

Dermatoloji

Behçet Hastalığında Tedavi

Nuran ALLI*
Nurhan OGE*

Behçet hastalığı 1937 yılında Prof.Dr.Hulusi Behçet tarafından ağızda aft, genital bölgede ülserasyon ve hipopiyonlu iridosiklit olmak üzere üçlü bir kompleks olarak tanımlanmıştır. Ancak daha sonra tablonun bu bölgelere sınırlı kalmadığı, hemen hemen tüm sistemleri tutan bir sendrom olduğu anlaşılmıştır (1). Hastalığın fizyopatolojisinde rol oynayan esas unsur yaygın vaskülitir.

Yapılan çalışmalar hastalığın etyolojisini tam olarak aydınlatamamış, viral enfeksiyonlar (2,3) ve genetik faktörler sorumlu tutulmuştur (4,5,6,7). Türkiye ve Japonya'daki hastalarda HLA-B5'in, Yorkshire serisinde HLA-A2 ve HLA-B27'nin yüksek bulunması genetik bir yatkınlığın olabileceğini düşündürmektedir (8,9,10). Ancak son yıllarda otoimmünitenin hastalıktan sorumlu olduğu görüşü kuvvet kazanmıştır, tmmünfloresan çalışmalarda hasta serumlarında oral mukozaya karşı otoreaktif antikörlerin bulunması, damar duvarlarında immünglobulin ve kompleman depolanmalarının gösterilmesi otoimmün teoriyi desteklemektedir. Yapılan bir çalışmada T-helper hücrelerde azalma, T-supressor hücrelerde ise artma bulunmuştur ki, bu da hücre sel immün bir defekt veya T hücre subtiplerindeki patolojiye bağlı olarak gelişen humoral immün defektin, tek veya birlikte Behçet hastalığının patogenezinde sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (11,12,13).

Behçet hastalığında tanı, spesifik diagnostik bir test olmadığından, klinik bulgulara göre konmaktadır. Hastalardaki bulgular majör ve minör kriterler olarak sınıflandırılmıştır (1,14).

A. Majör Kriterler

1. Ağızda tekrarlayan aftlar
2. Genital ülserasyon.
3. Göz lezyonları: Rekürren hipopiyon, iridosiklit, korioretinit ve retinal vaskülit.
4. Deri lezyonları: Eritema nodozum, papülopüstüller ve akneiform erüpsiyonlar, fronküle benzer pyoderma. subungual abseler, subkutan tromboflebit, derin hiperirritabilitesi (Paterji pozitifliği).

tüller ve akneiform erüpsiyonlar, fronküle benzer pyoderma. subungual abseler, subkutan tromboflebit, derin hiperirritabilitesi (Paterji pozitifliği).

B. Minör Kriterler

1. Artritik semptomlar: Artralji, artrit.
2. Gastrointestinal semptomlar: Karın ağrısı, diare, konstipasyon, melana. intestinal luplarda genişleme, malabsorbsiyon, anal ve kolonik ülserler.
3. Epididimit, orşit.
4. Vasküler lezyonlar: Arter ve ven sisteminde trombozlar, anevrizmalar, gezici tromboflebit ve varisler.
5. Santral sinir sistemi lezyonları: Ansefalit. afazi, denge kusuru, psikolojik bozukluklar.
6. Böbrek tutulumu: Glomerülonefrit.
7. Pankreatit.

Yukarıda belirtilen dört majör bulgunun hepsi birarada ise komplet Behçet, dört majör bulgunun ikisi birarada, beraberinde minör bulgu olsun veya olmasın inkomplet Behçet olarak adlandırılır. Ancak komplet ve inkomplet olguların tanısında değişik görüşler vardır.

Behçet hastalığında tedavi pek yüz güldürücü değildir. Hastalık spontan remisyon ve tekrarlamaya dönemleriyle gider. Herhangi bir terapötik ajanın etkinliği kesin olarak anlaşılamamıştır.

1. Kortikosteroidler: İmmünosupressif ilaç olmalarına karşın, immün reaksiyonları baskılamaları ve antiinflamatuvar etkileri dolayısıyla Behçet hastalığında, lokal veya sistemik olarak sıklıkla kullanılırlar. Göz tutulumu olan hastalarda yüksek doz steroid başlangıçta etkili gibi görünmekteyse de, bir süre sonra steroid tedavisine direnç oluştuğu, atakların şiddetli

* Ankara Numune Hastanesi Cilt Hastalıkları Kliniği

ti ve sıklığının arttığı gözlenmiştir. Bu nedenle uveiti olan hastalarda tek başına sistemik steroid verilmesi önerilmemektedir (15,16,17). Santral sinir sistemi tutulumu olan hastalarda tedaviye 60-100 mg/gün steroid dozu ile başlanmaktadır. Son çalışmalarda steroidlerin immünosupresiflerle, levamisol veya asiklovirle kombine edilmesinin daha etkili olduğu bildirilmektedir (15,16,17). Steroid tedavisi esnasında hastalar kilo artışı, mental depresyon, akneiform cilt erupsiyonları, peptik ülserasyon, hipertansiyon, diyabet, osteoporoz, kaslar zayıflık ve masif enfeksiyonlar açısından dikkatle izlenmelidir (16).

2. İmmünosupresifler: Göz tutulumu olan Behçet hastalarında, steroidlerle birlikte veya tek olarak akut inflamasyon bulgularını kontrol etmede başarıyla uygulanmaktadırlar (18). En sık kullanılan immünosupresif ajanlar siklofosfamid ve klorambusil olup moleküle alkil grubu olarak nükleoproteinleri denatüre eden antimetotik ajanlardır (16). Aktif ve progressif göz tutulumu olan ve sadece klorambusille bulguların kontrol edildiği olgular bildirilmiştir (19). Tedavi süresi en az bir yıl, yada semptomları kontrol altına alınmasından sonra en az 6 ay olmalıdır (20).

Siklofosfamid kullanımının kromozom defekti ve steriliteye neden olduğu, kemik iliği depresyonu ve hemorajik sistit yaptığı bilinmektedir. Klorambusil nadiren kemik iliği depresyonu, lenfopeni ve kromozom defektine neden olmaktadır (16). Ribonükleik asit sentezini bloke ederek etki gösteren azathioprine (Imuran) ile de özellikle göz lezyonlarında başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir (15,18,21,22,23). Ancak bu ilaçların kullanımı esnasında tümör oluşabileceği unutulmamalı, hastalar bu açıdan ve kan tablosuyla yakinen izlenmelidirler. Fırat, tedavide en iyi sonucun immünosupresiflerin steroidlerle kombine edilmesiyle alındığını bildirmiştir (23).

3. Kolşisin: Çiğdem bitkisinin soğan ve tohumundan elde edilen bir alkaloiddir. Bilindiği gibi Behçet hastalığında çeşitli organ ve sistemlerde nonspesifik vaskülitte bağlı bulgular ortaya çıkmakta, bunlara polimorfonükleer lökositlerin başlattığı hiperakut inflamatuvar cevabın neden olduğu düşünülmektedir. Kolşisin polimorfonükleer lökosit kemotaksisini ve adezyonu inhibe etmekte, lökosit mobilitesini azaltarak ve lizozomal membranları stabilize ederek inflamasyonun çeşitli sahalalarına etki göstermektedir. Bu nedenle Behçet hastalığında mukokutane lezyonların tedavisinde en etkili ilaç olarak öne sürülmektedir (1,17,24,25).

0.5-1 mg/günlük dozda, 3-12 ay süreyle kullanılabilir. İlacın kullanımı esnasında bulantı, diare, oösperti, amenore, genel halsizlik ve saç kaybı görülebilir de başka önemli bir yan etki bildirilmemiştir (24,25).

4. Talimoid: İnflamasyonun kimyasal mediatörlerini antagonize etme, nötrofil kemotaksisini ve lenfosit formasyonunu inhibe etme ve in vivo olarak immünoblast formasyonunu azaltma etkileri bulunan talidomid, son yıllarda Behçet hastalığı tedavisinde denenmeye başlanmıştır (26).

Talidomidin ağır oküler ataklarda ve artrit tedavide edici etkisinin olmadığı, ancak oküler atakları tedavide kullanılan steroid dozunun azaltılmasına yardımcı olduğu gözlenmiştir. Oral ve genital ülseri olan hastalarda talidomid kullanımı takiben 7-10 gün içinde ülserlerin tamamen düzeldiği, nüksler arasındaki sürenin uzadığı ve nükslerin daha hafif olduğu bildirilmiştir (27,28). Nöro-Behçetli bir hastada klorambusil, steroid ve talidomid kombinasyonu uygulanmış, nörolojik belirtilerin tamamen kaybolduğu, 3 yıldır da hiçbir bulgunun görülmediği rapor edilmiştir (26).

Günlük önerilen doz 100-400 mg'dır. İlacın kullanımında uyku hali, terleme, baş ağrısı, nöropati, gastrik intolerans ve en önemlisi teratojenik etkisinin olduğu unutulmamalıdır (27,28).

5. İndometazin: Bir prostaglandin inhibitörü olan indometazinin Behçet hastalığı tedavisinde kullanımına ilişkin nadir raporlar vardır. Behçet hastalığı tanısı almış bir hastada yüksek ateşle birlikte perikardial effüzyon ve kryoglobulinemi saptanmış, günde 100 mg indometazin tedavisine başlandıktan sonra kısa sürede ateşin düştüğü, perikardial effüzyonun kaybolduğu, oral ve genital ülserasyonların tamamen iyileştiği ve 2 ay sonra da serumda kryoglobulinlerin tespit edilmediği bildirilmiştir. İndometazinin antiinflamatuvar etkisini prostaglandin sentezini inhibe ederek gösterdiği bilinmektedir, ancak kryoglobulinlere doğrudan etki gösterdiğine ilişkin delil bulunamamıştır (29). Yine indometazin tedavisi uygulanan 30 Behçet olgusunda, eklem bulgularında %70, cilt lezyonlarında %63, aftlarda %43 ve genital ülserlerde %38 iyileşme sağlanmıştır (30). Tedavi esnasında bulantı, kusma dışında yan etki gözlenmemiştir.

6. Siklosporin A: Spesifik anti-T hücre etkili immünosupresif bir ajan olan siklosporin A, son yıllarda şiddetli göz tutulumu olan, kortikosteroid ve immünosupresif tedaviden yarar görmeyen olgularda başarıyla kullanılmaktadır (31).

İlaç oküler atakların akut fazını ortadan kaldırırken, oküler atakları tamamen veya kısmen iyileştirip tekrarını azaltmaktadır. Tedavi esnasında oral ve genital ülserlerin, cilt lezyonlarının ve aritritik semptomların da gerilediği gözlenmiştir (32). Genel olarak iyi tolere edilebilen bu ilaç 10 mg/kg/gün başlanıp plazma düzeyine göre doz ayarlanır. Halsizlik, depresyon, gingival hiperplazi, hipertrikoz ve en önemlisi renal toksisiteye neden olabilir. Yan etkiler ilacın kesilmesini takiben normale döner. Ancak son yayınlarda, ilacın göz bulgularını sadece tedavi süre-

since kontrol ettiği, ayrıca uzun süreli kullanımda azoospermi ve onkojenik etkisi olabileceği bildirilmiştir (32,33).

7. Asiklovir: Oral ve génital ülserleri ve nöro Behçet'i olan bir hastaya 15 mg/Kg/gün asiklovir verilmiş, 5 günlük tedaviden sonra ülserlerin iyileştiği, kranial sinir felçlerinin düzeldiği bildirilmiştir. Hastanın tedaviye cevabı Behçet hastalığında viral teoriyi desteklemektedir (34).

Yeni bir anti-viral ajan olan asiklovirin kullanımı esnasında renal fonksiyon bozukluğu dışında yan etki bildirilmemiştir.

8. Dapson: Lepra tedavisinde uzun süredir kullanılan dapson, paterji (+) olan Behçet hastalarına verilmiş ve 6 aylık tedavi sonunda pozitif olan pikür testi negatife dönüşmüştür. Dapson, Behçet hastalığında artmış olan polimorfonükleer lökosit kemotaksisini inhibe ederek etki göstermektedir. Tedavi süresince, mevcut olan eritema nodosum lezyonlarının, oral ve génital ülserlerin de gerilediği ve nükslerin azaldığı, ancak tedavinin kesilmesinden hemen sonra lezyonların aynı şiddetle tekrarladığı gözlenmiştir (35). Tedavi süresince hastaların özellikle methemoglobini, hemolitik anemi, lökopeni ve agranülositoz yönünden dikkatle izlenmeleri önerilmektedir.

9. Polio (Sabin) Aşısı: Polio aşısı değişik araştırmacılar tarafından Behçet hastalığında kullanılmış, 400 olguluk bir seride oral yoldan trivalan aşı tatbikinin kısmen etkili olduğu bulunmuştur. Gishel ve ark. oral ve génital ülserleri, tromboflebiti, üveiti ve nöro Behçet'i olan bir hastada aşı uygulamasıyla deri ve mukozal lezyonlarda tamamen kaybolma, nörolojik belirtilerde gerileme olduğunu göstermişler, ancak bunun spontan remisyon mu, yoksa aşı etkisiyle mi olduğunu tam olarak izah edememişlerdir. Aşının nonspesifik immünizasyonla etki ettiği sanılmaktadır (36,37).

10. Levamisol: İmmünostimülan etkisi nedeniyle Behçet hastalığı tedavisinde de denenilen levamisol 100 olguluk bir seride istatistiksel yönden etkili bulunmamış, Lavery ve ark. ise 3 Behçet hastasında levamisolü başarıyla uyguladıklarını bildirmişlerdir (36,38).

11. Penisilin: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Kliniğinde yatan, Behçet sendromlu 2 kız kardeşte yüksek doz penisilin tedavisi uygulanmış ve 10 günde oral ve genital lezyonların tamamen düzeldiği bildirilmiştir. Tedavinin etki mekanizması henüz bilinmemekte ve konu daha ileri araştırmalar gerektirmektedir (39).

12. Kan Transfüzyonu: Taze plazma, taze lökosit ve tam kan transfüzyonu uygulanan hastalarda, tedaviye cevabı değerlendirmek için oral aftlar izlenmiş, tedavi uygulanan hastalarda uzun süreli remisyon elde edildiği bildirilmiştir.

13. Transfer Faktör: Behçet hastalığının patogenezinde immünolojik bir yetmezliğin olabileceği düşüncesi, ayrıca tam kan veya lökosit transfüzyonlarından sonra görülen remisyonların muhtemelen lökositlere veya onların transfer faktör gibi ürünlerine bağlı olduğunun rapor edilmesiyle, transfer faktör Behçet hastalığı tedavisinde terapötik bir ajan olarak kullanılmaya başlanmış, tedaviyle mukozal, kutane ve artıklar semptomların gerilediği bildirilmiştir (41).

14. Plazmaferez: Son bilgilere göre plazmaferez vücuttan immün komplekslerin atılmasını sağlayan bir yöntem olup, pek çok immün kompleks hastalığında başarıyla uygulanmaktadır. Budd-Chiari sendromu gelişen bir Behçet olgusunda plazmaferezle birlikte siklofosamid verilmiş ve hastanın karaciğer, dalağının küçüldüğü, asitin kaybolduğu bildirilmiştir. Özellikle immün komplekslerin artmış olduğu olgularda siklofosamidle birlikte plazmaferez iyi bir tedavi yöntemi olarak önerilmektedir (42,43).

KAYNAKLAR

1. Tüzün Y, Kotogyan A, Saylan T: Dermatoloji, Nobel Tıp Kitabevi. 220-226, 1985.
2. Sezer NF: The isolation of a virus as the cause of Behcet's disease. AmJ. Ophthal. 36:301-315, 1953
3. Sezer NF: Further investigations of the virus of Behcet's syndrome. Am. J. Ophthal. 41:41-55, 1959.
4. Goolmali SK, Comaish JS et al: Familial Behcet's syndrome. Br.J.Dermatol. 95:637-642, 1976.
5. Nahir M, Scharf e HLA antigens in Behcet's syndrome. A family study. Dermatológica 156:205-208, 1978.
6. Abdel-Aziz AHM, Fairburn EA: Familial Behcet's syndrome. Cutis 21:649-652, 1978.
7. Aronsson A, Tegner E: Behcet's syndrome in two brothers. Acta Derm. Venerol (Stoch). 63:73-74, 1983.
8. Dündar S, özerkan K: Behçet sendromunda HLA antijenleri. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi dergisi, 11:151, 1980.
9. Ohno S, Nakayama E, et al: Spesific Histocompatibility antigens associated with Behcet's disease. Am. J. Ophthal. 80:632, 1975.
10. Chamberlain MA: Behcet's syndrome in 32 patients in Yorkshire. Ann.Rheum. Dis. 36:491, 1977.
11. Domonkos AN, Arnold JHL, Odom RB eds: Andrew's Disease of the skin.W.B.Saunders Comp. 999-1000, 1982.

12. Lim S, Haw C, et al: Abnormalities of T-cell subsets in Behcet's disease. *Arch. Dermatol.* 119 (4):307-310, 1983.
13. Tulunay ö: Behçet hastalığının patolojisi ve patogenezi *Türkiye Klinikleri Cilt 5, Sayı 5, 396-402, 1985.*
14. Gürler A: Behçet hastalığında tanı kriterleri ve klinik gözlemler. *Türkiye Klinikleri Cilt 5, Sayı 5, 403-409, 1985.*
15. Benezra D, Cohen E: Treatment and visual prognosis in Behcet's disease. *Br.J.Ophthal.* 70:589-592, 1986.
16. Editorial: Immunosuppressive treatment for uveitis. *Br. J.Ophthal.* 59:395-396, 1975.
17. Vordemark JS, Hudson LD: Behcet's disease with genitourinary involvement treated with colchicine. *Urology*, 23(3), 290-292, 1984.
18. Dinning WJ, Perkins ES: Immunosuppressives in uveitis A preliminary report of experiences with chlorambucil. *Br.J.Ophthalmol.* 59:397-403, 1975.
19. Tricoulis D: Treatment of Behcet's disease with chlorambucil. *Br.J.Ophthal.* 60:55-57, 1976.
20. Mamo JG: Treatment of Behcet's disease with chlorambucil. *Arch Ophthal.* 94:580-583, 1976.
21. Rosselet E, et al: Les effets de l'azathiopyrine (imuran) dans la maladie de Behçet. *Ophthalmologica* 156: 218, 1968.
22. Wong V G: Immunosuppressive therapy of ocular inflammatory diseases. *Arch. Ophthalmol.* 81:628, 1969.
23. Fırat T: Results of immunosuppressive treatment in Behcet's disease. *Ann.Ophthal.* 1421-1423, 1978.
24. Fossaluzza V: Colchicine and arthropathy of Behcet's disease. *Arthritis. Rheum.* 25 (12): 1509, 1982.
25. Miyachi Y. et al: Colchicine in the treatment of the cutaneous manifestations of Behcet's disease. *BrJ.Dermatol.* 104:67-69, 1971.
26. Ramselaar CG et al: Thalidomide in the treatment of neuro-Behçet syndrome. *Br.J.Dermatol.* 115:367-370, 1986.
27. Saylan T, Saltık I: Thalidomide in the treatment of Behcet's syndrome. *Arch. Dermatol.* 118:536, 1982.
28. Kürkçüoğlu N et al: Thalidomide in the treatment of necrotic mucocutaneous aphthae. *BrJ.Dermatol.* 112: 632, 1985.
29. Scarlett JA et al: Behcet's syndrome. Reported of a case associated with pericardial effusion and cryoglobulinemia treated with indomethacin. *AmJ.Med.* 66:146-148, 1979.
30. Şimşek H, Dündar S: Behçet hastalığında indometasin tedavisinin klinik etkinliği. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi.* 20 (4), 193-198, 1986.
31. Nussenblatt RB et al: Cyclosporin. A therapy in the treatment of intraocular inflammatory disease resistant to systemic corticosteroids and cytotoxic agents. *Am. J. Ophthal.* 96:275-282, 1983.
32. Nussenblatt RB et al: Effectiveness of cyclosporin therapy for Behcet's disease. *Arthritis and rheumatol:* 28 (6), 671-679, 1985.
33. Binder A.I et al: Cyclosporin A in the treatment of severe Behcet's uveitis. *Br.J.Rheumatol.* 26:285-291, 1987.
34. Resegotti L, Pistone M: Acyclovir and Behcet's syndrome. *Ann.Int.Med* 100(2), 319, 1984.
35. Akkaya S, Kürkçüoğlu N, Dündar S: Behçet hastalığında Dapson. *Deri Hastalıkları ve frengi arşivi* 20(4): 189-191, 1986.
36. Gürler A: Behçet hastalığının Sabin (Polio) vaccine ve levamisole ile mukayeseE tedavisinden alman sonuçlar. *Ankara Tıp Mecmuası.* 35:85-94, 1982.
37. Fishel B et al: Poliomyelitis vaccine in the treatment of Behcet's syndrome. *Arch. Dermatol.* 116:1348, 1980.
38. Lavery HA et al: Successful treatment of Behcet's syndrome with levamisole. *Br.J.Dermatol.* 113:372-373, 1985.
39. ökten S, Boran B: Behçet sendromunda yüksek doz penisilin tedavisi. *Deri Hastalıklar ve Frengi Arşivi.* 20 (4):199-201, 1986.
40. O'Duffy DJ, Taswell HI': Blood transfusion therapy in Behcet's disease. *Am.Int.Med.* 80:279, 1974.
41. Wolf RE et al: Treatment of Behcet's syndrome with transfer factor. *J A M A*, 238 (8): 869-871, 1977.
42. Dündar S, Karacadağ Ş, Paker Ş: Plasmapheresis treatment in Behcet's disease. *Asian. Med. J.* 26 (7), 472-475, 1983.
43. Budolet J et al: Exchange plasmatique chez une malade ayant une maladie de Behçet. *Nouv. Presse. Med.* 43: 3563, 1979.