

Siklosporin-A Kullanılan Bir Behçet Hastasında Tüberküloz Gelişmesi Olgusu

Dr. Celaledin Demircan, Dr. Nadir Kaya, Dr. Necmiye Emirler,
Dr. İlyas Tuncer, Dr. Levent Erkan

Ondokuz Mayıs Üni.Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı , Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı

✓ Göz tutulumu olan Behçet Hastalarında konvansiyonel tedaviden yanıt alınamayan olgularda Siklosporin-A ile iyi sonuçlar alınabilmektedir. Selektif bir immünosupressif ajan olan Siklosporin-A'nın bilinen en önemli yan etkisi nefrotoksisitedir. Immünosupressif tedavi sırasında enfeksiyon ve malignansi riskinin arttığı kabul edilir.

Bu yazıda Siklosporin-A tedavisi başlanan Behçet Hastası olgusunda ortaya çıkan akciğer tüberkülozu rapor edildi. Ülkemiz koşullarında immünosupressif tedavi sırasında tüberküloz ve diğer enfeksiyon hastalıkları gelişimi açısından yakın izlem gerekliliği vurgulandı.

Anahtar kelimeler: Siklosporin-A, Behçet Hastalığı, Tüberküloz.

Tuberculosis In a Patient With Behcet's Disease Using Cyclosporin -A

✓ If conventional therapy is ineffective in the treatment of Behçet's disease with ocular lesions, it is possible to get success with cyclosporin -A therapy. The most known side effect of cyclosporin-A that is a selective immunosuppressive agent, is nephrotoxicity. It is accepted that infection and malignancy risks increase during immunotherapy.

In this study pulmoner tuberculosis which occurred during the treatment of Behcet's disease with cyclosporin A, is reported. In our country's conditions, because of the developing risk of tuberculosis and the other infection diseases increase during immunosuppressive therapy, these patients is needed to examine carefully.

Key words: Cyclosporin-A, Behcet's disease, Tuberculosis

Siklosporin-A (Cyc-A); ilk kez 1978 de Calne ve ark. (1) tarafından transplantasyonlu hastalarda kullanılmış bir preparat olup halen böbrek, karaciğer, kalp, akciğer, pankreas ve kemik iliği transplantasyonlarında organ rejeksiyonlarının (2-4) ve graft-versus- host hastalığının önlenmesinde (5) kullanılan immüno supressif bir ajandır. Ayrıca primer bilier siroz (6) ve romatoid atritte (7) de etkili olduğu bildirilmiştir. Yine Cyc-A nın özellikle son yıllarda şiddetli göz tutulumu olan, konvansiyonel tedaviden

yarar görmeyen Behçet Hastalığı olgularında (8-13) başarı ile kullanıldığı bildirilmektedir.

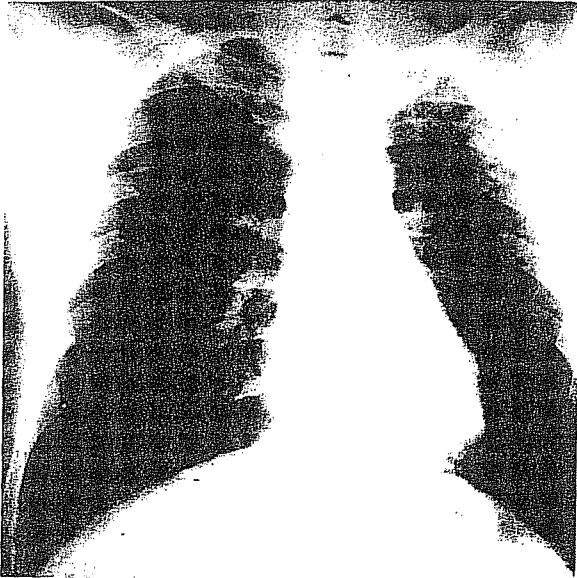
OLGU SUNUMU:

29 yaşında, erkek, inşaat işçisi, 5 yıldır tekrarlayan aftöz stomatit ve genital ülserasyonları, seyrek olarak akneiform erüpsiyon ve artralji yakınmaları öyküsü olan hastanın ilk olarak 4 yıl önce Behçet Hastalığı tanısı ile kolistin tedavisi gördüğü, ancak lezyonlarında belirgin bir azalma olmadığı, 2 yıl önce Behçet Hastalığı ve buna bağlı perikardial effüzyon nedeniyle Dahi-

liye Servisinde yatarak prednison+siklofosfamid tedavisi gördüğü ve effüzyonun kaybolduğu, bu sırada yapılan göz muayenesinde; sol akut iridosiklit saptandığı ve steroidli göz damlası+siklofosfamid ile taburcu edildiği, daha sonra tekrarlayan artralji nedeniyle tedavisine indometazin eklendiği öğrenilen hasta; bu tedaviye rağmen mukokütanöz lezyonlarının devam etmesi ve yapılan kontrol göz muayenesinde bilateral iridosiklit saptanması üzerine kontrol edilemeyen Behçet Hastalığı tanısıyla Dahiliye Servisine yatırıldı.

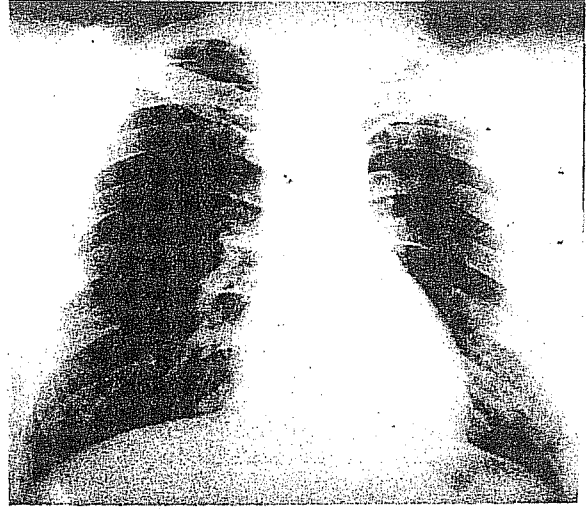
Konvansiyonel tedaviye rağmen göz lezyonlarının ilerlemesi nedeni ile hastaya Cyc-A (Sandimmün-Sandoz) 5 mg/kg dozda başlandı.

Taburcu olduktan sonra yapılan aylık kontrol muayenelerinde hastanın mukokütanöz belirtilerinde azalma olduğu öğrenildi. Göz lezyonlarında artma olmadığı saptandı. Cyc-A tedavisinin 4. ayında kontrole geldiğinde; 1 aydır sabahları öksürük ve günde 2-3 çay kaşığı kadar beyaz-sarı renkte balgam çıkarma yakınmaları olduğunu bildirdi. Çekilen akciğer grafisinde; milier tüberküloz ile uyumlu retikülonodüler görünüm saptandı (Şekil 1).



Şekil 1: 15.11.1990 tarihli akciğer grafisi (Tedavi öncesi)

Sedimentasyon: 85 mm/saat ölçüldü. Hastanın yapılan balgam tetkiklerinde 3 gün üstüste direkt ARB görüldü. Aktif tüberküloz kabul edilen hastada Cyc-A tedavisi kesilerek antitüberküloz tedavi başlandı. Tedavi ile klinik ve radyolojik iyileşme sağlandı (Şekil 2).



Şekil 2: 4.12.1991 tarihli akciğer grafisi (Tedavi sonrası)

TARTIŞMA

Behçet Hastalığı; etyolojisi kesin olarak bilinmeyen, kronik ve birçok sistemi tutan enflamatuvar bir hastalıktır (14-16).

Behçet Hastalığının tedavisinde çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Levamizol, kolşisin, kortikosteroidler, siklofosfamid, klorambusil, azathioprine (17), immunosupresifler, dapson, asiklovir, talidomit, indometazin, plazmaferezis ve siklosporin -A tedavide kullanılan ilaçlardır (18,19).

Cyc A; 11 aminoasitten oluşan siklik bir polipeptid olup selektif immunosupresif bir etki gösterir. T-helper lenfositler üzerine interleukin-2 (IL-2) sentez ve salınımını inhibe eder, böylece graft rejeksiyon olayına aracılık eden T-sitotoksik lenfositlerin çoğalmasını ve gelişimini selektif olarak

önler. Cyc-A; ayrıca IL-2 reseptörlerini de bloke ederek T-sitotoksik lenfositlerin aktivitesini azaltır (2,7,9,10).

İlk kez 1981'de Nussenblatt ve ark. (20) Cyc-A'nın otoimmün uveitiste yararlı olduğunu bildirmişlerdir. Daha sonra yapılan birçok çalışma ile Cyc-A'nın Behçet Hastalığındaki göz lezyonları üzerine konvansiyonel tedaviye göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (8-11,13). Cyc-A tedavisinin bir retinal S antijen immunizasyonu ile otoallerjik uveitisi azalttığı, ilacın göz lezyonlarının akut fazını ortadan kaldırdığını tamamen veya kısmen iyileştirip nüksünü azalttığı ileri sürülmüştür (13). Tedavi sırasında oral veya genital ülserlerin, deri lezyonlarının ve artrit semptomlarının gerilediği gözlenmiştir (8,9,13). Ancak mukokütanöz tip Behçet Hastalığında Cyc-A'nın konvansiyonel tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir (8) Cyc-A; ortalama 5-10 mg/kg dozda önerilmektedir. En sık görülen yan etkisi; nefrotoksik etkisidir. Diğer yan etkileri; parestezi, hipertrikozis, halsizlik, bulantı, kusma, abdominal rahatsızlık, baş ağrısı, diş eti hiperplazisi, ellerde ince tremor, hepatotoksikite, hipertansiyon, kas krampları, akne, flushing, lökopeni, jinekoma, malignite ve enfeksiyon gelişimidir (1,8,9,13,21,22). Ayrıca Cyc-A'nın plazma lipoprotein düzeylerini olumsuz yönde etkilediği ve bu arada total kolesterol düzeyini daha çok LDL-kolesterol üzerinden artırdığı bildirilmiştir (4).

Transplantasyon yapılan multipl immüno-supressif ajanın kombine edildiği hastalarda görülen sekonder malignite ve enfeksiyon gelişimi riski Cyc-A tedavisinde vardır. Ancak bu komplikasyonlar Cyc-A tedavisinde konvansiyonel immüno-supressif tedaviye göre daha az görülmektedir (23). İlaça bağlı yan etkiler doza bağımlı olduğundan komplikasyon durumlarında en etkin yol ilaç dozunun azaltılması ya da kesilmesidir.

Biz konvansiyonel tedaviye rağmen göz lezyonlarında artma saptanan bu Behçet Hastalığı olgumuzda 4 aylık Cyc-A tedavisi sırasında mukokütanöz lezyonlarda gerileme olduğunu ve göz lezyonlarında artma olmadığını, ancak tedavinin 4. ayında miliar tbc ortaya çıktığını gözledik Cyc-A tedavisi sırasında tüberküloz ortaya çıkması daha önce literatürde bildirilmemiştir. Olgumuz tek olduğu için tüberküloz gelişmesini kesin olarak Cyc-A tedavisine bağlamak zordur.

Ancak immüno-supressif ilaç tedavisindeki hastaların özellikle ülkemiz koşullarında tbc ve diğer enfeksiyon hastalıkları gelişimi açısından daha yoğun izlenmesi gerekliliğine dikkat çekmek için olgumuzu bildirmeyi uygun gördük.

Geliş Tarihi: 17.10.1991

Yayına Kabul Tarihi: 5.3.1992

KAYNAKLAR:

1. Çamsarı T, Karakuzu M; Siklosporine bağlı nefrotoksikite. Türkiye Klinikleri. 8:5,368-72,1988.
2. Nussenblatt RB, Palestine AG; Cyclosporin -A: immunology, pharmacology and therapeutic uses. Surv Ophthalmol. 31(3).P 159-69,1986.
3. Randall T; Cyclosporine: Vital in today's transplantation, but questions remain about tomorrow. JAMA. 2: 12, 938-42, 1989.
4. Christie M, Ballantine MD, Etan J, et al; Siklosporin tedavisinin plazma lipoprotein düzeyleri üzerindeki etkisi. Gelişim JAMA. 2:12, 938-42,1989.
5. Uysal VA; Graft-Versus-Host hastalığı. Türkiye Klinikleri. 9:4,313-9, 1989
6. Tugwell P, Bombardier C, Gent M, et al; Low-dose cyclosporin versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. Lancet. 5: 335, 1051-5, 1990.
7. Russel H, Wiesner MD, Jurgen LMD, et al; A controlled trial of cyclosporine in the treatment of primary biliary cirrhosis. N Engl J Med. 322: 2, 1419-25,1990.
8. BenEzra D, Cohen E, Chojek T, et al; Evaluation of conventional therapy versus cyclosporin A in Behçet's Syndrome. Transplant Proc. 20, Suppl 4(Book 3), 136-48, 1988.
9. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, et al; Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long term open study of cyclosporin in Behçet's disease. Lancet. 1(8647). 1093-6, 1989.

10. Towler HMA, Cliffe Am, Whiting PH, et al: Low dose cyclosporin A therapy in chronic posterior uveitis. *Eye*. 3. 282-7, 1989.
11. Caspers-Velu LE- Decaux G, Libert J; Cyclosporine in Behcet's disease resistant to conventional therapy. *Ann Ophtalmol*. 21(3) 111-6, 118. 1989.
12. BeEzra D, Nussenblatt RB, Timonen P; Optimal use of Sandimmün in endogenous uveitis. 7-22. 1988.
13. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, et al; Effectiveness of cyclosporin therapy for Behcet's disease. *Arthr Rheum*. 28 : 69, 671-9, 1985.
14. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's disease. *Lancet*. 335 (8697). 1078-80. 1990.
15. Arbesfeld SJ, Kurban AK\$ Behcet's disease. New perspectives on an enigmatic syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 19(5 Pt 1). 767-79, 1988.
16. Gürler A: Behcet Hastalığında tam kriterleri ve klinik gözlemler. *Türkiye Klinikleri* . 5:5, 403-9, 1985.
17. Yazıcı H , Pazarlı H, Barnes CG, et al; A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med*. 322: 5, 281-5, 1990.
18. Alı N, Öge N; Behçet Hastalığında tedavi. *Türkiye Klinikleri*. 9:2, 124-7, 1989.
19. Wecheler B, Le Th: Huong DV, Godeau P; Medical treatment of Bencet's disease . *J Mol Vasc*. 13(3), 262-9, 1988.
20. Nussenblatt RB, Salinas-Carmona MC, Gery I, et al; Modulation of experimental autoimmune uveitis with cyclosporin A. *Arch Ophtalmol*. 100. 1146. 1982.
21. Pisanti S, Maftzir G, Sacks B. et al; The effect of cyclosporin A treatment on gingival tissue of patients with Behcet's disease. *J Periodontol*. 59(9), 599-603, 1988.
22. Pisanti S, Maftzir G, BenEzra D; Oral health parameters in Behcet's diseasea comparison between conventional therapy and cyclosporin A treatment. Recent advances in Behcet's disease. *Proceedings International Conference*. London (U.K.), Sep 5-6, 1985..
23. Mihatsch MJ, Thiel G, Ryffel B; Cyclosporin A: action and side effects *Toxicol Lett*. 46, 125-39, 1989.