

İNTRAVENÖZ İMMUNGLOBULİNLERİN KLİNİK UYGULAMALARI

Ülker ÖNEŞ

Clinical applications of intravenous immunoglobulins.

Intravenöz immunglobulinlerin (IVIG) klinik uygulamaları çok çeşitlidir. Giderek kullanım alanı genişlemektedir.

Yenidoğan ve prematürelere sepsisten korunmak ve tedavi etmek için kullanılmaktadırlar (4, 6, 19). B grubu streptokoklar ve *E.coli* yenidoğan sepsis ve menenjitlerinin en önde gelen etkenleridir.

Anneler kapsül antikorlarına sahip olmayabilirler. Termindeki bebeklerin % 70-100'ünde, preterm bebeklerin sadece % 40-60'ında klasik kompleman aktivasyonu vardır. Kompleman komponentleri plasentayı geçemez. Alterne kompleman termindekilerde % 40-60, pretermde ise %30 oranında erişkindeki aktiviteyi gösterir. Bu nedenle B grubu streptokok (GBS) infeksiyonlarında yüksek opsonik aktiviteye sahip IVIG uygulanır (4, 6, 19). Aynı şekilde IgG'nin plasental geçişi 32 haftadan sonra başlar: *E.coli*'nin öldürülmesinde antikor ve kompleman birlikte rol alır. Doğumu izleyerek serum IgG seviyesi süratle düşer, IVIG bu seviyeyi süratle yükseltir. 500 mg/kg dozunda IVIG uygulanır. GBS infeksiyonu gösteren bebeklerin annelerinde IgM'den IgG'ye dönüş mekanizması genetik zeminde bozuktur. IgM antikorları yenidoğanı infeksiyondan kórur ama IgM plasentayı geçemez. Gebe anneye IVIG verilmesi bebeğe sadece IgG sağlayacaktır. 32 haftadan sonra verilmesi gerekmektedir. Sadece antibiyotik tedavisi alan sepsisli yenidoğanlarda mortalite oranı % 26, antibiyotikle birlikte IVIG alanlarda ise % 10'dur.

1500 g'ın altında ve 6 haftadan ufak çocuklarda IVIG'nin yarılanma ömrü 11 gün olarak bulunmuştur. Genelde ise yarılanma ömrü 20-30 gündür.

Viral infeksiyonlarda da IVIG kullanılır. Respiratuar sinsisyal virus infeksiyonlarında, herpes virus infeksiyonlarında ve sitomegalovirus infeksiyonlarında IVIG kullanılmıştır.

Ayrıca agammaglobulinemili çocuklardaki ECHO virus infeksiyonlarında ve ağır kombine immün yetmezlikli hastalardaki adenovirus infeksiyonlarında da IVIG'den istifade edilmektedir. Respiratuar sinsisyal virus infeksiyonlarında ölüm oranı yüksektir. Özellikle 6 ayın altındaki çocuklarda anneden geçen antikor varken hastalık daha sık görülmektedir. Protektif faktör serumda bulunmaktadır ve yüksek antikorlu IVIG verildiğinde virus titreleri süratle düşmektedir.

Sandoglobulin içinde yüksek RSV, parainfluenza 1, influenza A (H_3N_2) ve influenza B antikor titreleri bulunmuştur (10).

2 g/kg sandoglobulin verilen 21 çocukta hastalığın tekrarlamadığı ve ilaca bağlı yan etki gözlenmediği bildirilmiştir.

Hiperimmün intravenöz gammaglobulin antiviral ilaçlarla (Ribovirin) kombine verildiğinde hayat kurtarıcı olmaktadır.

Varicella-Zoster immunglobulini de intravenöz yolla verildiğinde profilakside önemli rol oynar. 1.5 ml/10 kg (en çok 6.5 ml) dozunda inkübasyon süresi uzamaktadır.

Hepatitis-B infeksiyonlarının tedavisinde de HBIG IV kullanılmaktadır. Bu, hastalığın ağırlığını hafifletmekte ve taşıyıcılık oranını düşürmektedir. Böbrek transplantasyonu yapılacak kişilerde aşıyla birlikte HBIG kullanılmaktadır (20). IVIG 50 yaşından büyük kişilerde zosterin ağrısını ve analjezik kullanımını azaltmaktadır. Kemik iliği transplantasyonu yapılan kişilerde intravenöz gammaglobulin verildiğinde interstisyel sitomegalovirus (CMV)'a bağlı pnömonitisi önlemektedir (20, 21). Ayrıca CMV infeksiyonu gösteren yenidoğanların % 1'inde etkili olmaktadır. Nozokomiyal bakteri infeksiyonlarında da IVIG kullanılmaktadır.

Fırsatçı mikroorganizmalar pnömoni, abseler veya septisemi yapabilirler.

Ayrıca cerrahi ünitelerdeki yanıkların tedavisinde de IVIG'den istifade edilmektedir (14). 1 ml/kg dozunda yanığın 1., 3. ve 5. gününde verildiğinde mortalite oranı % 40'dan % 20'ye düşer. Yüksek *Pseudomonas* antikorlu içeren gammaglobulinler kullanıldığında infeksiyon oranı çok düşmektedir.

Kawasaki sendromunda da IVIG kullanılmaktadır (13). Koroner arterleri tutan mültisistemik bir vaskülitir. Damarlardaki immun kompleks reseptörlerini bağlayarak immun komplekslerin damar duvarına tutulmasını önlemektedir; henüz tam gösterilmemiş bir etken veya toksini de bağlamaktadır.

Ayrıca immunoregülatuar hücrelerde negatif feed-back de yapmaktadır. Trombositin kan damarına interaksiyonuna da etkili olmaktadır. Tedavide IVIG aspirinle kombine edilmektedir. IVIG 400mg/kg/gün (5 gün süreyle) verilmekte buna 30 mg/kg/gün aspirin eklenmektedir.

İmmüsitopenilerde IVIG verilmesi

İdiopatik trombositopenik purpura (ITP)'lı hastalarda yüksek dozda IVIG 400 mg/kg/gün (5 gün süre ile) verilir. Akut ITP'de kullanılmaktadır. Kronik ITP'de daha az etkilidir. (7, 12). Farklı etkileri ve mekanizmaları vardır.

- Hastalara verilen yüksek IVIG, RES-Fc reseptörlerinde düşük regülasyon yapmaktadır; bu da dalak ve karaciğerin immun hasarlı trombositleri temizleme kapasitesinde bir düşmeye yol açmaktadır,

- Dolaşan antikorun eliminasyonunu sağlar,
- Dolaşan immun kompleksleri bağlar,
- Trombosit yüzeyine antikor absorpsiyonunu inhibe eder,
- Trombosit yüzeyine dolaşan immun komplekslerin absorpsiyonunu inhibe eder,

- Trombosit Fc reseptörlerini spesifik veya nonspesifik olarak trombositin yüzeyine yapıştığı bilinen dolaşımdaki immun komplekslerin saldırısından korur,
- Yüklü trombositlerin makrofajlara bağlanmasını inhibe eder,
- Mononükleer Fc reseptör blokajı yapar,
- Trombosit oto-antikörlerinin anti-idiotipik etkileşimler aracılığı ile trombositlerle etkileşmesini önlemektedir.

Otoimmun nötropenide de aynen ITP'deki gibi aynı dozda kullanılmaktadır. Primer mekanizmanın retiküloendotelyal sistemi bloke etmesi olduğu sanılmaktadır.

Faktör VII inhibitörü hemorajik hastalığında kullanılmıştır. İntakt IgG molekülü sağlayarak, allojenik anti-idiotipik antikörlerde süpresyon yaparak ve uzun süre bu etkinin sürmesi nedeniyle kullanıma girmiştir.

Miyastenia graviste de asetil kolin reseptörlerine karşı oluşan otoantikörler düşünülmektedir. Ayrıca IVIG'nin içinde yüksek oranda özel idiotipler ve antiidiotipler bulunmaktadır. Bunlar antikör cevabını ayarlamakta yardımcı olurlar. Anti-idiotiplerin B lenfosit aktivasyonunu bloke ettiği de gösterilmiştir; bu da otoimmun hastalıklardaki kullanımını arttırmaktadır. Konvulsif hastalıkların tedavisinde de IVIG kullanıma konulmuştur (17).

Kollajen vasküler hastalıklarda kullanımını denenmektedir (1). IVIG'in en sık kullanıldığı durumlar ise immun yetmezliklerdir. Primer ve sekonder immun yetmezliklerde kullanılmaktadır (2, 3, 5, 8, 9, 11, 15, 18). Klinik çalışmalar her enfüze edilen IgG'nin 100 mg/kg miktarının kandaki IgG konsantrasyonunu 250 mg/dl arttırdığını göstermiştir.

IgG seviyelerinin 400 mg/dl'nin altında olması enfeksiyon riskini arttırmaktadır. İlk verilişte 300-400 mg/kg/ay şeklinde IVIG verilebilir. Uzun süreli uygulamalarda ise haftada 150-200 mg/kg kullanılabilir; haftalık uygulamanın daha iyi bir serum düzeyi sağladığı gösterilmiştir.

Primer immun yetmezlik sonucu gelişen kronik akciğer hastalığında 600-800 mg/kg/ay verildiğinde düzelme görülmektedir. X'e bağlı agammaglobulinemide rastlanan dissemine viral hastalıklarda özellikle *Echovirus* enfeksiyonlarında da yüksek doza gereksinim vardır. IVIG'nin mikoplazma, *Campylobacter* ve *H.influenzae* kolonizasyonunu önlediğine dair de yayınlar vardır.

IVIG'nin içerdiği IgG, IgG₁, IgG₂ ve IgG₄'ün immun yetmezlikte verildikten sonra ilk haftalarda normaldeki düşüşü ve yarılanmayı gösterdiği, buna karşılık IgG₃'ün daha hızlı yarılandığı gösterilmiştir (2, 3, 18).

Selektif IgA eksikliği olan hastaların % 42'sinde klas-spesifik IgA antikörleri vardır, bu da IVIG verildiğinde ağır anafilaktik reaksiyonlara yol açar. Hipogammaglobulinemik hastalarda yapılan bir çalışmada % 6.2 oranında IgA'ya karşı antikörler bulunmuştur. IgA eksikliği ve IgG₂ eksikliği bu arada sıkça görülmektedir. Bu nedenle bu hastaların tedavisinde IgA'sız immunoglobulin denenmiştir. Gamonative

ismi altında 1983 yılında İsveç'te bu tür IVIG yapılmıştır. Diethylaminoetil (DEAE) Sephadex kolonlarından geçirilerek hazırlanan bu preparatta IgA (<0.02 mg/ml) da bulunmaktadır. % 5'lik solüsyon halinde her 3 haftada bir 300 mg/kg dozunda enfüze edilebilmektedir.

IgG₁ ve IgG₃ eksikliği, IgG₂ ve IgG₃ eksikliğiyle birlikte IgA eksikliği gösteren ve ELISA yöntemi ve hemaglutinasyon yöntemi ile serumlarında anti-IgA bulunan 2 hastada sık üst solunum yolu infeksiyonu saptanmış, IgA'dan yoksun IVIG uygulanmış ve hiçbir anafilaksi reaksiyonu gözlenmemiştir. Yine Hodgkin hastalığı olup yeni splenektomi yapılan bir hastada denenmiş, iyi sonuçlar alınmıştır.

Kompleman aktivasyonu ve immun kompleks formasyonu da gelişmemiştir. Buna karşılık IgE izotipi şeklinde anti-IgA antikor taşıyan bir hastada bu IgA'sız IVIG ile gerçek bir anafilaktik reaksiyon gelişmiştir. Stiehm (19)'a göre bu hastalara önce ufak dozda IMIG verilir, bunu daha sonra IVIG ile devam ettirmekle bu reaksiyon önlenir. Oluşan anti-IgA antikorları hem IgA₁ ve hem de IgA₂ sınıfındadır.

Edinsel immun yetmezlik sendromunda progresif immun yetmezlik vardır. İnfeksiyon için hedef hücreler CD₄ antijeni taşıyan hücrelerdir, bu da T yardımcı hücreleri ile monosit-makrofaj sistemini içerir. Hipergammaglobulinemi vardır, neoantijenlere spesifik antikor cevabı bozuktur, B hücreleri farklılaşmasında azalma vardır. Bu hastalarda hem T hücresine bağımlı, hem de bağımsız stimülöslere in vitro cevap bozuktur. IVIG kullanımı ile eksik antikor yerine konur (2, 9, 15). AIDS'li hastalarda reküran bakteriyel infeksiyonlarda, sitomegalovirus infeksiyonunda gansiklovirle birlikte, trombositopenik hallerde de azidotimidin ile birlikte kullanılır.

Kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda da IVIG'nin sitomegalovirus infeksiyonunu azaltıcı, septisemi ve interstisyel pnömoni insidansını azaltıcı ve akut graft versus host hastalığını önleyici etkileri vardır (8).

KAYNAKLAR

- 1- Ballou M, Parke A: The uses of intravenous immune globulin in collagen vascular disorders, *Allergy Clin Immunol* 84: 608 (1989).
- 2- Ballou M, White W, Desbonnet C: Modulation of in vitro synthesis of immunoglobulin and the induction of suppressor activity by therapy with intravenous immune globulin, *J Allergy Clin Immunol* 84: 595 (1989).
- 3- Barandun S: Replacement therapy in primary immunodeficiencies "A Morell, U E Nydegger (eds): *Clinical Use of Intravenous Immunoglobulins*" kitabında s.63, Academic Press, London (1986).
- 4- Bascom A: The role of specific antibody in neonatal bacterial infections, an overview, *Pediatr Infect Dis* 5 (Suppl 3): S 164 (1986).
- 5- Berger M: Immunoglobulin G subclass determination in diagnosis and management of antibody deficiency syndromes, *J Pediatr* 110: 325 (1987).
- 6- Bortolussi R: Potential for intravenous gammaglobulin use in neonatal gram-negative infection, an overview, *Pediatr Infect Dis* 5 (Suppl 3): S 198 (1986).

- 7- Bussel J B: Modulation of Fc receptor clearance and antiplatelet antibodies as a consequence of intravenous immunoglobulin infusion in patients with immune thrombocytopenic purpura, *J Allergy Clin Immunol* 84: 566 (1989).
- 8- Calvelli T, Rubinstein A: Intravenous gammaglobulin in infant acquired immunodeficiency syndrome, *Pediatr Infect Dis* 5 (Suppl 3): S 207 (1986).
- 9- Gupta A, Novick B E, Rubinstein A: Restoration of suppressor T-cell functions in children with AIDS following intravenous gamma globulin treatment, *Am J Dis Child* 140: 143 (1986).
- 10- Hemming V G, Prince G: Intravenous immunoglobulin G in viral respiratory infections for newborns and infants, *Pediatr Infect Dis* 5 (Suppl 3): S 204 (1986).
- 11- Knutsen A P: Patients with IgG subclass and/or selective antibody deficiency to polysaccharide antigens: Initiation of a controlled clinical trial of intravenous immune globulin, *J Allergy Clin Immunol* 84: 640 (1989).
- 12- McMillan R: Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura, *N Engl J Med* 304: 1135 (1981).
- 13- Melish M E: Intravenous immunoglobulin in Kawasaki syndrome: a progress report, *Pediatr Infect Dis* 5 (Suppl 3): S 211 (1986).
- 14- Munster A M: Infections in burns "A Morell, U E Nydegger (eds): *Clinical Use of Intravenous Immunoglobulins*" kitabında s.339, Academic Press, London (1986).
- 15- Pahwa S: Intravenous immune globulin in patients with acquired immune deficiency syndrome, *J Allergy Clin Immunol* 84: 625 (1989).
- 16- Prince G, Hemming V G, Chansck R M: The use of purified immunoglobulin in the therapy of respiratory syncytial virus infection, *Pediatr Infect Dis* 5 (Suppl 3): S 201 (1986).
- 17- Schwartz S A, Gordon K E, Johnston M V, Goldstein G W: Use of intravenous immune globulin in the treatment of seizure disorders, *J Allergy Clin Immunol* 84: 603 (1989).
- 18- Skvaril F: Clinical relevance of IgG subclasses "A Morell, U E Nydegger (eds): *Clinical Use of Intravenous Immunoglobulins*" kitabında s.37, Academic Press, London (1986).
- 19- Stiehm E R: Intravenous immunoglobulins in neonates and infants: an overview, *Pediatr Infect Dis* 5 (Suppl 3): S 217 (1986).
- 20- Sullivan K M: Intravenous immune globulin prophylaxis in recipients of marrow transplant, *J Allergy Clin Immunol* 84: 632 (1989).
- 21- Zaia J A: Pathogenesis of cytomegalovirus associated immunopathology: Implication for immunoglobulin production and evaluation "A Morell, U E Nydegger (eds): *Clinical Use of Intravenous Immunoglobulins*" kitabında s.299, Academic Press, London (1986).