

Üveitli Hastalarda İntravitreal İnterlökin-8 (IL-8) Düzeyi*

Levent AKDUMAN¹, Meral OR², Berati HASANREİSOĞLU³,
Nahide GÖKÇORA⁴, Henry J KAPLAN⁵

ÖZET

Deneysel olarak hayvanlarda vitreusa IL-8 enjeksiyonu sonrası üveit oluşması ve sitokinlerle muamele edilen retina pigment epitel hücre kültürlerinde IL-8 geninin ekspresyonu bu molekülün üveit etyopatogenezinde rol oynadığını düşündürmüştür. Bu çalışmada radyoimmunoassay (RIA) metodu kullanarak 8 Behçet hastalığı, 1 idiopatik panüveiti, 1 Eales hastalığı, 1 akut retinal nekrozu (ARN) ve 8 proliferatif diyabetik retinopatisi (PDR) olan hastada IL-8 düzeylerini tesbit ettik. Hastaların hiç birinde serumda tesbit edilebilir IL-8 düzeyi bulamadık. Bununla beraber vitreustaki IL-8 düzeyi vitreus inflamasyonunun düzeyi ile ilişkili olarak yüksek bulundu. Çalışmada, neovaskularizasyon ile IL8 düzeyi ilişkisi tesbit edilemedi. ARN'lu hastada vitreus düzeyi çok yüksek bulunurken (4017.8 pg/ml), vitritisli Behçet hastalarında (241.2 ± 26.8 pg/ml) ve idiopatik panüveitte (483.0 pg/ml) orta derecede yüksek bulundu. Sonuç olarak IL-8 in neovaskularizasyon ile değil, vitreus enflamasyonunun derecesi ile ilişkili olduğu kanısına vardık.

Anahtar Kelimeler: Akut retinal nekroz, Behçet hastalığı, interlökin-8, üveit,

SUMMARY

INTRAVITREAL INTERLEUKIN-8 (IL-8) IN UVEITIS

A role for IL-8 in uveitis has been postulated following the induction of uveitis by intravitreal inoculation in experimental animals and the expression of the IL-8 gene by cytokine-treated retinal pigment cells. We used a radioimmunoassay to detect IL-8 in 8 patients with Behcet's disease, 1 with idiopathic panüveitis, 1 with Eales' disease, 1 with acute retinal necrosis (ARN), and 8 with proliferative diabetic retinopathy (PDR). None of the patients had detectable IL-8 in the serum. However, IL-8 in the vitreous correlated with the severity of vitreal inflammation but not the presence of neovascularization. In particular, the patient with ARN had a remarkably high IL-8 level (4017.8 pg/ml) compared to Behcet's disease with vitritis (241.2 + 26.8 pg/ml) or idiopathic panüveitis (483.0 pg/ml). Thus, the concentration of IL-8 within the vitreous may correlate with the severity of uveitis but not with complications such as neovascularization. *Ret-vit: 1994; 2:279-84*

Key Words: Acute retinal necrosis, Behcet's disease, interleukin-8, uveitis

Geliş 12.6.1994

Kabul 24.10.1994

Yazışma: Levent Akduman, Washington University School of Medicine Dept. Ophthalmology and Vis Sci 660 S Euclid Ave Box: 8096 St Louis, MO 63110 USA
*American Uveitis Society 1993 Chicago toplantısında sunulmuş, kısmen Tubitak tarafından desteklenmiştir.

1 Retina-vitreous Fellow'u, Washington University

2 Doç Dr Gazi ÜTF Göz Hast ABD

3 Prof Dr Gazi ÜTF Göz Hast ABD

4 Prof Dr Gazi ÜTF Nükleer Tıp ABD

5 Prof Dr Washington University

Son yıllarda nötrofil lökosit kemoatraksiyonundaki kuvvetli potansiyeli ile tanınan ve bir sitokin olan IL-8'in endotoksemi, ülseratif kolit, sepsis, psöriazis, romatoid artrit ve idiopatik akciğer fibrozunda önemli rolü olduğu saptanmıştır.¹⁻⁵ Ancak oküler enflamasyonlardaki olası potansiyeli üzerine literatürde çok az çalışmaya rastlanılmıştır.⁶⁻⁹ Bunun yanısıra human rekombinan

IL-8'in tavşan korneasında in vivo ortamda 14 gün içerisinde 40 ng/ml konsantrasyonda neovaskülarizasyon gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir.¹⁰ Bunlar gözönüne alındığında, güçlü bir kemotaktik olan IL-8, eğer üveitte önemli bir rol oynuyorsa, neovaskülarizasyon gelişen üveitlerde de önemli bir rol oynayabilir.

Bu çalışma ile neovaskülarizasyonlu ve neovaskülarizasyonsuz, farklı etiyolojilere sahip üveitli hastalardan alınan göz içi sıvılarında bakılan IL-8 düzeyi proliferatif diabetik retinopatili (kontrol grubu) hastalardaki ile karşılaştırılmış, alınan göziçi sıvıları (aköz hümör veya vitreus) ile aynı hastalardan alınan kan örneklerinde interlekin-8 düzeyleri araştırılmış, hastalıkların tipi ve bulguları ile interlekin-8 düzeyi arasında ilişki bulunup bulunmadığına bakılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

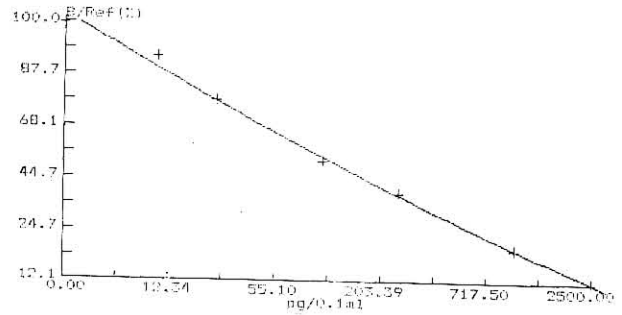
Göz içi enflamasyonu olmadığından kontrol grubu olarak alınan PDR'li 8 hastadan, idiopatik aktif panüveiti olan 1 hastadan, rubeozis iridis (RI) geliştirmiş, son derece az vitreal enflamasyonu olmasına karşın yoğun retinal vaskülit ve optik atrofisi olan 5 ileri dönem Behçet hastasından, üç pozitif vitritisi bulunan 3 aktif Behçet hastasından, bir akut retinal nekrozlu hastadan ve bir Eales hastasından göziçi sıvı örnekleri alınmıştır. İki ileri dönem Behçet hastası dışında örnekler vitreus örnekleri olup terapötik vitrektomi sırasında elde edilmiştir. Diğer iki hastada ise aköz hümör örnekleri sekonder glokom nedeniyle yapılan operasyon sırasında ön kamaradan alınmıştır. Hastaların dağılımı tablo 1'de görülmektedir.

Aynı hastalardan göziçi sıvı örnekleri ile birlikte kan da alınmış, santrifüj edilerek serum ayrıldıktan sonra hem serum, hem de göz içi sıvı örnekleri tetkik tarihine kadar plastik tüpler içerisinde -20°C'de saklanmıştır.

Serumda ve göziçi sıvılarda IL-8 tayini ¹²⁵I-Radyoimmünoassay (RIA) (Advanced Magnetics, Massachusetts, Katolog no:6408) kiti kullanılarak yapılmıştır. Buradan elde edilen standart eğri Şekil 1'de verilmiştir. Standart değerlerin 4 tanesinin tam eğri üzerinde olması testin doğruluk sınırının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir.

Tablo 1
Göz içi sıvı örnekleri
alınan hastaların dağılımı

Hastalık	Hasta sayısı
PDR Kontrol grubu	8
Behçet hastalığı (vitritis+, RI+)	5
Behçet hastalığı (vitritis+++)	5
İdyopatik diffüz üveit(vitritis+++)	1
Eales hastalığı	1
Akut retinal nekroz	1
Toplam	19



Şekil 1: Gama sayacından elde edilen standart eğri

BULGULAR

Değişik etiyolojilere bağlı üveitli hastalardan ve proliferatif diabetik retinopatili hastalardan alınan kan örneklerinin hiçbirinde kullanmış olduğumuz RIA metodu ile ölçülebilir (>100 pg/ml) IL-8 düzeyi saptanmamıştır. Kontrol grubundaki hastalardan, ileri dönem rubeozis iridisli, ancak vitritisi minimal olan Behçet hastalarından ve Eales hastasından alınan vitreus örneklerinde de yine ölçülebilir IL-8 düzeyine rastlanılmamıştır. Ancak intraoküler sıvılarda, aktif vitritisli Behçet hastalarında, idiopatik panüveitli ve akut retinal nekrozlu hastalarda ölçülebilir IL-8 düzeyleri saptanmıştır. Düzeyler tablo 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Sitokinler başta mononükleer hücreler olmak üzere pek çok tipte hücreler tarafından salınmakta, içerisinde immünokompetan hücrelerin aktivasyonu, proliferasyonu ve diferensiyasyonu, kemotaktik, sitotoksik ve antiviral özellikler, hematopoiezisin indüksiyonu, ateş ve akut faz reaktanlarının sentezi olan pek çok işlevden sorumlu tutulmaktadır.¹¹ Sitokinlerin pek çoğunun gözdeki enflamasyonlarda rolü olduğu düşünülüyorsa da bu alandaki oftalmik araştırmaların zorluğu nedeniyle ancak belirgin rolü olan birkaç mediatör açığa çıkarılabilmektedir.¹¹⁻¹⁴ Örneğin, Hoekzema ve ark.ları endotoksine bağlı üveitteki sitokin zincirinin bir kaskaddan ibaret olabileceği fikrini ortaya atmışlardır. Buna göre endotoksin, TNF'nin artmasına neden olmakta, ardından IL-1 ve son olarak da IL-6 devreye girmektedir.¹¹ Klinik çalışmalarda da IL-6, etiyojisi bilinmeyen üveitte, pars planitte, sarkoidozda, HLA B27 üveitinde, juvenil romatoid artrit üveitinde, Behçet hastalığı'nda, Fuch's heterokromik iridosiklitte, akut retinal nekrozda, tokzoplazmoziste, borellioziste, Herpes simpleks üveitinde, Ebstein-Barr üveitinde ve AIDS'de yüksek bulunmuştur.¹² IL-6 (B-hücre stimüle edici faktör) enjeksiyonunu takiben de yine belirgin bir üveit tablosu oluşmaktadır.¹¹

IL-8, ya da diğer adlarıyla Nötrofil atraktan / aktive edici protein 1 (NAP 1), Nötrofil kemotaktik faktör, Nötrofil aktive edici faktör, Monosit-derive nötrofil kemotaktik faktör, Monosit-derive nötrofil aktive edici faktör, Granülosit kemotaktik protein, lenfosit-derive nötrofil aktive edici peptid, lökosit adezyon inhibitörü, güçlü polimorfonükleer lökosit (PMN) kemoatraktanı bir sitokindir.^{1,15} Monositler esas olmak üzere endotel hücreleri ve lökositler tarafından da salınmakta, PMN'ler üzerinde nispeten selektif bir etki göstermektedir. Böyle güçlü bir kemotaktik maddenin üveitte rolü olabileceği düşüncesi ortaya çıkmış, ardından da IL-8'in pars planit, idiopatik panüveit ve akut retinal nekrozda rol oynadığı, ve IL-6'dan da sonra belki de son basamakta ortaya çıktığı gösterilmiştir (kişisel haberleşme, Prof. Dr. A. Kijstra). Değişik deneysel modellerde de göz içine IL-8 enjeksiyonunu takiben üveit oluştuğu gözlemlenmiştir.⁶⁻⁸

Tablo 2
Vitreuslarında ölçülebilir düzeyde IL-8 bulunan hastalar

Hastalık	n	IL-8 düzeyi (pg/ml)
Behçet (vitritis+++)	3	241.2±26.6
İd. dif üveit(vitrit+++)	1	483.0
Akut retinal nekroz	1	4017.8

Bir başka yönden yaklaşıldığında da; posterior üveitli hastalarda neovaskülarizasyon gelişebilmekte ve neovaskülarizasyon antiinflamatuvar tedavi ile de gerileyebilmektedir.¹⁶ Neovaskülarizasyon gelişiminde esas etkenin her ne kadar enflame damarların yeterince oksijen taşıyamaması gibi herhangi bir nedene bağlı retinal iskemi olduğu düşünülmekte ise de, enflamatuar bir yaradan alınan sıvının neovaskülarizasyon geliştirebilmesi enflamatuar mediatörlerin de neovaskülarizasyon oluşturabilme potansiyelini göstermektedir.¹⁷ Bu mediatörlerden şimdiye kadar makrofajlardan salınan TNF-alfa'nın anjiyojenik potansiyeli gösterilmiştir.¹⁷ Enflamatuar bir yaradan alınan sıvıda bulunan anjiyojenik potansiyele sahip mediatörün molekül ağırlığının 2000 ila 14000 arasında ve 20 ila 90 amino aside sahip bir protein olması gerektiği, önceden tanımlanmış retinal anjiyojenik faktörü (molekül ağırlığı 50000-100000) ve TNF (molekül ağırlığı 200-800)'den farklı olması gerektiği belirtilmiştir.¹⁸ IL-8, molekül ağırlığı 8500 olan 72 amino asidden oluşan bir peptid olup bu özellikleri de retinal anjiyojenik faktörüne uymaktadır. IL-8 başta monosit ve makrofajlar olmak üzere vasküler endotel hücreleri, keratinositler, alveolar makrofajlar, lenfositler, dermal fibroblastların yanısıra retina pigment epitel hücrelerinden de salınmaktadır.¹

Üveitte ve üveitte ortaya çıkan neovaskülarizasyonda acaba IL-8'in rolü yok mudur sorusuna cevap aradığımız çalışmamızda IL-8'in vitreusta aktif hücresi bulunan hasta grubunda yüksek düzeyde olduğunu saptadık. Kontrol grubu olarak aldığımız hastaların hiçbirinde IL-8'i ne göz içi sıvılarda ne de kanda yüksek olarak bulduk (<100 pg/ml). Testin güvenilirlik sınırı 100 pg/ml olduğundan bu değerin altındaki sonuçlar IL-8'in bulunmadı-

ğı şeklinde yorumlandı. Hastaların kan düzeyine de bakmamızın iki nedeni vardı; birincisi acaba Behçet hastalığı gibi tüm sistemleri tutan bir hasta grubunda kan düzeyini yüksek bulabilecek miydik, ikincisi de eğer göz içindeki düzeyi yüksek bulursak bunun kan retina bariyerindeki bozulma sonucu göz içine geçmiş IL-8 değil de lokal olarak üretilen IL-8 olduğunu göstermekti.

Önceki çalışmalarla proliferatif diabetik retinopatili hastaların vitreus örneklerinde nötrofil kemotaktik aktivite saptanmıştır.⁹ Elner ve arkadaşları bu aktivitenin IL-8'e benzer bir moleküle bağlı olabileceğini öne sürmüş, ve bu grup hastaların vitreuslarında IL-8 düzeyinin araştırılmasının değerli olabileceğini ifade etmişlerdir.⁹ Biz her ne kadar bu hasta grubunu kontrol olarak aldık ise de proliferatif diabetik retinopatili hastaların vitreus örneklerinde IL-8 saptayamadık. Çalışmamız bu açıdan da proliferatif diabetik retinopatili hastaların vitreus örneklerindeki kemotaktik özelliğin IL-8'e bağlı olmadığını düşündürmektedir.

Yine Elner ve ark. ları retina pigment epitel hücre kültürlerinin IL-1 beta, TNF ve lipopolisakkarid'e IL-8 sekrete ederek cevap verdiğini göstermişler, fagositik özellikleri ile makrofaja benzer fonksiyonları olan retina pigment epitel hücrelerinin özellikle enflamatuar olaylarda pasif etkilenen bir hedef doku değil de, oküler hastalığın aktif katılımcısı olduklarını belirtmişlerdir.⁹ Bu son çalışmaya dayanarak biz de proliferatif vitreoretinopatili hastalarda vitreal IL-8 aktivitesinin değerlendirilmesinin anlamlı olabileceğini düşünüyoruz.

Bununla beraber, bizim çalışmamız üveitli hastalarda retina tutulumu olsa da vitreus içerisinde belirgin enflamatuar hücre olmaksızın IL-8'in ölçülebilir düzeyde olmayacağını gösterdi. Bu, ya IL-8'in retina pigment epitelinden veya retinadaki enflamatuar hücrelerden salınmadığı, ya da retinada kalıp vitreusa geçmediği şeklinde yorumlanabilir.

Aktif vitreus hücresi (vitritis +++) var iken vitreus örneği aldığımız 4 hastadan üç tanesi Behçet hastası idi. Tüm hastalar ameliyat sırasında sistemik steroid tedavisi altında idi. Dördüncü hastada ise idiopatik diffüz üveit vardı. Bu gruptaki hastaların dördünün de kan örneklerinde IL-8 tesbit edemedik. Buna kar-

şılık hem üç Behçet hastasının (241.2±26.6 pg/ml), hem de idiopatik vitritisli hastanın (483 pg/ml) vitreusunda yüksek IL-8 düzeyi tayin ettik.

Enflamatuar hücrelerin, özellikle monositlerin steroidler tarafından baskılandığı gözönüne alınacak olursa bu düzeylerin belki de steroid baskısı altında olmadan çok daha yüksek olabileceği düşünülebilir. Behçet hastalığında olaya PMN lökositlerin de iştirak ettiği bilindiğinden,²⁰ özellikle akut ön üveit (iridosiklit) ataklarında IL-8'in rolü olduğu düşünülebilir.

Behçet hastalığı'nin ileri döneminde, optik atrofi, retinal vaskülit, retinal atrofi ve rubeozis iridis gelişmiş, ancak ön segment ve vitreusun oldukça sakin görüldüğü, gözün kaybedilmekte olduğu hastalar içinde (n=5) hiç birinde ne kanda ne de vitreusta IL-8 varlığı saptanamamıştır. Burada örneklerin vitreustan alınmasının böyle bir sonuç verdiği düşünülebilir. Çünkü bu hasta grubunda enflamasyon esasen optik disk yakınındaki damarlar çevresinde idi.

IL-8 düzeyini kanda normal iken vitreusta ayrıcalıklı derecede yüksek bulduğumuz yegane hastada akut retinal nekroz vardı. Bu hastanın vitreus IL-8 düzeyi 4017.8 pg/ml olarak tesbit edildi. Bu düzey sublethal endotoksemide karşılaşılan yüksek (200-7900 pg/ml) IL-8 düzeyleriyle kıyaslanabilir bir değerdir.¹ Bu hasta steroid almıyordu ve hastalığı aktif idi. Benzer bir çalışmada bir çok üveit formunda bulgularımızın aksine kan düzeyinin de yüksek olabileceği iddia edilmiştir (kisisel haberleşme, Prof. Dr. A. Kijstra). Yine aynı çalışma bizim bulgularımıza benzer olarak bizim bulduğumuz kadar yüksek olmasa da akut retinal nekrozda IL-8 düzeyinde ayrıcalıklı bir artış saptamıştır. Belirtilmesi gereken bir nokta da diğer çalışmadaki hastalarda örnekler alındığında halihazırda hastaların tedavi alıyor oluşudur. Boer ve ark.ları da akut retinal nekrozlu bir hastada IL-6 düzeyinin diğer üveitlerdeki düzeylerden oldukça yüksek olarak göstermiştir.¹² Hem IL-6, hem de IL-8'in birlikte artmaları ve her ikisinin de IL-1'e düzeylerini artırarak yanıt vermeleri olaylar zincirinde IL-8'in de IL-6 gibi son basamakların birinde rol oynuyor olabileceğini göstermektedir.

Hasta grubumuzda, kontrol grubu hastalar ve bir Eales hastası dışında retinal neovaskülarizasyon yoktu. Üveiti veya vaskülitli olup da neovaskülarizasyon gösteren hastaların 5 tanesi rubeozis iridisli Behçet hastası ve bir tanesi de Eales hastası idi. Behçet hastalarının hepsinde de ileri derecede kapiller oklüzyonlar ve ağır retina patolojilerinin bulunması ve hastaların hiçbirinde IL-8 düzeyinin tesbit edilebilir düzeylerde olmaması, bizi en azından bu dönemde IL-8'in angiogenez üzerine etkisinin varlığından uzaklaştırdı. Vitreus enflamasyonunun değil de, daha önceki yayınlarda da belirtilen ağır retina patolojisi ve buna bağlı hipoksinin rubeozis iridis nedeni olabileceği sonucuna vardık.²¹

Bu veriler bize vitreusta IL-8 düzeyinin ancak vitreusta enflamatuvar hücrelerin izlenebilir düzeyde olduklarında yükseldiğini gösterdi. Vitreusta IL-8 varlığı saptanamayan Eales hastasında da elbette vitritis yoktu.

Bilgimiz sınırlarında, bu çalışma değişik hastalıklarda göz içi IL-8 düzeyinin ölçüldüğü, yayınlanan ilk çalışmadır. Göz içi sıvılarda aktif enflamatuvar hücrelerin izlendiği durumlarda IL-8 düzeyinin yüksek bulunması üveitli hasta grubunda bozulmuş immun homeostaz teorisini destekleyen bir bulgudur. Günümüzde, klasikte kullanılan yan etkileri fazla selektif olmayan ve jeneralize immün baskılanmaya yol açan steroidler yerine yan etkisi daha az selektif IL-2 başta olmak üzere IL-1'i de bloke ederek etkisini gösteren siklosporin A özellikle T lenfositlerin rol oynadığı üveitlerde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.²²⁻²⁴

Elde ettiğimiz bulgular bize üveitlerde IL-8'in rol oynuyor olabileceğini göstermiştir. Belki de ileride geliştirilecek yan etkisi az, spesifik IL-8 inhibitörleri akut üveitteki aktivasyonu engelleyebilir veya azaltabilir, ya da IL-8 veya diğer sitokinlerin manipülasyonu enflamasyon üzerinde belirgin değişiklikler yaratabilir.

KAYNAKLAR

1. Van Zee KJ, DeForge LE, Fischer E, Marano MA, Kenney JS, Remick DG, Lowry SF, Moldawer LL: IL-8 in septic shock, endotoxemia, and after IL-1 administration. *J Immunol* 1991;146:3478-3482.
2. Mahida YR, Suematsu M, Jida M, Takaishi K, Izuka Y, Suzuki H, Suzuki M: Enhanced synthesis of neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8 in active ulcerative colitis. *Clin Sci* 1992; 82:273-275.
3. Schroder JM, Gregory H, Young J, Christophers E: Neutrophil-activating proteins in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1992;98:241-247.
4. Ozaki T, Hayashi H, Tani K, Ogushi F, Yasuoka S, Ogura T: Neutrophil chemotactic factors in the respiratory tract of patients with chronic airway diseases or idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:85-91.
5. Lindley IJ, Ceska M, Peichl P: NAP1/IL-8 in rheumatoid arthritis. *Adv Exp Med Biol* 1991; 305:147-156.
6. Ferrick MR, Thurau SR, Oppenheim MH, Herbert CP, Ni M, Zachariae COC, Matsushima K, Chan CC: Ocular inflammation stimulated by intravitreal interleukin 8 and interleukin 1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:1534-1539.
7. Ferrick MR, Oppenheim MH, Thurau SR, Herbert CP, Zachariae COC, Chan CC, Matsushima K: Ocular inflammation stimulated by intravitreal injection of interleukin 8. In: Usui M, Ohno S, Aoki K, editors: *Ocular Immunology Today*. Excerpta Medica, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, Netherlands, 1990,pp: 61-64.
8. Akduman L, Kaplan HJ, Ataoğlu Ö, Bilgihan A, Hasanreisoglu B: Comparison of uveitis induced by endotoxin and interleukin-8 in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(suppl.):1684.
9. Elner VM, Streiter RM, Elner SG, Baggolini M, Lindley I, Kunkel SL: Neutrophil chemotactic factor (IL-8) gene expression by cytokine-treated retinal pigment epithelial cells. *Am J Pathol* 1990;136:745-750.
10. Elner VM, Streiter RM, Kunkel SL, Martonvi CL, Koch AE, Polverini PJ, Elner SG: Interleukin-8: A corneal factor that induces neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:985.
11. Hockzema R, Murray PI, Kijlstra A: Cytokines and intraocular inflammation. *Curr Eye Res* 1990; 9(suppl):207-211.
12. de Boer JH, van Haren MAC, de Vries-Knoppart WAEJ, Baarsma GS, de Jong PVTM, Postema FJ, Rademakers AJJM: Analysis of IL-6 levels in human vitreous fluid obtained from uveitis patients, patients with proliferative intraocular disorders and eye bank eyes. *Curr Eye Res* 1992;11 (suppl):181-186.
13. Murray PI, Hoekzema R, van Haren MAC, de Hon FD, Kijlstra A.: Aqueous humor interleukin-6 levels in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31:917-920.
14. Kulkarni PS, Srinivasan BD: Cachectin: A novel polypeptide induces uveitis in the rabbit eye. *Exp Eye Res* 1988; 46:631-633.

15. Leonard EJ: NAP-1 (IL-8). *Immunol Today* 1990;11:223-224.
16. Graham EM, Stanford MR, Shilling JS, Sanders MD: Neovascularization associated with posterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 1987; 71:826-833.
17. Leibovich SJ, Polverin PJ, Shepard, HM, Wiseman DM, Shively V, Nuseir N: Macrophage-induced angiogenesis is mediated by tumour necrosis factor- α . *Nature* 1987; 329:630-3
18. Banda MJ, Knighton DR, Hunt TK, Werb Z: Isolation of a nonmitogenic angiogenesis factor from wound fluid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79:7773-7
19. Standford TJ, Kurkel SL, Rolfe MW, Evanoff HL, Allen RM, Streiter RM: Regulation of human alveolar macrophage- and blood monocyte-derived interleukin-8 by prostaglandin E2 and dexamethosone. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992;6:75-81.
20. Sobel DJ, Haim S, Obedami N et al: Polymorphonuclear leukocyte function in Behçet's disease. *J Clin Pathol* 1977; 30:250-3
21. Boulton M, Patel B, Khaliq A, Moriarty P, Jarvis-Evans J, McLeod D: Modulators and Milieu in preretinal neovascularization. *Eye* 1992; 6:560-5
22. Bunjes D, Hardt C, Röllinghoff M, Wagner H: Cyclosporin A mediates immunosuppression of primary cytotoxic T cell responses by impairing the release of interleukin 1 and interleukin 2. *Eur J Immunol* 1981; 11:657-661.
23. BenEzra D: Treatment aspects in ocular Behçet's disease. *Asia Pas J Ophthalmol* 1991; 3:15-9
24. Masuda K, Urayama A, Kogure M, Nakajima A, Nakae K, Inaba G: Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet* 1989; 1:1093-5