

Oftalmolojide Kullanılan ve İmmün Sistemi Etkileyen İlaçlar

Merih Soylu¹

Bugüne kadar oküler enflamatuvar hastalıklarda çok çeşitli tedavi yöntemleri denenmiş, araştırmacılar tarafından değişik tedavi yaklaşımları uygulanmıştır. Kullanılan yöntem, hem hasta tarafından iyi tolere edilebilmeli, hem de enflamatuvar hastalığı yeterince kontrol edebilmelidir. Bugüne kadar kullanılan tedavi yöntemlerinde uzun sürede yan etkiler görülmekte, bu nedenle yeni tedavi yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Aynı zamanda üveitlerle ilgili yeni bilgiler edinilmektedir. Son yıllarda üveitojenik antijenler ve üveitojenik reaksiyonlar tanımlanmış, enflame gözde biriken lenfosit grupları saptanmış, gözdeki sekestre antijenlere karşı tolerans gelişimi araştırılmış, ön kamarayla ilgili immün deviasyon (ACAID) tanımlanmış, oral toleransın enflamasyonu inhibe ettiği gözlenmiş, gözdeki immün düzenleyici mekanizmalar tanımlanmıştır. Ancak halen ideal tedavi yöntemi bulunamamıştır.^{1,2} Göz immün özgünlüğü olan bir organdır. İris ve silier cisimdeki parankimal hücreler intraoküler bir ortam yaratmakta, bu da göz içine yerleştirilen antijenlere karşı gelişen immün cevabın indüksiyon ve ekspresyonunda değişiklik oluşturmaktadır. Lenfatiklerin olmayışı, kan aköz bariyeri, retinal antijenlerin sekestre olarak bulunuşu ve aközdeki lokal immünmodulatorlar göze immün özgünlük kazandırmaktadır.

Stromal makrofajlar veya iris ve silier cisimdeki dendritik hücreler ön kamaraya verilen antijeni endosite etmekte, TGF yardımcıyla antijen intrasellüler olarak işlenmekte, bu dendritik hücreler trabeküler ağdan geçerek dolaşıma katılarak, dalakta süpressör T lenfositlerini aktive etmekte böylece antijen spesifik geç tip hipersensitiviteye karşı cevap bozularak göz korunmuş olmaktadır. Ön kamaraya IL-1 enjeksiyonu da gözde enflamatuvar cevap açığa çıkmasını engellemektedir³. Ancak bu konuda henüz insanlarda yapılmış çalışma yoktur.

İMMÜNSTİMÜLASYON

Üveitli olgularda kullanılma amacı kişinin hastalığa sebep olan ekzojen faktöre immün cevap oluşturamadığı esasına dayanmaktadır. Ancak bugüne kadarki bulgular üveitlilerin immünkompetan olduğunu, ama immünregülatuvar mekanizmalarda bir bozukluk olduğunu göstermektedir. Bu durumda immünstimülasyonun hastalığı agrave edebileceği de düşünülebilir. Ancak immünsüpresse olgularda bu ajanlar yararlı olabilir. AIDS'li olgularda bu ajanlar spesifik antiviral ajanlarla birlikte kullanılabilir.

Levamisol: antihelmintiktir. Makrofaj ve süpressör T-lenfositlerini aktive etmektedir. Mitojenlere karşı lenfosit cevabını artırmakta ancak yüksek dozda depresyona neden ol-

1. Prof. Dr. , ÇÜTF Göz Hastalıkları ABD Öğr. Üyesi.

maktadır. Doz ayarı iyi yapılmalıdır. Pruritus, ürtiker, kusma, baş ağrısı, polimenore, halüsinasyonlar, agranülositoz gibi yan etkileri vardır. Behçet hastalığında oküler bulgularda etkisi olmamış, ancak mukokütanöz bulgularda yararlı olduğu gösterilmiştir^{4,5}.

BCG (Mycobacterium bovis): Enfeksiyon, tümör ve fakültatif intrasellüler parazitlere karşı non-spesifik direnç geliştirmektedir. Bu direnç gelişimi, hücrel immün mekanizmaların artışı, özellikle makrofajların aktivasyonu ile oluşmaktadır. Bu non-spesifik direnç immünize hostun özelliğidir, lenfositler veya serumun transfüzyonu ile transfer edilememektedir. Tokzoplazmoziste eksperimental olarak ve hastalarda uygulanmış, ancak uzun süreli takiplerde rekürrensleri önlemediği görülmüştür^{6,7}.

İmmünstimülasyona neden olduğu için başka nedenlerle aşı yapılan olgularda üveit geliştirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır⁸.

Son yıllarda HSV-1 aşısı geliştirilmiş olup, ısı ile inaktive edilmiş virüs ile aşılamanın HSV-1 keratit ve keratoüveitlerde relapsların sayısını ve süresini azalttığı gözlenmiştir⁹.

T-hücre aşısı: Eksperimental otoimmün üveitte T lenfositlerinin subpatojenik sayıda verilmesiyle spesifik otoimmün hastalığa karşı direnç gelişmekte ve enjekte edilmiş T hücrelerine karşı proliferatif cevabı olan lenfoid hücreler ortaya çıkmaktadır. Oküler antijenlere spesifik T hücreleri immünopatojenik cevabın modülasyonunda kullanılabilir^{10,11}.

İnterferon: Antiviral bir ajan olup, doğal öldürücü hücre aktivasyonunu, NV proliferasyonu azaltmaktadır. Behçet hastalarında oküler lezyonlardan çok, mukokütanöz lezyonlarda etkili olduğu gösterilmiştir¹².

Transfer Faktör(TF): Tip IV hipersensitivite cevaplarının sensitize organizmadan non-sensitize organizmaya transferini sağlamaktadır¹³. HSV spesifik TF oküler herpeste etkili olabilir¹⁴.

Pentoxifylline, Thymosine-Hepatitis kullanılan immünstimülatör ajanlardır. Son yıllarda oküler enflamasyonda, immünsüpressör ajanlarla birlikte kullanıldıklarında faydalı olabileceklerini gösteren çalışmalar mevcuttur^{15,16}.

PLAZMAFEREZ

Kullanım amacı kandaki eriyebilir ürünlerin kolayca uzaklaştırılması prensibine dayanmaktadır. İntraoküler enflamasyonda humoral immünitenin rolü çok olmasa da, bu yöntemle sitokinler uzaklaştırılabilir. Kesin mekanizma spekülatifdir. Behçet hastalığında akut ataklarda yararlı olabilir. Ancak uzun sürede hastalıkta rebound gelişebilmektedir. Bu nedenle kalıcı klinik etki için steroid veya sitotoksik ajanlarla birlikte uygulanmalıdır.

Hemodilüsyon amacıyla YBMD, üveit, ven oklüzyonuna bağlı makülopatilerde, uveal efüzyon sendromunda plasma değişimi yapılmış, bu hastalarda görme artışı sağlanmıştır¹⁷ Çeşitli çalışmalarda Behçet hastalığında kombine immünsüpressif tedaviye ek olarak aktif dönemlerde terapötik plasma değişimi uygulanmış, bu hastalarda önceye göre ANA, anti-DNA, dolaşan immünkomplekslerde daha etkili ve hızlı azalma tespit edilmiştir. Klinik tablo düzelmiş, plasma değişim sıklığı ve immünsüpressif ilaç dozları giderek azaltılmıştır. Bu tedavi tek başına değil, immünsüpressif tedaviye ek olarak kullanıldığında akut ataklarda geçici rahatlık sağlamakla birlikte, kronik üveit seyrine etkisi bilinmemektedir. Bu konuda uzun süreli ve kontrollü çalışmalara gereksinim vardır¹⁸⁻²³.

GÜNCEL TARTIŞMALAR

İmmüntolerans: Amaç oküler antijenlere karşı uzun süreli tolerans geliştirmektir. En çok geç tip hipersensitivite ve IgE reaksiyonlarında belirgindir. Antijen değişik yollarla verilebilir. Antijen mukozal yolla verildikten sonra başka bir yolla verilirse immün cevap oluşmamaktadır^{24,25}. MS, RA, DM, atopik dermatit, greft reddinde etkili olduğu gösterilmiştir. Doza bağlı olarak T hücrelerinde aktif süpresyon veya klonal anerji oluşmakta, süpresif sitokinler olan TGF β ve IL-4 salgılanmaktadır^{26,27}. Burada antijen uygulama yeri (oral, nazal, parenteral), antijen tipi (protein, peptid, değiştirilmiş peptid), hastalık başlangıcından itibaren geçen sürenin etkisi tartışılmaktadır²⁸. Retinal S antijen ile üveitli olgularda yapılan çalışma sonuçları oldukça umut vericidir^{29,30}. Retinal otoantijen ile üveit ile ilgili HLA class I peptidi (peptid B27PD) arasında benzerlik saptanmış, ve bu peptid ile immüntolerans geliştirdiği gösterilmiştir³¹.

Oral olarak verilen antijenler bağırsağa ulaştığında oradaki hücrelerle ilişkiye girip süpresör T lenfosit birikimine neden olmakta, böylece otoagressif lenfositler aktif süpresyona uğramaktadır. Yüksek doz T hücre anerjisine, düşük doz immünsüpresif sitokin (TGF, IL-4, IL-10) salgılayan hücrelerin artışına neden olmaktadır.

HAT: humanized anti-Tac mAB (anti IL-2 reseptör antikoru) (Daclizumab) Ön çalışmalarda oldukça yararlı olduğu bildirilmektedir. Th1 profili olan üveitlerde etkili olabilir³².

IL-13- eksperimental olarak enflamasyonda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir³³.

i.v immunglobulin: İmmünsüpresiflere cevap vermeyen olgularda kullanılabilir. Ama daha kontrollü çalışmalara gerek vardır³⁴.

Oküler enflamasyonda hala çözülmesi gereken birçok soru vardır. Bugün için steroidler ve immünsüpresör ajanlar en yararlı tedavi yöntemleri olarak görünse de, gelecekte oküler enflamasyonda apoptotik markerlar, gen tedavisi gibi alternatif tedavi yöntemlerinin geliştirileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Streilein WJ, Wilbanks GA, Cousins SW: Immunoregulatory mechanisms of the eye. *J Neuroimmunol* 1992, 39: 185-200.
2. Whitcup SM, Nussenblatt RB: Immunologic mechanisms of uveitis. New targets for immunomodulation. *Arch Ophthalmol* 1997, 115(4):520-5.
3. Eichorn M, Horneber M, Streilein JW, et al: Anterior Chamber-Associated Immune Deviation elicited via primate eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993, 34:2926-30.
4. Sampson D: Studies on levamisole, a potentially useful drug in the treatment of Behçet's syndrome. *J Oral Pathol* 1978, 7(6):383-6.
5. De Merieux P, Spitler LE, Paulus HE: Treatment of Behçet's syndrome with levamisole. *Arthritis Rheum* 1981, 24(1):64-70.
6. Tabbara KF, O'Connor GR, Nozik RA: Effect of immunization with attenuated Mycobacterium Bovis on experimental toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol* 1975, 79(4): 641-647.
7. Bonnet M, Garin JP, La Falce E: Clinical trials of prophylaxis of toxoplasmic retinochoroiditis recurrences by immunotherapy using BCG. *J Fr Ophthalmol* 1980, 3(11):653-5.
8. Price GE: Arthritis and iritis after BCG therapy for bladder cancer. *J Rheumatol* 1994, 21(3):564-5.
9. Pivetti-Pezzi P, Accorinti M, Colabelli-Gisoldi RA, et al: Herpes simplex virus vaccine in recurrent herpetic ocular infection. *Cornea* 1999, 18(1):47-51.
10. Beraud E: T cell vaccination in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1991, 30(636):124-34.
11. Beraud E, Kotake S, Caspi RR, et al: Control of experimental autoimmune uveoretinitis by low dose T cell vaccination. *Cell Immunol* 1992, 140(1):112-22.
12. Kotter I, Durk H, Saal J, et al: Therapy of Behçet's

- disease. *Ger J Ophthalmol* 1996, 5(2):92-7.
13. Rocha H: "Transfer Factor" in ophthalmology. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1977, 171(1):63-70.
 14. Meduri R, Campos E, Scorolli L, et al: Efficacy of transfer factor in treating patients with recurrent ocular herpes infections. *Biotherapy* 1996, 9(1-3):61-6.
 15. Chien R, Liaw Y, Chen T, et al: Efficacy of Thymosine I in patients with chronic hepatitis B: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 1998, 27:1383-7.
 16. Tohme A, el-Khoury I, Ghayad E: Behçet disease. Genetic factors, immunologic aspects and new therapeutic methods. *Presse Med* 1999, 28(20):1080-4.
 17. Brunner R, Widder RA, Fischer RA, et al: Clinical efficacy of haemorrhological treatment using plasma exchange, selective adsorption and membrane differential filtration in maculopathy, retinal vein occlusion and uveal effusion syndrome. *Transfus Sci* 1996, 17(4):493-8.
 18. Raizman MB, Foster CS: Plasma exchange in the therapy of Behçet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989, 27(4):360-3.
 19. Malecaze F, Mathis A, Goudable C, et al: Plasmapheresis and acute attacks of uveitis. *Ophthalmologie* 1989, 3(1):43-5.
 20. Bonnet M, Ouzan D, Trepo C: Plasma exchange and acyclovir in Behçet's disease. *J Fr Ophthalmol* 1986, 9(1):15-22.
 21. Wizemann AJS, Wizemann V: Therapeutic effects of short-term plasma exchange in endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol* 1984, 97:565-572.
 22. You B, Lardenet F, Schooneman F, et al: Plasma exchange in the treatment of Behçet's disease. Preliminary study apropos of 7 cases. *Rev Med Interne* 1983, 4(3):231-5.
 23. Schiel R, Bambaue R, Latza R, et al: Cyclosporine and therapeutic plasma exchange in the treatment of progressive autoimmune diseases. *Artif Organs* 1997, 21(9):983-8.
 24. Rizzo LV, Caspi RR: Immunotolerance and prevention of ocular autoimmune disease. *Curr Eye Res* 1995, 14: 857-864.
 25. Wardrop RM 3rd, Whitacre CC: Oral tolerance in the treatment of inflammatory autoimmune diseases. *Inflamm Res* 1999, 48(3): 106-119.
 26. Matsui M: Application of oral tolerance to the treatment of autoimmune diseases-active suppression and bystander suppression. *Nippon Rinsho* 1997, 55(6):1537-42.
 27. Rizzo LV, Morawetz RA, Miller-Rivero NE, et al: IL-4 and IL-10 are both required for the induction of oral tolerance. *J Immunol* 1999, 162(5):2613-22.
 28. Xiao BG, Link H: Mucosal tolerance: a two-edged sword to prevent and treat autoimmune diseases. *Clin Immunol Immunopathol* 1997, 85(2):119-128.
 29. Nussenblatt RB, Whitcup SM, deSmet MD, et al: Intraocular inflammatory disease(uveitis) and the use of oral tolerance: a status report. *Ann N Y Acad Sci* 1996, 13(778):325-37.
 30. Nussenblatt RB, Gery I, Weiner HL, et al: Treatment of uveitis by oral administration of retinal antigens: results of a phase I/II randomized masked trial. *Am J Ophthalmol* 1997, 123(5):583-92.
 31. Thurau SR, Diedrichs-Möhning M, Fricke H, et al: Oral tolerance with an HLA-peptide mimicking retinal autoantigen as a treatment of autoimmune uveitis. *Immunol Lett* 1999, 68:205-212.
 32. Nussenblatt RB, Fortin E, Schiffman R, et al: Treatment of noninfectious intermediate and posterior uveitis with the humanized anti-Tac mAb: a phase I/II clinical trial. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 22:96(13):7462-6.
 33. Roberge FG, de Smet MD, Benichou J, et al: Treatment of uveitis with recombinant human interleukin-13. *Br J Ophthalmol* 1998, 82(10):1195-8.
 34. Rosenbaum JT, George RK, Gordon C: The treatment of refractory uveitis with intravenous immunoglobulin. *Am J Ophthalmol* 1999, 127(5):545-549.