

ÇIĞIR AÇAN BİR İLÂÇ: SİKLOSPORİN

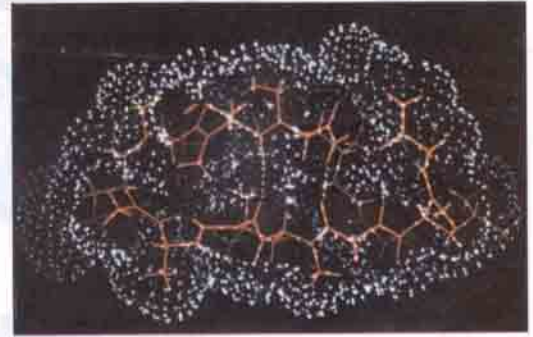
1980'e kadar organ nakli denince akla yalnız böbrek nakli geliyordu. Buna bir de damarsız olduğu için reddi zor olan göz saydam tabakası (cornea) nakilleri eklenebilir. Diğer organ nakilleri, vücut reddettiği için olanaksızdı veya deneysel safhada idi. 1972'de siklosporin denen molekül keşfedildi. Bu ilâç, nakledilen organın reddedilmesini önliyordu. Böylece kalp ve karaciğer naklinde büyük adımlar atıldı. Olanaksız görülen diğer organ nakillerine de başlandı. Organ nakline ek olarak siklosporin, oto-immün hastalıklar (vücudun kendi dokularına karşı antikor yapmasıyla, yani kendi dokularını reddetmesiyle oluşan hastalıklar) denen ve şeker hastalığını da içeren geniş bir hastalık grubunun tedavisinde kullanılmaya başlandı. Siklosporin nedir, nasıl etki yapmaktadır? Çok etkili ve bu konuda tek olan bu ilâç, bağışıklık (immünite) araştırmalarında da kullanılmaktadır. Bazı yan etkileri nedeniyle bu konuda "her derde deva" sayılamazsa da siklosporin, keşfinden bu yana hayranlık uyandırıcı sonuçlar vermiştir.

Dr.Cengiz AYBİRDİ*

Roma, 1978 Eylül ayı. Enternasyonel Organ Nakli Derneği'nin 7. Kongresi toplanıyor. Yıllardır bu kongrelerde organ nakli konusunda en ufak bir yenilik getirilememiştir. Fakat o yıl bir sürprüz vardır: Cambridgeli İngiliz Cerrah Roy Calne, siklosporin denen yeni ilâcın nakledilen organların reddini önlediğini açıklıyor (Lancet 2:1033, 1979). Organ nakillerinin babası Amerikalı Cerrah Thomas E.Starzl kongrede şöyle diyor: "Organ naklinde yeni bir çığır açıldı, onun sihirli kokusunu havada duyuyorum".

Siklosporin 5 kitada kullanılmaya başlandı. Bilinen en güçlü bağışıklık bastırıcı (immüno-süpressif) idi.

1969'da araştırmacılarından birinin Norveç'deki bir yayladan aldığı toprak örneğinde yeni bir mantar keşfedildi: *Tolypocladium inflatum* Gams. Bu mantardan fermentasyon yoluyla iki maddenin karışımı bir öz elde edildi; bu öz ancak sınırlı bir antifungik (mantara karşı) etkinlik gösteriyordu. Bu nedenle mikrop uzmanları bu öze fazla ilgilenmediler. Bu mantarın yaptığı siklosporin'in immünosüpressif olduğu, İsviçre'nin Bâle kentinde Prof.Jean François Borel tara-



Üstte siklosporin yapan *TOLİPOCLADIUM İNFLATUM* GAMS mantarını taramalı elektron mikroskopik görünümü. Alttta siklosporin'in uç boyutlu molekül modeli görülüyor.

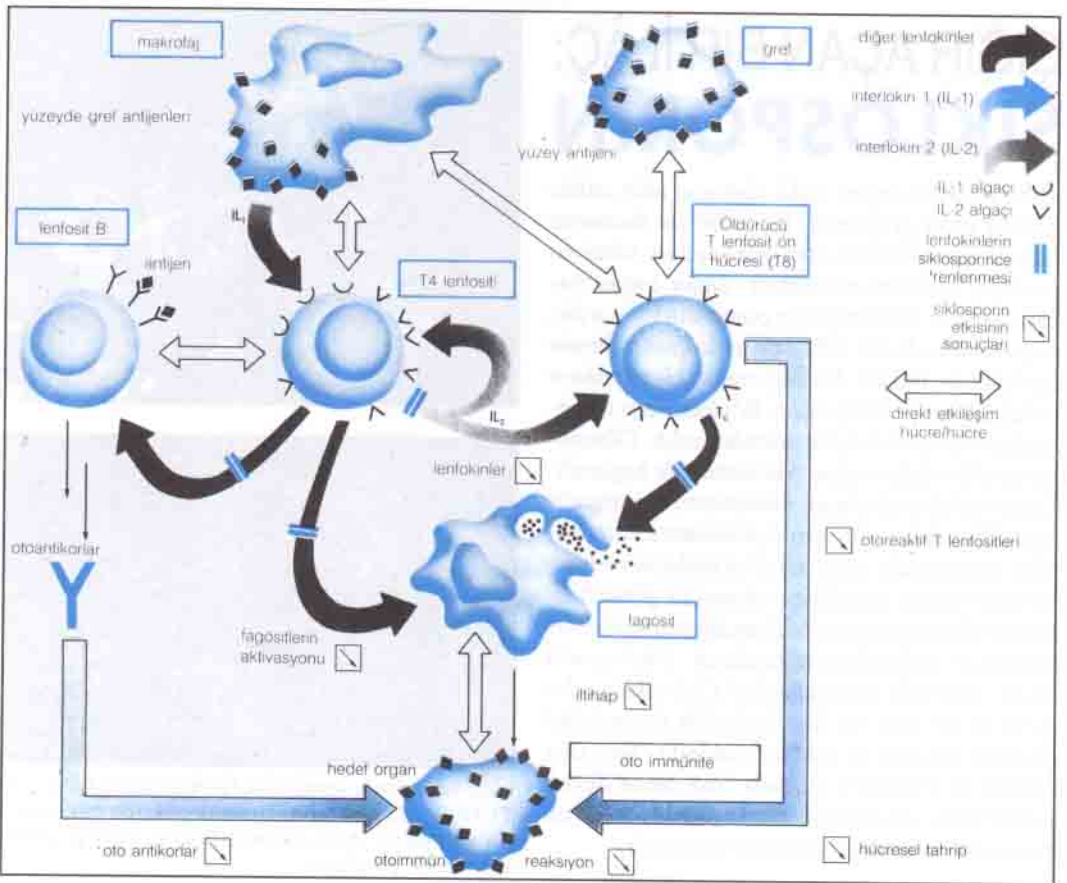
findan kanıtlandı. Daha sonra H.Stahelin, bu ilâcın hücre bölünmesini durdurucu (sitostatik) bir özelliğinin olmadığını gösterdi.

1960'larda şöyle bir deney yapılıyordu: Farelere koyun alyuvarları verilerek antikor oluşması sağlanıyor ve sonra lösemi hücreleri verilerek yaşam süresi ölçülüyordu. Bu sırada Prof.Borel ve Stahelin şöyle iki gözlem yaptılar: Siklosporin antikor yapımını önüyor, fakat kanser hücrelerinin çoğalmasına engel olmuyordu. Tıp tarihinde ilk kez bir ilâç, hücre çoğalmasını durdurmadan antikor yapımını azaltabiliyordu. İlâcın bağışıklık bastırıcı etkisinin T lenfositleri ile ilgili olduğu ve ilâcın kronik (müzmin) iltihaplarda da etkili olduğu gösterildi.

1973'te İsviçre'den Rüegger, bu mantarın bir karışım olan özünden siklosporin'i elde etti. 1975'te Petcher ve Rüegger ekibi siklosporin'in X ışınli kristalografisi ile kimyasal yapısını belirledi. 1980'de R.Wenger, siklosporin'i laboratuvarında sentez yoluyla elde etti.

Ancak sentez yolu pahalıdır. Bu gün de siklosporin, sözü geçen mantarın kültürlerinden fermentasyon yoluyla elde edilmektedir.

* A.Ü.Tıp Fak. İç Hastalıkları Böl.



Yabancı bir türden gelen greif'in antijenleri, normalde greif'in reddine neden olur. İlk tepki veren hücreler makrofaqlardır (en üstte), bunlar antijeni sindirirler, başka hücelere (T4 veya T yardımcı) sunarlar ve interlökin 1 (IL-1) salgırlar. Bu çifte sinyale (antijen ve IL-1) karşı T lenfositleri farklılaşır ve interlökin-2 (IL-2) yapar. IL-2 bağışıklığın vurucu gücü olan öldürücü T lenfositlerini ve B lenfositlerini oluşturur. Antikorlar ve öldürücü T hüceleri antijeni tanır, ona saldırır ve greif'i tahrip eder. Bir insanın kendi doku ve hücelerine karşı oto-antikor oluşabilir (otoimmün hastalık); bunun sonucu dokular tahrip olur ve kronik bir iltihap başlar. Siklosporin T4 lenfositlerince interlökin-2 ve diğer lenfokinlerin yapılmasını önler; böylece öldürücü T hüceleri öldüremez; B hüceleri antikor yapamaz. Siklosporin sayesinde nakledilen organ reddolmaz, otoimmün hastalıklarsa iyileşir.

Siklosporin 11 amino asitten yapılmış halkasal bir polipeptiddir. Siklosporin, bu güne kadar bilinmeyen ve MeBmt ile ifade edilen bir amino asit içermektedir. Siklosporin'in immüno-süpresif etkisi, en başta bu amino aside bağlıdır. Ayrıca α -aminobütirik asit ve metilvalin'de bu etkide rol oynamaktadır.

1972'den beri yapılan hayvan deneyleri, siklosporin'in nakledilen organların reddini önleyici ve otoimmün hastalıkları tedavi edici etkisini kanıtladı. 1977'de gönüllü insanlar üzerinde deneylere başlandı. Fakat o ne? Büyük bir düş kırıklığı! İnsanda jelatin kapsüllere konmuş toz siklosporin bağırsaklardan emilmiyordu. Bir çare bulmak gerekti. Prof.Borel, siklosporin'i saf etanolde eritip biraz deterjan (Tween 80) ve su ile karıştırıp yutmaktan çekinmedi; 500 mg siklosporin'i bu şekilde aldıktan 2

saat sonra kan seviyesi 1 mikrogram/ml olmuştu. Evet, siklosporin bu şekilde kana geçebiliyordu (bilim adamları cesaretlerini savaş alanlarında değil laboratuvarlarda göstermektedir; bu olay Prof.Borel'in hayatına mal olabilirdi). Alkol herkese verilemeyeceğinden, bu gün alkol yerine zeytinyağı kullanılmaktadır.

Fakat beklenmedik yeni bir sorun çıktı: 1978'de 34 insan üzerindeki ilk deneyler ilacın böbrek reddini mükemmel olarak önlemekle birlikte böbrekler için son derece toksik (zehirli) olduğunu ortaya koydu. Ayrıca ilaç verilenler içinde lenfoma (lenf bezi kanseri) görüldü. İlaçtan umut kesilmek üzereyken, bu korkutucu yan etkilerin nedeni bulunuverdi: ilaç gereğinden yüksek dozda veriliyordu. Dr.Roy Calne, köpeklerde etkili dozu insana aynen uygulamıştı. Oysa insanda çok daha düşük dozlar da (17-25

mg/kg/gün) etkiliydi ve düşük dozlar yan etkileri çok azaltıyordu. 1983'te siklosporin İsviçre'de Sandimmun adıyla satılmaya başlandı. Bu gün 80 kadar ülkede satılmaktadır.

SİKLOSPORİN NASIL ETKİ YAPAR?

Bir organ nakli (gref) yapılıncaya, bağışıklık sistemi harekete geçer. Grefdeki antijenler bağışıklığı uyarak, normalde grefin reddine neden olur. Grefin reddolmasının asıl nedeni, verici ve alıcının dokuları arasındaki uyumsuzluktur. Daha doğrusu alıcı ve vericinin HLA gruplarının uymamasıdır. HLA (human leucocyte antigen = insan akuyarı antijeni) grubu, bir bireyin bütün hücrelerinin yüzeyinde bulunan o bireye özgü moleküllerdir. Bunları MHC (major histocompatibility complex = en önemli doku uyumluk kompleksi) denen bir gen grubu belirler. Vericinin HLA grupları alıcınıninkine uymuyorsa, gref "yabancı" kabul edilir, grefin HLA molekülleri grefin reddine neden olur. Bu olay şu safhalardan geçer: 1) Makrofaj hücreleri, verici antijenini fagosite eder ve birçok parçaya ayırır (determinant), bu parçalar bu hücrelerin yüzeyinde belirir ve HLA molekülleriyle birlikte T lenfositlerine sunulur. 2) Bir antijen birçok determinanttan oluşur. Her determinantı belli bir lenfosit tanır. Bu lenfosit çoğalarak "klon" (aynı hücreden doğmuş hücre topluluğu) oluşturur. Her klon belli bir antijeni tanır. Demek ki, bir antijen birçok klon oluşturur. Klon oluşması yardımcı T lenfositleri (T4 hücreleri) tarafından hızlandırılır. Böylece antijeni tanıyan hücre sayısı çok artar. Bu sırada yapıcı hücre denebilecek iki farklı lenfosit serisi oluşur: Antikor yapıcı B lenfositleri ve yabancı antijen taşıyan hücreleri doğrudan temasla öldüren T8 hücreleri (veya öldürücü hücreler). Bu bağışıklık çağlayanın devamını iki olay sağlar: Hücreler arasında doğrudan temas ve lenfokin denen bazı maddelerin salgılanması.

Bağışıklık "senfonisi"nin orkestra şefi T4 lenfositleridir. T4 lenfositlerini yok eden bir olay (örneğin AIDS) bağışıklık sistemini tamamen durdurur. T4 lenfositleri orkestra şefliği yapabilmek için iki olayla aktive olmalıdır; birinci olay antijenin T lenfositlerine makrofajlar tarafından sunulmasıdır. Bu sinyal T4 ve T8 lenfositleri üzerinde "interlökin 2" sağlayacak moleküllerin (reseptör) oluşmasına yol açar (İL-2 bir lenfokin'dir). T4 hücrelerinin antijen taşıyıcı makrofajlarla etkileşmesi ikinci olaydır; bu şekilde makrofajlar "interlökin 1" (İL-1) yapmaya başlar. Bu iki sinyali alan T4 hücreleri interlökin 2 (İL-2) yapmaya başlar. İL-2 hem T4, hem T8 hücrelerinin çoğalmasına ve T4 lenfosit tarafından diğer lenfokinlerin yapılmasına (İL-4, İL-5, İL-6, gama interferon...) yol açar. Bu lenfokinler B ve T8 lenfositlerinin çoğalmasını sağlar.

SİKLOSPORİN'İN SEÇİCİ VE TERSİNEBİLİR ETKİSİ

Siklosporin'in hedefi T4 hücresidir. Siklosporin T4 lenfositlerinin İL-2 ve diğer lenfokinler yapmasını önler. Bunun sonucu hem T4, hem de B ve T8 lenfositlerinin çoğalması durur. Siklosporin'in etkisi *tersinebilir* (reversibl) olduğu için, organ nakli yapılan veya oto-immün (kendine bağışıklık) hastalığı olan hastanın, bu ilacı ömür boyu alması gerekmektedir.

Siklosporin T4 hücresine girince, sitoplazmada siklofilin denen bir proteine bağlanır. Normalde T4 hücresinin yüzeyine antijenler değince, çekirdek içinde İL-2 geninin görevini düzenleyen faktörler (muhtemelen iki protein) oluşur. Siklosporin bu olayı engeller. Bunun sonucu T4 hücreleri İL-2 yapamaz.

Ne yazık ki, siklosporin'in yan etkileri de vardır. Siklosporin akut (had) böbrek yetmezliği yapabilir. Doz azaltılıncaya bu yan etki tamamen kaybolur. Ancak, ilacı uzun süre alanlarda damar tahribi ve böbrek idrar tüpçüklerinde (tubuli) hasar görülmektedir. Bu kronik etki, ilacı alanların % 5-10'unda oluşmaktadır. İlacın yüksek dozları *tersinebilir* bir karaciğer fonksiyon bozukluğu yapar, bu nadirdir. Siklosporin'in lenfom denen lenf bezi kanserlerini artırdığı, bunun nedeninin de bağışıklığın azaltılması sonucu Epstein-Barr virüsü (lenfom yapıcı bir virüs) taşıyan B hücrelerinin kontrolsüz çoğalması olduğu düşünülmüştür. Ancak 20.000 hasta üzerinde yapılan son incelemeler, siklosporin'in lenfomu artırmadığı yolundadır (lenfom sıklığı % 0,3). Muhtemelen siklosporin diğer bağışıklık azaltıcılarla (immünoşüpresör) beraber veriliince, bu ve diğer kanserlerin riski artmaktadır. Özellikle antilenfosit serumu ile birlikte verilince risk artmaktadır.

Siklosporin'in enfeksiyöz hastalıkları artırmadığı saptanmıştır.

SİKLOSPORİN'İN EŞSİZLİĞİ NEREDEN KAYNAKLANIYOR?

Siklosporin'den önce, organ naklinde reddi önlemek için başlıca 3 ilaç kullanılıyordu: Corticosteroidler (kortizon benzerleri), azatioprin ve bazen de antilenfosit serumu. Bu ilaçlar, lenfositleri ve kemik iliğini (ki günde 800 milyar kan hücresi yapar) olumsuz etkiliyordu. Bunun sonucu, "oportünist" (fırsatçı) denen ve öldürücü olabilen enfeksiyonlar artıyordu. Corticosteroidlerin ise çok önemli yan etkileri vardı: Tansiyonu yükseltmek, şeker hastalığını ağırlaştırmak, ülser, kemik ve kas erimesi, aydede yüzü, ense ve karında yağ birikimi, deride mor çatlaklar yapmak, yara iyileşmesini geciktirmek, tüberkülozu aktive etmek, akıl bozuklukları vb. İşte siklosporin'in en önemli başarısı, corticosteroidlere olan ihtiyacı azaltmasıdır. Siklosporin böbrek naklinde çığır açmıştır. Ayrıca kalp, karaciğer, akciğer, pankreas ve ince bağırsak naklinde kullanılmaktadır. Corticosteroidlerin aksine çocuk, yaşlı ve şeker hastalarında da verilebilmektedir.

Dünyada bu güne kadar 100.000 kişiye böbrek nakli yapıldı. Siklosporin sayesinde, böbrek nakli yapılan bir hastanın hayatta kalma olasılığı yılda % 16 artırdı. Kalp nakli yapılanlarda yine siklosporin sayesinde beş yıllık yaşama oranı % 79'a yükseldi. Siklosporin'den önce kalp 8. günde reddedilebiliyordu. Bu güne kadar dünyada yalnız 150 kalp-akciğer nakli yapıldı. Bunların çoğu yaşamadı. Başlıca ölüm nedeni yaranın iyileşmeyişi ve bronş dokuşlarının atıştıydı ve buna corticosteroidler neden oluyordu. Siklosporin, corticosteroidlerin yerini alacağından, büyük olasılıkla kalp ve akciğerin birlikte nakli de artacak.

1989'dan beri karaciğer nakli de siklosporin sayesinde tıbbın gündemine girdi. Bir yıllık yaşama ora-

DENİZDEKİ DEVİRİYE ROBOTLAR

Kendiliğinden veya uzaktan kumandalı küçük deniz altı araçları (UUVs) donanma planlamalarında, önemi gittikçe artan bir görünüm arz ediyorlar. Amerikan savunma projeleri araştırma aceması (DARPA) mayın tarama ve su altı gözetimi için dizayn edilmiş iki UUV's'in birincisini test etti. DARPA ayrıca, torpido fırlatma yeteneğine sahip küçük bir aracın yapımını da planlamış bulunuyor. DARPA'nın UUV's'lerini yapan Charles Stark Draper Laboratuvarları, oynar baş ve kuyruğa, oldukça yüksek manevra yapma kabiliyetine sahip deniz altı araçları üzerinde araştırmalar yapıyor. Bu tip araçlar düşman gemilerini izleyebilecek ve bunlara füzeler gönderebilecek veya düşman gemilerine gidip tutunacak mayınlar salabilme kabiliyetine sahip olacaklar.

Popular Mechanics'ten çev.:
Nurullah OKUMUŞ



Gözetleyici UUV denize indiriliyor (solda). Gelecek versiyonlar öldürücü yapıya sahip olacaklar (üstte).

nı % 30'dan % 70'e çıktı. Starzl, karaciğer naklindeki 1 ve 5 yıllık yaşama oranlarını % 74 ve % 64 olarak bildirdi. Fransa'da 1988'den beri 20 merkezde 300 karaciğer nakli başarıldı.

Siklosporin sayesinde şeker hastalığının ağır komplikasyonlarında pankreas nakli de arttı. Fransa'da Lyon'da Edouard Herriot Hastanesi'nde, J.M.Dubernard ekibi birlikte böbrek-pankreas nakli ile 1 yılda % 76 ve 5 yılda % 50 sürvi elde etti.

Paris'te Necker Hastanesi'nde 1987'den beri siklosporin sayesinde çocuklarda ince bağırsak nakillerine başlandı.

KEMİK İLİĞİ NAKLİ: ÖZEL BİR SORUN

Kemik iliği nakli dıştan basit görünür. İlik, kan nakledilir gibi damardan verilir. Fakat bağışıklık açısından problem karmaşıktır. İlik nakli ancak HLA uygun bir kardeşten yapılabilir. İlik naklinin en büyük ihtilali "gref'in alıcıya karşı reaksiyonu"dur. Burada grefdeki canlı bağışıklık hücreleri, grefi alan kişinin dokularına karşı bir savaş açar (yani alıcı grefi değil de, gref alıcıyı reddeder); bu olay ilik naklinin sonraki ölümlerin % 20'sinden sorumludur. Siklosporin bu olayı önleyemezse de azaltır. Diğer organ nakillerinden farklı olarak, ilik nakli başarılı olunca (1-2 ay sonra) siklosporin kesilir. Sözü edilen reaksiyon, siklosporin'e rağmen kemik iliği naklinin başarısını sınırlamaktadır.

Siklosporin otoimmün (kendine bağışık) hastalıkların tedavisinde de verilmektedir. Bu tip hasta-

lıklarda vücut kendi dokularına antikorlar ve T hücreleriyle saldırır. Antijen-antikor birleşmesiyle oluşan moleküllere İmmün kompleks denir. İmmün kompleksler vücutta kompleman denen bir sistemi harekete geçirir. Kompleman ise olay yerine akuyuvarları çağırır (kemotaxis). Gelen akuyuvarlar içleri enzim dolu vaküollerini (lizosom) o bölgeye boşaltırlar. Böylece çok tahriş edici olan bu enzimlerin etkisiyle kimyasal bir iltihap oluşur. Şeker hastalığında insülin yapıcı hücrelere (beta veya B hücreleri), miyastenia gravis denen kas hastalığında sinir-kas plağına, multipl skleroz'da miyelin'e karşı antikorlar oluşur. Romatoid atrit (sakatlayıcı romatizma), sistemik lupus eritematosus (kırmızı kurt hastalığı) ve skleroderma'da (deri sertleşme hastalığı) birçok organda otoimmün tahribat oluşur. Siklosporin bu tip hastalıklarda da T lenfositleri frenleyerek etkilidir.

Siklosporin, otoimmün hastalıklardan göz damar tabaka iltihabı (üveit), sedef hastalığı (psoriasis), nefrotik sendrom (otoimmün böbrek hast.), romatoid artrit ve insüline bağımlı (tip I) diyabette ve daha az olarak lupus eritematosus'da, miyastenia gravis'de ve primer biliyer siroz'da kullanılmaktadır. Crohn hastalığı, skleroderma, aplastik anemi ve sarkoidoz'da da kullanılması planlanmaktadır.

Şeker hastalığında, pankreasta insülin yapan Langerhans adacıklarına ve insülinin kendisine karşı antikorlar bulunur. Diyabetlilerin hemen hepsinde anti-Langerhans T hücreleri vardır. Siklosporin tedavisi diyabette 2 yıl süren bir iyileşme sağlamakta, bu sırada insülin ihtiyacı çok azalmakta veya kaybolmaktadır. □