

Mukokütanöz Behçet Olgularında Famotidin Tedavisiyle Elde Edilen Sonuçlar

RESULTS OF FAMOTIDIN TREATMENT IN MUCOCUTANEOUS BEHÇET CASES

Nilgün BİLEN*, Aysel GÜRLER**

* Yrd.Doç.Dr.,Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, KOCAELİ

** Prof.Dr.,Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Behçet hastalığının aktif döneminde doğal öldürücü hücre aktivitesi, "histamine induced suppressor factor" (HSF) adı verilen ve baskılayıcı T-lenfositlerin yüzeyinde bulunan H₁ ve H₂ reseptörleri yoluyla salgılanan bir lenfokinin etkisiyle baskılanmaktadır. Biz reseptör antagonisti kullanarak bu lenfokinin oluşmasını bloke etmeyi ve doğal öldürücü hücre aktivitesi üzerindeki baskıyı ortadan kaldırmayı düşündük.

23 mukokütanöz Behçet hastasına 40mg/gün p.o olmak üzere yeni bir H₂ reseptör antagonisti olan famotidin verildi. Tedavi öncesi ve sonrası oral ülserasyonların ortalama iyileşme süreleri karşılaştırıldı. Tedavi sonrası ortalama iyileşme sürelerinin anlamlı ölçüde kısaltıldığı görüldü. Tedavi sırasında herhangi ciddi bir yan etki gözlenmedi. Oral ülserasyonların iyileşme zamanlarını kısaltması nedeniyle mukokütanöz Behçet Hastalığı tedavisinde famotidin yeni ve değişik bir seçenek olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Behçet Hastalığı, Famotidin

T Klin Dermatoloji 1999, 9:121-125

Behçet hastalığı bugün etyolojisi tam olarak açıklığa kavuşmamış, hemen hemen tüm sistemleri tutabilen multisistemik bir hastalıktır. Behçet hastalığının etyolojisinde viral, immünolojik, genetik ve çevresel nedenler sorumlu tutulmaktadır (1-10).

Hastalığın etyolojisi ile ilgili olarak yayınlanan makalelerin bazılarında doğal öldürücü hücrelerin

Geliş Tarihi: 17.02.1997

Yazışma Adresi: Dr.Nilgün BİLEN
Yahyakaptan Konutları
F il Blok Daire: 18
P.K: 41050 KOCAELİ

T Klin J Dermatol 1999, 9

Summary

During active phase of Behcet's disease, naturel killer cell activity is suppressed by a lymphokine called "histamine induced suppressor factor" (HSF) released by H₁ and H₂ receptors which are on the surface of suppressor T-lymphocytes. We thought that we could block this lymphokine synthesis by using H₁ and H₂ receptor antagonists and prevent the suppression on the naturel killer cell activity.

We gave 23 mucocutaneous Behcet's patients 40mg /day p.o. famotidine which is a new H₂ receptor antagonist. Before and after the treatment, we compared the medium healing time of the oral ulcerations; the medium healing time was significantly shorter after the treatment. We did not observe any serious side effect during the treatment. Because of the shortness of the healing time of the oral ulcerations, we think that famotidine is a new and different choice in the treatment of the mucocutaneous Behcet's disease.

Key Words: Behcet's Disease, Famotidine

T Klin J Dermatol 1999, 9:121-125

aktivitelerinin azaldığına, bazılarında ise arttığına dair görüşler vardır (2,6,10,11).

H₂ reseptör antagonistlerinin doğal öldürücü hücreler üzerine olan değişik etkilerinin bilinmesi nedeniyle, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Behçet Merkezinde takip edilmekte olan mukokütanöz Behçet olgularına bir H₂ reseptör antagonisti olan ve yan etkileri diğer H₂ reseptör antagonistlerine göre oldukça az olan famotidin tedavisi uyguladık.

Famotidin; kimyasal yapısı tiazolil aminosülfonil propanimidamid türevi olan bir H₂ reseptör antagonistedir. Histaminin bağlanacağı reseptöre bağlanarak histaminin bu reseptöre bağlanması ve dolayısıyla aktivite göstermesini engeller (12).

Materyel ve Metod

Çalışmamızı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Behçet merkezine başvuran 23 mukokütanöz Behçet olgusu üzerinde gerçekleştirdik. Olgularımızın 8'i erkek (%34.8), 15'i ise kadındı (%65.2). Erkek olguların yaş ortalaması 32.4 ± 10.85 , kadın olguların yaş ortalaması ise 32.80 ± 9.24 idi. Genel yaş ortalaması ise 32.65 ± 9.58 olarak hesaplandı. Behçet hastalığının tanısı 1972'de Japonya'da Behçet hastalığı araştırma komitesinin ileri sürdüğü kriterlere göre konuldu. Göz tutulumu ve diğer sistem tutulumu olan hastalar çalışma kapsamına alınmadılar. Çalışma kapsamına alınan hastaların herhangi bir sistemik tedavi almamalarına dikkat edildi. Çalışma öncesi üçlü paterji testi, tam kan ve sedimentasyon tetkikleri yapıldı. Famotidinin böbreklerden itrah edilmesinden dolayı her hastada tedaviden önce ve sonra böbrek fonksiyon testleri yapıldı.

Olgularımız çalışma öncesinde iki aylık süreyle her 15 günde bir kontrole çağrılarak Behçet hastalığının mukokütanöz bulguları yönünden muayene edildiler ve saptanan bulgular kaydedildi. Daha sonra olgular iki ay süreyle 40mg/gün famotidin tedavisine alındı ve bu süre içinde de her 15 günde bir kontrole çağrılarak Behçet hastalığının mukokütanöz bulguları yönünden muayene edildiler ve saptanan bulgular kaydedildi.

Bulgular

Olgularımızın hepsinde oral aft ve genital ülserasyon vardı. 6 olguda (%26.0) eritema nodozmn, 16 olguda (%69.5) papülopüstüler lezyonlar vardı. Olgularımızın hiçbirinde tromboflebit saptanmadı. Yapılan üçlü paterjide pozitiflik oranı (%73.9) olarak bulundu.

Famotidin tedavisine başlanmadan önce aftöz lezyonlarda nöksler arasındaki zaman ortalama 16.27 ± 2.08 gün, ortalama iyileşme süresi ise 9.96 ± 6.11 gün idi. İki aylık famotidin tedavisi sonucunda oral aftı olan 23 olgudan 10'unda (%43.4) nöksler arası zamanın uzadığı, 12'sinde (%52.1) kısaldığı ve 1 olguda ise (%4.3) değişmediği görülmektedir. Aftların ortalama iyileşme süreleri karşılaştırıldığında 8 olguda (%34.7) ortalama iyileşme süresinin tedavi öncesine göre

uzadığı, 14 olguda (%60,8) kısaldığı ve 1 olguda (%4.3) ise değişmediği görülmüştür (Tablo 1).

Olgularda tedavi öncesi ve sonrası aftların ortalama nöksler arasındaki zamanları ve ortalama iyileşme süreleri Wilcoxon Matched Pairs Test ile karşılaştırıldığı zaman sadece aftların ortalama iyileşme süresinde bir azalma saptanmış, ($p < 0,05$) nöksler arası zamanda anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Olgularımızda tedavi öncesi genital ülserlerde ortalama iyileşme süresi 13.00 ± 7.02 gün idi. Genital ülseri olan 23 Behçet olgusundan 14'ünde iki aylık izlem süresince hiç genital ülserasyon gelişmedi. Takibe alınan olgulardan 9'unda tedavi sırasında genital ülserasyon geliştiği görüldü. Bu sonuca Mc Nemar testi uygulandığında p değeri 0.007 bulundu. Ancak bu veri; genital ülserler üzerinde famotidin etkinliğini göstermek açısından, izlem süresinin kısa olması nedeniyle, yetersiz bulundu. İzlem sırasında genital ülserasyon gelişen hastalarda ise ortalama iyileşme süresi 13.22 ± 9.47 olarak saptandı. Eritema nodozumlu olgu sayısının az olması nedeniyle bioistatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Olguların papülopüstüler lezyonlarının, nöksleri arasındaki zaman ve iyileşme sürelerinin tam olarak saptanamaması nedeniyle bioistatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

İki aylık famotidin tedavisinin bitiminde olgulardan aldığımız anamneze göre en sık rastlanan yan etkiler baş ağrısı (%17.39), baş dönmesi (%4,3), konstipasyon (%4.3) ve diare (%4.3) olarak saptanmıştır. Bunların hiçbirisi tedavinin kesilmesini gerektirmedi. Bütün olgularımızda iki aylık tedavi süresi sonunda yapılan böbrek fonksiyon testleri nonnaldı.

Tartışma

Etyolojisi tam olarak aydınlatılamamasına rağmen immunogenetik bir zemin üzerinde gelişmiş kronik bir viral infeksiyon olduğu düşünülen Behçet hastalığının tedavisi ile ilgili olarak daha önce H₂ reseptör antagonistlerinin etkili olabileceğine dair makaleler vardır (13). Histamin; mononükleer hücrelerin, lenfositlerin, makrofajmonosit alt gruplarına ait hücrelerin ve bu arada baskılayıcı T-hücrelerin yüzeyinde bulunan H₂ ve H₁ reseptörleri yoluyla çok değişik immünfonksiyonlarda görevi olan bir mediatördür (11,13,14).

Tablo 1. Olguların yaş ve cinsiyet özellikleri, tedavi öncesi ve sonrası aftlarda nöksler arası zaman ve ortalama iyileşme süreleri

Olgu Adı	Yaş	Cinsiyet	Tedavi Öncesi Aftlarda Nüksler Arası Ortalama	Tedavi Sonrası Aftlarda Nüksler Arası Ortalama	Tedavi Öncesi Aftlarda Ortalama İyileşme Süresi	Tedavi Sonrası Aftlarda Ortalama İyileşme Süresi
T.G	24	K	30 gün	8,5 gün	14 gün	7,8 gün
F.Ç	6	K	21 gün	30 gün	7 gün	2,5 gün
F.A	51	K	21 gün	15 gün	7 gün	9,2 gün
H.P	30	K	30 gün	30 gün	30 gün	11 gün
K.P	41	K	45 gün	20 gün	12 gün	4,3 gün
Y.K	23	K	5 gün	7,5 gün	12 gün	8,7 gün
S.Y.1	20	K	7 gün	8,5 gün	7 gün	3,5 gün
M.A	29	E	8 gün	7,5 gün	7 gün	12,8 gün
H.A.	30	E	30 gün	15 gün	6 gün	11 gün
R.Ö	29	E	30 gün	20 gün	15 gün	3,3 gün
M.Ç	31	E	21 gün	5,4 gün	5 gün	8 gün
S.Y.2	21	K	3 gün	5 gün	7 gün	10,5 gün
A.Y	34	K	30 gün	16 gün	10 gün	7 gün
N.G	37	K	11 gün	6,6 gün	10 gün	2,5 gün
H.S	28	K	1 gün	20 gün	17 gün	3,3 gün
M.Ü	51	E	10 gün	3 gün	5 gün	6 gün
H.C	18	E	14 gün	6 gün	5 gün	6,9 gün
A.Ç	36	K	7 gün	12 gün	5 gün	4,2 gün
F.A	41	K	14 gün	15 gün	10 gün	10 gün
E.D	25	E	3 gün	30 gün	3 gün	3,5 gün
N.S	31	K	0	6,6 gün	20 gün	11 gün
A.A	29	K	4 gün	10 gün	8 gün	7,6 gün
M.S.B	46	E	15 gün	30 gün	7 gün	5 gün

Tablo 2. Aftlarda tedavi öncesi ve sonrası ortalama nöksler arası zaman ve ortalama iyileşme süreleri istatistik değerlendirme sonuçları

	N	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Z	p-değeri
Aftlarda Nüksler Arası Zaman (Ortalama)	23	<u>16.27</u> ±12.08	14.27±12.08	0.53	0.59
Aftlarda İyileşme Süresi (Ortalama)	23	9.96±6.11	6.94±3.20	1.99	0.045

Statistica v 5.0 ile Matched Pairs Test

Bağımlı gruplar için yapılan T testinde p değeri: 0,02

Nair ve arkadaşları insan mononükleer hücreleri ile histaminin uzun süreli inkubasyonunun "doğal öldürücü hücre" sitotoksitesini baskılayan T-hücrelerine bağımlı HSF (histamine induced sup-

ressor factor) üretimine neden olduğunu bildirmişlerdir (11). Yukarıda sözü edilen doğal öldürücü hücreler tümör hücrelerine ve viral etkenlere karşı doğal olarak oluşan ve sitotoksik etki

gösteren hücreler olup, interferon ve makrofajlarla birlikte değişik immünojik roller üstlendiğine inanılan hücrelerdir (11).

Watanabe ve Ohashi 1984'de oküler ekzazerbasyon gösteren 6 Behçet olgusunda doğal öldürücü hücre aktivitesinin hastalığın remisyon dönemine göre belirgin olarak azaldığını saptamışlardır (10).

Ohno ve arkadaşları tarafından Behçet olgularının oküler ekzazerbasyonlarında serum interferon düzeyinin belirgin olarak baskılandığı bildirilmiştir. Ancak interferon düzeyi ve doğal öldürücü hücre aktivitesinin azalması arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamaktadır (17).

Hamzaoui ve arkadaşlarının 1987'de yaptıkları bir çalışmada klinik olarak aktif dönemde bulunan Behçet olgularında sağlıklı kontrol grubu ve inaktif dönemdeki olgulara göre periferik kandaki doğal öldürücü hücre aktivitesinin ve sayılarının azaldığı ancak interferon-gama ve aktif T-hücre sayılarının arttığı bildirilmiştir (15). Bu çalışma yukarıda bahsedilen Ohno ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışma ile uyumluluk göstermemektedir.

Kaneko ve arkadaşlarının 1985 yılında yaptıkları bir çalışmada da Behçet hastalığının klinik olarak aktif döneminde bulunan olgularda periferik kanda doğal öldürücü hücre aktivitesinin sağlıklı bireylerden oluşmuş kontrol grubuna ve hastalığın inaktif döneminde bulunanlara göre belirgin biçimde azaldığı saptanmıştır. Bu da bize aktif Behçet hastalığı olan olgularda doğal öldürücü hücreleri aktive etmesi gereken bir faktörün, büyük olasılıkla interferonun azaldığını düşündürmektedir (6).

Yukarıdaki literatürlerin aksine Ayed ve arkadaşları 1985'de Behçet olgularında kontrol grubuna göre doğal öldürücü hücre sitotoksisinde artma tesbit ettiler (2).

Ancak yazarların çoğunun üzerinde görüş birliğine vardıkları gibi, Behçet hastalığının aktif döneminde doğal öldürücü hücre sitotoksitesinin baskılayıcı T-hücrelerin yüzeyinde bulunan F^α ve H₂ reseptörleri yoluyla azaldığı düşünülürse verilen antihistaminik tedavisi sonucunda bu hücrelerin sitotoksitesi artırılmış olur. Bundan başka histamin; antikor üretimini ve hücre kökenli sitolizisi inhibe eder. H₂ reseptör antagonistleri ayrıca bunlara da engel olur (16).

Bu literatür bilgilerinin ışığında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Behçet merkezinde takip etmekte olduğumuz 23 mukokütanöz Behçet olgusuna bir H₂ reseptör antagonisti olan ve yan etkileri diğer H₂ reseptör antagonistlerine göre oldukça az olan famotidin tedavisi uyguladık ve etkinliğini araştırdık.

Famotidin oral aftların iyileşme sürelerini kısaltması nedeniyle mukokütanöz Behçet olgularında, özellikle de çeşitli kontrendikasyonları nedeniyle diğer tedavileri uygulayamayan hastalarda iyi bir seçenek olabileceğini düşünüyoruz. Bu konuda aynı süre ve dozda famotidin kullanarak yapılacak çift kör plasebo kontrollü bir çalışmayla birlikte tedavi öncesi ve sonrası doğal öldürücü hücre düzeyinin saptanmasının bu öncü çalışmayı geliştireceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Arnold Harry L, Odom Richard B, James William D. Andrews' diseases of the skin, Clinical Dermatology, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990: 940-2.
2. Ayed K. Increase of the NK cell activity in Behçet. Presse Med 1985; 14 (45): 2299.
3. Gupta RC. Circulating immune complexes in active Behçet's disease. Clinical Exp. Immunol 1978; 34:213-8.
4. Gürler A. Behçet hastalarında tanı kriterleri ve klinik gözlemler. Türkiye Klinikleri 1985; 5(5): 403-8.
5. Hamzaoui K. et al. Naturel killer cells. Cim Exp Immunol 1988; 7(1):126-31.
6. Kaneko. Naturel killer cell numbers and function in peripheral lymphoid cells in Behçet's disease. British Journal of Dermatology 1985; 113:313-8.
7. Rimon D. Behçet's disease clinical and immunological response to immunosuppressive therapy. Isr J Med Sci 1985; 21(1):57-61.
8. Gürer M. A, Baydar İ, Önder M, Bozkurt M, Şaşmaz R. Behçet Hastalığında Hücrel immünite Değişiklikleri. In: Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, editörler. XII. Ulusal Dermatoloji Kongresi. İstanbul: Teknografik Matbaacılık AŞ, 1989: 65-73.
9. Tüzün Y. Behçet Sendromu. In: Tüzün Y, Kotoğyan A, Saylan T, editörler. Dermatoloji. İstanbul: ANKA Ofset AŞ, 1985: 220-6.
10. Pindborg J.J, Disorders of the oral cavity and lips. In: Wilkinson D.S., Rook A., Ebling FJG, Champion RH, Burton JL, eds. Textbook of Dermatology. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1986: 2100-01.
11. Hellstrand Kristoffer. Differential effects of histamine receptor antagonists on human naturel killer cell activity. Int. Archs. Allergy appl. Immun 1987; 84:247-55.

12. Kayaalp Oğuz. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Ankara: Nüve Matbaası, 1983: 2281-92.
13. Gürler A. Behçet hastalarında deri vaskülitlerinin tedavisi. In VIII.Prof.Dr.A.Lütfü Tat Simpozyumu (Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler) Ankara, Yargıçoğlu Matbaası, 1988: 286-9.
14. Ershler William B. Cimetidine and the immune response. Clinical Immunology and Immunopathology 1983; 26: 10-7.
15. Hamzaoui K. Naturel killer cell activity, interferon gamma and antibodies to herpes viruses in patients with Behcet's disease. Clin Exp Immunol 1990; 79:28-34.
16. Allen JI. Cimetidine modulates naturel killer cell function of with chronic lymphocytic leukemia. J Lab Clin Med 1987; 109(4): 396-401.
17. Ohno S. Detection of gamma interferon in the sera of patients with Behcet's disease. Infection and Immunity 1982; 36:202-8.