit proliferasyon, maturasyon ve diferansiyasyonu için gerekli bir enzim olduğu belirlenmiştir. ADA düzeyinin T lenfositlerin aktivasyonu ve proliferasyonu ile karakterize inflamatuvar hastalıklarda arttığı bilinmektedir. ADA enzim aktivitesinin Behçet hastalarında özellikle hastalığın şiddetinin arttığı dönemde yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu durum özellikle Th1 lenfositlerin Behçet Hastalığı patogeneizindeki etkisini desteklemektedir (54).

3) İMMÜNGLOBÜLİNLER VE İMMÜN KOMPLEKSLER

Behçet Hastalığı'nın şiddetlendiği dönemlerde dolaşımdaki immün komplekslerde ve hücresel sitotoksitede artış görülmektedir. Behçet hastalarının %44- 60'ında serumda IgG, IgM ve IgA (immünglobülin A) tipi immün kompleksler bulunur (54, 60). Behçet hastalarında saptanan poliklonal B hücre aktivasyonu sonucu oluşan immün komplekslerin nötrofil hiperaktivasyonuna neden olarak doku hasarı oluşturacağı ileri sürülmüştür (60).

Behçet hastalarının serumlarında antiendotel hücre antikoru (AECA) değişik oranlarda pozitif bulunmuştur ve bu antikoru hastalık aktivitesi ile ilişkisi olduğu tahmin edilmektedir (60). İntersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijenler-1a ve b ve E-selektini içeren hücre yüzey moleküllerinin arttığı görülür (54).

4) NÖTROFİLLER, MONOSİTLER VE KOMPLEMANLAR (C3-C9)

Çalışmalarda dolaşımda C3, C4, C5 gibi komplemanların düzeylerinde, IgA ve haptoglobulin düzeylerinde artış görüldüğü bildirilmiştir (54). Aktif Behçet Hastalığı'nda monositlerden spontan TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 sekresyonu anlamlı olarak artmıştır. Özellikle lökositleri çektiği ve aktive ettiği bilinen ana kemokin olan IL-8'in hastalığın patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (54,60). Behçet hastalarında nötrofil kemotaksisi artmıştır. Aktif Behçet Hastalığı'nda nötrofillerin spontan olarak artmış oranda süperoksit ürettiği görülür (54,55,60). Nötrofil hiperaktivitesinden Th1 kaynaklı interferon gama (IFN-gama), TNF-a, IL- 8, IL-12, IL-17 ve IL-18 gibi sitokin ve kemokinlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (50).

E. ENDOTEL HÜCRELERİ, NİTRİK OKSİT VE İLİŞKİLİ YENİ İNFLAMATUAR MOLEKÜLLER

Behçet Hastalığı'nda vasküler tutulum tüm damar tiplerinde görülürken daha sık olarak venöz tutulum ve tromboza eğilim vardır (55,63,72,76). Endotel hasarı ve endotel işlev bozukluğu tromboz ve vasküler tutulumu neden olur (50,54,77,78). Endotel disfonksiyonunun göstergesi olarak; prostasiklin üretiminin bozukluğu, endotel kaynaklı von Willebrand faktör (vWF), trombomodulin, E-selektin serum düzeylerinin yüksekliği görülür ve fibrinolitik sistem anormallikleri vardır (50,55,74). Endotelden kaynaklanan gevşetici rolü olan nitrik oksit (NO); sitokinler, IFN-gama, lipopolisakkaritler ve endotoksin gibi immünolojik, enfeksiyöz ve inflamatuvar uyarılar ile üretilmektedir (54,77,79). Çalışmalarda aktif Behçet hastalarında serum NO metabolitlerinin düzeylerinin inaktif hastalara göre yüksek olduğu ve bunun hastalık aktivitesi ile ilişkisi gösterilmiştir (77, 79-81).

Yapılan çalışmalarda serum NO düzeylerinin artışına neden olan bazı moleküllerin saptanması patogeneşte NO yüksekliğini açıklayabilir. Bunlardan ilki homosisteindir ve endotel hücrelerinden NO sentezini artırır, serbest oksijen radikalleri ile kemoatraktanların üretimini indükler ve IL-6, IL-8 ve TNF-alfa için güçlü bir uyarıcıdır. İkincisi; endotele spesifik sitokin olan, vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF) dır.

VEGF, sistemik ve retinal vasküler endotel hücreleri üzerinde lokalize olan reseptörleri ile anjiogenez, endotele bağlı vazodilatasyon ve NO üretiminin kuvvetli uyarıcısıdır. Serum VEGF düzeyinin Behçet hastalarında arttığı görülmüştür ve VEGF gen polimorfizmleri ile oküler hastalığın ilişkisi saptanmıştır (54,79).

Üçüncü faktör ise; serum leptin düzeylerinin yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında ki yüksekliğidir. Leptin insan kan damarlarından ve endotel hücrelerinden sentezlenen inflamasyonda kritik rol oynayan bir maddedir. TNF-alfa'nın insanda serum leptin düzeyini arttırdığı ve leptinin doğrudan endotel hücrelerinden NO salınımını uyardığı gösterilmiştir (54,78).

F. SELF ANTİJENLER

Retinal-S antijeni; protein yapıda olan ve üveit ile ilgili en potent otoantijendir. İnsanda immünopatojeniktir ve belirli üveit tiplerine neden olur. Bu otoantijen deneysel otoimmün üveite neden olabilen bir retinal antijendir ve oküler inflamatuvar hastalık için bir hedef olduğu düşünülmektedir. Bu proteine karşı oluşan immünolojik yanıt sadece üveite bağlı hasardan sonra gösterilmiştir. Behçet Hastalığı ve birçok üveitte S antijenine karşı T hücre yanıtı görülür (54,55,73,82).

G. OKSİDATİF STRES, ANTİOKSİDATİF SAVUNMA VE ESER ELEMENTLER

Behçet hastalarında yoğun süperoksit anyon (O_2^-) üretimi, ADA aktivitesinde artma, ve hidrojen peroksitin (H_2O_2) indüklediği hidroksil radikal (OH) ve malondialdehit üretiminde artma görülür. Bu durum özellikle hastalığın aktif dönemlerinde olmak üzere, nötrofil aracılı immüniteye ve reaktif oksijen türlerinin (ROT) miktarında artışa yol açar. Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi endojen serbest radikalleri temizleyen enzimlerin aktivitelerinin Behçet hastalarında azaldığı bulunmuştur (54).

H. KOAGÜLASYON VE FİBRİNOLİZİS

Behçet Hastalığı'nda bozulmuş fibrinoliz ve aşırı miktarda trombin oluşumu görülür. Trombin-antitrombin III kompleks (TAT) ve protrombin fragmant 1 ve 2 düzeylerinin yüksekliği, Behçet hastalarında intravasküler trombin yapımının arttığını göstermektedir.

Behçet hastalarında plazmin/a2- antiplazmin (PAP) kompleksi gibi fibrinolitik sistem mediyatörlerin düzeyi de yüksek saptanmıştır (54, 55,74).

Behçet hastalarındaki venöz trombozun nedeni olarak; aktif protein C direnci tanımlanmıştır. Aktif protein C direncinin, koagülasyon faktör V genindeki tek nokta mutasyonu (G1691A) nedeniyle olduğu gösterilmiştir (76). Hastalarda fibrinojen, von Willebrand faktör (vWF), vWF antijen, ristosetin, faktör VIII, faktör IX, faktör XI, kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış ve antitrombin III ve protein S düzeylerinde azalma ya da artış olduğu gösterilmiştir (54,60).

Doku plazminojen aktivatörünün indüklediği, fibrinolizin yeni ve potent bir inhibitörü olan trombinin aktive ettiği fibrinoliz inhibitörü (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) (TAFI) plazma düzeyleri; trombozu olan ya da olmayan tüm Behçet hastalarında yüksektir. Bu durum pıhtı lizisinin zayıflamasına neden olur (83).

Behçet hastalarında yapılan çalışmalar sonucu, hiperkoagülabilité durumu ve trombotik komplikasyonların oluşumunda yeni bir risk faktörü olarak artmış plazma homosistein düzeyi gösterilmiştir (54,84). Artmış plazma homosistein düzeyi, sitokin aktivasyonu, damar endotel hasarı, protrombotik durum, aterotrombogenez, tromboembolizm ve sistemik ve retinal vasküler okluzif hastalığa yol açmaktadır (54,84,85).

IV. KLİNİK BULGULAR

A. MUKOKUTANÖZ LEZYONLAR

1) ORAL AFTLAR

En önemli bulgudur. Hemen hemen tüm hastalarda bulunur. Aftlar sıklıkla hastalığın ilk belirtisidirler (86,87). Hastalık olguların %99'unda oral mukozada tekrarlayan aftöz ülserlerle başlar (88). Ayda bir veya birkaç kez tekrar edebilirler ve yanak mukozası, dil, diş eti, ve yumuşak damakta sık görülürler. 3 tip oral aft görülür. En sık görülen tip; minör ülserlerdir. **Minör ülserler** aftöz lezyonların %80'ini oluştururlar ve 2-4 mm çapında yuvarlak veya oval, üzeri gri-sarı renkli psödomembran ile örtülü, etrafı eritemli, ödemli yüzeysel ülserlerdir. İz bırakmadan iyileşirler (87,89).

2. tip aftöz lezyon **majör ülserler**, tüm aftların %10'unu oluştururlar. Çapları 10 mm'den büyük olup, etrafı eritemli, ortasında gri yeşilimsi nekroz bulunan lezyonlardır. Daha derin ve ağrılıdır. Dudak, yumuşak damak ve farenkste yerleşirler, skar bırakarak iyileşirler.

Herpetiform ülserler görülen diğer tip ülserlerdir ve Behçet Hastalığı'nda en nadir görülen ülser tipidir. Sayıları 100'e ulaşan, çapları genellikle 2-3 mm olan gruplar halinde ufak ülserler şeklinde görülürler (88).

Oral mukozaya yapılan travmalar, emosyonel stres, hormonal değişiklikler, viral enfeksiyonlar, beslenme bozuklukları, bakteriyel enfeksiyonlar lezyonların tekrarlamasına neden olur.

2) GENİTAL ÜLSERLER

Behçet Hastalığı'nın karakterize en önemli bulgularındandır ve hastaların %57-93'ünde görülürler. Genellikle papülopüstül şeklinde başlarlar ve kısa sürede ülsere olurlar. Oral aftlara göre daha derin yerleşimlidirler. Ortası çökük, kenarı hafif kabarıklık ve keskin, depigmente lezyonlar şeklinde skar bırakarak iyileşirler (88). Erkeklerde prepişyum ve skrotumda, kadınlarda vulva, vajina ve serviks uteride sıkırlar (65,87).

Behçet Hastalığı'nda genital bölge dışı ekstragenital ülserler de görülür. Hastaların %3'ünde görülürler. İnguinal sulkuslar, anal bölge çevresi, rektum, aksiller bölge, kadınlarda meme altında görülürler. Bu ülserlerin çapları daha küçüktür ve daha erken dönemde skar bırakarak iyileşirler (88,90).

3) ERİTEMA NODOZUM BENZERİ LEZYONLAR

Hastaların %15-78'inde görülmekle birlikte kadınlarda daha sık görülürler. Alt ekstremitelerde daha sık görülürler. Subkutan yerleşim gösteren ağrılı lezyonlardır. Deriden kabarıklık, 1-5 cm çapları arasında, normal deri renginde veya açık kırmızı renkte, eritem alanları şeklindedir. Pigmentasyon bırakarak iyileşirler (90).

4) PAPÜLOPÜSTÜLER LEZYONLAR

Klinikte en sık karşılaşılan cilt bulgusudur. Eritemli zeminde yerleşmiş follikülit veya akneye benzer steril püstüllerle karakterizedir. Papül halinde başlayan lezyonlar, 24-48 saat içinde püstüle dönüşür ve gövde, alt ekstremiteler ve yüz bölgesinde yaygın görülürler (91,92). Hastaların %65-96'sında görülürler. Papülopüstüler lezyonların akne vulgaristen ayrılması gereklidir. Foliküler yerleşim göstermeyen, gövde ve ekstremiteler yerleşimli papülopüstüler lezyonlar tanıda dikkate alınmalıdır (93).

5) YÜZEYEL TROMBOFLEBİT

Behçet hastalarında venöz tutulum ana vasküler tutulum tipidir ve hastaların %7-60'ında görülür (94). En sık görülen venöz damar tutulum şekli ise yüzeysel tromboflebittir,

%47 oranda görülür. Eritemli, hassas ve lineer bir dizilim gösteren subkutan nodüler lezyonlar şeklinde görülür. Eritema nodozumla karıştırılabilir. Birden fazla segmenti aynı anda tutulabilir ve bu yüzden nodüllerin yerleşimi değişiklik gösterebilir (95).

6) PATERJİ TESTİ (DERİNİN NONSPESİFİK HİPERSENSİTİVİTESİ)

Behçet hastalarında nonspesifik bir uyarana karşı cilt yanıtı paterji testi ile gösterilebilir. Hastalarının ön kol derisine steril bir iğne en az iki noktaya batırılır, 24-48 saat sonra steril bir püstülün oluşması şeklinde görülür. Histopatolojik olarak polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu vardır (43,90). Paterji pozitifliğinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hücrel immünite patogenezde sorgulanmaktadır. Paterji testi pozitiflik oranı işlemin yapılacağı yerin temizlenmesiyle düşerken, işlemin yapıldığı iğnenin çapı arttıkça artmaktadır (96). Testin pozitifliği %6-71 arasındadır. Japonya ve Akdeniz ülkelerinde pozitiflik ortalama %60-70 iken batılı ülkelere ise bu oran düşmekte ve testin tanı koyduruculuğu azalmaktadır (44).

B. GÖZ TUTULUMU

Göz tutulumu Behçet Hastalığı'nın majör bulgularından birisidir ve hastaların %40-70'inde görülür. Japon, İranlı ve Türk hastalarda daha siktir. İlk belirtilerin çıkmasından 3-4 yıl sonrasında olabileceği gibi ilk bulgu olarak da karşılaşılabılır. Erkeklerde kadın hastalara göre daha şiddetli seyredir (54,97).

1) ÖN SEGMENT TUTULUMU

Non-granüloamatöz ön segment inflamasyonu şeklinde hastaların yaklaşık % 10'unda tek başına da görülebilir. Geçmiş yıllarda tedavi seçeneklerinin azlığı ve geç tedavi başlanması gibi nedenlerle ön segmentte hipopyonlu iridosiklit sıklıkla yeni tedavi modaliteleri ile görülme sıklığı azalmıştır (98). Hastaların başvuru şikayetleri kızarıklık, fotofobi, bulanık görmedir. Muayenede konjonktivada siliyer enjeksiyon, non-granüloamatöz keratik presipite, ön kamara reaksiyonu ve flare görülür. Behçet hastalarında görülen hipopyon hareketlidir hastanın başının bir yöne eğilmesiyle yer değiştirebilir. Ön segmentte kronik rekürren ataklar sonrasında; anterior ve posterior sineşi, sekonder glokom ve katarakt oluşumu görülebilir ve bunun sonucu olarak kalıcı değişiklikler oluşur (98).

Hastalarda episklerit, filamenter keratit, ülseratif konjonktivit gibi bulgular nadir olarak görülür (98).

2) ARKA SEGMENT TUTULUMU

Arka segment tutulumunda esas bulgu retinal vaskülitir. Muayenede venlerde periflebit ve arterlerde periarterit görülür. Aktif periflebitte damar etrafını saran beyaz renkli düzensiz çıkıntılar oluşturan yapı görülür. Vaskülit tıkaçıcı karakterde nekrotizan bir vaskülitir. Nekrotizan vaskülit sonrasında retinada iskemi gelişebilir ve bunun sonucu olarak retina ve optik diskte neovaskülarizasyon oluşabilir. Ven kök ve dal tıkanıklıkları görülebilir. Bu tıkaçıcı ataklar sonrasında son dönem bulguları olarak, retina arterlerinde daralma ve içi boş damar görünümü oluşur (99,100).

Arka segment bulgusu olarak retina ödemi görülür ve en sık olarak makulada ödem şeklinde karşımıza çıkar. Diğer arka kutup bulguları olarak, retinal kanamalar, makula iskemisi, korioretinit, papillit ve sıklıkla da vitritis görülür. Kronik vakalarda, traksiyonel retina dekolmanı, makula deliği ve pigment epitel atrofisi oluşabilir, terminal dönemde optik atrofi ve fitizis bulbi gelişebilir (100,101).

C. EKLEM TUTULUMU

Eklem bulguları Behçet hastalarının yaklaşık %50-60'ında görülür. En sık diz eklemi, ayak bileği, el bileği ve dirsekler gibi büyük eklemler tutulur (102). El-ayak küçük eklemlerinin tutulumu nadirdir. Sakroiliyak eklem tutulumu %0.5-1 oranında bildiren yayınlar olduğu gibi bu tarz tutulumun bulunmadığını ileri süren çalışmalar da vardır (103). Tutulum non-eroziv, asimetriktir ve deformite bırakmaz. Ataklarda genellikle artrit ya da artralji şeklinde görülür (43,65,102).

D. VASKÜLER TUTULUM

Behçet Hastalığı tüm boy ve çaptaki arter ve venleri etkileyebilen bir vaskülitir. Damar tutulumu erkek hastalarda daha sıktır ve prognostik bir faktördür. Venöz tutulum arteriyel tutulumdan daha sık görülür (94). Venöz tutulum daha çok alt ekstremitede süperfisiyal tromboflebit veya derin ven trombozu (DVT) şeklindedir. Üst ekstremitte tutulumu nadirdir. Üst ve alt vena kava, hepatik ve kranial ven trombozları da görülebilir. Klinikte bu tür venöz tutulum vena kava süperior sendromu, vena kava inferior sendromu, Budd-Chiari sendromu ve dural ven trombozuna bağlı kafa içi basınç artışı sendromu olarak karşımıza çıkabilir. Behçet Hastalığı'nda majör ven tutulumu yüksek mortalite ile birlikte (48,104).

Behçet Hastalığı'nda arteriyel lezyonlar, arterlerde tıkanıklık ve anevrizmaya neden olabilir. Arteriyel tutulum sıklığı %1-3.2'dir. Abdominal aorta, karotis, subklavyen, femoral,

serebral, popliteal ve koroner arter tutulumu görülebilir (105). Renovasküler hipertansiyon, nabızsızlık hastalığı, inme, ekstremitelerde iskemi, femur başı aseptik nekrozu gelişebilir. Anevrizmalar en sık aortada, takiben pulmoner arterde gelişir ve en önemli mortalite sebeplerindendirler (106).

E. NÖROLOJİK TUTULUM

Nörolojik tutulum hastaların yaklaşık %10'unda görülür, mortalite ve morbidite nedenidir. Genç erkeklerde daha sıktır (107). Parankimal ve nonparankimal tutulum şeklinde karşımıza çıkar. Parankimal tutulum daha sıktır ve kötü prognostik faktördür. Parankimal tutulumlu hastalarda, beyin sapı, bazal ganglionlar, beyin hemisferleri ve spinal kordda tutulum vardır. Nonparankimal tutulum ise daha iyi prognozlidir ve Dural sinüs trombozu, aseptik menenjit ve arteriyel vasküitle karakterizedir. Hastalarda serebral atrofi gelişebilir. Behçet Hastalığı'nda kronik hastalık ve/veya steroid kullanımına bağlı psikiyatrik bozukluklar da görülebilir (107,108). Hastalarda yeni bir bulgu olmasa da düzenli nörolojik inceleme yapılmalıdır .

F. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM (GİS) TUTULUMU

Behçet hastalarının yaklaşık yarısında gastrointestinal sistem şikayetleri vardır. Kusma, karın ağrısı, diyare, distansiyon, konstipasyon, disfaji görülen şikayetlerdendir (109). Japonlarda sık görülürken ülkemizde ve Akdeniz ülkelerinde nadirdir. İlioçekal bölgede ve kolonda tutulum sıktır (110). GİS tutulumu ülserlerin perforasyon riski nedeniyle kötü prognostik bir faktördür (110).

G. DİĞER BULGULAR

Epididimit; hastaların yaklaşık %5'inde görülür. Birkaç haftada kendiliğinden geçer, tekrarlayıcıdır.

Kardiyak tutulum nadirdir. Ancak perikardit, endokardit, miyokardit, pankardit, kapak lezyonları, koroner vaskülit ve buna bağlı miyokard infarktüsü, ventriküler anevrizma, dilate kardiyomiopati, sessiz miyokard iskemisi ve sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma görülebilir (111).

Pulmoner tutulum nadiren görülür. Tutulum, pulmoner arter anevrizması, pulmoner arter veya ven oklüzyonu, pulmoner infarktüs, plevral sıvı ve fibrozan alveolit şeklindedir (112).

Renal tutulum nadirdir. Sporadik olgularda glomerülonefrit ve amiloidoz oluşumunu bildiren yayınlar vardır. Erkeklerde, çoklu organ tutulumu olanlarda ve uzun süreli hastalığı olanlarda daha sıktır (113,114).

H. JUVENİL BEHÇET HASTALIĞI

Behçet Hastalığı tanısı alanların yaklaşık %2' lik kısmını oluştururlar. 16 yaştan önce Behçet Hastalığı kriterlerine uyan bulguları olan hastalar bu gruba girerler. Hastalığın seyri yetişkinlere benzemekle birlikte ciddi organ tutulumları da görülebilir. Sıklıkla oral aft ya da genital ülserle başlangıç gösterir. Erkek çocuklarda göz tutulumu ve vasküler tutulum görülürken, kız çocuklarda daha çok genital bölge lezyonlarına rastlanmaktadır. Paterji testi ve HLA-B51 pozitiflik oranı yetişkinlere benzerdir (50).

V. HİSTOPATOLOJİ

Histopatolojik olarak özellikle küçük boy damarlar olmak üzere, her tip, çap ve her lokalizasyondaki arter ve venleri tutan bir vaskülit mevcuttur. Lezyonların erken dönemlerinde biyopside genellikle lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyon görülürken, geç dönemde ise lenfositik vaskülit veya lenfositik perivasküler infiltrasyon hakimdir (54,65,115).

VI. TANI

Behçet Hastalığı'nın tanısı klinik bulguların değerlendirilmesiyle konulur. Bu nedenle ayrıntılı anamnez alınmalı ve muayene yapılmalıdır.

Behçet Hastalığı için bir çok tanı kriteri ortaya çıkmıştır. İlk önce Japon Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi'nin (116) (tablo 1) 1974 yılında belirlediği kriterler kullanılmış sonrasında ise 1990 yılında Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun (ISG) kriterleri (117) (tablo 2) yayınlanmıştır. Bu kriterler günümüzde en çok kabul gören ve kullanılan kriterlerdir.

Tablo 1: Japon Araştırma Komitesi'nin Belirlediği Tanı Kriter Sistemi

Majör Kriterler	Tekrarlayan oral ülser Cilt lezyonları Tekrarlayan genital ülser Oküler inflamasyon
Minör Kriterler	Artrit İntestinal ülserasyon Epididimit Vaskülit/vaskülopati Nöropsikiyatrik bulgular
Behçet Hastalığı Tipleri	Komplet (4 majör) İnkomplet (3 majör veya oküler tutulum +1 majör) Şüpheli (oküler tutulum olmaksızın 2 majör) Muhtemel (1 majör)

Tablo 2: Uluslararası Çalışma Grubunun (ISG) belirlediği tanı kriterleri

1- Rekkürren oral ülserler: Hasta ya da doktor tarafından gözlemlenen, 12 aylık sürede en 3 kez tekrarlayan minör, majör ya da herpetiform oral ülserler

Oral afta ek olarak aşağıdakilerden en az 2'sinin varlığı

a) **Rekürren genital ülserler:** Doktor tarafından gözlemlenen ya da hasta tarafından güvenilir hikaye ile öğrenilen genital aft ya da skatrisler

b) **Göz tutulumu:** Oftalmolog tarafından belirlenen anterior üveit, posterior üveit, yarıklı lamba incelemesinde vitreusta hücreler ya da retinal vaskülit

c) **Deri lezyonları:** Doktor tarafından gözlemlenen ya da hasta tarafından güvenilir hikaye ile öğrenilen eritema nodozum benzeri lezyonlar, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar ya da postadölesan, steroid kullanmayan hastalarda akneiform nodüller

d) **Pozitif paterji testi:** Doktor tarafından 24-48 saat sonra okunan pozitiflik

A. LABORATUVAR BULGULARI

Behçet Hastalığı'nda laboratuvar bulguları nonspesifiktir. Hastaların yaklaşık %15'inde kronik hastalık anemisi ve lökositoz görülür. Eritrosit sedimentasyon hızında artış ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği görülebilir ancak her zaman hastalık aktivitesini göstermez (118). Serum immünglobulinlerinde ve C9 daha belirgin olmak üzere serum kompleman düzeylerinde artış gözlenebilir. Romatoid faktör ve antinükleer antikolar negatiftir (54,65).

B. TANIYA YARDIMCI DİĞER YÖNTEMLER

1) FUNDUS FLORESEİN ANJİOGRAFİ (FFA)

Behçet Hastalığı göz tutulumunda, tanıya oldukça yardımcı bir tetkik yöntemi olan FFA, göz tutulumu muayene bulgusu olmayan hastalarda da inflamasyon varlığını saptamada kullanılır. Muayenede bir şey saptanmayan hastalarda; FFA'da periferik retina kapillerlerinden floresein kaçağı görülebilir (119,120). FFA inflamatuvar aktivitenin gösterilmesinde altın standarttır (121). Aktif inflamasyon varlığında retinal kapillerlerde, radial olarak papilla çevresinde dilatasyon ve erken fazda floresein sızıntısı, geç fazda ise damar cidarında boyanma görülür (119,121,122).

Damar tıkanıklığı gelişen hastalarda FFA'da tıkalı damar arkı bölgesinde dolum defekti, iskemi ve hemoraji görülebilir, neovaskularizasyon olduğunda ise neovaskularizasyondan yoğun floresein kaçağı görülür. Makulada iskemi varlığında ise FFA'da foveal avasküler zonda genişleme görülür (119,121). Makula kalınlığının değerlendirilmesinde ise Optik Kohorens Tomografi (OCT) çok faydalıdır.

2) İNDOSİYANİN YEŞİLİ ANJİYOGRAFİSİ (ICG)

İndosiyanın Yeşili Anjiyografisi (ICG) ile muayenede ve FFA'da herhangi bir bulgu olmasa bile koroidal damar duvarında boyanma, koryokapillariste düzensiz dolum, koroid damarlarından sızıntı, hiperfloresan lekeler ile hipofloresan plaklar görülebilir (123). Çalışmalarda, düzensiz koryokapiller doluş, koroid dolum defekti ve koroid damarlarından ICG sızıntısı gibi durumların Behçet Hastalığı'nın koroid tutulumunu gösterebileceği bildirilmiştir (124).

3) LASER FLARE-CELL FOTOMETRİ (LFF)

Laser Flare-Cell Fotometri (LFF) ön kamarada var olan inflamasyon düzeyini belirlemede kullanılabilen non invaziv;objektif ve kantitatif bilgi veren bir alettir (125).

Sadece ön segment inflamasyonu değil arka segment inflamasyonu varlığında da bilgi

verir. Remisyonda flare bulguları ile FFA bulguları arasında korelasyon olduğu kliniğimizde Tuğal-Tutkun ve ark. tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir (125). Üveit komplikasyonları ile flare değerleri arasında doğru orantı vardır (126). Diyabetik retinopati, retina ven tıkanıklığı ve retinitis pigmentozada da aköz flare miktarında artış gösterilmiştir (127,128).

Katarakt, korneal opasite, pupilla boyutu, intraoküler lens ve sıg ön kamara varlığı ölçümleri etkileyebilir. LFF; tedavinin belirlenmesinde de faydalı olabilir, ardışık iki vizitte flarede kötüleşme Behçet hastalarında hastalığın kötüye gidişinin tahmininde kullanılabilir (129).

VII. AYIRICI TANI

Behçet Hastalığı göz tutulumunun, birçok üveit nedeni hastalıkla ayırıcı tanısı yapılmalıdır.Behçet Hastalığı'nda ön segment tutulumu non-granülomatöz üveit şeklindedir. Yoğun inflamasyon varlığında hipopyon görülebilir. Ayırıcı tanıda HLA-B27 ön üveti akla getirilmelidir. Behçet ön segment tutulumunun, büyük çoğunlukla bilateral olması, ön kamarada fibrin oluşumunun HLA-B27 üveitine göre sık olmaması,silier enjeksiyon yoğun olmadan da hipopiyon görülebilmesi, hipopiyonun seviye vermesi ve kolaylıkla hareket etmesi,hipopiyon varlığında arka segment tutulumunun da görülmesi HLA-B27 ön üveitinden ayrılmasında yardımcıdır. Diğer non-granülomatöz ön üveit nedenleri olan ankilozan spondilit, psöriatik artrit, Reiter sendromu, enflamatuvar bağırsak hastalığı, juvenil romatoid artritinden ayırıcı tanısı yapılmalıdır (54,119).

Arka segment tutulumu varlığında ise; sarkoidozis,Vogt-Koyonagi-Harada sendromu, Sifiliz, Toksoplazmozis, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ,viral retinitler, endojen ve egzogen endoftalmi, kedi tırmığı hastalığı, oküler lenfoma, Poliarteritis nodoza (PAN) ve Wegener granülomatozu ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Behçet göz lezyonlarının alevli seyretmesine rağmen tedavisiz kendiliğinden gerilemesi, vitritisin sadece lezyon bölgesinde değil de yaygın olması, okluziv vaskülit görülmesi ayırıcı tanıda yardımcıdır (54,119,130).

VIII. PROGNOZ

Behçet Hastalığı'nda, erkek cinsiyet, erken yaşta başlangıç varlığı, HLA-B51 pozitifliği, merkezi sinir sistemi tutulumu, majör damar tutulumu (pulmoner arter,aort tutulumu), gastrointestinal sistem tutulumu (perfore ülserler) kötü prognoz nedenidir (43-46, 54).

Göz tutulumu varlığında sadece ön segment tutulumu, arka segment tutulumuna göre nispeten iyi prognozladur. Kronik ataklar sonucu gelişen optik atrofi ve kalıcı makula hasarı, retinal atrofi, sekonder retina dekolmanı, neovasküler glokom varlığı ve fitizis bulbi gelişmesi uzun dönemde körlüğe neden olur. Tugal-Tutkun ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, 1990'lı yıllarda başvuran erkek ve kadın hastaların 1980'li yıllara kıyasla görme kaybı oranlarının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bunun nedeni olarak da uygulanan tedavi protokollerindeki değişiklik sonucu agresif tedavi uygulamalarının etkili olduğu vurgulanmıştır (101).

IX. BEHÇET HASTALIĞI ÜVEİTİNİN TEDAVİSİ

Behçet Hastalığı'nın relaps ve remisyonlarla seyreden kronik bir hastalık olması, hastalığın seyrinin ve hastaların tedaviye yanıtının farklılık göstermesi nedeniyle her hastaya özgü bireysel tedavi planlanmalıdır. Tedavide birincil amaç, atakların önlenmesi, atak sıklığı ve şiddetinin azaltılması, kalıcı hasar oluşma riskinin veya komplikasyon gelişiminin azaltılması olmalıdır.

A. MEDİKAL TEDAVİ

1) KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler; siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarını inhibe ederler geniş ve selektif olmayan bir immüsupresyon yaparlar. Prostaglandinlerin, lökotrienlerin ve tromboksanın oluşumunu engellerler, lenfosit göçü ve kemotaksisini, dolaşımdaki monosit düzeyini, makrofaj aktivitesini; kompleman ve interlökin seviyesini düşürürler (54,131,132). Göz tutulumunda akut alevlenmelerin tedavisinde kullanılabilirler ancak steroidlerin uzun dönem yan etkileri olması ve kesildiklerinden sonra atak gelişimi nedeniyle diğer immüsupresiflerle kombine kullanılmaları önerilmektedir (54,131,132).

a. Topikal Kortikosteroidler

Şiddetli olmayan ön üveit ve intermediate üveitlerde kullanılır ve 4-6 haftada yavaş yavaş azaltılarak kesilir. Bu amaçla prednisolon %1 gibi güçlü etkili steroidler tercih edilmelidir (54).Uzun süreli kullanımda göz içi basıncını artırıcı etkileri mevcuttur.

b. Perioküler Kortikosteroid Enjeksiyonu

Topikal tedaviye yanıt vermeyen ciddi ön üveit ve hipopiyonlu üveitlerde, subkonjonktival ve anterior peribulber subtenon kortikosteroid enjeksiyonu uygulanabilir. Hafif arka üveit ataklarında, intermediate üveit, vitritis ve özellikle tek taraflı kistoid maküler

ödem varlığında posterior peribulber subtenon kortikosteroid enjeksiyonu uygulanabilir. Sistemik yan etki riskleri çok düşüktür, glokom gelişimine neden olabirler (54).

c. İntravitreal Kortikosteroid Enjeksiyonu

Dirençli kistoid makula ödemi varlığında, yan etkileri nedeniyle sistemik tedavi alamayan veya sistemik tedavi almaktayken atak geçiren hastalarda atak sırasında tedaviye yardımcı olarak verilebilir. Yapılan çalışmalarda intravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrası 6 ay ve daha uzun bir sürede de göz içi konsantrasyonun devam ettiği hatta enjeksiyondan 1,5 yıl sonrasında da ölçülebilir göz içi konsantrasyonun varlığı bildirilmiştir (133). Ancak enjeksiyonun uzun süreli etkisine rağmen uzun vadede relapsları önleyemediği görülmüştür. Tuncer ve ark. yaptığı bir çalışmada 15 hastanın 18 gözüne enjeksiyon yapılmış, hastaların tümünde görme keskinliği artmış ancak enjeksiyondan sonraki 10-28. aylarda gözlerin %22' sinde relaps görülmüştür (134).

Ayrıca yeni bir antite olarak vitre içi kortikosteroid implantlarla yapılan araştırmalar sonucunda implantların non-enfeksiyöz posterior üveitlerde makula ödemi tedavisindeki etkisi gösterilmiş ve FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onayı alınmıştır (135). Çalışmalarda; implantsız gözlerle kıyaslandığında; görme keskinliğinde anlamlı artış, ön kamara reaksiyonunda ve vitre bulanıklığında anlamlı azalma olduğu ancak gözlerin %20' sinde glokom geliştiği bildirilmiştir (136).

d. Sistemik Kortikosteroidler

Arka kutup tutulumu, bilateral, ciddi oküler tutulum varlığında sistemik steroid tedavisi verilebilir. Sistemik steroid tedavisi alan hastalarda akut atak dönemi geçirildikten sonra sistemik steroidin kesilmesini takiben nüks görülebileceğinden tedaviye immünespresif eklenmesi gereklidir. Oral prednizolon 1-2 mg/kg/gün veya pulse şekilde metilprednizolon (3 gün boyunca 1 gr/gün) intravenöz yoldan verilebilir (137). Atak atlatıldıktan sonra azaltılarak kesilir. Katarakt gelişimi, sekonder göz içi basıncı yüksekliğine neden olması ve uzun süreli sistemik steroid kullanımı sonrasında, Cushingoid görünüm, hipertansiyon, hiperglisemi, elektrolit bozuklukları, peptik ülser, osteoporoz ve çocuklarda büyüme gelişme geriliğine yol açabilmesi nedeniyle uzun süre kullanılmasından kaçınılmalıdır (54,99).

2) MİDRİYATİK VE SİKLOPLEJİKLER

Topikal kısa etkili midriyatik ve sikloplejik ajanlar (%1'' lik tropikamid, %1'' lik siklopentolat) ve sempatomimetik ajanlar (%2.5- 10'' luk fenilefrin) topikal steroid tedaviye

ek olarak günde 2-3 defa uygulanabilir. Bu ilaçlar siliyer kas spazmını azaltarak ağrı ve fotofobi gibi şikayetlerde azalmayı sağlarlar. Tropikamid gibi kısa etkili ajanlar irisi hareketli tutarak yeni arka sineşi oluşumunu azaltırken, uzun etkili ajanlar ise pupillayı sürekli dilate tuttuğundan yeni sineşi oluşumuna yol açabilirler (138).

3) SİTOTOKSİK AJANLAR

a. Antimetabolitler

(1).Azatioprin (AZA)

6-mercaptopurin'in imidazol türevidir. Pürin sentezini inhibe ederek, hücrel ve humoral immüneyi baskılar ve antiinflamatuvar etki gösterir. Göz, oral ve genital ülser, artrit ve tromboflebit tedavisinde etkilidir. İlaç dozu 2.5 mg/kg/gün veya 50-150 mg/gün şeklindedir. Bu dozlarda tek başına veya diğer immünsupresif ajanlarla kombine kullanıldığında oküler enflamasyonu baskıladığı, görme kaybını ve hastalık ilerlemesini engellediği, artrit ve orogenital lezyonlar üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (139). Azatioprinle erken tedavinin arka kutup tutulumunu kontrol altına aldığı ve yeni atakları önleyerek uzun dönem görme sonuçlarını olumlu yönde etkilediği ,hipopiyon gelişimini azalttığı gösterilmiştir (140). Kemik iliği supresyonu, hepatoksisite, ikincil malignite gelişimi, gastrointestinal rahatsızlık gibi yan etkileri mevcut olduğu için, üç ayda bir tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Azospermi ve amenoreye yol açabileceği bilinmelidir (119,140).

(2).Metotreksat

Folat antagonistidir. Haftada 1 gün 7,5-25 mg dozunda kullanılır (54). Yapılan bir çalışmada intravitreal aylık metotreksat enjeksiyonunun aköz humor IL-6 ve IL-8 düzeylerinde azalma sağlayarak dirençli retinal vaskülit tedavisinde etkili olabileceği gösterilmiştir (141). Hastalarda hepatotoksisite, renal toksisite, kemik iliği supresyonu ve gastrointestinal yan etkiler görülebilir.

(3).Mikofenolat Mofetil

İnozin monofosfat dehidrogenaz inhibisyonu yaparak hücrel immün yanıtı ve antikor oluşumunu baskılar. Günde 2 kez 1 gr dozunda önerilir.Azatioprin intoleransı olan hastalarda alternatif tedavi olarak kullanılabilir. Ürtiker, miyopati, Epstein-Barr virüs ilişkili B-hücreli lenfoma, sitomegalovirüs enfeksiyonları ve dissemine varisella zoster enfeksiyonu gibi yan etkileri vardır (142).

4) İMMUNMODÜLATÖRLER

a. Siklosporin A (CSA)

Kalsinörin inhibisyonu yaparak, T lenfosit (CD4+) aktivasyonunu baskılar ve IL-2 üretimini durdurur (54,143). Akut atak ve nökslerin önlenmesinde 3-5 mg/kg/gün dozlarında tek başına veya kortikosteroid ve azatioprin ile kombine olarak kullanılabilir.

Azatioprin ile kombine kullanılması etkinliğini artırır. Akut atak tedavisinde hızlı etkili bir ajandır. Tedaviye yan etki ya da uyumsuzluk nedeniyle ilaç kesilecekse rebound etki oluşmaması için 1-2 hafta aralarla 25 mg azaltılarak kesilmelidir (54,143). Uzun süre siklosporin A tedavisi sonucunda nörolojik yan etkiler, hirsutizm, gingival hiperplazi, gastrointestinal rahatsızlık hissi, hiperglisemi, hepatotoksisite, nefrotoksisite, hipertansiyon görülebilir (144). Bu nedenle kan basıncı, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri belirli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Nörotoksik yan etkileri nedeniyle de nörobeçet hastalarında kullanımı sakıncalıdır (145).

b. FK 506 (Takrolimus)

Kalsinörin inhibitörü bir makrolid antibiyotiktir. T hücre inhibisyonu yapar. Japonya'da yapılmış bir çalışmada üveiti olan 53 hastanın 40'ında (%75) başarılı sonuçlar izlendiği ve bu hastaların 41'inin Behçet Hastalığı üveiti tanılı olduğu bildirilmiştir. Siklosporin A tedavisine dirençli olgularda tacrolimus tedavisinin başarılı olduğu bildirilmiştir (146).

5) ALKİLLEYİCİ AJANLAR

a. Klorambusil

Yavaş alkilleyicidir. DNA replikasyonunu bozar. 2 mg/gün dozunda başlanır, 5-12 mg/gün dozuna çıkılabilir. Kortikosteroid ilaçlarla kombine kullanıldığında uzun dönemde görme prognozunu artırır (147). Siklofosfamid gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı oldukça azalmıştır. Takipte akyuvar sayısı dikkatle kontrol edilmelidir.

b. Siklofosfamid

Hızlı etkili alkilleyici bir ajandır. Oral veya parenteral kullanılabilir, oral kullanımın daha etkili olduğu bildirilmektedir. 1-3 mg/kg/ gün dozunda oral olarak ya da 750-1000 mg/m²/ay olarak yüksek doz pulse şeklinde kullanılabilir (54). Bulantı, diyare, iştahsızlık alopesi, kemik iliği supresyonu, infertilite, sekonder enfeksiyon, sekonder malignite, hemorajik sistit gibi yan etkiler görülebilir (54,148).

6) KOLŞİSİN

Hücre içinde tübülüne bağlanarak mikrotübül fonksiyonunu inhibe eden bir alkaloiddir. Nötrofil motilitesini ve aktivitesini inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterir. Behçet Hastalığı'nda tekrarlayan inflamatuvar epizodların profilaksisinde kullanılır. Göz tutulumundaki etkinliği net olarak gösterilememiştir (54). Kolşisin kullanımında yan etki olarak akut lökopeni görülebilir (149).

7) BİYOLOJİK AJANLAR

a. İnterferon-alfa (IFN- α)

İnterferonlar, insan ve diğer hayvan hücreleri tarafından viral enfeksiyondan sonra üretilen heterojen bir grup glikoproteindir. Bunlar viral protein yapımını bloke ederek virüslerin üremesini inhibe etmektedir. İnterferonlar, lökosit, fibroblast ve lenfosit gibi kaynaklandıkları hücreye göre 3 gruba ayrılmaktadır. Bunlara sırasıyla alfa, beta ve gama interferon da denilmektedir. Alfa interferon (IFN- α), doğal ve adaptif immünite arasında köprü görevi gören başlıca sitokindir. Th1, CD8+ sitotoksik T hücrelerinin ve doğal öldürücü hücrelerin (NK) viral enfeksiyon ile savaşmalarını sağlar. Ayrıca IFN- α 'nın T hücreleri üzerinde antiproliferatif ve preapoptotik etkileri olduğu da gösterilmiştir (7-17).

Antiviral, antineoplastik ve immünomodülatör etkiye sahip olan bu biyolojik ajan, konvansiyonel immünsupresiflere cevapsız Behçet üveitinin tedavisinde son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır (7-17). Fakat halen kullanım dozu konusunda görüş birliği yoktur. IFN α -2a tedavisi ile ilgili ilk ve en geniş seri Kötter ve ark. tarafından bildirilmiştir (7). Monoterapi olarak veya en fazla 10mg/gün prednizon ile kombine edilerek, IFN α -2a 6 milyon internasyonel ünite (MİÜ) dozunda 28 gün kullanılmış sonra hastanın klinik seyirine göre IFN α -2a dozu ayarlanmıştır. Ortalama 36 aylık takipte, hastaların %90'ından fazlasında iyi cevap alındığı, %82'sinde atakların tamamen baskılandığı ve %40'ında tedavi kesilmesine rağmen remisyonun korunduğu bildirilmiştir.

Tugal-Tutkun ve ark.'nın aynı tedavi protokolüyle yaptıkları çalışmada 44 hasta değerlendirilmiş, hastaların %91'inde tam ve kısmi yanıt alındığı, %36'sında tedavi sırasında atak görülmediği, %20'sinde tedavi kesildikten sonra remisyonun korunduğu, hastalarda atak kontrolü tam sağlanamasa da şiddeti azaldığı için görmenin korunabildiği belirtilmiştir (9).

Yapılan bir çalışmada Gueudry ve ark. ağır Behçet üveitinin kontrolünde düşük doz IFN α -2a kullanımını bildirmişler, IFN α -2a haftada 3 kez 3 MİÜ dozunda kullanılmıştır.

Üveitin kontrolünün sağlandığı, ancak sadece bazı hastalarda uzun dönem remisyonun korunduğu bildirilmiştir (12).

Önal ve ark. yaptıkları çalışmalarda ise yine ağır Behçet üveitinin kontrolünde düşük doz IFN α -2a kullanımını rapor etmişlerdir (15,16). Monoterapi olarak veya en fazla 8mg/gün prednizon ile kombine, IFN α -2a 3 MİÜ/ gün 14 gün kullanıldıktan sonra tedaviye 3MİÜ haftada 3 kez devam edilmiştir. Gueudry ve ark.'nın aksine IFN α -2a dozu sabit kalmamakta atak varlığında sırasıyla 4.5, 6, 9 MİÜ haftada 3 kez dozuna çıkartılmaktadır. Hastaların %95'inde üveitin kontrol altına alındığı ve atak sıklığında anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir.

Tugal-Tutkun ve ark. yaptığı başka bir çalışmada, IFN α -2a tedavisi ile optik disk neovaskülarizasyonunun (NVD) gerilediği bildirilmiş ve ajanın antianjiyogenik etkisi üzerinde durulmuştur (150).

İnterferon tedavisi başlangıcında görülen ateş, şiddetli baş ağrısı ve kas ağrıları ile karakterize grip benzeri semptomlar neredeyse hastaların tümünde görülürken , sadece birkaç gün sürmektedir. İnterferon tedavisi ile ilgili sonuçlar çok olumlu görünse de ilacın pahalı olması, depresyona yol açabilmesi, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, alopesi, kas ağrıları gibi hastanın yaşam kalitesini bozabilen yan etkilerin varlığı kullanımını kısıtlamaktadır.

Kötter ve ark.'nın çalışmasında; tüm hastalarda ilk hafta grip benzeri hastalık ve enjeksiyon yerinde reaksiyon izlenmiştir. Gözlenen diğer yan etkiler ise lökopeni (%40), alopesi (%24), depresyon (%8), fibromiyalji(%10) olarak bildirilmiştir. Ayrıca hastaların %16'sında ANA (antinükleer antikor) geliştiği, hiçbir hastada anti-IFN α -2a antikor gelişmediği bildirilmiştir (7). Tugal-Tutkun ve ark. yaptığı çalışmada ise yan etki olarak hastaların %10'unda lökopeni, %27'sinde karaciğer enzimlerinde artış izlenmiş olup, tedavi dozunun azaltılması veya tedavinin sonlandırılmasıyla bu yan etkilerin düzeldiği bildirilmiştir (9).

b. Anti-TNF

(1).İnfliksımab (Anti-TNF- α monoklonal antikor)

Hastaların serum ve aköz hümor TNF- α (tümör nekrozis faktör-alfa) düzeylerinin yüksekliği, çözünebilir TNF reseptör düzeyi yüksekliği ve bunun hastalık aktivitesiyle ilişkili olması, TNF- α üreten hücrelerin sayısının aktif dönemlerde artması ve deneysel modellerde TNF- α 'nın üveit gelişiminde rolünün görülmesi; anti-TNF ajanların Behçet üveitinin

tedavisinde kullanılmasını gündeme getirmiştir (151). İnfliksimab, insan-murin şimerik anti-TNF IgG1 monoklonal antikordur (54). İnsan TNF- α 'sına bağlanıp nötralize eder.

İnfliksimab, göz tutulumu dışında santral sinir sistemi tutulumu, gastrointestinal sistem tutulumu, mukokutanöz bulgular, vasküler tutulum ve artrit tedavisinde de kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada Sfikakis ve ark. 5mg/kg dozda infliximab infüzyonu sonrasında oküler inflamasyonun 24 saat içerisinde, vitritis ve retinit bulgularının 7. günde, retinal vaskulit ve kistoid maküla ödeminin ise 28. günde baskılandığını, İnfliksimab'ın nüks sıklığını azaltmakta ve görme keskinliğini arttırmakta etkili olduğunu belirtmişlerdir (152).

Tuğal-Tutkun ve ark.'nın yaptığı çalışmada kortikosteroid, Azatioprin ve Siklosporin-A tedavisine dirençli son 6 ay içinde ciddi atak geçirmiş 13 hasta değerlendirilmiştir. 0., 2., 6., 14. Haftalarda 5 mg/kg dozunda infliksimab infüzyonu sonrası; tedavi boyunca atak sıklığının azaldığı, görme keskinliğinin arttığı ve kortikosteroid dozunun azaltılabildiği vurgulanmıştır (153).

Bu tedavinin en önemli dezavantajı, kullanıldığı sürece etkili olması, tedavinin kesilmesi sonrası atakların tekrarlaması olarak bilinmektedir. Ayrıca ciddi infüzyon reaksiyonu gelişme riski olduğundan infüzyonların hastane şartlarında yakın gözetim altında uygulanması gerekmektedir. Fare proteini içeren şimerik antikor olması nedeniyle anti-şimerik antikorlar gelişerek infliksimab tedavisine direnç gelişebildiği bildirilmiştir. Anti-şimerik antikor gelişimini baskılamak amacıyla sıklıkla bir immünsupresif ajanın, örneğin Azatioprin, tedaviye eklenmesi tercih edilmektedir (154,155).

Handa T ve ark yapmış oldukları çalışmada; infliksimab tedavisinin uzun dönem etkisi değerlendirilmiş, üveit atak sıklığında ve posterior segment tutulumunda anlamlı azalma görülmüştür. Aynı çalışmada infliximaba karşı tüm hastalarda antikor gelişmesine rağmen ilacın klinik etkinliğinin devam ettiği gösterilmiştir (155).

İlacın yan etkileri; ilaca bağlı lupus, kronik kalp yetmezliği, trombotik olaylar, neoplazi, latent tüberküloz enfeksiyonunun reaktivasyonu ve demiyelinizan hastalık gelişimidir. Tüberküloz enfeksiyonunun reaktivasyonu riski nedeniyle deri tüberkülin testi 5mm'den fazla olan hastalarda profilaktik isoniazid tedavisi gerekebilmektedir (153-155).

(2). Adalimumab

Tümüyle humanize bir monoklonal anti-TNF- α antikordur. İnfliksimaba direnç gelişmesi nedeniyle adalimumab tedavisine geçiş literatürde bildirilmiştir. Bu çalışmalarda, dirençli Behçet üveiti olan 9 hastada infliksimab ile başlanan ve adalimumab ile devam edilen

tedaviyle bazı semptomların hızla ve kalıcı şekilde düzeldiğini rapor edilmiştir. Adalimumab, Behçet Hastalığı'nda ve Behçet üveiti tedavisinde en az tecrübe edilmiş anti-TNF ajandır.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada daha önceden infliximab ile tedavi edilmiş ve infüzyon reaksiyonu gelişmesi veya tedavi etkinliğinin azalması nedeniyle adalimumab tedavisi verilen 17 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların 9'unda remisyon son takibe kadar devam etmiş 3'ü ise iyi yanıt vermiştir. Hastalarda herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Çalışmada başarısız infliximab tedavisi sonrasında alternatif olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (156).

Adalimumab kullanıma bağlı en önemli yan etkiler, bir hastada 40 mg/2 hafta dozunda verilen 3. ve 4. uygulamalar sonrasında gelişen ürtiker ve anjionörotik ödem olarak literatürde bildirilmiştir (157).

(3). Etanersept

Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen TNF- α reseptörü füzyon proteindir. Kolay tolere edilir ve subkutan yolla uygulanabilir (54). Zhang MF ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada Etanersept'in kısa dönem etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya 12 hasta alınmış ve hastaların %63'ünde görme keskinliği artmış, %37'sinde ise değişmemiştir. Hiçbir hastada görme keskinliğinde azalma görülmemiştir. Tüm hastalarda ön ve arka segment inflamasyonunda azalma görülürken hastalarda herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır (158).

8) DİĞER İLAÇLAR

a. Talidomid

Fizyolojik koşullar altında birbirine dönüşebilen S (-) ve R (+) enantimerlerden oluşan rasemik bir glutamik asit analogudur. S (-) formu güçlü bir TNF- α salınım inhibitörüdür (159). İmmünomodülatör, antiinflamatuvar ve antianjiyogeniktir. Teratojenite ve sedasyon, periferik nöropati gibi ciddi yan etkilerinin varlığı nedeniyle uzun yıllardır kullanılmamaktadır.

İmmünomodülatuar, antienflamatuvar ve antianjiyogenik etkileri nedeniyle Behçet Hastalığı tedavisinde son zamanlarda tekrar gündeme gelmiştir. Tedavinin erken dönemlerinde TNF-alfa reseptör düzeylerini CD8/CD11b+ T hücreleri ve NK hücreleri azaltırken, geç dönemde CD4+CD45RO+ hafıza T hücreleri ve $\gamma\delta$ T hücreleri artırdığı gösterilmiştir (159). Çocukluk çağı Behçet Hastalığı intestinal tutulumunda ve rekküren aftöz ülsersyonda etkili

olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (160,161).

b. Pentoksifilin

Çeşitli proinflamatuvar sitokinleri inhibe eden anti-TNF etkinliği olan bir ilaçtır (54). Yakın tarihli bir çalışmada Behçet Hastalığı'na bağlı anterior üveitli hastalarda pentoksifilin tedavisinin inflamasyonu baskılamada etkili olabileceği; diğer immünsüpresiflerin kontraendike ya da başarısız olduğu durumlarda tercih edilebileceği vurgulanmıştır (162).

c. Antikoagülanlar ve Fibrinolitikler

Behçet Hastalığı'nda tromboza eğilimde koagülasyon sistem anormalliğinin rolü olmadığı, fibrinolizis defekti,faktör V Leiden mutasyonu, damar duvarında PGI2 (prostoglandin I2) düzeyinde düşüklüğün buna neden olabileceğini ifade eden yayınlar vardır; ancak doğrulanamamıştır.Yapılan çalışmalarda antikoagülanların etkisi gösterilememiştir (163).

B. CERRAHİ TEDAVİ

Göz tutulumunda cerrahi tedavi genellikle gelişen komplikasyonlar (epiretinal membran oluşumu, makula deliği, katarakt, retina yırtığı ya da dekolmanı, glokom) nedeniyle yapılır (54).

Katarakt ameliyatı yapılacaksa eğer; preoperatif ve postoperatif antiinflamatuvar tedavi altında en az 3 aylık remisyon sağlandıktan sonra uygulanmalıdır. Arka kapsül kesifliği oluşursa Nd:YAG-laser (Neodmiyum: Ytrium-Aluminium-Garnet lazer) kapsülotomi yapılabilir (54).

Glokom varlığında hastanın göz içi basıncı medikal tedaviyle kontrol altına alınamıyorsa, etiyolojide sorumlu nedene yönelik olarak Nd:YAG-laser iridotomi,cerrahi periferik iridektomi,diod lazer siklofotokoagülasyon, antimetabolitli (mitomisinC) trabekülektomi ya da Ahmed valvi cerrahisi yapılabilir (164).

GEREÇ VE YÖNTEM

I. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya başlamadan önce İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı (22.04.2011 tarihli 2011/800-564 protokol nolu) alındı. Çalışmaya Ocak 1989 ile Ocak 2012 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Üvea departmanı ve İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim dalı Behçet polikliniğinden takipli hastalar alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalar çalışmanın içeriği hakkında bilgilendirildi (Hasta Bilgilendirme Formu, EK-1) ve tüm hastalardan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair aydınlatılmış onam formu alındı (EK-2)

Prospektif, kontrollü ve kesitsel serolojik tarama olarak yapılan bu çalışmaya; Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) kriterlerine uyan, bu kriterlere tam uymayan hastalarda ise Japon Araştırma Komitesi kriterlerine göre tanı alan, Behçet hastaları ve sağlıklı kontroller dahil edildi. Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı kontrollerden aşağıda belirtildiği şekilde 4 grup oluşturuldu:

Grup 1: Behçet üveiti nedeniyle en az 3 ay interferon alfa 2a (Roferon-A, Roche) tedavisi almış olan hastalar

Grup 2: Behçet üveiti nedeniyle sistemik immüsupresif tedavi almış hiç interferon kullanmamış hastalar

Grup 3: Behçet Hastalığı tanılı; göz tutulumu olmayan veya sadece ön segment tutulumu olan, Kolşisin dışında tedavi almayan hastalar

Grup 4: Diğer gruplarla yaş ve cinsiyet uyumu gösteren sağlıklı kontroller
Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Behçet dışında sistemik hastalık varlığı
- Uluslararası Çalışma grubu /Japon Araştırma Komitesi kriterlerine uymayan hastalar
- Gebelik ve şüphesi olan hastalar
- Dosyası eksik bilgi içeren hastalar.

II. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya alınan hastalara ait demografik ve klinik veriler önceden oluşturulan hasta takip formu kullanılarak toplandı (EK-3). Bu formda hastalara ait demografik veriler olarak

- Yaş, cinsiyet,

- Başvuruda Behçet Hastalığı tanı süresi (Hastaların Behçet Hastalığı tanı kriterlerini doldurdıkları tarihten başvuru anına kadar geçen süre),
- Başvuruda Behçet göz tutulumu süresi (ilk göz tutulumu semptomlarının başlangıcından başvuruya kadar geçen süre),
- Aile hikayesi varlığı,
- Toplam takip süresi (Hastaların kliniğe ilk başvuru anından örnek toplama zamanına kadar geçen süre),
- Toplam interferon alfa tedavi süresi (Başvuru anından örnek toplama zamanına kadar toplam interferon alfa kullanılan süre),
- Toplam tedavi süresi (İmmüsupresif tedavi veya Kolşisin tedavisi alan hastalarda tedavi başlangıcından örnek toplama zamanına kadar ilaç kullanım süresi),
- Japon Araştırma Komitesi kriterlerine (116) göre hastalık tipi değerlendirildi.
- Hastaların özellikli muayene bulguları (hipopiyon, retinal vaskülit, vitritis, retinit, papillit, kistoid maküla ödemi varlığı), gelişen komplikasyonlar (katarakt, glokom, posterior sineşi varlığı, disk neovaskülarizasyonu, retina neovaskülarizasyonu (NVE) retina dekolmanı, makulada skar ve epiretinel membran gelişimi, son evre hastalık, retinal ven dal tıkanıklığı, makula deliği, intravitreal kanama, fitizis bulbi, retina yırtığı, iriste neovaskülarizasyon) ve örnek toplama tarihinde kullandığı immünmodülatuar ajanlar ve ilaçlar sorgulanarak kaydedildi.

Behçet üveitinin anatomik sınıflamasının yapılmasında ve üveit aktivite değerlendirmesinde “Standardization of Uveitis Nomenclature” (SUN) çalışma grubunun belirlediği sınıflama kriterleri kullanıldı (165).

İnterferon tedavisi alan hastaların;

- İnterferon başlangıç dozu,
- İnterferon kümülatif dozu (İnterferon toplam takip süresince kullanılan interferon dozu x gün),
- İnterferon öncesi tedavi ajanları ve süreleri,
- Örnek toplama tarihinde oral steroid dozları (Hastaların oral steroid dozları 5 mg oral Prednizolon’a dönüştürülerek mg/gün olarak hesaplandı).
- İnterferon tedavi başladıktan sonra ilk atak tarihi,
- İnterferon tedavisi sırasında toplam ön ve arka/pan atak sayıları, ön ve arka simültane bilateral atak sayıları,

- İnterferon tedavisi başlangıcında ve örnek toplama tarihinde en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (logMAR) kaydedildi (EK-4).
- İnterferon alfa tedavisi sırasında anti-IFN- α antikoru pozitif ve negatif olan hasta gruplarının her biri için 1 yıl içerisindeki ataklı hasta oranı hesaplandı (Bu oran anti-IFN- α antikoru pozitif ve negatif olan hasta gruplarının her biri için atak geçiren hasta sayısı, tüm hastaların interferon kullanım süresine (yıl) bölünerek hesaplandı) (166).
- İnterferon alfa tedavisi sırasında anti-IFN- α antikoru pozitif ve negatif olan hasta gruplarında her bir hasta için toplam atak sayısı / yıl oranı ortalamaları hesaplanarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Anti-IFN- α antikoru pozitif ve negatif olan hasta grupları için her bir hastada toplam ön ve arka atak sayısı / toplam interferon kullanım süresi (yıl) oranları bulundu. Bu oranların ortalamaları alınarak istatistiksel olarak kıyaslandı). Tüm hastalara örnek toplama zamanında,
 - Sağ ve sol göz en iyi düzeltilmiş görme keskinliği,
 - Yarıkli-lamba biyomikroskopik muayene,
 - Göz içi basıncı ölçümü,
 - Farmakolojik dilatasyon sonrası ayrıntılı fundus muayenesini içeren tam oftalmolojik muayene yapıldı.

III. KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI

İnterferon tedavisine başlandıktan sonra en az 3 ay tedavi süresi olan hastalar ile hasta ve sağlıklı kontrollerden, venöz kandan 2 kuru tüpe 10 cc kan örneği alındı. Kan örnekleri Temmuz 2011 ve Ocak 2012 tarihleri arasında toplandı. İlk tüpteki örnek 4000 g' de 5- 10 dakika santrifüj edildi, serum örneği -20°C 'de analiz edileceği zamana kadar saklandı. Alınan 2. kan örneği ise otoantikör pozitifliğinin değerlendirilmesi için biyokimya laboratuvarına gönderildi.

IV. LABORATUAR TESTLERİ

A. ANTİ İNTERFERON-ALFA ANTİKORU VARLIĞI ANALİZİ

Antikör varlığı ve titresinin değerlendirilmesinde; insan ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kiti (Human IFN- α ELISA GEN-PROBE DİACLONE SAS-France) kullanıldı. Test protokolü aşağıdaki şekilde uygulandı:

1. Mikro kuyucuklar 2 kez tampon solüsyonla yıkandı.
2. 100 μl Assay tampon ilk iki kuyucuk hariç tüm kuyucuk çiftlerine eklendi.

3. Pipetlenen 200 µl IFN- α standart solüsyonun 100 µl si kuyucuk çiftlerine 500 pg/ml den 8 pg/ml ye doğru kuyucuktan kuyucuğa seyreltildi.
4. 100 µl Assay tampon boş olan kuyucuklara eklendi.
5. 80 µl Assay tampon serum örneklerinin konulacağı kuyucuklara eklendi.
6. 20 µl serum örneği belirlenen kuyucuk çiftlerine eklendi.
7. HRP- konjugatı hazırlandı,seyreltilmiş 50 µl HRP- konjugatı tüm kuyucuklara eklendi.
8. Kuyucuklar kaplanarak oda sıcaklığında 2 saat bekletildi (18°-25°C).
9. Kuyucuklar boşaltıldı ve 3 kez tampon solüsyonla yıkandı.
10. 100 µl TMB substrat solüsyonu boş kuyucuklarda dahil olarak tüm kuyucuklara eklendi.
11. Kuyucuklar oda sıcaklığında 15 dakika bekletildi (18°-25°C).
12. 100 µl Stop solüsyonu boş kuyucuklarda dahil olarak tüm kuyucuklara eklendi.
Boşalan kuyucuklar 450 nm ışık altında ölçülerek anti-interferon antikor taraması sonlandırıldı.

B. OTOANTİKOR POZİTİFLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalarda olası bir otoantikor pozitifliğinin saptanması amacıyla kan örneklerinde anti-TPO (anti-tiroid peroksidaz), ANA (antinükleer antikor), anti kardiyolipin IgG, anti kardiyolipin IgM düzeyleri standart yöntemler kullanılarak incelendi.

V. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) istatistik paket programı 17.0 sürümü kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact testi kullanıldı. Normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov - Smirnov dağılım testi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup durumunda, parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde ve $p < 0,01$ ileri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

I. DEMOGRAFİK VE KLİNİK BULGULAR

Çalışmada oluşturulan 4 gruptaki toplam hasta ve kontrol sayısı 119'du. İnterferon – alfa (Roferon) tedavisi alan grupta (Grup 1) 30 hasta (60 göz), immünsupresif tedavi alan grupta (Grup 2) 30 hasta (60 göz), Kolşisin tedavisi alan grupta (Grup 3) 29 hasta (58 göz) ve sağlıklı bireylerden oluşan grupta (Grup 4) 30 kontrol vardı. Gruplarda yaş ortalaması sırasıyla; 27,4 yaş (aralık:15-48), 31,1 yaş (aralık:16-47), 36,1 yaş (aralık:19-63) ve 27,7 yaş (aralık:17-41 yaş). Grup 1'deki hasta ve Grup 4'deki kontrollerin yaş ortalaması diğer iki gruptaki hastalara göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,01$).

Gruplardaki erkek hasta sayısı sırasıyla; 1. grupta 25 (%83), 2. grupta 24 (%80), 3. grupta 10 (%34,5) ve 4. grupta ise 24 (%80) idi. Grup 3'teki kadın hasta sayısı (%66), diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,01$). Aile hikayesi açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların Demografik Özellikleri

		Grup 1 (IFN- α) (n=60 göz, 30 hasta)		Grup 2 (İmmünsupresif) (n=60 göz, 30 hasta)		Grup 3 (Kolşisin) (n=58 göz, 29 hasta)		Grup 4 (Kontrol) (n=30)		P
		Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Yaş		27,4	7,6	31,1	7,6	36,1	11,1	27,7	5,6	0,002**
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Cinsiyet	Erkek	25	83%	24	80%	10	35%	24	80%	0,000**
	Kadın	5	17%	6	20%	19	66%	6	20%	
Aile hikayesi	Var	2	7%	4	13%	3	10%	0	0%	0,237
	Yok	28	93%	26	87%	26	90%	30	100%	

** $p<0,01$ (İstatistik analiz yöntemi olarak Kruskal Wallis testi ve Ki-kare testi kullanıldı)

Hastaların, başvuruda Behçet Hastalığı tanı süresi ortalamaları gruplarda sırasıyla 1. grupta; 1,8 yıl (aralık,0-10 yıl), 2. grupta 2,3 yıl (aralık,0-15 yıl), 3. grupta ise 5,2 yıld (aralık,0-20 yıl). Grup 3'teki hastaların başvuruda Behçet Hastalığı tanı süresi ortalaması,

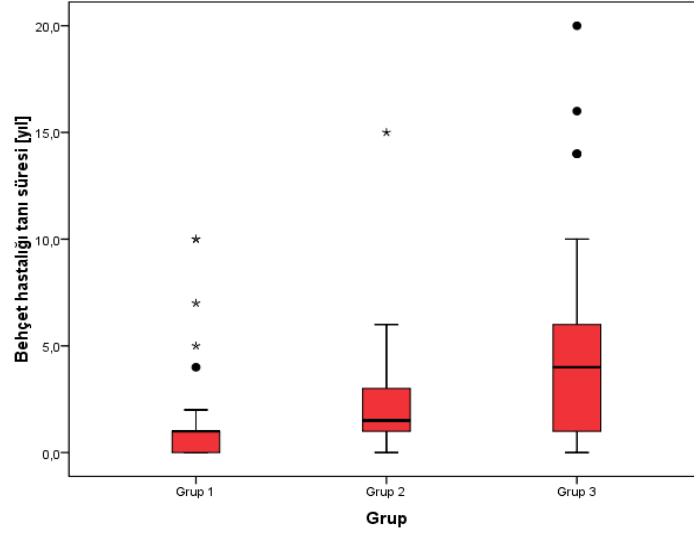
diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,01$). Behçet Hastalığı tipi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4) (Şekil 1).

Tablo 4. Grupların Behçet Hastalığı Bulguları

		Grup 1 (IFN- α) (n=60 göz)		Grup 2 (İmmünesupresif) (n=60 göz)		Grup 3 (Kolşisin) (n=58 göz)		P
		Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Başvuruda Behçet Hastalığı Tanı Süresi (yıl)		1,8	2,7	2,3	2,9	5,2	5,4	0,003**
		N	%	N	%	N	%	
Behçet Hastalığı Tipi (Japon Araştırma Komitesi)	Komplet	27	90%	29	97%	29	100%	0,167
	İnkompert	3	10%	1	3%	0	0%	

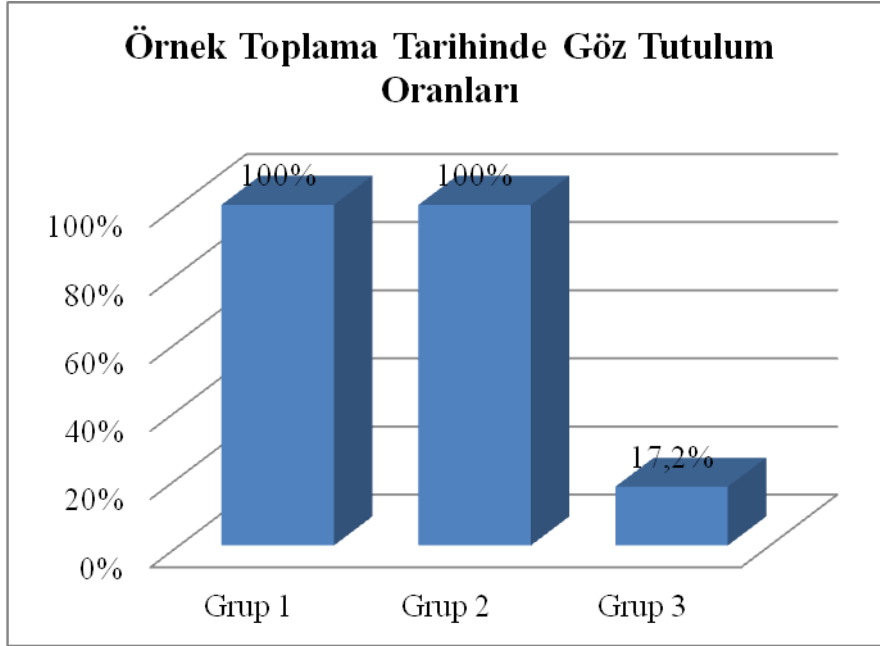
** $p<0,01$ (İstatistik analiz yöntemi olarak Kruskal Wallis testi ve Ki-kare testi kullanıldı)

Şekil 1. Başvuruda Behçet Hastalığı Tanı Süresinin Gruplara Göre Analizi



Örnek toplama tarihinde 1. ve 2. grupta tüm hastalarda göz tutulumu varken 3. gruptaki hastaların göz tutulum oranı %17,2 idi. 3. gruptaki hastaların göz tutulum oranları diğer gruplara göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0,000<0,01$) (Şekil 2).

Şekil 2. Örnek Toplama Zamanında Gruplara Göre Göz Tutulum Oranı



Toplam takip süresi ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Grupların Toplam Takip Süresi Ortalamaları

	Grup 1 (IFN- α) (N=30 hasta)		Grup 2 (İmmünespresif) (N=30 hasta)		Grup 3 (Kolşisin) (N=29 hasta)		P
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Toplam takip süresi ort. (ay)	32,46	33,03	25,93	34,33	53,14	69,18	0,719

$p>0,05$ (İstatistik analiz yöntemi olarak **Kruskal Wallis testi** kullanıldı)

A. İNTERFERON KULLANAN HASTA GRUBU

İnterferon alfa (IFN- α) kullanan 30 hastanın 27'si (%90) 1 kür ,3'ü (%10) ise 2 kür interferon-alfa 2a tedavisi almıştı. 1.kürde hastaların toplam interferon-alfa 2a tedavi süresi ortalaması; 14,075 ay (aralık; 3-36 ay), 2. kürde ise 5,583 aydı (aralık: 3,5-8,5 ay). Hastaların örnek toplama zamanına kadar toplam interferon tedavi süresi ortalaması 14,627 aydı (aralık: 3-44,5 ay) (Tablo 6).

IFN- α kullanan 30 hastanın 6'sında tedavi 1 kür sonrasında kesilmişti. Bu 6 hastanın 3'üne IFN- α rekürrens nedeniyle tekrar başlanmıştı. 2. kür başlanan 3 hastanın ise 1'inde

IFN- α kesilmişti, bu hastanın ilaç kesildikten sonraki toplam takip süresi 34 aydı . 2 kür interferon tedavisi alan bu hastada interferon tedavisinin kesilme nedeni 1. kürde aktif tüberküloz hastalığı varlığı, 2.kürde ise direnç gelişimi şüphesiydi.

Tablo 6. IFN- α Kullanımı Bulguları (Grup 1) (n=30 hasta)

	N	Ort.	S.s	Min.	Max.
Örnek toplama zamanına kadar IFN- α toplam tedavi süresi (ay)	30	14,627	11,607	3	44,5
IFN- α kesildikten sonra örnek toplama zamanına kadar takip süresi (ay)	4	30,75	27,0	9	67
IFN- α kümülatif doz (iü)	30	823,267	598,488	161	2504
IFN- α öncesi sistemik immüsupresif tedavi süresi (ay)	30	15,368	30,612	0	126
IFN- α öncesi sistemik steroid süresi	30	12,818	23,708	0	126

IFN- α başlangıç dozu 21 (%70) hastada 6 MİÜ/gün (internasyonel ünite/gün), 5 hastada (% 16,7) 3MİÜ/gün, 4 hastada (% 13,3) ise 3 MİÜ/ güneşırı ve altındaydı. 2. kür başlanan 3 hastanın IFN- α başlangıç dozu 1 hastada 6 MİÜ/gün, 1 hastada 3MİÜ/gün ve 1 hastada ise 3 MİÜ/ güneşırı idi (Tablo 7).

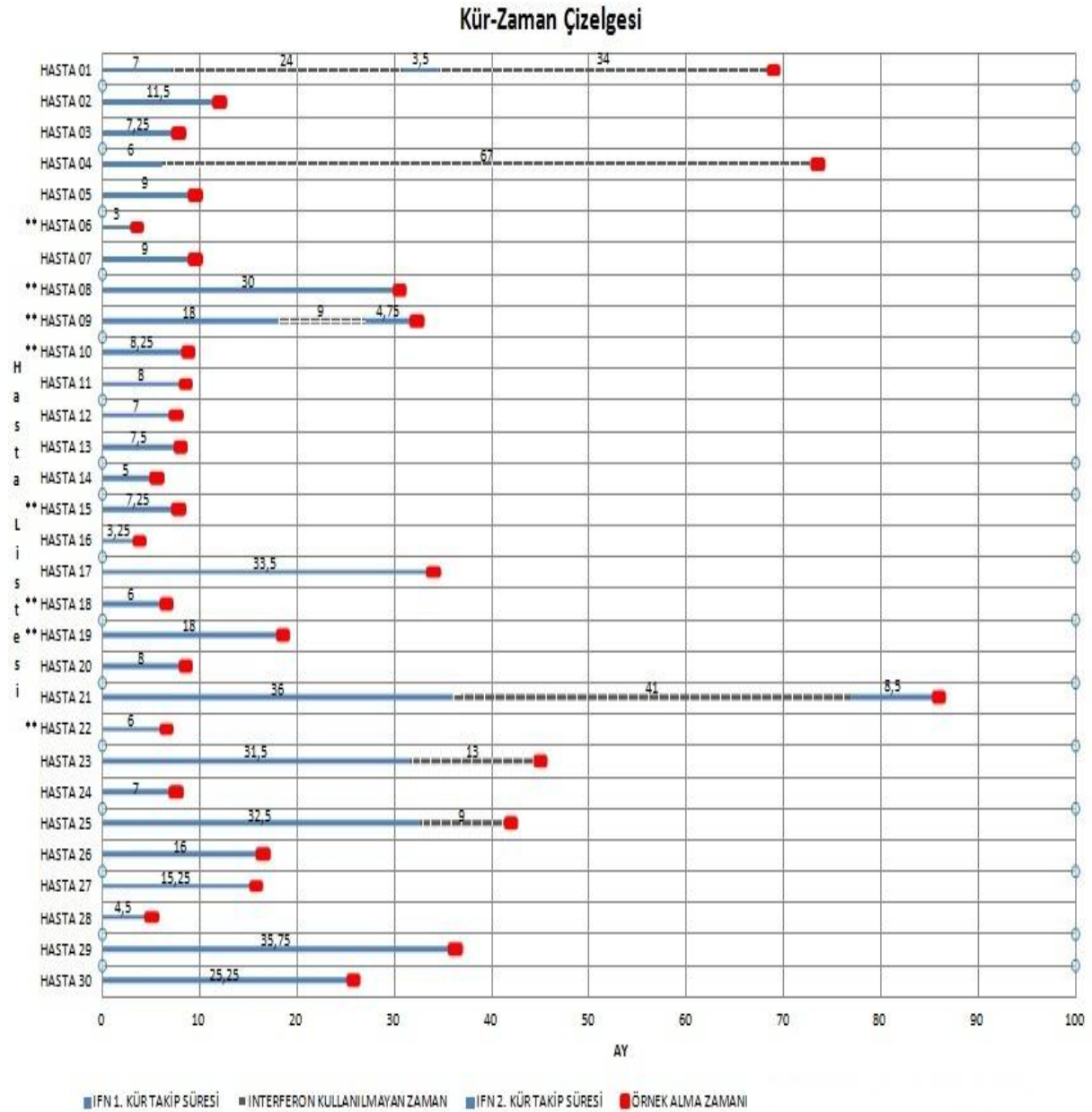
Son takipte (örnek toplama zamanı) 15 hasta (%50) 3 MİÜ/ güneşırı, 10 hasta (%33,3) 3 MİÜ/gün ve 1 hasta (3,3) ise 6 MİÜ/gün dozunda IFN- α kullanmaktaydı.4 hastada (%13,4) ise tedavi kesilmişti. Tedavisi kesilen bu 4 hastanın 2'sinde IFN- α kesilme nedeni tam remisyon,1'inde IFN- α ' ya yanıtızlık 1'inde ise gebelik isteğı nedeniyle idi.Örnek toplama tarihinde 17 hasta oral steroid tedavisi almaktaydı. Bu hastaların oral steroid dozu ortalaması 5,221 mg/g'dü (aralık: 1,5 -10 mg) (Tablo 13).

Tablo 7. IFN- α Başlangıç Dozları (Grup 1)

		N	%
IFN- α başlangıç dozu 1.kür (N=30 hasta)	6MÜ/G	21	70,0
	3MÜ/G	5	16,7
	3MÜ güneşırı ve azı	4	13,3
IFN- α başlangıç dozu 2.kür (N=3 hasta)	6MÜ/G	1	33,3
	3MÜ/G	1	33,3
	3MÜ güneşırı ve azı	1	33,3

İnterferon kullanan hastalarda İnterferon takip sürelerini içeren bilgiler şekil 3’de verilmiştir. (Hasta ve kontroller örnek toplama tarihine göre sıralanmış, sonrasında hastalar her grup için ayrı ayrı numaralandırılmıştır)

Şekil -3 Hastaların IFN- α Kullanım Süreleri



Yıldız işareti olan hastalarda IFN- α antikor pozitifliği vardır

1. kürde hastalara IFN- α başlanma nedeni 16 hastada (%53,33) diğer immünespresiflere direnç, 2 hastada (%6,67) hasta seçimi, 2 (%6,67) hastada NVD,NVE varlığı, 4 (%13,33) hastada immünespresiflerin yan etkisi, 3 hastada (%10) immünespresiflere dirençle birlikte hasta seçimi, 2 (%6,67) hastada immünespresiflere direnç ve

immünespresiflerin yan etkisi, 1 hastada (%3,33) ise NVD, NVE varlığıyla birlikte immünespresiflerin yan etkisiydi. 2.kürde IFN- α başlanma nedeni ise 1 hastada immünespresiflere direnç, 2 hastada ise IFN- α kesildikten sonra rekürrensti.

İnterferon kullanan hastaların; 28'i (%93,3) IFN- α öncesi immünespresif tedavi kullanmışken, 2'sinde (%6,6) IFN- α ilk seçenek olarak başlanmıştı. Bu 28 hastanın 16'sı (%57,1) Siklosporin A (CSA)+ Azatioprin (AZA) +Sistemik steroid 3'lü tedavisi, 6'sı (%21,5) CSA + Sistemik steroid, 4'ü (%14,2) CSA+AZA+Sistemik steroid+Kolşisin, 1'i (%3,6) AZA+Steroid+Kolşisin ve 1'i de (%3,6) CSA+AZA+ Kolşisin tedavisi almıştı. Hastalarda IFN- α tedavisi öncesi sistemik immünespresif tedavi süresi ortalama 15,368 aydı (aralık; 0-126 ay) (Tablo 6).

IFN- α tedavisi başladıktan sonra 17 hasta atak geçirmişti. Atak geçiren hastaların ortalama atak geçirme zamanı; 5,412 aydı (aralık:1-13,5). Bu hastalarda IFN- α tedavisi sırasında sağ gözlerde ön atak sayısı ortalama 2,2 atak (aralık:1-5 atak), sol gözlerde ise; 2,286 ataktı (aralık:1-4 atak). Tedavi sırasında sağ gözlerde ortalama arka/pan atak sayısı 1,818 atak (aralık:1-3 atak), sol gözlerde ise; 1,833 ataktı (aralık:1-3 atak). IFN- α tedavisi sırasında 4 hastada simültane bilateral ön atak 1 hastada ise simültane bilateral arka atak görüldü. Simültane bilateral ön atak geçiren 4 hastanın ortalama atak sayısı 1,5 ataktı (aralık:1-3 atak) (Tablo 8) .Atak geçiren 17 hastanın 12'sinde (%70) atak sırasında IFN- α dozu 3 MİÜ/ güneşarı, 4'ünde (%24) 3 MİÜ/gün, 1 hastada (%6) ise 6 MİÜ/gün'dü (Tablo 9).

Tablo 8. IFN- α Tedavisi Altında Atak Bulguları (Grup 1) (N=17 hasta)

	N	Ort.	S.s	Min.	Max.
IFN- α Başladıktan Sonraki İlk Atak Tarihi (ay)	17	5,412	3,703	1	13,5
IFN- α Tedavi Sırasında Sağ Gözlerde Ön Atak Sayısı	10	2,200	1,229	1	5
IFN- α Tedavi Sırasında Sol Gözlerde Ön Atak Sayısı	7	2,286	1,254	1	4
IFN- α Tedavi Sırasında Sağ Gözlerde Arka/Pan Atak Sayısı	11	1,818	0,751	1	3
IFN- α Tedavi Sırasında Sol Gözlerde Arka/Pan Atak Sayısı	6	1,833	0,983	1	3
IFN- α Tedavi Sırasında Simültane Bilateral Ön Atak Sayısı	4	1,5	1,0	1	3
IFN- α Tedavi Sırasında Simültane Bilateral Arka Atak Sayısı	1	1,0		1	1

Tablo 9. Atak Sırasında Hastalarda IFN- α Dozu (Grup 1)

		N=17 hasta	%
Atak sırasında IFN- α tedavi dozu	6MÜ/G	1	6
	3MÜ/G	4	24
	3MÜ Gün aşırı ve azı	12	70

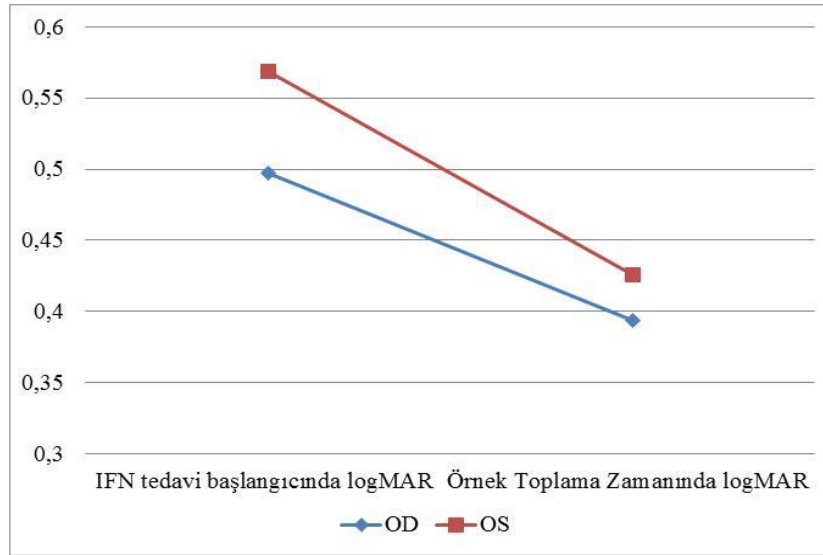
IFN- α tedavisi başlangıcında sağ gözlerde ortalama görme keskinliği; 0,497 logMAR (aralık 0,0-2,7 logMAR), sol gözlerde ise 0,569 logMAR'dı (aralık:0,0-3,0 logMAR). Örnek toplama tarihinde (son takip) ise sağ gözlerde ortalama görme keskinliği 0,394 logMAR (aralık:0,0-3,0 logMAR), sol gözlerde ise 0,426 logMAR'dı (aralık:0,0-3,0 logMAR). IFN- α tedavisi altında, 3 hastada sağ gözlerde en az 2 logMAR yükselmeye yani görme keskinliğinde azalmaya neden olan atak görülürken, sol gözlerde ise 1 hastada böyle bir atak görülmüştü. Bu 3 hastada sağ gözlerde en az 2 logMAR yükselmeye yani görme keskinliğinde azalmaya neden olan atak sayısı ortalaması 1,66 ataktı (aralık:1-2 atak). Bu 3 hastanın 2'sinde görme kaybı atak atlattıldıktan sonra düzeldi 1 hastada kalıcı görme kaybı gelişmişti. Hastalarda; örnek toplama zamanında sağ ve sol göz logMAR ortalamalarında, IFN- α tedavi başlangıcındaki logMAR ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş yani görme keskinliklerinde anlamlı artış vardı ($p<0,05$) (Tablo 10) (Şekil 4). Örnek toplama tarihinde hastaların logMAR düzeyleri Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 10. IFN- α Tedavi Başlangıcında ve Örnek Toplama Zamanında LogMAR Bulguları (Grup 1)

	IFN- α Tedavi Başlangıcında LogMAR		Örnek Toplama Zamanında LogMAR		P
	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	
SAG GÖZLER	0,497	0,657	0,394	0,676	0,036*
SOL GÖZLER	0,569	0,816	0,426	0,867	0,044*

$p<0,05$ (İstatistik analiz yöntemi olarak **Wilcoxon testi** kullanıldı)

Şekil 4. IFN- α Tedavi Başlangıcı ve Örnek Toplama Zamanı Arasındaki LogMAR Ortalamaları Farkı



Örnek toplama tarihinde IFN- α tedavi grubunda sağ gözlerin biyomikroskopik muayenesinde; gözlerin 23'ünde (%76,7) ön segment normaldi. Diğer 7 gözün 2'sinde iritis 5'inde ise kronik inflamasyona sekonder ön segment bulguları mevcuttu. Sol gözlerin biyomikroskopik muayenesinde ise gözlerin 24'ünde (%80,0) ön segment normaldi. Diğer 6 gözün 1'inde (%3,3) iritis, 5'inde ise kronik inflamasyona sekonder ön segment bulguları mevcuttu (Tablo 15).

Örnek toplama tarihinde IFN- α tedavi grubunda sağ gözlerin fundus muayenesinde gözlerin 13'ünde (%43,3) fundus muayenesi normaldi. Diğer 17 gözün 3'ünde aktif atak bulguları 14'ünde ise kronik inflamasyona sekonder gelişen bulgular vardı. Sol gözlerin ise; 17'sinde (%57) fundus muayenesi normaldi. Diğer 13 gözde ise kronik inflamasyona sekonder gelişen bulgular mevcuttu (Tablo 16).

B. İMMÜNSUPRESİF TEDAVİ GRUBU (GRUP 2)

İmmünsupresif tedavi alan grupta ortalama tedavi süresi; 20,467 aydı (aralık: 1,5-78 ay) (Tablo 11). Bu grupta hastaların örnek toplama tarihinde ortalama oral steroid dozu 5,278 mg/gündü (aralık:1,25-10 mg/gün) (Tablo 12).

İmmünsupresif tedavi alan grupta örnek toplama zamanında, 8 hasta Steroid+ Kolşisin+AZA kombinasyonu, 6 hasta Steroid+AZA+CSA kombinasyonu, 5 hasta Kolşisin+AZA, 4 hasta AZA, 3 hasta Steroid+AZA, 2 hasta Steroid+Kolşisin+AZA+CSA kombinasyonu, 1 hasta CSA+AZA ve 1 hasta sadece sistemik steroid tedavisi almaktaydı (Tablo 13).

İmmünespresif tedavi alan grupta hastaların örnek toplama tarihindeki ortalama görme keskinlikleri sağ gözlerde ortalama; 0,056 logMAR (aralık:0,0-0,7 logMAR), sol gözlerde ise ortalama; 0,17 logMAR'dı (aralık:0,0-1,9 logMAR) (Tablo 14, Şekil 5).

Örnek toplama tarihinde immünespresif tedavi alan grupta sağ gözlerin biyomikroskopik muayenesinde ; gözlerin 29'unda (%96,7) ön segment normal, 1'inde (%3,3) iritis mevcuttu.Sol gözlerin ise 26'sında (%86,7) ön segment normal, 2'sinde (%6,7) iritis, 1'inde (%3,3) katarakt ve neovasküler glokom, 1'inde (%3,3) posterior sineşi mevcuttu (Tablo 15).

Örnek toplama tarihinde immünespresif tedavi alan grupta sağ gözlerin fundus muayenesinde ; gözlerin 24'ünde (%80) fundus muayenesi normaldi, diğer 6 gözde ise kronik inflamasyona sekonder gelişen bulgular mevcuttu.Sol gözlerde ise, 19 gözde (%63,4) fundus muayenesi normaldi. Diğer 11 gözün 3'ünde aktif atak bulguları varken 8'inde kronik inflamasyona sekonder gelişen bulgular mevcuttu (Tablo 16).

C. KOLŞİSİN KULLANAN HASTA GRUBU (GRUP 3)

Bu grupta ortalama tedavi süresi 77,793 aydı (aralık:6-180 ay) . Kolşisin kullanan hasta grubunda ilaç kullanım süresi, İmmünespresif tedavi grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (Tablo 11). Bu gruptaki hastaların örnek toplama tarihindeki kolşisin dozları tablo 13'de verilmiştir.

Kolşisin kullanan grupta hastaların örnek toplama tarihinde ortalama görme keskinlikleri sağ gözlerde 0,0 logMAR, sol gözlerde ise 0.0 logMAR dı.1 hastada sağ gözde ambliyopi mevcuttu,o hastanın görme keskinliği 1.0 logMAR'dı (Tablo 14,Şekil 5).

Kolşisin kullanan hasta grubunda örnek toplama tarihinde sağ gözlerin biyomikroskopik muayenesinde ; gözlerin 28'inde (%96,6) ön segment normal, 1'inde (%3,4) iritis mevcuttu. Sol gözlerde ise tümünde (29 göz) ön segment muayenesi normaldi (Tablo 15).

Kolşisin kullanan hasta grubunda örnek toplama tarihinde sağ ve sol gözlerin fundus muayenesinde gözlerin tümünde (58 göz) fundus muayenesi normaldi.

Tablo 11. IFN- α Dışında İlaç Kullananlarda Tedavi Süresi

	Grup 2 (İmmüsupresif) (N=30 hasta)		Grup 3 (Kolşisin) (N=29 hasta)		P
	Ort	Ss	Ort	Ss	
IFN- α Dışında İlaç Kullananlarda Tedavi Süresi (ay)	20,467	19,193	77,793	53,011	0,000**

**p<0,01 (İstatistik analiz yöntemi olarak Mann Whitney U testi kullanıldı)

Tablo 12. Örnek Toplama Tarihinde Gruplara Göre Oral Steroid Dozları

	Grup 1 (IFN- α) (N=30 hasta)		Grup 2 (İmmüsupresif) (N=30 hasta)		Grup 3 (Kolşisin) (N=29 hasta)		P
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Örnek Toplama Tarihinde Oral Steroid Dozu	5,221	2,430	5,278	2,797	0	0	0,455

p>0,05 (İstatistik analiz yöntemi olarak Kruskal Wallis testi ve Ki-kare testi kullanıldı)

Tablo 13. Örnek Toplama Tarihinde Gruplara Göre IFN- α Dışında Kullanılan İlaçlar ve Dozları

		Grup 1 (IFN- α) (N=30 hasta)		Grup 2 (İmmüsupresif) (N=30 hasta)		Grup 3 (Kolşisin) (N=29 hasta)		p
		Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Örnek toplama tarihinde oral steroid dozu		5,221	2,430	5,278	2,797	0	0	0,455
		N	%	N	%	N	%	
Örnek Toplama Tarihinde Kolşisin dozu	3x1	6	75%	7	47%	23	79%	0,172
	2x1	2	25%	7	47%	6	21%	
	2x2	0	0%	1	7%	0	0%	
Örnek Toplama Tarihinde İmmüsupresif Dozu	AZA 50/100/125/150	0	0%	19	70,3%			
	AZA100 + CSA200	0	0%	7	26%			
	AZA150 + CSA200	0	0%	1	3,7%			
	AZA150 + CSA300	1	100%	0	0%			

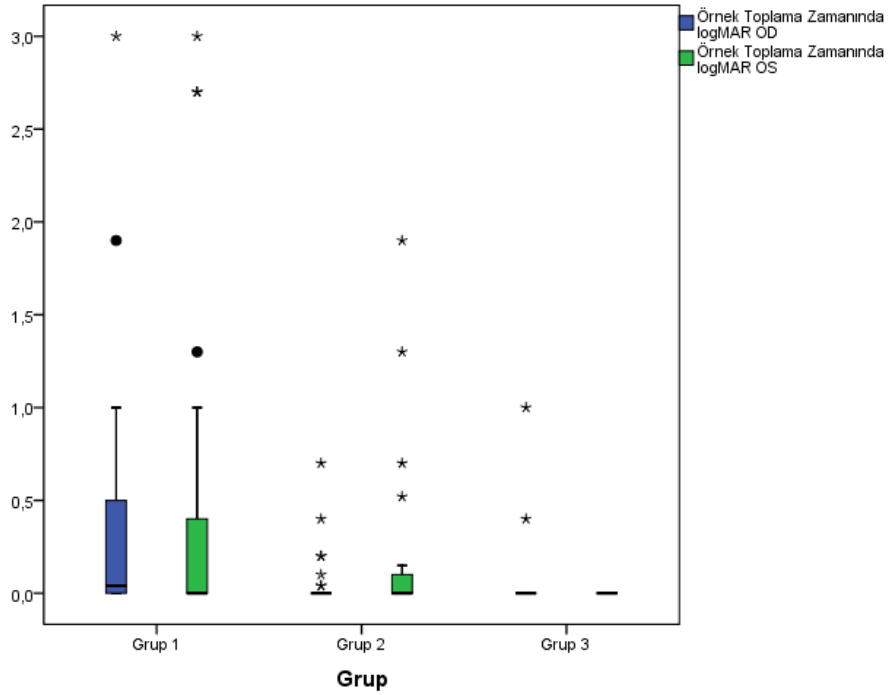
AZA:Azatiyoprin, CSA:Siklosporin A

p>0,05 (İstatistik analiz yöntemi olarak Kruskal Wallis testi ve Ki-kare testi kullanıldı)

Tablo 14. Örnek Toplama Tarihinde Gruplara Göre LogMAR Değerleri

	Grup 1 (IFN- α) (N=60 göz)		Grup 2 (İmmüsupresif) (N=60 göz)		Grup 3 (Kolşisin) (N=58 göz)		P
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Örnek Toplama Zamanında LogMAR Sağ Gözler	0,394	0,676	0,056	0,150	0,000	0,000	0,000**
Örnek Toplama Zamanında LogMAR Sol Gözler	0,426	0,867	0,170	0,427	0,000	0,000	0,001**

p<0,01 (İstatistik analiz yöntemi olarak **Kruskal Wallis testi kullanıldı)

Şekil 5. Örnek Toplama Tarihinde Grupların Sağ ve Sol Göz LogMAR Değerleri

Tablo 15. Örnek Toplama Tarihinde Grupların Ön Segment Biyomikroskopi Bulguları

		Grup 1 (IFN- α) (N=60 göz)		Grup 2 (İmmünespresif) (N=60 göz)		Grup 3 (Kolşisin) (N=58 göz)	
		N	%	N	%	N	%
Örnek Toplama Tarihinde Biyomikroskopi Sağ Göz	Normal	23	76,7	29	96,7	28	96,6
	İritis	2	6,7	1	3,3	1	3,4
	Katarakt	3	10	0	0,0	0	0,0
	Neovasküler glokom	1	3,3	0	0,0	0	0,0
	Arka kapsül kesifliği	1	3,3	0	0,0	0	0,0
Örnek Toplama Tarihinde Biyomikroskopi Sol Göz	Normal	24	80	26	86,7	29	100,0
	İritis	1	3,3	2	6,7	0	0,0
	Katarakt	2	6,8	0	0,0	0	0,0
	Katarakt + Post. Sineşi	1	3,3	0	0,0	0	0,0
	Matür Katarakt + Post. Sineşi	1	3,3	0	0,0	0	0
	Katarakt + Neovasküler glokom	0	0,0	1	3,3	0	0,0
	Post. Sineşi	0	0	1	3,3	0	0,0
	Fıtızis bulbi	1	3,3	0	0,0	0	0,0

Tablo 16. Örnek Toplama Tarihinde Grupların Gözdibi Bulguları

		Grup 1 (IFN- α) (N=60 göz)		Grup 2 (İmmüsupresif) (N=60 göz)	
		N	%	N	%
Örnek Toplama Tarihinde Gözdibi Bulguları Sağ Göz	Normal	13	43,3	24	80
	1+ ve Üzerinde Vitre Bulanıklığı (SUN kriterlerine göre)	0	0,0	0	0,0
	Optik atrofi	1	0,0	0	0,0
	Makula Ödemi + Retinit	1	3,3	0	0,0
	Makulada p.e.d	2	6,7	1	3,3
	Atrofik Makula	1	3,3	0	0,0
	Epiretinal Membran (ERM)	2	6,7	1	3,3
	ERM + Atrofik makula	1	3,3	0	0,0
	Retinit	1	3,3	0	0,0
	Periferde Kılıflı Damarlar	1	3,3	1	3,3
	Makulada p.e.d + Periferde Kılıflı Damarlar	1	3,3	0	0,0
	Atrofik Makula + Periferde Kılıflı Damarlar	1	3,3	0	0,0
	Optik atrofi + Periferde Kılıflı Damarlar	2	6,7	1	3,3
	Optik atrofi + İçi Boş Damarlar	0	0,0	1	3,3
	ERM + Periferde Kılıflı Damarlar	1	3,3	1	3,3
	Retinit + İçi Boş Damarlar	1	3,3	0	0,0
	Optik atrofi + Makulada p.e.d +Periferde Kılıflı Damarlar	1	3,3	0	0,0
Örnek Toplama Tarihinde Gözdibi Bulguları Sol Göz	Normal	17	57	19	63,4
	1+ ve Üzerinde Vitre Bulanıklığı (SUN kriterlerine göre)	0	0,0	0	0,0
	Optik atrofi + Makulada p.e.d	1	3,3	0	0,0
	Atrofik makula+ Periferde kılıflı damarlar	0	0,0	1	3,3
	Makula ödemi + Ven Dal Tıkanıklığı	0	0,0	1	3,3
	Makulada p.e.d	1	3,3	1	3,3
	Atrofik makula	2	6,7	0	0,0
	ERM	3	10	2	6,7
	Retinit	0	0,0	2	6,7
	Periferde kılıflı damarlar	1	3,3	1	3,3
	Optik atrofi + Atrofik makula +İçi boş Damarlar	1	3,3	1	3,3
	Makulada p.e.d +Periferde kılıflı damarlar	1	3,3	0	0,0
	Retinit + Periferde kılıflı damarlar	0	0,0	1	3,3
	ERM + Periferde kılıflı damarlar	0	0,0	1	3,3
	Seçilemedi	3	10	0	0,0

(p.e.d: pigment epitel değişikliği, ERM: epiretinal membran,SUN: Standardization of Uveitis Nomenclature kriterleri)

(Fundus seçilemeyen hastaların 2'sinde seklüzyo pupilla 1'inde fitizis bulbi vardı)

II. OTOANTİKOR VE ANTI-IFN- α ANTİKOR POZİTİFLİĞİ

A. OTOANTİKOR POZİTİFLİĞİ

IFN- α kullanan hasta grubunda 30 hastanın 20'sinde (%66,6) otoantikor pozitifliğine bakıldı. Bu hastaların 14'ünde (%70) otoantikorlar negatifken 6 (%30)'sında pozitif. Pozitif olan 6 hastanın 2'sinde anti-TPO, 1'inde ANA, 1'inde antikardiyolipin Ig G, 1'inde ANA ve anti-TPO, 1'inde ise anti-TPO ve antikardiyolipin Ig G pozitifliği mevcuttu (Tablo 22).

İmmüsupresif tedavi alan grupta 30 hastanın 17'sinde (%56,6) otoantikor pozitifliğine bakıldı. Hastaların 16'sında (% 94,1) otoantikorlar negatifken 1'inde (% 5,9) pozitiflik vardı. Bu hastada ANA pozitifliği mevcuttu (Tablo 22).

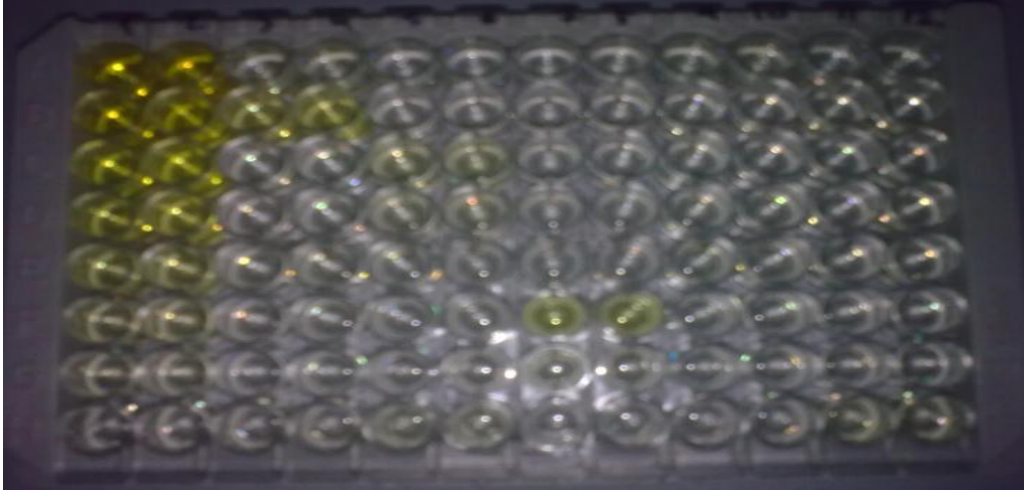
Kolşisin tedavi grubunda ise; 29 hastanın 10'unda (%34,5) otoantikor pozitifliğine bakılabildi. Bu hastaların tümünde otoantikorlar negatifti (Tablo 22).

Sağlıklı kontrol grubunda ise 30 kontrolün 24'ünde (%80) otoantikor pozitifliğine bakıldı. 24 kontrolün 1'inde (% 4,2) otoantikor pozitifliği mevcuttu. Pozitiflik görülen kontrolde ise anti-TPO pozitifliği (Tablo 22).

B. ANTI-IFN- α ANTİKOR POZİTİFLİĞİ

IFN- α kullanan hasta grubunda 30 hastanın 8'inde (% 26,7) anti-IFN- α antikor pozitifliği mevcuttu (Şekil 6-8) Bu 8 hastanın ortalama antikor titresini 21,625 pg/ml idi (aralık: 11-44 pg/ml). Anti-IFN- α antikor pozitifliği olan 8 hastanın 7'sinde (%75) otoantikor bakılabildi. 7 hastanın 2'sinde (%33,3) otoantikor pozitifliği mevcuttu. Bu hastaların 1'inde ANA değerinde ise anti-TPO pozitifliği vardı (Tablo 17). Hastaların başvuruda Behçet Hastalığı tanı süresi ortalama 1,84 yıldır (aralık:0-7 yıl). Başvuru anında ortalama göz tutulum süreleri 17,04 ay (aralık:0,02-57 ay), toplam takip süreleri ortalama 24,75 aydır (6,75-57 ay) (Tablo 18). Bu 8 hastanın 7'si (% 87,5) 1 kür, 1'i (%12,5) ise 2 kür IFN- α tedavisi almıştı. Hastaların örnek toplama tarihinde kadar toplam IFN- α tedavi süreleri ortalama 12,65 aydır (aralık:3-30 ay) (Tablo 19).

Şekil 6. IFN- α Antikor Pozitifliğinde ELİSA Kiti Görünümü



(Pozitiflik varlığında sarı renk görülmektedir)

Şekil 7. Anti-IFN- α Antikor Pozitifliği Değerlendirme Sonuçları-1

Measurement parameters

SUNRISE
 Measurement mode: Absorbance
 Measurement wavelength: 450 nm
 Read mode: Normal
 Unit: OD
 Date: 01/19/2012, Time: 13:46:42

Raw data

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	2.317	2.46	0.098	0.085	0.049	0.058	0.059	0.061	0.092	0.093	0.079	0.061
B	1.286	1.274	0.297	0.31	0.051	0.06	0.057	0.061	0.069	0.064	0.084	0.083
C	0.716	0.688	0.064	0.055	0.136	0.149	0.059	0.059	0.065	0.059	0.061	0.066
D	0.417	0.393	0.067	0.054	0.098	0.105	0.06	0.061	0.063	0.061	0.085	0.063
E	0.259	0.218	0.075	0.067	0.053	0.063	0.06	0.058	0.077	0.074	0.066	0.06
F	0.17	0.152	0.091	0.056	0.049	0.057	0.226	0.221	0.062	0.056	0.059	0.056
G	0.119	0.106	0.059	0.049	0.05	0.058	0.071	0.077	0.059	0.058	0.061	0.057
H	0.072	0.069	0.082	0.065	0.088	0.094	0.057	0.057	0.059	0.056	0.111	0.104

Şekil 8. Anti-IFN- α Antikor Pozitifliği Değerlendirme Sonuçları-2

Measurement parameters

SUNRISE
 Measurement mode: Absorbance
 Measurement wavelength: 450 nm
 Read mode: Normal
 Unit: OD
 Date: 01/24/2012, Time: 14:01:23

Raw data

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	2.483	2.425	0.074	0.082	0.053	0.069	0.066	0.09	0.069	0.071	0.084	0.071
B	1.298	1.267	0.074	0.1	0.116	0.085	0.067	0.083	0.073	0.067	0.06	0.07
C	0.709	0.715	0.071	0.053	0.067	0.067	0.062	0.064	0.071	0.064	0.076	0.078
D	0.414	0.419	0.072	0.061	0.06	0.058	0.063	0.15	0.07	0.062	0.107	0.065
E	0.247	0.249	0.31	0.088	0.068	0.059	0.082	0.063	0.07	0.068	0.068	0.113
F	0.175	0.172	0.067	0.125	0.057	0.063	0.068	0.062	0.066	0.066	0.073	0.062
G	0.125	0.121	0.067	0.07	0.051	0.063	0.064	0.14	0.219	0.062	0.064	0.058
H	0.119	0.074	0.073	0.072	0.127	0.105	0.11	0.122	0.178	0.078	0.149	0.082

Tablo 17. Anti-IFN- α Antikor Pozitif Hastaların Antikor Titreleri ve Otoantikor Pozitifliği (Hastalar örnek toplama tarihlerine göre sıralandı ve tablolara anti IFN- α antikor düzeylerine göre yerleştirildi)

	Anti IFN- α Antikor Düzeyi (pg/ml)	Otoantikor Pozitifliği
Hasta 8	44	Negatif
Hasta 15	30	Negatif
Hasta 6	28	Bakılmadı
Hasta 18	21	anti-TPO
Hasta 19	14	Negatif
Hasta 22	13	ANA
Hasta 10	12	Negatif
Hasta 9	11	Negatif

Tablo 18. Anti-IFN- α Antikor Pozitif Hastalarda Behçet Hastalığı ve Göz Tutulum Süreleri

	Başvuruda Behçet Hastalığı Tanı Süresi (yıl)	Başvuruda Behçet Göz Tutulumu Süresi (ay)	Toplam Takip Süresi (ay)
Hasta 8	0,5	57	57
Hasta 15	0,75	0,02	10
Hasta 6	1	12	8,5
Hasta 18	1	12	8,25
Hasta 19	4	1	41
Hasta 22	0	0,3	6,75
Hasta 10	7	48	34,5
Hasta 9	0,5	6	32
Ortalama	1,84	17,04	24,75

Bu 8 hastanın 5'inde (%62,5) IFN- α başlangıç dozu 6 MIÜ/gün, 2 sinde (%25) 3 MIÜ/gün ve 1'inde (%12,5) ise 3 MIÜ/gün aşırı ve azı idi. 2. kür alan tek hastada ise 2. kürde IFN- α başlangıç dozu 6 MIÜ/gün'dü. Hastaların IFN- α kümülatif dozu ortalama 895,5 İÜ' idi (250-1650 İÜ) (Tablo 19).

Tablo 19 . Anti-IFN- α Antikor Pozitif Hastaların IFN- α Verileri

	IFN- α Kür Sayısı	IFN- α Toplam Takip Süresi (ort:12,65 ay)	IFN- α Başlangıç Dozu 1.Kür	IFN- α Başlangıç Dozu 2.Kür	IFN- α Kümülatif Doz (İÜ) (ort:895,5 İÜ)
Hasta 8	1	30	6 MİÜ/gün		1570
Hasta 15	1	7,25	3 MİÜ/gün		469
Hasta 6	1	3	3 MİÜ/gün		250
Hasta 18	1	6	6 MİÜ/gün		534
Hasta 19	1	18	6 MİÜ/gün		1650
Hasta 22	1	6	6 MİÜ/gün		699
Hasta 10	1	8,25	6 MİÜ/gün		840
Hasta 9	2	22,75	3 MİÜ/gün aşırı ve altı	6 MİÜ/gün	1152

Anti-IFN- α antikoru pozitif olan 8 hastanın 4'ü (%50) IFN- α kullanımını sırasında atak geçirmişti. Atak geçiren bu 4 hastanın ortalama ilk atak tarihleri 3,81 aydı (2,25-6 ay). Bu hastaların ortalama sağ ve sol ön atak sayıları 2 (1-3 atak), arka atak sayıları ise sağ gözlerde 2,5 ataktı (2-3 atak), sol gözlerde ise 1 hasta 3 kez arka atak geçirmişti. IFN- α tedavisi sırasında 1 hastada simultane bilateral ön atak görülmüştü ve hiçbir hastada simultane bilateral arka atak yoktu (Tablo 20). Örnek toplama tarihinde 7 hasta halen 3 MİÜ/gün dozunda ,1 hasta ise 3 MİÜ/gün aşırı ve daha azı dozda IFN- α kullanmaktaydı.

Tablo 20. Anti- IFN- α Antikor Pozitif Hastalarda Tedavi Sırasında Atak Sayıları ve Özellikleri

	IFN- α Başladıktan Sonraki İlk Atak Tarihi (Ay)	IFN- α Tedavi Sırasında OD Ön Atak Sayısı	IFN- α Tedavisi Sırasında OS ön Atak Sayısı	IFN- α Tedavisi Sırasında OD Arka Atak Sayısı	IFN- α Tedavisi Sırasında OS Arka Atak Sayısı	IFN- α Tedavi Sırasında Simultane Bilateral Ön Atak Sayısı
Hasta 8	6	3	0	2	0	0
Hasta 15	0	0	0	0	0	0
Hasta 6	0	0	0	0	0	0
Hasta 18	0	0	0	0	0	0
Hasta 19	3	2	0	3	0	0
Hasta 22	0	0	0	0	0	0
Hasta 10	2,25	1	1	0	0	1
Hasta 9	4	0	3	0	3	0
Ortalama	3,81	2	2	2,5		

Anti-IFN- α antikor negatifliği saptanan 22 hastanın 9'u IFN- α tedavisi sırasında hiç atak geçirmemişti. Atak geçiren 13 hastanın ortalama ilk atak tarihleri 5,9 ay'dı (aralık:1-13,5 ay). İmmünespresif tedavi alan grupta ise 30 hastanın 2'sinde (%6) Anti-IFN- α antikor pozitifliği mevcuttu. Bu hastaların özellikleri Tablo 21' de verilmiştir.

Tablo 21. İmmünespresif Tedavi Grubunda Anti-IFN- α Antikor Pozitif Hastaların Özellikleri

HASTA ADI	Başvuruda Behçet Hastalığı Tanı Süresi (Yıl)	Başvuruda Behçet Göz Tutulumu Süresi (Ay)	Toplam Takip Süresi (Ay)	Tedavi Süresi (Ay)	Otoantikor Pozitifliği	IFN Antikor Titresi\Pozitifliği (Pg/MI)
Hasta 28	1,50	24,00	17,00	24,00	Negatif	14,00
Hasta 10	2,00	12,00	44,00	44,00	Yapılamadı	10,00

Kolşisin tedavi grubunda ise tüm hastalarda (29) anti-IFN- α antikor negatifti. Kontrol grubunda ise 30 kontrolün 2'sinde (% 6,7) anti-IFN- α antikor pozitifliği vardı (Tablo 22)

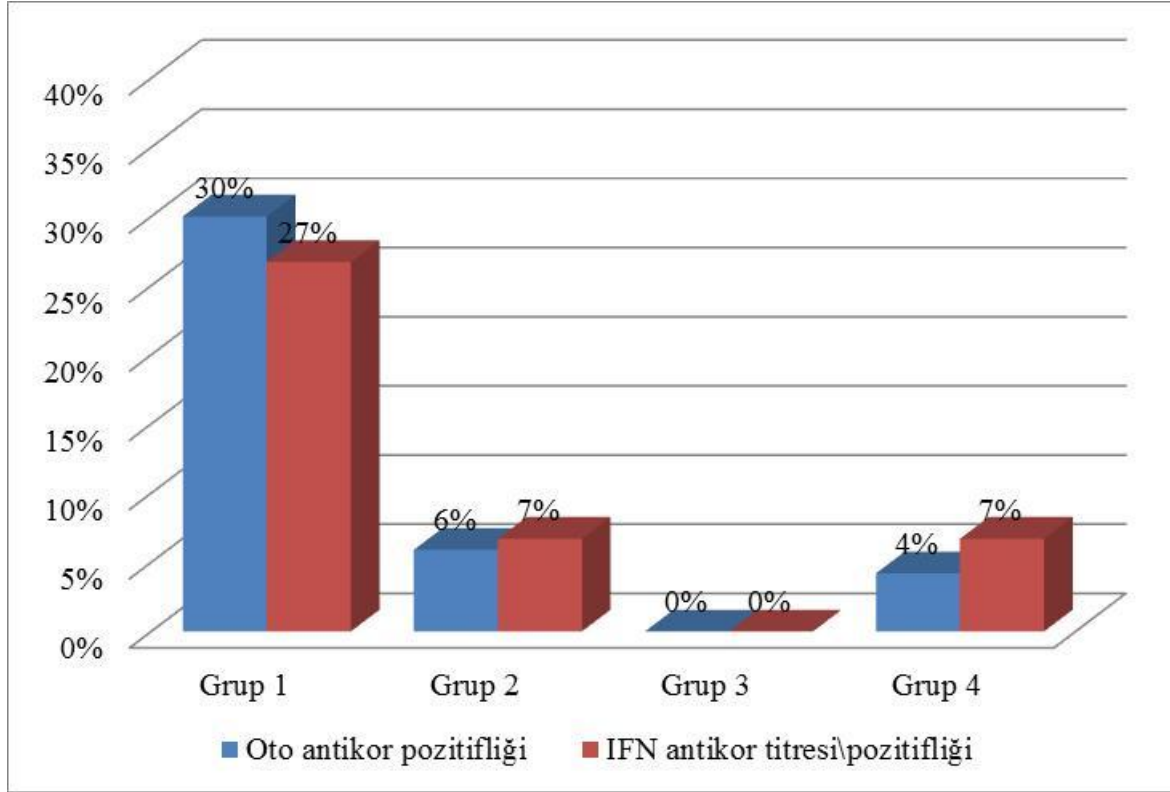
Anti-IFN- α antikor titresi\pozitifliği oranı (%26,7), diğer gruplara kıyasla IFN- α tedavisi alan grupta anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 22, Şekil 9). Otoantikor pozitifliği oranı da (%30), IFN tedavisi alan grupta (Grup1) diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). (Tablo 22, Şekil 9).

Tablo 22. Anti-IFN- α Antikor ve Otoantikor Pozitifliği

		Grup 1 (IFN- α) (n=30 hasta)		Grup 2 (İmmünespresif) (n=30 hasta)		Grup 3 (Kolşisin) (n=29 hasta)		Grup 4 (Kontrol) (n=30 kontrol)		P
		n	%	N	%	n	%	N	%	
Otoantikor pozitifliği	Negatif	14	70	16	94,1	10	100	23	95,8	0,019*
	Pozitif	6	30	1	5,9	0	0	1	4,2	
IFN- α antikor titresi\pozitifliği	Negatif	22	73,3	28	93,3	29	100	28	93,3	0,004*
	Pozitif	8	26,7	2	6,7	0	0	2	6,7	

* $p<0,05$ ** $p<0,01$ (İstatistik analiz yöntemi olarak **Ki-kare testi** kullanıldı)

Şekil 9. Anti- IFN- α Antikor ve Otoantikor Pozitifliği Grafiği



Gruplara göre Otoantikor pozitifliği ile anti-IFN- α pozitifliği arasındaki ilişki incelendiğinde;

IFN- α tedavi grubunda (Grup 1); anti-IFN- α antikor pozitif olan 8 hastanın 5'inin (%71,4) otoantikoru negatif, 2'sinin (%28,6) otoantikoru pozitif. Anti-IFN- α antikoru negatif olan 22 hastanın 9'unun (%69,2) otoantikoru negatif, 4'ünün (%30,8) otoantikoru pozitif idi .IFN- α tedavi grubunda; anti-IFN- α antikor pozitifliği ile otoantikor pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$). (Tablo 23)

İmmüsupresif tedavi alan grupta; anti-IFN- α antikoru pozitif olan 1 kişinin otoantikoru negatifken, anti-IFN- α antikoru negatif olan 15 hastanın otoantikoru negatif, 1 hastanın ise otoantikoru pozitif idi. İmmüsupresif tedavi grubunda ; anti-IFN antikor pozitifliği ile otoantikor pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki yoktu. ($p>0,05$). (Tablo 23)

Kolşisin tedavi grubunda ise tüm hastalarda otoantikor ve anti-IFN- α antikor negatifliği saptandı. (Tablo 23)

Kontrol grubunda ise anti-IFN- α antikor pozitifliği olan kontrollerin 2'sinde de otoantikorlar negatifken, anti-IFN- α antikoru negatif saptanan 21 kontrolün (%95,5)

otoantikoru negatif, 1'inin (%4,5) ise otoantikoru pozitif. Kontrol grubunda ; anti-IFN- α antikor pozitifliği ile otoantikoru pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunamadı. ($p>0,05$). (Tablo 23)

Tablo 23. Anti-IFN- α Antikor Pozitifliği ile Otoantikoru Pozitifliği İlişkisi Karşılaştırılması

	Otoantikoru pozitifliği	Antikor Pozitifliği (Negatif) (N=22)		Antikor Pozitifliği (Pozitif) (N=8)		P
		N	%	N	%	
Grup 1 (IFN- α)	Negatif	9	69,2	5	71,4	0,664
	Pozitif	4	30,8	2	28,6	
Grup 2 (İmmüsupresif)	Negatif	15	93,8	1	100	0,797
	Pozitif	1	6,3	0	0	
Grup 3 (Kolşisin)	Negatif	10	100	0	0	-
	Pozitif	0	0,0	0	0	
Grup 4 (Kontrol)	Negatif	21	95,5	2	100	0,758
	Pozitif	1	4,5	0	0	

$p>0,05$ (İstatistik analiz yöntemi olarak **Ki-kare testi** kullanıldı)

IFN- α tedavi grubunda, anti-IFN- α antikor pozitifliği saptanan 8 hastayla, anti-IFN- α antikor negatif olan 22 hastanın IFN- α kümülatif doz, IFN- α toplam takip süresi , IFN- α kesildikten sonra takip süresi, IFN- α başladıktan sonraki ilk atak tarihi, IFN- α kür sayısı ve başvuruda göz tutulum süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 24). Anti-IFN- α antikoru pozitif 8 hasta ile negatif olan 22 hastanın ön ve arka atak sayıları açısından da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$)(Tablo 24).

Tablo 24. Anti-IFN- α Antikor Pozitif ve Negatif Hastaların Bulgularının Karşılaştırılması

	Negatif (n=22)		Pozitif (n=8)		P
	Ort	Ss	Ort	Ss	
IFN- α Kümülatif Doz (İÜ)	797,000	635,070	895,500	515,608	0,425
IFN- α Kesildikten Sonra Takip Süresi (ay)	30,800	23,732	9,000	-	-
Örnek Toplama Zamanına Kadar IFN- α Toplam Takip Süresi (ay)	15,343	12,350	12,656	9,723	0,467
IFN- α Öncesi Sistemik İmmüsupresif Tedavi Süresi (ay)	18,034	35,039	8,038	10,736	0,240
IFN- α Başladıktan Sonraki İlk Atak Tarihi (ay)	5,904	4,063	3,813	1,625	0,461
IFN- α Kür Sayısı	1,091	0,294	1,125	0,354	0,787
Başvuru Anında Göz Tutulum Süresi	20,2	47,630	17,0	22,536	0,796

$p > 0,05$ (İstatistik analiz yöntemi olarak Mann Whitney U testi kullanıldı)

Tablo 25. Anti-IFN- α Antikor Pozitif ve Negatif Olan Hastalarda Atak Sayısı

		Negatif (N=22)		Pozitif (n=8)	
		N	%	N	%
IFN- α Tedavi Sırasında Sağ Gözler Ön Atak Sayısı	1	2	28,6	1	33,3
	2	3	42,9	1	33,3
	3	1	14,3	1	33,3
	5	1	14,3	0	0,0
IFN- α Tedavi Sırasında Sol Gözler Ön Atak Sayısı	1	2	40	1	50
	3	2	40,0	1	50
	4	1	20,0	0	0,0
IFN- α Tedavi Sırasında OD Arka Atak Sayısı	1	4	44,4	0	0,0
	2	4	44,4	1	50
	3	1	11,1	1	50
IFN- α Tedavi Sırasında OS Arka Atak Sayısı	1	3	60	0	0,0
	2	1	20	0	0,0
	3	1	20	1	100
IFN- α Tedavi Sırasında Simultane Bilateral Ön Atak Sayısı	1	2	66,7	1	100
	3	1	33,3	0	0,0

İnterferon alfa tedavisi sırasında anti-IFN- α antikoru pozitif ve negatif olan hasta gruplarının her biri için 1 yıl içerisindeki ataklı hasta oranı hesaplandı. Anti-IFN- α antikoru pozitif olan hasta grubunda (n=8) 1 yıldaki ataklı hasta oranı 0,474 hasta-yıl, negatif olan hasta grubunda (n=22) ise; 0,462 hasta-yıldı.

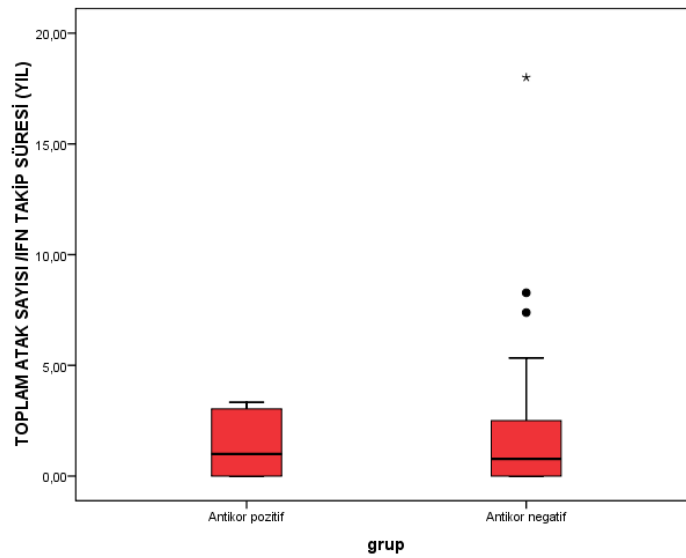
İnterferon alfa tedavisi sırasında anti- IFN- α antikoru pozitif ve negatif olan hasta gruplarında her bir hasta için toplam ön ve arka atak sayısı / IFN- α kullanım süresi (yıl) oranı ortalamaları hesaplanarak iki grup arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Anti-IFN- α antikoru pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında; toplam atak sayısı / IFN takip süresi (yıl) oranı ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı. ($p>0,05$) (Şekil 10) (Tablo26).

Tablo 26. Anti-IFN- α Antikor Pozitif ve Negatif Hasta Gruplarında Toplam Atak Sayısı / IFN- α Kullanım Süresi (Yıl) Oranı Ortalamaları Karşılaştırılması

	IFN- α Antikor Pozitif (n=8)		IFN- α Antikor Negatif (n=22)		P
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Toplam Atak Sayısı / IFN- α Kullanım Süresi (Yıl) Oranı Ortalamaları	1,426	1,573	2,389	4,231	0,961 a

$p>0,05$ (İstatistik analiz yöntemi olarak Mann Whitney U testi kullanıldı)

Şekil 10 . Anti-IFN- α Antikor Pozitif ve Negatif Hasta Gruplarında Toplam Atak Sayısı / IFN- α Kullanım Süresi (Yıl) Oranı Ortalamaları Karşılaştırılması



TARTIŞMA

Behçet Hastalığı, oral ve genital ülserlerle birlikte hipopyonlu üveitten oluşan üç semptomlu bir komplekstir (1). Birden fazla sistemi etkileyen hastalığın etyopatogenezi belli değildir (2). Göz tutulumunun tedavisinde sitotoksik ,alkilleyici,immünomodülatör ve biyolojik ajanlar tek başlarına ya da kombine olarak kullanılmaktadırlar (4,5,6). Biyolojik ajanlardan olan İnterferonların alt grubu olan alfa interferon (IFN- α) antiviral, antineoplastik ve immünomodülatör etkisi nedeniyle , konvansiyonel immünsupresiflere cevapsız Behçet üveitinin tedavisinde son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır (7-17).

Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda; Behçet üveitinin, interferon tedavisine %85-98 oranında yanıt verdiği bildirilmiştir (7,9,12,13,14,16,17). İnterferon tedavisiyle sağlanan remisyon ve ilaç kesiminden sonraki rekürrens oranları yapılan çalışmalarda birbirinden farklıdır. Kötter I ve ark'nın 2003 yılında yapmış oldukları çalışmada hastalarının %40' ında remisyon sağlandığı ve rekürrens görülmediği bildirilmiştir (7). Kliniğimizde Tugal-Tutkun I ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise remisyon oranı %23, rekürrens oranı ise %11 olarak bildirilmiştir (9). Deuter ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise remisyon oranı %89 rekürrens oranı ise %43 tür (17).

Yapılan çalışmalarda interferona tam ya da kısmi yanıt oranı yüksek olduğu halde rekürrensin sık görülmesi ve tam remisyonun nispeten düşük olması doğal olarak var olan ya da tedavi ile gelişebilen anti-interferon antikorların varlığını akla getirmektedir. Anti-interferon antikor gelişiminden bahseden yayınlar literatürde mevcuttur (7,9,18,19,20-22,24,25).

Yine literatürde İnterferon tedavisinden sonra Anti-nükleer antikor (ANA) ve anti-tiroid antikorların geliştiğini bildiren yayınlar da bulunmaktadır (7,23-28). Literatürde yakın zamanda yapılmış bir çalışmada ise sağlıklı bireylerde de doğal anti-interferon antikorların varlığından bahsedilmiştir (29).

Antikor varlığının klinik yanıtla ilişkisini belirlemek amacıyla bu çalışmada interferon- α tedavisi alan hastalarda, hasta ve sağlıklı kontrollerde anti-interferon antikorların ve otoimmün antikorların varlığı araştırılarak antikor varlığının interferon tedavi cevabına etkisi saptanmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda; Behçet göz tutulumu olan en az 3 ay interferon tedavisi almış 30 hastanın yaş ortalamaları $27,4 \pm 7,6$ yaştı (aralık:15-48). Hastaların %83 'ü erkek %17 si kadındı. Japon Araştırma Komitesi kriterlerine göre 27 hasta (%90) komplet ,3 hasta (%10) ise inkomplet Behçet tanısı almıştı. Başvuruda Behçet Hastalığı tanı süresi ortalama $1,8 \pm 2,7$ yıl (aralık:0-10 yıl) ve başvuruda Behçet Hastalığı göz tutulum süresi ortalama 19,4 aydı (medyan:5 aralık:0-216 ay). Örnek toplama zamanına kadar toplam takip süresi ortalama $32,46 \pm 33,03$ aydı (aralık:6,75-126 ay). Hastaların demografik özellikleri kliniğimizde Tugal-Tutkun I ve ark. (9) yapmış olduğu çalışma ve literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir (12,14).

Literatürdeki çalışmalarda interferon tedavisi başlangıç dozuna ait farklı yayınlar mevcuttur. Kötter ve ark. yapmış olduğu çalışmada İnterferon-alfa 6 MİÜ/gün dozunda başlanarak 14 günlük indüksiyon tedavisinden sonra hastanın verdiği klinik cevaba göre artırılmış ya da azaltılmıştır (7) Kliniğimizden Tugal-Tutkun I ve ark. yapmış olduğu çalışmada da IFN- α hastaların % 84'ünde 6MİÜ/gün dozunda üveit atağı sırasında başlanmış ve klinik remisyona gözlenmesinin ardından doz azaltılmıştır. Literatürde düşük doz IFN α -2a tedavisi ile hastaların büyük çoğunluğunda üveitin kontrolünün sağlandığı ve tedavi kesildikten sonra da remisyona korunduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (15,16). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %70 'inde interferon tedavi başlangıç dozu 6 MİÜ/gün, % 16,7'sinde 3 MİÜ/gün, ve % 13,3' ünde 3 MİÜ/gün aşırı ve azı dozundaydı. IFN α -2a tedavisi hastalarımızın %70'inde atak sırasında başlanmıştı ve klinik remisyona görülmesinin ardından doz azaltılmıştı.

Anti-interferon antikorların varlığı ilk kez Vallbrach ve ark. tarafından 1981 yılında tanımlanmıştır (18). Ancak bu antikorların varlığının hastalığın klinik yanıtına etkisi tam anlamıyla saptanamamıştır. Literatürde akut viral hepatit enfeksiyonu sonrasında doğal olarak anti-interferon antikor gelişiminden bahseden yayınlar bulunmaktadır (19). Anti-interferon antikorların varlığı daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda %0-%40 arasında değişen yüzdelerde bildirilmiştir (19,20,22,167). Ancak bu antikorların var olmasının klinik yanıtına etkisi net olarak gösterilememiştir. Bu çalışmalarda bağlayıcı (binding) ve nötralizan anti-interferon antikorlara yönelik değerlendirmeler yapılmıştır. Ancak tedaviye aralıksız devam eden ve tedaviye ara veren hastalar arasında antikor gelişme oranı benzer olarak bulunmuştur (30). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda ise kronik Hepatit C enfeksiyonlu

hastalarda tedaviye verilen yanıt moleküler biyolojik tekniklerle – PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) gibi –değerlendirilmiştir (22).

Antikor gelişiminin tedavi yanıtına etkisini inceleyen bir çok çalışma (21,22,168,169) yapılmış olup sadece birinde (22) antikorların varlığıyla klinik cevabın azaldığı bildirilmiştir. Oftalmoloji alanında bu konuyla ilgili az sayıda çalışma mevcuttur ve bu çalışmalarda anti-interferon antikor varlığının klinik yanıtta etkisinden net olarak bahsedilmemiştir. Kötter I ve ark. çalışmasında ortalama 36,4 aylık takip süresince İnterferon alfa kullanan 50 hastanın hiçbirinde anti-interferon antikor gelişmediği görülmüştür (7).

Zouboulis CC ve ark yaptığı çalışmada ise başlangıçta 9 MİÜ haftada 3 gün dozunda interferon alan 10 hastanın sadece 1 tanesinde anti-interferon antikor saptanmış, başlangıçta kısmi yanıt veren bu hastanın bulguları takipte şiddetlenmiş ancak interferon dozu 15 MİÜ haftada 3 gün dozuna çıkarıldıktan sonra remisyon gözlenmiştir (23).

Bizim çalışmamızda ortalama 14,627 ay interferon-alfa tedavisi almış 30 hastanın 8 (%26,7) 'inde anti-interferon binding antikor saptanmıştır. Bu hastaların örnek toplama tarihine kadar ortalama interferon –alfa kullanım süreleri $12,65 \pm 9,7$ ay, kümülatif interferon dozu ortalamaları $895,5 \pm 515,6$ İÜ' idi. İnterferon kullanımı sırasında, bu 8 hastanın 1'i sadece ön atak; 3'ü ise hem ön, hem de arka atak geçirmişti. 4 'ü ise hiç atak geçirmemişti.Ön atak geçiren 4 hastanın örnek toplama tarihine kadar ki ortalama ön atak sayısı 2,5 atak, arka atak geçiren 3 hastanın ise ortalama arka atak sayıları 2,66 ataktı. Anti-interferon antikor saptanmayan 22 hastanın örnek toplama tarihine kadar ki ortalama interferon-alfa tedavi süreleri $15,34 \pm 12,35$ ay, kümülatif interferon dozu ortalamaları ise $797 \pm 635,06$ İÜ ' idi. Bu 22 hastanın 9'u örnek toplama tarihine kadar ortalama 2,8 ön atak, 11'i ise örnek toplama tarihine kadar ortalama 2,181 arka atak geçirmişti. İnterferon kullanan hasta grubunda; anti-interferon antikor pozitifliği saptanan ve saptanmayan hastalar arasında; örnek toplama tarihine kadar toplam interferon-alfa kullanım süresi, kümülatif interferon dozu ve ön ve arka atak sayıları ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Anti IFN- α antikoru pozitif olan hasta grubunda ($n=8$) 1 yıldaki ataklı hasta oranı 0,474 hasta-yıl, negatif olan hasta grubunda ($n=22$) ise; 0,462 hasta-yıldı . İki grup arasında toplam atak sayısı / IFN kullanım süresi (yıl) oranı ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). İmmüsupresif tedavi alan grupta 30 hastanın 2' sinde (%6,7) anti-interferon antikor pozitifliği vardı.Kolşisin grubunda tüm hastalarda anti-interferon

antikorlar negatif bulundu. Kontrol grubunda ise 2 hastada (% 6,7) anti-interferon antikor pozitifliği. Daha önce yapılmış bir çalışmada 558 sağlıklı kontrolün % 7,7'sinde anti-interferon-alfa 2a antikor, %0,54'ünde anti-interferon-alfa 2b antikor ve % 6,81'inde de interferon-alfa 2a antikor ve anti-interferon-alfa 2b antikorunun beraber bulunduğu saptanmıştır (27). Bizim çalışmamızda da sağlıklı kontrollerdeki anti-interferon-alfa 2a antikor pozitiflik oranı (%6,7) bununla örtüşmektedir.

Sorensen PS ve ark. yaptığı çalışmada relapsing-remitting Multipl Skleroz tanılı 541 hastada interferon-beta tedavisi sırasında 60 ay boyunca her 12 ayda bir nötralizan antikorlar taranmış ve antikor pozitifliği olduğu dönemde relaps oranları; antikor negatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Nötralizan antikor varlığının hastalığın prognozuna etkisi maluliyet derecesi skalasıyla değerlendirilmiş herhangi bir olumsuz etki saptanmamıştır (170). Bizim çalışmamızda örnek toplama tarihinde anti-IFN- α antikor pozitif saptanan 8 hastanın 1'inde ön ve arka üveit atağı mevcuttu. Bu hastanın antikor titresi (14 pq/ml) diğer hastalara göre nispeten düşüktü.

Literatürde interferon-alfa 2a ve alfa 2b ye karşı antikor gelişim oranlarının farklı olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır. Bu iki interferon arasında tek bir aminoasit farkı mevcuttur. Ancak aralarındaki immünolojik farklılığı tek bir aminoasit farkıyla açıklamak çok zordur. Araştırmacılar bu immünolojik farkın iki aminoasit arasındaki yer farkı ya da glikozilasyonu sonucu oluşan tersiyer yapı farklılığından kaynaklandığını düşünmektedirler (22,167,171).

Vincent Leroy ve ark. yaptıkları çalışmada kronik hepatit C tanılı 162 hastayı değerlendirmişlerdir. Hastaların 78'i interferon-alfa 2a ve 84'ü ise interferon –alfa 2b tedavisi almaktayken, interferon-alfa 2a tedavisi alan hastaların % 15,5'inde nötralizan anti-interferon antikorların saptandığı ancak interferon –alfa 2b tedavisi alan hiçbir hastada nötralizan antikor pozitifliği saptanmadığını bildirmişlerdir (22). Bizim çalışmamızda da hastalar interferon alfa-2a tedavisi almıştı.

Çalışmalarda interferon-alfaya karşı oluşan antikor yanıtının kendini sınırlayıcı olduğu, tedavi sırasında tedavide değişiklik yapılmassa bile tedavinin 6. ayından sonra giderek azaldığı bildirilmiştir (24). Bu durumun interferon-alfa tedavisi sırasında aşamalı olarak gelişen immünolojik yanıtızlıktan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (24). Bu çalışmada da hastaların % 26,7 sinde antikor pozitifliği varken % 73,3'ünde antikorlar negatifti.

Çalışmamızda hastaların kan örnekleri; tedavi başlangıcından itibaren en az 3 ay sonrasında olmak üzere değişen tarihlerde analiz edilmişti ve 30 hastanın 4'ü örnek toplama tarihinde interferon tedavisi almıyordu. Bizim çalışmamızda antikor pozitifliği en erken 3. ayda saptandı ve interferon alfa kullanım süresiyle antikor pozitifliği arasında ilişki bulunmadı.

Yapılan çalışmalarda interferon-alfa ve betaya karşı antikor gelişme yüzdelerinin farklı olması birçok faktöre bağlanmıştır. Bu faktörlerden en önemlilerinden birisi de antikorların saptanmasında kullanılan yöntemlerin farklılığıdır. Bu çalışmada standart ELİSA tekniğiyle binding antikor varlığı test edilmiştir.

Vito Lampasona ve ark.'nın çalışmasında, interferon –beta 1a ya da 1b ile tedavi edilmiş 77 multipl skleroz tanılı hastanın serum örnekleri incelenmiş ve binding (Bab) antikorların saptanmasında radyoimmünopresipitasyon tekniği kullanılmıştır. Çalışmada araştırmacılar; bu teknik ile, ELİSA yönteminde interferon-betanin mikro kuyucuklarda direkt olarak kaplanmasından kaynaklanan hataların üstesinden gelinebileceğinden söz etmişlerdir. Bu sayede binding antikorların insidansının düşük saptanmasının önüne geçilebileceğini belirtmişlerdir (172).

Carl Jorns ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (173) ise, kronik hepatit C tanılı interferon-alfa tedavisine yanıtız 38 hasta, interferon-alfa ile kombine ribavirin tedavisine yanıt veren 24 hasta ve 21 sağlıklı gönüllüde Tip1 interferon biyoaktivitesinin saptanmasında; MxA (Myxovirus rezistans protein A) gen indüksiyonu ile nötralizan antikor pozitifliği ilişkisi değerlendirilmiştir. MxA bazı RNA virüslerine karşı oluşan antiviral aktiviteye sahip büyük bir Guanozin trifosfataz'dır (GTPaz). Çalışmada periferik kan mononükleer hücrelerinde interferon aktivasyonu sonucu oluşan MxA gen ekspresyonu real-time RT-PCR ile değerlendirilmiş ve interferon tedavisinin 4. saati gibi erken dönemlerde MxA gen ekspresyonunda artış olduğunu saptanmıştır.38 yanıtız hastanın %8 inde nötralizan antikor pozitifliği görülürken yanıtız hastalarda ve sağlıklı kontrollerde pozitiflik saptanmamıştır. Antikor pozitifliği görülen hastalarda MxA ekspresyonunda azalma olduğu saptanmıştır. Bu nedenle MxA'nın Tip 1 interferon biyoaktivitesinin ölçülmesinde spesifik ve sensitif bir marker olduğu vurgulanmıştır. Araştırmacılar interferon tedavisi başlangıcından sonra MxA ekspresyonu görülmeyen hastaların, nötralizan antikor monitörizasyonu ile beraber değerlendirilmesinin faydalı olabileceğini önermişlerdir.

İnterferon tedavisi sırasında otoimmün fenomenlerin oluştuğu bilinmektedir. Kronik hepatit C’de, malign hastalıklarda ve özellikle de hematolojik malignensilerde bunun sık görüldüğü yapılan yayınlarda bildirilmiştir (174). Yapılan çalışmalarda çoğunlukla tiroid otoantikörlerinin ve antinükleer antikörlerin varlığı tanımlanmıştır. Rönnblom LE ve ark. yapmış oldukları çalışmada interferon –alfa tedavisi almış 135 hastanın 11 (%8) ‘inde tiroid otoantikörlerinin, 19 (% 14) ‘unda ise antinükleer antikörlerin tedavi sırasında geliştiğini göstermişlerdir (175).

Fattovich G ve ark.’nın yaptıkları çalışmada ise interferon-alfa ile tedavi edilmiş 32 kronik hepatit C hastasının %18’inde antinükleer antikör geliştiği ancak hiçbirinde tiroid otoantikörü ve diğer endokrin organlara ait otoantikörlerin gelişmediği gösterilmiştir (25).

Wandl UB ve ark yapmış olduğu çalışmada ise Kronik myelositer lösemi tanılı 125 hasta değerlendirilmiş, interferon tedavisi sırasında hastaların %20’sinde romatolojik semptomların oluştuğu, ve test edilen 25 hastanın 18 (%72)’inde antinükleer antikör titrelerinde artış olduğu görülmüştür (26). Bu bahsettiğimiz çalışmalarda (25,26,175) otoantikör gelişiminin klinik yanıtta herhangi bir olumsuz etkisi görülmemiştir.

Kötter I ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada ise interferon-alfa tedavisi sonrasında hastaların % 16’sında otoantikörlerin geliştiği, 3 hastada ise (%6) tiroid otoantikörlerinin geliştiği bildirilmiştir (7).

Bizim çalışmamızda; interferon tedavisi alan 30 hastanın 20’sinde otoantikörler taranmış ve 20 hastanın 6 (%30) ‘sında otoantikör pozitifliği görülmüştür. Bu pozitiflik oranı literatürdeki diğer çalışma gruplarına göre anlamlı yüksektir ve IFN- α tedavisi ile otoantikör gelişimini desteklemektedir. Bu 6 hastanın 4’ünde (%66,6) anti-TPO pozitifliği mevcuttu. Anti-TPO pozitifliği olan 4 hastanın 1’inde eş zamanlı antinükleer antikör pozitifliği ,1’inde de antikardiyolipin IgG pozitifliği saptandı. İmmüsupresif tedavi alan grupta taranan 17 hastanın 1’inde otoantikör pozitifliği görüldü. Bu hastada antinükleer antikör pozitifliği mevcuttu. Kolşisin tedavisi alan grupta hiçbir hastada otoantikör pozitifliği görülmedi. Kontrol grubunda ise test edilen 24 hastanın 1’inde otoantikör saptandı ve bu hastada anti-TPO pozitifliği mevcuttu.

Çalışmamızda, hastaların interferon tedavisine verdikleri yanıtın göstergesi olarak binding antikör varlığının tarama testi gibi kullanılıp kullanılmayacağı değerlendirilmiş , bu

test ile hastaların tedaviye olan cevabının tahmin edilip edilemeyeceği araştırılmıştır. Bu çalışmada interferon tedavisi alan hastaların %26,7'sinde anti-interferon antikör pozitifliği görülmüştür. Çalışmaya alınan diğer gruplara kıyasla interferon kullanan hasta grubunda belirgin oranda yüksek antikör pozitifliği görülmesine karşın interferon tedavisine yanıtı iyi olan hastalarda da pozitiflik saptanması, antikör pozitifliği saptanan hastalarla saptanmayan hastalar arasında interferon tedavisi sırasındaki ilk atak tarihi, ön ve arka atak sayıları, interferon total kullanım süreleri ve dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmayışı; antikör pozitifliğinin hastaların interferon tedavisine verdikleri yanıtın göstergesi olarak değerlendirilemeyeceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda hastaların serum örneklerinde sadece binding antikörlerin pozitifliği değerlendirilmiştir. İnterferon tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde binding antikörlere ilaveten nötralizan antikörlerin varlığının test edilmesi ya da interferon biyoaktivitesi göstergesi olan MxA gen ekspresyonu gibi yöntemlerin kullanılması belki de gerçekten tedaviye yanıtı olmayan hastaların saptanmasında faydalı olabilir.

Bizim çalışmamızda hastaların serum örnekleri interferon tedavisi başlangıcından en 3 ay sonra olmak üzere herhangi bir zamanda toplanmıştı. Hatta bazı hastalar anti-interferon antikörler test edildiğinde interferon tedavisi altında değildi. Anti-interferon antikörlerin; tedavi devam etse bile en geç 1 yılda kaybolabileceği düşünüldüğünde hastalardaki antikör pozitifliği yüzdelerinin daha yüksek olabileceği ihtimali akla gelmektedir. Ancak bizim çalışmamızda IFN- α antikör pozitifliği görülen 8 hastanın 3'ü 1 yıldan daha uzun süredir interferon tedavisi almaktaydı.

Bu durumu ortadan kaldırmak ve net sonuçlara ulaşabilmek için hastalardan tedaviye başlanmadan önce, tedavi başladıktan sonra ve tedavi süresince belirli aralıklarla özellikle de hastaların sık atak geçirdikleri dönemde test edilmesi antikör varlığının kesin olarak saptanmasında yol gösterici olabilir.

Çalışmamızda küçük bir hasta grubunda ve tek bir zaman aralığında hastaların serum örneği alınarak antikör pozitifliği ile klinik yanıt ilişkisi araştırılmıştır. İnterferon alfa tedavisi alan grupta diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek oranda antikör pozitifliği görülse de; bu durumun klinik yanıtla herhangi bir ilişkisi saptanmamıştır. Bu konuda daha sağlam kanıtlara ulaşabilmek için hasta serum örneklerinin farklı zamanlarda tekrarlı analiz sonuçlarını içeren, daha fazla hasta sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

- Behçet Hastalığı'na bağlı üveiti olan hastalarda IFN- α tedavisi sonrasında anti-interferon antikor gelişimi ve bunun klinik yanıtla ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda;
- Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (ISG) / Japon Araştırma Komitesi kriterlerine göre tanı alan Behçet hastaları ve sağlıklı kontrollerden 4 grup oluşturuldu.
- **1. Grup;** Behçet üveiti nedeniyle en az 3 ay interferon alfa 2a (Roferon-A, Roche) tedavisi almış olan hastalar, **2.grup;** Behçet üveiti nedeniyle sistemik immüsupresif tedavi almış hiç interferon kullanmamış hastalar, **3. grup;** Behçet Hastalığı tanılı; göz tutulumu olmayan veya sadece ön segment tutulumu olan, Kolşisin dışında tedavi almayan hastalar ve **4. grup** ise diğer gruplarla yaş ve cinsiyet uyumu gösteren sağlıklı kontrollerden oluşturuldu.
- İnterferon tedavisine başlandıktan sonra en az 3 ay tedavi süresi olan hastalar ile hasta ve sağlıklı kontrollerden kan örnekleri alındı ve kan örneklerinde anti-IFN- α antikor varlığı ve otoantikorlar tarandı.

Yapılan değerlendirmeler sonucunda;

- Grup 3'te ki kadın hasta sayısı , diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti (p=.00).
- Aile hikayesi açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05).
- 1. grupta hastaların örnek toplama zamanına kadar toplam interferon alfa tedavi süresi ortalaması 14,627 aydı. IFN- α başlanma nedeni hastaların % 53,3'ünde diğer immüsupresiflere direnç nedeniyleydi. IFN α -2a tedavisi hastalarımızın %70'inde atak sırasında başlanmıştı.
- 1. grupta interferon-alfa tedavisi almış 30 hastanın 8 (%26,7) 'inde anti-interferon binding antikor saptanmıştır. İnterferon kullanımı sırasında, bu 8 hastanın 1'i sadece ön atak; 3'ü ise hem ön, hem de arka atak geçirmişti. 4 'ü ise hiç atak geçirmemişti.
- Anti-IFN- α antikor negatifliği saptanan 22 hastanın 13'ü IFN- α tedavisi sırasında atak geçirmişti.
- Anti-interferon antikor pozitifliği saptanan ve saptanmayan hastalar arasında; örnek toplama tarihine kadar toplam interferon-alfa kullanım süresi, kümülatif interferon dozu ve ön ve arka atak sayıları ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunamadı ($p>0,05$). Anti-IFN- α antikor pozitif olan hasta grubunda ($n=8$) 1 yıldaki ataklı hasta oranı 0,474 hasta-yıl, anti-IFN- α antikor negatif olan hasta grubunda ($n=22$) ise; 0,462 hasta-yıldır. İki grup arasında toplam atak sayısı / IFN kullanım süresi (yıl) oranı ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

- İmmüsupresif tedavi alan grupta 30 hastanın 2'sinde (%6,7) anti-interferon antikor pozitifliği vardı. Kolşisin grubunda tüm hastalarda anti-interferon antikorlar negatif, sağlıklı kontrol grubunda ise 2 kontrolde (% 6,7) anti-interferon antikor pozitifliği.
- İnterferon tedavisi sırasında otoimmün fenomenler oluşabilmektedir. Bizim çalışmamızda; interferon tedavisi alan 30 hastanın 20'sinde otoantikorlar taranmış ve 20 hastanın 6 (%30)'sında otoantikor pozitifliği görülmüştür. Bu pozitiflik oranı literatürdeki diğer çalışma gruplarına göre anlamlı olarak yüksektir ve IFN- α tedavisi ile otoantikor gelişimini desteklemektedir. İmmüsupresif tedavi alan grupta taranan 17 hastanın 1'inde, kontrol grubunda 24 kontrolün 1'inde otoantikor pozitifliği varken, Kolşisin tedavisi alan grupta hiçbir hastada otoantikor pozitifliği yoktu.
- 1. grupta anti-IFN- α antikor ve otoantikor pozitiflik oranı diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti ($p=.004, p=.019, p<0,05$).

Sonuç olarak;

- Bu çalışmada interferon alfa tedavisi alan grupta diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek oranda antikor pozitifliği görüldü; bu durumun klinik yanıtla ilişkisi bulunamamıştır.
- Daha kesin sonuçlara ulaşmak için hastalardan tedaviye başlanmadan önce, tedavi başladıktan sonra ve tedavi süresince belirli aralıklarla binding antikor / nötralizan antikor bakılması; pozitiflik saptanan hastalarda, interferon biyoaktivitesi göstergesi olan MxA gen ekspresyonu gibi spesifik yöntemlerin de kullanılması anti-IFN- α antikor varlığının klinik yanıtla etkisinin saptanmasında fayda sağlayabilir.
- Bu çalışma oftalmoloji alanında anti-IFN- α antikor varlığının saptanması ve antikorların klinik yanıtla ilişkisinin belirlenmesi için yapılacak çalışmalara öncülük edebilir.

KAYNAKLAR

1. Üstün C. A famous Turkish dermatologist, Dr. Hulusi Behçet. *Eur J Dermatology*. 2002; 469-70.
2. Mudun A , Ergen A, Yalçın E, M.Arslan O. Behçet Hastalığında üveit ataklarının özellikleri. *T.oftalmoloji gazetesini* 2003; 33,682-690.
3. Mamo JG .The rate of visual loss in Behçet's disease. *JG Arch Ophthalmol*. 1970; Oct;84(4):451-2.
4. Cakar Ozdal P, Ortaç S, Taşkıntuna İ, Fırat E. Long-term therapy with low dose cyclosporin A in ocular Behçet's disease.*Documenta Ophthalmologica* 2002; Nov;105(3):301-12.
5. Tugal Tutkun I, Mudun A, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis & Rheumatism* August 2005; Aug;52(8):2478-84.
6. Mudun A, Ergen A , et al. Short-term chlorambucil for refractory uveitis in Behçet's Disease. *Ocular Immunology and Inflammation* 2001; vol 9.
7. Kötter I, et al. Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behçet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol*. 2003; Apr;87(4):423-31.
8. Kötter I,et al. The use of interferon alpha in Behçet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2004; Apr;33(5):320-35.
9. Tugal-Tutkun I ,et al. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behçet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; Dec;244(12):1692-5.
10. Wechsler B, Bodaghi B. Efficacy of interferon alfa-2a in severe and refractory uveitis associated with Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2000; Dec;8(4):293-301 .
11. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Fresko I. Interferon alfa combined with azathioprine for the uveitis of Behçet's disease: an open study. *Isr Med Assoc J* 2002; Nov;4(11 Suppl):928-30.
12. Gueudry J,et al. Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha2a therapy in severe uveitis associated with Behçet disease. *Am J Ophthalmol*. 2008; Dec;146(6):837-44.
13. Krause L, Altenburg A, Pleyer U, Köhler AK, Zouboulis CC, Foerster MH. Longterm visual prognosis of patients with ocular Adamantiades-Behçet's disease treated with interferon-alpha-2a. *J Rheumatol*. 2008 May;35(5):896-903.
14. Sobaci G, Erdem U, Durukan AH, Erdurman C, Bayer A, Köksal S, Karagul S, Bayraktar MZ. Safety and effectiveness of interferon alpha-2a in treatment of patients with Behçet's uveitis refractory to conventional treatments. *Ophthalmology* 2010 Jul;117(7):1430-5.
15. Onal S, Kazokoglu H. Low-dose interferon alfa-2a therapy in severe uveitis associated with Behçet disease. *Am J Ophthalmol*. 2009; Jun;147(6):1109-10.
16. Onal S, Kazokoglu H. Long-term efficacy and safety of low-dose and dose-escalating interferon alfa-2a therapy in refractory Behçet uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2011 Mar;129(3):288-94.
17. Deuter CM, Zierhut M, Möhle A, Vonthein R, Stöbiger N, Kötter I. Long-term remission after cessation of interferon-alpha treatment in patients with severe uveitis due to Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2796-805.
18. Vallbracht A, Treuner J, Flehmig B, et al. Interferon neutralizing antibodies in a patient treated with human fibroblast interferon. *Nature* 1981;289:496-7.

19. Ikeda Y, Toda G, Hashimoto N. et al. Naturally occurring anti-interferon-alpha2a antibodies in patients with acute viral hepatitis. *Clin Exp Immunol.* 1991;85:80-4.
20. Chadha K, Muhitch J. Interferon inhibitory activity in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2006 Nov;63(11):1579-84.
21. Alci Barone A, Mitiko Tengan F. Are anti-interferon antibodies the cause of failure in: chronic HCV hepatitis treatment? *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2004; Feb;8(1):10-7.
22. Leroy V, Baud M, Traversay C, Maynard-Muet M, Lebon P and Zarski JP. Role of anti-interferon antibodies in breakthrough occurrence during alpha 2a and 2b therapy in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 1998; 28: 375–381.
23. Zouboulis CC, Treudler R, Orfanos CE. Adamantiades-Behcet disease: Therapeutic administration of systemic recombinant interferon-alpha-2a. *Hautarzt* 1993;44:440-5.
24. Rönblom LE, Tiensuu Janson E, Perers A, Oberg K. E. & Alm. G. V. Characterization of anti-interferon-a antibodies appearing during recombinant interferon-alfa 2a treatment. *Clin. Exp. Immunol.* 1992; 89, 330-335.
25. Fattovich G, Betterle C, Brollo L, et al. Autoantibodies during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis B. *Br J Med Virol* 1991;34:132–5.
26. Wandl UB, Nagel-Hiemke M, May D, et al. Lupus-like autoimmune disease induced by interferon therapy for myeloproliferative disorders. *Clin Immunol Immunopathol.* 1992;65:70–4.
27. Prezati D, La Rosa L, Covini G, et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. *Eur J Endocrinol.* 1995;132:587–93.
28. Prummel MF, Laurberg P. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2003 Jun;13(6):547-51.
29. Essam H. I. Anti-IFN autoantibodies are present in healthy Egyptian blood donors at low titer. *Cellular Immunology* 271 (2011) 365–370.
30. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Shindo M. Antiviral therapy of hepatitis C present and future. *J Hepatol.* 1993;17 Suppl 3:S130-6.
31. Feigenbaum A. Description of Behcet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *Br J Ophthalmol.* 1956;355-357 .
32. Behçet H. Über rezidivierende, Aphtöse, durch Ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Derm Wschr* 1937; 105(36): 1152-1157.
33. Evereklioglu C. Regarding the naming dilemma of Behcet's disease in the 21st century. *Oral Dis* 2007;13:117-121.
34. James DG. Silk route disease. *Postgrad Med J* 1986;62:151-3.
35. Azizlerli G, Kose AA, Sarica R, et al. Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol.* 2003;42:803–806.
36. Yurdakul S, Gunaydin I, Tuzun Y, et al. The prevalence of Behcet's syndrome in a rural area in Northern Turkey. *J Rheumatol.* 1988;15:820–822.
37. Idil A, Gurler A, Boyvat A, et al. The prevalence of Behcet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiol.* 2002;9:325–331.
38. Tuzun Y, Yurdakul S, Mat MC, et al. Epidemiology of Behcet's syndrome in Turkey. *Int J Dermatol.* 1996;35:618–620.
39. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2004;18: 291-311.
40. Gul A, Inanc M, Ocal L. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:622-625.

41. Yazici H, Fresko I, Tunc R. Behcet's syndrome: pathogenesis, clinical manifestations and treatment in *Vasculitis* by Gene V. Ball, S. Louis Bridges ed. Oxford University Press, USA; 2002;1:406-32.
42. Demirkesen C, Tuzuner N, Mat C. Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behcet syndrome. *Am J Clin Pathol.* 2001; 116: 341-346.
43. Onder M, Gurer MA. The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:126-36.
44. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. *Ann Med Interne* 1999;150:488-98.
45. Davatchi F, Shahram N, Chams H. The influence of gender on the frequency of clinical symptoms in Behcet's disease. *Adv Exp Med Biol.* 2003;528:65-6.
46. Bang D, Oh S, Lee KH, Lee ES, Lee S. Influence of sex on patients with Behcet's disease in Korea. *Adv Exp Med Biol.* 2003;528:59-63.
47. Ando K, Fujino Y, Hijikata K. Epidemiological features and visual prognosis of Behcet's disease. *Jpn J Ophthalmol.* 1999;43: 312-317.
48. Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M. Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behcet's disease. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 858-86.
49. Sakamoto M, Akazawa K, Nishioka Y. Prognostic factors of vision in patients with Behcet disease. *Ophthalmology* 1995;102:317-21.
50. Doganavsargil E, Keser G. Behcet Hastalığı. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:80-91.
51. Ohno S, Asanuma T, Sugiura S. HLA-Bw51 and Behcet's disease. *JAMA* 1978; 240: 529.
52. Kone-Paut I, Geisler I, Weschler B, et al. Familial aggregation in Behcet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *Journal of Pediatrics* 1999; 135:89-93.
53. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behcet's disease, the silk road and HLA-B51. *Tissue Antigens* 1999; 54:213-20.
54. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. *Surv Ophthalmol* 2005;50:297-350.
55. Pay S. Behcet Hastalığı: etiyoloji ve patogenezi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:10-8.
56. Durrani K, Papaliadis GN. The genetics of Adamantiades-Behcet's disease. *Semin Ophthalmol.* 2008;23(1):73-9.
57. Gul A, Uyar FA, Inanc M. Lack of association of HLA-B51 with a severe disease course in Behcet's disease. *Rheumatology* 2001; 40: 668-672.
58. Kotake S, Namba K, Higashi K. The change of clinical manifestations of patients with Behcet's disease in Japan. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 528:83-84.
59. Muftuoglu AU, Yazici H, Yurdakul S. Behcet's disease; lack of correlation of clinical manifestations with HLA antigens. *Tissue Antigens.* 1981; 17: 226-230.
60. Boyvat A. Behcet Hastalığı'nın etiyopatogenezi. *T Klin J Dermatol.* 2004;1415-21.
61. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behcet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:1175-83.
62. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, Le JM, Yang B, Korman BD, Cakiris A, Aglar O, Emrence Z, Azakli H, Ustek D, Tugal-Tutkun I, Akman-Demir G, Chen W, Amos C.I, Dizon M.B, Akdag Kose A, Azizlerli G, Erer B, Oliver J. Brand O.J, Kaklamani VG, Kaklamani P, Ben-Chetrit E, Gül A et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R/IL12RB2 regions associated with Behcet's disease. *Nat Genet.* 2010 August ; 42(8): 698–702.
63. Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades- Behcet's disease. *Adv Exp Med Biol.* 2003;528:161 71.

64. Pişkin G, Gürler A. Behçet Hastalığı'nda viral etioloji. *T Klin Dermatol.* 1997;7:60- 4.
65. Onder M, Gürer MA. Behçet's disease: An enigmatic vasculitis. *Clinics in Dermatology*, 1999; 17: 571-6.
66. Hamzaoui K, Ayed K, Slim A. Natural killer cell activity, interferon gamma and antibodies to herpes viruses in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol.* 1990; 79: 28-30.
67. İlder N, Şenol E, Gürer MA, Öztaş M. Behçet's disease and HCV infection. *Int J Dermatol.* 2000; 39: 396-7.
68. Gül A. Behçet Hastalığı'nın immünolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi*, 1997; 2(2): 76-9.
69. Behçet's disease research committee of Japan. Skin hypersensitivity to streptococcal antigens in Behçet's disease- a multicenter study. *J Rheumatol*, 1989; 16: 506-11.
70. Calgüneri M, Ertenli S, Kiraz S et al. Effect of prophylactic benzathine penicilline on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology*, 1996; 192: 125-8.
71. Ghate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:1-18.
72. Lehner T. Immunopathogenesis of Behcet's disease. *Ann Med Interne* 1999;150:483- 7.
73. Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA- B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60:996-1002.
74. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gul A, Onoe K, Isogai E. Immunology and functional genomics of Behçet.s disease. *Cell Mol Life Sci.* 2003;60:1903-22.
75. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessiod M, Hazma M, Ayed K. Cytokine profile in Behçet.s disease patients. *Scand J Rheumatol* 2002;31:205-10.
76. Gul A, Ozbek U, Ozturk C, Inanc M, Konice M, Ozcelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behcet's disease. *Br J Rheumatol.* 1996;35:1178-80.
77. Duygulu F, Evereklioglu C, Calis M, Borlu M, Cekmen M, Ascioğlu O. Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behcet's disease: a pilot study. *Clin Rheumatol.* 2005;24:324-30.
78. Evereklioglu C, Inaloz HS, Kirtak N, Doganay S, Bulbul M, Ozerol E, Er H, Ozbek E. Serum leptin concentration is increased in patients with Behcet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol.* 2002;147:331-6.
79. Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, Inaloz HS, Ozbek E, Cekmen M. Increased nitric oxide production in patients with Behcet's disease: is it a new activity marker? *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:50-4.
80. Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Doguc D. The significance of serum nitric oxide levels in Behcet's disease and recurrent aphthous stomatitis. *J Dermatol.* 2004;31:983-8.
81. Yilmaz G, Sizmaz S, Yilmaz ED, Duman S, Aydin P. Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behcet disease. *Retina* 2002;22:330-5.
82. Takeuchi M, Usui Y, Okunuki Y, Zhang L, Ma J, Yamakawa N, Hattori T, Kezuka T, Sakai J, Goto H. Immune responses to interphotoreceptor retinoid-binding protein and S-antigen in Behcet's patients with uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Jun;51(6):3067-75.
83. Donmez A, Aksu K, Celik HA, Keser G, Cagircan S, Omay SB, Inal V, Aydin HH, Tombuloglu M, Doganavsargil E. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in Behcet's disease. *Thromb Res.* 2005;115:287-92.
84. Aksu K, Turgan N, Oksel F, Keser G, Ozmen D, Kitapcioglu G, Gumusdis G, Bayindir O, Doganavsargil E. Hyperhomocysteinaemia in Behcet's disease. *Rheumatology* 2001;40:687-90.
85. Er H, Evereklioglu C, Cumurcu T, Turkoz Y, Ozerol E, Sahin K, Doganay S. Serum

- homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behcet's disease. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86: 653-7.
86. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet sendromu. In Tüzün Y, Kotogyan A, Aydemir EH, Baransü O, eds. *Dermatoloji*, 2.baskı, Nobel tıp kitabevleri İstanbul. 1994: 393-9.
 87. Jorizzo JL. Behçet's disease. In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill company. 1999:2161-5.
 88. Gürler A. Oral ve genital aftlar. *Aktuel Tıp Dergisi*, 1997; 2(2): 87-8.
 89. Odom RB, James WD, Berger TG. Behçet's syndrome (oculooral- genital syndrome). *Andrews' diseases of the skin* 9th. ed. WB Saunders Co. Philadelphia, 2000: 1008-10.
 90. Azizlerli G. Behçet Hastalığı'nda deri bulguları. *Aktuel Tıp Dergisi*, 1997; 2(2): 94.
 91. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yılmaz E. Distribution and frequency of papulopustular lesions in Behçet's disease: A randomized, controlled study. *Int J Dermatol.* 1998;37:839-843.
 92. Ergun T, Gurbuz O, Dogusoy G, Mat C, Yazici H. Histopathologic features of the spontaneous pustular lesions of Behcet's syndrome. *Int J Dermatol.* 1998;37(3):194-196.
 93. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behcet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:968-976.
 94. Koc Y, Gullu I, Akpek G, et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol.* 1992;19(3):402-410.
 95. Kansu E, Ozer FL, Akalin E, et al. Behcet syndrome with obstruction of the vena cava. *Q J Med.* 1972;41:151-168.
 96. Serdaroğlu S, İşçimen A, Tüzün Y, Yazıcı H. Behçet Hastalığı'nda paterji testinin multipl pikür tarzında uygulanmasının önemi. *Ulusal Dermatoloji Kongresi* 1990;339.
 97. Bilgici B, Bedir A, Şentürk N, Alvur M, Aydın F, Turanlı AY. Genotoxicity assessment using comet assay in Behcet's disease patients. *Mutation Research* 2005; 578: 170-174.
 98. Ramsay A, Lightman S. Hypopyon uveitis. *Surv Ophthalmol.* 2001;46: 1-18.
 99. Harper SL, Chorich LJ, Foster CS. Adamantiades- Behçet disease. In: Foster CS, Vitale AT, eds. *Diagnosis and treatment of uveitis*. Philadelphia PA: Saunders, 2002: 632-652.
 100. Tugal-Tutkun I. Göz tutulumunun immunolojisi ve klinik özellikleri. *Aktuel Tıp Dergisi*, 1997;2:89-93.
 101. Tugal- Tutkun I, Onal S, Altan- Yaycioglu R, Altunbas HH, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet's disease: an analysis of 880 cases. *Am J Ophthalmol.* 2004; 138: 373-380.
 102. Calgüneri M, Kiraz S, Ertenli I, Erman M, Karaaslan Y, Çelik I. Characteristics of peripheral arthritis in Behcet's disease. *New Zeland Medical Journal* 1997; 110:80-1.
 103. Yazıcı H, Tuzlacı M, Yurdakul S. A controlled survey of sacroiliitis in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis.* 1981; 40:558-9.
 104. İnanç M. Behçet Hastalığı'nda venlerin tutulumu. *Aktuel Tıp Dergisi*, 1997; 2(2): 95-7.
 105. Hamuryudan V. Arter tutulumu. *Aktuel Tıp Dergisi*, 1997; 2(2): 97-8.
 106. Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, Hamuryudan V, Ozer H, Hatemi G, Yurdakul S, Tuzun H, Oz B, Yazici H. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2012 Jan;91(1):35-48.
 107. Serdaroglu P, Akman-Demir G. Behçet Hastalığı'nda sinir sistemi tutulumu. *Aktuel Tıp Dergisi*, 1997; 2(2): 101-3.
 108. Akman-Demir G, Baykan-Kurt B, Serdaroglu P, Gürvit H, Yurdakul S, Yazıcı H, Bahar S, Aktin E. Seven-year follow up of neurologic involvement in Behçet's syndrome. *Arch Neurol.* 1996; 53: 691-4.

109. Melikoglu M, Uysal S, Krueger JG. Characterization of the divergent wound-healing responses occurring in the pathergy reaction and normal healthy volunteers. *J Immunol.* 2006; 177: 6415-6421.
110. Bayraktar Y, Özarslan E, Van Threl DH. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *J Clin Gastroenterol.* 2000; 30(2): 144-54.
111. Mogulkoc N, Burgess MI, Bishop PW. Intracardiac thrombus in Behçet's disease: a systematic review. *Chest* 2000; 118:479-87.
112. O'Duffy JD. Pulmonary involvement in Behçet's disease. *Eur Respir J.* 1993; 6:936-7.
113. Hamuryudan V, Yurdakul S, Kural AR, Ince U, Yazıcı H. Diffuse proliferative glomerulonephritis in Behçet's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1991; 30:63-4.
114. Yurdakul S, Tüzüner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazıcı H. Amyloidosis in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1990; 33:1586-9.
115. Chen KR, Kawara Y, Miyakawa S, et al. Cutaneous vasculitis in Behçet's disease: A clinical and histopathological study of 20 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36: 689-96.
116. Nussenblatt RB. Behçet's disease. Nussenblatt RB, Whitcup SM, ed. *Uveitis, fundamentals and clinical practice.* 3rd ed. Philadelphia: Mosby, 350-371, 2004.
117. International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's Disease. *Lancet* 335:1078-80, 1990.
118. Aksungur VL, Karaka M, Özpoyraz M, Uzun S, Memişoğlu HR. Behçet Hastalığı'nın mukokutanöz alevlenmelerinde eritrosit sedimentasyon hızı değişiklikleri. *Türkderm.* 1994; 28: 205-8.
119. Okada AA, Rao NA, Usui M. Behçet's Disease: Uveitis and Other Intraocular Inflammations. In *Ophthalmology.* Yanoff, M, Dukers, J.S. eds. Mosby Int. Ltd., 2004, pp:1191-1195.
120. Atmaca LS. Fundus changes associated with Behçet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1989;227:340-344.
121. Tugal-Tutkun I. Behçet's Uveitis. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2009 Oct;16(4):219-24.
122. Greenwood AI, Stanford MR, Grahani EM. The role of azathioprine in the management of retinal vasculitis. *Eye* 1998;12 (Pt 5):783-788.
123. Matsuo T, Sato Y, Shiraga F, Shiragami C, Tsuchida Y. Choroidal abnormalities in Behçet disease observed by simultaneous indocyanine Green and fluorescein angiography with scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology* 1999;106:295-300.
124. Atmaca LS, Sonmez PA. Fluorescein and indocyanine green angiography findings in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:1466-1468.
125. Tugal-Tutkun I, Cingü K, Kir N, Yeniad B, Urgancıoğlu M, Gül A. Use of laser flare-cell photometry to quantify Intraocular Inflammation in patients with Behçet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:1169-77.
126. Davis JL, Dacanay LM, Holland GN, Berrocal AM, Giese MJ. Laser flare photometry and complications of chronic uveitis in children. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:763-771.
127. Nguyen NX, Schonherr U, Kuchle M. Aqueous flare and retinal capillary changes in eyes with diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 1995;209:145-148.
128. Nguyen NX, Kuchle M. Aqueous flare and cells in eyes with retinal vein occlusion correlation with retinal fluorescein angiographic findings. *Br J Ophthalmol.* 1993;77:280-3
129. Wakefield D, Herbort CP, Tugal-Tutkun I, Zierhut M. Controversies in ocular inflammation and immunology laser flare photometry. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010 Oct;18(5):334-40.

130. Tugal-Tutkun I. Behçet Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2008, 1:44-50.
131. Mat C, Yurdakul S, Uysal S, Gogus F, Ozyazgan Y, Uysal O, Fresko I, Yazici H. A double-blind trial of depot corticosteroids in Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Mar;45(3):348-52.
132. Alpsoy E. New Evidence-Based Treatment Approach in Behçet's Disease. *Patholog Res Int*. 2012; 2012: 871019.
133. Jonas JB. Intraocular availability of triamcinolone acetonide after intravitreal injection. *Am J Ophthalmol*. 2004 Mar;137(3):560-2.
134. Tuncer S, Yilmaz S, Urgancioglu M, Tugal-Tutkun I. Results of intravitreal triamcinolone acetonide (IVTA) injection for the treatment of panuveitis attacks in patients with Behcet disease. *Ocul Pharmacol Ther*. 2007;23:395-401.
135. Hunter RS, Lobo AM. Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of noninfectious uveitis. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1613-21.
136. Sheppard JD Jr, Nguyen QD, Usner DW, Comstock TL. Post-cataract outcomes in patients with noninfectious posterior uveitis treated with the fluocinolone acetonide intravitreal implant. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:79-85.
137. Zakka FR, Chang YP, Giuliani GP, and Foster CS. Current trends in the management of ocular symptoms in Adamantiades-Behçet's disease. *Clin Ophthalmol*. 2009; 3: 567–579.
138. Nussenblatt RB, Whitcup SM, Palestine AG. Behçet's disease. Uveitis: Fundamentals and Clinical practice, 2 nd ed. St. Louis, Mosby, 1996, 334-353.
139. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *New Engl J Med*. 1990; 322: 281–285.
140. Saadoun D, Wechsler B, Terrada C, Hajage D, Le Thi Huong D, Resche-Rigon M, Cassoux N, Le Hoang P, Amoura Z, Bodaghi B, Cacoub P. Azathioprine in severe uveitis of Behçet's disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Dec;62(12):1733-8.
141. Bae JH, Lee SC. Effect of intravitreal methotrexate and aqueous humor cytokine levels in refractory retinal vasculitis in Behcet Disease. *Retina*. 2011 Oct 18.
142. Kilmartin DJ, ForresterJV, Dick AD. Rescue therapy with mycophenolate mofetil in refractory uveitis. *Lancet* 1998;352:35-36.
143. Kılıçturgay K. Major histokompatibilite kompleksi. *İmmunoloji*. Kılıçturgay, K. Güneş & Nobel Kitabevi, Bursa, 1997, s.43-51.
144. Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H. Central nervous system symptoms in patients with Behcet's disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology* 1999;106:586–589.
145. Kötter I, Günaydin I, Batra M, Vonthein R, Stübiger N, Fierlbeck G, Melms A. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behçet's disease under cyclosporine A (CSA) than under other medications-results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin. Rheumatol*. 2006;25:482–486.
146. Sloper CM, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus (FK506) in the treatment of posterior uveitis refractory to cyclosporine. *Ophthalmology* 1999;106:723-728.
147. O'Duffy ID, Robertson DM, Goldstein NP. Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis of Behcet's disease. *Am J Med*. 1984;76:75-84.
148. Lustig JM, Cunningham Jr ET. Use of immunosuppressive agents in uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003; 14: 399-412.
149. Lee KY, Kim DY, Yong Chang J, and Bang D. Two Cases of Acute Leukopenia Induced by Colchicine with Concurrent Immunosuppressants Use in Behçet's Disease. *Yonsei Med J*. 2008 February 29; 49(1): 171–173.

150. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Kir N, Urgancioglu M. Neovascularization of the Optic Disc in Behçet's Disease. *Jpn J Ophthalmol.* 2006;50:256–265.
151. Pipitone N, Olivieri I, Cantini F, Triolo G, Salvarani C. New approaches in the treatment of Adamantiades-Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:3-9.
152. Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, Katsilambros N, Theodossiadis PG, Papaefthimiou S, Markomichelakis N. İnfliksımab for recurrent, sightthreatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet disease. *Ann Intern Med.* 2004;140:404- 406.
153. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglu E, Inanc M, Gül A. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2478–2484.
154. Niccoli L, Nannini C, Benucci M, Chindamo D, Cassarà E, Salvarani C, Cimino L, Gini G, Lenzetti I, Cantini F. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behçet's disease: a 24-month follow-up study. *Rheumatology* 2007;46:1161–1164.
155. Handa T, Tsunekawa H, Yoneda M, Watanabe D, Mukai T, Yamamura M, Iwaki M, Zako M. Long-term remission of ocular and extraocular manifestations in Behçet's disease using infliximab. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Jul-Aug;29(4 Suppl 67):S58-6.
156. Olivieri I, Leccese P, D'Angelo S, Padula A, Nigro A, Palazzi C, Coniglio G, Latanza L. Efficacy of adalimumab in patients with Behçet's disease unsuccessfully treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Jul-Aug;29(4 Suppl 67):S54-7.
157. Sanchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, Ruiz- Villaverde R. Urticaria and angioedema in a patient with Behçet's disease treated with adalimumab. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(5 Suppl 42):S 128.
158. Zhang MF, Zhao C, Wen X, Du H, Zhao Y. The short-term efficacy and safety treatment study of recurrent uveitis in Behçet disease with etanercept. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2010 Feb;46(2):145-50.
159. Wnendt S, Finkam M, Winter W, Ossig J, Raabe G, Zwingenberger K. Enantioselective inhibition of TNF-alpha release by thalidomide and thalidomide-analogues. *Chirality,* 1996;8:390- 396.
160. Yasui K, Uchida N, Akazawa Y, Nakamura S, Minami I, Amano Y, Yamazaki T. Thalidomide for treatment of intestinal involvement of juvenile-onset Behçet disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Mar;14(3):396-400.
161. Cheng S, Murphy R. Refractory aphthous ulceration treated with thalidomide: a report of 10 years' clinical experience. *Clin Exp Dermatol.* 2012 Mar;37(2):132-5.
162. Appenzeller S, Hazel E. Pentoxifylline for the treatment of anterior uveitis in Behçet's disease: possible alternative for TNF blockers. *Rheumatol Int.* 2011 Nov;31 (11):1511-3.
163. Ahn JK, Lee YS, Jeon CH, Koh EM, Cha HS. Treatment of venous thrombosis associated with Behçet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. *Clin Rheumatol.* 2008; 27:201– 205
164. Yalvac IS, Sungur G, Turhan E, Eksioglu U, Duman S. Trabeculectomy with mitomycin-C in uveitic glaucoma associated with Behçet disease. *J Glaucoma* 2004;13:450-453.
165. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:509-516.
166. Douglas A. Improving the Reporting of Clinical Case Series. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:900–905.
167. Antonelli G, Currenti M, Turriziani O, Dianzan F. Neutralizing antibodies to interferon

- alpha: relative frequency in patients treated with different interferon preparations. *J Infect Dis.* 1991; 163: 882–5.
- 168.** Hanley J.P, Jarvis L.M, Simmonds P, Ludlam C.A. Development of anti-interferon antibodies and breakthrough hepatitis during treatment for HCV infection in haemophiliacs. *Br J Haematol* 1996;94(3-I):551-6.
- 169.** Stancek D, Fuchsberger N, Oitman M, et al. Significance of anti-interferon-alpha2 and sICAM-1 activities in the sera of viral hepatitis B and C patients treated with human recombinant interferon-alpha2. [Abstract] *Acta Virol* 2001;45(5-6): 287-92.
- 170.** Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM, Bendtzen K, Frederiksen JL, Jensen K, Kristensen O, Petersen T, Rasmussen S, Ravnborg M, Stenager E, Koch-Henriksen N; Danish Multiple Sclerosis Study Group. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet.* 2003 Oct 11;362(9391):1184-91.
- 171.** Finter NB. Why are there so many subtypes of alpha-interferons? *J Interferon Res.* 1991 (Special Issue): 185–94.
- 172.** Lampasona V, Rio J, Franciotta D, Furlan R, Avolio C, Fazio R, Lavolpe V, Vincent A, Comi G, Trojano M, Montalban X, Martino G. Serial immunoprecipitation assays for interferon (IFN)-b antibodies in multiple sclerosis patients. *Eur. Cytokine Netw.* Vol. 14 n° 3, September 2003, 154–157.
- 173.** Jorns C, Holzinger D, et al. Rapid and Simple Detection of IFN-Neutralizing Antibodies in Chronic Hepatitis C Non- Responsive to IFN-a. *Journal of Medical Virology* 2006; 78:74–82 .
- 174.** Fritzsich J, Krug J, Heberling HJ. Interferon therapie und Autoimmunität. *Med Klin* 1997;5:265–72.
- 175.** Rönnblom LE, Alm GV, Öberg KE. Autoimmunity after alpha-interferon therapy for malignant carcinoid tumors. *Ann Intern Med* 1991;115:178–83.

EKLER**EK-1****HASTA BİLGİLENDİRME FORMU****Araştırma ile ilgili bilgiler:**

Bu araştırma Behçet Hastalığı Üveitinde İnterferon tedavisi sırasında Anti-İnterferon antikor oluşabilmekte ve bu antikorlar ilaç tedavisinin başarısını etkileyebilmektedir. Bu çalışma gelişen anti-İnterferon antikorların hastalığın tedaviye olan cevabıyla ilişkisini incelemektedir. Araştırma Behçet hastalarını ve sağlıklı bireyleri kapsayan bir çalışmadır. İnterferon tedavisi alan Behçet hastaları ,İnterferon tedavisi almayan Behçet hastaları ve sağlıklı bireylerde kanda anti-İnterferon antikor varlığı ve antikor düzeyleri değerlendirilecektir. Kan örnekleriniz venöz kandan kuru tüpe alınır, 4000 g' de 5- 10 dakika santrifüj edilir, serum örneği – 20 °C ' de en az bir yıl saklanabilir, gerektiğinde + 4 °C koşullarında laboratuara gönderilerek değerlendirilecektir. Bu çalışmada kullanılacak klinik veriler, hastalığınızın süresi, kullandığınız ilaçlar yaş ve cinsiyet bilgilerinizdir. Kimlik bilgileriniz saklı tutulacaktır.

Gönüllü haklarıyla ilgili bilgiler:

Çalışmamızda kullanılan yöntem güncel bir laboratuvar tetkik yöntemi olup bütün dünya da uygulanmaktadır. Tetkik için önkol damarınızdan kan alınacaktır. Kan alınma işleminden sonra alınan yerde kanama, şişlik, ağrı gibi bulgular olabilmektedir. Bu belirtilerin uzun sürmesi ve sizi rahatsız etmesi durumunda kliniğimize başvurabilirsiniz, gerekli muayene ve tıbbi müdahaleniz yapılacaktır. Çalışmamıza katılmayı ret etmek en doğal hakkınızdır. Çalışmamıza istediğiniz zamanda bize haber vererek size ait verilerin çalışmadan çıkarılmasını isteyebilirsiniz. Aynı şekilde biz de gerek gördüğümüz takdirde çalışmamızdan sizleri çıkarabiliriz. Çalışmamızdan ister tarafımızdan çıkarılırsanız veya kendiniz çıkmayı isterseniz normal kontrolleriniz aksamadan devam edecek ve bu süre içinde kontrollerde herhangi bir sorun ortaya çıkarsa müdahaleniz eksiksiz yapılacaktır. Çalışmamızla ilgili herhangi bir parasal yükümlülüğünüz bulunmamaktadır ve size herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Kimlik bilgileriniz ve çalışmadaki sonuçlarınız gizli tutulacaktır. Ancak mevcut kanun ve düzenlemelerin izin verdiği ölçüde, klinik araştırma prosedürlerinin gizlilik haklarınızı ihlal etmeden doğrulanabilmesi için izleyici(ler), denetçi(ler), KİK/BEK ve düzenleyici kurum/kurumlar orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimde bulunabilirler .Bu yazılı bilgilendirilmiş onay formunun imzalanmasıyla, söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız.

EK-2**AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU**

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı, İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-soyadı, İmzası, Görevi

EK-3**HASTA TAKİP FORMU**

Adı/Soyadı:

Dosya no:

Yaş:

Cinsiyet:

Telefon:

Aile Hikayesi:

Behçet Hastalığı (ISG /Japon araştırma komitesi kriter doldurma) süresi:

Behçet göz tutulumu süresi:

İnterferon başlanma tarihi:

İnterferon başlangıç dozu:

İnterferon kümülatif dozu:

Halen kullanılan interferon dozu:

İnterferon öncesi sistemik immüsupresif tedavi ajanları:

İnterferon öncesi sistemik immüsupresif tedavi süresi:

İnterferon öncesi sistemik steroid tedavi süresi:

Örnek toplama tarihinde oral steroid dozu:

Örnek toplama tarihinde kolşisin dozu:

İnterferon tedavi sırasında ön atak sayısı:

sağ göz

sol göz

İnterferon tedavi sırasında arka atak sayısı:

sağ göz

sol göz

İnterferon tedavi başlangıcında görme keskinliği:

sağ göz

sol göz

Örnek toplama tarihinde görme keskinliği:

sağ göz

sol göz

İnterferon tedavi sırasında en az 2 logMAR görme kaybı:

sağ göz

sol göz

Sistemik immüsupresif tedavi süresi ve tedavi ajanları (İmmüsupresif ve Kolşisin kullanan hastalar için)

ÖRNEK TOPLAMA TARİHİNDE BİOMİKROSKOPİK DEĞERLENDİRME

Sağ göz

Sol göz

- Konjonktiva:
- Kornea:
- Ön kamara:
- İris:
- Pupilla:
- Lens:
- Arka segment değerlendirmesi:
- Göz içi basıncı:

OTOANTİKOR VE ANTİ-İTERFERON ANTİKOR TİTRESİ/POZİTİFLİĞİ:

EK-4**GÖRME KESKİNLİĞİ LOGMAR EŞDEĞERİ**

DECIMAL LOGMAR		VİZYON LOGMAR	
0.10	1.00	I(-)	3.0
0.125	0.90	I(+)	2.7
0.16	0.80	EH(+)	2.0
0.20	0.70	0.5 MPS	1.9
0.25	0.60	1 MPS	1.6
0.30	0.52	1.5 VE 2 MPS	1.3
0.40	0.40	3 VE 4 MPS	1.1
0.50	0.30		
0.60	0.22		
0.70	0.15		
0.80	0.10		
0.90	0.04		
1.00	0.00		
1.25	-0.10		
1.60	-0.20		
2.00	-0.30		