

BEHÇET HASTALIĞININ GÖZ BELİRTİLERİNİN CYCLOSPORİN A İLE TEDAVİ SONUÇLARI

O. GÜLECEK**, Y. ÖZERTÜRK**, Y. ÖRGE*, İ. ŞAHBAZ***,
E. TAŞINDI**, D. ERŞANLI***, M. AŞER***.

ÖZET

G.A.T.A. Paşa Egt. Hast. Göz Servisinde, 4'ü komplet, 3'ü inkomplet Behçet hastalığı tanısı almış 7 olgunun göz bulguları cyclosporin A kullanılarak değerlendirildi. Olgulara ilk iki hafta 10 mg / kg / gün, idame dozu olarak 6 ay süre ile ise 6 mg / kg / gün cyclosporin A kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası bulgular değerlendirilerek karşılaştırıldı. Tedavi süresince oküler ve mukokutanöz belirtilerde gözle görülür derecede gerileme gözlemlendi (Tablo 2). Ayrıca APAAP metodu ile T lenfosit grupları incelendiğinde, total T₁₁'de azalma, T₄'de azalma, T₈'de artma ve buna bağlı olarak T₄ / T₈ oranında azalma bulundu. Karaciğer enzimlerinde bir değişme gözlenmedi. Tedavinin sonlandığı 6 aydan sonraki izleme süresinde olguların çoğunda nüks görüldü (Tablo 3).

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, Oküler Behçet hastalığı, Cyclosporin A.

SUMMARY

In 4 cases of complete and 3 cases of incomplete Behçet's Disease that had been treated using Cyclosporin A at G.A.T.A. H. Paşa Egt. Hast. Göz Kl. the ophthalmologic findings were evaluated. In all cases we administered Cyclosporin A 10 mg per Kg of the body weight daily during the first two weeks, and we continued the treatment with a dosis of 6 mg / Kg / day thereafter for 6 monts. We observed a marked regression in ocular and mucocutaneous symptoms during the treatment (Table 2). Moreover, after the analysis of lymphocyte subpopulations using APAAP method the following results were obtained: There was a decrease in T₁₁ and T₄ lymphocytes, and an increase in T₈ lymphocytes. Accordingly, T₄ / T₈ ratio was decreased. We observed no alteration in liver enzymes. During the follow up period we observed relapses in the majority of cases.

Key Words: Behçet's disease, Ocular Behçet disease, Cyclosporin A.

GİRİŞ

Göz, hemen her tip immun reaksiyonun görüldüğü bir organdır. İmmunolojik olaylara, dolayısı ile inflamasyona en hassas göz dokusu uveadır (1). Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen ve özellikle immunolojik mekanizmalarla

* G.A.T.A. H. Paşa Egt. Hst. Göz Kl. Direktörü

** G.A.T.A. H. Paşa Egt. Hst. Göz. Kl. Yrd. Doç.

*** G.A.T.A. H. Paşa Egt. Hst. Göz Kl. Uzm. Öğr.

meydana geldiği düşünülen Behçet hastalığında ilk defa 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış, günümüzde hastalık bir multi sistem hastalığı olarak kabul edilerek semptomatolojisi genişlemiştir (2, 3). Behçet hastalığının tedavisi lokal ve genel olarak ayrılabilir. Lokal tedavi sadece göz lezyonlarına etki edecek şekilde yapılır ve semptomatik tedavidir. Genel tedavinin amacı ise Behçet üveitini değil hastalığını iyileştirmek ve sistemik tutulumu engellemek veya ortadan kaldırmaktır.

Hastalığın etyolojisinin belli olmaması, kullanılan ilaçların çok değişik olmasına ve tedaviden elde edilen başarının sınırlı kalmasına sebep olmaktadır (4). Otoimmünite alanında yapılan yoğun çalışmalarda, aftlara ve ağız mukozasına karşı otoantikörlerin gösterilmiş olması, Behçet hastalığında bir otoimmün fenomenin varlığını göstermiştir (5, 6). Bu gerçek, tedavide yeni bir devrim yaratmış, tedavi hem immünsüpresyon hem de immunstimulasyon yönünde gelişmiştir.

Tedavide bir umut olarak Cyclosporin A'da yaygın kullanım alanı bulmuştur (7, 8).

Bu çalışmamızda cyclosporinin oküler Behçet hastalarında kullanımını ve klinik nöksler üzerine etkinliği araştırılmış ve tartışılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışma grubuna 7 Behçet hastasının 14 gözü alınmıştır. Olguların 4'ü komplet, 3'ü inkomplet Behçet hastalığı tanısı almıştı. Olguların 2'si kadın, 5'i erkekti. Olgular daha önce immünosüpresif tedavi görmemiş olup, bir olgu hariç diğerleri steroid tedavisi altındaydı. Yaş dağılımı 17-38 yaş arasında dağılım göstermekteydi. Olguların ortalama izleme süresi 10 aydır. Olgulara ilk iki hafta 10 mg / kg / gün, idame 6 mg / kg / gün olarak cyclosporin başlandı. Tedaviye 6 ay devam edildi. Olgular ilk ay içinde her hafta izlendi, daha sonraki 16 ay günde bir, 2 aydan sonra ise ayda bir kontrole çağrıldılar. Kontrole gelen hastaların takibinde, konjonktiva, kornea, ön kamara, lens, vitreus ve retina belirtileri ile görme keskinlikleri dikkatlice izlendi. Oküler enflamasyon gerek ön segment gerekse arka segmentde 0-4 (+) olarak değerlendirildi. Tedaviye başlandıktan sonra bütün antiinflamatuar ilaçlar mümkün olduğu kadar hızla azaltılarak kesildi. Olguların tedavi öncesi göz bulguları Tablo 1'de görülmektedir.

BULGULAR

Çalışma grubumuzda aldığımız sonuçlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Burada görüldüğü gibi bu grupta 7 olgunun 14 gözünde aktif oküler behçet

Tablo 1. Tedavi Öncesi Göz Bulguları

Hasta No	Yaş	Cins	Okuler Tutulma	Önceki Tedaviler	Tedavi Öncesi Görmz	Hastalık Süresi
1	27	Erkek	Kronik Anterior Üveitis ve Kronik Vitritis	Kortizon	Sağ Göz 7 / 10 Sol Göz 9 / 10	4 yıl
2	27	Erkek	Anterior Üveitis	Kortizon	Sağ Göz 8 / 10 Sol Göz 8 / 10	8 Ay
3	17	Kadın	Akut Anterior Üveitis Vitritis Retinal Vaskulitis	—	Sağ Göz 9 / 10 Sol Göz 9 / 10	1 Ay
4	37	Erkek	Kronik Anterior Üveitis, Optik disk, solukluğu, Retinal vaskulitis, makuler ödem	Kortizon	Sağ Göz 2mps Sol Göz 2 / 10	10 Yıl
5	38	Kadın	Kronik anterior üveitis ve Pars Planitis	Kortizon	Sağ Göz 8 / 10 Sol Göz 9 / 10	1 Yıl
6	23	Erkek	Yaygın Koriyoretinit Odakları, Makuler Ödem		Sağ Göz 10 / 10 Sol Göz 1 / 10	2 Ay
7	36	Erkek	Kronik Vitritis, optik Atropi retinal vaskulitis	Kortizon	Sağ Göz P+P— Sol Göz 1 / 10	3 Yıl

bulguları devam etmekteydi. Olgulara 6 ay devam edecek şekilde, planlanan tedavi şemasına, ilk iki hafta 10 mg / kg / gün, idame dozu olarak ise 6 mg / kg / gün olarak başlandı. Bir olgu hariç 6 olgu önceden kortizon kullanmış ve halen devam etmekteydi. Bu olguların kullandıkları kortizon gittikçe azaltılarak kesildi, bu esnada CyA dozu değiştirilmedi. 6 aylık tedavi müddetinde olguların oküler bulgularında belirgin değerlerde gerileme gözlemlendi (Tablo 2).

Bir olguda tedavi öncesinde ön kamarada hücre yoktu. Diğer 13 gözden 6'sında 2 + hücre ve bir gözde seviye yapan hipopiyon 6 gözde ise 1 + hücre mevcuttu. Tedavi sırasında ön kamaradaki hücre, 8 gözden tamamen kayboldu, 3 gözde 1 +, bir gözde 2 +, bir gözde değişme olmadı, bir gözde ise akut alevlenme ile birlikte hipopiyon tek taraflı nüks etti. Bu olguya sistemik kortizon ilâve edildi.

Vitreus değerlendirildiğinde; 4 gözde tedavi öncesi hücre yoktu. Tedavi sonrası bu olgularda bir değişiklik olmadı. 6 gözde 1 +, 4 gözde 2 + hücre görülmekteydi. Tedavi esnasında ve sonrası bu gözlerde hücre, 1 + hücresi olan 5 gözde kayboldu, bir gözde 1 + iken durum değişmedi, 2 + olan iki gözde 1 +'e indi, 2 + hücresi olan bir gözde ise durum aynı kaldı.

Tablo 2. Tedavi Sonrası Göz Bulguları.

Olgu	Ön Kamara		Viterus		Retina		Görme	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
1. OD OS	1+ 1+	∅ ∅	∅ ∅	∅ ∅	— —	— —	7/10 9/10	9/10 10/10
2. OD OS	2+ 1+	1+ ∅	1+ ∅	∅ ∅	— —	— —	8/10 8/10	10/10 10/10
3. OD OS	2+ 2+	1+ ∅	1+ 1+	∅ 1+	Vaskulitis Vaskulitis	Kayboldu Geriledi	9/10 9/10	10/10 9/10
4. OD OS	1+ 1	Sineşi ∅	2+ 1+	1+ ∅	Optik atrofi Vaskulitis Makuler Ödem	Aynı Geriledi	2mps 2/10	2 mps 2/10
5. OD OS	2+ 1+	∅ ∅	1+ 1+	∅ ∅	— —	— —	8/10 9/10	10/10 10/10
6. OD OS	∅ 2+	∅ 1+	∅ 2+	∅ 2+	Vask. / Koriyoretmit. Makuler Ödem	— 1/05	10/10 Geriledi	10/10 /10
7. OD OS	Sineşi Hipopiyon	Sineşi 2+	2+ 2+	1+ 1+	Vaskulitis+Opik atrofi+Katarak Vaskulitis, Makuler ödem	Aynı Geriledi	P+P— 1/10	P+P— 1/10

Fundus değerlendirmesinde, tedavi öncesi 7 gözde retinal bir bulgu yoktu. 2 gözden optik atrofi ve yaygın vaskülitisi hali görülmekteydi. Geri kalan 5 gözde ise değişik derecede vaskülitisi ve 2 gözde de maküler ödem ve vaskülitisi hali izlenmekteydi. Bir gözde ise aktif korioretinit odakları görülmekteydi. Tedavi sonrası, retinal belirtisi olmayan 7 olgu durumunu korudu. Bir gözde vaskülitisi hali kayboldu, 2 gözde mevcut optik atrofi durumunu korudu, 3 gözde vaskülitisi ve maküla ödemi önemli derecede geriledi, ancak kaybolmadı.

Görme keskinlikleri ise, 14 gözün 8'inde 1 / 10 ile 5 / 10 arasında artma gösterdi. 5 gözde değişiklik saptanamadı. Bu gözlerin ikisinde optik atrofi, birinde skatrisyel maküler ödem ve ikisinde ise gerilemesine rağmen vaskülitisi ve maküler ödem mevcuttu. Bir gözde görme tedavi öncesi ve sonrası P + P— olarak kaldı. Bu gözde patolojik kataraktın hızla geliştiği görüldü.

Ekstraoküler belirtilerde ise Mukokütanöz bulgularda açık bir gerileme gözlemlendi. Artiritik belirtilerde bir değişme gözlenmedi.

Tablo 3. Tedavinin kesilmesinden sonraki nüks

	Nüks (+)	Nüks (—)
Ön Kamera	10	4
Vitreus	9	5
Retina	10	3

Sistemik yan etkiler değerlendirildiğinde olguların ikisinde tedavinin ilk iki haftasında ortaya çıkan hipertansiyona rastlanıldı. Bir olguda bir ay sonra Hirsutizm gelişti. 5 olguda tedaviden hemen sonra el parmaklarında parastezi görüldü bir olguda erken yan etki olarak bulantı, kusma ve dispepsi şikayetleri ortaya çıktı. Bir olguda 1 aydan sonra diş etlerinde şişme, bir olguda da tek taraflı jinekomasti gelişti. Yan etki ortaya çıkan olgularda doz 4 mg / kg / gün'e düşülerek devam edildi. Dozun azaltılmasının yan etkilerin ortadan kalkması veya azalmasında yeterli olduğu gözlemlendi.

Laboratuvar tetkiklerinde, tüm hastalarda GFR normal, proteinüri görülmedi, bilirubin ve karaciğer enzimleri normal sınırlarda bulundu.

Tedavi sonrası T lenfosit subgrupları APAAP ile değerlendirildi. Total T₁₁'de azalma, T₄'de azalma ve T₈'de artma bulundu. Bu değerlere bağlı olarak T₄ / T₈ oranında azalma bulundu.

TARTIŞMA

Cyclosporin kullandığımız hastaların gerek ön segment, gerekse arka segmente ait aktif bulguların tedavi ile önemli derecede azaldığı görülmektedir. 6 aylık tedavi süresince sadece bir olguda tek taraflı yeni bir atak görülmemesine karşın, diğer 13 gözde ise bulgulara önemli derecede azalma veya kaybolma gözlemlendi. Behçetin kalıcı skar bıraktığı 3 gözde ise görmede bir değişme gözlenmedi. Diğer 8 gözde görme önemli derecede arttı. 2 gözde retinal belirtiler gerilemesine rağmen görmede bir artma meydana gelmedi. Bir olguda ise atak anında görmede düşme görüldü, tedavi sonrası tekrar eski düzeyine yükseldi. Bütün bu bulgular CyA'nın Oküler Behçette akut atakların kontrolünde etkili olduğunu ve oküler enflamasyonu ortadan kaldırdığı veya azalttığını göstermektedir. Ancak tedavi dozu olarak alınan 10 mg / kg / gün CyA'nın kullanımını birçok faktörlere bağlıdır. Toksik yan etkilerin ortaya çıkması ile dozun azaltılması gerekmektedir. 6 aylık tedavinin sonlandırıldığı gözlerin büyük kısmında ön ve arka segment bulgularının tekrar alevlenmesi ve akut atakların ortaya çıkması, tedavi müddetince olayın kontrol altında tutulabildiği, tedavinin başarısının ilacın kullanım süresi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Olguların izleme periyodunda kullandıkları CyA dozu, ilk iki hafta 10 mg / kg / gün, idame dozu 6 mg / kg / gündür. Literatürde kullanılan doz miktarı çeşitli çalışma gruplarında 10 mg / kg / gün olarak sabit tutulmuştur. İlk iki hafta 10 mg / kg / gün'lük doz kullandığımız olguların çoğunda sistemik yan etkiler görülmüştür. Dozun 6 mg / kg / güne düşürülmesi ile bu yan etkiler azalmış veya ortadan kalkmıştır. Dozun azaltıldığı olgularda oküler belirtilerde değişme görülmemiştir. Müftüoğlu ve arkadaşları 10 mg / kg / gün'lük doz ile CyA uyguladıkları çalışmalarında elde ettikleri sonuçlar, çalışmamızla uygunluk göstermektedir. Tedavinin kesilmesi ile olguların çoğunda bir ile 3 hafta içerisinde nöksler gözlemlendiğini bildirmişlerdir (9). Nussenblatt ise 10 mg / kg / gün'lük doz ile CyA'nın şiddetli nonenfeksiyöz üveitin kontrolünde mükemmel bir ajan olduğu ancak bu etkinin kullanım süresince görüldüğü bildirilmektedir (10). Nöksler üzerine etkinliğinin az olduğu ve hastaların büyük çoğunluğunda toksik etkileri sebebi ile tedaviye devam edilmediği, dozun azaltılması veya kesilmesinin ise akut ataklara sebep olduğu bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamızda idame dozu olarak 6 mg / kg / gün'lük doz esas alınmış ve bu dozda tedavi süresinde bir gözde nöks görülmüştür. Colchicine ile nökslerin üzerine etkisi karşılaştırıldığında, Cy A'nın ataklarının sıklığı ve şiddetini azaltmada daha etkili olduğu bildirilmiştir (12).

SONUÇ

CyA oküler Behçetin akut ataklarının şiddetini kontrol altına almada etkili olabilmektedir. Nükslerin sıklığı ve şiddeti üzerine etkisi ise halen tartışmalıdır. Aktif Oküler Behçetli olgularda seçilecek dozun cevap alınmasına kadar 10 mg / kg / gün ve idame dozun 6 mg / kg / gün olarak kullanılması, tedavi etkinliğini etkilemeden tabloyu kontrolde yeterli olduğu ve yan etkilerden de korunulduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Ersoy F.: *Üveanın immunoloji ve immünopatolojisi*. HLA antijenleri. V. ulusal Oft. Kursu. 9-15, 1985 Ankara.
2. Uthoff D.: *Zum Behçet Syndrome*. Klin Mbl Augenheilk. 189, 434-435, 1986.
3. Atmaca L.: *Behçet hastalığında fundus değişiklikleri ve ışık koagülasyonu*. V. Ulusal Oft. Kursu. 43, 1985, Ankara.
4. Kozakoğlu H.: *Behçet hastalığı tedavisi*. V. Ulusal OF. Kursu. 57, 1985.
5. Oshima Y., Shimizu T., Yokohari R.: *Clinical studies on Behçet's syndrome*. Ann Rheum Dis. 22: 36-45, 1963.
6. Lehner T.: *Behçet's Syndrome and autoimmunity*. Brit Ed J 1:465-467.
7. Severson K., Bohman S.O., Hallgren R.: *Experiences of risks and benefits of ciclosporin A treatment in Behçet's Disease*. International Conference on Behçet's Disease. 1985, Abst. 8.
8. Hayashi K., Yamashita H., Nakagawa K., Masuda K.: *Longterm treatment of severe Behçet's disease with ciclosporin A*. International Conference on Behçet's Disease. 1985, Abst. 92.
9. Müftüoğlu A.Ü., Pazarlı H., Yurdakul S.: *Treatment of ocular involvement in Behçet's Disease with Ciclosporin*. International Conference on Behçet's Disease. 1985.
10. Nussenblatt R.B.: *Effectiveness of ciclosporin on sightthreatening endogenous uveitis*. International Conference on Behçet's Disease, 1985.
11. Graham E., Sanders M.D., Sinder A.M., Dinning W.: *Ciclosporin (CYA) in the treatment of retinal of retinal vasculitis*. International Conference on Behçet's Disease. 1985.
12. Masuda K., Nakajima A.: *Double masked study of ciclosporin treatment in Behçet's Disease*. International Conference on Behçet's Disease, 1985.