

İMMÜNOSUPRESSİF MEDİKASYONDA YAN ETKİLER

Dr. Arif Kayaalp (*)

Konumuzu teşkil eden «*İmmunosupressif Medikasyonda Yan Etkiler*»e geçmeden önce kısaca «*Şimik Substanslarla Elde Olunan İmmunosupressiyon Effektin*» mekanizmasına değinmek istiyoruz.

Makroorganizmada Antikor produksiyonu ancak şu iki koşulun bir arada bulunması sonucu husule gelebilir: bunlardan birincisi; hücrenin yetenekli olabilmesi diğeri yani ikincisi ise aktif olarak yine hücrenin çalışabilmesidir. Hücrelerin bu potansiyellerini birçok substanslarla hafifletmek veya tamamen ortadan kaldırmak bugün için imkân dahiline girmiştir. Bu substanslarla yapılan çalışmalarda hücre yapısında husule getirilebilen değışiklikleri şu şekilde özetleyebiliriz;

1. Hücre biyoşimisini elde bulundurmak,
2. Hücre proliferasyonunu kısıtlamak,
3. Cytolyse olayının şiddetini artırmak.

Son yıllarda Cytostatic'lerin daha geniş bir deyimle İmmunosupressif tedavi aplikasyonlarının yan etkileri konusu bir hayli önem kazanmaya başlamıştır. Bu derece aktif ve genel ilgiyi çeken bu konuya eğilebilmek için kanımızca yeteri derecede tecrübelere sahip olmak zorunludur. Önce şu iki temel husus hakkında açıklama yapmak ve konuya açıklık verme yönlerinden yararlı olur kanısındayız: Maalesef, farmakologlar, biyologlar ve biz hekimler tarafından her zaman unutulmuş birinci nokta, hayvan deneyleri sonuçlarına güvenerek bunların insanlara tatbik edilmesidir. Laboratuvarda elde edilen sonuçlar ne kadar pozitif olursa olsunlar bazen deney hayvanından diğeri deney hayvanına geçişte dahi değışik değerler alınmasına neden teşkil etmektedirler. Unuttuğumuz veya güçlük arzeden ikinci önemli nokta ise, bu konu üzerindeki çalışmaların kapsamının çok yeni olmasıdır. Drog'lar, geniş anlamda son on yıldanberi kullanılmaktadırlar. Tümör tedavisinde ise bir insan jenerasyonunun yetişmesinden çok daha kısa olan bir süreden beri yani yirmibeş yıldanberi applike olunmakta-

(*) Şişli Çocuk Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Servisi Şefi.

dırlar. Ve bu kadar kısa bir deneme dönemi içerisinde son sözü söylemek pek imkân dahilinde olmasa gerek!

Yalnız bu demek değildir ki biz İmmunosupressiflerin kısa ve uzun süreli yan tesirlerini bilmiyoruz. Bizim burada belirtmek istediğimiz yan etkiler için pozitif veya negatiftir derken katı tutum içerisinde hekimin girmesi için zamanın ve denemelerin henüz erken olduğu hususuna dikkate alınması gerçektir.

Tablo: 1'de, İmmunosupressiflerin «Arzu edilmeyen» Temel Etkilerini görmekteyiz (*Trepel'e* göre, modifiye şekil):

-
1. Dokuların normal ve fizyolojik değişmelerinde rol oynayan Proliferasyonu engellemek;
 - a) Hemopoez (Eritrosit, Granülosit ve Trombosit üretimi),
 - b) Mukoza (özellikle Gastrointestinal traktüs, Mesane),
 - c) Epidermis ve buna bağımlı oluşumlar (Kıl kökleri),
 - d) Genital organlar (Azospermi, Amenore).
 2. Yeniden doku teşekkülü fizyolojisini engellemek;
 - a) Yara iyileşmesi,
 - b) Vücut gelişmesi,
 - c) Embriyogenez (Doğal oluşum hataları, ölü doğum).
 3. Enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmasına zarar vermek.
-

Bu tabloda, çocuk hekimliği yönünden üzerinde durmamız gereken en önemli hususlardan biri muhakkak ki İmmunosupressiflerin Hemopoeze yaptıkları etkilerdir. Tedavi altındaki çocuklarda, sistematik hematolojik kontroller zorunludur. Bu sistemde husule gelen değişikliklerin çoğu reverzibldirler, ayrıca kemik iliğinin toksik etki altında kalmasından da her zaman kaçınılmalıdır. Mukozalarda husule gelen yan etkiler bilhassa Cyclophosphamid'lerle tedavide görülmekte ve hemorajik sistit olarak nitelendirilmektedirler. Saç dökülmesi de reverzibldir. Spermio ve Oogenez çocuk hekimleri için pek önem taşımaz ve ikinci derecede enteresandır. Yara iyileşmesinin gecikmesi süreci, pratikte pek görülmemektedir. Organizmadaki gelişme gecikmesi Corticosteroid'lerle tedaviye nazaran daha az oranda görülmektedir. Kaybedilen gelişme açığı, İmmunosupressif tedaviye son verildikten veya doz azaldıktan sonra yerine konulabilir.

Tablo: II 'de ise Enfeksiyonlara karşı organizma savunmasına İmmunosupressiflerin zarar verme durumları görülmektedir:

-
- İmmunosupressifler Makroorganizmada şu sistemleri etkilerler;
- a) Retikülo-endotelyel sistem (antiijenleri kabul etme ve taşıma),
 - b) İmmunocyte'ler (sellüler ve humoral antikör produksiyonunu),
 - c) Granulocyte ve Monocyte'ler (patojen mikroorganizmaları fago-site etme),
 - d) Diğer hücre sistemlerini (İnterferon produksiyonu, Kompleman sentezi).
-

İmmunosupressif tedavi altında bulunan bir organizmada enfeksiyonlara karşı mukavemetin kırılmasını önlemekten pek kaçınılamaz. Çünkü organizmanın İmmun fonksiyonları ile enfeksiyonlarda savunmanın kırılması birbirlerinden pek ayrılamaz. Bu nedenle çıkar yol; İmmunosupressif tedaviye alınacak çocukların mutlak surette, tedavi uygulamasından önce koruyucu aşılarının yapılması zorunluluğudur.

Tablo: III 'te İmmunosupressiflerin gerçek ve ciddî yan etkileri görülmektedir. Bunlar erken manifestasyonlar (hemoliz veya ilaç ateşi) yahutta verilen ilâcın doğru doze edilmesi fakat sonradan kontrolünün herhangi bir nedenle yapılamamış olması. Bilhassa böbrek yetersizliği olan hastalarda azaltılmış dozları aplike etmek yerinde olur. Erken manifestasyonların yanında ise gördüğümüz diğer bir husus ta İmmunosupressiflerin geç yan etkileridir;

-
1. Derhal veya birkaç hafta sonra görülen Manifestasyonlar;
 - a) Santral S.S.'ne toksik etki (bulantı, başdönmesi),
 - b) Anafaksi (Antilymphocyter serum),
 - c) Ekzantem, ilaç ateşi,
 - d) Kardiyotoksisite (Daunomycin),
 - e) Nörotoksisite (Vincristin),
 - f) Hepatotoksisite (6-mercaptopurin, Azathioprin).
 2. Seneler veya jenerasyonlar sonra görülen Manifestasyonlar.
 - a) Kanserojen effekt,
 - b) Mutajen effekt (somatik veya genetik).
-

Özet

Son görüşlerin ışığı altında İmmunosupressiflerin yan etkileri incelenmiştir. Bunları iki büyük grupta toplamak mümkündür:

I. Erken Manifestasyonlar; derhal veya birkaç hafta sonra görülen belirtilerdir,

II. Geç Manifestasyonlar; Seneler veya jenerasyonlar sonra tezahür ederler.

Temel Yan Etkileri de şöylece özetleyebiliriz :

- a) Hücre gelişmesini engelleme,
- b) Kanser teşekkülüne neden teşkil etme,
- c) Mutasyon,
- d) Doğal teşekkül hataları.

Summary

The side effects of immunosuppressive drugs have been reviewed.

LİTERATÜR

- 1 — Gross, R. : Wirkungen und Nebenwirkungen der Langzeittherapie mit Zytostatika. Therapiewoche 18, 1113 (1968).
- 2 — Kayaalp, A., Kayaalp, N. : İmmunite (Yeni görüşler ve İmmunosupressiflerin Organizmada Etki Mekanizmaları). İstanbul Çocuk Hastahanesi Tıp Bülteni.
- 3 — Kayaalp, A. : Nephrotic Syndrom Tedavisinde İmmunosupressif Tedavinin Yeri ve Aldığımız Sonuçlar. İstanbul Çocuk Hastahanesi Tıp Bülteni (1973).
- 4 — Neidhard, M. : Nebenwirkungen der İmmunosupressiven Therapie. Mschr. für Kinderheilkunde. Heft 6, Juni 1972.
- 5 — Trepel, F. : Diskussionbemerkungen über Nebenwirkungen der cytostatischen Therapie. Langenbecks Arch. Chir. 325. 1038 (1969).
- 6 — Wohlenberg : Zur Langzeitbehandlung mit İmmunosuppressiva. Dtsch. med. Wschr. 95, 40 (1970).