

İmmün Yetmezlikli Hastalarda İntravenöz İmmünglobulin Tedavisi

Sara Şebnem Kılıç*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmunoloji Bilim Dalı, Doç.Dr.

Standart intravenöz immünglobulin (IVIG) preparatları yaklaşık olarak 5000-10000 donör plazmasından elde edilmektedir. Çok sayıda donörden hazırlanması nedeniyle donörlerin doğal enfeksiyon ve immunizasyon ile oluşmuş çok çeşitli tipteki antikorlarını içerirler. Kullanımda olan IVIG preparatları, IgA ve IgG subgrupları yönünden aralarında minör farklılıklar içerirler. Ticari bir IVIG preparatı %95 ve üzeri IgG, %2.5'den az IgA ve IgM içerir. IgG subgrupları ise donör havuzunun içeriğine göre; IgG1 %55-70, Ig G2 %30-38, Ig G3 %0-6, Ig G4 %0.7-2.6 şeklinde değişen oranlarda bulunur. Pürifiye immünglobulin glukoz, maltoz, glisin, sukroz, manitol veya albumin ile stabilize edilir. IVIG'in ortalama yarı ömrü üç haftadır. IgG molekülü, dört polipeptid zincirden (iki hafif, iki ağır) oluşmaktadır. Hem hafif hem de ağır zincirlerin değişken (V) ve sabit (C) olarak belirtilen bölümleri mevcuttur. Bir hafif ve bir ağır zincir disülfid bağla kovalent olarak bağlanır. Hafif ve ağır zincirin değişken kısımları non-kovalent olarak bağlanmıştır ve antijen bağlayan kısmı oluşturmaktadır. IgG nin hücrelerle bağlantısını Ig G'nin Fc kısmı sağlamakta ve Fc reseptörleri aracılığıyla fagositlerde, B hücre ve diğer antijen sunan hücrelerle karşılıklı iletişim meydana gelmektedir.

İntravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi Amerika Birleşik Devletlerinde ilk kez 1981 yılında FDA onayı almış ve öncelikle hipogamaglobulinemi ile seyreden immün yetmezliklerin tedavisinde önerilmiştir. IVIG tedavisi başlangıçta aylık 200 mg/kg dozunda uygulanırken; günümüzde kişinin sık enfeksiyon geçirmesini engelleyecek en düşük doz önerilmektedir. Ancak otoimmün hastalıklarda ise yüksek doz immünglobulin tedavisi kullanılmaktadır (örneğin idiyopatik trombositopenik purpura tedavisinde 1-2 g/kg doz) (1,2).

FDA onaylı IVIG tedavi endikasyonları

Agamaglobulinemi/Hypogammaglobulinemi
İmmün yetmezlikli hastalarda bakteriyel enfeksiyon profilaksisi
Kemik iliği nakli ve Graft-versus-host hastalığı
Kronik lenfositik lösemi
İdiyopatik trombositopenik purpura
Kawasaki Hastalığı
Pediatrik HIV enfeksiyonları

FDA onayı olmayan IVIG tedavi endikasyonları

Büllöz pemfigoid,
Guillain-Barre sendromu
Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati
Myastenia Gravis
Dermatomyozit
Epilepsi

İmmün yetmezlikli hastaya yaklaşım

Tekrarlayan, nadir görülen ve ağır enfeksiyon geçiren büyüme gelişme geriliği olan hastalarda; tekrarlayan düşükleri veya erken yaşta enfeksiyon nedeniyle bebek ölüm hikayesi olan ailelerde immün yetmezlik araştırılmalıdır. Oportunistik mikroorganizmalarla (Pneumocystis carini, Giardia lamblia, mycobacterium türleri) enfeksiyonlar immün yetmezlik şüphesini uyandıran nedenlerdendir. HIV-1 enfeksiyonu saptanan olgularda ise ebeveynlerin uyuşturucu kullanımı, çeşitli seks partneri ve kan ürünleri kullanımı açısından sorgulanması esastır. Gelişmiş ülkelerde kan ürünleriyle HIV-1 geçiş riski düşükken gelişmekte olan ülkelerde bu risk hala yüksek olarak bildirilmektedir. İmmün yetmezliğin değerlendirilmesinde sorgulanması gereken ikincil faktörler arasında malnütrisyon, malinite, steroid veya diğer immün-supressif ilaçlarla tedavi yer almaktadır (1,3).

Laboratuvar incelemesi:

İmmünglobulin tedavisi başlanmadan önce yapılması gerekli tetkikler arasında serum proteinleri, id-

rarda protein varlığının araştırılması, serum immünglobulinleri, spesifik antijenlere karşı antikor cevabı (protein, karbonhidrat antijenler), Ig G alt grupları ve T ve B hücre sayıları yer almaktadır. HIV şüphesi olan olgularda reverse transcriptase PCR , P24 antijen seviyesi, nükleik asit sekans amplifikasyonu ile HIV enfeksiyonu ekarte edilmelidir.

Primer Antikor Yapım Bozukluğu (AYB) ile Seyreden Hastalıklar

X'e bağlı geçen agamaglobulinemi

İlk kez 1952 yılında Bruton tarafından bir erkek çocukta tanımlanmıştır (4). X' e bağlı olarak geçen bu konjenital hastalıkta erkek çocukları etkilenmekte olup, transplasental olarak anneden geçen Ig G nedeniyle 6 aylık olana kadar enfeksiyona rastlanmaktadır. Sık tekrarlayan otitis media ve sinopulmoner enfeksiyonlar başlıca görülen enfeksiyon hastalıklarındandır. Canlı aşuların yapılması özellikle polio aşısı kontendikedir. BTK gen mutasyonu hastalığın patogenezinden sorumludur (5).

Yaygın değişken immün yetmezlik

Hipogamaglobulinemiye ikincil olarak gelişen tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar hastalığın klinik tablosunu oluşturmaktadır. Ayrıca otoimmün hastalıklar ve maliniteye artmış yatkınlık söz konusudur. Hastalık herhangi bir yaşta kendini gösterebilmektedir. Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, T ve B hücre fonksiyon bozukluğundan şüphelenilmektedir (6).

Ig G alt grup eksikliği:

Ig G nin 4 alt grubu olup özellikle Ig G1 ve Ig G2 nin selektif olarak eksikliği immün yetmezlik bulgularına neden olmaktadır. Antikor yapım defektinin saptanması bu hastalarda IVIG endikasyonunu belirlemektedir (1).

Hiperimmünglobulin M sendromu

Otozomal resesif ve X'e bağlı geçiş gösteren bu hastalıkta CD40L-CD40 genlerinde defekt hastalıktan sorumludur. CD40L-CD40 arasındaki karşılıklı konuşma sonucunda B hücresinde Ig M'den Ig G ve Ig A' ya dönüşüm işlemi (switching) gerçekleşmektedir. Hastalık tablosunda sık tekrarlayan enfeksiyonlar, malinite, sklerozan kolanjit, hepatit ve siroz yer almaktadır. IVIG tedavisi enfeksiyon kontrolünde önemli bir tedavi şekli iken; malinite ve karaciğer komplikasyonlarına karşı etkisizdir (7).

Kombine immün yetmezlikler

Hücresele ve humoral immünitenin birlikte etkilediği hastalıklar olu bu grupta en sık görülenleri ağır kombine immün yetmezlik, Di George sendromu'dur.

Antikor yapımının bozulduğu bu hastalık grubunda kesin tedavi kemik iliği veya timus naklidir. IVIG tedavisi nakil öncesi ve sonrasında kullanılabilir (1).

Sekonder Antikor Yapım Bozukluğu ile Seyreden Hastalar

Tekrarlayan enfeksiyonlar negatif nitrojen dengesine ve hipoproteinemiye yol açan malinite veya malnitriyasyon sonucunda karşımıza çıkabilmektedir. Protein kaybettiren hastalıklar (protein kaybettiren enteropati, intestinal lenfanjektazi, nefrotik sendrom) globulin kaybına yol açsa da daha fazla albumin kaybıyla seyretmektedir. Bu gibi hastalık tablolarında, kayıp engellenmedikçe IVIG tedavisinin belirgin bir faydası olmamaktadır. Primer hastalığın tedavisi protein kaybını durduracağından enfeksiyonla başa çıkmada da yardımcı olacaktır.

Yoğun bakım ünitelerinde mortalitenin en başlıca sebeplerinden birisi enfeksiyondur. Kaza, yanık ve cerrahi girişim geçiren hastalar, bu bölümlerde yatan hastaların büyük kısmını oluşturmaktadır ve enfeksiyon riski açısından oldukça yüksek riskli grubu oluşturmaktadırlar. Bu hastaların immunolojik fonksiyonlarının baskılandığı ve sekonder immün yetmezliğe yol açtığı gösterilmiştir. Ancak IVIG tedavisinin eklenmesinin hastaların mortalite ve morbidite oranlarında herhangi bir değişikliğe yol açmadığı görülmüştür.

AIDS li çocuklarda ise IVIG tedavisinin morbiditeyi azalttığı ancak mortalite üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Primer immün yetmezlikli veya maliniteli hastalarda kemik iliği nakli sonrası immün sistemin yeniden yapılanma döneminde IVIG tedavisinin gerektiği vurgulanmıştır.

Kronik lenfositik lösemili hastaların tedavisinde de IVIG tedavisi önerilmektedir. B lenfosit fonksiyonları ve antikor yapımı bozuk olan bu hastalarda hayatı tehdit edici enfeksiyonlar büyük risk oluşturmaktadır.

Antikor yapım bozukluğu ile seyreden hastalıklarda tedavi

İmmün yetmezlik tanısı alan hastalarda öncelikle enfeksiyon varlığı, akut ve kronik olup olmadığı araştırılmalıdır. Enfeksiyonu olan hastalardan kültür alınıp, mikroorganizma ve hassas olduğu antibiyotikler saptanmalıdır. Hızlı ve agressif antibiyotik tedavisi yapılmalıdır.

IVIG replasman tedavisi

AYB saptanan ve semptomatik hastalarda IVIG replasmanı başlıca tedavi yöntemidir. Sık ve tekrar-

layan enfeksiyon geçiren veya büyüme gelişme geriliği olan çocuklar immün yetmezlik açısından tetkik edilmelidir. Sağlıklı yaşlılarına göre serum Ig G düzeyi 2 standart sapma düşük olan, spesifik antikor yapım bozukluğu gösteren semptomatik hastalarda IVIG replasman tedavisi gereklidir.

IVIG tedavinin bulunmasından önce immunoglobulin, taze donmuş plazma veya intramusküler (IMIG) yolla verilmekteydi. IMIG'in, %16 lık konsantrasyonda ticari preparatı mevcut olup, en fazla 100 mg/kg/ay dozunda erişkin ve büyük çocuklarda uygulanabilmektedir. IVIG için böyle bir doz kısıtlaması gerekmiyep, önerilen minimum doz 200 mg/kg/ay'dır. Ancak günümüzde pek çok klinisyen immunolog, immün yetmezlikli hastalarda IVIG tedavisini 300-400 mg/kg/ay olarak uygulamaktadırlar. IVIG replasman tedavisinde hedef doz ve doz aralığını hastanın Ig G katabolizma hızı belirlemektedir. Hastalarda serum Ig G düzeyini 500 mg/dl'nin üzerinde tutmak hedeflenmektedir.

Damar yolu açılma problemi olan hastalarda önerilen 2 seçenektan birisi kateter; diğeri ise infüzyon pompası ile subcutan yolla IVIG tedavisinin verilmesidir (8). Progressif enteroviral meningoensefalitli olgularda IVIG preparatı, intraventriküler olarak da önerilmektedir (9).

Yan etkiler

IVIG tedavisi esnasında yan etki görülme sıklığı %5 veya daha az olarak bildirilmektedir. Bu yan etkiler genellikle kompleman sisteminin aktivasyonuna yol açan immünglobulin moleküllerinin agregasyonuna bağlanmaktadır. Bu agregatların oluşumu infüzyon hızı yavaşlatılarak engellenebilir. Bu komplikasyonlar ayrıca antijen-antikor reaksiyonları veya üründeki stabilizan ajanlara da bağlı olabilir.

Panhipogamaglobulinemili veya Ig A düzeyi saptanamayacak seviyede olan (Ig A<1 mg/dl) ya da selektif immünglobulin eksikli olan olgularda, relatif olarak yüksek konsantrasyonda Ig A içeren IVIG preparatları anafaksi riskini beraberinde taşımaktadır.

Primer antikor yapım defekti olan hastalarda ilk kez IVIG alırken, yan etki olasılığı, düzenli IVIG tedavisi alanlara göre daha fazladır. Ig'e karşı hafif reaksiyonlar genellikle ilk 30 dk. içinde oluşmaktadır. En sık görülen yan etkiler ise miyalji, ateş, terleme, kaslarda geçici kasılma hali, bulantı ve kusmadır. Baş ağrısı ve aseptik menenjitte IVIG tedavisinin bildirilen yan etkilerindenidir. Bu yan etkilerden çoğu verilen IVIG'in akış hızı ile doğru orantılı olarak görülmektedir. Tedavinin verilme hızı azaltıldığında ya da tedaviye kısa bir süre ara verildiğinde semptomlar ortadan kalkmaktadır. İnfüzyon hızının azaltılması ile

yanıt alınamayan ve yineleyen reaksiyonların varlığında asetil salisilik asit (15mg/kg/doz) veya asetaminofen (15mg/kg/doz), difenhidramin (1mg/kg/doz), hidrokortizone (6mg/kg/doz, max 100mg) infüzyondan 1 saat önce verilerek yan etkiler önlenir. Gereğinde 2-4 saat sonra dozlar yinelenir.

IVIG tedavisi esnasında yan etki sık gelişen olgularda, IVIG preparatının veya lot numarasının değiştirilmesi önerilmektedir. Antihistaminik veya nonsteroid anti-inflamatuar ajanlar ile premedikasyon IVIG'in yan etkilerini azaltmaktadır. Ayrıca IVIG infüzyonu öncesi hidrokortizon tedavisinin de yan etki gelişimini engelleyebileceği bildirilmektedir. IVIG tedavisi ilk uygulanan enfeksiyonlu olgularda, hızlı kompleman aktivasyonuna ikincil olarak ciddi yan etkiler görülebileceğinden, başlangıç dozunun çok yavaş olarak verilmesi (0.01-0.02 ml/saat) ve hastanın monitorize edilmesi önerilmektedir. Daha sonraki infüzyonların hızı, hastanın tolere etmesine bağlı olarak, 0.03-0.06 ml/kg/dk olarak verilebilmektedir (10). IVIG tedavisinden 4-8 saat sonra yan etki gelişiminde lökotrien antagonisti kullanılmasının faydalı olabileceği bildirilmektedir. IVIG tedavisine bağlı olarak birkaç olguda kalp krizi görülmüştür.

IVIG tedavisine bağlı olarak gelişen gerçek anafaktik reaksiyonlar nadirdir. Bu gibi reaksiyonlar genellikle selektif Ig A eksikliği, Ig A eksikliği ile birlikte Ig G subgrup eksikliği veya sık görülen değişken immün yetersizlik gibi Ig A düzeyinin çok düşük olduğu ve serumunda Ig A'ya karşı antikor oluşturabilen olgularda görülür. Selektif Ig A eksikliği olan hastaların %40'ında ve sık görülen değişken immün yetersizlikli hastaların %10'unda serumda anti-Ig A antikorları mevcuttur. Ancak bu anafaktik reaksiyonlar daha çok Ig E yapısındaki anti-IgA antikorlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Çok düşük konsantrasyonlarda Ig A içeren preparatlar bu gibi olgularda iyi tolere edilmektedir.

1993-1994 yılları arasında ABD'de IVIG tedavisine bağlı olarak, 112 olguda hepatit C virüsüne rastlanmıştır. Ancak günümüzde IVIG preparatları hazırlanırken uygulanan teknikler (solvent detarjan ısı uygulaması) ile böyle bir komplikasyona rastlanmaktadır. IVIG tedavisi almakta olan bazı hasta gruplarında böbrek yetmezliğinin geliştiği görülmüştür. Bu durumun artmış osmotik yükü ilgili olabileceği bildirilmiştir (11). IVIG infüzyonu sonrası görülen nötropeni ve hemolitik anemi hafif ve geçici olup birkaç günde düzelmektedir (12-14). Lenfopeni gelişen olgularda ise lenfosit değerleri bazal değer %33 altına düşmekte ve 30 günde tedavi öncesi düzeylere ulaşmaktadır(15) . Ayrıca IVIG tedavisi kan viskozite-

sinde artışa yol açarak serebral infarkt, pulmoner emboli ve derin ven trombozu gibi trombotik ve tromboembolik komplikasyonlara neden olabilmektedir. Sıklığı değişik çalışmalarda %1-%3 oranında bildirilmiştir (16).

Diğer görülen yan etkiler hipotermi, alopesi, üveit, immün kompleks artriti literatürde sporadik olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir. Bunların IVIG ile ilişkisi kesin değildir ve fizyopatolojisi açıklanamamıştır. Alopesi bildirilen olgularda diffuz alopesi infüzyondan dört hafta sonra ortaya çıkmış ve dört haftada geri dönmüştür. Hipotermi, kronik lenfositik lösemili bir olguda infüzyondan birkaç saat sonra başlamış ve bradikinin sistemi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (17,18).

IVIG ile pasif olarak antiviral ve antibakteriyel antikorların geçişi infüzyon sonrası 1-2 aya kadar serolojik sonuçların etkilenmesine yol açmaktadır. Kızamık aşısına karşı antikor yanıtı standart doz IVIG tedavisi sonrası 5 ay için inhibe olmakta, rubella için ise bu süre 2 ay olmaktadır. Bu nedenle canlı viral aşılardan konakta serokonversiyon sağlayabilmesi için immünglobulin tedavisinden 3-4 ay sonra yapılması önerilmektedir (19).

Hiperimmün insan immünglobulinleri

Hiperimmün human immünglobulini yüksek titrede antikor içeren preparatlar olup nekahat dönemindeki donörlerden elde edilmektedir. Ticari preparatlara sahip olan hiperimmünglobulinler:

- Cytomegalovirus immünglobulini
- Hepatit B immünglobulini
- HIV hiperimmünglobulini
- Rabies immünglobulini (human)
- Respiratory Syncytial virus IVIG
- Rho D IMIG
- Rho D IVIG
- Tetanoz immünglobulini (human)
- Varicella-Zoster immünglobulini (human)

Kaynaklar

1. Schwartz SA. Intravenous immunoglobulin treatment of immunodeficiency disorders. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(6): 1355-1369.
2. Schwartz SA. Intravenous immunoglobulin (IVIG) for the therapy of autoimmune disorders. *J Clin Immunol* 1990; 10: 81-89.
3. Douzinas EE, Pitaridis MT. Secondary antibody deficiency states. *Crit Care Med* 2000; 28: 8-15.
4. Bruton O. A Gammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9: 722-728.
5. Minegishi R, Rohrer J, Conley ME. Recent progress in the diagnosis and treatment of patients with defects in early B-cell development. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 528-532.
6. Cunnigam-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34-48.
7. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-Ig M syndrome. *J Pediatr* 1997; 131: 47-54.
8. Gardulf A, Hammarstrom L, Smith CIE. Home treatment of hypogammaglobulinemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *Lancet* 1991; 338:162-166.
9. Misbah SA, Spickett GA, Ryba PC, et al. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemia. *J Clin Immunol* 1992; 12: 266-270.
10. Duhem C, Dicato MA, Ries F. Side effects of intravenous immunoglobulins. *Clin Exp Immunol* 1994; 97: 79-83.
11. Anonymous. Renal insufficiency and failure associated with immunoglobulin intra venous therapy-United States, 1985-1998. *MMWR* 1999; 48: 518-521.
12. Tam DA, Morton LD, Stroncek DF, et al. Neutropenia in a patient receiving intravenous immune globulin. *J Neuroimmunol* 1996; 64:175-178.
13. Brox AG, Cournoyer D, Sternbach M, et al. Hemolytic anemia following intravenous gammaglobulin administration. *Am J Med* 1987; 82: 633-635.
14. Kessary-Shoham H, Levy Y, Shoenfeld Y, et al. In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) can lead to enhanced erythrocyte sequestration. *J Autoimmun* 1999; 13:129-135.
15. Koffman BM, Dalakas MC. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin on serum chemistry, hematology and lymphocyte subpopulations: assessments based on controlled treatment trials in patients with neurological diseases. *Muscle Nerve* 1997;20:1102-1107.
16. Go RS, Call TG. Deep venous thrombosis of the arm after intravenous immunoglobulin infusion: case report and literature review of intravenous immunoglobulin-related thrombotic complications. *Mayo Clin Proc* 2000;75:83-85.
17. Bertorini TE, Nance AM, Homer LH, et al. Complications of intravenous gammaglobulin in neuromuscular and other diseases. *Muscle Nerve* 1996;19:388-391.
18. Lisak RP. Arthritis associated with circulating immune complexes following administration of intravenous immunoglobulin therapy in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1996;135:85-88.
19. Siber GR, Werner BG, Halsey NA, et al. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. *J Pediatr* 1993;122:204-211.