

## Yüksek Riskli Keratoplastide Mycophenolatmofetil (Cell Cept®) Kullanımı (Olgu sunumu)

Akın Akyurt (\*)

### ÖZET

Mycophenolatmofetil (MMF) yeni bir immunsupresif ajandır ve çeşitli oküler immunolojik vakalarda kullanılabilir. Bu makalede MMF'nin kullanıldığı yüksek riskli iki keratoplasti vakası sunulmuş ve etkinliği literatür verileri ışığında tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Mycophenolatmofetil, keratoplasti, immunsupresyon

### SUMMARY

#### Mycophenolatmofetil in high risk keratoplasty Two case reports

Mycophenolatmofetil (MMF) is a new immunosuppressive agent. It is effective in the treatment of ocular immunological disorders. We report on the effective use of MMF in two patients following high risk keratoplasty.

**Key Words:** Mycophenolatmofetil, keratoplasty, immunosuppression

### GİRİŞ

Yüksek risk keratoplastilerde özellikle erken postoperatif dönemde greft reddi yüzünden başarısızlık oranı yüksektir. Immunolojik red reaksiyonu immunolojik risk faktörleri taşıyan hastalarda (örneğin korneal neovaskülarizasyon, rekeratoplastiler) en önemli greft reddi nedenidir (1).

Otoimmün hastalıkların tedavisinde veya allojenik immün reaksiyonların profilaksisinde kullanılan bir çok immunsupresif ajanın istenmeyen potansiyel yan etkileri mevcuttur. Yan etkileri açısından daha az riskli olduğu söylenen yeni bir immunsupresif ajan olan Mycophenolatmofetil (MMF) iki farklı yüksek riskli keratoplasti olgusunda kullanılarak etkinliğini literatür verileri ışığında tartışılmıştır.

### OLGU 1

Granüler kornea distrofisi tanısıyla perforan keratoplasti uygulanan 32 yaşındaki bayan hastaya keratoplastiden iki yıl sonra yüksek astigmat nedeniyle lasik uygulandı. Lasik sonrasında hipopyonlu nükseden bir " interface keratit " gelişti. Tıbbi tedaviye rağmen korneası iyice incelen hastaya büyük trepan çaplı (8,0 / 8,2) rekeratoplasti á chaud uygulandı. Yüksek greft reddi riski nedeniyle (rekeratoplasti á chaud, büyük transplant çapı) 300 mg/kg/gün sistemik siklosporin A tedavisine başlandı. Siklosporin A tedavisi başlangıcında hastada sıcak basması, hipotoni ve tüm vücutta kızarıklık geliştiğinden siklosporin A tedavisi kesildi. Dermatolojik testler (+) allerji bulguları verdi. Yüksek immunolojik risk nedeniyle 2 x 1 gr/gün MMF tedavisine geçildi. Hasta hiçbir yan etki hissetmedi. 6 aylık gözlem süresince hastada

Mecmuaya Geliş Tarihi: 11.06.2001  
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 19.02.2002  
Kabul Tarihi: 21.03.2002

(\*) Uzman Dr., Kızılay-Altıntepe Göz Hastanesi, İstanbul

hiçbir immün reaksiyon izlenmedi. Görme keskinliği el hareketleri seviyesinden tashihle 0.32' ye çıktı (ETDRS chart). MMF tedavisi 12. aydan sonra azalan dozlarda kesilecektir.

## OLGU 2

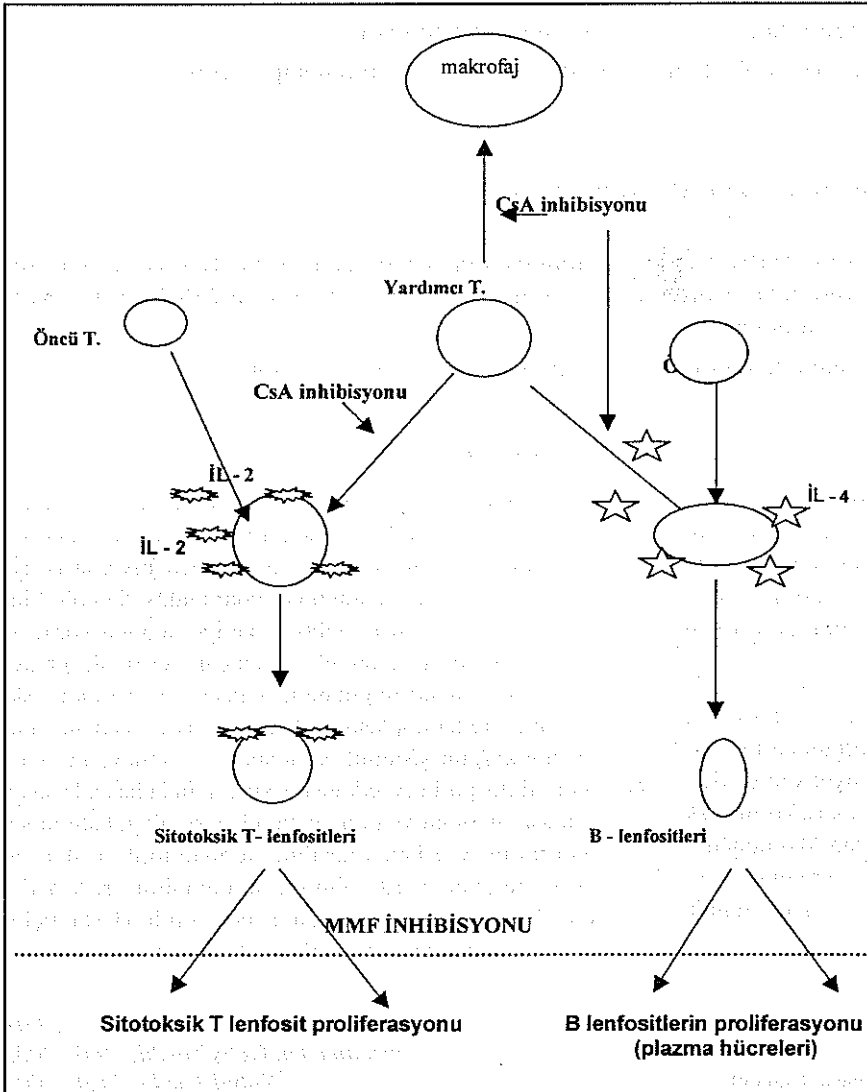
Ateşli yaralanma sonrasında sağ gözünü katbetmiş sol gözünde de korneal skar gelişmiş hastaya 33 yaşındaki erkek hastaya kazadan 13 yıl sonra ilk kornea transplantasyonu uygulanmış. Greft redleri nedeniyle 2 keratoplasti daha geçiren hasta bu greftlerin de opaklaşması sonucu 4 yıl boyunca başka keratoplasti istememiş, 4 yıl aradan sonra dördüncü kez keratoplasti uygulanan hastaya bu sefer sistemik siklosporin A profilaksisi uygulandı. 350 mg/kg/gün başlanan oral siklosporin A'nın tam

kan düzeyi monoklonal radioimmünassay yöntemiyle 150 ng/ml'de tutulmaya çalışıldı. Buna rağmen ağır akut ve kronik immün reaksiyonlar izlendi ve greft 4 ay içinde yeniden opaklaştı. Temmuz 2000'de 5. kez perforan keratoplasti uygulanan hastaya bu sefer MMF ve siklosporin A kombinasyonu ile immünsupresif tedaviye başlandı.

MMF oral 2 x 1 gr/gün, siklosporin A ise hedef kan düzeyine göre ayarlanarak (hedef tam kanda 150 ng/ml, monoklonal) uygulandı. Geçen 10 aylık takip süresince hastada hiçbir red reaksiyonu izlenmedi, hiçbir yan etki görülmedi.

Kan değerleri, özellikle karaciğer ve böbrek fonksiyon değerleri normaldi. Kreatinin seviyesi en fazla 1.0 mg/dl geldi. Tashihli görme keskinliği 1/50'den saydam greftte 0.4'e çıktı. Bu hastadaki planımız siklosporin A tedavisini 3 ay boyunca dozunu azaltılarak kesmek, MMF tedavisini ise iyi tolere edildiği müddetçe devamlı tedavi olarak uygulamaktır.

Şekil 1. Siklosporin A ve MMF'nin immün mekanizmaya etkileri



## TARTIŞMA

Mycophenolatmofetil (MMF) mycophenol asidin etil esteridir ve böbrek transplantasyonlarının red profilaksisinde kullanılmaktadır (4). MMF, purin sentezini kontrolü altında bulunduran inosin-monofosfat-dehidrojenaz enzimini reversibl inhibe eder (5). Mycophenol asit guanosin monofosfat sentezini reversibl baskılar (6). Lenfositler diğer vücut hücrelerinden farklı olarak bu guanosin monofosfat yoluna bağımlı olduklarından, lenfositlerdeki purin biosentezi hemen tamamen selektif bir şekilde bloke edilmiş olur (7).

Purin sentezinin bu kilit noktada etkilenmesi sonucu; T ve B lenfositlerin proliferasyonu inhibe olur, adezyon moleküllerinin glikozillenmesi baskılanır, antikor ve sitokin (IL 1 ve IL 6 gibi) yapımı inhibe olur (8).

Şekil 1 siklosporin - A ve MMF' nin immün reaksiyonların hangi kademesinde etkili olduklarını göstermektedir.

Mycophenol asit 70'li ve 80'li yıllarda psöriazisli (9) ve romatoid artritli (10) hastalarda kullanıldı. Böbrek (11, 12, 13) ve kalp transplantasyonlarındaki (14) klinik çalışmalar MMF' nin günde 2-3 gr'lık kullanım dozu ile enfeksiyon insidansını yükseltmeksizin red reaksiyonlarını önlemede etkili olduğunu gösterdi (15). Karaciğer transplantasyonlarından sonra izlenen akut red reaksiyonları ile ilgili çalışmalar da MMF' nin tedaviye dirençli akut red reaksiyonlarında etkili bir ajan olduğunu kanıtladı (16). Sundmacher ve ark. hayvan deneyi çalışmalarında MMF'nin kornea transplantasyonu sonrası greft ömrünü anlamlı bir şekilde uzattığını göstermişlerdir (17). MMF alkilyeyici ajanların veya antimetabolitlerin aksine kromozom kırıklarına veya "miscoding" e yol açmadığından karsinojen değildir (16). Günlük dozu hastanın kilosuna ve cinsiyetine bakılmaksızın 2 x 1 gr olarak ayarlanmaktadır. İlacın serum düzeyinin ölçülmesinin anlamlı olup olmadığı halen tartışmalıdır. Ancak şimdiye dek yapılmış olan tüm klinik çalışmalar MMF' nin, serum veya kan düzeyine bakılmaksızın, günde 2 veya 3 gr sabit dozda uygulanmasının etkin ve güvenilir olduğunu göstermiştir.

Bu iki olgudaki deneyim ışığında MMF' nin yüksek riskli kornea transplantasyonlarında tedavide alternatif olabileceği kanısına varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Reinhard T, Sundmacher R, Heering P: Systemic cyclosporin A in high risk keratoplasties. *Graef's Arch Clin Exp Ophtalmol* 1996; 234: 115-121
2. Ehrlich P, Morgenroth J: Ueber Haemolysine. *Berl Klin Wochenschr* 1900: 453-458
3. Streilein JW: Immune regulation and the eye: a dangerous compromise. *FASEB J* 1987; 1: 199-208
4. Pirsch JD, Sollinger HN: Mycophenolate mofetil-clinical and experimental experience. *Ther-Drug-Monit* 1996; 18: 357-361
5. Allison AC, Eugui EM: Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin-Transplant* 1996; 10: 77-84
6. Allison A, Hovi R, Watts A, Webster A: The role of de novo purine synthesis in lymphocyte transformation. *Ciba Found Symp* 1977; 48-207
7. Morris R, Hoyt E, Murphy P: Mycophenolic acid morpholinoethylester (RS-61443) is a new immunosuppressant that prevents and halts heart allograft rejection by selective inhibition of T- and B- cell purine synthesis. *Transplant Proc* 1990: 1659
8. Allison AC, Eugui EM: Mycophenolate mofetil is a rationally designed immunosuppressive drug. *Clin Transplantation* 1993; 7: 96-112
9. Gomez EC, Menendez L, Frost P: Efficacy of Mycophenolic acid for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1: 531-537
10. Goldblum R: Therapy of rheumatoid arthritis with mycophenolate mofetil. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11 supply 8: S117-119
11. Carl S, Wiesel M: Mycophenolate mofetil (cellcept) in renal transplantation: the European experience. The European mycophenolate Mofetil Co-operative Study Group. *Transplant-Proc* 1997; 29: 2932-2935
12. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C: Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. *Transplantation* 1997; 63: 39-47
13. Sollinger HW: Update on preclinical and clinical experience with mycophenolate mofetil. *Transplant-Proc* 1996; 28 (6 Supp 1): 24-29
14. Renlund DG, Gopinathan SK, Kfoury A6, Taylor DO: Mycophenolate mofetil (MMF) in heart transplantation: rejection prevention and treatment. *Clin-Transplant* 1996; 10: 136-139
15. Deierhoi M, Sollinter H, Diethelm A, et al: One-year follow-up results of a phase 1 trial of mycophenolate mofetil (RS-61443) in cadaveric renal transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 693 F
16. Klintmalm G, Ascher N, Busuth R, et al: RS-61443 treatment for treatment resistant human liver rejection. *Transplant Proc* 1993; 25: 1914 f
17. Reis A, Reinhard T, Braunstein C, Godehardt E, Sundmacher R: Die immunosuppressive Wirkung Von Tacrolimus und Mycophenolate-mofetil nach allogener Hornhauttransplantation. *Tx Med* 1998; 10: 97-101