

Göz tutulumlu Behçet hastalığında siklosporin-A ve bromokriptin kombine tedavisinin görsel sonuçları

Yrd.Doç.Dr.İ.Feyzi HEPŞEN*, Yrd.Doç.Dr.Kuddusi ERKİLİÇ**, Prof.Dr.Ö.Faruk EKİNCİLER**,
Doç.Dr.G.Ertuğrul MİRZA**, Doç.Dr.Hakkı DOĞAN**

Onüç oküler Behçet Hastasında ortalama 13.3 (5-25) aylık düşük doz siklosporin-A (4 mg/kg/gün) ve bromokriptin (7.5 mg/gün) kombine tedavisinin görme keskinliği ve oküler atak sayısına etkinliği incelendi. Hastaların hemen hepsinde, diğer ilaçlarla tedavi oldukları döneme kıyasla oküler atak sayısında anlamlı derecede ($p<0.05$) azalma oldu. Hastaların % 76.9' unda başlangıç görmenin korunduğu ya da daha iyiye gittiği ancak % 23.0' unda görme azalması olduğu gözlemlendi. Ancak görme keskinlikleri farkı anlamlı değildi ($p>0.05$). Sadece bir hastada kreatinin yükseldi ve tedavisi kesildi. 3 hastada gingival hiperplazi, 3 bayan hastada hirsutizm, 2 erkek hastada libido azalması, 1 hastada ince el tremoru, 2 hastada parestezi ve 2 hastada baş ağrısı gözlemlendi. 2 hastada Nöro-Behçet bulguları ortaya çıktı, diğer bir hastada da mevcut Nöro-Behçet klinik tablosunda artma oldu. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1(2):112-116,1994]
Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, siklosporin-A, bromokriptin

Visual results of combined cyclosporine-A and bromocriptine treatment in ocular Behçet's disease

The effects of combined low-dose cyclosporine-A (4 mg/kg/day) and bromocriptine (7.5 mg/day) treatment on visual acuity and frequency of ocular attacks were studied in 13 ocular Behçet patients. Duration of treatment was between 5 and 25 months. There was a significant ($p<0.05$) decrease in frequency of ocular attacks in almost all the patients compared to periods of treatment with other drugs. Initial visual acuity was preserved or became better in 76.9 % of patients. However, a decrease in visual acuity was observed in 23.0 %. The difference in increased visual acuity between conventional and combined therapy groups was not significant ($p>0.05$). Increase in creatinin level was observed only in one patient and treatment was discontinued. Gingival hyperplasia (3 patients), hirsutism (3 female patients), decrease in libido (2 male patients), fine tremor of hands (1 patient), paresthesia (2 patients) and headache (2 patients) were observed during treatment. Neuro-Behçet symptoms appeared in two patients. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1(2):112-116,1994]
Key words: Behçet's disease, cyclosporine-A, bromocriptine

Tipik olarak Akdeniz ve Uzakdoğu Bölgesi genç erkeklerini tutan ve ilk defa 1937'de Dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından ağızda aft,

genital eksülserasyon ve tekrarlayıcı hipopiyonlu iridosklit üçlüsü ile tarif edilen Behçet hastalığı bugün multisistem karakterli ve dolaşan

* : İnönü Ün. Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı - Malatya

** : Erciyes Ün. Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı - Kayseri

(Behçet hastalığı ve endojen üveitteki erken sonuçlar XXV. Ulusal TOK'de tebliğ edilmiştir)

Hepşen ve ark.

Göz tutulumlu Behçet hastalığında siklosporin-A ve bromokriptin kombine tedavisinin görsel sonuçları

bağlı jeneralize obliteratif vaskülit olarak kabul edilmektedir¹⁻³.

Aft ve ağız mukozasına karşı otoantikorların gösterilmesinden sonra otoimmün etyoloji kuvvet kazanmış ve immünsüpressifler tedavi alanına girmiştir. Bunlardan sitostatik etkisi olmayan ve güçlü T-hücre süpressörü olan siklosporin-A (SS-A), otoimmün üveitlerdeki olumlu etkisi anlaşıldıktan sonra Behçet Hastalığının oküler tutulumunda yaygın olarak kullanılmaya başlanılmıştır^{1,4-6}.

Bu çalışmada oküler tutulumlu Behçet Hastalarında SS-A ve bromokriptin tedavisinin görsel sonuçları incelendi. Bu kombine tedavinin gerekçesi hem immunosupressif etkiyi arttırmak hem de SS-A'ya bağlı yan etkileri en aza indirmektir.

HASTALAR VE METOD

Çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Göz Polikliniğinde Kasım 1988 ile Ocak 1992 tarihleri arasında yaş ortalamaları 30.0 (21-47) olan 7'si erkek, 6'sı kadın 13 göz tutulumlu Behçet hastası alındı. Hastaların hepsi önceden değişik sürelerde steroid, kolşisin, klorambusil ve siklofosamid gibi ilaçlardan bir veya birkaçını kullanmışlardı. Hastaların göz bulguları ön ve arka segment olarak incelendi. Hemogram ve tam biyokimyasal analiz yapıldıktan sonra tedaviye başlandı.

SS-A olarak Sandimmun 100 mg oral suspansiyon, bromokriptin olarak da Parlodel 2.5 mg tablet kullanıldı. SS-A sabah tek doz şeklinde ve 4 mg/kg/gün hesabıyla verildi. Bromokriptin ise 1/2 tablet gece dozu ile başlanıp bulantı etkisi tolere edildikçe doz yavaş yavaş artırılarak bir hafta içinde 3x2.5 mg doza ulaşıldı ve bu dozda tedavi sürdürüldü.

Hastalar ilk ay haftalık daha sonra aylık olarak kontrol edildi. Kontrollerde özellikle görme keskinliği, vitreus bulanıklığı ve oküler aktivasyon bulguları incelendi. Hemogram ile biyokimyasal analizler tekrarlandı.

Tedavi etkinliğini değerlendirmede görme keskinliği ve oküler atak sayısı kriter alındı. Hatalı yorumlara yol açmamak için görme keskinlikleri oküler remisyon dönemlerinde kaydedildi. SS-A ve bromokriptin tedavisi esnasında oluşan oküler atak sayısı ve görme keskinliği ile aynı hastaların bundan önce aldıkları tedavi dönemlerindeki atak sayısı ve görme keskinliği "student t testi" ile istatistiksel analize tabi tutuldu.

BULGULAR

Heriki tedavi süresinin ortalamaları arasındaki fark anlamsız bulundu ($p > 0.05$).

Bu çalışma SS-A ve bromokriptin tedavisinde 7 hasta için bir yıldan fazla, 6 hasta için de en az 5 aylık tedavi süresini içermektedir. Hastaların klinik özellikleriyle tedavi altındayken en son kaydedilen görsel sonuçları ve ilaca bağlı gelişen yan etkiler Tablo-I de özetlenmiştir.

Hastalar genellikle tedaviyi iyi tolere ettiler ve tedavinin uzatılmasına karşı çıkmadılar. Bir hastada (no 5) tedavinin 17. ayında serum kreatini yükseldi ve hastada psikiyatrik bozukluklar ortaya çıktı. Bu hastada tedavi sona erdirildi. Tedaviye başlamadan önce Nöro-Behçet tanısı konan ancak SS-A ve bromokriptin tedavisi ile görsel yönden iyi sonuç alınan bir hastada (no 9) ise Nöro-Behçet belirtilerinde artma oldu. Yine tedavinin 9. ayında olan bir hastamızda (no 10) sol superior rektus kasında pareziye bağlı geçici diplopi ortaya çıktı. Bundan yaklaşık bir ay sonra hastada disfazi, hipoestezi, tetraparezi, nistagmus ve emosyonel labilite ortaya çıktı. Nöroloji bölümü tarafından bu hastaya Nöro-Behçet tanısı kondu. 14 nolu hastamızda da tedavinin 9. ayında Nöro-Behçet bulguları gelişti.

Bromokriptin ise tedavi başlangıcında hemen her hastada hafif bulantıya sebep oldu. Bu durum dozun yavaş yavaş artırılmasına engel olmadı. Ancak iki hasta (no 7, 9) şiddetli bulantı sebebiyle bromokriptini alamadılar.

Bu çalışma grubundaki hastalardan daha önceki tedavi dönemlerinde sistemik steroid alanlarda oküler atakların sıklığı ile beraber başlangıç görmenin korunamadığı hatta hızlı görme azalması dikkati çekmiştir. Kaydedilen görme keskinlikleri tedavi sonu değerler olduğu için bu durum tabloda görülememektedir.

SS-A ve bromokriptin kombine tedavisi ile, henüz arka segmenti tutulmamış veya yeni tutulmaya başlamış hastalarda atakların kontrolü daha yetersiz oldu. Arka segment tutulumu yerleşmiş hastalarda ise daha iyi sonuçlar elde edildi. Örneğin bromokriptini alamayan ve tedavileri sadece 4 mg/kg/gün SS-A ile devam eden iki hastadan biri ağırlıklı ön segment tutulumlu idi ve bu hasta (no 7) sık oküler atak geçiriyordu. Ağırlıklı arka segment tutulumlu diğer hasta (no 9) ise bir yıllık konvansiyonel tedavi (steroid ve kolşisin) süresinde 5'l hipopiyonlu iridosiklit şeklinde olmak üzere 9

Hepşen ve ark.

Göz tutulumlu Behçet hastalığında siklosporin-A ve bromokriptin kombine tedavisinin görsel sonuçları

Tablo I. Hastaların klinik özeti ve her iki tedavinin görsel sonuçları

No	Yaş	Cins	Göz tutulumu		Konvansiyonel tedavi			SS-A + Bromokriptin tedavi				
			Ön	Arka	İlaç	Süre [^]	GK*	AS	Süre [^]	GK	AS	Yan etki
1	21	E	+	++	K-S	6	p+p+	2	25	1mps	3	Libido ↓
2	25	E	+	++	S-SF	12	0.2	5	16	p+p+	5	---
3	31	E	+	++	S	12	1.0	10	9	0.9	3	Bulantı
4	47	E	+	++	KL	15	0.2	7	23	0.4	2	Bruselloz, kilo kaybı
5	25	K	+	++	SF	12	1.0	4	17	1.0	5	Hirsutizm, kreatinin ↑
6	47	K	++	+	S	12	1.0	6	13	1.0	4	Hirsutizm, diş eti hip.
7	33	E	++	+	S	12	1.0	4	15	1.0	6	Libido ↓, diş eti hip.
8	26	E	+	++	S-SF	10	p+p+	5	7	p+p+	1	---
9	25	K	+	++	K-S	12	p+p+	9	11	2mps	0	Nöro-Behçet aktivasyonu
10	30	K	++	++	K-S	11	1.0	3	9	1.0	0	Nöro-Behçet bulguları
11	27	K	+	++	K	6	0.5	1	5	0.2	1	Hirsutizm, diş eti hip.
12	27	E	+	++	S	5	1.0	1	9	1.0	0	Nöro-Behçet bulguları
13	27	K	+	++	S	9	0.5	2	15	0.6	1	---

GK: Görme Keskinliği;

AS: Atak Sayısı;

K: Kolşisin;

S: Steroid;

SF: Siklofosamid;

KL: Klorambusil.

*Tedavi sonunda kaydedilen görme keskinlikleri.

[^]Ay olarak tedavi süresi.

↓: Azalma ↑: Artma

şiddetli oküler atak geçirmiş olmasına rağmen SS-A tedavisi boyunca hiç oküler atak geçirmedi. Bir senenin sonunda tedavilerini birden kesen 3 hastada (no 1, 4, 13) 5-30 gün içinde yeni oküler atak gelişti ve tedavilerine yeniden başlandı.

Hastaların SS-A ve bromokriptin kombine tedavisi altında oldukları sürede gelişen oküler atak sayısı önceki tedavileri döneminde gelişen atak sayısından anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$). 10 (% 76.9) hastada başlangıç görmenin korunduğu yada

artış sağlandığı ve 3 (23.0) hastada ise görme azalması olduğu gözlemlendi. Ancak görme keskinliği ortalamaları farkı anlamlı değildi ($p < 0.05$) (Tablo I).

TARTIŞMA

Behçet hastalığında oküler tutulum arka segmenti ilgilendiriyorsa her atak görme prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir ve arka segment tutulumunun genellikle steroide cevapsız olduğu

Hepşen ve ark.

Göz tutulumlu Behçet hastalığında siklosporin-A ve bromokriptin kombine tedavisinin görsel sonuçları

bilinmektedir. Steroidlerin ani ve iyi semptomatik etkilerine karşılık uzun vadede nükslere engel olamıyarak görme prognozunu olumsuz etkiledikleri belirtilmektedir^{1,1}. Biz kendi arka segment tutulumlu hastalarımızda da önceki tedavi döneminde steroid alanlarda oküler atakların sık olduğunu, başlangıç görmenin korunamadığını hatta hızlı bir düşüş kaydettiğini gördük.

Kolşisin, Behçet hastalığında artan polinükleer lökositlerin toksik etkilerini azaltan bir tedavi olarak mantıklı olmakla beraber nükslere etkisi sınırlıdır ve uzun vadedeki etkisi ispatlanmamıştır^{3,5}. Kolşisin nörotoksiktir ve aksoplazmik transportu inhibe etmektedir. Maymunlara intravitreal verilen kolşisin küçük dozlarda bile irreversibil hasara ve optik sinir başı atrofisine yol açmıştır⁷.

Artık, tanı doğru olarak konur konmaz ve mümkünse görmeyi tehdit eden arka segment bulgularının ilk tesbitinde immünsüpressif tedaviye başlanması önerilmektedir^{3,4}. SS-A'nın Behçet hastalığında göz bulgularını kontrol etmede sitostatik immünsüpressiflere üstün olduğu, oküler atakları tamamen önlediği ve SS-A ile tedavi görenlerde görmelerin daha iyi korunduğu bildirilmektedir^{3,6,8,9}. SS-A, Japonya'da yapılan bir çalışmada kolşisine oranla hem oküler atakların sıklığının azalmasında hemde görme keskinliğinin düzelmesinde daha faydalı bulunmuştur⁵. Fakat Ben Ezra, oküler bulgularda faydalı etkiye karşılık sistemik terapötik etkinin konvansiyonel tedavi (prednisolon veya klorambusil) den daha düşük olduğunu bildirmiştir¹⁰. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda düşük doz SS-A (5mg/kg/gün) ile Behçet hastalığının mukokütanöz ve artritik manifestasyonlarının gerilediği hatta tam remisyona giren hastalar olduğu rapor edilmiştir¹¹⁻¹³.

SS-A yüksek dozda (6-10 mg/kg/gün) kullanıldığında hepato-nefrotoksik etkileri kullanımı sınırladığından dozu düşürme ve/veya ikinci bir farmakolojik ajan kullanma şeklinde yeni yaklaşımlar olmuştur. Bu amaçla diğer immünsüpressiflerle kombinasyonlar yapılmış veya etkinin pekiştirilmesi düşünülerek SS-A tedavisine bromokriptin eklenmiştir^{8,14,15}. İmmunomodülatör hormon olduğu gösterilen ve SS-A'nın lenfositlere bağlanmasına engel olduğu düşünülen prolaktini inhibe eden bromokriptin in-vitro olarak da T-lenfosit replikasyonu üzerine direkt antiproliferatif etkiye sahiptir¹⁵⁻¹⁷. Prolaktin seviyesini düşürmenin düşük doz SS-A'nın etkisini artırdığını tesbit eden Palestine, bu etkinin insanlarda deneysel modeldeki kadar dramatik olmadığını söylemiştir^{16,18}. Yüksek

doz SS-A (10 mg/kg/gün) ile düşük doz SS-A (4mg/kg/gün) + bromokriptin tedavisinin antikor seviyelerini eşit derecede düşürdüğü bulunmuştur¹⁵.

Bu çalışmada düşük dozda SS-A (4 mg/kg/gün) ile beraber kullanılan bromokriptin (7.5 mg/gün) oküler atak sayısında anlamlı (p<0.05) azalmaya sebep olmuş ancak her hastada tamamen önleyememiştir. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber hastaların önemli bir kısmında başlangıçdaki görme derecelerinin korunmasını sağlamış görünmektedir. Ancak 2 hastada Nöro-Behçet bulgularının ortaya çıkışı ve Nöro-Behçetli bir hastada bu durumun biraz daha şiddetlenmesi SS-A tedavisinin uzun sürede nörolojik bozukluk eğilimini artırdığı yönünde şüphe uyandırmıştır.

Bir sene sonunda tedavilerini kendi başlarına ve birden kesen 3 hastamızda nüks görülmesi tedavi süresinin daha uzun tutulması gerektiğinin göstergesi olabilir. Nitekim çoğu üveit tiplerinin SS-A tedavisi ile bir kaç hafta içinde kontrol altına alınabilmesine rağmen tedavinin kesilmesinden sonra nüksün nisbeten çabuk olduğu bildirilmiştir^{8,19}. SS-A'nın Behçet hastalığındaki üveitte etkin olduğu son zamanlarda gösterilmiş olmasına rağmen bazı hastalar belirli bir zaman periyodundan sonra SS-A'ya dirençli olmaktadırlar. Streptomyces tsukubaensis'den izole edilen FK 506'nın (yeni bir immünsupressif ajan) Japonya'da çoğunluğunu Behçet Hastaları'nın oluşturduğu inatçı üveitlerde klinik kullanımında SS-A'ya dirençli vakalarda olumlu sonuçlar alınmıştır. Ancak bu yeni ajanın terapötik etkisi doza bağımlı bulunmuştur. Etkin dozlarda ise oldukça yüksek oranda ve ciddi yan etkilerle beraber olduğu bildirilmiştir²⁰.

Behçet Hastalığının tabii seyrinde bile bireysel farklılıkların olduğu ve bazı hastaların tedavisiz kalsalar bile uzunca remisyon dönemlerinde kalabilmeleri göz önüne alınırsa aylarla ifade edilen sürelerde tedavinin etkinliğinden söz etmek hatalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Kanski JJ. Clinical Ophthalmology. Toronto. Butter Worths and Co Ltd. 1989.
2. Özdemir Ö. Behçet hastalığının klinik belirtileri. Turaçlı ME (ed): Üvea iltihapları ve Behçet hastalığı (V. Ulusal Oftalmoloji Kursu). Ankara: Öztekin matbacılık, 1985: 37-42.
3. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan C. Effectiveness of cyclosporin therapy for Behçet's

disease. Arthritis and Rheumatism 1985; 28: 671-9.

4. Bonnet M. Behçet Sendromunun tedavisinde immundepresörler. Turaçlı ME (ed): Üvea İltihapları ve Behçet Hastalığı (V. Ulusal Oftalmoloji Kursu). Ankara. Öztekin Matbacılık, 1985: 65-72.

5. Masuda K, Urayama A, Kogure M. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. The Lancet Saturday 1989; 20: 1093-5.

6. Özyazgan Y, Yurdakul S, Aktunç T. Behçet Hastalığı ile birlikte seyreden üveitlerin tedavisinde düşük doz siklosporin-A ile siklofosfamidin tek kör kullanılması. TOD XXIV. Ulusal Kongresi Bülteni. Ankara. Yıldırım Basımevi. 1990: 107.

7. Davidson C, Green WR, Wong VG. Retinal atrophy induced by intravitreal colchicine. Invest Ophthalmol Vis Sci 1983; 24: 301-11.

8. Nussenblatt RB, Palestine AG. Cyclosporine: immunology, pharmacology and therapeutic uses. Surv Ophthalmol 1986; 31: 159-69.

9. Yazıcı H, Pazarlı H, Barnes CG. A controlled trial of azathioprine in Behçet's Syndrome. The New Eng J Med 1989; 322: 1725-38.

10. Ben Ezra D, Choen E, Chajek T. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporin-A in Behçet's Syndrome. Transplantation Proceedings 1988; 20: 136-43.

11. Busch R, Ruzicka T, Donhauser G. Cyclosporin-A Therapie des Morbus Behçet. Hautarzt 1990; 41: 229-31.

12. Livoshi E, Takahashi Y, Sasaki T. Treatment of skin symptoms of Behçet's disease with low dose cyclosporin-A. Nippon Hifuka Gakkai Zasshi 1990; 99: 877-81.

13. Diaz-Liopis M, Cervera M, Menezo JL. Cyclosporin-A treatment of Behçet's disease: a long-term study. Curr Eye Res 1990; 9: 17-23.

14. Aktunç T, Bahçecioglu H, Dikici K. Behçet Hastalığında kombine immunsupresif tedavinin erken sonuçları. TOD XXIV. Ulusal Kongresi Bülteni. Ankara: Yıldırım Basımevi. 1990: 121-3.

15. Blank M, Palestine AG, Nussenblatt RB. Down-regulation of autoantibody levels of cyclosporine and bromocriptine treatment in patient with uveitis. Clin Immunol Immunopathol 1986; 54: 87-97.

16. Palestine AG, Nussenblatt RB, Gelato M. Therapy for human autoimmune uveitis with low-dose cyclosporine plus bromocriptine. Transplantation Proceedings 1988; 20: 131-5.

17. Kolodziej-Maciejewska H, Reterski Z. Positive effect of bromocriptine treatment in Graves disease orbitopathy. Exp Clin Endocrinol 1985; 86: 241.

18. Palestine AG, Meullenberg-Coulombre CG, Kim MK. Bromocriptine and low-dose cyclosporine in the treatment of experimental autoimmune uveitis in the rat. J Clin Invest 1987; 79: 1078-81.

19. Kahan BD. Cyclosporine. The New England J Med 1989; 321: 1725-38.

20. Mochizuki M, Masuda K, Sakane T, Ito K, et al. A clinical trial of FK506 in refractory uveitis. Am J Ophthalmol 1993; 115: 763-69.

Yazışma adresi : Yrd.Doç.Dr.İbrahim Fevzi HEPŞEN
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Araştırma ve Uygulama Hastanesi
44300 -MALATYA