

İNTERFERONLAR VE ÜROLOJİDE İNTERFERON KULLANIMI

INTERFERONS AND THEIR USE IN UROLOGY

Özkan POLAT, Osman GÜL, Aytekin ORAL, İsa ÖZBEY, Yılmaz BAYRAKTAR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Erzurum

Özet

İnferferonlar (İF), lökosit, lenfosit ve lenfoblast kaynaklı olup, antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatör etkileri vardır. Bu derlemede, bugün onkolojide birçok kullanım alanı bulunan İF'ların ürolojide kullanımları sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: *İnferferonlar, Üroloji*

Summary

Interferons, which are released from leucocytes, lymphocytes, and lymphoblasts, have antiviral, antiproliferative and immunomodulator effects. Today interferons are used in many oncological treatments. We present their use in urology.

Key words: *Interferons, Urology*

AÜTD 1996, 28:346-350

MJAU 1996, 28:346-350

Isaac ve Lindeman, 1957 yılında inaktif virüslerle muamele ettikleri dokuların glikoprotein yapıda bir faktör ürettiklerini tesbit ettiler ve buna "interferon (İF)" adını verdiler. Bu maddenin antiviral aktivite yanında, potent antiproliferatif ve immünomodülatör etkilerinin de bulunduğu anlaşılmıştır (1,2,3). Kimyasal yapısına, antijenitesine, orijinlerine ve hedef hücrelerine göre İF'lar iki tip olarak sınıflandırılır (1,2,3,4). (Tablo 1).

1. Tip-I İF'lar

Bunlar serolojik olarak iki ayrı grup protein içerirler:

a. Alfa-İF'lar: Virüsler, yabancı hücreler ve mitojenlere cevap olarak B-lenfositler, lenfoblastlar ve makrofajlar tarafından üretilen İF'lardır. Temel kaynakları, mononükleer fagositler olduğu için bunlara "lökosit İF'lar" da denir.

b. Beta-İF'lar: Fibroblastlardan izole edildikleri için "fibroblast İF'lar" ismi verilir.

Alfa ve beta İF'lar aynı hücrede yapılabilirler. Tip-I İF'lar tipik olarak viral enfeksiyonlarda oluşurlar. Deneysel olarak da elde edilebilirler.

Tip-I İF'lar, antijenlere immün cevap oluşumu esnasında salgınlmaktadırlar. Bunu da sağlayan, antijenlerin T-lenfositleri aktive etmesi ve mononükleer hücreleri stimüle etmesidir. Tip-I İF'lar aynı tip reseptörlere bağlanırlar ve benzer bir cevap oluştururlar.

Tip-I İF'ların 4 çeşit biyolojik aktivitesi vardır;

- Viral DNA ve RNA'yı baskılayarak viral replikasyonu önlemek,
- Esansiyel aminoasitlerin (aa) sentezini bozarak hücre proliferasyonunu önlemek,
- Doğal öldürücü (Natürel Killer-NK) hücrelerin litik aktivitelerini arttırmak, immünomodülatör etki.

2. Tip-II İF'lar

"Gamma İF" ya da "İmmün İF" adını alırlar. T4, T8 ve NK hücrelerin ürünüdürler. Çeşitli antijenler yanında mitojenler de bunların sentezini başlatırlar. Tip-I İF'larla aynı aktiviteye sahiptirler. Sadece immunoregülasyonda bunlardan fonksiyonel olarak farklıdırlar.

Tip - II İF'ların etkileri şunlardır;

- Mononükleer fagositleri aktive ederler,
- T ve B lenfositlerin farklılaşmasına yardım ederler,
- Nötrofilleri aktive ederler,
- NK hücrelerin sitoliz etkilerini stimüle ederler,
- Vasküler endotelial etkileri aktive ederler.

Bu özellikleri ile bugün tıpta oldukça geniş bir kullanım alanı bulan İF'lar ürolojik sahada da birçok malign veya benign durumda çeşitli şekillerde kullanılmaktadır. Ancak ürolojik malignansilerde büyük bir ümit olarak sunulan İF'larla doğrusu beklenen başarı elde edilememiştir. İF'larla yapılan tedavinin ekonomik olmaması da çok önemli bir dezavantajdır.

İF'ların ürolojide kullanım alanları şöyle sıralanabilir;

1. Renal hücreli karsinomda (RCC) sistemik kullanımı,
2. Mesane tümörlerinde intravezikal kullanımı,
3. Prostat kanserinde sistemik kullanımı,
4. Kabakulak orşitinde spermiogenezi korumak için sistemik kullanımı,
5. Peyroni hastalığı ve genital wart'larda intralezyonel kullanımı.

Renal Cell Karsinoma'da İF Tedavisi

RCC tanısı konulduğu zaman yaklaşık olarak hastaların 1/3'ünde metastaz vardır ve ne yapılırsa yapılsın büyük çoğunluğu iki yıl içinde kaybedilir. Bununla birlikte RCC'un davranış biçimi önceden

Tablo 1. İnterferonların Özellikleri

Tip	Yapı	Kaynak hücre	Hedef hücre	Etki
I (Alfa,Beta)	18-20 kD (Monomer)	-Mononükleer fag. (Alfa) -Fibroblastlar (Beta)	-NK hücreler	-Antiviral -Antiprolif. -Aktivasyon
II (Gama)	21-24 kD (Homodimer)	-T hücreleri -NK hücreleri	-MNL fag. -NK hücreler -Nötrofiller -Endotelial hüç.	-Aktivasyon -Aktivasyon -Aktivasyon -Aktivasyon

kestirilemez. Çünkü bu tümörler, bazen birkaç yıl hiç büyümeksizin ve metastaz yapmaksızın stabil kalırken, spontan regresyon bile gösterebilirler. Spontan regresyonun RCC'da malign melanomdan daha fazla olduğu bildirilmiştir(3-11). RCC'un tedavisinde henüz cerrahi dışında başarılı bir yöntem bulunamamıştır. Radyoterapiye (RT) anlamlı bir cevap vermemekte, kemoterapiye (KT) ise oldukça direnç göstermektedir. Bununla birlikte vinblastin ve floxuridin yalnız ya da değişik kombinasyonlarla kullanılabilir(12-14). Haftalık vinblastin uygulaması ile % 7'lik bir cevap oluşmuş, aylık daimi infüzyon tedavisi ile ise % 15'lik bir başarı sağlanmıştır(13-21). Floxuridine, tek başına kullanıldığında % 28, İF'larla kombine kullanıldığında ise daha yüksek başarı elde edilmiştir(20-30). Hayvan deneylerinde medroksiprogesteron asetat'ın RCC'u geriletmediği gösterilmiştir. İnsan RCC'nun ise hormona bağımlı olmaması ve cevap vermemesi bu deneysel tecrübenin klinik bir anlam kazanmasını önlemiştir (31). İnterlökin-2 (İL-2)'nin RCC tedavisinde ortalama % 16 başarı ve 20 ay sürvi sağladığı bildirilmiş, İF'la kombine edilmesiyle daha yüksek başarı oranı sağlanmıştır (20-23). RCC tedavisinde henüz etkin bir sistemik tedavi yönteminin olmaması, metastazların sıklıkla akciğerlere olması ve bunun radyolojik olarak kolayca görüntülenebilmesi ve İF'ların nefrotoksik olmaması, dikkatleri İF'lar üzerine çekmiştir (20-26). Öncelikle bütün İF tipleri (alfa, beta, gamma) RCC tedavisinde denenmiş, sonuçları alfa-İF'lar üzerinde yoğunlaşmıştır (12-27).

RCC tedavisinde İF+vinblastin kombine kullanımı, bugün sıklıkla denenilen bir kombinasyondur (1). İF tedavisinde; doz ayarlaması çalışmalarında yüksek dozla yapılan tedavilerin % 50 oranında toksisiteye yol açtığı gösterilmiştir. Net bir doz-cevap ilişkisi olmasa da günlük 3-10 MÜ.'nin en yüksek terapötik indekse sahip olduğu bildirilmiştir. Düşük dozlarda % 2, yüksek dozlarda ise % 10-15'lik objektif cevap oluşmaktadır (1,12,16). İF-alfa 2B kullanılarak yapılan bir çalışmada ise % 18'lik başarı bildirilmiştir(12). Alfa-İF'un antiproliferatif etkisi bilinmekle birlikte, tümör regresyonunu nasıl sağladığı kesin olarak bilinmemektedir(12,13). Alfa-İF'un subkutan kullanımıyla % 14, intramusküler

kullanımıyla % 18, intravenöz kullanımıyla % 8'lik başarı sağlanmıştır (1,2,3).

İF kullanımıyla RCC'un pulmoner metastazında da gerileme olduğu gösterilmiştir. Daha önce radikal veya palyatif cerrahi uygulanmış olanlarda, cerrahi uygulanmamış olanlara göre daha yüksek cevap oranı elde edilmektedir. Buna karşın önceden radyoterapi veya kemoterapi uygulanmış olanlarda İF'lara cevap oranı düşmektedir (1,2).

İF Uygulamasının Yan Etkileri

Yan etkiler İF tipine, dozuna, tedavi şeması ve uygulama biçimine göre değişmekle birlikte sıklıkla ortaya çıkmaktadır (1,3,32,33).

1.Akut Toksikite: Ateş, soğuk algınlığı, eklem ağrıları ve miyalji ile seyreden "Flu-like Sendrom" görülür. Bu semptomlar genellikle tolere edilebilir, tedavinin kesilmesiyle kendiliğinden geçer (1,17,32,34,35).

2.Subakut ve Kronik Toksikite: Bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı, yorgunluk şeklindedir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve lökopeni, anemi, trombositopeni görülebilir. Doz kısıtlamasını gerektirir (36).

Alfa-İF'un 9 MÜ.'nin altında kullanımında minimal yan etki görülürken 36 MÜ.'nin üstünde kullanımında nörotoksikite ortaya çıkmaktadır (33). Bariz bir nefrotoksikite bilinmemekle birlikte nadiren böbrek yetmezliği rapor edilmiştir (20). Kardiyotoksikite ise tartışmalıdır (33).

Sonuç olarak, RCC'da İF'ların ancak sınırlı bir kullanım alanı vardır.

Mesane Tümörlerinin Tedavisinde İnterferon İF Kullanımı

Mesane tümörleri tekrarlama özelliği gösterdikleri gibi invaziv tümör haline de dönüşebilirler. Risk faktörlerinden yola çıkılarak tümörün tekrarlama olasılığı tahmin edilebilir. Uygun klinik müdahalelerle bu durum engellenebilir (34-46). İnterferon İF tedavisi, hastalığın seyrini değiştirebildiği gibi, tam bir klinik iyileşme de sağlayabilir (43,44,47). Yüzeysel mesane tümörlerinin intravezikal ajanlarla tedavisinde bugün en başarılı şekilde kullanılan, Bacillus-Calmette-Guerrine (BCG) dir. BCG'nin immün stimülasyon

etkisinin İF'ları aktive ederek oluşturduğu bilinmektedir. Bu yüzden İF'lar da aynı amaçla ve aynı şekilde uygulanabilmektedir (43). İF'lar hücresele seviyede Siklik-Adenozin-Monofosfat (C-AMP) ve Siklik-Guanidin-Monofosfat (C-GMP) düzeyleri ile fagositozu artırmak ve polimorf nükleer lökositler (PNL) ve NK hücreleri ile makrofaj aktivitesini artırmak suretiyle etkilerini gösterirler. Bu etkilerini, hücre yüzeyindeki spesifik membran reseptörlerine bağlanarak yaparlar. Alfa-İF'un intravezikal olarak 21 günde bir 2x10 milyon IU. olarak uygulanması ile sistoskopik kontrollerde % 40 olguda tam bir tümöral gerileme gösterilmiştir. TUR+İntravezikal İF tedavisi ile bu oran daha da artmıştır (43,45). İnvaziv ve metastatik mesane kanserlerinde İF tedavisinin anlamlı bir fayda sağlamadığı görülmüştür (43). Yüzeysel mesane kanserlerinde sistemik İF uygulaması başarısız kalmıştır (45). Yüzeysel mesane tümörlerinin tedavisinde intravezikal İF uygulamasının diğer intravezikal ajanlara göre üstünlüğü ve dezavantajları araştırılmaktadır (43,44). Bu amaçla yapılan çalışmalarda BCG ve Epirubisin'in İF'dan daha başarılı olduğu bildirilmiştir (46-53)

Prostat Kanserinde Sistemik İF Kullanımı

Metastatik ve özellikle hormon tedavisine dirençli prostat kanseri olgularında sistemik İF tedavisi ile ilgili pek az çalışma yayınlanmıştır ve yüz güldürücü sonuçlar elde edilememiştir. Ayrıca bu çalışmalarda, prostat kanserli hastalarda subkutan alfa-İF uygulamasının toksisiteye yol açtığı ve tedavinin sonlandırıldığı bildirilmiştir (1,3).

Kabakulak Orşitinde İF Kullanımı

İlk bir hafta içinde testiküler tahribata başlayan kabakulak virüsü, sonuçta testis dokusunun direkt viral enfeksiyona maruz kalmasıyla parankimde ödem ve konjesyona, interstisyumda yoğun perivasküler lenfositik infiltrasyona neden olur (54). Seminifer tubuluslar ve epitelde progressif dejenerasyon oluşur ve olay testis atrofi ile sonuçlanır. "Sempatik orşiopati" fenomeni ile karşı testiste de dejenerasyon meydana gelir (54-58). Bu durum önemli bir infertilite nedenidir. Özellikle bilateral olanlarda infertilite kaçınılmazdır (56). Erken dönemde sadece yoğun destekleyici tedavi ile normospermik özelliği korunan testis fonksiyonları, geç dönemde bozulabilmekte ve testis atrofi oluşabilmektedir. Ancak destekleyici tedaviye ek olarak bir hafta süreyle günde 3x10 milyon IU. (total 210 milyon IU.) İF-alfa 2B ile yaptığımız tedavide testis atrofi önlenmiş ve testis atrofi gelişmemiştir (54). Burada İF'nun direkt antiviral etkisi ile inflamatuvar ödem ve intratestiküler destrüksiyonun önlenmesinde rolü olduğu ifade edilmektedir (55).

Peyroni Plakları ve Genital Wart'ların İntralezyoner İF ile Tedavisi

Peyroni hastalığı, tunika albugineada sklerotik plak formasyonu, nadiren kalsifikasyon ve lokal inflamatuvar reaksiyonla karakterize bir hastalıktır (49). Mikrotravmalar sonucu oluşan küçük kan damarlarının rüptürüne bağlı kanama ve pıhtılaşma oluşur. Pıhtı, rezolüsyona uğrarken fibrin yıkım ürünleri açığa çıkar. Bu da fibroblastik aktivitenin artmasına yol açar. Sonuçta olaya enflamasyon hücreleri hakim olur ve fibrozis gelişir. Lökosit orijinli olan alfa-İF'un antiproliferatif etkisi yanında fibroblastların etkisini inhibe edici etkisi de vardır (49). İF-alfa 2A, hücre proliferasyonunu inhibe eder. Onun için tüylü hücreli lösemi, hemanjiomlar ve RCC'de antiproliferatif ajan olarak kullanılır. Ayrıca NK hücrelerin litik potansiyellerini artırır. NK hücreler, hücreleri öldürmek için sitolitik T-lenfositleri ile aynı litik mekanizmayı kullanırlar. Peyroni plaklarının lizisi için İF-alfa 2A'nın bu özelliğinden faydalanılmıştır (4). İF-alfa 2A'nın bu etkilerinden faydalanmak amacıyla kliniğimizde 11 Peyroni hastasında intralezyoner olarak kullanıldı ve önemli bir iyileşme oranı elde edildi (49). Genital wart'ların oluşumuna neden olan human papilloma virüsü (HPV), papova virus grubunun bir elemanıdır ve DNA virüsü yapısındadır. Genital Wart'ların tedavisinde, sıklıkla podofilin, podofilotoksin, 5-Fluoro urasil, triklorasetikasit ve elektrokoagülasyon uygulanmaktadır. İntralezyoner İF-alfa 2A uygulanan bir çalışmada % 69 tam, % 12 kısmi cevap alınmıştır (57). Bugün için henüz kesin ürolojide kullanılma endikasyonları belirlenememiş ve yaygın kullanım alanı bulamamış olan İF'larla yapılacak tedaviler, oldukça geniş seriler ve çalışma gruplarıyla desteklenmeye muhtaç olup, şimdilik sadece son bir alternatif niteliğindedirler.

Kaynaklar

1. Büyükalpelli R, Sarıkaya Ş, Yıldız S, Yılmaz AF. İnterferonlar ve Üroonkolojide interferon uygulamaları. OMÜ Tıp Dergisi 1991;8/4:297-300.
2. Sarna G, Figlin R, deKernion J. İnterferon in renal cell carcinoma: The UCLA experience. Cancer 1987;59:610-612.
3. DeKernion JB, Ramming KP, Smith RB. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: A computer analysis. J Urol 1978; 120:148-152.
4. Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. In: Cellular and Molecular Immunology. Edited by Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS, WB Saunders Co, Second edit 1991; pp: 240-260.
5. Werf-Messing B, van der and Gilse HA. Hormonal treatment of metastases of renal carcinoma. Br J Cancer 1971; 25:423-426.

6. Mostofi FK. Pathology and spread of renal cell carcinoma. In: King JS, Boston JR. (eds), Renal Neoplasia 1967; p:41-52.
7. Rafla S. Renal cell carcinoma: Natural history and results of treatment. *Cancer* 1970; 25:26-29.
8. Bennett RT, Lerner SE, Taub HC, Dutcher JP, Fleischmann J. Cytoreductive Surgery for stage IV Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 1995;154: 32-34.
9. Johnson DE, Kaesler KE and Samuels ML. Is nephrectomy justified in patients with metastatic renal carcinoma. *J Urol* 1975;114:27-30.
10. Fleischmann J. Editorial comment. *Urology* 1993;42:257-259.
11. Skinner DB, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC and Leadbatter WF. Diagnosis and management of renal carcinoma : A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971; 28:1165-1170.
12. Susan E, Krown MD. Interferon treatment of renal cell carcinoma. *Cancer* 1987;59:647-651.
13. Hrushesky WJ, Murphy GP. Current status of the therapy of advanced renal cell carcinoma. *J Surg Oncol* 1977;9:277-288.
14. Branca AA, Baglioni JC. Evidence that type I and II interferons have different receptors. *Nature* 1981;294:68-770
15. Schiller JH, Groveman DS, Schmid SM et al. Synergistic antiproliferative effects of human recombinant 54 ser, and interferons on human cell lines of various histogenesis (abstr) *Cancer* 1985;26:276-179.
16. Mazumder A. Tumor necrosis factor (TNF) is effective and synergizes with interferon (IFN) in nude mice bearing human tumors (Abstr). *Cancer* 1986;5:222-228.
17. Takashi M, Takagi T, Sakata T, Shimoji T, Miyake K. Surgical treatment of renal cell carcinoma metastases: Prognostic significance. *Int Urol Nephrol* 1985;27:1-8.
18. Selli C, Hinshaw WM, Woodard B H, Paulson DF. Statification of risk factors in renal cell carcinoma. *Cancer* 1983;52:899-904.
19. Sella A, Swanson DA, Ro JA, et al. Surgery following response to interferon-alpha based therapy for residual renal cell carcinoma. *J Urol* 1993;19:149-153.
20. Onat H. Böbrek hücre kanserinde sistemik tedavi. *Türk Üroloji Dergisi* 1995;21/3:187-192.
21. Nurmi MJ. Prognostic factors in renal carcinoma. *Br J Urol* 1984;56:270-275.
22. Stadler JM, Vogelzang NJ. Low dose interleukin-2. *J Clin Oncol* 1992;10:753-759.
23. Whitehead RP, Ward D. Subcutaneous recombinant interleukin-2 in a dose escalating regimen in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1990;50:6708-6715.
24. Fojo AT, Veda K. Expression of a multi drug resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:265-269.
25. Pitmann K, Selby P. The management of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 1994;16:181-200.
26. Sella A, Swanson DA. Surgery following response to interferon alpha based therapy for residual renal cell carcinoma. *J Urol* 1993;149:19-22.
27. Geboers ADH, De Mulder PHM. Alpha and gamma interferon in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1988;4:191-194.
28. Sella A, Logothesis CJ. Recombinant interferon combined with 5 Fluorouracil based chemotherapy in metastatic renal cell cancer. *J Urol (Abstr.241)* 1991;145:273-279.
29. De Mulder PHM, Debruyne FMI. Phase I/II study of recombinant interferon alpha and gamma in advanced progressive renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 1990;31:321-324.
30. Bloom HJG, Baker WH. Hormone dependent tumors of the kidney. *Br J Cancer* 1963;17:611-646.
31. Denis L, Van Oosterom A. Chemotherapy of metastatic renal cell cancer. *Semin Surg Oncol* 1984;4:91-94.
32. Gregory S, Robert F, deKernion J. Interferon in renal cell carcinoma. *Cancer* 1987;59:610-612.
33. Kirkwood JM, Harris JE. A Randomized study of low and high dose of leukocyte alpha interferon in metastatic renal cell carcinoma: The American Cancer Society Collaborative Trial. *Cancer Res* 1985;45:863-871.
34. Neidhart JA, Gagen MM, Young D, et al. Interferon alpha-therapy of renal cancer. *Cancer Res* 1984;44:4140-4143.
35. Krown SE, Einzig AI, Abramson JD, et al. Treatment of advanced renal cell cancer (RCC) with recombinant leukocyte A interferon (r_{FN}-Alpha A). *Roc Am Soc Clin Oncol* 1983;2:58-64.
36. Hruskesky WJ, Murphy GP. Current status of the therapy of advanced renal carcinoma. *J Surg Oncol* 1977;9:277-282.
37. Sarna G, Figlin R, and Mc Carthy S. Phase-I study of Wellferon (Human lymphoblastoid Alpha-Interferon) as cancer therapy: Clinical results. *J Biol Resp Mod* 1983;2:187-195.
38. Knost JA, Sherwin SA, Abrams PG, et al. The treatment of cancer patients with human lymphoblastoid interferon. *Cancer Immunol Immunother* 1983;15:144-148.
39. Neidhart JA, Gagen M, Young D, Wise HA. Randomized study of polymerized tumor antigen admixed with adjuvant (PTA) for therapy of

- renal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1983;2:189-196.
40. Hathorn RW, Tso CL, Kaboo R, et al. In vitro modulation of the invasive and metastatic potentials of human renal cell carcinoma by interleukin-2 and/or interferon-alpha gene transfer. Cancer 1994;74:1904-1911.
41. Sella A, Swanson AD, Ro JY, et al. Surgery following response to interferon-alpha-based therapy for residual renal cell carcinoma. J Urol 1993;149:19-22.
42. Sherry RM, Pass HI, Rosenberg SA, Yang JC. Surgical resection of metastatic renal cell carcinoma and melanoma after response to inteleukin-2-based immunotherapy. Cancer 1992;69:1850-1857.
43. Torti FM, Lum BL. Superficial bladder cancer. Cancer 1987;59:613-616.
44. Utz DC, Hanash KH, Farrow GM. The plight of the patient with carcinoma in situ of the bladder. J Urol 1970;123:29-31.
45. Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer. An analysis of 315 cases. J Urol;116:575-580.
46. Stein BS, Kendall AR. Blood group antigens and bladder carcinoma. A perspective. Urology 1982;20:229-233.
47. Torti FM, Shortliffle LD, Williams R D, et al. Superficial bladder cancers are responsive to alpha-2 interferon administered intravesically. Proc Am Soc Clin Oncol (Abstr)1984;3:160-166.
48. Soloway MS, Murphy W, Rao MK, et al. Serial multiple-site biopsies in patients with bladder cancer. J Urol 1978;120:57-59.
49. Polat Ö, Gül O, Özbey İ, Özdikici M, Bayraktar Y. Peyronie's Disease:Intralesioner treatment with interferon alpha-2A and evaluation of the results by magnatic resonance imaging (International Urology and Nephrology Dergisinde yayınlanmak üzere kabul edildi).
50. Devine CJ, Somers KD, Wright GL. A working model for the genesis of Peyronie's derived from its pathobiology. J Urol (Abstract 495)1988;139:286-292.
51. Smith BH: Peyronie's disease. Am J Clin Pathol 1966;45:670-678.
52. Devine CJ, Jorda GH, Somers KD. Peyronie's Disease: Cause and surgicial treatment. AUA Today 1989;2:1-3.
53. Devine CJ, Horton CE: The surgicial treatment of peyronie's disease with a dermal greft. J Urol 1974;111:44-47.
54. Polat Ö, Gül O, Özbey İ, Demirel A, Bayraktar Y. Kabakulak orşiti:İnterferon-alfa 2B ile sistemik tedavi. Türk Üroloji Dergisi 1996;22/2:97-100.
55. Erpenbach KHJ. Systemic treatment with interferon-alpha 2B: An effective method to prevent sterility after bilateral mumps orchitis. J Urol 1991;146:54-58.
56. Niermann H. Infertilitat des Mannes nach Mumps-infection ohne Mumps orchitis. Med Welt 1980;31:794-797.
57. Alagöl B, Hüseyin İ, Kaya E, Akgün N, Görgülü A. Ürogenital Wart'ların intralezyoner interferon-alfa 2A ile tedavisi.Türk Üroloji Dergisi 1994;20/4:440-442.

Yazışma Adresi:

Dr.Özkan Polat. Atatürk Üniversitesi.
Tıp Fakültesi. Araştırma Hastanesi.
Üroloji Anabilim Dalı.
Tel:0-442-2331122/1611-1691
Fax: 90 442 2189895