

Retina Vasküler ve Optik Disk Tutulumlu İdyopatik Arka Üveit Olgularında İnterferon Alfa-2a Tedavisi

Üzeyir Erdem (*), Fatih Çakır Gündoğan (**), Salih Altun (***), A. Hakan Durukan (*),
M. Zeki Bayraktar (****)

ÖZET

Amaç: Etiyolojisi belirlenemeyen, optik sinir ve retina vasküler sistemini tutan arka üveit olgularında interferon alfa-2a tedavisinin etkinliğini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniğinde 1998-2004 yılları arasında retina vasküler ve optik disk tutulumu gösteren arka üveit tanısı konulan ve interferon alfa-2a ile tedavi edilmiş olan 43 hasta retrospektif olarak çalışma kapsamına alındı. Çalışmaya konvansiyonel immünosupresif ilaçlara (siklosporin A, azotiyoprin) rağmen rekürrenslerle seyreden ya da en az 1mg/kg prednizolon alıp doz 30 mg'ın altına düşürüldüğünde hastalığın alevlendiği hastalar dahil edilmiştir.

Bulgular: Ortalama takip süresi 23.21 ± 7.59 ay idi. Bu süre içerisinde yılda ortalama 0.63 ± 0.44 rekürrens görüldü. Görme keskinliği seviyesi tedavi sonucunda ortalama 0.42 ± 0.15 sıra artış gösterdi. Tedavi sonrasında hastaların %65'inde tam remisyon, %25'inde ise kısmi remisyon saptandı. En sık görülen yan etkiler grip benzeri sendrom, enjeksiyon yerinde kızarıklık ve artralji idi.

Sonuç: Bu sonuçlarla interferon alfa-2a tedavisinin bu grup hastalarda alternatif bir tedavi yöntemi oluşturabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: İnterferon alfa-2a, arka üveit

SUMMARY

Interferon Alpha Treatment for Idiopathic Posterior Uveitis with Retinal Vascular and Optic Disc Involvement

Aim: Investigation of effectivity of interferon alpha-2a therapy on idiopathic posterior uveitis with retina vascular and optic disc involvement.

Material and method: We have retrospectively studied the results of interferon alpha-2a treatment in posterior uveitic 43 patients with optic disc and retina vascular system involvement at the Ophthalmology Clinics in Gulhane Military Medical Faculty between the years of 1998-2004. Only the cases resistant to conventional immunosuppressive therapy (cyclosporine, azotioiprin) and/or cases who were treated with prednizolon treatment of 1mg/kg dose and unsuccessful under the dose of 30 mg were included in the study.

(*) Yrd. Doç. Dr., GATA Göz Hastalıkları AD, Ankara

(**) Uzm. Dr., Elazığ Asker Hastanesi, Elazığ

(***) Uzm. Dr., GATA Göz Hastalıkları AD, Ankara

(****) Prof. Dr., GATA Göz Hastalıkları AD, Ankara

Yazışma adresi: Dr. Fatih Çakır Gündoğan, GATA Göz Hastalıkları AD 06018 Etlik, Ankara
E-posta: fgundogan@yahoo.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 08.11.2005

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 07.11.2006

Kabul Tarihi: 25.12.2006

Results: Mean follow up time was 23.21 ± 7.59 months. The recurrence rate was 0.63 ± 0.44 yearly, in this period. At the end of the treatment, mean visual acuity of patients has increased 0.42 ± 0.15 snellen line. At the end of the treatment, 65% of patients were in complete remission and 25% in partial remission. Flu-like syndrom, erythema and arthralgia were mostly seen side effects.

Conclusion: It has been concluded with these results that interferon alpha-2a therapy may be an alternative treatment for idiopathic posterior uveitis with optic disc and retina vascular system involvement.

Key Words: Interpheron alpha, posterior uveitis

GİRİŞ

Arka üveitler retina ve/veya koroidi tutan oküler enflamasyonlar olarak tanımlanan bir grup hastalığı tanımlamaktadır. Bu enflamasyona vitreus da katılabilir ve vitreusta ve/veya arka vitreus yüzünde enflamatuvar hücreler görülebilir. Başlıca semptomlar uçuşan tanecikler görme, görmenin azalması, metamorfopsi ve skotomlardır. Bir grup enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan hastalık arka üveite neden olabilir. Enfeksiyöz olmayan nedenler muhtemelen immünolojik ya da alerjik kökenli bir grup hastalık (Behçet hastalığı, sarkoidoz, sistemik lupus eritematozus, poliarteritis nodoza, wegner granülomatozis vb) ile endoftalmi ve tümörler gibi durumlar olabilir (1).

Behçet üveiti ülkemizde göz kliniklerinin önde gelen sorunlarından. Ülkemizin de içerisinde bulunduğu Behçet kuşağı ülkelerinde, Behçet hastalığının tedavisinde pek çok tedavi protokolü araştırılmış ve bunların başarıları hakkında çeşitli raporlar düzenlenmiştir. Behçet hastalığının tedavisinin tarihi incelendiğinde immünosupresifler ve steroidlerin büyük bir yer kapladığı görülmektedir (2). Steroidler Behçet hastalığına bağlı üveitlerin baskılanmasında halen en büyük silah olmakla birlikte rekürrensleri önleyememesi ve her ataktan sonra remisyonu sağlamak için daha yüksek doza ihtiyaç duyulması nedeniyle ideal bir ilaç olmaktan uzaktır. Hastalığın etyopatogenezinde otoimmünitenin rol oynadığı ve özellikle T lenfositlerinin etyopatogeneze karıştığı belirlenmesi (3-4) yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bunun sonucunda öncelikle bu hücreler üzerinde etkili bir immünosüpresif ajan olan siklosporinler yaygın kullanım alanı bulmuşlardır. Daha sonra immünomodülatör bir ajan olan interferonların kullanımı gündeme gelmiştir. Daha önce pek çok hastalığın tedavisinde yararları tesbit edilmiş olan interferon alfa-2a'nın (INF α -2a) arka segment tutulumu gösteren Behçet hastalarının tedavisinde de başarılı sonuçlar verdiklerine dair son zamanlarda pek çok makale yayınlanmıştır (5-10). Ancak hangi olgulara Behçet hastalığı tanısı koyulabileceği konusunda kesin bir laboratuvar yönteminin bulunmayışı sorun teşkil etmektedir. Çoğu

hastada romatoloji, dermatoloji ve kardiyovasküler kliniklerinin yardımı ile ancak tanı konulabilmektedir (2, 11-14). Pratikte bir grup arka üveit bir çok klinisyence sistemik tutulumu olmayan ya da henüz ortaya çıkmamış oküler Behçet hastalığı olarak tanımlanmaktadır.

Bu çalışmada klinik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile Behçet hastalığı tanısı koyulamayan ve funduskopi ve fundus florescein anjiyografi (FFA) ile retina vasküler sisteminin ve optik diskin tutulduğu arka üveitli hastalarda INF α -2a tedavisinin etkinliği ve emniyeti araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma şekli ve hastalar

Çalışma Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniğinde gerçekleştirilmiştir. Ocak 1998 ile Ağustos 2004 tarihleri arasında takip edilen hastalar arasından retrospektif olarak yapılmıştır. Arka üveit tanısı alan hasta dosyaları tarandı. Bu hastalar içerisinde aşağıdaki kriterleri taşıyan hastalar çalışma kapsamına alındı.

I. Optik disk ve retina vasküler sisteminin tutulması ve fakat üveit etyolojik araştırmaları (EBV, CMV, Rubella, Rubeola, Toksolazmozis, Toksokaryazis, sifiliz ve tüberküloz için serolojik testler, antinükleer antikor titreleri, paterji testi) ile spesifik bir hastalık tanısı konulamaması. Optik diskte ödem, hiperemi ve neovaskülarizasyon ile retina vasküler yapılarında kılıflanma, FFA'da vasküler sızıntı ve oklüzyon bulgularından biri ya da birkaçının bulunması ile optik sinir ve retina vasküler tutulum olduğuna karar verildi. Çalışmaya alınan olgular yazarlarca 'inkomplet Behçet' olarak tanımlanıyor olsa da sistemik tanı kriterleri karşılanmadığından Behçet hastalığı tanısı konulamayan olgulardır.

II. Romatoloji, dermatoloji ve kardiyoloji klinikleri ile konsültasyon yapılmış olması

III. En azından bir konvansiyonel immünosupresif medikasyona (siklosporin A, azotiyoprin) rağmen re-

kürrenslerle seyretmesi veya en az 1 mg/kg dozla prednizolon başlanıp doz 30 mg'in altına düşürüldüğünde hastalığın alevlenmesi

IV. Tedavisinde sistemik INF α -2a kullanılmış olması

V. Tedavi süresince en geç 3 ayda bir tam kan tetkikinin yapılmış olması

VI. Tedavi süresi boyunca en az 1 kez psikiyatri konsültasyonunun alınmış olması

VII. En az 6 ay süre ile takip edilmiş olması ve en geç 2 ay aralıklarla kontrol muayenesinin yapılması

Çalışmadan çıkarılma kriterleri ise şunlardır.

I. Gebelik

II. Metabolik, psikiyatrik veya malign bir hastalığın varlığı

Hasta bulgularının kaydedilmesi için bir 'üveit hasta takip formu' hazırlandı. Bu forma hastanın yaşı, cinsiyeti, ilk görme keskinliği, takip muayenelerindeki görme keskinlikleri, rekürrensleri ile tedavi esnasında ortaya çıkan yan etkiler kaydedildi.

Tedavi protokolü

Hastalara önce 1 mg/kg günlük dozla oral prednizolon tedavisi başlandı. Prednizolon günlük 0.25 mg/kg doza indirilince haftada 3 defa 4.5×10^6 ünite/gün dozla cilt altı INF α -2a tedavisi uygulanmasına geçildi. 2 aylık kontroller esnasında tam remisyona girenlerde altı aylık ilaç kullanımı sona erdikten sonra kontrol periyodu altı aya çıkarıldı. Kısmi remisyona girmiş olan hastalarda

ise 6.aydan sonra haftada bir 4.5×10^6 ünite INF α -2a uygulanmasına geçildi (Tablo 1). INF α -2a tedavisi esnasında ortaya çıkacak iyileşmenin bu ilaca bağlı olduğunun anlaşılması için immünosupresif tedavinin sonlanmış olması gerekliliği ve tedavi başlangıcında prednizolon kullanılıyorsa dozun en fazla 10 mg/gün olması şartı arandı.

Tedaviye cevap kriterleri

Hastaların tedaviye cevapları tam remisyon (tüm semptomların ve bulguların kaybolması), **kısmi remisyon** (lezyon büyüklüğünde, şiddetinde ya da sayısında % 50'den fazla azalma olması), **durağan hastalık** (lezyon büyüklüğünde, şiddetinde ya da sayısında % 50'den fazla azalma olması) ve **ilerleyici hastalık** (semptomların ağırlaşması ve/veya bahsedilen değişikliklerin daha fazla kötüleşmesi) olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Demografik özellikler

Arka üveit tanısı alan 156 hastadan çalışmaya alınma kriterlerini taşıyan 43 hasta değerlendirildi. Ortalama yaş 31.4 ± 7.6 (20-43), kadın/erkek oranı 1/1.43 ve ortalama takip süresi 23.21 ± 7.59 (6-81) ay idi.

Remisyon ve rekürrensler

Takip süresi içerisinde 28 hastada (%65) tam remisyon ortaya çıktı. 11 hastada (%25) kısmi remisyon ve 6 hastada en az 1 en çok 5 rekürrens saptandı. 3 hastada 4'ün üzerinde (4 ya da 5) rekürrens ortaya çıktı. Bu

Tablo 1. Steroid ve interferon alfa-2a tedavi protokolü

Tedavi haftası	Tedavi protokolü
1. hafta	1 mg/kg prednizolon, po
2. hafta	0.75 mg/kg prednizolon, po
3. hafta	0.50 mg/kg prednizolon, po
4. hafta	0.25 mg/kg prednizolon po+ Haftada 3 gün 4.5×10^6 ünite INF α -2a, SC
3. ay	Gün aşırı 10 mg prednizolon po+ haftada 3 gün 4.5×10^6 ünite INF α -2a, SC. Toplam 180 milyon ünite bırakılacak
Takip eden 3-6 aylık dönemde	Haftada 1 gün INF α -2a 4.5×10^6 ünite
Yeni atak geliştiğinde	Prednizolon protokolü ve interferon protokolü yeniden uygulanacaktır.

po: peroral, SC: subkütan

hastalarda 6 ay süreyle haftada 3 defa $\text{INF}\alpha\text{-2a}$ uygulamasına devam edildi. Bu üç olgu dışında rekürrens gösterenlerde tedavi şeması baştan başlanarak aynen uygulandı.

2 hastada (%5) tedavi süresince durağan hastalık saptandı. 2 hastada (%5) ise ilerleyici hastalık saptandı. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde toplam rekürrens sayısı 18 ve ortalama rekürrens sayısı 0.41 ± 0.12 idi. Yılda görülen ortalama rekürrens sayısı ise 0.63 ± 0.44 idi.

Görme keskinlikleri

Başlangıç görme keskinliği en düşük olguda ışık hissi, en yüksek olguda tam seviyesinde olup ortalama 0.32 ± 0.19 seviyesinde idi. Tedavi süresi sonunda 19 gözde hiç görme artışı sağlanamadı. Yedi gözde ise 9 snellen sırası artış ile en büyük artış gerçekleşti. Ortalama görme keskinliği tedavi sonucunda 0.78 ± 0.13 olup tedavi başlangıcına göre ortalama 0.42 ± 0.15 sıra artış gösterdi. Hastalığı progresyon gösteren 1 hastanın başlangıç görme keskinliği 0.4 ve sonuç görme keskinliği ise 0.2 idi.

Hastalarda tedaviye cevap genellikle 2.haftanın sonunda alınmaya başlandı. Bu süre sonunda görme keskinlikleri ortalama 0.18 ± 0.13 snellen sırası artış gösterdi. Şekilde sol gözde maküla ödemi olan ve interferon tedavisi sonrasında 5. ayda maküla ödemi kaybolan, görme keskinliği 0.1'den 0.9'a çıkan bir hastanın FFA'sı görülmektedir.

Yan etkiler

En sık görülen yan etkiler 35 hastada grip benzeri sendrom, 34 hastada artralji, 8 hastada lökopeni, 5 hastada iştah kaybı, 4 hastada depresyon, 3 hastada alopesi

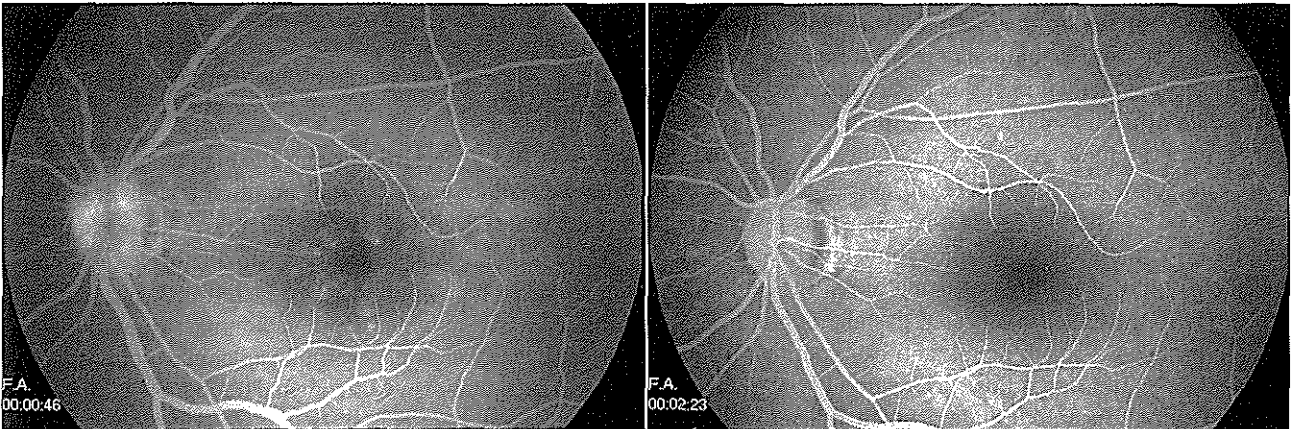
idi. Alopesi ortaya çıkan 1 kadın hasta tedaviyi kendi isteği ile bıraktı. Depresyon tanısı konan 3 hastada doz azaltıldı ve 2'sinde iyileşme saptandı. Bir hastada ise amitriptilin tedavisi uygulandı. 4 hastada karaciğer enzimlerinde (SGOT, SGPT) yükselme saptandı. Tüm hastalarda enjeksiyon bölgesinde kızarıklık ve yine tüm hastalarda ateş ortaya çıktı. 2 hastada fibromiyalji tanısı konuldu. Bu hastalar doz azaltılması ile tamamen iyileştirildi.

TARTIŞMA

Behçet hastalığı tanısı oral aftöz lezyonlar, deri lezyonları, göz lezyonları ve genital lezyonların bazıları ya da tamamının varlığına dayanmaktadır. Komplet Behçet hastalığında bu bulguların tamamı mevcuttur; inkomplet tipte ya üç sistem tutulumu ya da göz tutulumu ile birlikte farklı bir sistem tutulumu gerekmektedir. Şüpheli Behçet grubuna ise göz tutulumu haricinde iki sistem tutulumu olan olgular girmektedir. Sadece bir sistem tutulumu olduğunda muhtemel Behçet hastalığından bahsedilebilir. Bizim çalışmamıza aldığımız olguların tamamı bu sınıflandırma çerçevesinde muhtemel Behçet hastalığı olarak da değerlendirilebilir (1).

Klinik muayene ve laboratuvar bulguları sonucunda spesifik bir hastalık tanısı konulamayan ve daha önce uygulanan immünosupresif ve/veya prednizon tedavisine dirençli olan ve optik sinir ve retina vasküler sistem tutulumlu arka üveit olgularında $\text{INF}\alpha\text{-2a}$ tedavisi çalışmamızda oldukça iyi sonuçlar vermiştir. Takip süresi sonunda hastaların %65'inde tam remisyon, %25'inde kısmi remisyon ortaya çıkmış, görme keskinliği tedavi süresi sonrasında 0.42 ± 0.15 snellen sırası artış göstermiştir. En az kısmi remisyonu ifade eden tedaviye cevap süresi ise 2 hafta kadar kısa sürmüştür.

Şekil. Bir hastanın tedavi öncesi (sol) ve tedavi sonrasında alt fundus flöresan anjiyogramı



Tablo 2. INF α -2a tedavisinde ortaya çıkan yan etki profilleri

Çalışma	Hata sayısı	Grip benzeri sendrom	Lökopeni	İştah kaybı	Alopesi	Yara yerinde kızarıklık	Karaciğer enzimleri	Epileptik nöbet	Artralji	Depresyon, psikoz	Fibromiyalji	Amenore
Zouboulis	10	6	3	2								
Azizierli	18	17	3				1					1
Georgiou	12	11	9							1		
O'Duffy	10	10	10		2					1		
Wechsler	7	7										
Alpsoy	23	18	1		1							
Kötter	50	50	20		12	50				4		
Erdem	43	35	8	5	3	43	4		34	4	2	

Elde edilen sonuçlar başarılı olup Behçet üveitli olgularda interferon kullanımının olumlu sonuçlarını bildiren araştırmaların sonuçları ile uyum içerisindedir (5-10). Bu sonuç steroid kullanımına rağmen nüksler gösteren retina vasküler sistem ve optik disk tutulumlu arka üveit olgularında sistemik Behçet hastalığı bulguları bulunmamasına rağmen Behçet hastalığı protokollerinin uygulanabileceğini ve immünomodülatör olan INF α -2a ile başarılı sonuçlar alınabileceğini göstermektedir.

Literatürde Behçet hastalığının tedavisinde kullanılan INF α -2a dozları farklılıklar arz etmektedir. Ancak yüksek dozlarda (8) ve daha uzun süreli tedavilerde elde edilen başarı oranları daha yüksektir (15). Behçet hastalığı ile ilgili bu çalışmalara kıyasla kullandığımız doz miktarı düşüktür. Bu nedenle daha yüksek INF α -2a dozlarında elde edilecek tam remisyon ve kısmi remisyon oranlarının da daha fazla olacağını düşünüyoruz. Bununla birlikte yan etkiler oldukça sık görülmüştür. Ancak yan etkilerin hemen tamamı doz bağımlıdır ve ilaç dozu azaltılınca ortadan kalkmaktadır. Ortaya çıkan yan etki profilinin literatürde INF α -2a'nın Behçet hastalığında kullanımı sonrasında bildirilen yan etki profili ile benzerdir (Tablo 2). INF α -2a tedavisi esnasında ortaya çıkan bir otoimmün fenomen tanımlanmıştır. Bu fenomen özellikle kronik Hepatit C ve hematolojik maligniteler nedeniyle INF α -2a tedavisi gören hastalarda görülmüştür. Bu hastalarda en sık olarak antitiroid antikörleri ve antinükleer antikörler ortaya çıkmıştır (17). Özellikle konnektif doku hastalıklarında görülen fibromiyaljinin

bu fenomenle ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. Bizim iki hastamızda fibromiyalji ortaya çıkmıştır. Ancak bu hastaların otoantikör profilleri incelenmemiştir.

INF α -2a'nın bazı çalışmalarda ve olgu sunumlarında belirtildiği şekliyle immünosupresiflerle birlikte kullanımı tartışmalı bir konudur. İmmünolojik bakış açısından değerlendirildiğinde immünosupresiflerin INF α -2a'nın etkisini antagonize edebileceği unutulmamalıdır (16).

INF α -2a antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatör etkilere sahiptir. İmmünomodülasyon etkisini birkaç mekanizma ile gerçekleştirmektedir. Lenfoid hücrelerinin HLA-1 antijen oluşturma hızını ve T hücre ve doğal öldürücü hücrelerinin sitotoksikite yeteneklerini artırmaktadır. Antijenik uyarılara T hücre yanıtını Th1 yönüne kanallandırmaktadır. Ayrıca $\gamma\delta$ T hücrelerinin proliferasyonunu engellemektedir. INF α -2a vaskülit oluşumu üzerinde doğrudan engelleyici etki yapacak şekilde T hücrelerinin endotel hücrelerine yapışmasını da engellemektedir (16,17).

INF α -2a spesifik bir tanı konulamayan ve optik sinir ve retina vasküler sistemini tutan arka üveitli hastalarda etkili bir tedavi seçeneği olabilir. INF α -2a'nın etkisi bu grup hastalarda hızla başlamaktadır ve tam remisyon potansiyeli yüksektir (%65). INF α -2a'nın bu hastalarda yerinin tam olarak ortaya konması ve immünosupresif ilaçlar karşısında yerinin saptanması için randomize, kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Posterior Uveitis. In: Opremcak EM, Cunningham ET, Foster CS, Forster D, Moorthy RS, Lopatynsky M, eds. *Intraocular Inflammation and Uveitis*. American Academy of Ophthalmology 2003-2004, San Francisco
2. Nussenblatt RB, Whitcup SM, Paetsch AG: Uveitis, fundamentals and clinical practice Mosby Co.St. louis 1996, 334-351
3. Young C, Lehner T, Barnes CG. CD4 and CD8 cell responses to herpes simplex virus in Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1988;73:6-10
4. Lehner T, Fortune F, Studd M: T cell immunomodulation in Behcet's disease and consideration of microbial etiology involving herpes simplex virus, heat shock proteins and streptococcal antigens. In: O'Duffy JD, Kokmen E, eds. *Behcet's disease*. New York: arcel Dekker, 1995:463-73
5. Kotter I, Eckstein AK, Stübiger N, Zierhut M: Treatment of ocular symptoms of Behcet's disease with interferon alpha 2a: a pilot study. *Br J Ophthalmol*. 1998. 82. 488-94
6. Georgiou S, Monastirli A, Pasmatzis E, Gartaganis S, Goerz G, Tsambaos D: Efficacy and safety of systemic recombinant interferon-alpha in Behcet's disease. *J Intern Med*. 1998. 243. 367-72
7. Pivetti-Pezzi P, Accorinti M, Pirraglia MP, Priori R, Valesini: Interferon alpha for ocular Behcet's disease. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997; 75:720-722
8. Zouboulis CC, Orfanos CE: Treatment of Adamantiades-Behcet disease with systemic interferon alfa. *Arch Dermatol*. 1998; 134:1010-1016
9. O'Duffy JD, Calamia K, Cohen S, Goronzy JJ, Herman D, Jorizzo J, Weyand C, Matteson E: Interferon-alpha treatment of Behcet's disease. *J Rheumatol*. 1998; 25: 1938-1944
10. Azizlerli G, Sarica R, Kose A, Ovul C, Kavala M, Kaya-bali M, Erkan F, Kural Z: Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet's disease. *Dermatology*. 1996; 192: 239-241
11. Caspi RR, Sun B, Agarwal RK, Silver PB, Rizzo LV, Chan CC, Wiggert B, Wilder RL: T cell mechanisms in experimental autoimmune uveoretinitis: susceptibility is a function of the cytokine response profile. *Eye*. 1997; 11:209-212
12. Durusoy C, Alpsoy E, Yilmaz E: Pityriasis rosea in a patient with Behcet's disease treated with interferon alpha 2A. *J Dermatol*. 1999; 26: 225-228
13. Sanchez RJ, Pulido AMC, Castillo PMJ, Ocana MC, Torral PA, Lopez Checa F, Wichmann I: The use of interferon alpha-2a in the treatment of autoimmune uveitis. *Rev. Clin. Esp*. 1996; 196: 293-298
14. Sanders MD: Duke-Elder lecture. Retinal arteritis, retinal vasculitis and autoimmune retinal vasculitis. *Eye*. 1987; 1:441-465
15. Hamza M, ed: The long-term treatment with interferon-alfa2a in Behcet's disease. Seventh International Conference on Behcet's disease; 1997; Tunis, Tunus.
16. Kötter I, Günaydin I, Zierhut M, Stübiger N: The use of Interferon α in Behcet Disease: Review of the Literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2004; 33: 320-335
17. Kötter I, Zierhut M, Ekstein AK, Vonthein R, Ness T, Günaydin I, Grimbacher B, Blaschke S, Meyer-Riemann W, Peter HH, Stübiger N: Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behcet's disease with sight threatening arka or panuveitis. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87: 423-431