

DERLEME REVIEW

Behçet Hastalığında Tedaviye Yanıtsızlık, İlaç Değişimleri ve Kombine Tedaviler

Unresponsiveness to Treatment, Pharmaceutical Alterations and Combined Treatments in Behçet's Disease

Merih SOYLU *, Müge ÇOBAN KARATAŞ **

* Profesör Doktor, Serbest Hekim, Adana

** Doçent Doktor, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 30.01.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 02.03.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Merih SOYLU / Kurtuluş Mah. 64010 sok. No:23 Yüzevler / Adana Tel./Phone: +90 322 327 2727

Faks/Fax: 322 327 1274 E-posta/E-mail: merihsoylu@gmail.com ORCID No: 0000-0002-4037-7641

ÖZ

Behçet hastalığı kronik rekürren seyirli multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Kronik seyrinden ötürü tedavisi oldukça zordur. Klasik tedavi seçenekleri kortikosteroidler, azotiopürin ve siklosporindir. Bu hastalıkta steroidlere ek olarak mutlaka immünsüpressif ajanlar kullanılmalıdır. Tedavide amaç görme keskinliğinin korunması, atak sıklığı, atak şiddetinin azaltılması ve steroidlerin mümkün olduğunca erken kesilmesi olmalıdır. Klasik tedavide kullanılan ajanların adrenokortikotropik yan etkileri sınırlı olsa da, her birinin ciddi potansiyel yan etkileri mevcuttur, sıkı takip gerektirir ve bu ajanlara direnç ya da cevapsızlık gelişebilir. Klasik tedaviyle kontrol altına alınamayan dirençli Behçet hastalarında ilk tercih interferon veya biyolojik ajanlar olmalıdır. Bu derlemede klasik tedaviyle kontrol altına alınamayan dirençli Behçet hastalarındaki tedavi seçenekleri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Dirençli hastalık, ilaç değişimleri, interferon, biyolojik ajanlar.

ABSTRACT

Behçet's disease is a multisystem inflammatory disease with chronic recurrences. Because of the chronic course, the treatment is very difficult. Classical treatment options are corticosteroids, azothiopurine and cyclosporin. Immunosuppressive agents should be used in addition to steroids in this disease. The aim of the treatment is to protect the visual acuity, reduce the attack frequency, reduce the severity of the attack and to taper off the steroids as early as possible. Although agents used in classical therapy have limited adrenocorticotrophic side effects, they each have serious potential side effects, require strict follow-up, and may develop resistance or non-response to these agents. In patients with resistant Behçet's disease, which can not be controlled by conventional treatment, the first choice should be interferon or biological agents. In this review, treatment options for patients with resistant Behçet's disease that can not be controlled by conventional therapy are discussed.

Keywords: Resistant disease, drug changes, interferon, biological agents.

GİRİŞ

Behçet hastalığı kronik rekürren seyirli multisistem inflamatuvar bir hastalıktır. Behçet hastalarında göz en çok tutulan vital organdır, tekrarlayan panüveit ve retinal vaskülit ile seyreder.^[1] Etyopatogenezi tam aydınlatılamamıştır, fakat immünogenetik olarak hassas bireylerde çevresel faktörlerin tetiklediği bozulmuş bir immün cevap sonucu pek çok organda inflamatuvar vasküler bir hasar geliştiği kabul edilir.^[2]

Kronik seyrinden ötürü tedavisi oldukça zordur. Klasik tedavi seçenekleri kortikosteroidler, azotiopürin ve siklosporindir. Kortikosteroidler atak tedavisinde kullanılmakta olup, tek başına atakları önlemede yetersiz kalmaktadır. Bu hastalıkta steroidlere ek olarak mutlaka immünsüpressif ajanlar kullanıl-

malıdır. Tedavide amaç görme keskinliğinin korunması, atak sıklığı, atak şiddetinin azaltılması ve steroidlerin mümkün olduğunca erken kesilmesi olmalıdır. Klasik tedavide kullanılan ajanların adrenokortikotropik yan etkileri sınırlı olsa da, her birinin ciddi potansiyel yan etkileri mevcuttur, sıkı takip gerektirir ve bu ajanlara direnç ya da cevapsızlık gelişebilir. Bir ajanla en az 3 ay tedavi yapılan hastalarda, inflamatuvar bulgulara gerileme olmaması, tedavi altındayken rekürrens olması veya maküler ödemin devam etmesi cevapsızlık veya direnç olarak değerlendirilir. Bu durumda kullanılan immünsüpressif ajan bir başka ajanla kombine edilerek tedaviye devam edilir. Optik koherens tomografide (OKT) makülada kalınlık azalması olmaması, inflamatuvar bulguların devam etmesi, fundus floreseinin anjiyografide (FFA) sızıntısının sebat etmesi, hastada görme artışı olmaması durumunda farklı bir tedavi alternatifi

Tablo 1: Behçet hastalığında dirençli olgularda kullanılan tedavi seçenekleri. İv=intravenöz, sc= subkütan, IL= interlekin

AJAN	HEDEF	UYGULAMA	DOZ	YAN ETKİLER
Tümör Nekrozis Faktör inhibitörleri (TNF)				
Infliksimab	TNF- α	iv	3x3-5 mg/kg yükleme dozu 5-10 mg/kg 4 haftada bir	Kalp yetmezliği, efeksiyon (özellikle tüberküloz reaktivasyonu), neoplazi, tromboembolizm
Etanercept	TNF- α ve β	sc	25 mgx2/haftada	
Adalimumab	TNF- α	sc	40 mg/ 2 haftada	
Golimumab	TNF- α	sc	50 mg/ay	
Lenfosit İnhibitörleri				
Rituksimab	B- hücreler	iv	1gr/15 günde bir	Enfeksiyonlar, baş ağrısı, ateş, kas spazmları
İnterferonlar				
İnterferon α	bilinmiyor	sc	6-9 MIU/gün /7 gün sonrasında 3 MIUx3/hafta	Kemik, iliği depresyonu, nezle benzeri bulgular
Spesifik Reseptör Antagonistleri				
Canakinumab	IL-1 β	İv veya sc	150 mg 4-6 haftada bir	Enfeksiyon, bulantı
Tokilizumab	IL-6 reseptör	iv	4-12 mg/kg / 2-4 haftada bir	Enfeksiyon, hipersensitivite reaksiyonu
Anakinra	IL-1 reseptör	sc	1 mg/kg/gün	Enfeksiyon, baş ağrısı
Gevokizumab	IL-1 β	İv veya sc	0.3 mg/kg tek infüzyon	Enfeksiyon, hipersensitivite reaksiyonu

düşünülmeli, lokal tedavi yapılmalı veya biyolojik ajanlara başlanmalıdır. İntravitreal enjeksiyonlarla ilgili geniş seriler olmasa da, az sayıda yapılan çalışmalarda hızlı etki için ve destek tedavisi amacıyla kullanılabilirler.

Dirençli olgularda ilaç değişimleri planlanırken C-reaktif protein (CRP) veya sedimantasyon (ESR) gibi biyokimyasal markerlardan çok klinik tablo ve OKT-FFA bulguları dikkate alınmalıdır. Aktivite değerlendirilmesinde OKT-FFA bulguları yardımcı olsalar da tedaviye karar aşamasında klinik bulgular ön plana çıkmaktadır. Bir çalışmada aktivasyon değerlendirilmesinde platelet/lenfosit oranının (PLR) spesifik olduğu görülmüş, ancak bu konuyla ilgili daha geniş çalışmalara gereksinim olduğu vurgulanmıştır.^[3]

Behçet hastalığı tedavisinde kullanılan ajanlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

İMMÜNOSUPRESİF AJANLAR

Siklosporin A (CsA), intrasellüler kalsinörini baskılayarak selektif olarak T hücrelerini inhibe eder. Günde 2 kez 2.5-10 mg/kg/gün oral yolla uygulanır. Doz hastanın kliniğine göre ayarlanır. Özda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 42 hasta 1 yıl süreyle siklosporin ile tedavi edilmiştir. Oküler atakların %50 oranında azaldığı gösterilmiştir.^[4] Santral sinir sistemi ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi ciddi yan etkileri vardır.^[5] Hastalarda tam remisyona sağlamaz.

Azatiopürin 6-merkaptopürinin ön ilacıdır. Oral olarak 1-4 mg/kg/gün uygulanır. Yazıcı ve arkadaşlarının yaptığı çift kör çalışmada azatiopürin ile tedavi edilen hastalarda, plasebo tedavi edilen gruba göre oküler inflamasyon çok daha az sıklıkta görülmüştür.^[6] Hepatotoksisite, kemik iliği depresyonu, hipersensitivite ve gastrointestinal rahatsızlıklar en önemli yan etkileridir.^[7]

Azatiopürin ve CsA'nın tek başına Behçet üveitinde etkili olduğuna dair çalışmalar vardır. İki ilacın kombinasyonu dirençli vakalarda denenebilir. Kombinasyon tedavisinin monoterapiye göre daha etkili olduğu ağır Behçet üveitinde kullanılabileceği

çalışmalarda gösterilmiştir.^[8] Klasik tedaviyle kontrol altına alınamayan dirençli Behçet hastalarında ilk tercih interferon veya biyolojik ajanlar olmalıdır.^[9] (Tablo 1)

İNTERFERON (IFN)

Behçet hastalığı tedavisinde 1986'dan beri kullanılmakta olan bir biyolojik ajandır. Ciddi göz tutulumunda oldukça etkilidir, hızlı etki görülmekte, ilaç kesiminden sonra dahi devam eden yüksek remisyona oranları bildirilmektedir. İnterferon α 2a hızlı etki etmesi ve uzun süreli remisyona sağlaması nedeniyle konvansiyonel immünosupresif ajanlara göre üstündür.^[10] Antiproliferatif ve proapoptotik etkisi vardır, ama Behçet tedavisindeki etkinliğinin immünmodülasyon yoluyla olduğuna inanılmaktadır. Sık enjeksiyon ve grip benzeri bulgular, ateş, depresyon, tiroidit gibi yan etkiler bazı olgularda kullanım zorluğu yaratmaktadır.^[11,12]

Tedavide 2 tip IFN kullanılmaktadır. En sık kullanılan ajan IFN α 2a (ROFERON) olup daha etkili olduğu düşünülmektedir. Çeşitli çalışmalarda etkinlik oranı % 92 olarak bildirilmektedir. IFN α 2 b (INTRON) daha az kullanılmaktadır, etkinlik %6 olarak bildirilmiştir.^[10] Çeşitli serilerde değişimle birlikte yüksek doz daha etkili olmaktadır. Önerilen doz çeşitli çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte sıklıkla 6-9 MÜ/g bir hafta, sonra 4.5 MÜ/g 4 hafta, sonra 3 MÜ/g 4 hafta, sonra 3 MÜ/g haftada 3 doz uygulama şeklindedir. 2-4 haftada cevap (lezyonlarda %50 azalma) alınmakta, 4-6 haftada hastalar tam veya kısmi remisyona girmektedir. Optimal tedavi süresi belli değildir, hastaya göre 3 ay-5 yıl arasında değişmektedir. Remisyona girdikten 2-9 ay sonra ilaç kesilebilir. İdame dozunda atak yokluğu %36-82, tam remisyona %20-40, uzun süreli remisyona %56, ilaç kesiminden sonra remisyona süresi 37-45 ay olarak bildirilmektedir. Bir çalışmada IFN kesiminden sonra relaps gelişiminde tekrar IFN uygulanmış, %50 olguda 2. kürden sonra en az 2 yıl remisyona görülmüştür.^[13-17]

Otuz altı olguluk bir seride haftada 3, 3 MIU IFN ile başlan-

miş, %86 cevap alınmış, 21 olguda tedavi kesilmiş bu olguların %76'sında 5 yıllık takipte hiç relaps gözlenmemiştir. Tüm olgularda tedavi öncesine göre yıllık relaps oranının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir.^[18]

İnterferon etkinliği ile ilgili literatürde oldukça çok sayıda çalışma vardır. Bir çalışmada azatiopürin-siklosporin tedavisine yanıtı olmayan olgularda IFN α 2a tedavisinin oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışma kapsamına 39 Behçet olgusu alınmış, konvansiyonel tedavi alan olgularla, konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyip IFN α 2a kullanılan olgular karşılaştırılmış, iki grupta atak sayısı ile ataksız geçen süre arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. IFN α 2a tedavisine yanıtı olmayan olgularda alternatif olarak kullanılabilir sonucuna varılmıştır.^[19]

Dirençli Behçet üveiti olan olgularda IFN α 2'nın uzun süreli etkinliğini araştırmak için yapılan başka bir çalışmada, 37 dirençli hastalığı olan olguda 24 ayda oldukça iyi sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmada indüksiyon için günlük 3.0 MIU 14 gün, idame dozu olarak haftada 3 kez 3.0 MIU uygulanmıştır. Üveit relapsı olan hastalarda haftada 3 kez 4.5, 6.0 veya 9.0 MIU ilaç enjeksiyonu yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda düşük doz IFN, dirençli Behçet üveitinde oldukça etkili bulunmuştur.^[20]

Pediyatrik Behçet olgularında da IFN oldukça etkilidir. Nöral dokuya da etki ettiği için dirençli çocuk nöro-behçet olgularında da kullanılabilir, yine de çocuklarda dikkatli olunmalıdır. Çocuklarda önerilen doz haftada 3 kez 1.5 (20-30 kg)-3 (30-50 kg)MIU dir.^[21-23]

IFN yan etkilerin araştırıldığı 257 olgulu 14 çalışmada depresyon %3, lökopeni %4, trombopeni %0.4, alopesi %6, epileptik ataklar %0.4, enjeksiyon yerinde ülser %0.4, ALT/AST %0.8, ateş, flu benzeri semptomlar %90 oranında görülmüştür. Ayrıca anemi, tiroidopati, kilo kaybı, halsizlik, disonore, bulantı, kusma, oral ülser, myalji, retinotoksisite de bildirilmiştir. IFN'a karşı otoantikor oluşmakta ancak bu otoimmün hastalık oluşturmamaktadır. Gribal enfeksiyon benzeri semptomlar için parasetamol (enjeksiyondan dan 1 saat önce) önerilmektedir. Tedavi başlangıcından önce immünosüpresif ilaçlar kesilmelidir, sadece azotiopürin ile kombine edilebilir.^[24]

Sonuç olarak IFN, dirençli Behçet hastalığında konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen olgularda ilk tercih olarak kullanılabilir, uzun süreli etkinliği vardır. Yan etkileri hakkında hastalar iyi bilgilendirilmeli, yan etkileri önlemek amacıyla parasetamol gibi ilaçlarla destek tedavisi yapılmalıdır.

BIYOLOJİK AJANLAR

Biyolojik ajanlar, immün cevabın patogenezinin detaylı araştırılması sonucu rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir. Bu ajanlar daha doğru hedeflenmiş bir immün modülasyon gerçekleştirdikleri için etkinlikleri yüksek, yan etki profilleri oldukça düşüktür.^[25]

ANTI-TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR AJANLAR

Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α) proinflamatuvar bir sitokindir, birçok inflamatuvar hastalık patogenezinde rol oynamaktadır. Aktif hastalık sırasında serum ve oküler sıvılarda artmaktadır. Diğer non-enfeksiyöz üveitlerde olduğu gibi Beh-

çet hastalığında da TNF'i bloke eden biyolojik ajanlar oldukça etkilidir. Bu nedenle, en az bir immünsüpresif ve/veya steroid tedavisine yanıt alınamayan olgularda anti-TNF tedavisi gündeme gelmektedir. Bu ajanlar atakları önleme, inflamasyonu baskı altına alma ve steroid kurtarma tedavisinde oldukça etkilidir.^[26]

İnfliksımab (IFX): Tümör nekrozis faktör karşı üretilen şimerik monoklonal bir antikordur. Behçet'e bağlı panüveitte hızlı ve etkilidir.^[27-29] Keino ve arkadaşları, Behçet hastalığına bağlı refrakter uveoretiniti olan 9 hastanın ortalama 4 yıllık takiplerinde, IFX tedavisi sonrası her yıl atak sayısının daha azaldığını, görme keskinliğinin arttığını ya da değişmediğini göstermiştir. Bu çalışmada hiçbir ciddi yan etki gözlenmemiştir.^[30]

İnfliksımab kullanımında, human anti-şimerik antikor (HACA antikorları) gelişebilir, bu dolaşımda olan düşük ilaç dozuyla ilişkilidir, bu direnç gelişimine sebep olabilir. Bu durumda immünmodulator bir ajanın yararı olabilir. Yapılan bir çalışmada IFX tedavisiyle birlikte siklosporin A alan hastalarda siklosporin A 100 mg/güne düşürülmüş HACA oluşumunu önlemek için idame dozunda devam edilmiştir. Siklosporin A ile immünojenite baskılanmaktadır. Direnç geliştiğinde infüzyon aralıkları kısaltılsa bile etkinlik görülmeyebilir. Direnç gelişimini önlemek için infüzyon daha sık aralıklarla yapılabilir ya da doz artırılabilir.^[30]

İntravitreal IFX (1 mg/0.05 mL) refrakter Behçet üveitinde sistemik tedaviye alternatif olarak kullanılabilir. İntravitreal enjeksiyon ile 2 hafta gibi kısa bir süre içinde etki görülmektedir.^[31]

Sonuç olarak IFX, hızlı ve güçlü antienflamatuvar etki (iv pulse steroid gibi) gösterdiği için hücum tedavisinde kullanılabilir, İmmünojenisite (anti-şimerik Ab:infüzyon reaksiyonu ve etki kaybı) oluşabilir bu nedenle sıklıkla bir antimetabolit ile kombine edilmesi gereklidir. Sekonder direnç gelişirse adalimumab tedavisine geçilmelidir.

Adalimumab (ADA): TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş insan kaynaklı bir monoklonal antikordur. Tedavide infliksımab etkili olmamışsa veya hastalar intravenöz (iv) enjeksiyon yerine subkütan (sc) enjeksiyonu tercih ediyorsa tercih edilir.^[32,33] İnsan kaynaklı bir monoklonal antikor olduğu için daha iyi tolere edilir.

ADA 24 aylık takipte Behçet olgularında inflamatuvar atakların kontrol altına alınabilmesini sağlamıştır. Ortalama 7.63 $\pm$ 3.43 haftada %80 hastada etkinlik gözlenmiş, 25 olguda 22 haftada relaps oluşmuştur ancak tedaviyle bu olguların 11'inde tekrar etkinlik olduğu gözlenmiştir. Yirmi dördüncü Ayda %67 olguda tedavi devam etmektedir. DMARDs (disease modifying anti-romatizmal drugs) ile kombinasyonda ya da ADA monoterapisinde etkinlik açısından fark gözlenmemiştir. Uzun sürede etkinlik kaybı daha önce başka bir anti TNF ajan kullanmış olgularda daha sık görülmüştür.^[34]

Dirençli Behçet üveiti tedavisinde IFX ve ADA arasında tedavi etkinliği ve yan etki açısından bir fark yoktur. Bu ajanlarla kısa sürede etkinlik görülmekte, uzun süre (4 yıl) bu etkinlik devam etmektedir. Atak sıklığı, vasküler sızıntıda azalma, görme keskinliğinde artış 2 yılda %95 (tam veya kısmi) olarak bildirilmektedir. Bu ajanlarla hastalık seyrine göre doz artırılabilir ya da tedavi aralığı kısaltılabilir. İnflamasyon kontrol altına alınana kadar tedavi devam etmelidir. Tedavi süresi her hastaya göre değişiklik gösterir.^[35,36]

Sistemik ADA tedavisi altındayken üveit atağı geliştiğinde

intravitreal ADA enjeksiyonu yapılabilir. Sistemik ya da oküler yan etki görülmemektedir. İntravitreal enjeksiyon sistemik tedaviye ek olarak kullanılabilir, ancak güvenlik ve etkinliği değerlendirilmek için geniş serilere ihtiyaç vardır.^[37]

Farklı anti-TNF ajanların etkilerini karşılaştırmak amacıyla yapılan çalışmada, IFX ve ADA etkinliği arasında fark gözlenmemiştir. Çalışma kapsamına 124 refrakter Behçet hastası alınmış, ilk tercih olarak IFX (%62), daha az sıklıkta adalimumab (30%) ve etanercept (7%) kullanılmıştır. Üç ajan arasında tedavi etkinliği açısından fark gözlenmemiştir. Bu çalışmada 7 olguda (5 i ADA, 2 si IFX kullanmış) tedavi intoleransı veya yetersizliği nedeniyle başka bir biyolojik ajana (4 olguda golimumab, 2 olguda tocilizumab, bir olguda rituximab) geçilmiştir. 21 aylık takip süresi sonrasında %90 olguda atak sıklığı ve şiddetinde azalma gözlenmiş, hastalık kontrol altına alınabilmektedir. Olguların %13'ünde yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmiştir.^[38]

İnfliksımab ile tüberküloz (tbc) ve asperjillöz gelişme riski vardır. Bu ajanlarla tedaviye başlamadan önce mutlaka sistemik tarama yapılmalı, dahiliye konsültasyonu istenmeli, PPD ve akciğer grafisi çekilerek Tbc öyküsü araştırılmalıdır. PPD + (≥ 10 mm endürasyon) olgularda profilaktik INH 400 mg/gün en az 6 ay kullanılmalıdır.^[39] Bu ajanlar hepatit, enfeksiyon, malignensi, demiyelinizan hastalıkta kullanılmamalıdır. Tedavi sırasında canlı virüs aşısı yapılmamalıdır. ADA ile infüzyon reaksiyonu ve anjiödem gelişebilmektedir.

Tedavi sırasında rutin tam kan, biokimyasal tetkikler (başlangıçta, 1. Ayda ve 2 ay aralarla) yapılmalı, enfeksiyon gelişirse antibiyotik kullanılmalı ve bu dönemde tedaviye ara verilmelidir. Nörolojik semptomlara dikkat edilmeli, cilt kanseri oluşum riskinde artış hakkında hastalar bilgilendirilmelidir.

Etanercept: TNF- α aktivasyonunu, p75 TNF reseptörleri ve Fc molekülü üzerinden bloke eden bir füzyon proteindir. Daha çok hastalığın mukokutanöz ve artiküler tutulumlarında kullanılır.^[40] Kortikosteroid, azatiopürin ve siklosporin-A kombinasyon tedavisine dirençli 10 hastalık bir ağır üveit serisinde tedaviye etanercept eklemenin oküler inflamasyonu azalttığı ve görme keskinliğini arttırdığı aynı zamanda steroid dozunun da azaltılabildiği gösterilmiştir.^[41] Etanerceptin oküler inflamasyonu artırıcı etkileri bilindiği için, refrakter Behçet hastalarında öncelikle infliksımab ve adalimumab ilk olarak tercih edilmelidir.^[42]

Sonuç olarak konvansiyonel tedaviyle kontrol altına alınamayan dirençli Behçet hastalarında farklı tedavi seçenekleri mevcuttur. Bu olgularda IFN, IFX ve ADA ilk tercih olarak kullanılabilir. Bu hastalarda görme kaybı riski eski yıllara göre oldukça azalmıştır. Bu tedavilerin etkinliği ve yan etkileri ile ilgili uzun süreli, geniş serilere gereksinim olsa da, birçok ajanın etkinliği kanıta dayalı olarak gösterilmiştir. Bu ajanlarla istenilen etkinlik elde edilemediğinde, tedaviye direnç geliştiğinde ya da yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmesi gerektiğinde ilaç değişimleri yapılabilir, ya da daha yeni ajanlar denenebilir.

KAYNAKLAR

1. Tugal-Tutkun I. Behçet's Uveitis. Middle East Afr J Ophthalmol. 2009;16(4):219-224.
2. Gül A. Behçet's disease as an autoinflammatory disorder. Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2005;4:81-83.
3. Jiang Y, Zang M, Li S. Serum PLR and LMR in Behçet's disease. Can they show the disease activity? Medicine (Baltimore). 2017;96:21.

4. Ozdal PC, Ortaç S, Taskintuna I, Firat E. Long-term therapy with low-dose cyclosporin A in ocular Behçet's disease. Doc Ophthalmol. 2002;105:301-312.
5. Nussenblatt RB, Palestine AG. Cyclosporin immunology, pharmacology and therapeutic uses. Surv Ophthalmol. 1986;31:159-169.
6. Yazici H, Pazarlı H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. N Engl J Med. 1990;322:281-285.
7. Mc Nally TW, Damato EM, Murray PI, Denniston AK, Barry RJ. An update on the use of biologic therapies in the management of uveitis in Behçet's disease: a comprehensive review. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):130.
8. Yazici H, Ozyazgan Y. Medical management of Behçet's syndrome. Dev Ophthalmol. 1999;31:118-31.
9. Hatemi G, E. Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. One year in review 2016: Behçet's syndrome. Clin Exp Rheumatol 2016; 34 (Suppl. 102):S10-S22.
10. Kotter I, Gunaydin I, Zierhut M, Stübiger N. The use of interferon alpha in Behçet's disease: review of the literature. Semin Arthritis Rheum. 2004;33:320-335.
11. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A et al.: EULAR recommendations for the management of Behçet disease. Ann Rheum Dis 2008; 67: 1656-62.
12. Kötter I, Hamuryudan V, Öztürk ZÖ, Yazıcı H: Interferon therapy in rheumatic diseases: state of the art 2010. Curr Opin Rheumatol 2010; 22: 278-83.
13. Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, Terrada C, Cassoux N, Huang du LT et al. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. Br J Ophthalmol 2007; Mar;91(3):335-9.
14. Tugal-Tutkun I, Güney-Tefekli E, Urgancioglu M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behçet uveitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006;244(12):1692-5.
15. Gueudry J, Wechsler B, Terrada C, Gendron G, et al. Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha-2a therapy in severe uveitis associated with Behçet disease. Am J Ophthalmol 2008; Dec;146(6):837-44.
16. Sobacı G, Erdem U, Durukan AH, Erdurman C, Bayer A, Köksal S et al. Safety and effectiveness of interferon alpha-2a in treatment of patients with Behçet's uveitis refractory to conventional treatments. Ophthalmology. 2010;117(7):1430-5.
17. Ji-Youn Park, Yoo-Ri Chung, Song JH, Lee ES. Clinical Experience of IFN Alfa-2a Treatment for Refractory Uveitis in Behçet's Disease. Yonsei Med J. 2015; 56(4): 1158-1162.
18. Diwo E, Gueudry J, Saadoun D, Wechsler B, LeHoang P, Bodaghi B. Long-term Efficacy of Interferon in Severe Uveitis Associated with Behçet Disease. Ocul Immunol Inflamm. 2017;25(1):76-84.
19. Hasanreisoglu M, Cubuk MO, Ozdek S, Gurelik G, Aktas Z, Hasanreisoglu B. Interferon Alpha-2a Therapy in Patients with Refractory Behçet Uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2017;25(1):71-75.
20. Onal S, Kazokoglu H, Koc A, Akman M, Bavbek T, Direskeneli H. Long-term efficacy and safety of low-dose and dose-escalating interferon alfa-2a therapy in refractory Behçet uveitis. Arch Ophthalmol. 2011;129(3):288
21. Guillaume-Czitrom S, Berger C, Pajot C, Bodaghi B, Wechsler B, Kone-Paut I. Efficacy and safety of interferon-alpha in the treatment of corticosteroid-dependent uveitis of paediatric Behçet's disease. Rheumatology (Oxford). 2007;46(10):1570-3.
22. Kuemmerle-Deschner JB, Tzaribachev N, Deuter C, Zierhut M, Batra M, Koetter I. Interferon-alpha--a new therapeutic option in refractory juvenile Behçet's disease with CNS involvement. Rheumatology (Oxford). 2008;47(7):1051-3.
23. Chroni E, Monastirli A, Polychronopoulos P, Pasmatzis E, Georgiou S, Vryzaki E, et al. Epileptic seizures as the sole manifestation of neuro-Behçet's disease: complete control under interferon-alpha treatment. Seizure. 2008;17(8):744-7
24. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A et al. Management of Behçet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet disease. Ann Rheum Dis. 2009;68(10):1528-34.
25. Mc Nally TW, Damato EM, Murray PI, Denniston AK, Barry RJ. An update on the use of biologic therapies in the management of uveitis in Behçet's disease: a comprehensive review. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):130
26. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglu E,

Inanc M 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 and Rheum*, 2005;52:2478-2484.

27. Sukumaran S, Marzan K, Shaham B, Reiff A. High dose infliximab in the treatment of refractory uveitis: Does dose matter? *ISRN Rheumatol*. 2012;2012:765380.

28. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, Lauer AK, Kurz DE, Pickard TD et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):903-912.

29. Tabbara KF, Al-Hemidan AI. Infliximab effects compared to conventional therapy in the management of retinal vasculitis in Behçet disease. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(6):845-850.

30. Keino H, Okada AA, Watanabe T, Taki W. Long-term efficacy of infliximab on background vascular leakage in patients with Behçet's disease. *Eye*. 2014;28; 1100-1106.

31. Hamza MM, Macky TA, Sidky MK, Ragab G, Soliman MM. Intravitreal Infliximab in refractory uveitis in Behçet's disease: A Safety and Efficacy Clinical Study. *Retina*. 2016;36(12):2399-2408.

32. Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, Murray PI. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Eye*. 2007;21:824-825.

33. Olivieri I, Leccese P, D'Angelo S, Padula A, Nigro A, Palazzi C, et al. Efficacy of adalimumab in patients with Behçet's disease unsuccessfully treated with Infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:S54-7.

34. Vitale A, Emmi G, Lopalco G, Gentileschi S, Silvestri E, Fabiani C et al. Adalimumab effectiveness in Behçet's disease: short and long-term data from a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2017;36(2):451-

455.

35. Vallet H, Seve P, Biard L, Baptiste F, Bielefeld F, Perard L et al: Infliximab versus adalimumab in the treatment of refractory inflammatory uveitis. *Arthritis Rheum* 2016; 68(6): 1522-30.

36. Fabiani C, Vitale A, Emmi G, Vannozzi L4, Lopalco G, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):183-189.

37. Kheir WJ, Mehanna CJ, Abdul Fattah M, Al Ghadban S, El Sabban M, Mansour AM et al. Intravitreal Adalimumab for the Control of Breakthrough Intraocular Inflammation. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;14:1-6.

38. Vallet H, Riviere S, Sanna A, Deroux A, Moulis G, Addimanda O et al. French Behçet Network. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun*. 2015;62:67-74.

39. Accorinti M, Pirraglia MP, Paroli MB, Priori R, Conti F, Pivetti-Pezzi F et al. Infliximab treatment for ocular and extraocular manifestations of Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2007;51(3):191-6.

40. Sanchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Ruiz-Villaverde R, Rios-Fernandez R, Ortego-Centeno N. Off-label uses of anti-TNF therapy in three frequent disorders: Behçet's disease, Sarcoidosis and noninfectious uveitis. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:286857.

41. Sfakakis P. Behçet's disease: a new target for anti-tumour necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis*. 2002;61 Suppl 2:51-53.

42. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumour necrosis factor biological agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*. 2014;121(3):785-796.



Prof. Dr. Merih SOYLU

1982 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. 1986 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz hastalıkları Ana Bilim dalında ihtisasını tamamladı. Aynı klinikte 1993 yılında Doçent, 1998 yılında Profesör oldu. 1991 ve 1997-1998 yılları arasında ABD de NIH-Ulusal Göz Enstitüsünde Dr. R. B. Nussenblatt'ın kliniğinde research fellow olarak çalışmış olup, vitreoretinal cerrahi eğitimini Johns Hopkins Üniversitesinde Dr. J. Haller ve Antwerp'te Dr. R. Zivjovic'ten almıştır. 2011 yılında Çukurova Üniversitesinden emekli olmuştur. Halen muayenehanesinde hastalarının takip ve tedavilerini yapmaktadır.

İlgi alanları, cerrahi-medikal retina, prematüre retinopatisi, Behçet hastalığı ve üveitlerdir. Türk Oftalmoloji Derneği, American Academy of Ophthalmology, European VitreoRetinal Surgery ve Ocular Immunology Inflammation Society ve International Uveitis Study Group üyesidir.