

Behçet Hastalığı'nda Uzun Süreli Siklosporin-A Tedavi Yaklaşımının Etkinliği ¶

Pelin YILMAZBAŞ TANER*, Cengiz AKARSU*, Serdar DERVIŞOĞULLARI**, Ahmet ERGİN***

ÖZET

Amaç: Behçet hastalığına bağlı göz tutulumunun tedavisinde uzun süreli ve düşük doz cyclosporin-A (Cs-A) tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D.'da, ortalama 32.4 ay (18-40 ay) Cs-A tedavisi almış olan 12 oküler Behçet hastasının 24 gözü çalışma kapsamına alındı. Tüm hastalarda tam oftalmik ve sistemik muayeneyi takiben, tam kan, tam idrar, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinden oluşan kan biyokimyası incelemeleri yapıldı. Göz tutulumunun ne zamandır mevcut olduğu, daha önce kullanılan sistemik ilaçlar ve yılda geçirilen atak sayısı kayıt edildi. Beş mg/kg/gün dozda Cs-A ile tedaviye başlandı ve ortalama 2 ay içinde 3mg/kg/gün dozuna geçildi. Atak gözlenen olgularda tedaviye oral prednizon (0.8 mg/kg/gün) eklendi ve atağın hafiflemesi ile birlikte uygun doz düşümü ile kesildi. Tedavi süresince kan basıncı, tam kan, tam idrar ve kan biyokimyası ölçümleri düzenli olarak yinelenildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 22-36 yıl arasında değişmekteydi (ortalama 28.9 yıl). Tüm olgularda iki taraflı göz tutulumu izlendi. Tedavi öncesi, hasta başına düşen yıllık atak sayısı ortalama 2.6 ± 0.8 iken, tedavi sonrasında 0.6 ± 0.5 'di ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). Görme keskinliği 5 hastanın 10 gözünde artarken (%41.7), 6 hastanın 12 gözünde (%50) değişiklik olmadı. Bir hastada ise görme keskinliği optik atrofi ve katarakt nedeniyle azalmıştı.

Sonuç: Uzun süreli, düşük doz Cs-A tedavisi, nöksleri azaltmada ve görmenin korunmasında etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, Siklosporin-A

The Efficacy of Long-Term Cyclosporin-A Therapy in Ocular Behçet's Disease

SUMMARY

Purpose: To investigate the long term efficacy of low dose use of cyclosporin-A (Cs-A).

Material and Methods: This study was carried out in Kırıkkale University Hospital between 2000-2004. Twentyfour eyes of 12 patients with ocular Behçet's disease using CsA for at least 1 year were included the study. All patients underwent complete ophthalmological and systemic examinations. Renal and liver function tests, complete blood counts, and urine analysis were performed. The period of ocular involvement and mean number of attacks per patient were recorded before and after the treatment. Five mg/kg/days CsA was started in the patients with severe posterior uveitis and this dose was tapered gradually over 2 months to a maintenance dose of 3 mg/kg/days. During the treatment laboratory tests were repeated periodically. When an exacerbation developed, oral prednisone was added to the therapy. Patients were evaluated weekly during the first month and monthly thereafter.

Results: All of the patients presented with bilateral panuveitis. Eleven of them were previously treated with corticosteroids and colchicine. The mean CsA administration period was 32.4 months with a range of 18-40 months. The mean number of attacks per patient before and after the treatment were 2.6 ± 0.8 and 0.6 ± 0.5 respectively. The decrease in the mean number of attacks per patient was statistically significant ($P < 0.001$). Visual acuity improved in 5 patients and unchanged in 6 patients, deteriorated in 1 patients. The reason for the decrease in the visual acuity of this patient was cataract in one and optic atrophy in the other eye. No ocular attacks occurred in 3 patients. All the patients tolerated the long term treatment of CsA.

Conclusions: The treatment approach with long term and low dose Cs-A play a positive role in the management of ocular Behçet's disease especially preventing recurrences.

Key Words: Behçet's disease, Cyclosporin-A

Giriş

Behçet hastalığı dünya Tıp literatüründe ilk kez 1937 yılında Prof.Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış, otoimmün kökenli, multisistemik, ataklarla karakterli bir hastalıktır. Ülkemizde Behçet hastalığı, sık gözlenmekte ve kalıcı görme bozukluklarına yol açması sebebi ile önemli bir toplumsal sorun oluşturmaktadır.

Behçet hastalığında göz tutulumu %78.6 oranında rastlanmakta ve bu olguların da %50-93'ünde ciddi arka segment tutulumu gelişebilmektedir.^{1,2} Tedavi edilmeyen hastaların %90'ında ortalama 3.36 yıl içinde ciddi görme kaybı meydana gelmektedir.³ Hastalığın tedavisinde uzun yıllardan beri kullanılagelen kortikosteroidler, uveit atağını baskılayabilmekte, ancak hastalığın tekrarlamasına ve kalıcı oküler hasar gelişimine engel olamamaktadır. Klorambusil, azatiopurin gibi immunosupresif ilaçlar da tedavi amaçlı kullanılmışlardır.¹ Immunomodulator bir ajan olan siklosporin-A (Cs-A), yüksek dozda uygulandığında akut atağı baskılamakta ve atak tekrarlarını azaltmaktadır.^{4,6} Ancak böbrekler üzerindeki yan etkileri, ilacın düşük dozda uzun süreli kullanımını içeren tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmiştir.⁷⁻¹³ Çalışmamızda düşük dozda uzun süreli Cs-A tedavisi uyguladığımız Behçet hastalarını inceleyerek, ilacın ataklar arasında geçen süre ve görme üzerindeki etkilerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Kırıkkale Üniversitesi Göz Hastalıkları A.D.'da, 2000-2004 yılları arasında izlenen, 12 Behçet olgusunun 24 gözü çalışma kapsamına alındı. Tüm hastalarda Snellen eşeli ile görme keskinliği ölçüldü. Ön segment muayenesi, Applanasyon tonometri ile göz içi basıncı ölçümü, pupilla genişletilerek Goldman üç aynalı kontakt lens ile fundus muayenesi yapıldı. Gereken olgularda fundus floresin anjiyografi çekildi. Tam kan, tam idrar, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerini içeren kan biyokimyası incelendi. Kan basıncı ölçümleri yapıldı. Hastaların daha önce kullandıkları tedaviler kesildi ve 5 mg/kg/gün CsA başlandı. Ortalama 3 ay içinde 3 mg/kg/gün oral idame doz uygulamasına geçildi. İzlem süresince akut atak gelişen hastalarda tedaviye (0.8 mg/kg/gün) prednizon eklendi. Atak sınırlandıktan sonra kortikosteroid dozu azaltılarak kesildi. Hastalar tedavinin başladığı ilk ay haftada bir, daha sonra ayda bir kontrole çağrıldı. Aylık kontrol muayenelerinde tam kan, tam idrar, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri incelendi. Sistemik kan basıncı düzenli olarak ölçüldü. Hastalara ilacın yan etkileri hakkında bilgi verildi ve bu açıdan sorgulandılar. Görme keskinliğindeki 2 sıra ve daha fazla artış, görme artışı; görme keskinliğinde iki sıra ve daha fazla azalma, görmede azalma olarak değerlendirildi.

Hastaların ne zaman Behçet tanısı almış olduğu, Cs-A tedavisine başlamadan önce yılda geçirdikleri atak sayısı ile tedavi sonrasındaki yıllık atak sayısı kayıt edildi. Başvuru anındaki görme keskinliği ile, son muayenedeki görme keskinliği karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirmede ki kare testi kullanıldı.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 22-36 yıl arasında değişmekteydi (ortalama 28.9 yıl). Tüm olgularda iki taraflı göz tutulumu izlendi. Hastalık 1-5 yıldan beri süreğenlik göstermekte olup, 4 olguda arka uveit, 8 olguda ise panuveit tarzı tutulum mevcuttu. Tüm hastalar daha önce oral kortikosteroid ve kolşisin tedavisi almıştı.

CsA kullanma süresi ortalama 32.4 aydı (18-40 ay). Tedavi süresince 3 hastanın 6 gözünde uveit atağı gözlenmedi. Tedavi öncesi, hasta başına düşen atak sayısı ortalama 2.6±0.8 (2-4 atak/yıl). Tedavi sonrasında ise bu rakam 0.6±0.5'e (0-1 atak/yıl) düştü ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Uveit atağı gözlenen diğer hastalarda, atağın başlaması ile birlikte tedaviye oral prednizon (0.8 mg/kg/gün) eklendi. Görme keskinliği 5 hastanın 10 gözünde artarken (%41.7), 6 hastanın 12 gözünde (%50) değişiklik olmadı. Bir hastada ise görme keskinliği bir gözde optik atrofi ve diğer gözde ise katarakt nedeniyle azalmıştı. Bir hastada arka uveit atağı ile birlikte 2 adet retina yırtığı saptandı ve bu yırtıkların etrafına lazer tedavisi uygulandı.

Hiçbir olguda tedavi kesilmesine gerek duyulacak yan etkiye rastlanmadı.

Tartışma

Behçet hastalığında, göz tutulumunu başlatan ve nükslere yol açan endojen ve eksojen etmenler bilinmemekte ve bundan dolayı hastalık günümüzde halen kesin olarak tedavi edilememektedir. Hastalığın dirençli karakteri ve tekrarlayıcı özelliği, uzun süreli etkin tedaviyi zorunlu kılmaktadır.

Behçet hastalığında körlük gelişimi, tıkaçıcı vaskülit ve ciddi oküler enflamasyona ikincil olarak gelişen, optik atrofi, katarakt, makula ödemi gibi komplikasyonlardan kaynaklanır. Nussenblatt ve ark,¹⁴ 80'li yılların başlarında, deneysel olarak uveit tedavisinde Cs-A'nın etkin bir tedavi seçeneği olabileceğini vurgulamışlardır. Hemen sonrasında kortikosteroidlere ya da sitotoksik ajanlara dirençli oküler enflamasyonlu olgularda ve Behçet hastalarında Cs-A kullanılmaya başlanmıştır.¹⁵ Cs-A, makrofajlardan interleukin-1 ve T helper (T4) hücrelerden interleukin-2 sentezini ya da salınımını inhibe eden immunomodulator bir ilaçtır.¹⁴ Müftüoğlu ve ark,⁵ oküler Behçet hastalarında, kısa süreli ve 10 mgr/kg/gün CsA dozunu içeren tedavi yaklaşımının sonucunda, akut enflamasyon bulgularının düzeldiğini ve görmenin arttığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte yazarlar, tedavi kesildiğinde hastalığın göz ve sistemik bulgularının nüks ettiğini belirterek, uzun süreli tedavi yöntemlerinin gerekliliğini vurgulamışlardır. Özyazgan ve ark,¹² pulse siklofosamid ile Cs-A tedavisini karşılaştırmışlar, ilk 6 ayda Cs-A sonuçlarının istatistiksel anlamlı düzeyde üstün olduğu belirtmişlerdir. İki yıl sonunda ise, atak sayısının, Cs-A grubunda daha az olduğu dikkati çekmiş, ancak istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Diaz ve ark,¹¹ uzun süreli düşük doz Cs-A tedavisi ile yüksek oranlarda görmenin korunduğunu ya da arttığını bildirmişlerdir. Atmaca ve Batioğlu,⁸ 1994 yılında yaptıkları çalışmada, 1 yıl süresince 5 mg/kg/gün Cs-A uygulamışlar ve tedavi süresince 25 gözün 11'inde hiç atak gözlenmediğini belirtmişlerdir. Cs-A'nın özellikle atak sayısını azalttığı ve ataklar arasında geçen süreyi uzattığı bildirilmiştir. Whitcup ve ark'da,⁹ Behçet hastalarında, atak anında oral prednizon ile kombine edilen uzun süreli ve düşük doz Cs-A tedavisini önermişlerdir. Özdal ve ark'nın¹³ çalışmasında da, atak gözlenmediğinde prednizon eklenen, düşük doz ve uzun süreli Cs-A tedavisi ile hastaların geçirdikleri atak sayısında anlamlı azalma saptanmıştır. Bizim çalışmamızın sonuçları da literatür verileri uyumlu olup, ortalama 32.4 ay süresince 5 mg/kg/gün başlangıç ve 3mg/kg/gün idame dozunda Cs-A tedavisi uyguladığımız hastalarımızda, hasta başına düşen yıllık atak sayısı ortalamalarında anlamlı azalma olduğunu gözlemledik. Atak ortaya çıktığında tedaviye oral prednizon da eklenmekte ve bu tedavi yaklaşımı ile görme yüksek oranlarda korunmaktadır.

Cs-A'nın en önemli yan etkisi nefrotoksitesidir. 10 mg/kg/gün dozunda ve tek başına kullanıldığında nefrotoksiste yüksek oranlarda gelişmektedir.⁵ Nefrotoksiste, doz bağımlı olup, ilacın kesilmesi ya da doz azaltımı ile geriye dönen biyokimyasal proksimal tubuler hasar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu yan etkisinden dolayı uzun süreli Cs-A kullanan hastalarda periodik olarak böbrek fonksiyon testlerinin incelenmesi gereklidir. Özdal ve ark'nın çalışmasında nefrotoksisteye bağlı olarak ilacın kesildiğini bildirirken, Atmaca ve ark'nın⁸ çalışmasında ise hiçbir hastada ilacın kesilmesini gerektirecek böbrek toksisitesi bildirilmemiştir. Çalışmamızda da olgularımızın tümünde ilaç tedavisi sırasında ciddi bir yan etki gelişmediğini izledik. Bu sonuçlar, periodik incelemelerin yapılması kaydı ile uzun süreli düşük doz Cs-A tedavisinin güvenli bir tedavi yaklaşımı olduğuna işaret etmektedir.

Kotake ve ark,¹⁶ Cs-A kullanımının bazı nörolojik bozukluklara yol açabileceğini belirtmişlerdir. İlacın, nöro-Behçet gelişimi olasılığını artırdığı ya da kendisinin nörotoksiste oluşturduğu öne sürülmüş, ancak bu görüşleri destekleyecek başka bir çalışma bildirilmemiştir. Japonya da, Türkiye gibi Behçet hastalığının sık görüldüğü ülkeler arasındadır. Bununla birlikte, Japonya'da nöro-Behçet görülme oranları da yüksektir.¹⁶ Türkiye'den bildirilen çalışmalarda, Cs-A'ya bağlı nörolojik komplikasyonlar çok nadiren bildirilmektedir.¹³ Olgularımızda izlem süresince ne ilaca ne de Behçet hastalığına bağlı nörolojik bulgulara rastlamadık. Bununla birlikte, uzun süreli düşük doz Cs-A tedavisi altındaki olguların nörolojik açıdan da takibi, oluşabilecek komplikasyonların erken dönemde tanınmasına olanak sağlayacaktır. İlacın diğer yan etkileri, gastrik irritasyon, parestezi, hipertansiyon, gingival hiperplazi ve hirsutismus olup, tüm bu yan etkilerin doz ayarlaması veya ilacın kesilmesi ile birlikte geriye döndüğü bilinmektedir.

İnterferon tedavisinin de oküler Behçet hastalığında etkin olduğu bildirilmekle birlikte, tedavi kesildiğinde nükslerin ortaya çıktığı belirtilmektedir.¹⁷ Son yıllarda dikkati çeken diğer yeni bir tedavi ajanı ise Infliximab'dır.¹⁸ Ancak bu ajanla da yapılmış uzun süreli izleme dayalı geniş olgu serili çalışmalar henüz bildirilmemiştir. Dolayısı ile uzun süreli, düşük doz Cs-A uygulaması, günümüzde yaygın olarak kullanılan ve hastaların dikkatli izlenmesi halinde yan etkilerin az ve sınırlı olduğu bir tedavi yöntemi olarak güncelliğini korumaktadır.

Sonuç olarak, Behçet hastalığında kesin tedaviyi sağlayacak ve hastalığı tümüyle iyileştirebilecek bir tedavi yöntemi henüz geliştirilememiştir. Atak anında sistemik kortikosteroidlerle kombine edilen, uzun süreli, düşük doz Cs-A tedavisi, nüksleri azaltmada ve görmenin korunmasında etkin bir tedavi yöntemidir.

Kaynaklar

1. Nussenblatt RB, Whitcup SM, Palestine AG. Behçet's disease. In: Nussenblatt RB, Whitcup SM eds. Uveitis Fundamentals and Clinical Practice. St. Louis; MO: Mosby Year Book, 1996:334-53.
2. Atmaca LS, Idil A, Batioğlu F. A descriptive study on Behçet's disease. Acta Ophthalmol Scand 1996; 74:403-6.
3. Mamo JG. The rate of visual loss in Behçet's disease. Arch Ophthalmol 1970; 84:451-2.
4. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Mochizuki M, Yancey K. Effectiveness of cyclosporin therapy for Behçet's disease. Arthritis Rheumatol 1985; 28:671-9.
5. Müftüoğlu G, Pazarlı H, Yurdakul S, et al. Short term cyclosporin A treatment of Behçet's disease. Br J Ophthalmol 1987; 71:387-9.
6. Hayasaka S, Kawamoto K, Noda S, Kodama T. Visual prognosis in patients with Behçet's disease receiving colchicine, systemic corticosteroid or cyclosporin. Ophthalmologica 1994; 208:210-3.
7. Chavis PS, Antonios SR, Tabbara KF. Cyclosporine effects on optic nerve and retinal vasculitis in Behçet's disease. Doc Ophthalmol 1992; 80:133-42.
8. Atmaca LS, Batioğlu F. The efficacy of cyclosporin A in the treatment of Behçet's disease. Ophthalmic Surg 1994; 25:321-7.
9. Whitcup SM, Salvo EC, Nussenblatt RB. Combined cyclosporin and corticosteroid therapy for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. Am J Ophthalmol 1994; 118:39-45.
10. Süllü Y, Öge İ, Erkan D, Aritürk N, Mohajeri F. Cyclosporin A therapy in severe uveitis of Behçet's disease. Acta Ophthalmol Scan 1998; 76:96-9.
11. Diaz LM, Cervera M, Menezo JL. Cyclosporin A treatment of behçet's disease: A long term study. Curr Eye Res 1990; 9:17-23.
12. Özyazgan Y, Yurdakul S, Yazıcı H, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet syndrome: a single masked trial. Br J Ophthalmol 1992; 76:241-3.

13. Özdal PÇ, Ortaç S, Taşkıntuna I, Fırat E. Long-term therapy with low dose cyclosporin A in ocular Behçet's disease. Doc Ophthalmol 2002; 105:301-12.
14. Nussenblatt RB, Rodrigues MM, Wacker W, et al. Cyclosporin A. Inhibition of experimental autoimmune uveitis in Lewis rats. J Clin Invest 1981; 67:1228-31.
15. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Mochizuki M, Yancey K. Effectiveness of cyclosporin therapy for Behçet 's disease. Arthritis Rheumatol 1985; 28:671-9.
16. Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H. Central nervous system symptoms in patients with Behçet's disease receiving cyclosporine therapy. Ophthalmology 1999; 106:586-9.
17. Kötter Ina, Eckstein AK, Stübiger N, Zierhut M. Treatment of ocular symptoms of Behçet's disease with interferon 2a: a pilot study. Br J Ophthalmol 1998; 82:488-94.
18. Tütüncü Z, Morgan G Jr, Kavanough A.. Anti-TNF therapy for other inflammatory conditions. Clin Exp Rheumatol 2002; 20: 146-51.

Kimlik

Geliş Tarihi: 12.02.2004

Kabul Tarihi: 04.05.2004

*Yrd.Doç.Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale

**Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale

***Doç.Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale

¶ **Bu çalışma** 25-30. Mayıs 2003 VII. International symposium on ocular inflammation toplantısında sunulmuştur.
