

DERLEME REVIEW

Behçet Hastalığına Bağlı Üveitin Tedavisinde İnterferonlar

Interferons in the Treatment of Behçet Uveitis

Hilal ESER ÖZTÜRK *, Yüksel SÜLLÜ **

* Doktor Öğretim Üyesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

** Profesör Doktor, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

Geliş Tarihi/Received: 31.12.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 03.02.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hilal ESER ÖZTÜRK / Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, 55139 Atakum / Samsun Tel./Phone: +90362 312 1919 / 2991 E-posta/E-mail: hilaleser@yahoo.com ORCID No: 0000-0002-0050-7894

ÖZ

Behçet hastalığı etiolojisi tam olarak bilinmeyen multisistemik bir vaskülitir. Göz tutulumu, özellikle de posterior segment tutulumu hastalığın en yıkıcı klinik görünümüdür ve mutlak immünsüpresif tedavi endikasyonudur. Ancak konvansiyonel ajanlarla yapılan immünsüpresyon üveit ataklarını ve dolayısıyla görme kaybını önlemede yetersiz olabilmektedir. Tedavinin bir sonraki basamağını oluşturan interferonlar, antiviral, antiproliferatif ve immünmodülatör özelliklere sahip olan sitokinlerdir. Behçet hastalığının göz tutulumunda oldukça etkilidirler. Tekrarlayan atakları önler ve görme prognozunu iyileştirirler. Maküler ödem ve retinal neovaskülarizasyonların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadırlar. Ayrıca ilaç kesildikten sonra uzun dönemde remisyon sağlamaktadırlar. Bu derlemenin amacı interferonların etki mekanizmasını ve Behçet üveitinin tedavisinde etkinliği ve güvenilirliğini özetlemektir.

Anahtar Kelimeler: Behçet üveiti, interferon, interferon-α.

ABSTRACT

Behçet disease is a multisystem vasculitis with unknown etiology. Ocular involvement, especially posterior segment involvement is the most devastating manifestation of the disease and is absolute indication for immunosuppressive treatment. However, immunosuppression with conventional agents may be inadequate to prevent destructive uveitis attacks and consequently visual loss. Interferons that constitute the next step of the treatment are the cytokines, which have antiviral, antiproliferative, and immunomodulatory features. They are quite effective in the treatment of Behçet uveitis. They prevent recurrent attacks and improve visual prognosis. They are used successfully in the treatment of macular edema and retinal neovascularizations. Furthermore they provide long-term remission after secession of interferon treatment. The aim of this review is to summarize the mechanism of action and the effectivity and safety of interferons in the treatment of Behçet uveitis.

Keywords: Behçet uveitis, interferon, interferon-α.

GİRİŞ

Behçet üveiti (BÜ) nongranümatöz karakterde inflamatuvar ataklarla ve spontan rezolüsyonla seyreden, hem ön segmenti hem arka segmenti tutabilen bir üveittir. Atakların sıklığı ve şiddeti, geri dönüşümsüz hasarın ve uzun dönemde görme prognozunun belirleyicisidir. Behçet üveitinde tedavinin amacı akut inflamasyonu hızla baskılamak ve tekrarlayan retinal vaskülit ataklarını, dolayısıyla görmeyi tehdit eden komplikasyonları engellemektir.^[1] Akut inflamasyonun olmadığı sessiz dönemlerde anjiyografi ile tespit edilen retinal damar yapılarında sızıntı subklinik retinal inflamasyona işaret eder ve yetersiz tedavi göstergesidir. Behçet üveiti tedavisinde kuru bir anjiogram hedeflenmektedir.^[2,3] Ancak bunu sağlamak, antimetabolit ajanları ve kalsinörin inhibitörlerini içeren konvansiyonel tedavi ile her zaman mümkün olmamaktadır. Ayrıca konvansiyonel tedavi ile meydana gelebilen ciddi yan etkiler bu ajanların kullanımını kısıtlamaktadır.^[1,4]

Tedaviye dirençli olguların ya da tedaviye bağlı ciddi yan etkilerin gözlemlendiği hastaların yönetiminde biyolojik ajanların kullanıma girmesiyle BÜ'nün uzun dönem görme prognozunda bir iyileşme gözlenmektedir. Bu ajanların ilk kullanıma gireni interferonlar (IFN) olup, ilk olarak antiviral etkinlikleri ile göze çarpmışlardır. Viral hepatitlerin, miyeloproliferatif hastalıkların, bazı solid tümörlerin ve lenfomanın tedavisinde kullanılmaktadırlar. Behçet hastalığının etyolojisine yönelik hipotezlerden biri viral enfeksiyonla tetiklenen immün cevap varlığıdır. Bu nedenle IFN-α, antiviral ve antiproliferatif etkileri göz önüne alınarak 1986 yılında konvansiyonel tedaviye dirençli olgularda ilk kez denenmiştir.^[5] Bu tarihten itibaren Behçet hastalığının tedavisinde IFN'ların etkinliğine dair pek çok çalışma yayımlanmıştır. 2004 yılında Kötter ve ark.^[6]'nın yayımladığı geniş literatür taraması, etkinliği, kısa sürede etki başlangıcı ve tedavi kesildikten sonra uzun dönem remisyon sağlayabilmesi gibi özellikleri ile IFN'lerin Behçet hastalığının tedavisindeki önemine dikkatleri çekmiştir.

İNTERFERONLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ VE ETKİ MEKANİZMASI

İnterferonlar doğal sitokinlerdir ve vücuttaki tüm somatik hücrelerden salınırlar. Aminoasit bileşenlerine ve biyolojik özelliklerine göre tip-I (IFN- α ve IFN- β) ve tip-II (IFN- γ) IFN'ler olarak sınıflandırılırlar. Tip-I IFN'ler immün cevabın erken evrelerinde başta plasmositoid dentritik hücreler olmak üzere antijen sunan hücreler tarafından sentezlenirler. Özellikle IFN- α 'nın doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi arasında önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Viral enfeksiyon varlığında tip-I IFN ve ardından IFN- γ üretimi indüklenir. Bu sitokinler viral invazyonla savaşmak üzere yardımcı tip-I T hücrelerini (Th-I), CD8+ sitotoksik T hücrelerini ve doğal öldürücü hücreleri arttırmalar. Diğer taraftan IFN'lerin T hücreleri üzerine anti-proliferatif ve proapoptotik etkileri de mevcuttur. Aynı zamanda immün cevabı baskılayan regülatör T hücrelerini arttırır.^[4,7,8]

Liu ve ark.^[9] yaptıkları in vitro çalışmada, IFN'lerin periferik kan mononükleer hücrelerden IL-17 üretimini baskıladığını ve aktive CD4+ T hücrelerinden IL-10 üretimini arttırdığını göstermişlerdir. IL-10 regülatör T hücrelerinden salınan sitokindir ve IFN- γ üretimini ve antijen sunumunu bloke eder. Böylelikle IFN'lerin hem proinflatuar sitokinleri azaltarak hem de antiinflatuar sitokinleri arttırarak immünmodülatör etki gösterdiği anlaşılmaktadır.

UYGULAMA ŞEKLİ VE DOZU

İnterferon- α cilt altı enjeksiyon yoluyla verilmektedir. İdeal dozu üzerine henüz bir fikir birliği sağlanmamış olmakla birlikte genellikle yüksek doz (3-9 MÜ-milyon ünite) günlük enjeksiyonlarla tedaviye başlanmakta ve doz düşürülerek ve doz aralıkları arttırılarak (3 MÜ haftada iki veya üç kez) tedaviye devam edilmektedir.^[10-12] Her ne kadar Kötter ve ark.^[6]'nın yaptığı literatür taraması, yüksek doz IFN kullanımının daha efektif olduğunu gösterse de, düşük doz IFN ile tedaviye başla-

yıp gerektiğinde doz arttırmayı öneren tedavi yaklaşımları ile oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir.^[13]

Önal ve ark.^[13] günde 3MÜ IFN- α ile 14 günlük bir indüksiyonun ardından haftada 3MÜ IFN- α ile idame tedavisi verdikleri ve sadece atak tekrarlaması halinde dozu 4,5-6 veya 9MÜ olacak şekilde arttırdıkları 24 ay süren prospektif çalışmada remisyon oranını %95 olarak bildirmişlerdir. Hastaların %41'inde idame doz ile kontrol sağlanabilmiştir. Atak sıklığı yılda 3,52'den 0,75'e düşmüştür. Bu çalışmada uygulanan tedavi rejiminin, etkinliğinin yanı sıra daha düşük maliyet ve daha az yan etki insidansı gibi avantajlarının bulunduğu belirtilmiştir. Hastaların hiçbirinde dozu değiştirmeye veya tedaviyi kesmeye neden olacak ciddiyette yan etki görülmemiştir.

Gueudry ve ark.^[14] ve Diwo ve ark.^[15]'nin haftada üç kere 3MÜ IFN kullanarak yaptıkları retrospektif özellikteki çalışmalarda remisyon oranı sırasıyla %88 ve %86,1 olarak bildirilmiştir. İkinci çalışmada IFN ile tedavi edilen 36 hastanın 21'inde ilacın kesilebildiği ve bu hastaların %76'sında takip eden beş yıl içinde relaps görülmediği ifade edilerek IFN'nin uzun dönem remisyon sağladığına dikkat çekilmiştir.^[15]

İnterferonlar immünsüpresyondan ziyade immünmodülasyon yaptığı için süprese olmamış bir immün sisteme ihtiyaç duymaktadır. Steroidler ve immünsüpresif ajanlar IFN'lerin etkilerini antagonize edebilir. Bu nedenle IFN tedavisinin hemen öncesinde immünsüpresif ajanların kesilmesi ve kortikosteroidlerin dozunun düşürülmesi önerilmektedir.^[10,16] Ayrıca azatioprin ile birlikte kullanımının hematolojik toksisiteyi arttırdığı bildirilmiştir.^[17]

İNTERFERONLARIN BEHÇET ÜVEİTİNDE ETKİNLİĞİ

Behçet üveitinin tedavisinde IFN kullanımını araştıran çalışmalara bakıldığında, tedavi etkinliğinin %83-%95 arasında değiştiği görülmektedir.^[10-14,18] Tedavi ile atak sıklığında belirgin bir azalma olmaktadır.^[10,13,15,19,20] Görme keskinliğinde stabilite ya da artış elde edilen hasta oranı ise %82-%100 arasında

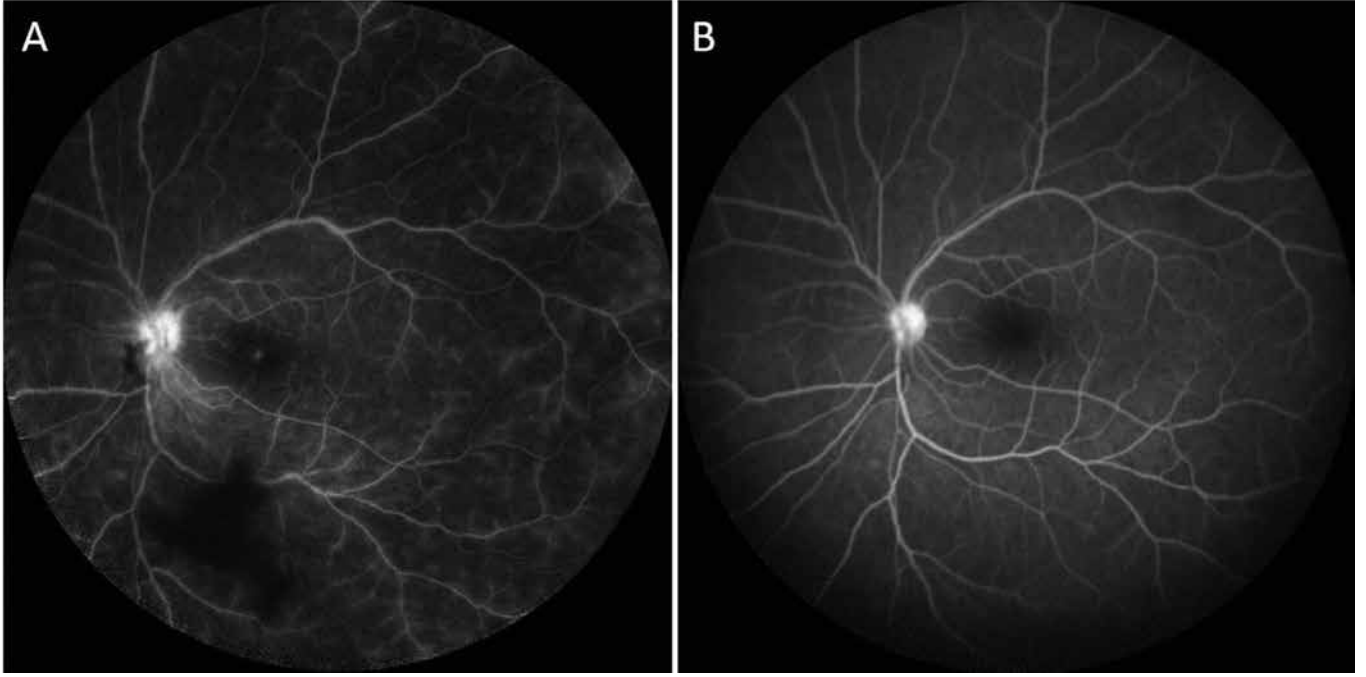
Tablo 1. Dirençli Behçet üveiti tedavisinde interferon- α -2a'nın etkinliği

	Çalışma dizaynı	Hasta sayısı	Başlangıç IFN dozu (hasta sayısı)	İdame IFN dozu	Takip süresi (ay)	Tam veya kısmi cevap oranı	Uzun dönem remisyon
Kötter ve ark. ^[11]	Prospektif	50	6MÜ/gün	3MÜx3/hafta	36,4 (12-72)	%92	%40
Tugal-Tutkun ve ark. ^[10]	Retrospektif	44	6MÜ/gün (37) 3MÜ/gün(7)	3MÜx2/hafta	12,4 (3-45)	%91	%20
Gueudry ve ark. ^[14]	Retrospektif	32	3MÜx3/hafta	3MÜx3/hafta	70,6 (30-129)	%88	%46
Deuter ve ark. ^[12]	Retrospektif	53	6MÜ/gün	3MÜx2/hafta	72 (24-151)	%98,1	%50
Önal ve ark. ^[13]	Prospektif	37	3MÜ/gün	3MÜx3/hafta (4,5-6-9MÜx3 hafta)*	24	%95	%77**
Yalçındağ ve ark. ^[18]	Retrospektif	12	4,5MÜ/gün	3MÜx3/hafta	13,3 (3-28)	%83	N/A
Diwo. ^[15]	Retrospektif	36	3MÜx3/hafta	3MÜx3/hafta	98,3 (6-216)	%86,1	%42
Sobacı ve ark. ^[20]	Prospektif	53	4,5MÜx3/hafta	3MÜx3/hafta	24 (12-130)	%84,9	%28,3

IFN: İnterferon, MÜ: Milyon ünite

* Atakları tekrarlayan hastalarda doz arttırma rejimi uygulanmıştır.

** Öngörülen 24 aylık tedaviyi tamamlayan 13 hastanın %77'si median 12 (3-35) ay boyunca atak geçirmemiştir.



Resim 1. Behçet üveiti nedeniyle takip edilen 30 yaşında erkek hastaya ait flöresein anjiyografi görüntüleri (A) İnterferon tedavisi öncesi optik diskte boyanma ve arka kutup dahil tüm retinada yaygın kapiller sızıntı mevcut (B) Haftada üç kez 3MÜ interferon-α tedavisinin 10. ayında optik diskte boyanmanın devam etmesine rağmen tüm retinal kapiller sızıntısının gerilediği izleniyor.

değişmektedir.^[10,12,15,18,21] İlaç kesildikten sonra uzun dönem remisyonun devam ettiği hasta oranları %20-50 arasında bildirilmektedir.^[6,10-12,20] (Tablo 1)

Kötter ve ark.,^[6] yaptıkları literatür taramasında 182'sinde akut göz tutulumu olan 338 Behçet hastasına ait verileri analiz etmişlerdir. Bu çalışmaya göre IFN ile tam veya kısmi oküler remisyon oranı %94 olarak tespit edilmiştir. Remisyonun IFN-α tedavisinin başlangıcını takip eden 2-4 hafta içinde elde edildiği bildirilmiştir. Ayrıca analizlere göre IFN-α2a'nın IFN-α2b'ye göre daha etkili olduğu ortaya çıkmış ama bunun gerçek bir etkinlik farkı mı yoksa IFN-α2b kullanan hasta sayısının daha az olmasından mı kaynaklandığının açık olmadığı vurgulanmıştır. İnterferon tedavisine kısmi ya da tam cevap oranı mukokutanöz semptomlar için %88, artrit için %96 olarak bulunmuştur.

Kötter ve ark.,^[11] immünsüpresif ajanlara dirençli, aktif posterior veya panüveitli 50 BÜ hastasını dahil ettikleri prospektif bir çalışma yapmışlardır. Hastalarını, 6MÜ/gün IFN-α2a ile en az 14 gün tedavinin ardından yavaşça IFN dozunu düşürerek ortalama 36,4 ay takip etmişler ve oküler cevap oranını %92 olarak bildirmişlerdir. Retinal infiltratlar tüm hastalarda 2-3 hafta sonra kaybolmuştur. Remisyon, posterior üveit skorunun sıfır olması olarak tanımlanmış, remisyon elde etme süresi median dört hafta olarak belirlenmiş ve 24. haftada tedaviye cevap veren tüm hastalarda remisyon elde edilmiştir. Görme keskinliği 0,56'dan 24. haftada 0,84'e yükselmiştir. Hastaların %40'ı tedavi kesildikten sonra ortalama 29,5 aylık takip süresince remisyonunda kalmaya devam etmişlerdir.

Tugal-Tutkun ve ark.^[10] 37 hastaya 6MÜ/gün ve yedi hastaya 3MÜ/gün başlangıç dozunun ardından, haftada iki veya üç kez 3MÜ IFN-α-2a idame tedavisi verdikleri 44 BÜ'lü hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Çalışmada tam veya kısmi cevap oranını %91 olarak tespit etmişlerdir. En az altı ay takibi olan 26 hastada atak sayısının altı ayda 1,6'dan 0,8'e düştüğü

bildirilmiştir. Görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür. İlaç kesildikten 24 ay sonra remisyonun devam ettiği hasta oranı %20 olarak belirtilmiştir. Bir hastada karaciğer enzimlerinde aşırı yükselme, bir hastada epileptik nöbet gelişimi ve bir hastada enjeksiyon alanında ülserasyon oluşumu sebebiyle tedavi değişikliği ihtiyacı olmuştur.

Deuter ve ark.^[12] 2010 yılında yayımladığı çalışmada 6MÜ/gün başlangıç ve haftada iki kez 3MÜ IFN-α2a idame dozu ile takip ettikleri 53 oküler Behçet hastasının %98,1'inin tedaviye cevap verdiğini, hastaların %88,7'sinde remisyon sebebiyle tedavinin kesildiğini bildirmişlerdir. Remisyon sonrası tedavisi kesilen hastaların %50'sinde 45,9 aylık takipte remisyonun devam ettiği gözlenmiştir. Hastaların %94,8'inde görme keskinliği artmış ya da stabil kalmıştır.

Sobacı ve ark.,^[20] 53 dirençli BÜ hastasını dahil ettikleri prospektif çalışmada haftada üç kez 4,5MÜ IFN-α2a ile üç aylık tedaviye, dozu 3MÜ'ye düşürerek iki yıl devam etmişlerdir. İlk yılın sonunda başarı oranının %84,9 olduğu, ilaç kesildikten sonra hastaların %28,3'ünün remisyonunda kalmaya devam ettiği bildirilmiştir. Atak sıklığı yılda 3,6'dan 0,56'ya düşmüştür.

Yalçındağ ve ark.,^[18] 4,5MÜ/gün IFN-α2a ile tedaviye başladıkları ve klinik cevaba göre doz ayarladıkları 12 BÜ hastasının ortalama 13,3 aylık takip sonuçlarını verdikleri çalışmada, parsiyel veya tam cevap oranının %83 olduğunu ve tüm hastalarda görme keskinliğini artmış ya da stabil seyretmiş olduğunu bildirmişlerdir.

Hasanreisoglu ve ark.,^[19] IFN-α2a ile takip ettikleri 16 BÜ hastasını, azatioprin-siklosporin kombinasyonu ile takip ettikleri 23 BÜ hastası ile karşılaştırdıkları çalışmada, üveit atak sayısı ya da ataklar arası süre bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadığı ve IFN tedavisinin kombine konvansiyonel tedaviye bir alternatif olabileceği sonucuna varmışlardır.

Tablo 2. İnterferon kullanımı ile ilişkili yan etkiler

	Grip benzeri semptomlar	Alopesi	Kilo kaybı	Kaşıntı	Artmış karaciğer enzimleri	Lökopeni	Depresyon	Psöriasis	Miyalji
Kötter ve ark.^[11]	%100	%24	-	%20	-	%40	%8	%4	%10
Tugal-Tutkun ve ark.^[10]	%100	%2,2	-	-	%27,2	%13,6	-	%2,2	-
Gueudry ve ark.^[14]	%53,1	%3,1	-	-	%9,4	%18,8	%9,4	-	-
Deuter ve ark.^[12]	%100	%7,5	%3,8	-	%3,8	%100	%7,5	%1,9	%1,9
Önal ve ark.^[13]	%100	%8	%24	-	%5	%5	-	-	%3
Yalçındağ ve ark.^[18]	%100	%58	-	-	-	-	-	%25	-
Diwo ve ark.^[15]	%88	-	-	-	-	%30	%10	-	-
Sobacı ve ark.^[20]	%100					%5,6	%5,6		

İNTERFERONUN MAKÜLER ÖDEM VE İNFLAMATUAR NEOVASKÜLARİZASYON ÜZERİNE ETKİLERİ

Kötter ve ark.^[11] IFN ile tedavi ettikleri BÜ'leri içeren seride, tedavi öncesinde flöresein anjiyografide 58 gözde tespit edilen maküler ödemin ek bir tedaviye ihtiyaç kalmadan tamamıyla çözüldüğünü fark etmişlerdir. Ancak bu durumun IFN'nin maküla ödeminde direkt etkisi mi yoksa BÜ'de ki etkinliğinin bir sonucu mu olduğunu anlamak amacıyla, dirençli nonenfeksiyöz üveitik maküler ödemin tedavisinde IFN etkinliği araştırılan bir pilot çalışma yapılmıştır. İnterferonun maküler ödemin tedavisinde etkili bir ajan olduğu gösterilmiştir.^[22] Ardından nonenfeksiyöz ve enfeksiyöz üveitlere ve intraoküler enfeksiyona ikincil maküla ödeminin tedavisinde ve hatta psödotakik maküler ödemin tedavisinde IFN'nin etkinliği bildirilmiş, karşılaştırmalı bir çalışmada maküler ödem tedavisinde metotrek-sata üstünlüğü gösterilmiştir.^[23-27]

Behçet üveitine bağlı neovaskülarizasyon gelişimi oranı %4,3 olarak bildirilmiştir. Bu neovaskülarizasyon inflamatuvar kaynaklı ya da iskemik sebeple meydana gelebilmektedir.^[28] IFN tedavisi altında tıkalı retinal damarların reperfüzyonu ve retinal neovaskülarizasyonların tamamen regresyonu rapor edilmiştir.^[29] Tugal-Tutkun ve ark.^[30] nın disk neovaskülarizasyonu olan 26 BÜ'lü hastayı dahil ettikleri çalışmada, tedaviye dirençli yedi hastaya IFN verildiği ve hem inflamatuvar hem de iskemik disk neovaskülarizasyonunun tedavisinde IFN'nin etkili olduğunu bildirilmiştir.

YAN ETKİLERİ

İnterferona bağlı yan etkiler oldukça sık görülmektedir ancak çoğu dozla ilişkilidir. Özellikle grip benzeri semptomlar neredeyse tüm hastalarda görülebilmekle birlikte, enjeksiyon öncesi verilen parasetamol ile önlenmesi ve zamanla bu etkiye to-

lerans gelişmesi sebebiyle çoğunlukla ilaç kesme endikasyonu oluşturmamaktadır.^[10,16,18] Diğer yan etkileri arasında lökopeni, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, depresyon, psöriasis, alopesi, enjeksiyon alanında hiperemi ya da ülser, miyalji, kilo kaybı ve kaşıntı sayılabilir. (Tablo 2)

İnterferon retinopati, genellikle hafif seyreden, atılmış pamuk görünümlü lezyonlar, retinal kanamalar ve mikrovasküler anomalilerle karakterize bir durumdur ve IFN ile tedavi edilen hepatit hastalarında tanımlanmıştır. Diyabet, hipertansiyon gibi risk faktörü taşıyan bireylerde daha sık izlenmektedir. Çoğunlukla görme prognozu iyidir ve nadiren ilaç kesmeyi gerektirir.^[31]

İnterferon kullanımı sırasında meydana gelen bir diğer yan etki otoantikorların ya da anti-IFN antikorların pozitifleşmesidir. Aydınoglu-Candan ve ark.^[32] IFN-α tedavisi süresince anti-IFN-α antikorların ve otoantikorların gelişme sıklığını ve bunun klinik önemini inceledikleri çalışmaya, IFN-α tedavisi alan 30 BÜ'lü hastayı (Grup1), konvansiyonel tedavi alan 29 BÜ'lü hastayı (Grup2), oküler tutulumu olmayan ya da sadece ön segment tutulumu olan ve kolşisin dışında immünsüpresyon almayan 29 Behçet hastasını (Grup3) ve 30 sağlıklı gönüllüyü (Grup4) dahil etmişlerdir. Grup1'de üveit ataklarının meydana gelmesi ile anti-IFN-α antikorlarının pozitifliği arasında ilişki tespit edilememiştir. Antikor pozitif ve antikor negatif hastalar arasında, üveitin süresi, anti-IFN-α tedavisinin süresi, anti-IFN-α kümülatif dozu, atak oranı ve ilk atığa kadar geçen süre bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Otoantikor pozitifliği Grup1'de diğer gruplara oranla daha yüksek olarak tespit edilmiş ancak hiçbir hastada otoimmün hastalık gelişmemiştir. Üveit atak sıklığı otoantikor negatif bireylerde pozitif olanlara göre daha yüksek olarak bulunmuştur. İnterferonun tetiklediği otoimmünitenin tedaviye cevabın iyi olduğunun göstergesi olduğu ancak bu bulgunun prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Kötter ve ark.^[11] 50 hastalık serilerinde hiçbir hastada anti-IFN-α antikorlarının

pozitifleşmediğini ancak sekiz hastada ANA, bir hastada anti-dsDNA ve üç hastada anti-tiroid otoantikörlerinin geliştiğini, iki hastada Hashimoto tiroiditi görülürken hiçbir hastada bağ doku hastalığı bulguları olmadığını bildirmişlerdir.

PEGİLE İNTERFERONLAR

İnferonların kısa etki süresi nedeniyle sık kullanım dezavantajını ortadan kaldırmak amacıyla polietilen glikol zincirleri ile kovalent bağlar oluşturularak pegilasyon işlemi uygulanmaktadır. Polietilen moleküller nontoksik, nonimünojenik ve suda çözünürlüğü yüksek moleküllerdir. Pegile IFN'ler (peg-IFN) daha uzun plazma yarı ömrüne sahiptir ve bu sayede etkinliği artmakta, doz sıklığı ve imünojenitesi azalmaktadır.^[8] Peg-IFN haftada bir kez uygulanmaktadır. Peg-IFN-α2a ve Peg-IFN-α2b olmak üzere iki tip peg-IFN mevcuttur. Peg-IFN-α2b, Peg-IFN-α2a'ya göre daha düşük molekül ağırlığına ve daha geniş bir dağılım hacmine sahiptir ve doz ayarlaması yapılabilme avantajı taşımaktadır. Peg-IFN-α2a ise daha uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir.

Kronik hepatit C'nin tedavisinde sıklıkla kullanılmakla birlikte peg-IFN'lerin üveit tedavisinde kullanımına dair çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bielefeld ve ark.^[33] üçü erkek ikisi kadın beş BÜ hastasına altı aylık standart haftada üç gün IFN-α2a tedavisinin ardından haftada bir 180µg peg-IFN-α2a verdikleri çalışmada, birinci yılın sonunda tüm hastalarda retinal vaskülitin gerilediğini, görme keskinliğinin arttığını ve santral maküla kalınlığının azaldığını bildirmişlerdir. Sadece bir hastada peg-IFN-α2a tedavisinin 12. ayında sitolitik hepatit nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kalmışlar ancak bunu sadece IFN'nin değil hastanın kullandığı çoklu tedavinin bir etkisi olabileceğini vurgulamışlardır.

Pegile IFN'ların Behçet üveitinde uzun dönem etkisini inceleyen ve ülkemizden yapılan bir olgu serisinde, peg-IFN-α2b kullanılan dört hastaya ait veriler paylaşılmıştır. Standart IFN tedavisinin ardından 0,5-1,5 µg/kg peg-IFN-α2b haftalık doz ile tedaviye başlandığı ve yan etki gelişmesi durumunda dozun azaltıldığı bu çalışmada, peg-IFN-α2b'nin ciddi üveitte uzun dönemli tedavi edici etkisi olduğunu ve azalmış enjeksiyon sayısını hasta yaşam kalitesini arttırdığını belirtmişlerdir.^[34]

Pegile IFN'ler standart IFN'lerle aynı yan etkilere sahiptir. Kronik hepatit-C tedavisi alan hastalarda, retinada yumuşak eksudaların gözlemlendiği IFN ilişkili retinopati yada üveit gibi oküler komplikasyonlar bildirilmiştir.^[35,36]

SONUÇ

İnferon-α BÜ tedavisinde oldukça etkili bir ajandır. Hızlı etki başlangıcına sahiptir, tekrarlayan atakları önler ve görme prognozunu iyileştirir. İnferon-α'nın en önemli özelliği tedavi kesildikten sonra devam eden uzun süreli remisyona izin vermesidir. Ayrıca maküler ödem ve retinal neovaskülarizasyonların tedavisinde oldukça başarılıdır. Yan etkileri sık görülmekle birlikte çoğunlukla doza bağlıdır ve doz azaltıldığında ya da ilaç kesildiğinde geri dönüşümlüdür. İnferonlar yan etki profili nedeniyle Avrupa Romatizma ile Mücadele Ligi (European League Against Rheumatism-EULAR) tarafından ikinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Ülkemizde BÜ tedavi algoritmasıdır, konvansiyonel tedaviye

cevapsızlık ya da intolerans durumunda öncelikli tedavi seçeneğidir.

KAYNAKLAR

1. Zierhut M, Abu El-Asrar AM, Bodaghi B, et al. Therapy of ocular Behcet disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014;22(1):64-76.
2. Tugal-Tutkun I. Imaging in the diagnosis and management of Behcet disease. *Int Ophthalmol Clin.* 2012;52(4):183-90.
3. Tugal-Tutkun I, Ozdal PC, Oray M, et al. Review for Diagnostics of the Year: Multimodal Imaging in Behcet Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25(1):7-19.
4. Hazirolan D, Stubiger N, Pleyer U. Light on the horizon: biologicals in Behcet uveitis. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(4):297-306.
5. Tsambaos D, Eichelberg D, Goos M. Behcet's syndrome: treatment with recombinant leukocyte alpha-interferon. *Arch Dermatol Res.* 1986;278(4):335-6.
6. Kotter I, Gunaydin I, Zierhut M, et al. The use of interferon alpha in Behcet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33(5):320-35.
7. Mesquida M, Molins B, Llorenç V, et al. Current and future treatments for Behcet's uveitis: road to remission. *Int Ophthalmol.* 2014;34(2):365-81.
8. Mackensen F, Max R, Becker MD. Interferon therapy for ocular disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17(6):567-73.
9. Liu X, Yang P, Wang C, et al. IFN-alpha blocks IL-17 production by peripheral blood mononuclear cells in Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(2):293-8.
10. Tugal-Tutkun I, Guney-Tefekli E, Urgancioglu M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behcet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244(12):1692-5.
11. Kotter I, Zierhut M, Eckstein AK, et al. Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behcet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(4):423-31.
12. Deuter CM, Zierhut M, Mohle A, et al. Long-term remission after cessation of interferon-alpha treatment in patients with severe uveitis due to Behcet's disease. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2796-805.
13. Onal S, Kazokoglu H, Koc A, et al. Long-term efficacy and safety of low-dose and dose-escalating interferon alfa-2a therapy in refractory Behcet uveitis. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(3):288-94.
14. Gueudry J, Wechsler B, Terrada C, et al. Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha2a therapy in severe uveitis associated with Behcet disease. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(6):837-44 e1.
15. Diwo E, Gueudry J, Saadoun D, et al. Long-term Efficacy of Interferon in Severe Uveitis Associated with Behcet Disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25(1):76-84.
16. Kotter I, Zierhut M, Eckstein A, et al. Human recombinant interferon-alpha2a (rhIFN alpha2a) for the treatment of Behcet's disease with sight-threatening retinal vasculitis. *Adv Exp Med Biol.* 2003;528:521-3.
17. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Fresko Y, et al. Interferon alfa combined with azathioprine for the uveitis of Behcet's disease: an open study. *Isr Med Assoc J.* 2002;4(11 Suppl):928-30.
18. Yalcindag FN, Uzun A. Results of interferon alpha-2a therapy in patients with Behcet's disease. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012;28(4):439-43.
19. Hasanreisoglu M, Cubuk MO, Ozdek S, et al. Interferon Alpha-2a Therapy in Patients with Refractory Behcet Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25(1):71-5.
20. Sobaci G, Erdem U, Durukan AH, et al. Safety and effectiveness of interferon alpha-2a in treatment of patients with Behcet's uveitis refractory to conventional treatments. *Ophthalmology.* 2010;117(7):1430-5.
21. Kavandi H, Khabbazi A, Kolahi S, et al. Long-term efficacy and safety of interferon alpha-2a therapy in severe refractory ophthalmic Behcet's disease. *Clin Rheumatol.* 2016;35(11):2765-9.
22. Deuter CM, Koetter I, Guenaydin I, et al. Interferon alfa-2a: a new treatment option for long lasting refractory cystoid macular edema in uveitis? A pilot study. *Retina.* 2006;26(7):786-91.
23. Mackensen F, Jakob E, Springer C, et al. Interferon versus methotrexate in intermediate uveitis with macular edema: results of a randomized controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(3):478-86 e1.
24. Deuter CM, Gelissen F, Stubiger N, et al. Successful treatment of chronic pseudophakic macular edema (Irvine-Gass syndrome) with interferon alpha: a

report of three cases. *Ocul Immunol Inflamm.* 2011;19(3):216-8.

25. Butler NJ, Suhler EB, Rosenbaum JT. Interferon alpha 2b in the treatment of uveitic cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012;20(2):86-90.

26. Oray M, Onal S, Uludag G, et al. Interferon Alpha for the Treatment of Cystoid Macular Edema Associated with Presumed Ocular Tuberculosis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017;33(4):304-12.

27. Qian Z, Fardeau C, Cardoso JN, et al. Effect of interferon alpha2a in cystoid macular edema due to intraocular infection. *Eur J Ophthalmol.* 2015;25(5):431-6.

28. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, et al. Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(3):373-80.

29. Stuebiger N, Koetter I, Zierhut M. Complete regression of retinal neovascularization after therapy with interferon alfa in Behcet's disease. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(12):1437-8.

30. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, et al. Neovascularization of the optic disc in Behcet's disease. *Jpn J Ophthalmol.* 2006;50(3):256-65.

31. Raza A, Mittal S, Sood GK. Interferon-associated retinopathy du-

ring the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. *J Viral Hepat.* 2013;20(9):593-9.

32. Aydinoglu-Candan O, Araz-Ersan B, Gul A, et al. Anti-interferon alpha antibodies and autoantibodies in patients with Behcet's disease uveitis treated with recombinant human interferon alpha-2a. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(3):457-65.

33. Bielefeld P, Devilliers H, Deschasse C, et al. Potential of Pegylated Interferon Alpha-2a in Behcet Uveitis: A Report of Five Cases. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24(5):599-602.

34. Celiker H, Kazokoglu H, Direskeneli H. Long-Term Efficacy of Pegylated Interferon Alpha-2b in Behcet's Uveitis: A Small Case Series. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017:1-8.

35. Narkewicz MR, Rosenthal P, Schwarz KB, et al. Ophthalmologic complications in children with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(2):183-6.

36. Kang HY, Shin MC. Pegylated interferon-associated severe retinopathy in a patient with chronic hepatitis. *Korean J Ophthalmol.* 2012;26(2):147-50.



Dr. Öğr. Üy. Hilal ESER ÖZTÜRK

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'nden 2002 yılında mezun olmuştur. Uzmanlık eğitimini Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 2009 yılında tamamlamıştır. Samsun Vezirköprü Devlet Hastanesi ve Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde zorunlu hizmetini tamamladıktan sonra Miami Üniversitesi, Bascom Palmer Göz Enstitüsü'nde Ocak 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında 'kornea, oküler yüzey ve immünoloji' alanında 'research fellow' olarak çalışmıştır. Ekim 2013'ten beri Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Üvea-Behçet biriminde öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır.