

OTOİMMÜN NÖROLOJİK HASTALIKLARDA TEDAVİ STRATEJİLERİ

Ayşe Altıntaş*, Orhun Kantarcı**, Aksel Siva***

Bağışıklık sistemine ait mekanizmaların nörolojik hastalıkların oluşumundaki rolü giderek daha iyi anlaşılmakta ve bu bilgilerin ışığında, etyolojiye yönelik olmamakla birlikte, ortaya çıkan hasardan sorumlu bağışıklık yanıtını etkileyen spesifik tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. Bunun yanı sıra halen kullanılmakta olan non-spesifik ilaçların hastalıklar üzerindeki etki mekanizmaları hakkında da yeni bilgiler edinilmektedir. Son yıllarda otoimmün kökenli nörolojik hastalıkların tedavisinde bu yöntemlerin uygulamaya girmesi klinisyenlerin de konuyla ilgili bilgi gereksinimini arttırmıştır.

Anahtar kelimeler: Otoimmün, nörolojik hastalıklar, İmmün-modülatuar, immün-supressif, otoimmün, trimoleküler yapı, sitokinler, trimoleküler yapı

Treatment strategies in autoimmune neurological diseases

The understanding of immune mechanisms in neurological diseases has been improving and specific treatment strategies directed at the relevant immunological steps have been defined, although not being specifically aimed at the underlying etiology. On the other hand, new information on the currently used non-specific treatment modalities have been gained. Recent introduction of these treatment strategies into clinical practice resulted in a higher need of up to date knowledge on the clinicians' side.

Key words: Autoimmune, cytokines, neurological diseases, immune-modulatory, immune-suppressive, trimolecular complex, cytokines

Günümüzde birçok nörolojik hastalığın primer olarak otoimmün kökenli olduğu ya da gelişmelerinde otoimmün mekanizmaların önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu hastalıkların bir bölümü immün-modülatuar ve immün-supressif ajanlarla tedavi edilebilmektedir, ancak otoimmün kökenli hastalıkların tedavisinin düzenlenmesi; tedavilerin etki mekanizmaları konusunda yeterli eğitim ve bilgiyi gerektirmektedir. Birbirinden farklı etki mekanizmalarına ve endikasyonlara sahip ilaçlara hergeçen yıl yenilerinin eklenmesi, klinik nörologların da bu tedavi yöntemlerini iyi bilmeleri gerekliliğini doğurmuştur.

Bağışıklık sistemi ile ilişkili nörolojik tablolar; "kesin otoimmün hastalıklar" ve otoimmün köken olduğu varsayılan "olası otoimmün hastalıklar" şeklinde iki temel grupta toplanabilir: Myastenia Gravis (MG), Lambert-Eaton Myastenik Sendrom (LEMS) kesin otoimmün hastalıklar grubundadır. Miyelinle ilişkili glikoprotein antikor "anti-miyelin-associated glycoprotein IgM" (anti-MAG) saptanan demiyelinizan polinöropatiler de bu grup içinde kabul edilmektedir. İkinci grup hastalıklar

ise; Guillain-Barre' sendromu (GBS), kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP), GM1 antikorlu saptanan multifokal motor nöropati, multipl skleroz (MS), inflamatuvar miyopatiler, stiff-man sendromu, paraneoplastik otoimmün serebellar dejenerasyon veya duyuşal nöropatiler, sistemik otoimmün hastalıklarla birlikte olan nörolojik hastalıklar, viral enfeksiyonlar ve vaskülitler şeklinde sıralanabilir (12). Otoimmün orijinli olduğu düşünülen nörolojik hastalıkların listesi Tablo- 1'de görülmektedir (14).

Bağışıklık yanıtı; tüm diğer biyolojik sistemlerde olduğu gibi değişik kontrol mekanizmalarına sahiptir. Bu kontrol sistemleri; ortamda herhangi bir antijen bulunmadığı durumlarda bağışıklık sisteminin "dinlenme" konumunda kalmasını sağlar. Tam bir bağışıklık yanıtı; antijen ve bağışıklık sistemi hücreleri arasında oluşan ilişki sonucunda meydana gelir. Antijen ve hücreler dışında da bağışıklık yanıtını etkileyen başka etkenlerin olduğu bilinmektedir. Bağışıklık sistemi organizma için gerçek bir tehdit oluşturan antijen ile, kendine ait normal bir yapı arasındaki ayrımı yapabilmelidir ("self tolerance"). Bunu yapamadığı ya da yapmasının engellendiği durumlarda kendi organizmasına ait ("self") doku ve/veya doku bölümlerine karşı reaksiyon göstermesi otoimmün hastalıklara yol açmaktadır. Kendi yapılarına karşı bu to-

*: Uzman Dr.

** : Araş. Gör. Dr.

***: Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

TABLO-1: OTOİMMÜN KÖKENLİ OLDUĞU DÜŞÜNÜLEN NÖROLOJİK HASTALIKLAR

NÖROMÜSKÜLER BİLEŞKE:	Miyastenia gravis (MG) Lambert-Eaton myastenik Sendromu (LEMS)
NÖROPATİLER / NÖRONOPATİLER:	Guillain-Barre sendromu (GBS) Demiyelinizan Aksonal Miller-Fisher varyantı Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP) Mononöritis multipleks (vaskülit) Değişik antikörlerin eşlik ettiği nöropatiler Gangliozidler MAG Disproteinemilerle birlikte duyuşsal nöropati Isaacs sendromu (nöromiyotoni) Alt motor nöron hastalığı
MİYOPATİLER:	Polimiyozit Dermatomyozit İnklüzyon cisimciğı miyoziti
DEMİYELİNİZAN HASTALIKLAR:	Multipl Skleroz (MS) İzole optik nörit nörit Transvers miyelit Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM)
PARANEOPLASTİK SENDROMLAR:	Serebellar dejenerasyon Limbik ansefalit Opsoklonus-miyoklonus Plasmositom/miyelom nöropatisi POEMS sendromu
RETROVİRÜSLERLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR:	HTLV ile ilişkili miyelopati (HAM) Tropikal spastik paraparezi AİDS ile ilişkili nöropati, miyopati
DİĞER	Stiff-man sendromu

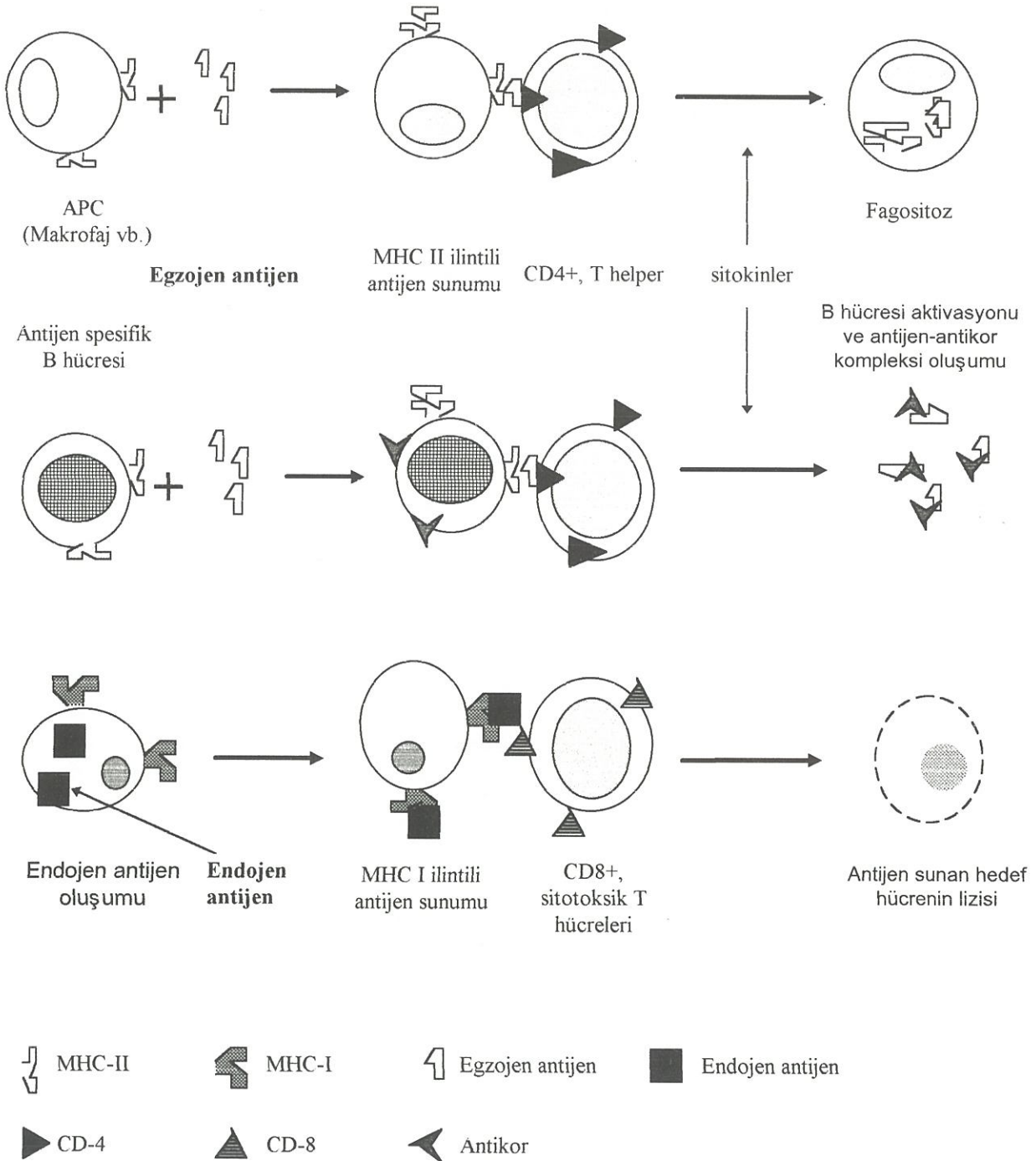
leransı sağlayan ("self tolerance") mekanizmalar günümüzde ancak kısmen anlaşılabilmiştir. Bilindiğı kadarıyla bu tolerans T ve B hücrelerinin fonksiyonlarının kontrolü ile sağlanmaktadır. T hücreleri, normal gelişimlerini timusta tamamlarken "timik eğitim" diye adlandırılan bir süreçten geçerler. Bu eğitim sürecinde, normal dokularda bulunan ve dokuya kendinden (self) ya da yabancı (non-self) olma özelliğini kazandıran temel doku uyum kompleksi ("major histocompatibility complex"-MHC; "tanıtım şifresi") ile birleşik bir yapı oluşturan, yabancı antijenlere karşı tepki vermek üzere programlanmaktadır. Tek başına antijen veya MHC bu tepkiyi uyaramamaktadır. Bu yeteneğı kazanamayan "oto-reaktif" T hücreleri eğitim süreci içinde büyük oranda yok edilmekte ve dolaşıma salınmamaktadırlar, ancak sağlıklı insanlarda bile dolaşımda bir miktar "oto-reaktif" T ve

B hücrelerine rastlanmaktadır. Dolaşıma geçen bu hücrelerin hangi düzeyde ve koşullarda hastalığa neden olduğu tam olarak açıklanamamıştır. Bu tamamıyla anlaşılabilmediğı zaman, aksama saptanan basamaklara yönelik tedavi uygulayarak, otoimmün hastalıkların kesin tedavisinin başarılabileceğı düşünölmektedir. Günümüzde sistemin belli bölümlerinin fonksiyonunu artıran ya da azaltan bazı ilaçlarla çeşitli tedaviler uygulanabilmekte ancak pratik uygulamada yoğun olarak kullanılmakta olan ilaçlar sistemin özgün bir basamağında etki göstermekten çok birden fazla düzeyde etkili olmaktadır, bu da istenmeyen yan etkilere neden olabilmektedir. Bu nedenle yeni tanımlanmakta olan tedavi stratejilerinde özgünlük aranan bir özellik olmaktadır (2, 14,37).

Bağışıklık yanıtının oluşması ve düzenlenmesinden esas olarak üç molekül sorumludur. Bunlar; temel doku uyumu kompleks ("major histocompatibility complex" - MHC) molekülleri, T hücre reseptörleri ("T-cell receptor" - TCR) ile bağışıklık yanıtının başlama ve sonlanmasında belirleyici rol oynayan peptid yapıdaki antijenlerdir (1, 7). Bu mekanizmanın

çalışmasında rol oynayan 4 temel hücre; antijen-sunucu hücreler ("antigen presenting cell" - APC), yardımcı (helper) T lenfositler ("T-helper cell" - Th, CD4+), B lenfositler (B) ve öldürücü / baskılayıcı T lenfositler ("cytotoxic / supressor T cell" - Ts, CD8+)dir. Bu yapıların bağışıklık yanıtının oluşumundaki işlevleri ana hatları ile şekil-1'de gösterilmektedir.

Şekil-1: Farklı T hücre alt gruplarına yönelik egzojen ve endojen antijenlerin sunumu



Antijen sunucu hücreler (APC); mikroglia, dendritik hücreler ve makrofajlardan oluşur, ancak özel koşullarda diğer bağışıklık sistemi hücreleri de (örneğin B lenfositler) APC olarak fonksiyon gösterebilirler. APC'ler yüzeylerinde MHC sınıf II (MHC-II) moleküllerini taşırlar. Peptid yapısındaki antijen ile birlikte bir birleşik yapı oluşturan MHC-II'ler, TCR'ler yoluyla Th'leri uyarırlar. Bu uyarı için ayrıca yardımcı sinyaller ("costimülatör") sinyaller de gerekmektedir (1, 13, 14, 37).

Uyarılan yardımcı T lenfositler (Th; CD4+) proliferer olur ve "lenfokin" olarak adlandırılan solübl maddeler (örneğin interlökinler) salgılar ve bu yolla bir dizi bağışıklık reaksiyonunun başlatılmasına yanısıra; B hücrelerini de uyarak antikor sentezlenmesine yardım ederler. Th lenfositlerin değişik altgrupları (Th0, Th1 veya Th2) değişik lenfokinler salgırlar ve lenfokin tipine göre de farklı etkiler gösterirler(4).

B lenfositlerin görevi; antikor salgılamaktır ve uyarılmaları için 2 çeşit sinyal gerekmektedir (1,7,13,14):

1) Uygun Th lenfosit B hücresi ile ilişkiye girmeli ve lenfokinler yoluyla uyarıcı sinyaller göndermelidir - T hücresine bağımlı ("Tcell dependent").

2 İlgili antijen, B hücre yüzey reseptörlerine veya antikorlara bağlanmalıdır - T hücresinden bağımsız ("T cell independent").

APC'lerin dışındaki diğer hücreler MHC-II yerine MHC-I'leri taşırlar, bunlar aracılığı ile de enfekte eden antijenik yapıdaki maddeleri yüzeylerinde sunarlar. Öldürücü / baskılayıcı T lenfositler (Ts,CD8+); patojen ile enfekte olan hücrelerin ortadan kaldırılmasından sorumludur ve Th lenfositlerin aksine MHC sınıf-I molekülleri ile birleşen antijenik peptid moleküllerini tanıyarak aktif hale dönüşürler. CD8+ hücrelerin bir diğer rolü de bağışıklık reaksiyonunu doğru zamanda yaşılatmak ve durdurmaktadır ("T supressor" den anlaşıldığı gibi) (1,14,37). Bütün bu reaksiyonların özet şeması şekil-2'de gösterilmiştir..

Bahsedilen temel mekanizmalar düşünüldüğünde bağışıklık sisteminin çevresel etkenlere karşı olduğu gibi, kendi özgün parçalarına karşı toleransını kaybederek reaksiyon gösterir hale gelmesi ve dolayısıyla otoimmün hastalıkların ortaya çıkması da iki yolla olabilmektedir:

1- Antijen-antikor yanıtı ile ("antibody-mediated", **humoral**)

2- **Hücrese**l yanıt ile ("cell-mediated").

Otoimmün hastalıklarda bu iki yoldan hangisinin ne düzeyde rol oynadığını bilmek; tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önem taşımaktadır. Örneğin; plazmaferez'in oto-antikor yanıt nedeni ile oluşan hastalıklarda tedavi edici rolü olduğu, hücrese kökenli olanlarda etkili olmadığı bilinmektedir.

Otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan yöntemleri 2 grupta inceleyebiliriz :

1- İmmün - modülatuvar tedaviler

2- İmmün-supressif tedaviler;

a-Non-spesifik immün-supressif tedaviler

b-Spesifik immün-supressif tedaviler

1- İMMÜN- MODÜLATUVAR TEDAVİLER:

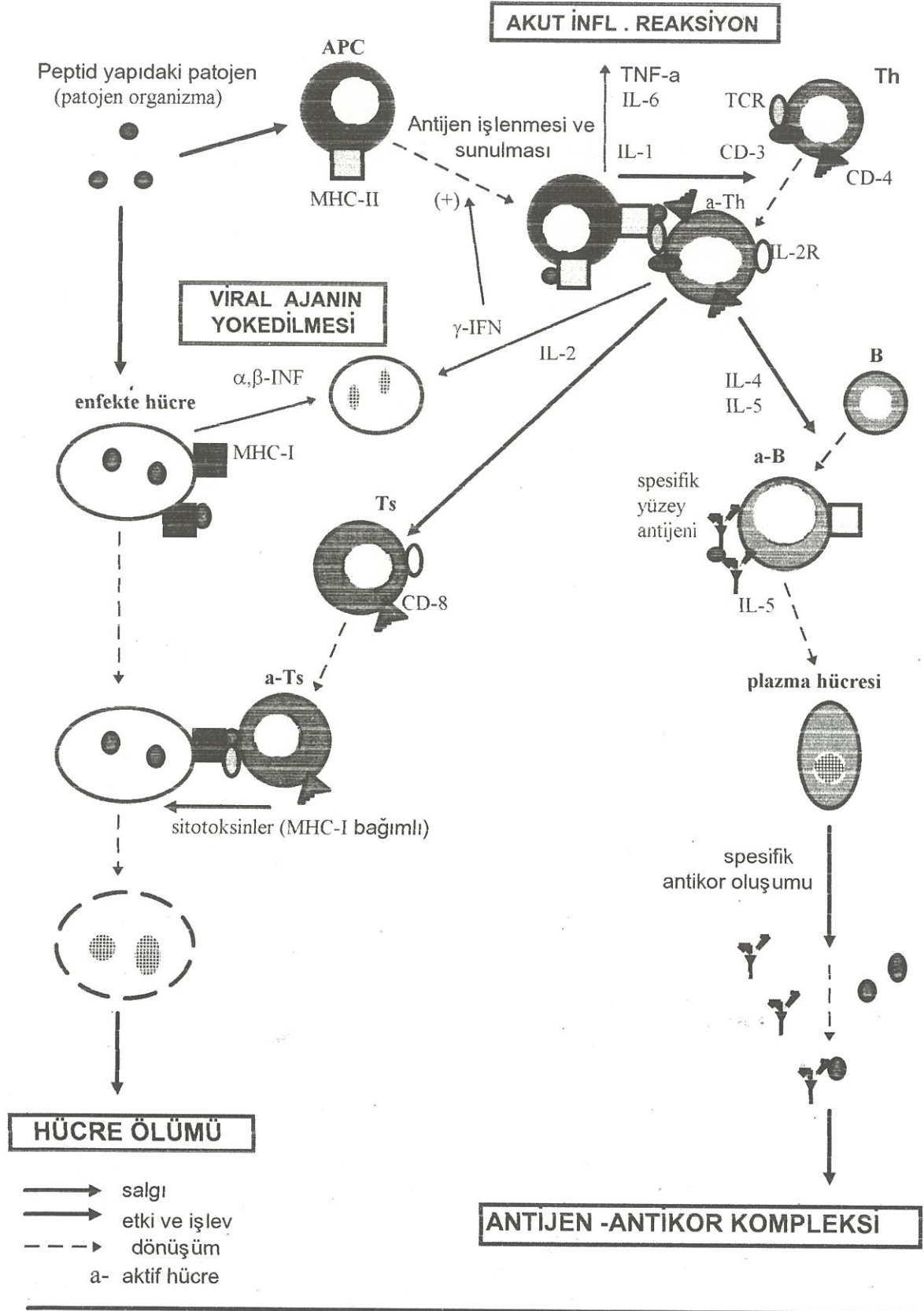
TİMEKTOMİ: Timus' un miyastenia gravis'te asetil kolin reseptörlerine karşı otoantikor gelişmesinde rolü olduğu ve otosensitizasyonun devam etmesini sağladığı düşünülerek uygulanan bir tedavi yöntemidir (41).

PLAZMAFEREZ: Plazma ile kan hücrelerinin birbirinden ayrılması ve sonrasında kan hücrelerinin albumin ve serum fizyolojik ile dolaşıma geri verilmesi esasına dayanan bir yöntemdir. İşlem sırasında 2 - 4 litre plazmanın işlenmesi ile kompleman, koagülasyon faktörleri ve immünglobulinlerde %60 oranında azalma sağlanabilmekte, immünglobulinler dışındaki proteinlerin kan düzeyleri 48 saat içinde normal değerlerinin %75' ine ulaşmaktadır. Bu 3 - 5 seans uygulama ile immünglobulin düzeylerinde %90 oranında azalma olmakta ve immünglobulinlerin yeniden normal kan düzeylerine ulaşmaları birkaç hafta sürmektedir. Bu tedavi yöntemi ile geçici bir süre patojenik antikorların ortadan kaldırılması sağlandığından, kronik otoimmün hastalıklarda mutlaka ilave bir immün-supressif ajanla birlikte tedavi gereklidir.

Değişik uygulamalarda doz değişmekle birlikte, 10 - 14 günlük süre içerisinde 3 - 6 kez plazmaferez işlemi uygulanması önerilmektedir. Kliniğimizde 12-16 gün içinde 6 kez ve her seferinde 2.5 litrelik bir plazma hacminin alınarak albumin ile tamamlanması şeklindeki protokol uygulanmaktadır. İşlem sırasında dikkat edilmesi gereken noktalar; damar yatağının korunması ve hipotansiyondan kaçınılmasıdır. Olası komplikasyonlar; anafaksi, pulmoner emboli, hepatit, hemoraji, sepsis, hipokalsemi ve sıvı-elektrolit dengesinin bozulması şeklindedir (16). Miyastenia gravis (MG), kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP) ve Guillain-Barre' sendromu (GBS)'nda tedavi seçeneklerinden biri olarak kullanılmakta multipl skleroz (MS)'da etkinliği ve kullanımı konusundaki çalışmalar ise halen sürmektedir (6, 41). Klasik tedavilere yanıt vermeyen akut ataklarda ve progressif MS' da diğer immün-supressif ajanlarla birlikte kullanımı önerilmektedir (36). Özellikle kortikoterapiye yarınsız akut ataklarda kliniğimizdeki uygulama da aynı doğrultudadır ve olumlu sonuçlar gözlenmiştir.

FOTOFERAZ: Yeni uygulanmakta olan bir yöntemdir. Özelliği; patolojik T hücre klonlarını spesifik olarak etkileyen ve yan etkileri az olan bir yöntem olmasıdır. Yapılan işlem; periferik lenfositlerin ekstrakorporal dolaşıma alınarak, fotoaktif edilmiş 8-metoksipsoralen ile işlenmesi ve dolaşıma geri verildiğinde, kendileri ile aynı patojenik klondan gelen diğer T hücrelerini hedef alıp yoketme özelliğini kazanmalarıdır. Halen MS ve MG tedavilerinde denenmektedir (45).

Şekil-2: Bağışıklık sistemi temel mekanizmaları



İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBÜLİN (IVIg) TEDAVİSİ: Bağışıklık yanıtını pekçok düzeyde etkileyebildiği tanımlanmakta ve bu nedenle de birçok hastalıkta denenmektedir. İnfüze edilen Ig G'nin immün-modülatuvar etkisi; B hücrelerinden antikor salgılanması ve otoantijenlere bağlanarak antijen-antikor oluşumunu engellemek şeklindedir (12,13,24). Bunun yanında sitokin sentezini baskılayarak, MHC-II sunulmasını maskeleydiği de öne sürülen mekanizmalar arasındadır. IVIg uygulamasının, deneysel MS modellerinde (Theiler virüsü ile oluşturulan ensefalomyelit gibi) remiyelinizasyonu sağladığı gösterilmiş olup, bunun klinik uygulamada demiyelinizan hastalıkların tedavisindeki yerine dikkat çekilmiştir (36,47).

Önerilen doz; 3 - 5 gün süreyle 400 mg/kg/gün şeklindedir. Gerektiğinde tedavi 3-6 haftalık aralarla (IgG'nin yarı ömrünün 3 hafta olması nedeniyle) tekrarlanmaktadır. Yan etkileri; IgA yetersizliği olan kişilerde anafilaksi, akut böbrek yetmezliği, aseptik menenjit, serebral tromboz, geçici serebral vazospazm ve hepatit-C enfeksiyonu olarak sıralanabilir (16).

Kontrollü çalışmalarda GBS, CIDP, multifokal motor nöropati ve dermatomyozit'te etkili olduğu gösterilmiştir. Stiff-man sendromu, polimiyozit, paraproteinemik polinöropatiler, MG, LEMS, MS ve optik nörit'te de kullanılmakla birlikte klinik etkinlikleri kanıtlanamamıştır (6, 8-10, 12,15,17,28,30,41,46).

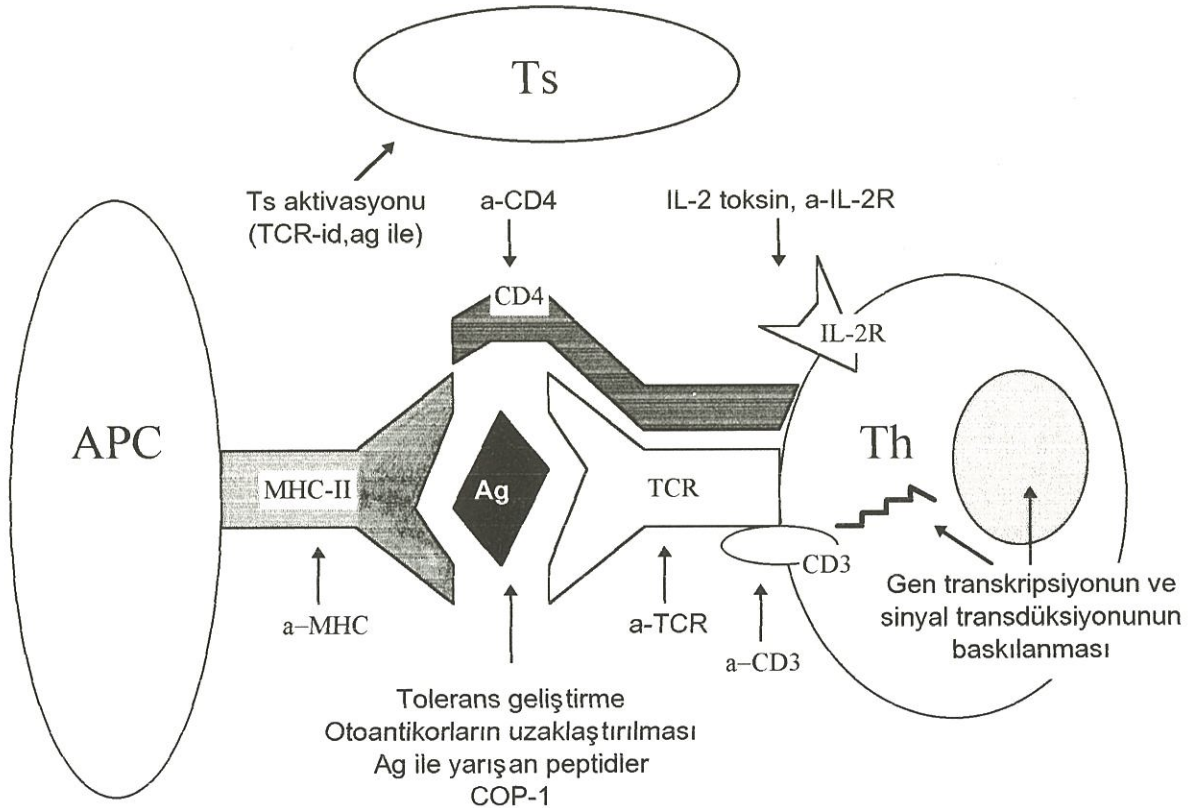
Ülkemizde yapılan çok merkezli açık bir çalışmada progresif MS' lu 26 olguda IVIg uygulaması yapılmış, ilk yıl içinde ki izlemede klinikte anlamlı bir fark gözlenmemiştir (21). Bu olguların kliniğimizde izlenmekte olan 9 tanesinden 2'si ex olmuş, 7 tanesinde ise 4 yıllık izlem süresi içinde klinik olarak anlamlı bir düzelme saptanmamıştır (18).

2- İMMÜN-SUPRESSİF TEDAVİLER:

Diğer iki tedavi yöntemine geçmeden, trimoleküler yapının ("trimolecular complex") irdelenmesi ve bundan sonra alt başlıklar halinde bahsedilecek olan tedavi yöntemlerinin etki yerlerini şekil üzerinde belirlemek yararlı olacaktır

(Şekil-2 ve 3).

Şekil-3: Çeşitli tedavilerin trimoleküler yapı üzerinde olası etkileri (-id ag: idiotip antijen, a: anti) (2 nolu kaynaktan alınarak değiştirilmiştir.)



a-Non-spesifik immün-supressif tedaviler:

KORTİKOSTEROİDLER: İmmün sistem fonksiyonları üzerinde değişik basamaklarda etkilidirler. Düşük dozlarda inflamasyonu yüksek dozlarda da T ve B lenfosit fonksiyonlarını baskırlar. Fonksiyonları şöyle sıralanabilir (6, 12):

- IFN-gama'nın uyardığı MHC-II ekspresyonunu baskılamak,
- Sitokinlerin (ör. IL-1, 2, 6, INF-gama, TNF-alfa salgısını bloke etmek,
- T lenfosit aktivasyonunu ve akut inflamatuvar reaksiyonu baskılamak,
- Damar geçirgenliğini azaltmak ("membran stabilizasyonu"),
- Endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin (ICAM-1 ve ELAM-1 gibi) etkinliğini azaltarak membranı stabilize etmek,
- Kompleman (C3) - antijen -antikor reaksiyonunda etkin proteinlerin salgılanmasını baskılamak,

Kortikosteroidlerin etkilerinin böylesine çok yönlü olması otoimmün nörolojik hastalıkların büyük bölümünde kullanım alanı bulmalarını sağlamıştır. Günümüzde CIDP, inflamatuvar miyopatiler, MG, MS ve MSS vaskülitlerinin tedavisinde kullanılmaktadırlar. Çalışma grubumuzda, MS atak tedavisinde ve MSS vaskülitlerinde (Nörobeçet hastalığı, Lupus serebriti, izole serebral anjiit v.b.) 7-10 gün süreyle 500 -1000 mg/gün şeklinde yüksek doz IV metilprednizolon (IVMP) vermekteyiz. MS'li hastalarda parenteral uygulama bitiminde oral steroide geçilmemekte iken santral sinir sistemi vaskülitini tanıyan olgularda IVMP sonrasında düşük doz oral metilprednizolon ile idame tedavisi yapılmaktadır.

AZATIOPRİN : Prekürsör hücrelerden olgun lenfosit gelişimini inhibe eder ve özellikle T hücreleri üzerine etkilidir. 2 -3 mg/kg/gün şeklinde kullanılır. Akut miyalji ve ateş, lökopeni, trombositopeni, hepatotoksisite ve GIS semptomları sık görülen yan etkileridir. Otoimmün nöropatiler, MG, MS ve polimiyozit' te kullanılmaktadır (12,13).

SİKLOFOSFAMİD: Azatioprin gibi etki eder ancak daha çok B lenfositler üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. 2 mg/kg PO dozunda, lökosit > 3000 /mm³ olacak şekilde kullanılır. Yan etkileri azatioprine göre daha ciddidir; kemik iliği depresyonu, hemorajik sistit, geçici alopesi, teratogenez, infertilite ve maligniteye yol açar. Kullanılan total doz miktarı mutlaka izlenmelidir(12, 13). Otoimmün nöropatiler, MS ve MSS vaskülitlerinde kullanılmaktadır.

METOTREKSAT: Antimetabolit özellikte bir ilaçtır. Nörolojide kullanım alanı sınırlıdır. 7,5 - 25 mg/hafta, toplam doz 3 eşit doza bölünerek 12 saat arayla PO uygulanır. Kemik iliği depresyonu ve hepatotoksisite başlıca yan etkileridir. Başta polimiyozit olmak üzere, progressif

tip MS ve MG' de kullanılmaktadır (12,13).

SİKLOSPORİN: Belli genlerin transkripsiyonunu engelleyerek, IL-2'nin azalmasını, TGF-beta'nın da artmasını sağlar (12). Bu yolla, T lenfosit aktivasyonu sonrasında ortaya çıkan reaksiyonları baskırlar. 4 - 6 mg/kg/gün dozunda uygulanır. CIDP, MG, ve polimiyozitte kullanım alanı bulmuştur. Yapılan çalışmalarda, MS' da progresyonu kısmen olumlu etkilemekle birlikte sıklıkla nefrotoksisteye (%44) neden olduğu ve bu nedenle tedavinin sonlandırılması gerektiğinden pek kullanım alanı bulamamıştır (44).

TAKROLİMUS ve SİROLİMUS: Takrolimus siklosporin gibi etki gösterir. Sirolimus ise hem T, hem de B lenfositlerin proliferasyonunu ve sitokin salgılanmasını (özellikle IL-2) baskırlar. Sirolimus, diğer tedavi edici ajanlardan farklı olarak, aktif T lenfositler üzerinde doğrudan etkilidir (12).

TOTAL VÜCUT ya da LENFOİD IŞINLAMA : Lenfopeni oluşturarak immün-supresyona yol açar. Halen yaygın kullanılan bir yöntem değildir. MG, MS ve polimiyozit' te denenmektedir (12, 13, 50).

KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU: Uygulanan hiçbir tedaviye yanıt vermeyen, hızlı progressif ve ciddi nörolojik bulgular gösteren MS'li hastalarda bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir. Ciddi komplikasyonlara yolaçabilen bir tedavi yöntemidir. Adrenolökodistrofi, otoimmün hastalıkların hayvan modelleri, MG ve SLE'de de denenebileceği bildirilmektedir (33).

b- Spesifik immün-supressif tedaviler:

1) HLA-II moleküllerine karşı antikorlarla tedavi: Otoimmün hastalıkların deneysel modellerinde hastalığa yatkınlığın MHC moleküllerinin belli bölümleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve bu bölümlere yönelik antikorlarla tedavi hastalığı baskılamaktadır. Pek çok otoimmün hastalıkta sorumlu HLA bölgesinin henüz tanımlanamadığı ve HLA' nın insanda bilinen en polimorfik yapı olduğu düşünüldüğünde bu tedavi bugün için pratik görünmemektedir (11, 12,42).

2) Otoantijene ya da TCR'nin antijeni tanıyan parçasına yönelik tedavi yöntemleri:

Antijene spesifik immünoterapi teorik olarak etkili tedavidir. Ancak bu tip tedavinin planlanabilmesi için otoantijenin bilinmesi gereklidir. Antijeni bilinen nörolojik hastalıkların prototipi MG (sorumlu antijen asetil kolin reseptörü) ve LEMS (sorumlu antijen voltaja bağımlı Ca kanalları)'dur. IgM ile ilişkili demiyelinizan polinöropatide MAG (myelin-associated glycoprotein), GBS' nin Miller-Fisher varyantında ise Gq1b gangliozid "otoantijenik hedef" olarak tanımlanmışlardır. MS'de otoantijen kesin olarak bilinmemektedir, ancak çalışmalarda miyelin peptidleri en güçlü aday olarak düşünülmektedir (12). Bu bilgilere dayanan tedavi yöntemleri şöyle sıralanabilir:

-Otoantijenle yarışan peptidlerle tedavi: Kullanılan peptid yapısındaki maddeler oto-antijenle benzerli ancak patojenik olmamalı, MHC sınıf-II moleküllerine oto-antijenden daha yüksek afiniteye bağlanmalı ve TCR tarafından tanınmamalıdır. Bu ekzojen peptidler oto-antijenin sunulmasını engellerler (11,12,25,41).

-Oral tolerans: Otoantijenin oral yolla verilmesi ile antijene yönelik desensitizasyonun oluşturulması ve hastalığın baskılanması yöntemidir. Deneysel modellerde ve az sayıda hasta ile yürütülen açık çalışmalarda alınan ilk sonuçların olumlu olduğu bildirilmektedir (6, 11, 12, 31, 48).

-Copolymer-1 (COP-1): MBP' in ("Myelin basic protein") in amino asit kompozisyonundan yola çıkılarak oluşturulmuş bir polimerdir. İnsanda etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir, ancak hem fare, hem de insan hücre kültürlerinde yapılan çalışmalar; COP-1' in APC' ler üzerindeki MHC-II moleküllerine bağlanarak fonksiyon gösterdiklerini düşündürmektedir. 20 mg/gün dozunda subkutan olarak uygulanmaktadır. MS' da yürütülen çalışmaların sonuçları atak sayısı üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermektedir (5, 6, 23, 40, 49, 50).

-TCR'ye karşı antikorlarla tedavi: Oto-reaktif T hücrelerinin antijene bağlanmasının engellenmesine yönelik pratik gibi görünen bir tedavii yöntemidir. Ancak TCR epitoplunun (antijenle reaksiyona giren özgün parçası) çeşitlilik göstermesi nedeniyle uygulamada zorluk olmaktadır (11, 12, 42).

-T hücreleri üzerindeki yardımcı uyarıcı ("costimulator") sinyallerin engellenmesi: Yardımcı uyarıcı sinyaller, antijenin MHC tarafından T hücrelerine sunulması ve bağışıklık yanıtının oluşumunda gereklidir. Bu sinyaller engellendiğinde, "aneri" ortaya çıkar. Yardımcı uyarıcıları engelleyerek aneriye yol açan antikorlar içinde en önemli olanı "B7" dir, bu yardımcı uyarıcı fonksiyonu üstlenen CTLA-4 ligandını bağlayarak immün-supresyona neden olur. İnsanda etkili olup olmayacağı bilinmemekle, ancak ümit verici görünmektedir (12).

3) T hücrelerine yönelik tedavi yöntemleri:

-T hücre aşuları: Deneysel hayvan modellerinde, hastalıkla ilişkili T hücre klonlarının, hastalığa yol açan eşğin altında bir miktarda verilmesi, hayvanları dirençli hale getirmektedir. İnsanda ise etkinliği henüz bilinmemektedir (6, 12, 42).

-Monoklonal fare anti-T hücre antikorları ile tedavi: T hücreleri üzerindeki CD4 (bazı hastalık modellerinde ise CD8) molekülüne karşı oluşturulan monoklonal antikorlarla, antijene spesifik bir tolerans oluşturulabileceği gösterilmiştir (3, 11, 34). Öncü çalışmalarda, MS'da anti-CD4 monoklonal antikorları kullanılarak, patogeneze etkin rolü olduğu düşünülen CD4+ T hücreleri azaltılabilmektedir (6, 12, 25).

4) Sitokinlerle ilişkili tedaviler:

TNF-alfa ve IL-2R'ye yönelik monoklonal antikorlar

geliştirilmiştir. Doğrudan kendisi tedavide kullanılan sitokinler ise; IFN-alfa, IFN-beta ve TGF-beta'dır. Çalışmaların sonuçları otoimmün nörolojik hastalıklarda, sitokinlerin ya da anti-sitokin ajanların sürmekte olan immünolojik süreci etkileyebileceği ve hastalık seyrini değiştirebileceği hipotezini desteklemektedir (11, 35, 38, 39).

-IFN-beta: Relapslarla giden MS formunda ülkemizde de kullanıma girmiş olan IFN-beta'nın etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir, ancak non-spesifik suppressör T hücre fonksiyonlarını kolaylaştırırken, IFN-gama salgılanmasını ve IFN-gama'nın uyardığı MHC-II ekspresyonunu baskılayarak etkili olduğu düşünülmektedir (1, 12, 17, 29). MS'da plaseboya karşı üstünlüğü yapılan klinik çalışmalarla gösterilmiştir (6, 17, 32, 45, 49). Hem atak sayısını, hem de MRI'daki lezyon sayısını olumlu şekilde etkilemektedir ancak uzun süreli tedavide 1/3 olguda nötralizan antikorların geliştiği ve bunun tedaviyi olumsuz etkilediği bildirilmiştir (19,20).

-TNF-alfa: Doku harabiyetinin oluşmasında rol oynayan TNF-alfa'ya yönelik tedaviler, anti-TNF monoklonal antikorlar ve TNF sentezini azaltan pentoksifilin ve thalidomide kullanımını içermektedir (11,18, 43, 49).

-Anti-adezyon molekülleri (anti-ICAM-1 ve anti-LFA-1): Deneysel hayvan modellerinde etkili bulunmuşlardır, insanda etkili olup olmayacağı ise henüz bilinmemektedir(12).

5) Dolaşımda var olan antikorlara yönelik anti-idiotipik antikorlarla tedavi :

Hastalığa yol açan serbest antikorların bağlanması (nötralize edilmesi) yoluyla patojenik etkinin azaltılmasına yönelik bir tedavidir.

Teorik olarak, otoantikorlardan kaynaklanan MG, LEMS gibi hastalıklarda uygulanabilir görünmektedir (12, 41).

Günümüzde nörolojik hastalıklarda spesifik immün-modulatorlar ve immün-supressif tedavilerin etkinliği tam olarak açıklığa kavuşmuş olmamakla birlikte, gelecek yıllarda bu tedavilerin günlük kullanımda giderek daha fazla önem kazanacağı kesindir.

KAYNAKLAR:

- 1- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Antigen processing and presentation to T lymphocytes. Cellular and Molecular Immunology , WB Saunders Comp. USA, Second ed. 994, 15-135.
- 2- Adorini R, Barnaba V, Bona C, et al. New perspectives on immune intervention in autoimmune diseases. Immunology Today, 1990; 11(11): 383-386.
- 3- Ahlberg R, Yi Q, Pirskanen R, et al. Treatment of MG with anti-CD4 antibody: improvement correlates to decreased T cell autoreactivity. Neurology 1994 Sep; 44(9): 1732-1737.
- 4- Altıntaş A, Kantarcı O, Siva A. Multipl Skleroz' da sitokinlerin rolü. Türk Nöroloji Dergisi i 1995;4 (1): 167-171.

- 5- Arnon R, Sela M, Teitelbaum D. New insight into the mechanism of action of copolymer in EAE and MS. *J Neurol* 1996; 243 (suppl 1): 8-13.
- 6- Bansil S, Cook SD, Kochan CR. MS: Immune mechanism and update on current therapies. *Ann Neurol* 1995; 37 (S1): 87-101.
- 7- Bartlett PF, Kilpatrick TJ. Neuroimmunology of demyelinating disease. *Current opinion in neurology and neurosurgery* 1991;4:181-185.
- 8- Chaudhry V, Corse AM, Cornblath DR, et al. Multifocal motor neuropathy: response to human immune globulin. *Ann Neurol* 1993; 33: 237-242.
- 9- Cherin P, Herson S. Indications for intravenous gammaglobulin therapy in inflammatory myopathies. *J of Neurol Neurosurg and Psychiatry* 1994; 57 (suppl): 50-54.
- 10- Cook D, Dalakas M, Galdi A, et al. High dose IVIg in the treatment of demyelinating neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Neurology* 1990; 40: 212-214.
- 11- Cooke A, Wraith DC. Immunotherapy of autoimmune disease. *Current Opinion in Immunology* 993; 5: 925-933.
- 12- Dalakas MC. Basic aspects of neuroimmunology as they relate to immunotherapeutic targets: Present and future prospects. *Ann Neurol* 1995; 37(S1):2-13.
- 13- Drachman DB. Immunosuppressive treatment for Neurologist: Introduction. *American Academy of Neurology, Annual meeting 1992 hand-out, no:331, 1-19.*
- 14- Drachman DB. Immunotherapy in neuromuscular disorders: Current and future strategies. *Muscle and Nerve* 1996;19: 1239-1251.
- 15- Donaghy M, Mills KR, Boniface SJ, et al. Pure motor demyelinating neuropathy: deterioration after steroid treatment and improvement with intravenous immunoglobulin. *J of Neurol. Neurosurg. and Psychiatry* 1994; 57: 778-783.
- 16- Francis GS. Acute Immunotherapy. Immunosuppressive treatment for neurologic diseases. *American Academy of Neurology, revolution in neurology, anual education program, Vol10: Immunology-Infectious disease-Genetics. Boston, USA, 1997.*
- 17- Hartung HP. Neurological diseases. Intravenous immunoglobulin: Clinical benefits and future prospects. Ed. Kazatchkine MD. *The Parthenon Publishing group, New York, 1995, 59-63.*
- 18- Hohlfeld R. Inhibitors of tumor-necrosis factor-beta; promising agents for the treatment of MS? *Multiple Sclerosis* 1996;1:376-378.
- 19- IFNB MS Study Group. IFN beta b in the treatment of MS: Final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995;45:1277-1285.
- 20- IFNB MS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI analysis group. Neutralizing antibodies during treatment of MS with IFN beta 1b. *Neurology* 996; 47:1277-1285.
- 21- İstanbul MS çalışma grubu. Progressif seyirli MS'da IVIg uygulaması. MS sempozyumu, 8-11 Mayıs 1994, İstanbul.
- 22- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular IFN-beta1a for disease progression in relapsing MS. *Ann Neurol* 1996;39:285-294.
- 23- Johnson KP. A review of the clinical efficacy profile of copolymer 1: new U.S. phase III trial data. *J Neurol* 1996; 243 (suppl 1): 3-7.
- 24- Kaveri SV, Mouthon L, Kazatchkine MD. Immunomodulating effects of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases. *J of Neuro Neurosurg and Psychiatry* 1994; 57 supp: 6-8.
- 25- Lindsey JW, Hodgkinson S, Mehta R, et al. Repeated treatment with chimeric anti-CD4 antibody in MS. *Ann Neurol* 1994; 36: 183-189.
- 26- Miller DJ, Sanborn KS, Katzmann JA, et al. Monoclonal autoantibodies promote CNS repair in an animal model of MS. *J Neurosciences, 1994 ; 14(10): 6230-6238.*
- 27- Nemni R, Amadio S, Fazio R, et al. IVIg treatment in patients with CIDP not responsive to other treatments. *J of Neurol Neurosurg and Psychiatry* 1994; 57 (suppl) : 43-45.
- 28- Nobile-Orazio E, Meucci N, Barbieri S, et al. High dose intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy. *Neurology* 1993; 43: 537-544.
- 29- Noronha A, Toscas A, Jensen MA. Interferon beta decreases T cell activation and IFN-gama production in MS. *J Neuroimmunology* 1993; 46 (1-2): 145-153.
- 30- Noseworthy JH, O'Brien PC, Van Engelen BGM, et al. IVIg therapy in MS: progress from remyelination in the Theiler's virus model to a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J of Neurol, Neurosurg and Psychiatry* 1994; 57 (supp): 11-14.
- 31- Okumura S, McIntosh K, Drachman DB. Oral administration of acetylcholine receptor: effects on experimental MG. *Ann Neurol* 1994; 36 (5): 704-713.
- 32- Panitch HS, Bever CT. Clinical trials of interferons in MS. What have we learned? *J Neuroimmunology* 1993 ; 46 (1-2): 155-164.
- 33- Reder AT. Chronic immunotherapy-modulating of the immune response by interferons and cytokines. *American Academy of Neurology, Revolution in neurology, annual education program, Vol 10: Immunology-Infectious Disease-Genetics. Boston, USA, 1997.*
- 34- Rodriguez M, Sriram S. Successful therapy of Theiler's virus-induced demyelination(DA strain) with monoclonal anti-Lyt-2 antibody. *Journal of Immunology* 1988; 140: 2950-2955.
- 35- Rodriguez M, Pavelko KD, McKinney CW, et al. Recombinant human IL-6 supresses demyelination in a viral model of MS. *J of Immunology* 1994; 153: 3811-3821.
- 36- Rodriguez M, Karnes WE, Bartleson JD, Pired AA. Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. *Neurology* 1993; 43, 1100-1104.
- 37- Roitt I, Brostoff J, Male D. Regulation of the immune response. *Immunology. Mosby-Year Book, London, 1993; spp 9.1-9.13.*
- 38- Shenoy M, Baron S, Wu B, et al. IFN-alpha treatment supresses the development of experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Immunol* 1995; 154 (11): 6203-6208
- 39- Simmons RD, Willenborg DO. Direct injection of cytokines into the spinal cord causes autoimmune encephalomyelitis-like inflammation. *J Neurological Sciences* 1990; 100: 37-42.
- 40- Sriram S, Owens T. Neuroimmunology: chapter 48. *Neurology in Clinical Practice: volume 1. Edt. by Bradley BW, Daroff RB, Fenichel MC, et al. Butterworth-Heinemann,1996, USA, 709-722.*
- 41- Steinman L, Mantegazza R. Prospects for specific immunotherapy in MG. *FASEB J* 990; 4: 2726-31.
- 42- Steinman L. The development of rational strategies for selective immunotherapy against autoimmune demyelinating disease. *Advances in Immunology* 1991; 49: 357-379.
- 43- Sullivan GW, Carper HT, Novick WJ, et al. Inhibition of the inflammatory action of IL-1 and TNF-alpha on neutrophil function by pentoxifylline. *Infect Immun* 1988; 56; 1722-1729
- 44- The MS study group. Efficacy and toxicity of cyclosporine in chronic progressive MS: A randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. *Ann Neurol* 1990; 27, 591-605.
- 45- Thompson AJ, Noseworthy JH. New treatments for MS: a clinical perspective. *Current opinion in neurology* 1996; 9: 187-198.
- 46- Van der Meche' FGA, Schmitz PIM, and the Dutch GBS study group. A randomized trial comparing IVIg and plasma exchange in GBS. *N Engl J Med* 1992; 326: 23-1129.
- 47- Van Engelen BGM, Miller DJ, Pavelko KD, et al. Promotion of remyelination by polyclonal immunoglobulin in Theiler's virus-induced demyelination and in MS. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 1994; 57 (supp): 65-68.
- 48- Weiner HL, Mackin GA, Matsui M, et al. Double-blind pilot trial of oral tolerization with myelin antigens in MS. *Science* 1993 Feb; 259:1321-1324.
- 49- Weiner HL, Hohol MJ, Khoury SJ, et al. Therapy for MS. *Neurology Clinics. Multiple Sclerosis. Ed. Jack P Antel. WB Saunders Comp. USA, 1995, vol 13, no 1; 173-196.*
- 50- Wolinsky JS. Treatment of MS: Present and future. *American Academy of Neurology, Annual meeting 1992, hand-out, no:331, 25-55.*