



Dermatolojik hastalıkların tedavisinde immunmodülasyon

Immunomodulation in the treatment of dermatological diseases

Züleyha Özgen, Dilek Seçkin

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Dermatolojide kullanılan topikal ya da sistemik tedavilerin çok büyük bir kısmının, hatta fiziksel tedavi yöntemlerinin bile etki mekanizmaları arasında immünolojik etkiler önemli yer tutmaktadır. Bu etkiler, tedavi edilen hastalığa göre değişmek üzere, immun sistemin baskılanması ya da stimüle edilmesi veya mevcut fonksiyonların değiştirilmesi yönünde olabilir. Bu makalede, dermatolojik hastalıkların tedavisindeki etkilerini başlıca immunmodülasyon yoluyla gösteren ilaçlar anlatılmaktadır. Makalede yer alan tedavi seçenekleri azatiyoprin, mikofenolat mofetil, siklosporin, glukokortikosteroidler, topikal kalsinörin inhibitörleri, foto(kemo)terapi, intravenöz immunglobulin, interferon, rituksimab, omalizumab, imiquimod ve ekstrakorporeal fotoferez, özellikle immunmodülasyon yönündeki etkilerini vurgulayan bir bakış açısıyla anlatılmış, bu ajanların kullanım şekillerine, tedavi protokollerine, tedavi sırasında monitörizasyon konusundaki önemli noktalara yer verilmemiştir. (Türkderm 2013; 47: Özel Sayı 1: 46-51)

Anahtar Kelime: İmmunmodülasyon, dermatoloji, tedavi

Summary

Immunological effects have an important role in the action mechanisms of the majority of topical and systemic agents, and even some physical treatment modalities in dermatology. Depending on the disease being treated, these effects may be suppression or stimulation of the immune system as well as modulation of the existing functions. Agents that show their effects mainly by immunomodulation in the treatment of dermatological diseases are discussed in the present article. Treatment alternatives included in the article, azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclosporine, glucocorticosteroids, topical calcineurin inhibitors, photo(chemo)therapy, intravenous immunoglobuline, interferon, rituximab, omalizumab, imiquimod and extracorporeal photopheresis are discussed focusing especially on their immunomodulatory effects without any mention on their prescribing details, treatment protocols and monitorization aspects. (Turkderm 2013; 47: Suppl 1: 46-51)

Key Words: Immunomodulation, dermatology, treatment

Giriş

İmmun sistem, dermatolojik hastalıkların pek çoğunun patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Dermatolojide kullanılan tedaviler, hastalık patogeneğinde ön planda yer alan immünolojik mekanizmaları hedef alarak etki gösterebilmektedir. Bu etki, tedavi edilen hastalığa göre değişmek üzere, immun sistemin baskılanması ya da stimüle edilmesi veya mevcut fonksiyonların değiştirilmesi yönünde olabilir. Aslında dermatolojide kullanılan topikal ya da sistemik tedavilerin çok büyük bir kısmının, hatta

fiziksel tedavi yöntemlerinin bile etki mekanizmaları arasında immünolojik etkiler önemli yer tutmaktadır. Bu makalede, dermatolojik hastalıkların tedavisindeki etkilerini başlıca immunmodülasyon yoluyla gösteren ilaçlar anlatılmaktadır. Ancak, immunmodülasyon, değişen derecede, pek çok dermatolojik tedavi ajanı için geçerli bir etki mekanizması olduğundan, bu makale, bu tedavilerin tümünü kapsamamaktadır. Ayrıca makalede yer alan tedavi seçenekleri, özellikle immunmodülasyon yönündeki etkilerini vurgulayan bir bakış açısıyla anlatılmış, kullanım şekilleri, yan etkileri, monitörizasyon gibi konulara ayrıntılı yer verilmemiştir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Dilek Seçkin, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 216 657 06 06/4648 E-posta: seckin_dilek@yahoo.com

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*



Azatiyoprin

Dermatolojide en sık kullanılan immunsupresif ajanlardan biridir. 1960'lı yıllardan beri farklı endikasyonlarda reçete edilen bir ilaç olmasına rağmen¹, güncelliğini halen korumaktadır. Azatiyoprin, aslında bir ön ilaç olup, oral yolla alındıktan sonra 6-merkaptopurine dönüşür. 6-merkaptopurin, biri tiyopurinmetiltransferaz (TPMT), diğeri ksantin oksidaz olmak üzere 2 farklı enzim tarafından, sırasıyla, 6-metilmerkaptopurin ve 6-tiyourik asite dönüştürülerek inaktive edilir. 6-merkaptopurinin inaktif metabolitlerine dönüşmesinde bir defekt olması durumunda, tiyopurin metabolizmasının aktif metabolitleri olan tiyoguanin nükleotidleri fazla miktarda oluşur ve çeşitli toksik etkiler ortaya çıkar. İnaktivasyon yolağındaki defektin temel sebebi ise, TPMT aktivitesinde genetik olarak belirlenen varyasyonlardır¹⁻³. TPMT aktivitesinde artış, metabolizmanın inaktivasyon yönünde ilerlemesine yol açacağından, yeterli etkinlik için azatiyoprin dozunun artırılması gereksinimi doğar. Buna karşılık, TPMT aktivitesinde azalma, tiyoguanin nükleotidlerinin artışına ve enzim aktivitesinde azalmanın derecesine bağlı olarak değişen derecede, başta miyelosupresyon olmak üzere çeşitli yan etkilerin ortaya çıkmasına sebep olur^{4,6}. Azatiyoprinin aktif metaboliti olan 6-tiyoguanin bir pürin analogudur. Azatiyoprin, DNA, RNA ve protein sentezini inhibe eder. Langerhans hücrelerinin sayısını ve antijen sunma özelliklerini azaltır. T lenfosit fonksiyonlarını ve B lenfositlerinin antikor oluşumunu baskılar^{2,7,8}. Immunsupresif özelliği dışında antiinflamatuvar etkileri de olan azatiyoprinin⁷ dermatolojideki kullanım alanı oldukça geniştir. Pemfigus vulgaris ve büllöz pemfigoid, lupus eritematozus, dermatomyozit, şiddetli atopik dermatit ve kronik aktinik dermatit gibi dirençli dermatitler, Wegener granülomatosisi ve diğer vaskülitler, Behçet hastalığı ve piyoderma gangrenozum gibi hastalıklarda etkinliği bilinmektedir¹. Başlıca yan etkileri miyelotoksisite hepatotoksisite ve bulantıdır. Uzun süreli immunsupresyona sebep olması nedeniyle, enfeksiyon ve neoplazi riskinde artış ile ilişkili bir ajandır^{1-3,7}.

Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil, dermatolojide kullanım alanı açısından azatiyoprin ile oldukça benzerlik gösterir. 1995 yılında FDA (Food and Drug Administration) tarafından böbrek ve karaciğer transplantasyonunda allogreft reddini önlemek amacıyla kullanımı onaylanmış bir immunsupresiftir⁹. Oral olarak alındıktan sonra, plazma esteraz aracılığıyla, aktif metaboliti olan mikofenolik asite dönüşür. Mikofenolik asit, de novo pürin sentezinde anahtar rol oynayan bir enzim olan inozin monofosfat dehidrogenazı inhibe eder. Bu enzimin inhibisyonu ise, DNA ve RNA sentezi için önemli bir substrat olan guanozin monofosfatın oluşmasına engel olur. T ve B lenfositleri, pürin sentezi için de novo yola bağımlı iken, başka hücrelerde salvaj yolla da pürin sentezi gerçekleştirilebilir⁹⁻¹¹. Mikofenolat mofetilin spesifik olarak T ve B lenfositlerinin proliferasyonunu engellemesi, bu ilaçla istenmeyen yan etkilerin azatiyoprine oranla daha az görülmesinin temel sebebidir. Mikofenolat mofetilin lenfositler üzerindeki sitostatik etkilerinin yanısıra, antikor oluşumunu baskılama, lenfosit ve monositlerin endotele adezyonunu azaltarak lökositlerin inflamasyon alanına toplanmasını engelleme, gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonlarını baskılama gibi etkileri de bulunmaktadır^{7,12}. Mikofenolat mofetil, azatiyoprin gibi, immunsupresif etkilerinin yanısıra antiinflamatuvar özelliklere de sahip bir ilaçtır⁷.

Mikofenolat mofetilin dermatolojide kullanıldığı başlıca hastalıklar, otoimmün büllü hastalıklar, dermatitler, lupus eritematozus,

dermatomyozit, çeşitli vaskülitler, psoriasis ve greft-versus-host hastalığıdır⁹. En sık görülen yan etkileri gastrointestinal yan etkiler olup, miyelotoksisitesi nadirdir^{2,3,9,10}. Azatiyoprin ve mikofenolat mofetilin pürin sentez inhibisyonu şeklindeki temel etki mekanizmaları, bu iki ilacın dermatolojide ortak kullanım alanına sahip olmasına yol açmaktadır. Mikofenolat mofetilin lenfositlere spesifik etkisi ise, bu ajanı, azatiyoprine göre daha az yan etkiye sahip bir seçenek haline getirmektedir. Mikofenolat mofetil, azatiyoprinde daha pahalı bir ilaçtır.

Siklosporin

Siklosporin, selektif olarak T lenfositlere etkili olduğu gösterilmiş ilk immunsupresif ajandır. 1983 yılında FDA tarafından transplant reddinin önlenmesi için, 1997 yılında ise psoriasisde kullanımı onaylanmıştır¹³. Antijen sunumu sırasında, antijen sunucu hücre ile T lenfosit etkileşimi sonucu ortaya çıkan T hücre reseptör aktivasyonu, hücre içinde kalsiyum artışına sebep olur. Artan kalsiyum kalmoduline bağlanır ve bu kompleks, kalsinörini aktive eder. Kalsinörin-kalmodulin kompleksi, aktive T hücre nükleer faktörünün sitoplazmik kısmını (NFaTc) defosforile ederek NFaTc'nin nükleus içine girmesine sebep olur. NFaTc, nükleus içinde, aktive T hücre nükleer faktörünün nükleer kısmı ile birleşerek NFaTc-NFaTn kompleksini oluşturur. Bu kompleks, interlökin (IL) 2 başta olmak üzere, IL-3, IL-4, TNF- α ve IFN- γ gibi sitokinler için bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapar. Siklosporin, intrasitoplazmik bir protein olan siklofilin ile bağlanarak, kalsinörin fosfatazı inhibe eder. Böylece NFaTc defosforile olamaz ve nükleus içine giremez^{7,13}. IL-2 ve diğer sitokinlerin transkripsiyonu gerçekleşemez. Siklosporin, bu şekilde, epidermis ve dermisteki lenfosit ve makrofajların azalmasını sağlar, T hücreler, doğal öldürücü (NK) hücreler ve antijen sunucu hücrelerin aktivasyonunu inhibe eder. Ayrıca keratinosit proliferasyonunu ve mast hücrelerinden histamin salınımını inhibe eder, endotel yüzeyindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve T lenfosit ve nötrofil infiltrasyonunu azaltır¹³⁻¹⁵. Siklosporinin dermatolojideki başlıca kullanım alanı, T lenfositlerin patogeneze önemli rol oynadığı hastalıklardır. Bunlar içinde psoriasis, atopik dermatit, prurigo nodularis, kronik ürtiker, piyoderma gangrenozum, dermatomyozit, fotodermatozlar, paraneoplastik pemfigus, liken planus ve alopesi areata sayılabilir^{13,16,17}. Başlıca yan etkileri hipertansiyon ve nefrotoksisite olup, siklosporin kullanımı sırasında ilaç etkileşimleri konusunda özellikle dikkatli olmak gereklidir.

Glukokortikosteroidler

Glukokortikosteroidler (GKS) temel olarak antiinflamatuvar özellikleri ile çok geniş kullanım alanına sahip ajanlardır. 1950 yılında Hench ve arkadaşları, GKSlerin etkileri ve toksisiteyi üzerine yaptıkları çalışmaları ile Nobel ödülü almışlardır¹⁸. GKS, sitoplazmik reseptörüne bağlandıktan sonra nükleus içine transloke olur. GKS'lerin etki mekanizmaları içerisinde, NF- κ B inhibisyonu ve inflamatuvar yanıtın baskılanması, intrasellüler adezyon molekülü 1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin inhibisyonu, nitrik oksit sentaz, siklooksijenaz ve fosfolipaz gibi inflamatuvar enzimlerle birlikte, TNF- α , GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 gibi çeşitli sitokinlerin sekresyonunda azalma sayılabilir¹⁹. GKSlerin etkisiyle kemik iliğinden nötrofillerin dolaşıma geçmesi sonucu nötrofil ortaya çıkar, ancak, adezyon molekülleri ve kemoatraktanların da inhibisyonu nedeniyle, nötrofiller inflamasyon alanına göç edemez²⁰. GKS'lerin diğer etkileri arasında, IL-2'nin azalması nedeniyle T hücre aktivasyonunda inhibisyon, dendritik hücreler tarafından T hücrelerine antijen sunumunda azalma, dolaşımda yer alan eozinofillerin sayısında azalma yer almaktadır^{19,21}.

B hücre fonksiyonu inhibisyonu ise ancak yüksek dozlarda GKS verilmesi ile ortaya çıkmakta olup¹⁹ özellikle pemfigus vulgariste pulse steroid tedavisi başlıca bu mekanizmayla etkili olur. GKS'ler, immunsupresif, immunmodulator ve antiinflamatuvar özellikleri aynı anda barındıran ve hedefe özgü olmayan etki mekanizmaları nedeniyle, patogenezleri farklı pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bu hedefe yönelik olmayan etkiler, özellikle uzun süreli kullanımda pek çok sistemi ilgilendirebilen yan etkilerin de ortaya çıkmasıyla ilişkilidir.

Topikal kalsinörin inhibitörleri

Oral takrolimus, transplant hastalarında uzun yıllardır kullanılmakta olan immunsupresif bir ilaçtır. Topikal takrolimus ve pimekrolimus, başlıca atopik dermatit olmak üzere steoidlerin etkili olduğu çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan makrolaktam immunmodulator ajanlardır. Etkilerini, sitoplazmik makrofilin reseptörüne bağlanarak gösterirler. Makrofilin ile oluşturdukları kompleks, siklosporin-siklofilin kompleksine benzer şekilde, kalsinörini inhibe ederek, yukarıda bahsedildiği gibi çeşitli sitokinlerin ekspresyonunun azalmasına yol açar. IL-2, IL-4, IL-10 ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve T hücre proliferasyonunun inhibisyonu, epidermal dendritik antijen sunucu hücrelerin yapısında ve fonksiyonunda değişiklik ve mast hücrelerinden histamin salınımında inhibisyon, topikal kalsinörin inhibitörlerinin etkileri arasındadır²²⁻²⁴.

Foto(kemo)terapi

Ultraviyole (UV) ışınlarının dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanım öyküsü çok eski yıllara dayanır. Niels Ryberg Finsen, yapay UV ışınları ile lupus vulgarisi tedavi ederek, bu buluşuyla 1903 yılında Nobel ödülü kazanmıştır. Finsen, günümüze kadar dermatoloji alanında Nobel ödülü almış tek kişidir. 1923 yılında Goeckerman rejimi (UVB + katran), 1970'li yıllarda psoralen ve UVA (PUVA) tedavisi tanımlanmış, 1984 yılında ise dar bant UVB'nin psoriasisteki etkinliği ile ilgili ilk makale yayınlanmıştır²⁵. UV ışınlarının çeşitli deri hastalıklarının tedavisindeki başarısından temel olarak immunsupresif etkileri sorumludur. UV ile indüklenen immunsupresyonu araştırmak için en iyi model, kontakt hipersensitivite indüksiyonunun supresyonu modelidir²⁶. Potent kontakt allerjenlerin topikal olarak uygulanması sonrası birkaç gün sonra antijene spesifik sensitizasyon ortaya çıkar. Daha önce UV ışınlarına maruz kalmış deriye aynı kontakt allerjenin uygulanması durumunda ise sensitizasyon ortaya çıkmaz. Bunun sebebi, UV etkisi ile meydana gelen ve uzun süreli olan antijene spesifik immuntoleranstır. Immuntolerans, UV ile indüklenen, antijene spesifik CD4 ve CD25 pozitif T regülatuar hücreler aracılığıyla ortaya çıkmaktadır²⁶⁻²⁸. UV ile indüklenen immunsupresyon için asil tetikleyici faktör, siklobütan pirimidin dimerleri ve 6-4 fotoürünlerin oluşumu ve DNA hasarır²⁹.

İntravenöz immunglobulin

İlk kez kullanıldığı 1980'li yıllardan beri intravenöz immunglobülin (İVİG) tedavisinin kullanım alanları her geçen gün artmaktadır. Hem immunreplasman, hem immunmodülasyon hem de inflamasyonu baskılamak amacı ile kullanılmaktadır. 1000-15000 arası vericiden alınan plazma havuzundan elde edilir. Saflaştırılmış immunglobülini stabilize etmek amacı ile glikoz, maltoz, sükroz, mannitol, sorbitol, glisin ya da albumin gibi ajanların genelde eklenmesi gerekmektedir. İmmunglobülin oranının %90'ından fazlasını IgG oluşturur. İki gr/kg dozunda İVİG infüzyonu yapıldığında serum IgG seviyesi yaklaşık 5 kat artar³⁰. Dermatolojide geniş kullanım yeri bulan İVİG tedavisi Kawasaki hastalığı, otoimmün büllöz hastalıklar, ürtiker, hipereozinofilik hastalıklar, skleromiksödem, toksik epidermal nekroliz, atopik dermatit, pretibyal

miksödem, konnektif doku hastalıkları, nefrojenik fibrozan dermopati, piyoderma gangrenosum, Behçet hastalığı ve diğer vaskülitler, yaygın viral siğiller, polimorf ışık erüpsiyonu gibi hastalıklarda kullanılmıştır³¹⁻³⁵. Dermatolojik endikasyonlarından sadece Kawasaki hastalığı FDA tarafından onaylanmıştır. Başarılı tedavi sonuçları ve diğer alternatif ajanlara kıyasla daha güvenli olması nedeni ile özellikle toksik epidermal nekroliz, pemfigus ve pemfigoid grubu otoimmün büllü hastalıkların tedavisinde oldukça önemli bir seçenektir³⁶⁻³⁹.

İVİG immunmodulator etkisini, patolojik otoantikorları azaltma, T hücre aktivasyonunu engelleme, kompleman aracılı hasarı bloke etme, inflamatuvar sitokinlerin üretim ve salınımını engelleme, dendritik hücrelerin farklılaşması ve gelişimini engelleme, kortikosteroidlere karşı hassasiyeti artırma, tromboksan A2 ve endotelini inhibe etme ve prostasiklin salınımını artırma gibi çeşitli mekanizmalar ile gösterir^{40,41}. Ayrıca İVİG, toksik epidermal nekrolizin patogenezinde yer alan, keratinositlerin apoptozundan sorumlu, keratinosit yüzeyinde yerleşik Fas (CD95, Apo-1) ve Fas ligand (Fas L, CD95L)'in birbirine bağlanmalarını, Fas reseptörünü bağlayarak engeller. Bu mekanizma sayesinde toksik epidermal nekroliz hastalarında ayrışmanın ilerlemesini durdurur⁴².

İnfüzyon aracılı yan etkileri hastaların %10'undan daha azında görülürken genelde hafif ve kendini sınırlayan niteliktedir. Bu yan etkiler, baş ağrısı, kas ağrısı, flushing atakları, ateş, üşüme, titreme, yorgunluk, mide bulantısı, kusma, göğüste huzursuzluk, yüksek ya da düşük kan basıncı, taşikardi ve deri döküntüsü şeklindedir. İnfüzyon öncesi asetaminofen, non-steroid antiinflamatuvarlar, antihistaminikler ya da kortikosteroidler gibi ilaçların kullanımı bu yan etkilerin ortaya çıkmasını azaltabilir⁴³. Kas ağrısı, üşüme, titreme ve göğüste huzursuzluk hissi infüzyonun ilk bir saatinde gelişebilmekte ve infüzyona yarım saat kadar ara verilip daha sonra daha yavaş olarak devam edildiğinde genellikle hastalar rahatlamaktadır. Yorgunluk, ateş ya da mide bulantısı gibi şikayetler infüzyon sonrasında da gelişebilmekte ve 24 saate kadar devam edebilmektedir. Deri lezyonları ekzematöz döküntüler, ürtiker, likenoid reaksiyonlar, kaşıntı ve peteşi şeklinde bildirilmiştir^{44,45}. Daha nadir görülen ama daha şiddetli yan etkiler tromboembolik olaylar, hemolitik anemi, akut akciğer hasarı, aseptik menenjit, anafilaksi ve renal tubuler nekroz şeklindedir^{30,46}. Her kan ürünü olduğu gibi İVİG tedavisi ile de enfeksiyon bulaşma riski vardır. 1990'lı yıllarda Amerika'da hepatit C virüsü bulaşlarının bildirilmesi üzerine FDA tarafından konulan sıkı kurallar sonrasında efektif ve birbirini tamamlayıcı, farklı patojen uzaklaştırma yöntemleri uygulanmıştır. Bu şekilde, bilinen ya da bilinmeyen patojenlerden bu ürünlerin güvenli bir şekilde arındırıldığı kabul edilmektedir^{47,48}.

İnterferon

İnterferonlar, alfa (α), beta (β), gamma (γ) olmak üzere üç temel tipi olan sitokinlerdir. α -interferon lökositlerden, beta-interferon fibroblastlardan ve gamma-interferon immun sistem hücrelerinden köken alır. Bu üç tip interferonun antiviral ve antiproliferatif etkileri benzerdir, ancak, immunmodulator özellikleri farklılık gösterir³⁰. Etkili olabilmeleri için hedef hücrenin yüzeyindeki belirli reseptörlere bağlanmaları gerekir. α ve β interferon aynı reseptöre bağlanırken, γ farklı bir reseptöre bağlanır. Antiviral etkinliklerini, 2'-5'A sentetazi, ribonükleaz L'i ve protein kinaz P1'i indükleyerek gösterirler. 2'-5'A sentetazi indüklenme, çeşitli büyüme faktörlerini inhibe etme, p53 tümör baskılayıcı genin ekspresyonunu artırma ve c-myc, c-fos ve c-ras onkogenlerinin ekspresyonunu baskılama yoluyla antiproliferatif etkinlik gösterirler³⁰. Sınıf 1 ve 2 MHC

antijenlerini uyararak, doğal öldürücü (NK) hücrelerin sayısını artırarak ve Th2 lenfositlerden IL-4, IL-5 ve IL-6 gibi sitokinlerin salgılanmasını engelleyerek immunmodülasyon yaparlar⁴⁹. İnterferon alfanın (alfa-2a=RoferonA®, alfa-2b=İntronA®) HIV ile ilişkili Kaposi sarkomu tedavisinde FDA onayı varken, interferon-alfa 2b'nin ek olarak anogenital siğillerde de FDA onayı bulunmaktadır. İnterferonlar çoğu endikasyonda ruhsatsız olmalarına rağmen dermatolojide birçok hastalıkta başarıyla kullanılmaktadır. Bu hastalıkların başlıcaları Kaposi sarkomu (HIV ile ilişkili ya da değil), kutanöz T hücreli lenfoma, keratoakantom, skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, hemanjiomlar, malin melanom ve viral siğillerdir³⁰. Ayrıca aktinik keratoz, mastositoz, anjiosarkom, keloid, varisella zoster ve HSV enfeksiyonları, leyşmanyaya, skleroderma, lupus, Behçet hastalığı gibi hastalıklarda da başarıyla kullanılmalarını bildiren yayınlar mevcuttur⁵⁰⁻⁵². Yaygın ve sistemik hastalıklarda değişen dozlarda subkutan ya da intramusküler enjeksiyonlar yapılırken sınırlı hastalıkta lezyon içine enjeksiyon daha çok tercih edilir. İnterferon alfa enjeksiyonlarının sık görülen yan etkileri grip benzeri semptomlar (ateş, kas ağrısı, eklem ağrısı, yorgunluk, üşüme ve titreme), iştahsızlık, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, diyare, uyku düzensizliği, saçlarda incelleme, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, hipotiroidi, hipertroidi ve hiperglisemidir. Geçici kemik iliği baskılanması, hepatik enzimlerde geçici yükselme (genellikle tedaviden 2-5 gün sonra normale döner), parestezi, güçsüzlük, konuşma bozukluğu, kısa süreli hafızada bozulma, psikiyatrik bozukluklar (depresyon ya da intihara eğilim), sarkoidoz, akciğerlerde infiltrasyon, böbrek yetmezliği, pankreatit, ölümcül olabilen gastrik hemoraji ve çeşitli otoimmün hastalıklar, retinal hemorajiler ve retinal arter veya vende tıkanmalar çok daha nadir görülen yan etkileri arasındadır³⁰. İnterferon beta ve gammanın da benzer yan etkileri bulunmakla birlikte, bunlara ek olarak, interferon gamma tedavisiyle artmış serum trigliserid seviyeleri gözlemlenir³⁰.

Rituksimab

B-lenfosit reseptörü CD20'ye bağlanan, IgG1 alt tipinde, şimerik fare-insan monoklonal antikorudur. B lenfositlerini baskılama tedavisinde kullanılır. 1997 yılında CD20+ B hücreli lenfoma tedavisi için onay almıştır. CD20, B hücrelerine spesifik bir yüzey antijenidir, öncü B hücreleri ve gelişmiş B hücrelerin yüzeyinde eksprese olurken plazma hücreleri ve kök hücrelerin yüzeyinde eksprese olmaz⁵³. Bu nedenle, rituksimab, plazma hücreleri ve prekürsör hematopoetik hücrelerde etkili olamaz. Sonuç olarak rituksimab tedavisi ile immunglobulin seviyeleri dramatik olarak düşmez ve tipik olarak tedavinin 6. ayında B hücreleri dolaşıma tekrar katılmış olur⁵⁴. Rituksimab, CD20+ B lenfositleri, doğrudan antikorların hücrelere bağlanması ile, hücre aracılı sitotoksititeyi uyararak ve apoptozu indükleyerek hasarlar. Rituksimab ayrıca B lenfositlerin yüzeyindeki CD40 ve CD80 ile etkileşime girerek, B ve T lenfositler arasındaki sinyalizasyonu bozar. Monosit ve makrofajlardan IL-10 salınımını artırırken, TNF-α salınımını azaltır. Rituksimab birkaç farklı yoldan immun sistemi modüle eder. Rituksimab ile ciddi yan etkiler oldukça nadir görülmektedir. Genellikle sadece ilk infüzyonda ortaya çıkan infüzyonla ilişkili yan etkiler en sık gözlenen yan etkisidir⁵³. Pemfigus grubu hastalıklarda kullanımında çok az sayıda pnömoni, septik artrit, sepsis, ölümcül *Pneumocystis carinii* gibi ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir⁵³. Rituksimab, malin B hücrelerinde baskılanmaya neden olduğu gibi normal B hücrelerini de baskıladığından otoimmün hastalıklarda da kullanımıyla ilgili birçok çalışma mevcuttur⁵⁵. Bu çalışmalarda romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus tedavisinde başarılı sonuçlar elde

edilmiştir⁵³. 2006 yılında romatoid artrit tedavisinde onay almıştır. Dermatolojik endikasyonlarda henüz onayı bulunmamasına karşın pemfigus vulgaris, paraneoplastik pemfigus, edinsel epidermolizis bülloza, kutanöz B hücreli lenfoma, dermatomiyozit, graft versus host hastalığında başarılı sonuçların bildirildiği olgu raporları mevcuttur⁵⁵. Dermatoloji alanında pemfigus grubu hastalıklarda kullanımı daha ön plandadır.

Omalizumab

Omalizumab, immunglobulin E (IgE)'nin Fc reseptörünü bloke eden insan rekombinant monoklonal antikorudur. Omalizumab serum IgE seviyelerini düşürür ve IgE'nin mast hücrelerine ve diğer immun sistem hücrelerine bağlanmasını engeller. Omalizumabın ciddi astım tedavisinde FDA onayı mevcuttur⁵³. Dermatolojide henüz ruhsatlandırılmamış olmasına karşın etki mekanizması ve olgu serilerinde bildirilen başarılı sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda atopik dermatit tedavisinde kullanımı ön plana çıkmıştır⁵⁶. Tedaviye dirençli, IgE yüksekliği ile giden atopik dermatit tedavisinde önerilen bir tedavi olarak rehberlerde yerini almıştır. Ayrıca randomize kontrollü çalışmalarda omalizumabın antihistaminiklere dirençli kronik ürtikerde tedavi başarısı gösterildiğinden, kronik ürtiker tedavisinde 4. basamakta önerilen bir tedavi seçeneğidir. Yan etkiler açısından da oldukça güvenli olan bu ajanın dermatolojide IgE yüksekliği gözlemlenen diğer hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği şeklinde yorumlar mevcuttur⁵⁷.

İmiquimod

İmiquimod, güçlü antiviral ve antitümör etkinliği gösterilmiş immun cevabı modifiye edici bir ajandır. İmiquimod, interferon-α, IL-2, IL-12 ve diğer sitokinlerin üretimini artırarak immun sistemi uyarır. İmmün sistemin patojenleri tanımasını sağlayan Toll-benzeri reseptörlerden (TLR) biri olan TLR-7 üzerinden etki ederek monosit, makrofaj ve dendritik hücrelerden sitokin salınımına neden olur⁵⁸. İmiquimoda benzer mekanizma ile TLR-7 ve TLR-8 reseptörlerini uyaran ve benzer etkinliği olan resiquimod ile de çalışmalar devam etmektedir⁵⁸. İmiquimod piyasada %5 krem şeklinde bulunmaktadır. Anogenital siğil ve yüzeysel bazal hücreli karsinomun yerel tedavisinde onaylıdır. Ayrıca bazal hücreli karsinomun diğer tiplerinde, skuamöz hücreli karsinom, aktinik keratoz, bowen hastalığı, keratoakantom, kutanöz T hücreli lenfoma, meme dışı Paget hastalığı, lentigo maligna, melanom metastazları, basit viral siğiller, molluskum kontajiozum, herpes enfeksiyonları, keloid ve hemanjiom tedavilerinde de yeri olan bir ajandır⁵⁸.

Ekstrakorporeal fotoferez

Ekstrakorporeal fotofereze, periferik damardan alınan kandan aferez yöntemi ile toplanan mononükleer hücreler psoralen ile inkübe edildikten sonra 1 J/cm² dozunda ultraviyole A (UVA) ile ışınlanır. UVA ile ışınlanmış hücreler tekrar hastaya verilir⁵⁹. UVA, lenfositlerde DNA hasarına yol açarak zararlı T-lenfositlerinin hasarlanmasını sağlar⁶⁰. Dermatolojide evre 2-4 kutanöz T hücreli lenfoma tedavisinde 30 yıldır, kronik graft versus host hastalığı tedavisinde 20 yıldır kullanılmaktadır⁵⁹. Akut graft versus host hastalığı, Crohn hastalığı, sistemik skleroz gibi kollajen doku hastalıkları ve otoimmün büllü hastalıklarda da başarıyla kullanıldığını bildiren yayınlar mevcuttur⁶⁰. Etkili ve yan etkiler açısından güvenli bir tedavi seçeneği olan ekstrakorporeal fotoferezin kullanımını sınırlayan en önemli engel, yüksek maliyetidir. Klasik tedavilere dirençli ya da bunları kullanamayan seçilmiş hastalarda tedavi planında yer alan bir yöntemdir.

Diğer aferez yöntemleri

Plazmaferez, immunadsorbsiyon gibi kanın belli elemanlarının çeşitli yöntemler ile ayıklandığı tedavi modaliteleri özellikle otoimmün hastalıkların tedavisinde denenmiş ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir⁶¹. Kanda bulunan çeşitli antikorların spesifik immün bağlayıcılar aracılığı ile uzaklaştırıldığı immunadsorbsiyon ile pemfigus ve pemfigoid grubu hastalıklarda başarılı tedavi sonuçları elde edilmiştir⁶¹. Tedavilere dirençli otoimmün hastalıklarda ülkemizde sınırlı sayıda merkezde bu tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir.

Diğer immunstimulanlar

Antihelmintik bir tedavi olan levamisol, H2 antagonisti olan simetidin, β -glukan, çinko gibi çeşitli elementler, A, E ve C vitamini gibi çeşitli vitaminler immün sistemi uyararak, çeşitli patojenizmalara sahip hastalıkların iyileştirilmesinde destek tedavisi olarak kullanılmışlardır⁶². Dermatolojide inatçı yaygın viral siğiller ve molluskum kontagiyosum gibi hastalıklarda iyileşmeyi hızlandırmak amacı ile immün sistemi uyarıcı ajanlar tedavi protokollerine eklenebilmektedir. Bu ajanların tedavi başarısını artırdığını gösteren çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalar mevcut değildir.

Kaynaklar

- Meggitt SJ, Anstey AV, Mohd Mustapa MF, Reynolds NJ, Wakelin S: British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of azathioprine 2011. *Br J Dermatol* 2011;165:711-34.
- Schiavo AL, Puca RV, Ruocco V, Ruocco E: Adjuvant drugs in autoimmune bullous diseases, efficacy versus safety: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:337-43.
- Meurer M: Immunosuppressive therapy for autoimmune bullous diseases. *Clin Dermatol* 2012;30:78-83.
- Newman WG, Payne K, Tricker K, et al. A pragmatic randomised controlled trial of thiopurine methyltransferase genotyping prior to azathioprine treatment: the TARGET study. *Pharmacogenomics* 2011;12:815-26.
- Wang L, Weinshilboum R: Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics: insights, challenges and future directions. *Oncogene* 2006;25:1629-38.
- Anstey ACV, Wakelin S, Reynolds NJ. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology. *Br J Dermatol* 2004;151:1123-32.
- Nunley JR, Wolverton S, Darst M: Systemic drugs. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 2nd edition. Spain, Mosby Elsevier 2008;2005-20.
- Nashel DJ: Mechanisms of action and clinical applications of cytotoxic drugs in rheumatic disorders. *Med Clin North Am* 1985;69:817-40.
- Orvis AK, Wesson SK, Breza TS, et al. Mycophenolate mofetil in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:183-99.
- Surjushe A, Saple DG: Mycophenolate mofetil. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:180-4.
- Mydlarski PR: Mycophenolate mofetil: a dermatologic perspective. *Skin Therapy Lett* 2005;10:1-6.
- Allison AC, Eugui EM: Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin Transplant* 1996;10:77-84.
- Amor KT, Ryan C, Menter A: The use of cyclosporine in dermatology: Part I. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:925-46.
- Gupta AK, Baadsgaard O, Ellis CN, Voorhees JJ, Cooper KD: Lymphocytes and macrophages of the epidermis and dermis in lesional psoriatic skin, but not epidermal Langerhans cells, are depleted by treatment with cyclosporine A. *Arch Dermatol Res* 1989;281:219-26.
- Stellato C, dePaulis A, Ciccarelli A: Anti-inflammatory effect of cyclosporine A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992;98:800-4.
- Atakan N, Erdem C: The efficacy, tolerability and safety of a new oral formulation of Sandimmun-Sandimmun Neoral in severe refractory atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;11:240-6.
- Kaplan AP: What to do with refractory urticaria patients. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:189-91.
- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF: Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever, and certain other conditions. *Arch Intern Med* 1950;85:545-666.
- Jackson S, Gilchrist H, Nesbitt LT Jr: Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids. *Dermatol Therapy* 2007;20:187-205.
- Fauci AS, Dale DC, Balow JE: Glucocorticosteroid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. *An Intern Med* 1976;84:304-15.
- Barnes PJ, Pedersen S, Busse WM: Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1-53.
- Wollenberg A, Sharma S, von Buhhoff D, von Buhhoff D, Geiger E, Haberstock J, Bieber T: Topical tacrolimus (FK506) leads to profound phenotyping and functional alterations of epidermal antigen-presenting dendritic cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:519-25.
- de Paulis A, Stellato C, Cirillo R, Ciccarelli, et al. Anti-inflammatory effect of FK-506 on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992;99:723-8.
- Spergel JM: Immunology and treatment of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:233-44.
- Hönigsman H: History of phototherapy in dermatology. *Photochem Photobiol Sci* 2013;12:16-21.
- Schwarz T, Schwarz A: Molecular mechanisms of ultraviolet radiation-induced immunosuppression. *Eur J Cell Biol* 2011;90:560-64.
- Elmets CA, Bergstresser PR, Tigelaar RE, Wood PJ, Streilein JW: Analysis of the mechanism of unresponsiveness produced by haptens painted on skin exposed to low dose ultraviolet radiation. *J Exp Med* 1983;158:781-94.
- Schwarz T: 25 years of UV-induced immunosuppression mediated by T cells-from disregarded T suppressor cells to highly respected regulatory T cells. *Photochem Photobiol* 2008;84:10-18.
- Kripke ML, Cox PA, Alas LG, Yarosh DB: Pyrimidine dimers in DNA initiate systemic immunosuppression in UV-irradiated mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:7516-20.
- Smith D, Swamy PM, Heffernan M: Off-label uses of biologics in dermatology: Interferon and intravenous immunoglobulin (part 1 of 2). *J Am Acad Dermatol* 2007;56:1-54.
- Wickramasinghe L, Hindson TC, Wacks H: Treatment of neoplastic skin lesions with intralesional interferon. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:71-4.
- Levin S, Hahn T, Rosenberg H, Bino T: Treatment of life-threatening viral infections with interferon alpha: pharmacokinetic studies in a clinical trial. *Isr J Med Sci* 1982;18:439-46.
- Kotter I, Eckstein AK, Stubiger N, Zierhut M: Treatment of ocular symptoms of Behcet's disease with interferon alpha2a: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 1998;82:488-94.
- Kazatchkine MD, Kaveri SV: Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001;345:747-55.
- Al-Mayouf SM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED, Feldman BM: Intravenous immunoglobulin therapy for juvenile dermatomyositis: efficacy and safety. *J Rheumatol* 2000;27:2498-503.
- Ahmed AR: Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:825-35.
- Harman KE, Black MM: High-dose intravenous immune globulin for the treatment of autoimmune blistering diseases: an evaluation of its use in 14 cases. *Br J Dermatol* 1999;140:865-74.
- Kim KJ, Lee DP, Suh HS, et al. Toxic epidermal necrolysis: analysis of clinical course and SCORTEN-based comparison of mortality rate and treatment modalities in Korean patients. *Acta Derm Venereol* 2005;85: 497-502.
- Sami N, Letko E, Androudi S, Daoud Y, Foster CS, Ahmed AR: Intravenous immunoglobulin therapy in patients with ocular cicatricial pemphigoid: a long-term follow-up. *Ophthalmology* 2004;111:1380-2.
- Rossi F, Kazatchkine: Anti-idiotypes against autoantibodies in pooled normal human polyspecific Ig. *J Immunol* 1989;143:4104-9.
- Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Carbonnel C, et al. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. *Blood* 2003;101:758-65.
- French LE, Prins C: Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 2nd edition. Spain, Mosby Elsevier, 2008;287-300.
- Dalakas MC: The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther* 2004;102:177-93.
- Dwyer JM: Manipulating the immune system with immune globulin. *N Engl J Med* 1992;326:107-11.
- Vecchiotti G, Kerl K, Prins C, et al. Severe eczematous skin reaction after high-dose intravenous immunoglobulin infusion: report of 4 cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 2006;142:213-7.

46. Berkovitch M, Dolinski G, Tauber T, Aladjem M, Kaplinsky C: Neutropenia as a complication of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in children with immune thrombocytopenic purpura: common and non-alarming. *Int J Immunopharmacol* 1999;21:411-5.
47. Dahl MV, Bridges AG: Intravenous immune globulin: fighting antibodies with antibodies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:775-83.
48. Sati HI, Ahya R, Watson HG: Incidence and associations of acute renal failure complicating high-dose intravenous immunoglobulin therapy. *Br J Haematol* 2001;113:556-7.
49. De Andrea M, Ravera R, Gioia D, Gariglio M, Landolfo S: The interferon system: an overview. *Eur J Paediatr Neurol* 2002;(Suppl):55-8.
50. Vancheeswaran R, Black CM: Alpha interferon-2a (Roferon-A) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: a pilot study. UK Systemic Sclerosis Study Group. *Br J Rheumatol* 1992;31:683-9.
51. Arnaudova P, Rashkov R, Tsanev R: Application of interferon-gamma containing gel for local treatment of skin ulcers in autoimmune vasculitides and skin changes in progressive systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1993;20:1445-6.
52. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002;138:467-71.
53. Graves JE, Nunley K, Heffernan M: Off-label uses of biologics in dermatology: Rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept (Part 2 of 2). *J Am Acad Dermatol* 2007;56:55-79.
54. Grillo-Lopez A: Rituximab: an insider's historical perspective. *Semin Oncol* 2000;27(Suppl):9-16.
55. Espana A, Ornilla E, Panizoc C: Rituximab in dermatology. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:380-92.
56. Krathen RA, Hsu S: Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:338-40.
57. Altman MC, Naimi DR: Omalizumab for chronic urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368:2528-30.
58. Eedy DJ: Imiquimod: a potential role in dermatology?. *Br J Dermatol* 2002;147:1-6.
59. Adışen E, Güner MA: Ekstrakorporeal fotoferez. Etki mekanizması, yan etkileri, dermatolojik endikasyonları. *Türkdern* 2008;42:39-44.
60. Worel N, Leitner G: Clinical results of extracorporeal photopheresis. *Transfus Med Hemother* 2012;39:254-262.
61. Meyersburg D, Schmidt E, Kasperkiewicz M: Immunoabsorption in dermatology. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2012;16:311-320.
62. Galeotti M: Some aspects of the application of immunostimulants and a critical review of methods for their evaluation. *J Appl Ichthyol* 1998;14:189-199.