

Behçet Üveiti Tedavisinde Siklosporin-A Kullanımının Etkinliği ve Güvenirligi

Mehmet Tetikoglu (*), Osman Erdokur (*), Abdalbaki Mudun (*), Yavuz Tunç (*), Mustafa Nuri Elçioğlu (*)

ÖZET

Amaç: Behçet üveitinde siklosporin A'nın üveit atak sıklığı ve görme keskinliği üzerine etkinliğini irdelemek.

Materyal-Metod: Ocak 1998- Mart 2007 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen, Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı konulmuş ve siklosporin A (CsA) tedavisi almış, düzenli sistemik ve oftalmolojik muayeneleri yapılmış 50 olgunun bulguları retrospektif olarak incelendi. Tedaviye yanıt en iyi düzeltilmiş görme keskinliğindeki (E-DGK) değişimler ve atak sıklığı ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: 32'si erkek 18'i kadın olan 50 olgunun ortalama yaşı 28.34 (± 8.3) idi. CsA kullanımında ortalama takip süresi 25.3 (± 19.7) ay idi. Ortalama atak sayısı CsA başlamadan önce 3.5 atak/yıl, ilaç başlandıktan sonra atak sayısı 1.3 atak/yıl idi. Ortalama 21.9 (± 16.4) ay takip edilen 9 olguda CsA tedavisi altında iken hiç atak görülmedi. CsA tedavisi altında olguların %28,2'de E-DGK azalırken, %71,8 olguda E-DGK artmış veya sabit kalmıştır. 16 olguda (%32) CsA tedavisi altında 6 ayda 2 veya daha fazla atak görülmesi üzerine başka bir immünespresif ilaca veya kombine tedaviye geçildi. Yirmiyedi (%54) olguda tedavi ile iyi bir klinik gidiş tespit edildiğinden sadece CsA kullanılmaya devam edilmiştir. Yedi (%14) olguda yan etkileri nedeniyle CsA kesilmiştir.

Sonuç: CsA çoğu olguda Behçet üveitinin atak sıklığını anlamlı derecede azaltmakta ve ciddi bir yan etkisi olmadan güvenle kullanılabilir. Buna bağlı olarak, etkili olduğu olgularda görme keskinliğinin korunması da etkilidir. Olguların yaklaşık üçte birinde tek başına yeterli etkisi yoktur ve bazen özellikle gastrointestinal yan etkileri ilacın kullanımına olanak vermemektedir.

Anahtar Kelimeler: Behçet üveit, Siklosporin-A

SUMMARY

Efficacy and Safety of Cyclosporine A in the Treatment of Behçet Uveitis

Purpose: To evaluate effectiveness of cyclosporine A on ocular attacks and visual acuity in Behçet uveitis.

Material and Methods: This study was carried out at the Uveitis and Behçet Disease Department of Okmeydani Education and Training Hospital through January 1998 to March 2007. We evaluated fifty patient retrospectively who diagnosed as Behçet disease according to Inter-

(* Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, İstanbul)

Yazışma adresi: As. Dr. Mehmet Tetikoglu, Merkez Mah. Fatih Cad. Erenler Sok. No: 18, Halkalı-İstanbul E-posta: drtetikoglu@yahoo.com.tr

Mecmuaya Geliş Tarihi: 08.02.2008

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 31.05.2008

Kabul Tarihi: 20.06.2008

national Study Group of Behçet Disease with CsA therapy. All patients underwent complete systemic and ophthalmological examination. Changes in Best-Correct Visual Acuity (BCVA), frequency of the ocular attacks were criteria for good response to the therapy.

Results: Before the CsA therapy average number of attack per patient was 3.5 attacks in a year. While taking CsA therapy it was 1.3 attacks in a year. During the period of CsA therapy, beside BCVA of 71,8% of patients increased or not changed, BCVA of %28,2 of patients decreased. 16 (%32) of patients had more than 2 attacks in 6 months, so that we changed or combined CsA with another immunosuppressive drug. 27 (%54) of patients had no severe or frequent attacks, so they continued only with CsA therapy. 7 (%14) of patients had to stopped therapy due to side effects of CsA.

Conclusion: In most of cases CsA have a significant effect on decreasing frequency of activation of uveitis and can be used safely without serious side effects in Behçet's disease. It is also effective to keep vision acuity in most of the cases. It is not effective alone in about one third of cases, and sometimes especially gastrointestinal side effects restrict the use of the drug.

Key Words: Behçet üveitis, Cyclosporine A

GİRİŞ

Behçet hastalığı; ilk olarak 1937 yılında dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral aft, genital ülser ve hipopiyonlu üveit üçlemesi olarak tanımlanmıştır (1). Birden fazla organı tutan, kronik ve tekrarlayan ataklarla seyreden bir hastalıktır. Etiyopatogenez tam bilinmemekle birlikte genetik yapı, bazı infeksiyonlar, immun sistem defekti, çeşitli inflamatuvar mediyatörler, oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (2).

Türkiye, Irak, İran, Kore ve Japonya gibi bazı ülkelerde gözlenen endojen üveitlerin yaklaşık %20'sinden Behçet hastalığı sorumludur (4). Ülkemizde görülme sıklığı üzerine yapılan bazı çalışmalarda hastalık prevalansı 2-42/10000 arasında ifade edilmiştir. Behçet hastalığı her yaşta görülebilmesine rağmen genellikle 2 ve 4. dekattaki erişkinleri etkilemektedir (3).

Behçet hastalığında esas patoloji, ilerleyici ve tıkaç vaskülitir. Behçet hastalığının göz tutulumu genellikle üveittir. Üveit; genellikle bilateraldir, gözün ön ve arka segmenti birlikte tutan, tekrarlayan ataklarla seyreden, nongranülatöz bir karaktere sahiptir. Enflamasyon nadiren ön segmentte sınırlı kalır, sıklıkla arka segmenti tutar (5). Arka segment tutulumu litaretürde %50-90 olarak gösterilmiştir. Görme prognozu üzerine etkili faktörler arka segment tutulumu, atak sıklığı ve süresi ve buna bağlı gelişen komplikasyonların varlığıdır. Herhangi bir tedavi almayan olguların %90'ında ortalama 3.36 yıl sonra görme kaybı gerçekleştiği gösterilmiştir (6). Bu nedenle göz içi inflamasyonunun önlenmesi görmeyi korumak için önemlidir.

Tedavide asıl amaç; ciddi yan etkilerle karışılmadan göz içi enflamasyonu hızla baskılamak, tekrarlayan atakları engellemek ve tam remisyona sağlamaktır. Stero-

idler göziçi inflamasyonların hızla kontrol edilmesinde çoğu zaman oldukça etkili olmakla birlikte, uzun dönemde çok ciddi yan etkilerinin olması ve direnç gelişebilmesi nedeniyle idame tedavi için uygun değildir. Azatiopürin, klorambusil, siklofosamid, kolflisin gibi lökosit taşınmasını inhibe eden sitotoksik ilaçlar ve hücrel immun sistemin güçlü bir immunregulatorü olan siklosporin A (CsA) ve tacrolimus, mikofenolate mofetil, interferonlar ve son dönemlerde TNF-alfa inhibitörleri tek başlarına ya da kombinasyonları ile Behçet üveitinin tedavisinde kullanılmaktadırlar (7,8,9).

CsA en sık kullanılan bağışıklık düzenleyici ilaçlardan birisidir. T hücrelerinin lenfokin üretimini baskılayarak etki gösterir. Behçet üveiti gibi alevlenme ve remisyonla giden olgularda uzun süre kullanılması gerekmektedir. Çalışmamızda CsA tedavisi alan Behçet üveiti olan olgular retrospektif olarak değerlendirilmemi ve CsA'nın üveit atak sıklığını azaltıcı etkisi, görme keskinliğini korumadaki başarıları ve yan etkileri değerlendirilmemiştir.

GEREÇ-YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 1998- Mart 2007 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen, Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterlerine göre Behçet Hastalığı tanısı ile takipte olan hastaların dosyaları taranarak CsA tedavisi almış ve en az 6 ay takip edilmiş 50 olgu dahil edilmiştir.

Olguların tamamında, ilk remisyondaki ve tüm klinik kontrollerdeki; en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ölçümü yapıldı. Biomikroskop yardımı ile ön ve arka segment muayene bulguları, aplanasyon tonometresi ile göz içi basıç ölçümü kaydedildi. Fundus floresein anjiyografi (FFA) bulguları değerlendirildi.

Tüm olgularda CsA günlük doz 5 mg/kg olarak bafllandı. Elli olgunun 18'inde fiddetli bilateral üveit ve görmede belirgin bozulma nedeniyle atagın pulse metil prednizolone ile kontrolünü takiben ilk bafıfuruda CsA tedavisi baflandı. Tedavi öncesi atak sıklığı hesaplanırken bu olgular ortalamaya dahil edilmedi. Diğer 32 olguda ise verilen sistemik kortikosteroid ve immüno-supresif tedavilerle inflamasyonun yeterince kontrol altına alınmaması nedeniyle ortalama 8,8 (3-50) ay sonra CsA tedavisine baflandı. CsA baflangıç dozu 5 mg / kg gün olarak belirlenmişti. Baflangıç dozu tedaviye iyi yanıt veren ve uzun süre remisyonda kalan olgularda günlük 3 mg/kg dozuna kadar azaltıldı.

Olgulara CsA baflandıktan sonra ilk 3 ay 2 haftada bir daha sonra ilk yıl ayda bir olacak şekilde takip edildi. Durumu stabil seyreden olgularda daha sonraki dönem takipleri 2 ayda bir yapıldı. Tedavi öncesi CsA'nın sistemik yan etkilerini takip amacı ile her olgudan istenmiş olan serum BUN ve kreatinin değeri, karaciğer fonksiyon testi, tam kan sayımı ve kan basıncı ölçümleri ilk yıl ayda bir kez daha sonra da yaklaşık 2 ayda bir kez tekrarlandı. Test sonuçları değerlendirildi.

Tedaviye cevap kriterleri en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) degifliklikleri ve atak sıklığı olarak belirlendi. Atak fiddetine bağlı olarak gerektiği zaman tedaviye topikal steroid, midriyatikler, periküler steroid enjeksiyonları ve pulse metil prednizolon eklendi. Pulse kortikosteroid sonrası idame tedavisinde yalnızca siklosporin A ile devam edildi.

Görme keskinliğinde Snellen efileline göre iki sıra veya daha fazla azalma, ön kamarada hücre olması, vitritis, retinit ve retina hemorajilerinin varlığı atak olarak kabul edildi. En az 2 hafta görme keskinliğinde degiflikliğe sebep olacak ön ve/veya arka kamara reaksiyonu ve aktif retina lezyonu olmayan hastalar remisyonda kabul edildiler (7,9).

BULGULAR ve SONUÇ

Çabılmaya dahil edilen 32'si erkek 18'i kadın 50 olgunun yaşı ortalaması 28,34±8,3 idi. Olguların %64'ünde bilateral tutulum söz konusu iken %36'sında tek göz tutulumu vardı. Unilateral göz tutulumu olan hastaların %42'sinde diğer gözdede atak görüldü. Klinikimizde ilk bafıfuruda olguların %62'sinde panüveit, %34'ünde posterior üveit, %4'ünde ise anterior üveit saptandı. Siklosporin A tedavisi baflanan tüm hastalarda arka segment tutulumu mevcuttu.

CsA kullanımında ortalama takip süresi 25,3 (± 19,7) ay idi. Ortalama atak sayısı CsA bafllamadan önce 3,5 atak/yıl, ilaç bafllandıktan sonra atak sayısı 1,3

atak/yıl idi. Atak sıklığındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.01). Takip süresi ortalama 21,9 (6-60) ay olan 9 olguda CsA tedavisi altında iken hiç atak görülmüdü.

CsA tedavisi altında olguların %28,2'sinde görme keskinliğinde azalma izlenirken, %71,8'inde görme keskinliği korundu. Onaltı olguda (%32) CsA tedavisi altında 6 ay içinde 2 ve daha fazla atak görülmüdü üzerine, tedavi yetersiz kabul edilerek bafıka bir immüno-supresif ilaca veya kombine tedaviye geçilmiştir. Yirmiyedi (%54) olguda tek bafına CsA ile tedavi yeterli bir inflamasyon kontrolü sağlanmıştır.

CsA kullanımı genelde iyi tolare edilmesine rağmen 7 (%14) olguda ilk hafta daha belirgin olmak üzere en sık bulantı kusma ishal gibi gastrointestinal sistem fıkayetleri görüldü. 6 (%12) olguda bafı ağrısı olması nedeniyle nöroloji bölümüne danışıldı. Nöroloji tarafından değerlendirilen hastalarda ek bir patoloji bulunamadı. 4 (%8) olguda üre, kreatinin yüksekliği ve anemi tespit edildi. Osteoporoz tanısı alan 3 (%6) olguda yaşı ortalaması 31,3 olması nedeniyle öncesinde kemik dansite ölçümü yapılmamıştı ve bu hastalar kortikosteroid tedavisi almamışlardı. 3 (%6) olguda parestezi, 3 (%6) olguda hirsutizm, 1 (%2) olguda gingiva hiperplazi görüldü. CsA kullanımına bağlı yan etki görülen olguların sadece 7'sinde (%14) yan etki nedeni ile ilaç kesilmek zorunda kalmıştı. Dört olguda bulantı kusma ishal gibi yoğun gastrointestinal fıkayetler, 2 olguda üre ve kreatinin değerinin yüksek olması ve 1 kiffide de hirsutizm nedeni ile ilaç kesilmek zorunda kalmıştı.

TARTIŞMA

Behçet Hastalığı tekrarlayan atak ve remisyonla giden kronik multisistemik bir hastalıktır. Özellikle tedavisiz bırakıldığında körlükle sonuçlanabilecek ciddi göz komplikasyonlarına neden olabilmektedir. Behçet Hastalığında göz tutulumu kortikosteroidlere iyi yanıt verse de, çoğu zaman yüksek doz steroidin uzun süre kullanılması oldukça ağır komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu nedenle idame tedavisinde immüno-supresif ilaçlar uzun yıllardır kullanılmaktadır. 1970'li yıllarda sitotoksik ilaçların kullanımı ile iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir. 1980'lerin bafından bu yana da selektif bir immüno-supresif olan CsA yaygın kullanım alanı bulmuştur. Özellikle Behçet üveitinin erken safhasında immüno-supresif kullanımı kesin endikasyonu olduğu yönünde düşünceler vardır (10).

Güçlü bir immüno-supresif ilaç olan CsA'nın Behçet Hastalığına bağlı enflamasyonun kontrolünde etkili olduğu gösterilmiştir. CsA bu bağışıklık baskılayıcı etkisi-

ni T hücrelerinden IL-2 ve makrofajlardan da IL -1 sentezini inhibe ederek gösterir (11).

CsA kullanımının Behçet Hastalığında üveit atak sıklığı ve fiiddetini azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu konu ile ilgili olarak Diaz-Ilopis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uzun süre düşük doz CsA kullanımı ile %43 olguda atakların tamamen kesildiği ve %43 olguda da atak sıklığının ve fiiddetinin azaldığı gösterilmiştir. Masuda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise olgu başına okular atak sıklığı tedavi öncesi 1.16 iken; tedavi sonrası bu oran 0.2 olarak ifade edilmiştir. Yine ülkemizden Leyla S. atmaca ve Figen Batoglu na göre olgu başına atak sayısı tedavi öncesi 4.4 iken tedavi sonrası bu oran 1.84 e düşmüştür. Biz bu çalışmamızda ortalama atak sayısı CsA tedavisi başlanmadan önce 3.5 atak/yıl iken, ilaç başlandıktan sonra 1.3 atak/yıl olarak bulundu. Takip süresi ortalaması 21.9 (6-60) ay olan 9 (%18) olguda ise hiç atak görülmedi. CsA'nın Behçet üveitli hastalarda idame tedavisinde kullanımının atak sıklığının azaltılmasında etkili bir ilaç olduğu gösterilmiştir.

CsA'nın ara vermeden kesintisiz bir şekilde uzun süreli kullanımı görme keskinliğini koruma da etkili olmaktadır. Müftüoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada olguların %75'de görmenin artığı, %18.75'inde değişmediği %6,25 de azaldığı gösterilmiştir. Diaz-Ilopis ve arkadaşlarının çalışmasında %93 olguda görmenin değişmediği ve/veya arttığı bulunmuştur. Atmaca ve Batoglu'nun çalışmalarıda ise görmenin %32 olguda arttığı %44 değişmediği ve %24 de azaldığı gösterilmiştir. Pınar Çakal Özdal ve arkadaşları %69.2 olguda görmenin artığı veya sabit kaldığı belirtmişler. Bizim çalışmamızda görme keskinliğinde azalma %28.2 iken, artma veya sabit kalması %71.8 olarak bulundu. Çalışmamızda CsA kullanımının görme prognozu üzerine etkisi literatür ile benzerlik göstermektedir. CsA Behçet üveitide atak sıklığı ve fiiddetini azaltarak görmenin korunmasında etkili olduğu gösterilmiştir.

CsA bir immunsupresif bir ilaç olması münasebeti ile geniş bir yan etki profiline sahiptir. Pınar Çakal Özdal ve arkadaşları en sık görülen yan etki olarak gastrik irritasyon %17.3 olarak bulmuşlar sırası ile baş ağrısı %9.6 renal disfonksiyon %9.6 parastezi %7.7 nörolojik bozukluk %7.7 hipertansiyon, %5.8 olguda ise elde tremor, gingiva hiperplazisi, hirsutizm bildirilmiştir. %17.3 olguda tedavinin kesilmesi gerektiği ve bunun en sık nedenlerinin de renal ve nörolojik bozukluklar olduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ilk hafta daha çok olmak üzere en sık 7 (%14) olgu ile bulantı kusma ishal gibi GIS flikayetleri görülmüştür. Bunu 6 olguda baş ağrısı, 4 olguda üre ve kreatinin yüksekliği, anemi, 3

olguda parastezi, 3 olguda osteoporoz, 3 olguda hirsutizm, 1 olguda gingiva hiperplazi gibi yan etkiler izlenmiştir. Çalışma kapsamındaki olgularda CsA'ya bağlı nörolojik yan etkiler izlenmemiştir.

Sonuç olarak; CsA Behçet üveitini tamamen tedavi eden ideal bir ilaç değildir. Ancak hastaların yarısından fazlasında tek başına atak sıklığı anlamlı derecede azaltılmaktadır. Buna bağlı olarak görme keskinliğinin korunmasında etkilidir. Selektif immunsüpresif etkisi ve yan etkilerinin kabul edilebilir düzeylerde olması nedeni ile Behçet hastalığının göz tutulumunda idame immunsüpresif tedavide etkin ve güvenilir bir seçenektir. CsA kullanımının sınırlayabilecek kadar fiiddetli yan etkilerin rapor edilmiş olması nedeni ile dikkatli olunmalı ve hasta takipleri düzenli olarak yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Üstün C. A famous Turkish dermatologist, Dr. Hulusi Behçet. Eur J Dermatol. 2002; 469-470.
2. Nussenblatt RB, Whitcup SM, Palestine AG. Behçet's disease. In Uveitis Fundamentals and Clinical Practice. Mosby Year Book, 1996;334-53.
3. Cem Evreklioglu, MD. Current Concepts in the Etiology and Treatment of Behçet Disease. Survey of Ophthalmology Temmuz 2005; Volume 50; Issue 4; Pages 297-350.
4. Önder M, Gürer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000; 15:126-136.
5. Abdulbaki Mudun, Andaç Ergen, Elvan Yalçın, M. Okan Arslan: Behçet Hastalığında üveit ataklarının özellikleri. T.oftalmolojigazetesi 2003; 33,682-690.
6. Mamo JG. The rate of visual loss in Behçet's disease. Arch Ophthalmol 1970; 84: 451-2.
7. Pınar Çakar Özdal, Serap Ortaç, İbrahim Taflıntuna ve Esin Frat: Long-term therapy with low dose cyclosporin A in ocular Behçet's disease. Documenta Ophthalmologica 2002; 301-312.
8. İknur Tugal Tutkun, Abdulbaki Mudun ve ark. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprin, cyclosporin, and corticosteroids in Behçet Disease. Arthritis & Rheumatism August 2005; 2478-2484.
9. Abdulbaki Mudun, Andaç Ergen ve ark. Short-term chlorambucil for refractory uveitis in Behçet's Disease Ocular Immunology and Inflammation 2001; vol 9.
10. Bietti GB, Cerulli L, Pivetti PP. Behçet's disease and immunosuppressive treatment modern problem of ophthalmology 1975; 16:314.
11. Diaz M, Ruiz c, Navea, et al. Cyclosporin A in Behçet's disease new frontiers in ophthalmology. Amsterdam 1991: 898-904.