

Hematoloji'de Eski İlaçlar, Yeni Yaklaşımlar

Doç.Dr.Hamdi AKAN*

immün sistemi baskılayarak veya modifiye ederek çeşitli hematolojik ve nonhematolojik hastalıklara müdahale edilebileceğinin gösterilmesi bir süredir kullanılmakta olan immünsüpressif ve immünmodülatör ilaçların yeni kullanım alanları bulmasına yol açmıştır. Hematolojiyi doğrudan ilgilendirmeyen bazı hastalıklarda kullanılan çeşitli ilaçların immün sistemi etkileyebildiğinin gösterilmesi de bu ilaçların hematolojik hastalıklarda kullanılmasına yol açmıştır. Bu derlemede bu tip ilaçların bilinen klasik kullanımı dışında yer alan kullanımları üzerinde durulacaktır. Yüksek doz immünglobulin, Anti Rh globulin, Siklosporin, Pentoksifilin, Danazol ve Thalidomid üzerinde durulacak ilaçlardır.

Yüksek Doz İmmünglobulin

immünglobulinlerin önce intramüsküler ardından da intravenöz preparatlarının kullanıma sunulması ile primer ve sekonder immün yetmezlik durumlarında olumlu sonuçlar alınabilmektedir(1). Ancak immünglobulinlerin replasman amacı ile kullanılmasının yanı sıra; yüksek doz immünglobulin (YDIG) ile immün sistemin belirgin derecede değiştiği izlenmiştir. Bu değişikliğe yol açan çeşitli nedenler vardır, immünglobulin (Ig) preparatları IgG içerirler ve bu molekülün Fc yapısı ve idiotipik determinantı (antijen tanıyan variable bölge) immün modülasyondan sorumludur, insan vücudunda Fc'ye yönelik reseptör taşıyan çeşitli hücreler ve bu hücreler üzerinde 3 ayrı Fc reseptörü (FcR) saptanmıştır (2). Hücre yüzey FcR ile antijen-antikor kompleksinin bağlanması sonucu 1. RES hücrelerinde fagositozu kolaylaştıran intrasitoplazmik oksidasyon aktive olur. 2. T ve B lenfositler aktive olur 3. Regülatör T lenfositler aktive olup süpresör etki gösterebilirler. Makrofaj yüzeyi FcR'lerinin yüksek doz immünglobulin ile kapatılması sonucu bu olaylar önlenabilir (3,4).

immün sistemin önemli bir özelliği kendisine ait immünglobulin (antikor)'lerin taşıdığı idiotipik determinantlara karşı antikor üretebilmesidir. Bu antikorlara

antiidiotipik antikor adı verilir ve bunlar antijen ile identik yapıya sahiptirler (5). Tedavide kullanılan çeşitli Ig preparatları bu antikorları içerirler (5). Bu antiidiotipik antikorların immün sistemi modüle etmekte; özellikle otoimmün hastalıkları önlemekte önemli rolleri vardır (6).

1. Bir antijene karşı oluşan antikordaki idiotipik determinant, antijen ile birleşmeden önce antiidiotip ile birleşebilir ve bu idiotip-antiidiotip kompleksi otoantikoron antijene yapışmasını bloke eder. Ardından da fagositlere yapışıp ortadan kaldırılır.

2. Antiidiotipik antikor B hücre yüzey reseptörüne bağlanır ve B hücrelerinin antikor yapımını baskılar (down-regülasyon).

3. Regülatuar T hücreleri idiotip-antiidiotip dimerlerle bağlanarak çeşitli lenfokinlerin salgılanmasına yol açabilirler (4-6).

Klinik Kullanım

intravenöz Ig (IVIG) kullanımı immün yetmezlik dışında 2 hastalıkta onaylanmıştır. 1. Kawasaki sendromu, 2. Akut İTP (7-9).

Kawasaki sendromunda IVIG'nin etkisinin, artmış olan sitokinlehn aşırı üretimini ve etkilerini modifiye etmesi şeklinde olduğu bildirilmektedir (7).

Akut İTP'de 400 mg/kg 2-5 gün kullanılması önerilmektedir. Bu dozdaki etkiler çeşitli mekanizmalara bağlıdır. En önemli etki makrofajlar üzerindeki Fc reseptörlerinin blokajı sonucu otoantikor bağlı trombositlerin dalaktan makrofajlarca yakalanmadan geçebilmesidir. Bunun dışında antiidiotipik mekanizma ve glikoforin IIb/IIIa'ya karşı oluşan otoantikorların IVIG ile absorbe edilmesi de etkilidir (8,9).

immünhematolojik hastalıklarda IVIG kullanımı geniş bir alana sahiptir ancak bildirilen değişik endikasyonlar halen araştırma aşamasındadır. Bu konuda ya-

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Hematoloji BD, ANKARA

Tablo 1, İmmüoglobulinlerin kullanım alanları (4)

- A. İmmünohematolojik Hastalıklar
1. Çeşitli nedenlere bağlı trombositopeniler (TTP, alloimmünizasyon, gebelik trombositopenisi)
 2. Otoimmün hemolitik anemi
 - a. Evans sendromu
 - b. Evans sendromu
 3. Red-cell aplazia
 4. Otoimmün nötropeni
 5. Hemofili A ve B
(F VIII ve IX'a karşı otoantikörler taşıyanlar)
- B. Nonhematolojik Hastalıklar
1. Myastenia gravis
 2. Guillan-Barre
 3. Multipl skleroz
 4. SLE ve diğer kollajenozlar
 5. İnsülin bağımlı Diabetes Mellitus
 6. Bullous pemfigoid
 7. Kronik yorgunluk sendromu
 8. Crohn hastalığı
 9. Graft versus Host hastalığı (GVHH)

pılan çalışmalar sonucu bildirilen çeşitli endikasyonlar Tablo 1'de özetlenmiştir (4,8,10).

Siklosporin-A

Siklosporin-A (CsA)'nın klinik kullanımı organ nakli sonrası graft rejeksiyonunu önleyebilme yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Bu etki T hücre aktivasyonunu inhibe etmesine bağlıdır. Siklosporin immünofilin (cyclofilin) adı verilen endojen intrasellüler reseptörlere bağlanır ve hücre içi calcineurin adı verilen protein fosfatazi hedef alır. Sonuçta T hücrelerine bağlı alloimmün ve otoimmün yanıtlar inhibe olur. IL-2 sentezi de baskılanır. Bu etki mekanizması siklosporin ile benzer amaçla kullanılan FK506 ve Rapamisin için benzerdir (11,12). Bu özellikleri ile CsA solid organ transplantasyonlarında rejeksiyonu önleme, kemik iliği transplantasyonunda ise ayrıca GVHH'ni önlemek amacı ile kullanılmaktadır. CsA, T hücreleri üzerine olan bu etkisi nedeni ile değişik otoimmün hastalıklarda da kullanım alanı bulmuştur. Uveit, psoriasis, Tip I D. Mellitus, İGA nefropatisi, Romatoid artrit, Şistozomiazis, malaria bu hastalıklardandır (11). Son yıllarda ciddi aplastik anemi olgularında Antilenfositik globulin (ALG)'ye alternatif olarak CsA kullanımı ile benzer yanıtlar elde edilmektedir (13,14). Refrakter otoimmün hemolitik anemide de CsA iyi bir seçenek olabilir. CsA'nın geniş kullanım alanı var gibi görünmekte ise de, ilacın başta nefrotoksisite olmak üzere diğer ciddi yan etkileri kullanım alanı ve kullanım süresini kısıtlamaktadır (15). Bu nedenle T hücrelerini süprese edici etkisi CsA'ya göre 10-100 kat fazla olan FK506 bu alanda daha geniş yer bulabilecektir.

Anti Rh (Anti-D) Globulin

Anti Rh antikörler Rh uyumsuzluğu olan gebeliklerde sürekli olarak kullanılmaktadır. IVIG'nin akut

ITP'de yararlı olmasının nedeninin bu preparatlarda bulunan anti-D antikörlere bağlı olduğu ve anti-D ile kaplı eritrositlerin makrofaj FcR'lerini bloke ederek trombosit artışına yol açtığı öne sürülmüştür (16). Bunu doğrulamak amacı ile Rh (+) Akut ITP'li hastalarda anti-D uygulanmış ve bu gruptaki olguların çoğunda trombosit sayısının arttığı gösterilmiştir (17). Bu etki özellikle çocuklarda belirgindir. Anti-D'nin etkisi sadece FcR blokajı değil henüz açıklanmayan bir immünomodülasyon ile de olabilir. Hafif hemoliz dışında ciddi bir yan etki yoktur.

Thalidomid

Thalidomid 1950'li yıllarda hipnotik bir ajan olarak piyasaya sürülmüş ancak teratojenik etkisi ortaya çıkınca piyasadan çekilmiştir. 1965'te lepramatoz leprada etkisi olduğu gösterilince yeniden gündeme geldi. 1986'da ise farelerde allojeneik kemik iliği nakli sonrası gelişen akut GVHH tedavisinde etkili olduğu gösterildi ve bunu izleyerek insanlarda özellikle kronik GVHH'da etkin olduğu görüldü (18,19). Thalidomid tedavisinin özelliği ilaç kesilse bile etkinin uzun süre devam etmesidir. Yan etkileri oldukça azdır. Thalidomid'in etki mekanizması bilinmemekle birlikte lenfositlerin antijeni tanımada etki ettiği ve antijenik ya da mitojenik uyarıma yanıtı baskıladığı düşünülmektedir (18-20).

Danazol

Danazol progestinik etisteron'dan türetilmiş bir androjendir ve FSH-LH inhibitör tesiri vardır. Uzun süredir özellikle endometriozisin tedavisinde kullanılmaktadır. Bu olguların tedavisinde kullanıldığı sırada ITP'li bir olgunun düzeldiği izlenmiş ve bunu izleyerek Danazol'un ITP'li olgularda yararlı olduğu gösterilmiştir (21). Danazol'un etki mekanizması iyi bilinmemekle birlikte bu etkinin androjenlerin bilinen hematopoez uyarıcı etkisinden farklı olduğu sanılmaktadır (21,22). Danazol büyüme faktörlerinin varlığında myelopoezi uyarmaktadır, ancak ITP tedavisinde esas etkisinin monosit üzerindeki FcT reseptörlerinin sayısını azaltması olduğu bildirilmektedir. Yine danazol alanlarda T supressor hücre düzeyleri azalmaktadır (21). Danazol'un ITP'de kullanımındaki en olumlu özellik refrakter ITP'li olguların danazola yanıt verebilmesidir. Bu özellikleri ile Danazol, ITP dışında Myelodisplastik sendrom, pure red celi aplazi, otoimmün hemolitik anemi, PNH, SLE gibi immünolojik patolojisi olan çeşitli hastalıklarda denenmiş ve bazılarında olumlu sonuçlar bildirilmiştir (23,24). Aplastik anemide de Danazol kullanımı ile ilgili çeşitli yayınlar vardır (23).

Pentoksifilin

Pentoksifilin (Trental) hemorolojik bir ajan olup, özellikle serebrovasküler sorunları olan yaşlı hastalarda

sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucu bu ilacın inflamasyon ve doku hasarına yol açan mediatörler üzerinde belirgin etkisi olduğu gözlenmiştir. Bu etkiler arasında en belirgin olanı TNF messenger RNA transkripsiyonunu inhibe ederek anti-TNF etkisi göstermesidir. Pentoksifilin aynı zamanda endotel PGI₂, PGE₂ yapımını artırır ve rejional kan akımı ve trombo-lize olumlu katkıda bulunur (25).

Kemik iliği transplantasyonu sonrası ortaya çıkan GVHH, nefrotoksisite, hepatotoksisite gibi sorunlarda TNF ve IL-1 gibi mediatörlerin rolü belirgindir. Bu nedenle özellikle kemik iliği transplantasyonu yapılan olgularda transplantasyon öncesi başlayıp, posttransplant 3 ay süre ile kullanımı önerilmektedir. Bu yöntem ile posttransplant komplikasyonların azaldığı bildirilmiştir (25).

KAYNAKLAR

- Buckley RH, Schiff RI. The use of intravenous immune globuline in immunodeficiency disease. *N Engl J Med* 1991; 325:110-7.
- Unkeless JC. Function and heterogeneity of human Fc reseptors for immunoglobuline G. *J Clin Invest* 1989; 83:355-61.
- Huizinga TW, van der Schoot CE, Jost C, et al. The PI-linked receptor FcRIII is released on stimulation of neutrophils. *Nature* 1988; 333:667-9.
- Dwyer JM. Manipulating the immune system with immune globulin. *N Engl J Med* 1992; 326(2):107-13.
- Coutinho A, Forni L, Holmberg, Ivars F, et al. From an antigen-centered, clonal perspective of immune response to an organism centered network perspective of autonomous activity in a self referential immune system. *Immunol Rev* 1984;79:151-68.
- Abdou MI, Wall H, Lindsley HB, et al. Network theory in autoimmunity: in vitro suppression of serum anti-DNA antibody binding to DNA by antiidiotypic antibody in SLE. *J Clin Invest* 1981; 67:1297-1304.
- Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet*: 1984;2:1055-58.
- Ballou M, ed. Future directions of immunoglobuline therapy. *J Clin Immunol* 1990; 10 Suppl 3s-95s.
- Bussel JB. The use of intravenous immunoglobuline in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 53:147-55.
- Schwartz SA. Intravenous immunoglobuline for autoimmune disorders. *J Clin Immunol* 1990; 10:81-9.
- Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 321 (25): 1725-38.
- Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporine A and FK506. *Immunology Today* 1992; 13:136-42.
- Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisotone with or without cyclosporine. *N Engl J Med* 1991; 19:1297-1304.
- Esperou H, Devergie A, Lehn P, et al. A randomized study comparing Ciclosporin A and antithymocyte globulin for treatment of severe aplastic anemia. *Nouv Rev Fr Hematol* 1989; 31:65-8.
- Palestine AG, Nussenblatt RB, Chan CC. Side effects of systemic cyclosporine in patients not undergoing transplantation. *Am J Med* 1984; 77:652-6.
- Salama A, Kiefel V, Mueller EC. Effect of IgG anti RHO(d) on adult patients with chronic autoimmune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 1986; 22:241.
- Bussel JB, Graziano JN, Komberly RP, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: Analysis of efficacy, toxicity, and mechanis**! of effect. *Blood* 1991;77(9):1884-93.
- Vogelsang GB, Hess AD, Gordon G, et al. Thalidomide induction of bone marrow transplantation tolerance. *Transplant Proc* 1987; 19:2658-61.
- Vogelsang GB, Santos GW, Colvin OM, Chen T. Thalidomide for graft-versus-host disease. *Lancet*, April 1988; 9:827.
- Kaitln Kl. Graft-versus-Host disease (Letter). *N Engl J med* 1991;325(5):357.
- Majer RV, Green AE, Green PJ. Danazol is effecive in refractory adult immune thrombocytopenia. *Hematol Rev* 1990;4:125-31.
- Sellen C, Catalano L, de Rosa G, et al. Danazol: invitro effects on human hemopoiesis and in vivo activity in hypoplastic and myelodysplastic disorders. *Eur J Haematol* 1991;47:197-203.
- Lippman SM, Durie BGM, Garewal HS, et al. Efficacy of danazot in pure red cell aplasia. *Am J Hematol* 1986; 23:373-9.
- Stadtmauer EA, Cassileth PA, Edelstein M, et al. Danazol treatment of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1991;77:502-8.
- Bianco JA, Appelbaum FR, Nemunaitis J, et al. Phase I-II trial of Pentoxifylline for the prevention of transplant related toxicities following bone marrow transplantation. 1991; *Blood* 78(5): 1205-11.