

İnfeksiyon Hastalıklarının Tedavisi ve Önlenmesinde Pasif Bağışıklama

Esin ŞENOL*

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyojoloji Anabilim Dalı, ANKARA

Pasif bağışıklama/immünizasyon; koruyucu antikorların verilmesi ile immünite sağlanması olarak tanımlanabilir. Bu, fizyolojik olarak infantlarda, maternal immünglobulin G (IgG) yapısındaki antikorların transplasental olarak geçişi şeklinde görülür ve bazı infeksiyonlara karşı geçici bir korunma sağlar. Tıp uygulamalarında pasif immünitenin bu modeli, önemli esin kaynağı olmuştur.

Antibiyotiklerin henüz kullanıma girmediği dönemlerde, çeşitli infeksiyon etkenleri için immün hale getirilmiş hayvanlardan elde edilen serumlar primer tedavi yöntemi olarak kullanılmıştır. Ancak bu yöntemle sınırlı başarı elde edilmiş ve hayvan antiserumlarındaki antijenler nedeni ile ciddi hipersensitivite reaksiyonları görülmüştür. 1940'lı yılların başında antimikrobiyal kemoterapinin gelişmesi ile immün serumlarla tedavi yaklaşımı ilgi odağı olmaktan çıkmıştır. Ancak son yıllarda bazı viral ve bakteriyel etkenlerdeki direnç problemi, kanser kemoterapisi, organ nakli gibi tedavi yöntemleri ile ortaya çıkan infeksiyonlara duyarlı hasta grupları, infeksiyonların patogenezi ve immünolojisinin daha iyi anlaşılması ve teknolojik gelişmeler nedeni ile daha etkin antikorların daha kolay elde edilmesi, bazı infeksi-

yon hastalıklarının tedavi ve önleminde pasif immünizasyonu yeniden gündeme getirmiştir.

Pasif immünizasyon ile tedavi ilk olarak 1891 yılında difteri toksinine karşı koyundan elde edilen bir antiserumla, difterili bir çocuğa uygulanmış ve yaşam kurtarmıştır. Bunu kızamık ve pnömokokal pnömonideki uygulamalar izlemiştir. İkinci Dünya Savaşı'nın sonlarına doğru, Edwin Cohn'un serumdan soğuk etanol ile ayırdığı ve gamaglobulin bakımından zengin fraksiyonlar yani standart insan serum immünglobulini (İSG), intramusküler (IM) yoldan uygulanarak, hepatit A ve kızamık salgınlarının önlenmesinde kullanılmıştır. Bundan sonra da, IM uygulanan İSG ya da gamaglobulin, genel kullanıma girmiştir^[1]. Bu preparatın, 1951 yılında Bruton tarafından, agamaglobulinemi ve tekrarlayan sepsis atakları olan bir çocukta kullanımı ise immünyetmezlik tedavisinde immünglobulinlerin yerine koyma tedavisindeki dönemini başlatmıştır. Bunu izleyen dekadlardaki tanısal gelişmeler, konjenital veya edinisel gelişen çok sayıda farklı hipogamaglobulinemik durumun tanımlanmasını sağlamıştır^[2].

Bu dönemlerde kullanılan İSG ancak IM yoldan ve kısıtlı dozlarda emniyetli bir şekilde uygulanabiliyordu. Ancak daha sonraları dozla ilgili kısıtlamaların aşılabilmesi için, intravenöz (IV) yoldan kullanılabilen IgG (IVIG) preparatları geliştirildi ve bazıları 1980'li yılların başında ruhsat aldı. IM uygulanma-

Passive Immunization for Prophylaxis and Treatment of Infectious Diseases

Key Words: Passive immunization, Immunotherapy, Immunglobulins, Infection

Anahtar Kelimeler: Pasif bağışıklama, İmmünoterapi, İmmünglobulinler, İnfeksiyon

göre, 10-20 misli fazla dozlarda kullanılabilen IVIG, daha hızlı tedavi edici düzeylere ulaşmaktadır. Ayrıca bu yeni teknoloji, bir etkene karşı yüksek düzeyde koruyucu antikor içeren insan hiperimmünglobulinlerinin yani özgül immünglobulinlerin de hazırlanmasına olanak sağlamıştır^[3].

Bu alandaki en önemli gelişme ise 1998 yılında "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından ruhsatlandırılan palivizumab (Synagis) olarak kabul edilebilir. Palivizumab, respiratuar sinsityal virüs (RSV) infeksiyonlarının yüksek riskli kişilerde önemi için geliştirilen humanize edilmiş bir fare monoklonal antikorudur^[4].

Ülkemizde bulunan IgG preparatları Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. İnfeksiyon tedavi ve önlemi için Türkiye'de bulunan lisanslı immünglobulinler

Ürün	Kompozisyonu
• Pentaglobin	IM uygulama için SISG*
• Biaven-VI	IVIG, %5
• Gamimune-N	IVIG, %5
• Gammagard®-S-D	IVIG, %5
• Globuman	IVIG, %5
• IG Vena N IV	IVIG, %5
• Isiven	IVIG, %5
• Immunoglobulin IV	IVIG, %5
• Intraglobin	IVIG, %5
• Octagam	IVIG, %5
• Sandoglobulin®	IVIG, %5
• Tegelin®-LFB	IVIG, %5
• Venimmun-N	IVIG, %5
• Vigam-S	IVIG, %5
• Gas-gangrene	Gazlı gangren antitoksin serum
• Cytogam, Cytotect	CMV HIG**
• Rubeuman	Rubella HIG
• Hepatect, Hepuman	Hepatit B HIG
• Imogam Rabies, Serum antirabique	Kuduz antiserum
• Synagis	RSV, HIG
• Tetuman, Tetanus-Gamma, Varitect	Tetanoz antitoksin VZIG

* SISG: Standart insan serum globulini.

** HIG: Hiperimmünglobulin.

İMMÜNGLOBULİNLERİN (IG) GENEL ÖZELLİKLERİ

IG'ler, insan IG'lerinin kan donörleri veya plazmaferes hastalarından havuzlanarak hazırlanması ile elde edilir. Özel bir etkene karşı olmayan, standart İSG, o toplumda yaygın olan çeşitli mikroorganizmalara karşı antikorlar içerir. IVIG, çeşitli kimyasal işlemler, pepsinle muamele, dietiaminoetil (DEAE) kolon kromatografisi, ultrasantrifüjasyon ve ultrafiltrasyon gibi çeşitli aşamalardan geçirilerek hazırlanır. İdeal bir IVIG, insan serumunda bulunan oranlarda IgG alt grupları içermeli, biyolojik özelliklerini korumalı, saf olmalı ve diğer gamaglobulinlere benzer farmakokinetik profile sahip olmalıdır. Her 600 kişiden birinde IgA eksikliği olduğundan, antiallotipik alerjik reaksiyon riskini önlemek için, IG preparatlarının IgA içeriği en düşük düzeyde olmalıdır. Ancak preparatlar arasında kimyasal özellikler, spesifik etkenlere karşı antikor titreleri, IgA ve IgG alt grupları bakımından farklılıklar bulunmaktadır^[5].

IVIG uygulamasında pik serum düzeyleri, verilen dozla doğru orantılıdır. Eliminasyon yarı ömrü genellikle 21 gün civarında ise de çeşitli hasta gruplarında farklılık gösterebilmektedir. Örneğin; kemik iliği transplant (KİT) alıcılarında saatler söz konusu iken, diğer organ nakil alıcılarında bu süre 6-15 gün kadardır. Yanık gibi, protein kaybının söz konusu olduğu durumlarda da eliminasyon hızlanmaktadır. Bu yüzden bazen doz arttırmak gerekse de, hiçbir zaman bu doz 1200 mg/kg'ı geçmemelidir. Yüksek dozlarda, antibiyotiklerle antagonizma söz konusu olabilmektedir^[3,5].

Ciddi yan etkiler nadir olmakla birlikte, infüzyon bölgesinde ağrı, hafif ateş, baş ağrısı, ürperti, halsizlik, ishal sık karşılaşılan yan etkilere sahiptir. Ciddi yan etkiler arasında; anafilaksi, aseptik menenjit, tromboz gibi komplikasyonlar yer almaktadır. En önemli kaygı ise, HIV, hepatit B, hepatit C gibi kan yolu ile bulaşan etkenlerin potansiyel bulaşdır. Aslında plazmanın ayrıştırılması sırasında %25 alkolle işlem çoğu viral etkeni inaktive etmektedir. HIV virüsünün bu yöntemle inaktive olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, primer hipogamaglobulinemili bazı hastalarda IVIG uygulamasına bağlı hepatit C bulaşı bildirilmiştir. Bu konsantrasyondaki etanolün hepatit C virüs (HCV) RNA'yı etkilemediği gösterilmiştir. Şimdi bir solven deterjan veya pastörizasyon aşaması gibi ek bir sterilizasyon aşaması uygulanmaktadır^[3,5,6].

İMMÜN SERUM GLOBULİNLERİN KLİNİK KULLANIMI

Pasif bağışıklama, daha çok kişinin bir etken veya onun toksinine karşı, erken ya da yeterli cevap oluşturamadığı durumlarda kullanılmaktadır. Bu, özellikle de spesifik tedavinin bulunmadığı veya etkili olmadığı durumlarda, kuduz, parvovirüs infeksiyonu veya botulismus örneğindeki gibi, preforme toksine bağlı tablolarda önem kazanmaktadır. Ayrıca, kalıcı veya geçici IG eksikliklerinde, IVIG'ler yerine koyma tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Transplant sonrası, sitomegalovirüs (CMV) pnömonisi gibi, bazı viral infeksiyonların tedavisinde ise antiviral ilaçlarla birlikte yüksek titrede antikor içeren özgül IG'ler kullanılmaktadır.

İSG'lerin infeksiyonların önlem ve tedavisindeki başlıca kullanım alanları Tablo 2'de gösterilmektedir.

İMMÜNGLOBULİNLERİN KLİNİK KULLANIMI

IM Standart İmmünglobulinler

En önemli kullanım alanı hepatit A ve kızamık profilaksisidir. Yeterince erken; kızamık için temas

sonrası ilk altı gün, hepatit A için ilk iki hafta, uygulanırsa, hastalık önemi ve seyrini hafifletmede etkilidir. Ayrıca, tetanoz ve hepatit B önemi için hiperimmünglobulinlerin bulunmadığı durumlarda kullanılabilir. Artık plazma donörleri hepatit C antikorları için taranarak, anti-HCV negatif olanlardan hazırlanıldığından, hepatit C önleminde kullanılması söz konusu değildir^[1,5,6].

IVIG ve Özgül/Hiperimmünglobulinlerin Klinik Kullanımı

En önemli kullanım alanı; hipogamaglobulinemi ile seyreden primer veya sekonder immünyetmezliklerdir.

Hipogamaglobulinemi ile seyreden durumlarda replasman tedavisinde ve profilaktik kullanımı: Primer immünyetmezlikli hastaların, çok sayıda bakteri ve virüsün etken olabildiği, tekrarlayan sinopulmoner infeksiyonlarının sıklığını azaltmada aylık IVIG uygulamaları etkili bulunmuştur^[3,5,7]. Primer immünyetmezlikler arasında, ciddi kombine immünyetmezlik sendromları, "Bruton" agamaglobulinemisi, "X-linked" hiper IgM sendromu, seçilmiş IgG alt grup eksiklikleri, "Wiskott-Aldrich" sendromu ve "ataxia-telangiectasia" bulunmaktadır. Seçilmiş immünglobulin eksiklikleri, "Down" sendromu ve konjenital kalp hastalığı gibi bazı başka sendromlara da eşlik edebilir. Bu durumlarda da IVIG tedavisi, standart tedavi yaklaşımının bir parçası olabilmektedir^[3].

Hipogamaglobulinemi ile seyreden edinsel immünyetmezlikler, infeksiyonlardan, malignitelerden veya radyasyon gibi nedenlerden kaynaklanabilir. HIV infeksiyonu, KİT, protein kaybettiren enteropatisler, monoklonal gamapatisler önemli sekonder hipogamaglobulinemi nedenlerinin başında gelir.

Hipogamaglobulinemilerde, IVIG uygulamaları için, tekrarlayan ciddi infeksiyonlar, IgG veya IgG alt grupları konsantrasyonlarında azalma ve aşılarla etkin cevap verememe gibi kriterler kullanılabilir.

Bu hastalarda kullanılan standart IVIG dozu, üç-dört haftada bir 400 mg/kg'dır. Ancak şiddetli hipogamaglobulinemik ve semptomatik hastalarda ilk dozun uygulandığı ilk haftanın sonunda bir ikinci doz uygulanabilmektedir. Bazı hastalara iki haftada bir gibi sık uygulama yapmak gerekebilir. Amaç, IgG serum konsantrasyonlarını 500 mg/dL veya daha üstünde idame ettirmektir.

Neonatal sepsis: Preterm infantlardaki neonatal sepsis, geçici hipogamaglobulinemiyle ilişkili olduğundan IVIG'lerin tedavi ve profilaksi yaklaşımında yeri olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda çok

Tablo 2. Pasif bağışıklama

Klinik endikasyon	Bağışıklama
• Hepatit A	Temas sonrası ilk iki hafta içinde 0.02 mL/kg, IM
• Hepatit B	Temas sonrası iki doz, ilki hemen, ikinci bir ay sonra 0.06 mL/kg, IM
• Kızamık	Temas sonrası altı gün içinde 0.25 mL/kg (IM) veya IVIG, 100-400 mg/kg
• Su çiçeği	Temas sonrası 96 saat içinde, maksimum 625 U, IM
• Kuduz	20 IU/kg, IM, yarısı yara çevresine
• Tetanoz	3000-6000 U IM, bir kısmının infeksiyon bölgesine yapılması da önerilmektedir
• RSV	Önerilen gruplar için 750 mg/kg IV aylık
• CMV	Cytogam 150 mg/kg, seronegatif alıcılar için, her iki haftada bir azalan dozlarda 16 hafta

RSV: Respiratuar sinsityal virüs, CMV: Sitomegalovirüs.

sayıda çalışma yapılmış, çalışmalardan bazıları IVIG ile preterm infantlarda septik komplikasyon insidansının azaldığını gösterirken, bazı çalışmalar toplam mortaliteye bir etkisi olmadığını göstermiştir. Son 20 yıldır yapılan yoğun çalışmalar, neonatal sepsiste, IVIG'lerin sınırda bir etkisi olduğunu göstermektedir. Neonatal sepsiste kullanımla ilgili endikasyonlar yeterince açık olmadığı halde, gerek IVIG gerekse taze donmuş plazma, bu alanda giderek yaygın şekilde kullanılmaktadır^[4,5,7].

Bu konuda, antijenik hedefe yönelik monoklonal antikor preparatlarının, grup B streptokoklar (GBS), gram-negatif enterik patojenler ve stafilokokal infeksiyonların insidansını azaltmada daha etkin olabileceği umudu korunmaktadır.

Erişkin bakteriyel sepsis: Yenidoğan sepsisindeki kadar yoğun çalışmalar yapılmamış olmakla birlikte, çeşitli çalışmalar bu tablodaki IVIG kullanımına ilişkin çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Bir çalışmada, küçük bir grup ciddi travmalı hastada, 250 mg/kg/gün gibi yüksek dozda IVIG kullanımının septik komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir^[8].

Bu hastalarda ayrıca, gram-negatif bakterilerin endotoksinine ve endotoksinin lipid A bölümüne karşı, hiperimmün IVIG ve insan ve fare kökenli monoklonal antikorlarla da çalışmalar yapılmıştır. Sepsis patogenezinde rol oynayan sitokinlere karşı da anti-TNF ve IL-1 reseptör antagonistleri gibi, monoklonal antikorlar da kullanılmıştır. 1996-2000 yılları arasında "Cochrane" kontrollü çalışmalara kayıtlı Medline taranarak yapılan bir meta-analizde, poliklonal IVIG kullanımının sepsisteki toplam mortaliteyi azalttığı ($n = 8.856$, $RR = 0.91$ %95 CI 0.86-0.96), ancak monoklonal antikorlar olarak antiendotoksin veya antisitokin alanlarda mortalitenin azalmadığı ($n = 4.318$, $RR = 0.93$; %95 CI 0.88-1.07) gösterilmiş ve bu çalışma sonucunda sepsis ve septik şok tedavisinde poliklonal IVIG yardımcı tedavi olarak önerilmiştir^[9].

Kronik lenfositik lösemi ve multipl miyeloma: Her iki durumda da hipogamaglobulinemi veya gamaglobulin fonksiyonlarındaki bozuklukla ilişkili sık solunum yolu infeksiyonları, önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Kronik lenfositik lösemi (KLL)'li hastalarda yüksek doz IVIG uygulamasının etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bakteriyel infeksiyonların sıklığı azalmakla birlikte, viral ve fungal infeksiyonlarda bir azalma ya da toplam mortaliteye etki gösterilemediğinden, bu hastalarda düzenli IVIG uygulaması maliyet-yararlılık açısından tartışmalıdır^[3,5].

Multipl miyeloma (MM)'li hastalarda yarar, KLL'dekinden daha belirsizdir. Ancak çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, plato-fazdaki hastalarda, özellikle de pnömokok aşısına cevapsız olanlarda, IVIG kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir. Buna göre, MM'li hastalarda IVIG tedavisinden yarar görebilecek bazı alt grupların seçilebilmesi mümkündür^[5,7].

KİT: Allojeneik KİT ve erişkin periferik kök hücre alıcılarından, serum IgG düzeyleri < 400 mg/dL, yani ciddi hipogamaglobulinemisi olanlarda ki KİT alıcılarının %20-25'i bu gruba girmektedir, transplantasyon sonrası ilk üç ay, haftalık IVIG uygulaması önerilmektedir. Çünkü bu grup KİT alıcısında, IVIG uygulamasının CMV gibi viral ve bakteriyel infeksiyonların ve graft versus host hastalığının (GVHH) insidansını azalttığı gösterilmiştir. Bazı IVIG preparatları GVHH önlemi için ruhsatlandırılmıştır. CMV infeksiyonlarının önlem ve tedavisinde, CMV hiperimmünglobulinin rolünden ayrıca söz edilecektir. Ayrıca transplantasyon sonrası 100. günden sonra, kronik GVHH ve buna bağlı hipogamaglobulinemisi olan hastalarda da aylık IVIG uygulamaları önerilmektedir^[10].

Anneden bebeğe geçen HIV infeksiyonu önlem ve tedavisi: Hipogamaglobulinemik; serum IgG düzeyleri < 250 mg/dL veya bir önceki yıl iki veya daha fazla ciddi bakteriyel infeksiyon geçirmiş, AIDS'li infant ve çocuklarda IVIG kullanımı yararlı olabilmektedir. Ayrıca parvovirüs B₁₉ infeksiyonu olanlarda, aşı cevabının yetersiz olması durumunda, immün trombositopeni ve bronşektazili HIV enfekte çocuklarda, IVIG ile pasif bağışıklama endikasyonu bulunmaktadır^[11].

Bir çalışmada, anneden bebeğe HIV infeksiyonu bulaşını önlemede zidovudin ile birlikte hiperimmün IVIG preparatı ve tek başına zidovudin karşılaştırıldığında, her iki grupta da bulaş anlamlı derecede azalmıştır. Zidovudin bulaşı önlemede oldukça etkin olduğundan, IVIG'in rolü yeterince aydınlatılamamıştır^[12].

Yanık, nefroz ve protein kaybettiren enteropatiler: Her üç durumda da Ig düzeylerinin azalması ve bununla ilişkili bakteriyel infeksiyonların sıklığında artış olduğu bilinmektedir. Özellikle yanıklarda *Pseudomonas aeruginosa* önemli bir bakteriyel sepsis ve mortalite nedenidir. Ancak bu hastalarda *P. aeruginosa*'ya karşı yüksek titrelerde antikor içeren antiserumların kesin etkinliği gösterilememiştir^[13]. Nefrozlarda, özellikle serum düzeyleri 600 mg/dL olduğunda etkili olduğunu gösteren çalışmalar ol-

makla birlikte, sonuçları genelleyecek sayıda çalışma bulunmamaktadır^[5].

Stafilokokal ve streptokokal toksik şok sendromları: Her iki durumda da pirojenik toksin süperantijenler (PTSAgs) rol oynamaktadır. Tetanoz, botulizm gibi toksinle gelişen tablolarda antiserumların rolü, yüksek mortaliteye sahip toksik şok sendromlarında IVIG kullanımına temel olmuştur. Antikor nötralizasyonunun hastalığın tedavisinde önemli olacağını gösteren toksoid aşı çalışmaları da bu kanaati pekiştirmiştir. Mevcut tüm standart IVIG'lerde, PTSAgs'yi nötralize edebilecek yüksek titrelerde antikorlar bulunmaktadır.

Stafilokokal toksik şok sendromunda olgu kontrollü çalışma olmamakla birlikte, etkili olduğunu gösteren anektodal örnekler bulunmaktadır^[14].

Streptokokal toksik şok sendromunda da uygun antibiyotige ek tedavi olarak IVIG kullanımının yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Parvovirüs B₁₉ infeksiyonu: Parvovirüs B₁₉, beşinci hastalık etkeni aynı zamanda, orak hücre hastalığında, aplastik anemili veya maligniteli ve AIDS'li olgularda persistan anemi nedenidir. Spesifik antikorların gelişimi ile hastalık sonlanmaktadır.

Etkenin yol açtığı tüm klinik tablolarda IVIG etkili olup parvovirüs B₁₉ için bilinen başka bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Persistan infeksiyonlarda IVIG'in başarılı kullanımına ilişkin yayınlar bulunmaktadır^[5].

Hiperimmünglobulinlerin Klinik Kullanımı

Hiperimmünglobulinler hedeflenen antijene karşı standart immünglobulinlerin dört-beş misli antikor titreleri içerir. Bazen bu, hepatit B hiperimmünglobulindeki anti-HBs antikorlarındaki gibi, İSG'dekinden 1000 kat fazla olabilmektedir. Ayrıca, seriden seriye değişebilen antikor düzeyleri sorunu aşılmış olmaktadır. İnsan plazmasından hazırlanan HIG preparatları; hepatit B, kızamık, kuduz, su çiçeği, çiçek, tetanoz, CMV, boğmaca ve RSV için mevcuttur. Tetanoz, botulizm, difteri ve kuduz için hayvan kökenli hiperimmünglobulinler de bulunmaktadır. Bunlardan botulismus tip A, B, E, difteri, tetanoz, "Western equine ensefalit" ve vaccinia için at orijinli hayvan serumları mevcuttur. Hayvan kökenli olanlarda %15-20 gibi yüksek oranlarda anafilaksi, ateş, serum hastalığı gibi ciddi olabilen yan etkiler söz konusudur. Ancak insan kökenli hiperimmünglobulinlerin bulunmadığı durumlarda, bunların yerine kullanılmaları gerekmektedir^[15].

Ayrıca, hiperimmünglobulinlerden tek bir antijenle kısıtlı olmayan, polivalan olanların geliştirilmesi de mümkündür. Örneğin; *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* antijenleri ile aşılanmış gönüllülerden plazmaferez ile elde edilen antiserumlar, bakteriyel polisakkarid immünglobulinler olarak da tanımlanmaktadır, yüksek riskli infantlarda kullanılmıştır. Etkinlik için daha çok çalışmaya gereksinim bulunmaktadır.

CMV infeksiyonları ve CMV-IgG: CMV hem KİT hem de solid organ transplant (SOT) alıcılarında en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir.

CMV-IgG/Cytogam, 1991 yılında ruhsat aldığından beri tüm transplant alıcılarında, CMV ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak için kullanılmıştır. Çalışmalar, böbrek ve karaciğer transplant alıcılarında, özellikle seropozitif verici/seronegatif alıcı gibi yüksek risk profiline sahip olgularda, ciddi CMV infeksiyonlarını önlediğini, CMV ilişkili morbidite ve mortaliteyi azalttığını göstermektedir. Son yıllarda, tek başına veya gansiklovirle birlikte SOT alıcılarında yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. KİT hastalarında da profilaktik olarak rolü olabileceği düşünülmekle birlikte, diğer koruyucu önlemler ön plandadır. Kesin etkinliği kanıtlayan yeterli kontrollü çalışma olmamakla birlikte KİT hastalarında CMV pnömonisi tedavisinde gansiklovire ek olarak IVIG kullanan merkezler bulunmaktadır^[16,17].

RSV infeksiyonunun önlem ve tedavisi:

RSV, iki yaş altı infantlarda önemli bir morbidite nedenidir. Özellikle bronkopulmoner displazi ve prematürite varlığında RSV ilişkili morbidite ve mortalite riski artmaktadır.

Önceleri standart IVIG, yüksek riskli infantlarda RSV infeksiyon önlem ve tedavisinde kullanılmıştır. Ancak serumdaki titreler, IVIG ile hedeflenen 1:400'lük düzeylere ulaşamadığından, yeterli etkinlik olmayışı, antikor düzeyi yetersizliği ile ilişkilendirilmiştir.

RSV-hiperimmünglobulin, 1996 yılında "Respigam" adı ile FDA onayı almıştır. Daha sonra da, 1998 yılında, RSV füzyon proteini üzerindeki nötralize edici kritik bir epitopa karşı monoklonal antikorlar geliştirilmiş ve "Palivizumab" adı ile onay almıştır. Her iki preparatla da riskli gruplarda yoğun çalışmalar yapılmıştır. 1839 olgu üzerinde yapılan çok merkezli bir retrospektif çalışmada, Respigam'ın, RSV'ye bağlı hospitalizasyon sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Preparatların FDA onayı alması ve bu çalışmalar sonuçları nedeni ile "American Academy of Pe-

diatric Committee on Infectious Diseases", kullanımı çok seçilmiş gruplara kısıtlanmasını amaçlayarak "kronik akciğer hastalığı olan ve RSV mevsiminden önceki son altı ay içinde kronik akciğer hastalığı nedeni ile tedavi alan iki yaş altı çocuk ve infantlar"ı endikasyon grubu olarak belirtmiştir^[18,19]. Son yıllarda tüm RSV antikorlarının kullanıldığı çalışmalardan, randomize, kontrollü çalışmaları derleyen bir meta-analiz, hiperimmünglobulinin hospitalizasyon ve yoğun bakım gereksinimini azalttığını ancak mekanik ventilasyon gereksinimini azaltmadığını göstermektedir^[20]. Pasif bağışıklamanın ayrıca biyolojik silah olarak kullanılabilen enfeksiyöz etkenlere karşı erken korunmada önemli olacağı düşünülmektedir^[21].

Şarbon için, tarihsel olarak antibiyotiklerin kullanılmadığı dönemde antiserumla tedavi söz konusu idi. Son yıllarda monoklonal antikorlarla çalışmalar yapılmıştır. Ancak bunların etkili bulunmaması koruyuculuk için çok yönlü nötralizan etkinin gerekli olduğunu düşündürmektedir. Protektif antijen (PA) I 1:200 titre düzeyinde içeren IG'lerin farede kullanımının, intranazal inokülasyon sonrası koruyucu olduğu gösterilmiştir. Umut verici sonuçlar üzerine, "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" şarbon için aşılanan insanlardan antiserum elde edilmesini önermiştir.

Botulismus: Klinik tablodan en sık sorumlu olan toksinlere (A, B, E) etkili at kökenli trivalan bir antiserum bulunmaktadır. Diğer toksinlerin neden olduğu durumlar için de gene at kökenli deneysel bir heptavalan antiserum bulunmaktadır. Hayvan kökenli antiserumların yan etkileri düşünülerek insan kökenli bir aşı elde etme çabaları sırasında, pentavalan (A, B, C, D, E) aşı ile aşılanmış bireylerden elde edilen antiserumun, aerosile toksin verilen hayvanlarda koruyuculuğu gösterilmiştir.

Brusellozis: İnsanda hastalık yapan türlerin çeşitli antijenik epitoplarına karşı geliştirilen monoklonal antikorlarla yapılan hayvan çalışmaları koruyucu olduğu göstermiştir.

Q humması (*Coxiella burnetii*), veba, tularemi ve viral hemorajik ateşlerde de pasif bağışıklamanın umut verici olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Çiçek için konvalesan faz serumu, 20. yüzyılın başlarında kullanılmış ve hastalık süresini kısalttığı gösterilmiştir. Aşı geliştirilmesinden sonra da aşıya bağlı olgularda hiperimmünglobulin kullanılmıştır. En önemlisi hiperimmünglobulinin temas sonrası profilakside etkili olduğunun gösterilmiş olmasıdır. Özel-

likle, aşı ile birlikte kullanıldığında, hepatit B ve varicella zosterdeki gibi mükemmel bir etkinlik beklenmektedir.

İnfeksiyonların önlem ve/veya tedavisinde pasif bağışıklamada hayvan kökenli antiserumlarla yaklaşık 100, insan IgG'leri ile de 50 yıllık bir klinik deneyim bulunmaktadır. Hiperimmünglobulinler hariç, genel immünglobulinlerin enfeksiyonların tedavi ve/veya önleminde kullanımı için özel durumlarda hepatit A ve kızamık için öneriler dışında iki kesin, net endikasyon bulunmaktadır. Bunlar da, konjenital ve edinsel immünyetmezliklerdir.

Ancak immünglobulinler, her türlü enfeksiyöz etken veya toksine adapte edilebilecek son derece etkin, minimal toksisitesi olan doğal moleküllerdir. Bir etkene karşı korunmada kritik rolü hücresel immünyete oynuyor olsa bile, kullanılabilirliği mümkündür. Nitekim *Ehrlichia chaffeensis*, *Listeria monocytogenes*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis* gibi etkenlere karşı koruyucu monoklonal antikorlar saptanmıştır.

Ayrıca immünglobulinlerin, enzimlere, radyonükleotidlere ve antimikrobiklere bağlanarak pasif bağışıklama tedavisine farklı bir boyut getirebileceği düşünülmektedir.

Pasif bağışıklama ile ilgili en önemli kısıtlama, antikorların elde edilme yöntemleri ve kısıtlı market nedeni ile maliyet yüksekliğidir. Ayrıca antikorlar, spesifik bir etkene özgü olduğundan, uygulanmadan önce spesifik tanı konulmuş olma zorunluluğu bulunmaktadır. Gene pasif bağışıklamanın, hastalık gelişmeden çok daha etkin olduğu ve etkinlik için uygulama zamanlamasının çok önemli olduğu bilinmektedir. Etkenlere karşı koruyucu antikorların spesifikite ve izotiplerini belirleyecek immünolojik bilginin gelişmesi ile birlikte, pasif bağışıklama ile ilgili bu sorunların da aşılabacağı ve biyolojik savaş dahil kullanım alanlarının genişleyeceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ulutan F. Erişkinlerde Aşılanmanın Önemi ve Güncel Durum. Aktaş F, Hızal K (editörler). Erişkinde Bağışıklama. 1. Baskı. Ankara: GÜTF, 1999:7-14.
2. Anderson DC, Stiehm ER. Immunization. JAMA 1992; 268:2959-63.
3. Hill HR, Christenson JC. Intravenous immunoglobulin therapy in immunodeficiency disease. In: Armstrong D, Cohen J (eds). Infectious Diseases. 1st ed. London: Mosby, 1999:9.1-9.18.
4. Hemming VG. Use of intravenous immunoglobulins for prophylaxis or treatment of infectious diseases. Clin Diag Lab Immunol 2001;8:859-63.

5. Griffiths JK, Snyderman DR. Serum therapy and augmentation of host response. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998:390-401.
6. Orenstein W, Wharton M, Bart KJ, Hinman AR. Immunization. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:3207-35.
7. Lories RJ, Maertens JA, Ceuppens JL, Peetermans WE. The use of polyclonal intravenous immunoglobulins in the prevention and treatment of infectious diseases. *Acta Clin Belg* 2000;55:163-9.
8. Vincent JL, Sun Q, Dubois MJ. Clinical trials of immunomodulatory therapies in severe sepsis and septic shock. *Clin Infect Dis* 2002;34:1084-93.
9. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD001090.
10. Barnes RA. Immunotherapy and immunoprophylaxis in bone marrow transplantation. *J Hosp Infect* 1995;30 (Suppl):223-31.
11. Spector A, Gelber RD, McGrath N, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin for the prevention of serious bacterial infections in children receiving zidovudine for advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994;331:1181-7.
12. Stiehm ER, Lambert JS, Mofenson LM, et al. Efficacy of zidovudine and human immunodeficiency virus (HIV) hyperimmunoglobulin for reducing perinatal HIV transmission from HIV-infected women with advanced disease: Results of pediatric AIDS clinical trials group protocol 185. *J Infect Dis* 1999;179:567-75.
13. Pennington JE. *Pseudomonas aeruginosa*. Vaccines and immunotherapy. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4: 259-70.
14. Schievert P. Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of staphylococcal and streptococcal toxic shock syndromes and related illnesses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:107-10.
15. Orenstein W, Wharton M, Bart KJ, Hinman AR. Immunization. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:3207-35.
16. Snyderman DR. Historical overview of the use of cytomegalovirus hyperimmune globulin in organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2001;3(Suppl 2):6-13.
17. Falagas M, Snyderman DR, Ruthazer R, et al. Cytomegalovirus immunoglobulin (CMVIG) prophylaxis is associated with increased survival after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplantation* 1997;11:432-7.
18. American Academy of Pediatrics, 2000. 2000 Red Book: Report of the committee on Infectious Diseases. 25th ed. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, Ill.
19. Zambon M. Active and passive immunisation against respiratory syncytial virus. *Rev Med Virol* 1999;9:227-36.
20. Wang EE, Tang NK. Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001725.
21. Casadevall A. Passive antibody administration (immediate immunity) as a specific defense against biological weapons. *Emerg Infect Dis* 2002;8:833-41.

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Esin ŞENOL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Bakteriyoloji Anabilim Dalı

ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 06.03.2003

Kabul Tarihi: 13.03.2003