

Oftalmolojide Kullanılan ve İmmun Sistemi Etkileyen İlaçlar İmmunomodülatörler

Yılmaz ÖZYAZGAN¹

ÖZET

Oftalmoloji pratiğinde immün sistem dediğimiz bağışıklık sisteminin kompleks yapısıyla direkt veya indirekt ilişkili hastalıkların önemli bir yeri vardır. Bu hastalıklarda immün sistemi kısmi veya tam olarak etkileyen tedavi yöntemleri kullanılmaktadır.

Sitotoksik immunosupresifler genel etki yaparlar; hücrelerde çoğalma ve olgunlaşmayı baskırlar, İmmün sistimde de etkilidirler. Sitotoksik olmayan immunosupresifler daha çok immün sisteme yöneliktir.

Her iki gruptaki ilaçların ciddi yan etkileri de vardır ve titizlikle izlenmelidir.

ABSTRACT

THE DRUGS USED IN OPHTHALMOLOGY AND AFFECTING THE IMMUNE SYSTEM

The diseases associated with immune system directly or indirectly have a significant importance in ophthalmology practice. The therapeutics affecting immune system partially or completely are used in the treatment of these disorders. Cytotoxic immunosuppressive drugs have a general effect; suppressing cellular production and maturation. They also affect the immune system. Non-cytotoxic immunosuppressive drugs affect immune system particularly.

All these drugs also have some important adverse effects and should be followed up carefully.

Ret-vit 1999; 7: 167-172.

Son yıllarda immün sistemin kompleks yapısının biraz daha aydınlatılması bazı immün orijinli hastalıkların daha hafif seyretmesine, oluşturacağı hasar ve komplikasyonların engellenmesine yönelik bazı tedbirler alınmasına olanak sağlamıştır. Özellikle T hücreler arasındaki etkileşmelerin derinliğine analiz edilebilmesi ve immün sistemi etkileyen ilaçların daha etkin kullanılabilmesi oftalmolojideki

bazı klinik tablolara yaklaşımlarımızı daha rahatlatmıştır. Mamafih, bu alanda kullanılan ilaçların gücü ve toksik etkisi gözardı edilmeyecek ölçüdedir. Endikasyonları, fayda ve zararları hekim tarafından çok iyi bilinmelidir ve hasta yakın takipte bulundurulmalıdır.

İmmün sistemi etkileyen ilaçlar sitotoksik ve sitotoksik olmayan immunosupresifler olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. (Tablo-1)

Sitotoksik immunosupresifler hücrelerde

1. Prof.Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D.

çoğalma ve olgunlaşmayı baskılayan kimyasal bileşiklerdir. Tümör hücreleri gibi hızla çoğalarak artan hücreler özellikle duyarlıdır. Keza fetus, hemopoetik sistem (eritrosit, lökosit, trombosit) ve immun sistemde (lenfosit ve plazma hücreleri) oldukça etkilenmektedir. Bu sebeple sitotoksik etki gösterenlerin çoğu immun sistemi de baskılamaktadır.

Sitotoksik olmayan immunosupresifler sistemik sitotoksikite göstermeden immun sistemi baskılayan ilaçlardır. Aşırı kemik iliği supresyonu oluşturmaksızın hedef alınan hücrelerde seçici ve geri dönüşümlü olarak immunosupresyona aracılık etmektedirler. Sistemik sitotoksik ve sitotoksik olmayan immunosupresifler keza sistemik kortikosteroidlerin daha düşük dozlarda ve kontrollü olarak kullanılmasına ve genellikle hastalığın akut alevlenme dönmesinde tedaviye eklenmesine olanak sağlamaktadır. Bu ilaçlar uygun kullanılır ve dikkatli izlenirse, kortikosteroidlerin tek başına kullanılmasının getireceği negatif sonuçların ve komplikasyonların daha düşük düzeyde kaldığı görülmektedir.

İNFLAMATUAR GÖZ HASTALIKLARINDA İMMUNOSUPRESİF KEMOTERAPİ ENDİKASYONLARI

Bu grupta yer alan ilaçların ciddi yan etkileri olduğundan kullanılmasına karar verilmeden önce hastanın ve hastalığın durumu ciddi biçimde analiz edilmelidir. Hastalar tam olarak bilgilendirilmeli ve hastanın tedaviyi eksiksiz olarak uygulayacağına güven duyulmalıdır. İlaçların, endikasyon alanlarında sınırlı olacağı unutulmamalıdır.

Oftalmolojide immunosupresif kemoterapi endikasyonu konulmasında hastalıklar 3 ana gruba ayrılmaktadır.

1- Kesin Endikasyon Konabilenler

Behçet Hastalığı, sempatik oftalmi, sarkoidoz, birdshot retinopati, idyopatik üveitler, Wegener'e bağlı periferik ülseratif keratitler, retinada vaskülit, yüksek riskli keratoplasti

2- Kısmi Endikasyon Konabilenler

VKH, JRA'e bağlı üveitler, pars planit ve idyopatik üveitler

3- Endikasyon Konmayanlar

Eales hastalığı, uveal effuzyon sendromu, toksoplazmoz, presumed ocular histoplasmosis

İmmunosupresif tedaviden sonuç alınması beklenmeyen ve riskli olduğu durumların da göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bu durumlar;

-İnfeksiyöz üveitler (fungal endoftalmitis, tbc, toksoplazmoz...)

-Görme ümidi kalmayan prefitizik üveitler

-Renal ve hepatik hastalıklar

-Hamilelikte ve çocuklarda muhtemel teratojenik etki ve uzun süreli kullanımın getireceği yan etkiler hatırd tutulmalıdır.

İmmunosupresif kemoterapiye yönelik genel değerlendirmenin devamında sitotoksik olmayanları biraz daha kapsamlı irdeleyeceğiz.

SİTOTOKSİK ETKİ GÖSTERMEYEN İMMUNOSUPRESİFLER (İMMUNOMODULATÖRLER)

Bu gruptaki ilaçlar sitotoksik gruba göre immun sistemi daha spesifik etkiler ve daha seçici davranır. Etkileri geri dönüşümlüdür; kullanımı bırakılınca immunosupresif etki ortadan kalkar. Bu seçiciliği daha da alt gruplara indirmek için çalışmalar devam etmektedir. Sözkonusu ilaçlar 3 ana grup altında toplanmaktadır (Tablo-1)

Tablo 1. İmmun Sistemi Etkileyen İlaçlar

* Sitotoksik Etki Gösterenler
Alkilleyici ajanlar
Siklofosamid
Klorambusil
Antimetabolitler
Metotreksat
Azotioprin
* Sitotoksik etki göstermeyenler (immunomodulatörler)
Antibiyotikler
Siklosporin
FK-506
Rapamisin
Dapson
Mitomisin C
Antiinflamatuvar etki gösterenler
Kolşisin
NSAİD (Non-steroid Antiinflamatuvar Droglar)
Altın Tuzları
İmmunosupresif tedaviye destekleyici etki gösterenler
Bromokriptin
Ketokonazol

1- Antibiyotikler

2- Antiinflamatuvar etki gösterenler

3- İmmunosupresif tedaviyi destekleyici etki gösterenler

ANTİBİYOTİKLER

Antibiyotiklerin immunosupresif etkileri türler arasında farklılık göstermektedir. İmmunosupresif etkili antibiyotikler kapsamındaki antibiyotiklerin immunosupresif etkileri, antibiyotik etkilerinden çok daha güçlüdür. Siklosporin, FK-506, rapamisin, dapson ve mitomisin-C bu gruptaki antibiyotiklerdendir.

SİKLOSPORİN

Siklosporin- A (CİA) olarak da biliniyor. Jean Borel tarafından, 1969-70 yılları arasında, Sandoz Laboratuvarlarında, Tolypocladium Inflatum Gams ve Clindrocarpon Lacidum türü mantarlardan elde edilmiştir. Antibiyotik özelliği araştırılırken T hücrelerinin aracılık ettiği otoimmunitiyi baskılamasıyla immunosupresif özellikleri ortaya çıkarılmıştır. Antibiyotik etki spektrumu dar, immunosupresif etki spektrumu geniştir. Suda erime özelliği yoktur. Solusyonları özellikle zeytinyağında hazırlanır. Organ transplantasyonlarında, destrüktif oküler ve oküler olmayan otoimmun hastalıkların tedavisinde yeni ufuklar açmıştır. Diğer immunosupresifler nazaran immun sistemde daha sınırlı etkiye sahiptir. Birçok hücreyi etkilemesine rağmen başlıca klinik etkisi inflamasyonun tetiklenmesi ve yeni T-hücrelerinin devreye girmesini sağlayan sistemler üzerindedir.

CIA hücreye girer ve hücre membranından, 'immunofilin' ile nukleusa taşınır. Burada mRNA üremine ve dolayısıyla protein sentezine etkir.

Monosit gibi antijen sunan hücrelerden IL-1 salınımını bloke eder. IL-1'e T-hücre cevabını engeller. Aktive olmamış T-hücrelerinin IL-1 ile aktive edilmesiyle IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, TNF- α , IFN- γ salgılanır. Siklosporin bunların üretiminden sorumlu genleri bloke eder. T-hücrelere bağlı antikor ve sitokin üretimini azaltır ve bu yolla immun defansı azaltarak donör reddini önler. Lökosit kemotaksisini özellikle eozinofilleri önler.

Farmakokinetik

Gastrointestinal sistemden emillimi tam değildir ve yavaştır. Ortalama biyoyararlanımı

%30 (%20-50)'dur. Oküler biyoyararlanımı ve-riliş yolu ve kan oküler bariyerin bütünlüğüne bağlıdır. Kan-aköz bariyerin bozuk olduğu durumlarda hü-mör aközdeki konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun %40'ıdır. Besinle alınımı biyoyaralanımını artırır. Kanda en yüksek konsantrasyona 3-6 saatte ulaşılır. Te-davi için etkili kan seviyesi 150-250 ng/ml'dir. Dolaşımında plazma proteinlerine bağlanır. Ka-raciğer, böbrek, adrenal bez ve lenfoid dokuda yüksek, beyinde düşük konsantrasyonda bu-lunur. Karaciğerde sitokrom P450 enzim sis-temi ile metabolize olur. Çoğunluğu safra yolu ile 7-8 saat içinde atılır. Ketokonazol gibi si-tokrom P450 enzim sistemini etkileyen ilaçlar siklosporinin kan seviyesini artırır.

Siklosporin G, siklosporinin diğer bir bi-leşiğidir. Etkin olabilmesi için siklosporin-A'dan daha yüksek konsantrasyonda ve-rilmelidir. Ancak renal toksisitesi siklosporin-A'dan daha azdır.

Kullanım Şekli ve Dozu

Klinik kullanımına başlandığında, sistemik kullanıma oral solusyon halinde (%12,5 etanol ve zeytinyağı şeklinde) 100 mg/ml olarak su-nulmuştu. Daha sonra 100-25 mg'lık kapsül (%12,7 etanol içinde) formları üretildi. İn-travenöz (İV) kullanımı için 50 mg etken madde içeren (hint yağı, %33 etanol içinde) 1ml'lik ampul formları üretildi. İntravenöz kul-lanımında ampuller %0,9 NaCl veya %5 deks-troz içinde verilmektedir. Topikal kullanımı için ticari preparatları yoktur. Oral olarak kul-lanılan solusyonlardan %2'lik konsantrasyonda hazırlanmaktadır.

Erişkin oral başlangıç dozu

5 mg/kg/gün (1 veya 2 doz bölünerek)

Erişkin oral idame dozu

1-3 mg/kg/gün

Erişkin maksimal oral doz

7-10 mg/kg/gün

Çocuklarda ve kan seviyesi düşük olanlarda

7-10 mg/kg/gün

Verilen bu dozlar ortalama değerler olup hekimin klinik deneyimi ve hastanın klinik du-rumuna göre ufak farklılıklar gösterebilir.

Siklosporin monoterapi olarak kul-lanılabilir gibi steroidle kombine olarak da kullanılabilir. Klinik durumun ağırlığı-na göre azotioprin ile ikili kombinasyon şek-linde veya siklosporin+azotioprin+steroid ola-rak üçlü kombinasyon şeklinde kullanılabil-mektedir.

Siklosporinin günlük dozunu düşük tutmak veya yan etkisini azaltmak için bromokriptin veya ketokonazol ile kombinasyonları ya-pılabilmektedir.

Yan Etkileri

Siklosporin kemik iliği üzerine aşırı baskı yapmaz. Üre, kreatinin seviyesinde yükselme, interstisyel fibrozis, renal tubuler atrofi gibi renal toksisitesi vardır.

Hipertansiyon gelişmesi ve/veya alev-lenmesi ortaya çıkabilmektedir. Nörotoksiste, parestezi, hipertrikozis, gingival hiperplazi, kolesterol seviyesinde yükselme, sedimenta-syon hızında artış, normositik-normokromik anemi, bulantı, kusma, ısıya duyarlılık, fırsatçı infeksiyon riskinde artış, kullanımı esnasında görülebilen komplikasyonlardır.

Genellikle 5mg/kg/gün dozuna çıktığında %100 oranda nefrotoksiste ve hipertansiyon görülmektedir.

FK-506 (TAKROLIMUS)

Son yıllarda geliştirilen antibiyotik türü immunosupresiflerdendir. 1984 yılında Japonya'da, streptomyces tsukubaensis türü mantarların fermentasyonu ile üretilmiştir. Klinik uygulamalar, 1989 yılında karaciğer transplantasyonu yapılan hastalara verilmeye başlanmasıyla başlamıştır. Karaciğer transplantasyonunda organ reddi profilaksisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Otoimmün hastalıkları baskılamadaki rolü ise hala araştırılmaktadır.

T-helper hücrelerinin aktivasyonunu ve çoğalmasını baskılamakta ve lenfokin gibi ürünlerin yapımını durdurmaktadır. Aktive edilmiş T-hücrelerinde IL-2 için reseptör sunumunu engeller. Ayrıca IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, TNF- α , IFN- γ yapımını baskılar. Timusta T-helper hücre oluşumunu seçici olarak önleyebilmektedir. Oral yolla kullanımından sonra gastrointestinal yoldan emilimi değişkendir ve çok iyi değildir. IV yolla verildiğinde kan konsantrasyonu yüksektir. Oral yolla 0.5 mg/kg'lık doz alındıktan sonra en yüksek plazma konsantrasyonu 0.5-5.6 mg/L arasındadır. Aynı doz IV verildiğinde en yüksek plazma konsantrasyonu 10-24mg/L şeklinde değişmektedir. Oral kullanım için 1-5 mg kapsül şekli, IV kullanımı için %0.9 NaCl ve %5 Dekstroz içinde hazırlanmış steril solusyonlar olarak verilmektedir.

FK-506, eksperimental otoimmün üveitlerde siklosporinden 10-30 kez daha güçlüdür. Çalışmalardan elde edilen erken sonuçlar refrakter üveitlerde, Behçet hastalığında ve infeksiyöz olmayan üveitlerde etkili olduğu yönündedir.

0.10-0.15mg/kg/gün şeklinde uygulandığında belirgin tedavi edici etki sağlamaktadır. 0.15-2mg/kg/gün dozda çok iyi etkilidir. Ancak ciddi yan etkiler oluşturmaktadır. Yan etki oluşturmaması için kan konsantrasyonu <20mg/ml olmalıdır.

Yan Etkileri

Sistemik kullanım esnasında özellikle doza bağımlı ciddi yan etkiler görülebilmektedir. Yan etkiler doz azaltılması ve kesilmesiyle geri dönüşümlü olabilmektedir. Nefrotoksisite, hipertansiyon, nörotoksisite ve hiperglisemi görülmektedir. Hipertrikoz ve gingivitis görülmez. Hepatik hastalarda kan seviyesi yüksek kalabilmektedir. Mutajenik aktivitesi yoktur. Plasenta yoluyla geçtiği için hamilelikte kullanımı son derece risklidir.

RAPAMİSİN

Streptomyces Hygnoscoplus türü mantarlardan elde edilmektedir. IMMUNOSUPRESİF etkili makroliddir.

Siklosporin ve FK-506 gibi T-helper hücrelerde aktivasyon, çoğalma ve lenfokin üretiminin baskılanması esasına dayanan bir etki mekanizması olmasına rağmen farklı bir etkileme modeli vardır.

İmmunosupresif etkiyi artırmak ve toksisiteyi azaltmak için siklosporin ile kombine kullanımı araştırılmaktadır. Spesifik lenfokinlere T ve B hücre cevabını hafifletmektedir.

Halen Faz-II çalışmalar devam etmektedir. Rutin kullanım için formülasyon araştırılıyor.

DAPSON

Orijinal olarak Lepra tedavisi için geliştirilmiş bir ilaçtır. Araştırmalar esnasında otoimmün hastalıklarda da etkili olduğu ortaya çıkarılmıştır. Etki modeli bilinmemektedir.

50-200 mg/gün, 2-3 defada oral yolla kullanılmaktadır.

MİTOMİSİN-C

Streptomyces Caepitosus türü mantardan elde edilmektedir. Etkisi DNA sentezi üze-

rinedir. İmmunosupresif etkisi çok zayıftır. Kuvvetli bir fibroblast proliferasyon inhibitörüdür.

ANTIİNFLAMATUAR ETKİ GÖSTERENLER

Kolşisin, non-steroid antiinflamatuvar ajanlar ve altın tuzları gibi antiinflamatuvar ajanların immunosupresif etkileri belirgin değildir. Bunlar arasında Kolşisin güçlü antiinflamtuvar etkisi nedeniyle Behçet hastalığının tedavisinde kullanılması savunuluyor.

KOLŞİSİN

Özellikle Gut artriti üzerine etkilidir. Antiinflamatuvar etki mekanizması iyi bilinmemektedir. Lökositlerde laktik asit üretimini baskılamaktadır. Nötrofillerin, hareket ve fagositik özelliklerini değiştirmektedir. Kullanımı esnasında gastrointestinal rahatsızlıklara sık olarak rastlanmaktadır. Uzun süreli kullanılması durumunda kemik iliği baskılanması yapmaktadır. Hamilelikte kullanımı sakıncalıdır. Günlük dozu 0,5x2 şeklindedir.

İMMUNOSUPRESİF TEDAVİYİ DESTEKLEYİCİ ETKİ GÖSTERENLER BROMOKRİPTİN

Dopamin agonisti, prolaktin antagonistidir. İndirekt yolla immunomodulatör etki oluşturur. Hipofizden prolaktin sekresyonunu azaltır. Prolaktin'in az salgılanmasıyla daha fazla T-hücre reseptörü siklosporin ile birleşir ve daha az siklosporin kullanımına olanak sağlar. Gastrointestinal bozukluklar, postural hipotansiyon, 'keratitis sikka' nedeni olabilir.

KETOKONAZOL

Sitokrom P450 mikrozomal enzim sistemini baskılamaktadır. Sitokrom P450, Siklosporin yıkımında etkili olduğu için aynı doz siklosporin ile daha fazla etki sağlanır. Yani indirekt etkili bir immunomodulatördür.

SONUÇ

Sitotoksik etki göstermeyen immunosupresifler direkt veya indirekt yolla İmmun sistemi etkilemekte ve oftalmolojide, özellikle otoimmün hastalıklarda, gün geçikçe yaygın olarak kullanılmaktadır. Kortikosteroidler ve/veya diğer sitotoksik immunosupresiflerle kombine kullanımı üzerine çalışmalar devam etmektedir. Bu ilaçların tümü toksik etkiler de oluşturduğu için kar-zarar hesabı mutlaka hasta yararına tutulacak biçimde göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Nussenblatt B.R., Palestine G.A., Uveitis. Uveitis: fundamentals and clinical practice. Year book medical publishers. Inc.; 1989; 97-134
- 2- Yazıcı H., Pazarlı H., Barnes C.G. et al. A controlled trial of azothioprine in Behçet's syndrome. E England J. Med. 1990;322;281-85
- 3- Özyazgan Y., Yurdakul S., Yazıcı H. Et al. Low dose cyclosporin A versus cyclophosphamide in Behçet's syndrome. A single masked trial. Br J Ophthalmol 1992;76;241-43
- 4- Özyazgan Y., Hamuryudan V., Fresko I. Maintenance of visual acuity with combined cyclosporin A and azothioprine treatment among 141 Behçet's syndrome patients with severe uveitis. Fourth International Symposium on Ocular Inflammation, London, England. Abstarct book 1996 :150
- 5- Vitale A., Foster C.S., İmmunosuppressive chemotherapy. In: Zimmerman T.J. et al (eds): Textbook Of Ocular Pharmacology. Lippincott Raven, Philadelphia 1997: 723-61.