

İmmüoglobulin Tedavisi

Immunoglobulin Therapy

Yıldız Camcıoğlu

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

İmmüoglobulin tedavisinin koruyucu etkisi son 50 yıldan beri bilinmektedir. İmmüoglobulin, IgG içeren steril bir ürün olup adale içine, cilt altına ve intravenöz uygulanabilen preparatları bulunur. Intravenöz immüoglobulin (IVIG)'in, diğer immüoglobulinlere göre bazı üstünlükleri vardır. İmmün globulin preparatları güvenli ve etkilidir. İnsan immüoglobulin tedavisinin, X-e bağlı agammaglobulinemi (X-LA), değişken immün yetersizlik (CVI), hiper-IgM sendromu ve kombine B- ve T-hücre eksikliği gibi antikör eksikliği olan hastalar için temel tedavi yöntemidir. Bu yazıda konuya ilişkin en sık sorulan sorulara yanıtlar verilecek ve IVIG tedavisindeki güncel bilgiler aktarılacaktır.

(Çocuk Enf Derg 2009; 3: 69-74)

Anahtar kelimeler: İmmüoglobulin, agammaglobulinemi, yerine koyma tedavisi, antikör eksikliği

Summary

The protective effect of immunoglobulin administration has been known for the last 50 years. Immune globulin (IG) is a sterile IgG product, prepared for intramuscular, subcutaneous injection and intravenous infusion. Intravenous immunoglobulin (IVIG) has several advantages over other immunoglobulins. Immunoglobulin preparations are safe and effective. Human immunoglobulin replacement therapy is the mainstay of therapy for the patients with antibody deficiencies such as X-linked agammaglobulinemia (X-LA), common variable immunodeficiencies (CVI), hyper-IgM syndrome and combined B- and T-cell defect. In this review, you will find the answers to commonly asked questions related to IVIG and recent advances in IVIG therapy.

(J Pediatr Inf 2009; 3: 69-74)

Key words: Immunoglobulin, agammaglobulinemia, replacement therapy, antibody deficiency

Son 28 yıl için içinde damar içine verilen insan kaynaklı immüoglobulin (IVIG) tedavisi birçok hastalığın tedavisinde önem kazanmıştır. Temel olarak, antikör eksikliği olan olgularda eksik immüoglobulin'in yerine konulması amacını taşımaktadır. Ancak immüoglobulin (IVIG) tedavisinin, anti-inflammatuar ve immunomodulator etkileri ile birçok hastalıkta yararlı ve hayat kurtarıcı olduğu gösterilmesine karşın kanıtı dayanmayan bazı özel durumlarda sıkça kullanılmaktadır. İnsan plazmasından sağlanan IVIG preparatlarının temininde yaşanan güçlükler ve yan etkileri açısından tedavide son derece dikkatli ve sınırlı olgularda kullanılmalıdır (1-7). Bu yazıda konuya ilişkin en sık sorulan sorulara yanıtlar verilerek, IVIG tedavisindeki güncel bilgiler aktarılacaktır.

Tarihçe

Tarihçesi, 17.yüzyılda Lower ve King'in 'Kötü kanın, sağlıklı bir vücut'dan alınan iyi kan ile tami-

ri' düşüncesinden ilham alarak transfüzyon denemelerine dayanmaktadır. 1889 von Behring ve Kitasato, tetanoza karşı bağışık kılınan tavşandan alınan kanın, bağışık olmayan tavşana verilerek tavşanı hastalıktan koruduğunu göstermişlerdir (8). İkinci Dünya Savaşı sırasında Cohn ve arkadaşları antikordan zenginleştirilmiş, kızamık ve hepatit A'dan koruyan ve adale içine kullanılabilen immüoglobulin geliştirmişlerdir (8). Bruton, 1952 yılında ilk kez agammaglobulinemisi olan hastaları belirledikten sonra, bu hastalara Cohn ve arkadaşlarının geliştirdiği immüoglobulini adale içine uyguladığında yararlı sonuçlar elde etmiş ancak damar içine verilince anafaksi yaptığını gözlemlemiştir. Böylece, immüoglobulin preparatları 50 yıldan beri primer ve sekonder immün yetersizliklerin tedavisinde kullanılmaktadır. İmmüoglobulin preparatları %16,5'lik solüsyon halinde adale içine uygulanmaya başlanmıştır. İmmüoglobulinin adale içine kullanım zorlukları ve yan etkilerinin olması nedeniyle 1981 de

Geliş Tarihi: 06.03.2009
Kabul Tarihi: 01.06.2009

Yazışma Adresi:
Correspondence Address:
Dr. Yıldız Camcıoğlu
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 414 31 77
Faks: +90 212 586 15 95
E-posta:
camciy@yahoo.com

damar içine uygulanabilen solüsyonun kullanıma girmesine neden olmuştur (5-8). Halen, %16'lık insan immün serum globulini, adale içine ve damar içine (IVIG) olmak üzere 2 formda kullanılmaktadır. Ayrıca son 5 yılda Avrupa'da infüzyon pompası aracılığı ile cilt altına uygulanabilen, %16'lık preparatlar geliştirilmiş ve uygulanmaktadır (9,10).

İmmünoglobulin nedir?

Bu preparatların içeriğinde %95'den fazla IgG bulunur. Çok az miktarda IgA, IgM ve diğer serum proteinleri içermektedir. IG içinde bulunan IgA ve IgM' in yarılanma ömrü kısa olduğu için tedavi edici değildir. IG birden fazla IgG allotipi (Gm ve Km tiplerini) barındırır. IG sadece IM ve SC kullanım için uygundur, IV olarak kesinlikle kullanılmaz (1,2,5,6).

İntramuskuler immünglobulin kullanımı:

Antikor eksikliğinde, intramuskuler IG dozu ayda 100 mg/kg' dır. Bu yaklaşık %16.5 lik üründen 0.7 ml/kg/ay' dır. Tedavinin başında 2 veya 3 kat doz 3-5 gün aralıklarla verilebilir. Maksimum doz haftada 20-30 ml'i aşmamalıdır. IG her bir enjeksiyon yapılan bölgede 5 ml'yi aşmayacak (erişkinde 10 ml) miktarda, tercihen kalçaya (bacak ön yüzüne de yapılabilir) yapılmalıdır. IG uygulanan bölgede hassasiyet, steril apse, fibroz ve siyatik sinir zedelenmesi gelişebilir. Malnütrisyonlu çocuklarda siyatik sinir zedelenmesi, trombositopenisi olan çocuklarda hematoma olasılığı yüksektir.

Standard IG enjeksiyonundan sonra serum IgG düzeyindeki maksimal artış hastadan hastaya, dozdan doza, enjeksiyon yerine, absorpsiyon hızına, lokal proteoliz ve dokulardaki dağılımına göre farklılık gösterir. Genellikle 100 mg/kg IG enfeksiyonu 2 ile 4 gün içinde serum IgG 'sinde 100-125 mg/dl yükselişe yol açar (7). Eğer, enjeksiyon süresi dolmadan yani ayın sonunu beklemeden hastanın enfeksiyon yakınmaları başlıyor ise IG uygulaması 3-2 hafta ara ile daha kısa aralıkla yapılır (1,2,5).

Bu gün I.M. enjeksiyonların ağırlı oluşu, büyük miktarları vermek gerekirse değişik yerlere birkaç günde yapılması gerektiğinden ve bazen anafilaktik reaksiyonlara yol açması nedeniyle pek kullanılmamaktadır. İmmünglobulinler emniyetli biyolojik ürünler olmasına karşın nadiren tekrarlayan enfeksiyonlarda anafilaktik reaksiyona yol açabilmektedir. Bu hastalarda anksiyete, bulantı, kusma, hastalık hali, kızarıklık, yüzde şişme, siyanoz, şuur kaybının olduğunu belirtmişlerdir.

Tıbbi araştırma konseyi çalışma gurubu 1969 da 10 yıldan fazla tedavi gereken hastanın 33 ünde (%19) anafilaktik reaksiyon görüldüğünü belirtmişlerdir (7). 40.000 enfeksiyonun 85 inde tepki geliştiği ve 8 hastada tedavinin kesildiği, bir hastanın öldüğü, bu tepkinin tedavinin herhangi bir döneminde olduğu ve antikomplementer aktivite ile ilgisi bulunmadığını belirtilmiştir. İnjesiyonlara bağlı geç yan etki sık rastlanan bir durum değildir. Enjeksiyon yerinde fibrozis veya lokalize atrofi olduğu ve tekrarlayan enjeksiyon olanlarda civa düzeyinin yükseldiği belirtilmektedir (6-8).

İntravenöz immünglobulin (IVIG)

Barandum ve arkadaşları, İsveç Kızılhaç'ın işbirliği ile damar içine verilebilen Cohn fraksiyonu II'nunu 1960'lı yıllarda geliştirmişlerdir (8). Primer ve sekonder immün yetersizliklerin tedavisinde kullanılmasının yanısıra IVIG, dünyada yaygın olarak otoimmün veya inflamatuvar hastalıklarda ve nihayet bazı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (1,2,5,11-13). IVIG infuzyonu sonrasında, primer immün yetersizliği olan hastaların serum IL-6, IL-8, IL-1Ra ve TNFalpha düzeylerini yükseldiği ancak IL-beta, IFNgamma veya IL-2 düzeyinde fark olmadığı saptanmıştır (14). Sonuç olarak IVIG, immün yetersizliklerde eksik olan immünoglobulini yerine koyarak, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda ise seçilmiş sitokinlerin serum paternini değiştirerek etki etmektedir. Ağır enfeksiyonlarda IgG'nin katabolizmasının artması, ağır diarelerde dışkı ile IgG'nin kaybedilmesi, nötropeni de ağır enfeksiyon riskinden dolayı yüksek doz IVIG antimikrobiyel tedaviye eklenmelidir.

IVIG kullanımının üstünlükleri şunlardır;

- Ağrısız
 - Proteoliz ile dokuda kaybın olmaması, dokuda birikmez
 - Steril apse yapmaz
 - Cıva içermez
 - Miktar sınırlaması yok, yüksek dozlarda kolayca verilebilir
 - Sürekli etki ile kan düzeyi hızla artar
 - Daha az enjeksiyon,
- Ancak IVIG uygulamasının bazı olumsuzlukları da vardır;
- Pahalı
 - Damar içine verilmesi
 - Uzun zaman alması
 - Yan etkisi fazla %5-15
 - Daha ağır yan etkiler

IVIG, adale içi immünoglobulin'e benzer şekilde Cohn'nun alkol fraksiyasyonu yöntemi ile hazırlanmaktadır. Yüksek molekül ağırlıklı kompleksleri ve antikomplementer aktiviteyi ortadan kaldırmak için aşağıda verilen işlemlerden geçirilmektedir;

- 1- Agregatların, ultasantrifüj veya jel filtrasyon yöntemi ile fiziksel olarak uzaklaştırılır
- 2- Proteolitik enzimler ile işleme tabii tutulur
- 3- Kimyasal olarak sülfidril bağların azaltılır, daha sonra serbest kalan disulfid bağların alkalizasyonu sağlanır.
- 4- Stabilizan ajan olarak disakkaridlerin eklenir.
- 5- Düşük PH' da inkübasyon yapılır.

Kan yolu ile bulaşan patojenlerin geçişi nasıl engellenir?

Adele içi (IG), Damar içi (IVIG) veya cilt altına (SC) kullanılan immünoglobulinler, Chon'un alkol fraksiyasyonu (Chon fractionation II) yöntemi ile hazırlanmaktadır. Solvent/deterjant veya pastörizasyon ile viral inaktivasyon sağlanarak son ürün hepatit B, C ve HIV'den arındırılmaktadır (1,2,8). Solvent/Deterjan (S/D) ile zarflı virüslerin lipid tabakası parçalanır, PH 4-uygulaması ile zarfsız virüslerden arınma(non-lipid ve bazı lipid membranlı virusler), kromatografik yöntem ile virus inaktivasyonu yapılır. Pastörizasyon, 10 saat 60°C de ısıtılıp, stabilize

etmek için aminoasit, sitrat, şeker eklenerek sağlanır. Kuru ürünlerin 68°C ısıtılması ile HIV inaktive edilir. Thiomersol eklenen veya içermeyen steril %16,5 lik (165 mg/ml) solüsyon kullanıma hazırdır (4-10).

İdeal IVIG preparatının nitelikleri neler olmalıdır?

Dünya sağlık örgütü tarafından ideal bir IVIG preparatı için aşağıda verilen niteliklere uygun olması kararı alınmıştır (8):

- Donör sayısı 4000'den fazla(5000-10000)
- Yarılanma ömrü >20 gün
- Monomerik IgG >%90
- IgG altgrup dağılımı uygun
- Fc işlevleri eksiksiz; Kompleman bağlama, opsonizasyon gibi
- Pirojen, agregat, vazoaktif madde içermemeli
- Yan etkisi az
- Minimal IgA içermeli
- Steril olmalı
- Stabil ve toz ise çabuk eriyik olabilen
- Ucuz olmalı

IVIG etki mekanizmaları nelerdir?

Verilen immünoglobulin, birçok düzenek üzerinden etkilerini ortaya koyar (2-8,12):

- İmmünoglobülin, hedef hücre yüzeyindeki Fc reseptörüne bağlanarak, antijenin hücreye girişini önler.
- B ve T hücrelerinin Fc reseptörlerine bağlanan immünoglobulin, antikor yanıtını engelleyerek immünmodulatuvar etki gösterir
- Anti-idiotipik etkisi vardır; IgG Anti-idiotipik antikor gibi davranarak, B hücrelerini baskılar
- Anti-inflamatuvar etkisini, monosit/makrofajlardan salınan sitokinler ve diğer proinflamatuvar mediyatörlerin yapımını azaltarak gösterir
- Sistemik inflamatuvar hastalıklarda immün komplekslerin solubilitelerini değiştirir
- Kompleman ile kovalant bağlar ile bağlanıp aktif durumdaki endotelial hücrelere bağlanmasını engeller

IVIG tedavisi almakta olan 29 değişken immün yetersizliği (CVID) olan olgunun IVIG öncesi ve IVIG'den bir saat sonra kan örneklerinde IL-1beta, IL-1Ra, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-alfa, IFN-gamma düzeyleri belirlenmiş, sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılmıştır. IVIG sonrasında IL-6, IL-8, IL-1Ra, TNF-alfa anlamlı olarak artmasına karşın IL-beta, IFN-gamma, IL-2 düzeylerinde değişiklik olmamıştır. Araştırmacılar, IVIG tedavisinin seçilmiş sitokinleri etkilediğini göstererek, otoimmün veya inflamatuvar hastalıklarda, IVIG tedavisinin etki mekanizmasını açıklamışlardır (11-13).

IVIG preparatları nelerdir?

Dünyada çok sayıda IVIG preparatı mevcuttur. Bütün bu preparatların serum yarılanma ömrü (18-25 gün), içerdikleri IgG alt grupları, minimal antikomplemanter aktiviteleri, iyi ve ayrışabilir antikor içerikleri aynıdır ve HbsAg, HCV ve HIV taşımazlar. Kullanıma sunulmuş olan her bir ürünün birbirinden terapötik olarak farklılığı olmamasına

karşın, liyofilize oluşu, şeker içeriği, IgA miktarı ve fiyat açısından ayırımı yapılarak uygulanabilmektedir (Tablo 1).

Endobulinin etkinliğini göstermek için yapılan bir araştırmada, 142 olguda 19 ay endobulin kullanımından sonra (1660 IVIG infüzyonu), %93.7 iyi tolere edildiği ve infüzyon sayısına göre

%0.54 (9 /1660) ağır olmayan yan etki görüldüğü bildirilmiştir(14). Octagam'ın etkinliğine ilişkin, yapılan bir araştırmada da Octagam'ın FDA'nın belirlediği verilere uygun olduğu belirlenmiştir (15). Farklı ürünlerin tedavide yararları da araştırılmış ve olumlu bulunmuştur (16,17).

Kimlere IVIG tedavisi gerekir?

Amerika Birleşik Devletleri, Gıda ve İlaç Verilmesi kurumu (Food and Drug Administration (FDA)) tarafından sadece 6 hastalığa IVIG tedavisi için onay verilmiştir (8):

- (1) Primer immün yetersizlikler
- (2) Hipogammaglobulinemide yineleyen bakteriyel enfeksiyonların ve B-hücreli kronik lenfositik lösemili hastalarda bakteriyel enfeksiyonların önlenmesinde
- (3) Kawasaki hastalığında koroner arter anevrizması-nın önlenmesinde
- (4) Kemik iliği transplantasyonu sonrasında enfeksiyon, pnömoni ve akut graft-versus-host (GVHD) hastalığı-nı önlemek
- (5) HIV'lı çocuklarda ciddi bakteriyel enfeksiyonları azaltmak için
- (6) İdiopatik trombositopenik purpura'da trombosit sayısını arttırmak ve kanamayı denetim altında tutabilmek için

Hayat boyu düzenli IVIG tedavisine gereksinimi olan primer immün yetersizlikler hangileridir?

Primer immün yetersizliği olan kişilere IVIG uygulanmasındaki amaç, hastayı akut enfeksiyonlardan korumak, gelişebilecek komplikasyonları önlemek, doku hasarını azaltmak ve ayrıca IVIG tedavisinin komplikasyonundan korumaktır. Primer immün yetersizlik tanısının erken konulması, tedavinin erken başlanarak enfeksiyonların sıklığının azaltılması , daha iyi, güvenli, yeni IVIG, veya subkutan preparatlarının geliştirilip eksik İmmünglobulinin 'yerine koyulması' ile son 50 yılda bu hastaların yaşam kalitesi artmış ve süreleri uzamıştır (1-4, 10,15-18).

1)Antikor eksiklikleri

Kongenital Agammaglobulinemi (XLA)
Değişken immün yetersizlik (CVID)
Hiper IgM sendromu
Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi (bazan)
IgG alt grup eksikliği± IgA eksikliği(bazan)
Normal immünglobülin ile seyreden antikor eksikliği

2)Kombine immün yetersizlikler

Ağır kombine immün yetersizlik (bütün tipler)

3)Diğer iyi tanımlanmış immün yetersizlikler

Wiskott – Aldrich sendromu
DNA onarım eksikliği; Ataksi- telenjektasia, Nijmegen breakage sendromu

Tablo 1. IVIG Preparatları (4, 8)

Adı	Firma	Hazırlanış	Stabilizör işlem	Antimikrobiyal µg/mL	IgA miktarı
Octagam	Octa pharma	%5 Likid	Maltoz	Solvent-deterjan	100
Gamimune N	Bayer	%5 %10 Likid	pH4.0-4.5 Maltoz	Dialfiltrasyon, Ultrafiltrasyon Solvent-deterjan	270
Sandoglobulin	Novartis	%3, 6 ,9,12 Liyofilize	glüköz 20mg/g IgG	Pepsin/ pH 4 filtrasyon	720
Gammagard S/D	Baxter/Hyland	%5 Liyofilize	Albümin, glisin, glüköz	Ultrasantrifüj, İyon değişimi, kromotografi, Solvent-deterjan	%5 solüsyon <3.7
Venoglobulin S	Alpha	%5 %10 Likid	Albümin(insan) D-sorbitol	PEG, İyon değişimi, kromotografi, Solvent-deterjan	24
Gammar-PIV	Centeon, L.L.C.,Kankakee	Liyofilize	Albümin(insan) Sukroz	Isıtma 10 saat 60°C	25
Iveegam	Immuno US	Liyofilize %5	Glüköz, NaCl	Polietilen glikol/tripsin	5
Endobulin	Baxter Immuno France	Liyofilize	Glüköz, Polietilen glikol(PEG), Sodyum klorür	Solvent-deterjan	
IgVena	Sclavo	Likid	Maltoz pH 4 filtrasyon	Solvent-deterjan	100

Di George Anomalisi
Primer CD4 eksikliği
ICF sendromu

4)İmmün sistemin regülasyon bozukluğu

X'e bağlı lenfoproliferatif Sendrom

İzole IgA eksikliği olan olgularda IVIG tedavisi uygulanır mı?

Serum IgA düzeyi 5 mg/dl den az selektif immunglobulin A eksikliği olanlarda anafilaksi riski vardır. İzole IgA eksikliği olan birey, kendisinde bulunmayan IgA'a karşı IgG ve IgE izotipinde anti-IgA antikorları yapabilir. Hastanın kanında Anti-IgA > 1/1000 ise, kan, plazma, IVIG, IMIG) transfüzyonları sırasında ciddi yan etkiler ve ağır anafilaksi gelişebilir. Kanında Anti-IgA; < 1/256 ise(çok doğurmuş veya sık kan transfüzyonu olan kişilerde) nadiren anafilaksi olur fakat saman nezlesi veya deri döküntüleri gelişebilir.

Bu sırada hastalarda serum kompleman düzeyleri düşüktür. IgA eksikliği olan tüm hastalar kan transfüzyonu sırasında gelişebilecek ciddi yan etkilere karşı uyarı bilezi-

ği taşımalıdır. Eğer transfüzyon yapılması şart ise ideal donör IgA eksikliği olan bir başka bireydir veya yıkanmış eritrosit suspansiyonu seçilmelidir. IVIG tedavisi ağır enfeksiyonlar geçiren, IgG alt grup eksikliği eşlik eden olgularda, gereken tüm önlemler alındıktan sonra reaminasyon koşulları bulunan bir merkezde, IgA içeriği en düşük olan preparat seçilerek uygulanmalıdır. IVIG içeriğinde IgA miktarı yüksek ise anafilaksi gelişebilir, bu durumda hemen subkutan epinefrin uygulanmalıdır (8,18).

Kronik Lenfositik Lösemide IVIG tedavisi ne zaman uygulanmalı?

Serum IgG düzeyi < 500 mg/dL olan ve ağır enfeksiyon geçiren olgulara ayda 0.4 g/kg IVIG uygulamasının enfeksiyon sıklığını azalttığı belirlenmiştir (8,18-20).

Pediyatrik akiz immün yetersizlik sendromu (PHIV) olan hastalarda niçin IVIG uygulanması gerekir?

Bu hastalarda, genel olarak poliklonal aktivasyona bağlı olarak hipergammaglobulinemi saptanır nadiren hipogammaglobulinemi görülür. Ancak semptomatik

HIV'lı hastaların antijene özgü antikor yanıtları bozuktur ve sık bakteriyel enfeksiyonlara yakalanırlar. Bakteriyel (özellikle pnömokok) enfeksiyonlarını önlemek için 0.4 g/kg 28 gün ara ile verilen IVIG, ağır ve hafif enfeksiyonların sayısının yanı sıra akut-hastane yatış sayısını da azaltmaktadır (8,18-20).

Kawasaki hastalığında IVIG yararlı mı?

Kawasaki hastalığında, sadece IVIG veya aspirin ile birlikte verilmesi koroner arter lezyonlarını azaltmakta ve lezyonun sürekli olmasını önlemektedir (18-20).

İdiopatik trombositopenik purpura (ITP)'da IVIG tedavisi kortizondan daha başarılı mı?

ITP'li çocukların çoğu spontan iyileşiyor ise tedavi edelim mi? sorusu bu hastaların tedavisini sınırlamaktadır. Tedavi seçenekleri sadece kanama sorunu olan ve kronikleşen olgulara sunulmaktadır. Tedavide sistemik kortikosteroid, Anti-D IgG, ve/veya IVIG kullanılmaktadır. IVIG, Fc reseptörünü bloke ederek immün sistemin modülasyonunu sağlamaktadır. Trombosit ve anti-trombosit antikor kompleksinin fagositik hücreye bağlanması engellenerek trombositlerin parçalanması önlenir. Yüksek-doz IVIG ile Sistemik kortikosteroidi karşılaştıran çok merkezli araştırmalarda, IVIG uygulamasının klinik iyileşmeyi daha iyi sağladığı, ağır ITP hastalarında, önemli ve yararlı tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir (18-21).

IVIG hangi dozlarda verilir?

Değişken immün yetersizliği (CVID) olan hastalar ciddi pnömoni atakları geçirirler. Bu hastalara 20 yıldan beri IVIG tedavisi uygulamaktadır. CVID hastalarında IVIG tedavisinin, %22 (11/50) pnömoni sıklığını azalttığı gösterilmiştir (16). Yüksek dozda IVIG verilen hastalarda subjektif düzelmenin daha iyi olduğu, hastane yatışlarının azaldığı, röntgen ve akciğer fonksiyon testlerinde düzelmenin, majör ve minör enfeksiyonlarda azalmanın daha anlamlı olduğu belirtilmektedir (1-6).

IVIG preparatlarının, antikor eksikliklerinde ilk kullanımında 400-600 mg/kg/ay başlanır ve 3-4 haftada bir uygulanır. IVIG tedavisinde amaç serum IgG düzeyinin en az 350 mg/dl'nin ortalamaya 500 mg/dl üzerinde tutmaktır. Yüksek dozda IVIG e başlandıktan birkaç ay sonra IgG yükselmekte ve dokular IVIG ile doymun hale gelmektedir. IVIG tedavisine 400 mg/kg/ay olarak başlanır. 3 ay verdikten sonra infüzyondan önceki düzeyi en az 500 mg/dl ulaştı ise idame dozuna geçilebilir

IVIG hangi hızda verilir?

IVIG'in verilme süresi 2-4 saat arasında olmalıdır. Başlangıç hızı 0.01 ml/kg/dakika olmalı 20-30 dakika ara ile 2 katına çıkarılmalı eğer tepki gelişmiyor ise 4mg/kg/dakika olarak maksimal hıza çıkılabilmektedir. Ancak bazı çalışmalarda (%9 veya 12 lik solusyonun) 20-40 dakikalık aralıklar ile verildiği ve hastalar tarafından iyi tolere edildiği belirtilse de hız 5 mg/kg/saat üzerinde olmamalıdır (8).

IVIG'e bağlı yan etkiler nelerdir?

IVIG infüzyonu mümkünse hastane şartlarında ve profesyonel (eğitilmiş) personel tarafından yapılmalıdır. Ancak evde de profesyonel uygulayıcılar tarafından veri-

lebilir. Ayrıca infüzyondan önce özellikle küçük çocuklarda ağrıyı azaltmak amacıyla lokal (EMLA Cream) analjezik uygulanmalıdır.

IVIG'e bağlı olarak ilk 30 dakika içinde yan etki %5 (1-%15) den azdır:

Baş ağrısı
Titreme
Ateş(düşük)
Bulantı/kusma
Sırtta /bacakta kasılma
Halsizlik
Grip benzeri eklem/adele ağrısı
Karın ağrısı
Yüzde kızarma
Baş dönmesi
Göğüsde sıkışma hissi
Hişiltılı solunum
Sıkıntı ve endişe artışı
Konjunktivada konjesyon
Nadiren döküntü
Aniden hipotansiyon (ender olur)

Geç olarak gelişen sistemik yan etkiler de nelerdir?

Aseptik menenjit: Çok nadir.

Kardiovasküler: Nadiren kalp krizi, en sık kan basıncı düşer.

Böbrek yetersizliği: Haziran 1985 ila Kasım1998 arasında, FDA'ya 88 böbrek hasarı bildirilmiş Akut Böbrek Yetersizliği sukroz ile stabilize edilen IVIG preparatları ile gelişmiş, D-sorbitol ile stabilize edilende olmamıştır. İdrar miktarı azalan, aniden kilo alan, ayak ve ayak bileklerinde ödem veya solunum güçlüğü olan hastalar bu açıdan yakından izlenmelidir.

Karaciğer Hastalığı: 1994'de IVIG' den sonra Hepatit-C olan 137 şüpheli vakanın 88'i İnfeksiyon kontrol merkezi (CDC) tarafından doğrulanmasından sonra uygulanan viral inaktivasyon (solvent-detergent muamelesi veya pastörizasyon) yöntemi ve PCR çalışmaları sonucu hepatit C, hepatit B, HIV, prion hastalığı riski ortadan kalkmıştır. Bu nedenle güvenilir preparatlardır (1-3).

Deri: IVIG ile hayatı tehdit eden parvovirus B19 enfeksiyonu olmuştur.

Diğer: İnfüzyon sonrasında hiperproteinemia, serum viskozitesinde artma ve psödohiponatremi, tromboz (derin bacak venlerinde), geçici serum hastalığı, nötrope-ni, ağır kutanöz vaskulit, dermatit (ekzema) ve saç dökülmesi (8,18).

Yan etkiler nasıl tedavi edilir?

Yan etkilerin çoğu kendiliğinden düzelebilir, genellikle veriliş hızına bağlıdır. Semptomlar gerilinceye kadar infüzyon geçici olarak durdurulur, semptomlar kaybolunca daha düşük hızda verilir. Veya üretici firma değiştirilerek tedaviye devam edilmelidir. Yan etkiler genellikle non-IgE kaynaklı olduğu için antihistaminiklerin kullanımı tartışmalıdır. IVIG'e reaksiyon öyküsü olan hastalara premedikasyon önerilir. IVIG verilmeden yarım saat önce oral nonsterooidal anti-inflamatuvar (asetaminofen 15mg/kg), anti-

histaminik (Benadryl 1mg/kg) veya bir saat önce intravenöz hidrokortizon (6mg/kg) yapılmalıdır (8,18).

Subkutan immüoglobulin

İmmün yetersizlikli hastada intramuskuler injeksiyona alternatif olarak immüoglobülin, subkutan infüzyonlar şeklinde uygulanabilmektedir. İmmün yetersizliği olan hastaya %10-16'lık immüoglobülin 0.05-0.20 ml/kg/saatte, yavaş, subkutan infüzyon şeklinde önerilmektedir. Mutad idame dozu 100mg/kg/haftadır. İskandinav ülkelerinde bu tip tedavi oldukça sık ve hızlı olarak (40 ml/saat) yapılmakta ve daha az etkiye yol açtığı bildirilmektedir (8-10). İnfüzyonlar küçük bir iğne veya pilli kontrollu pompalarla karın duvarı veya bacağı (baldır) verilebilmektedir. Bu infüzyonlar IVIG'dan daha iyi tolere edilmekte, daha ucuza mal olmakta (evde verilebilmektedir) ve hasta IVIG 'e eşit miktarda IgG almaktadır (8,9). Stiehm ve arkadaşları, ABD' de %16 lık prezervatif içermeyen IG olmadığı için, %10 luk IVIG'i subkutan olarak uygulamaktadırlar (10).

İnfüzyon şeklinde uygulama özellikle damarları bozuk veya bulunamayan hastalara veya IVIG'e reaksiyon oluşan hastalara uygulanmaktadır. Gebe ve çocuklara emniyetle kullanılabilir (8,18,19).

Kaynaklar

1. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein J. Immunodeficiency Disorders; General Consideration. In Ochs, HD, Stiehm ER, Winkelstein J(eds) Immunologic Disorders in infant and children. 5th edition Elsevier Saunders Company, Pennsylvania 2004: 332-40.
2. Stiehm ER. Conventional therapy of primary immunodeficiency diseases. In Ochs HD, Smith CIE, Puck JM(eds). Primary immunodeficiency diseases; a molecular and genetic approach. New York, Oxford University press, 1999; 448-58.
3. Cunningham-Rundles C. Intravenous immune serum globulin in immunodeficiency. Vox Sang 1985;49 Suppl 1:8-14.
4. Schwartz . S.A. Intravenous Immunglobulin treatment of immune deficiency disorders. Pediatr.Clin North Am 2000; 47(6); 1355-69.
5. Amman AJ, Stiehm ER: Antibody(B-cell) immunodeficiency disorders. In Stites DP, Terr AI, Parslow TG(eds). Medical Immunology.9th edition. Appaleton-Lange; 1996.p.332-44.
6. Stiehm ER. Vaerman JP, Fudenberg HH. Plasma infusions in immunologic deficiency states:metabolic and therapeutic studies. Blood 1966; 28: 918-38.
7. Medical research Council Working Party. Hypogammaglobulinemia in the United Kingdom.Lancet 1969; 1: 163-9.
8. Thampakkul S, Ballow M. Replacement intravenous immune serum immunoglobulin therapy in patients with antibody immunodeficiency. Immunol Allergy Clin North America 2001; 21(1): 165-84.
9. Gardulf A, Hammarström L, Smith CIE. Home treatment of hypogammaglobulinemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. Lancet 1991; 338: 162-6.
10. Stiehm ER, Casillas AM, Finkelstein JZ, Gallagher KET, Groncy PM, Kobayashi RH, Oleske JM, Roberts RL, Sandbert ET, Wakim ME. Slow subcutaneous human intravenous immunoglobulin in the treatment of antibody immunodeficiency: use of an old method with a new product. J. Allergy Clin Immunol 1998; 101: 848-9.
11. Fontan G, Garcia MC, Pascual-Salcedo D, Lopez Trascasa M, Alvarez Doforno R, Ferreira A. New indications for gamma globulins. An Esp Pediatr 1992; 36; 48: 135-8.
12. Berkman SA, Lee ML, Gale RP. Clinical uses of intravenous immunoglobulins. Ann Intern Med 1990; 15; 112(12): 967-71.
13. Ibanez C, Sune P, Fierro A, Rodriguez S, Lopez M, Alvarez A, De Gracia J, Montoro JB. Modulating effects of intravenous immunoglobulins on serum cytokine levels in patients with primary hypogammaglobulinemia. BioDrugs 2005; 19(1): 59-65.
14. Pautard B, Hachulla E, Bagot'Arc M, Chantreuil L. Intravenous immunoglobulin (Endobulin) clinical tolerance: prospective therapeutic follow-up of 142 adults and children. Rev Med Interne 2003; 24(8): 505-13.
15. Ochs HD, Pinciario PJ; Octagam Study Group. Octagam 5%, an intravenous IgG product, is efficacious and well tolerated in subjects with primary immunodeficiency diseases. J Clin Immunol 2004; 24(3): 309-14.
16. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2002; 109(6): 1001-4.
17. Roifman CM, Schroeder H, Berger M, Sorensen R, Ballow M, Buckley RH, Gewurz A, Korenblat P, Sussman G, Lemm G. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomized double-blind trial. Int Immunopharmacol 2003; 3(9): 1325-33.
18. Berger M. Immunodeficiency Disorders. Principles of and Advances in Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. Immunol Allergy Clin N Am 2008; 28(2); 413-37.
19. Lee ML, Gale RP, Yap PL. Use of intravenous immunoglobulin to prevent or treat infections in persons with immune deficiency. Annu Rev Med 1997; 48: 93-102.
20. Abe T, Kawasugi K. Use of intravenous immunoglobulin in various medical conditions. A Japanese experience. Cancer 1991 Sep 15; 68(6 Suppl): 1454-9.
21. Imbach P. Intravenous immunoglobulin therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura and other immun related disorders review and update of our experiences. Pediatr Infect Dis J 1998; 7(5); 120-6.