

# Behçet Hastalığına Bağlı Göz Tutulumunda Düşük Doz Siklosporin-A Kullanımı

M.Pınar ÇAKAR<sup>1</sup>, Serap ORTAÇ<sup>1</sup>, Metin ÜNAL<sup>1</sup>, Esin FIRAT<sup>2</sup>

## ÖZET

Siklosporin-A (CsA) nın düşük dozda uzun süreli kullanımının Behçet hastalığına bağlı göz tutulumunun tedavisindeki etkinliğini araştırmak amacıyla 38 hastaya ait 67 göz değerlendirildi. Hastalarımızın 20'si sadece CsA kullanırken, 18'i ek olarak düşük doz prednizon da almaktaydı. CsA uygulamamızı 5 mg/kg/gün başlangıç dozunu takiben 3 mg/kg/gün idame dozuna geçmek şeklindeydi. Tedaviyi takip eden ilk 2 hafta içerisinde oküler inflamasyon bulgularında belirgin azalma oldu, 39 gözde (%58.2) tedavi süresince yeni bir atak gelişmedi. 26 gözde (%38.8) görme artışı olurken, 20'sinde (%29.9) görme aynı kaldı, 21 gözde ise (%31.3) görme azaldı. Böylece tedavi süresince görmenin korunma veya artma oranı %68.7 idi. Tek başına CsA kullanan grup ile KS ile kombine kullanan grup arasında görme artışı ve korunması yönünden bir fark saptanmadı (P>0.05). Düşük dozda CsA kullanımının Behçet hastalığına bağlı göz tutulumunda akut inflamatuvar reaksiyonu belirgin olarak baskıladığını, nüks gelişimini azalttığını gözledik.

**ANAHTAR KELİMELELER** : Behçet hastalığı, göz tutulumu, Siklosporin-A

## SUMMARY

### LOW DOSE CYCLOSPORIN-A USE IN THE TREATMENT OF OCULAR BEHÇET'S DISEASE

We investigated the efficacy of low dose cyclosporin-A (CsA) in ocular Behçet's disease in 67 eyes of 38 patients. Twenty (20) patients were given CsA alone and 18 were given in combination with low dose prednisone. Initial dose of CsA was 5 mg/kg/day in all patients. This dosage was gradually reduced to a maintenance level of 3 mg/kg/day. Ocular inflammation substantially resolved within the first two weeks of treatment. No ocular attacks occurred in 39 eyes (%58.2) Visual acuity improved in 26 eyes(%38.8), didn't change in 20(%29.9) and deteriorated in 21(%31.3). Thus visual acuity remained stable or improved in %68.7 of eyes over the course of therapy. No difference was observed in the improvement or stabilization of the visual acuity between the patients treated with CsA alone an the patients treated with combined CsA and prednisone (P>0.05). We saw that the use of low dose CsA is effective in controlling the acute inflammation and reducing the frequency of ocular attacks in Behçet's disease. **Ret-vit 2000; 8: 69-73.**

**KEY WORDS** : Behçet's disease, ocular involvement, Cyclosporin-A.

1. Uzm.Dr. SSK, Ankara 1. Göz Kliniği
2. Doç. Dr. SSK. Ankara 1. Göz Kliniği Şefi

## GİRİŞ

İlk olarak 1937 yılında tanımlanan Behçet hastalığı çeşitli organ sistemlerini tutan, tı-kayıcı vasküitle karakterize bir hastalıktır. Nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir. Göz tutulumu; oral aft, genital ülserasyon ve deri lezyonlarıyla birlikte hastalığın majör kriterlerinden olup %78.6 oranında görülür<sup>1</sup>. Göz tutulumu olan Behçet'li olguların ise %50-93'ünde arka segment tutulumu gelişmekte-dir<sup>2</sup>. Tek başına ön segment tutulumu belirgin görme kaybıyla sonuçlanmazken, arka segmente ait ataklar ciddi görme kaybına yol açmaktadırlar<sup>3</sup>. Tedavi edilmeyen hastaların % 90'ında ortalama 3.36 yıl içerisinde körlük geliştiği bildirilmiştir. Körlük gelişimi hastalığın süresiyle ilişkili olup tedavi edilen olguların % 25-55'inde görülür<sup>4</sup>. Tüm bu veriler bize hastalığın tedavisinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Kortikosteroid (KS) tedavisi başlangıçta yeterli gibi görünse de, göz tutulumunun dirençli ve tekrarlayıcı özelliği nedeniyle tedaviye diğer immünosupresif ajanların eklenmesi gerekmektedir. Klorambusil, siklofosfamid, azatioprin gibi çeşitli sitotoksik ajanlar bu amaçla kullanılmışlardır<sup>5</sup>.

Siklosporin-A (CsA) ise hem akut oküler atağı etkin bir biçimde baskılaması, hem de atakların tekrarlanmasını belirgin olarak azaltmasıyla son yıllarda Behçet hastalığının tedavisinde önemli bir yere sahip olmuştur<sup>3-8</sup>. Ancak özellikle böbrek toksitesi CsA'nın uzun süreli ve yüksek dozda kullanımını sınırlamış, düşük dozda CsA'nın yine düşük doz KS ile kombinasyonunun daha güvenli ve etkin olduğu ileri sürülmüştür<sup>5</sup>.

Çalışmamızda, 20'si sadece CsA, 18'i CsA ile birlikte KS kullanan 38 Behçet hastasına ait 67 gözün klinik sonuçlarını değerlendirdik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimiz Uvea-Behçet Servisindeki kontrollerine düzenli olarak gelen ve CsA tedavisi uygulanan 38 Behçet hastasının 67 gözü çalışma kapsamına alındı. Hastalarımızın tümünde görme keskinliği Snellen eşeli ile değerlendirildi. Ardından ön ve arka segment muayeneleri yapılarak, fundusun izlenebildiği gözlerde FFA çekildi. Tam kan, serum BUN, üre, kreatinin, açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri istendi. Daha önce kullandıkları tedaviler kesilerek 5 mg/kg/gün CsA dozu ile tedaviye başlandı. Hastalığın seyrine ve yan etkilerin çıkışına göre doz ayarlaması yapılmakla birlikte ilk 2-3 ay içinde 3 mg/kg/günlük idame dozuna geçildi. Başvuru anında şiddetli oküler inflamasyonu olan veya tedaviye direnç gösteren olgularda 0.2-0.8 mg/kg/gün prednizon da tedaviye eklendi. Takiplerde bu doz 10-20 mg/güne düşürüldü. Hastalar, tedavilerinin başladığı ilk ay haftada bir, daha sonra ayda bir ve atak baskılanabilmişse üç ayda bir kontrollere çağırıldılar. Aylık kontrollerinde kan biyokimyası, kreatinin kleransı, idrar analizinin yanısıra kan CsA düzeyleri ölçüldü. Hastalar gelişebilecek yan etkiler yönünden sorgulandı.

İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanıldı.

## SONUÇLAR

38 hastanın 4'ü (%10.5) kadın, 34'ü (%89.5) erkek idi. Hastalarımızın yaşları 16 ile 54 arasında değişmekteydi (ort. 30.8) 29'unda (%76.3) bilateral, 9'unda (%23.7) unilateral göz tutulumu vardı. Olgularımızın Behçet hastalığı tanısı alma süreleri 5 ay ile 10 yıl arasında değişmekte ve ortalama 46 ay idi. Hastalarımızın 33'ünde (% 86.8) arka üveit mevcuttu. CsA tedavisi kullanma süresi en az 5 ay, en çok 5 yıl (ort. 27 ay) idi. 20 hasta

(%52.6) sadece CsA kullanırken, 18'i (47.4) buna ek olarak düşük doz prednizon (10-20 mg/gün) kullanmaktaydı. Tedavinin başlangıcından sonraki 2 hafta içerisinde oküler inflamasyon bulgularında belirgin azalma gözlemlendi. Tedavi süresince gözlerin 39'unda (%58.2) hiç atak olmadı, 12'sinde (%18) bir atak, 16'sında (%23.8) iki ve üzerinde atak gözlemlendi. 67 gözün 26'sında (%38.8) görme artışı oldu, 20'sinde (%29.9) görme aynı kaldı ve 21'inde (%31.3) görme azaldı. Görme azalmasının nedeni 3 gözde katarakt gelişimi iken, diğerlerinde ağır vaskülit tablosu, makula ödemi ve optik atrofiydi. CsA'nın tek olarak kullanıldığı hastalarla prednizon ile kombine edildiği hastalar arasında görme değişikliği yönünden anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) Ek girişim olarak 2 olguya vitreoretinal cerrahi, 2 olguya da laser fotokoagülasyon uygulandı. 2 hastada serum kreatinin yükselmesi, 5 hastada şiddetli baş ağrısı, diplopi gibi nörolojik semptomlar ve 1 hastada halüsinasyonlar görme nedeniyle toplam 8 hastada tedavi kesildi. Tansiyon arteriyel ölçümlerinde, 3 olguda doz azaltımı ile normal düzeye inen hafif hipertansiyon saptandı. Diğer yan etkiler, doz azaltımı ile geri dönen böbrek fonksiyon bozukluğu parestezi, hirsutizm, gingival hiperplazi ve karaciğer enzim düzeyinde geçici artış idi.

## TARTIŞMA

Behçet hastalığının göz tutulumu tedavi edilmediği takdirde körlüğe yol açabilecek derecede ciddi olabilir. Hastalık, başlangıçta sistemik kortikosteroid (KS) tedavisine yanıt verse de zamanla dirençli hale gelebilir ve ek tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyabilir. KS ler dışında kullanılan ilaçlar ise sitotoksik ajanlar, kolşisin ve siklosporindir<sup>1</sup>. Sitotoksik ajanlardan en çok kullanılanları azatiopürin, sik-

lofosfamid ve klorambusil olmuştur<sup>3,5,9</sup> CsA'nın hayvanlarda deneysel olarak otoimmün üveit gelişimini önlediğinin gösterilmesiyle birlikte insanlarda bilateral ve görmeyi tehdit eden üveitlerin tedavisinde kullanılması gündeme gelmiştir<sup>3,5</sup>. CsA'nın, makrofajlardan IL-1 ve T helper hücrelerinden IL-2 sentez ve/veya salınımını bloke ederek immün yanıtın erken fazını etkilediği düşünülmektedir<sup>7</sup>. Nitekim, oküler Behçet hastalarında serum IL-2 reseptör düzeyinin artmış olduğu gösterilmiştir<sup>11</sup>. Behçet hastalığına bağlı üveitin CsA ya özellikle daha iyi yanıt verdiği gözlenmiştir. Bu tedavide esas beklenti, tekrarlayan arka segment tutulumunu önlemektir<sup>1</sup>. İlacın optik sinir ve retinal vaskülit üzerinde olumlu etkisi olduğu bilinmektedir<sup>3,4,7</sup>. Nussenblatt ve ark. ciddi göz tutulumu olan ve sitotoksik ve/veya sistemik KS tedavisinin başarısız olduğu Behçet hastalarında CsA kullanmışlar ve CsA tedavisinin arka kutbu tutan oküler atağın akut fazını hafiflettiğini, hatta tamamen önlediğini, nüksü belirgin olarak azalttığını bildirmişlerdir<sup>3,7</sup>. Bu ilacın tedavideki başarısını gölgeleyen en önemli faktör nefrotoksisitesidir. 10/mg/kg/gün dozunda, tek başına kullanıldığında nefrotoksisite gelişme riski yüksektir<sup>5,11</sup>. Nefrotoksisite doz bağımlı olup, CsA tedavisi başlanan hemen hemen tüm hastalarda doz azaltımı ile geri dönen biyokimyasal proksimal tübülöpati bulgusu gözlenir<sup>12</sup>.

Kliniğimizde, 18'ine düşük doz KS ile (10-20 mg/gün) kombine olmak üzere 38 hastaya 5 mg/kg/gün dozunda başlanan CsA tedavisi uyguladık. Olguların çoğunda akut oküler atağın 2 hafta içerisinde hafiflediğini, gözlerin %58.2'sinde (39/67) tedavi süresince hiç atak olmadığını gördük 38 hastaya ait 67 gözün 26'sında (%38.8) görme artışı olurken, 20'sinde (%29.9) görme aynı düzeyde kaldı.

Görmenin azaldığı göz sayısı ise 21 (%31.3) idi. Böylece, CsA tedavisi ile görmenin korunma veya artma oranı çalışmamızda % 68.7 olarak bulundu. Sonuçlarımız Behçet hastalığında CsA kullanımı ile ilgili diğer çalışmalara göre biraz daha düşük idi. Atmaca ve ark.nın 5/mg/kg/gün CsA kullandıkları hastaların % 76'sında görmede düzelme veya aynı kalma olmuş, 25 gözüün 11'inde hiç atak gelişmemiş ve hiçbir orguda tedavinin kesilmesini gerektiren yan etki görülmemiştir<sup>13</sup>. Müftüoğlu ve ark.nın çalışmasında görme artışı %75, görmenin değişmemesi %18.75 oranındadır<sup>7</sup>. Paccor ve ark. da 5 mg/kg/gün CsA uyguladıkları 16 Behçet hastasının 14'ünde 6-12 ay içerisinde tam bir klinik remisyon elde ettiklerini bildirmişlerdir<sup>14</sup> Whitcup ve ark., düşük doz KS ile kombine edilen tedavinin tek başına yüksek doz CsA oranla daha güvenilir ve etkili olduğunu, %75 orguda görmenin korunması veya düzelmesini sağladığını ve etkisini bir hafta gibi kısa bir sürede gösterdiğini bildirmişlerdir<sup>5</sup>. Sajjadi ve ark. ise yine 5 mg/kg/gün CsA'yı gerektiğinde 0.2-0.6 mg/kg/gün prednizon ile kombine ederek görmede % 95 oranında iyileşme veya stabilizasyon sağlamışlardır<sup>14</sup>. Çalışmamızda tek başına CsA kullanan hastalarla, KS ile kombine kullanan hastalar arasında görmenin korunması ve iyileşmesi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05). Tüm bu çalışmalar bize Behçet hastalığına ait göz tutulumunun tedavisinde CsA'nın etkili bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir. Özyazgan ve ark. CsA ve pulsed siklofosfamidi karşılaştırdıkları çalışmalarında ilk 6 ayda CsA ile belirgin olarak daha iyi sonuç alındığını, ancak 2 yıllık izlemde fark olmadığını söyleyerek CsA ile ilgili daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır<sup>9</sup>. Müftüoğlu ve ark. 10 mg/kg/gün dozunda ve kısa süreli CsA kullandıkları Behçet hastalarında görmenin 1

hafta içerisinde arttığını, fakat ilacın kesilmesiyle birlikte oküler ve mukokutanöz lezyonlarda belirgin aktivasyon olduğunu bildirmişlerdir<sup>7</sup>. Atmaca ve ark.nın çalışmasında da CsA'nın kesilmesini takiben nöks görülme sıklığı artmıştır<sup>13</sup>. Dolayısıyla tedaviden kalıcı bir yarar beklemek ancak ilacın uzun süreli kullanımı ile mümkün olabilir. Başta nefrotoksisite olmak üzere, hiperestezi, parestezi gibi yan etkileri ilacın yüksek dozda uzun süreli kullanımını sınırlamaktadır. Kliniğimizdeki uygulamada 2-3 ay içerisinde 3 mg/kg/günlük idame dozuna geçerek aylar, hatta yıllarca ciddi bir yan etki gelişmeksizin tedaviye devam edebildik. 2-3 mg/kg/günlük CsA dozu çok az yan etkiyle üveit kontrolü sağlayabilmektedir. CsA yan etkilerine bağlı olarak tedavisini sonlandırmak zorunda kaldığımız 8 hastamız oldu. Ketokonazol ile birlikte kullanıldığında metabolizmasının engellenmesinden dolayı, CsA'nın daha düşük dozda kullanılabileceği de bildirilmektedir<sup>16</sup>.

Sonuç olarak, CsA Behçet hastalığına bağlı göz tutulumunda akut atağın baskılanması ve nökslerin önlenmesinde oldukça etkili bir tedavi aracı olup, bizim çalışmamıza göre % 68.7, benzeri diğer çalışmalara göre % 75-95 oranında<sup>5,7,13,14</sup> görmede artış veya korunma sağlamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Nusenblatt RB, Palestine AG. Behçet's disease and other retinal vasculitidis In: Nusenblatt RB, Palestine AG. editors. Uveitis Fundamentals and Clinical Practice. Chicago, III. Year Book Medical Publishers;1989:212-241
2. Atmaca LS, Gündüz K. Behçet hastalığı. Ret-vit. 1994;2:244-55
3. Nusenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Mochizuki M, Yancey K. Effectiveness of cyclosporin therapy for Behçet's disease. Arthritis and Rheumatism 1985;28(6): 671-679

4. Chavis PS, Antonios SR, Tabbara KF. Cyclosporine effects on optic nerve and retinal vasculitis in Behçet's disease. *Documenta Ophthalmol* 1992; 80:133-42
5. Whitcup SM, Salvo EC, Nussenblatt RB. Combined cyclosporine and corticosteroid therapy for sight-threatening uveitis in Behçet's disease *Am J Ophthalmol* 1994; 118:39-45
6. Nussenblatt RB, Palestine AG, Rook AN et al. Treatment of intraocular inflammatory disease with cyclosporin A. *The Lancet* 1983;235-238
7. Müftüoğlu A, Pazarlı H, Yurdakul S et al Short term cyclosporin A treatment of Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 1987;71:387-390
8. Faulds D, Gaa K, Benfield P. Cyclosporin a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders. *Drugs* 1993; 45(6):953-1040
9. Özyazgan Y, Yurdakul S, Yazıcı H et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial. *Br. J Ophthalmol* 1992;76:241-243
10. BenEzra D, Maftzir G, Kalichman I, Barak V. Serum levels of interleukin-2 receptor in ocular Behçet's disease *Am J Ophthalmol* 1993;115:26-30
11. Binder AI, Graham ME et al. Cyclosporin A in the treatment of severe Behçet's uveitis. *Br J Rheumatol* 1987;26:283
12. Dick AD, Azim M, Forrester JV. Immunosuppressive therapy for chronic uveitis: optimising therapy with steroids and cyclosporin A. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:1107-1112
13. Atmaca LS, Batioğlu F. The efficacy of cyclosporin-A in the treatment of Behçet's disease. *Ophthalmic Surgery* 1994;25(5):321-327
14. Pacor ML, Biasi D, Lunardi C et al. Cyclosporin in Behçet's disease results in 16 patients after 24 months of therapy. *Clinical Rheumatol.* 13 (2):224-7
15. Sajjadi H, Soheilian M, Ahmadich H et al. Low dose cyclosporin-A therapy in Behçet's disease. *J Ocular Pharmacol* 1994;10(3): 553-60
16. Smet MD, Rubin BI, Whitcup SM et al. Combined use of cyclosporine and ketoconazole in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol* 1992, 113: 687-690.