

# Oftalmolojide İmmunosupressif İlaçlar

Dr.Haluk KAZOKOĞLU<sup>1</sup>

İmmunolojik reaksiyonların farklı şekillerde etkilenmesi immunomodulasyon adını alır. Immunomodulasyon da iki başlık altında ele alınır. Bunlardan biri immunostimulasyon, yani immun yetmezlik olduğu düşünülen tablolarda adjuvanlar, immunglobulinler vs. vasıtasıyla immun sistemi uyarmak, diğeri immunosupresyon, yani immunolojik aktif hücre oluşumunu ve faaliyetini engellemektir.

İmmunosupresyon gözün de içinde bulunduğu bir seri organ hastalığında yerleşmiş bir tedavi şeklidir. Gözde immunosupressif (i.s.) tedavi endikasyonları International Uveitis Study Group tarafından aşağıdaki şekilde tesbit edilmiştir<sup>1</sup> .:

1. **Mutlak endikasyonlar** : Behçet hastalığı, sempatik oftalmi...

2. **Göreceli endikasyonlar**: Maksimum steroid tedavisine cevap vermeyen hastalar...

3. **Kesin olmayan endikasyonlar**: Eales hast., retinal vaskülit, serpijinöz koroidopati...

4. **Kontrendikasyonlar**: Fokal korioretinit, herpes hastalığı, toksoplasma, CMV, mantar enfeksiyonları.

Bu noktalar dışında i.s. tedavinin gözü etkileyen bir seri hastalıkta, bu arada bağ dokusu hastalıkları, spondilartropatiler, cilt hastalıkları, sikatrisyel pemfigoid, Stevens-Johnson has-

talığında da endikasyonunun olduğu unutulmamalıdır.

İmmunosupressif tedavi hastanın immun sistemine genel bir müdahale olduğundan gelişigüzel bir şekilde kullanılamaz. Endikasyon konmadan evvel klinik tabloya ait bazı değerlendirmeler gereklidir. Bu arada daha evvel diğer tedavi imkanlarının yeterli derecede kullanılıp kullanılmadığı sorusuna da cevap verilmelidir. Tedavi planlanırken bazı noktaların aydınlığa çıkması ve bazı sorulara cevap bulunması gereklidir. Bu noktalar aşağıda sıralanmıştır<sup>2</sup>.

1. Teşhisin konmuş olması gereklidir. Teşhisi netleşmemiş bir hastaya i.s. tedavi başlanmamalıdır.
2. Enfeksiyon veya malinite ekarte edilmelidir.
3. Endojen uveit ağır bir seyir göstermiyorsa i.s. tedaviye gerek yoktur.
4. Bu çerçeve içinde hastalığın tek ya da iki taraflı olması öneklidir.
5. Görme keskinliği tehdit altında değil ise yine i.s. tedaviye gerek yoktur.
6. Görme keskinliğinin korunması veya yükseltilmesi mümkün mü sorusuna cevap verilmelidir.
7. Hamilelik muhakkak bilinmelidir. Aynı şekilde diyabet, hipertansiyon, böbrek hastalıkları da soruşturulmalıdır.

1. Prof.Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı.

Hekim i.s. tedaviye başlamadan evvel kendi hedefini belirlemeli ve bu hedefine ne kadar zamanda erişmesi gerektiğini hesaplamalıdır. İ.s. ilaçların etkilerinin 4-8 haftada ortaya çıkacağı unutulmamalıdır. Tedaviye başlandıktan 3 ay sonra tekrar bir değerlendirme yapılmalı, tedavi hedefleri (ön kamara, vitreus, görme keskinliği, fundus manzarası gibi) ele alınmalı ve tedavi başarısı değerlendirilmelidir. İlaçların immün sistem üzerine olan etkileri veriliş zamanına göre değişir. Antijenik hareketten evvel verilmeleri immün reaksiyonun afferent kolunu etkilediğinden daha fazladır.

Tıbbi bu düşünceler dışında hastanın ilacı kullanmadaki titizliği ve kontrol muayenelerine gelebilmesi ayrıca büyük önem taşır. Yan etkilerin takibi için bu yaklaşımların bilinmesi gereklidir.

## İMMUNOSUPRESİF TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR

Bu bölümde yalnızca antimetabolitler (purin antagonistleri) ve alkilleyici ajanlardan bahsedilecektir<sup>1,3</sup>.

Antimetabolitler genel olarak alkilleyici ajanlardan daha iyi tolere edilirler, malinite risklerinin de daha düşük olduğu kabul edilir. Bu grupta başlıca ilaçlar azathioprin (AZA) ve metotreksattır (MTX). AZA bir purin antagonisti olup nukleik asitteki purin, adenin Hipoksantin gibi maddelerle rekabete girerek nukleik asit sentezini engeller. AZA bir pro-drog olup metaboliti 5-merkaptopurindir. Doz 1-2,5 mgr/kg/gün olup ortalama 40-100 mgr dır. Oral kullanımda % 60+30 oranında bir emilime sahiptir. % 20-30 oranında değişmeden böbreklerden itrah edilir.

MTX bir folat analogudur. Etkisini en fazla yüksek folik asit ihtiyacı olan lenfosit ön hücreleri ve epitel gibi hücrelerde gösterir. En-

dotele antiproliferatif etkisi vardır. Düşük dozların sindirim sisteminden iyi emilmesine karşılık yüksek dozların damar içi verilmesi tavsiye edilen doz haftada bir damar içi veya oral 7,5-25 mgr dır.

### Yan etkiler ve etkileşimleri

AZA ve MTX yan etkileri olarak enfeksiyon, allerjik reaksiyonlar ve mutajenik etkiler sistemik toksisiteye örnektir. MTX da primer toksisite tedaviden 5-10 gün sonra belirebilir. (kemik iliği depresyonu, barsak epiteli tahribi) Bunun dışında kalb ritm bozukluğu ve lenfoma (% 5) dikkate alınmalıdır. Sindirim sistemi bozuklukları, kusma, diare, kolit görülebilir. Uzun süreli MTX tedavisinde 6. aydan sonra karaciğer toksisitesine dikkat edilmelidir. Myalji, myozit, akne, alopesi rastlanabilecek diğer yan etkilerdir.

AZA kullanılırken birlikte kullanılan ilaçlarla etkileşimine dikkat edilmelidir. ACE inhibitörleri ile kullanım lökopeni artmasına yol açabilir. Allopurinol kan AZA seviyesini yükselttiğinden doz % 25 azaltılmalıdır. CyA ile kullanımında CyA kan seviyesini düşürür. Cumarin ile kullanılması durumunda antikoagulan etki azalır. Siklofosamid ile kullanıldığında karaciğer toksisitesi artabileceğinden kullanılmaması tavsiye edilir.

Salisilatlar MTX itrahını azaltır, Mtx'in plazma proteinlerine bağlanmasını engeller ve ilacın kan seviyesini yükseltirler. Sulfonamidler, barbituratlar, trankilizanlar, tetrasiklinler aynı şekilde plazma proteinlerine bağlanmasını engellerler. Dolayısıyla bu durumlarda dozun düşürülmesi tavsiye edilir. Steroidler MTX in hücreye girmesini engelleyerek etkisini zayıflatırlar. Allopurinol hücre içi purin seviyesini yükselttiğinden her iki ilaçta da birlikte kullanımda doz yükseltilmelidir.

Alkilizan ajanlar grubunda siklofosfamid (CYC) ve klorambusil (CHL) bulunur, bu ilaçlar hücre proliferasyonunu kimyasal yoldan engellerler. Etki ve yan tesirleri antimetabolitlerden daha güçlüdür.

CYC DNA'yı alkileyerek sentez ve fonksiyonunu bozar. Hem T hem de B lenfositlerine etkili olmakla beraber B hücre etkisi daha fazladır. Doz 2 mgr/kg/gün olarak verilir. Ortalama günlük doz 100-150 mgr'dır. Gıdalarla beraber alındığında inaktive olabileceğinden aç karnına alınmalıdır. Takibinde nötrofillerin 1500-2000 altına düşmemesine dikkat edilmelidir. Yan etkileri arasında enfeksiyon riski, hemorajik sistit, lökopeni, trombositopeni anemi, testiküler atrofi, amenore, teratojenite, tümör oluşumu, kusma, bulantı, alopesi sayılabilir. Hacettepe Göz hast. A.B.D. 6 ay-8 yıl takip edilen 174 hastada CYC tedavisi sonucu Azospermi % 94,5, adet düzensizliği % 22, saç dökülmesi % 8, gastrik irritasyon % 4, lökopeni % 3,4, hemorajik sistit % 2,3 olarak tesbit edilmiştir<sup>4</sup>.

Tamesis ve ark.<sup>5</sup> çalışmalarında tedavinin kesilmesine yol açan ağır yan etkileri CYC için %13, CHC için %13,6, AZA için % 15,9 MTX için % 8,6 olarak vermişlerdir.

İmmunosupressif etki gösteren iki yeni ilaçtan daha bahsedilmesi gerekir. Bunlardan biri Tacrolimus (FK 506) diğeri mycophendat mo-

fetildir. Tacrolimus bir makrolid antibiotiktir. Tacrolimus ve sitoplazmik reseptör proteini kalsinörin ile bağlanır, serin-treonin fosfataz etkisini bloke ederek lenfokin aktivasyonunu önler. Etkisi CyA'ya benzemekle beraber gerek güç gerekse yan etki bakımından üstünlüğü yoktur.

Mycophenolat mofetil aktif metaboliti mycophenol asit purin sentezine katılan inosin-monofosfat-dehidrogenaz enzimini inhibe eder. Bu şekilde T ve B lenfositleri proliferasyon ve antikor yapımı engellenir. Başlıca transplantasyon cerrahisinde kullanılmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Nussenblatt R., Palestine A.: Uveitis. s.: 121. Year Book Med.Pub.Inc.Chicago. London 1989.
2. Manthey K.F.: Immunosuppressive Therapie bei intraokularen Entzündungen I. Der Ophthalmologe. 11/1998 s 792.
3. Manthey K.F.: Immunosuppressiva Therapie bei intraokularen Entzündungen II. Der Ophthalmologe 12/1998 S. 846.
4. Kazokoğlu H., Apaydın C.: Visual Prognosis in Behçet's Disease: Effect and complications of immunosuppressive therapy. Recent Advances in Behçet's Disease. Ed.: Lehner T., Barnes C.G.Royal Society of Medicine Series, 1986. s. 309.
5. Tamesis R., Rodriguez A., Christen W. ve ark.: Systemic Drug Toxicity Trends in Immunosuppressive Therapy of Immune and Inflammatory Ocular Disease. Ophthalmology vol. 103 s. 768 1996.