

Bireyselleştirilmiş İmmünoglobulin Replasman Tedavisi: Kısa Bir Derleme

Individualized Immunoglobulin Replacement Therapy: A Short Review

Öner ÖZDEMİR¹

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları, Sakarya, Türkiye.

Özet

Günümüzde sıklıkları net bilinmese de Doğuştan Bağışıklık Kusurlarının (eskiden Primer İmmün Yetmezlik olarak tanımlanırdı) tanımlanmış bilinen sayılarının ≥ 500 hastalık olduğu sanılmaktadır. İntravenöz immünoglobulin başlangıçta primer antikor eksikliğinde yerine koyma tedavisi için kullanılan ve sonrasında immünomodülatör etkilerinin anlaşılmasıyla birçok otoimmün, inflamatuvar multisistemik hastalıkta yaygın kullanım alanı bulmuş bir kan ürünüdür. Bu tedavi 1950'li yıllarda subkutan olarak başlamış, daha sonraları 1960-1970'li yıllarda intramüsküler olarak devam etmiş ve 1980'li yılların başında intravenöz şekle dönmüştür. Fakat intravenöz şekilde verilmenin de değişik yan etkileri ve bazı hastaların yaşam tarzı/konforu ile uyumaması tekrar subkutan yolla uygulamanın geliştirilmesine yol açmıştır. Burada, klinikte doğuştan bağışıklık kusuru hastalıklarının tanısı ile takip ve tedavi edilen vakalarda, immünoglobulin replasman tedavisi'nin rehberler eşliğinde uygulanımı, yan etkileri ve intravenöz ya da subkutan uygulamanının hastaya göre bireyselleştirilmesi anlatılacaktır.

Anahtar kelimeler: İmmünoglobulin, İmmünyetmezlik, Komorbidite, Yan etki

Abstract

Although their frequency is not known today, it is believed that the known number of Inborn Errors of Immunity (formerly defined as Primary Immunodeficiency) is ≥ 500 diseases. Intravenous immunoglobulin is a blood product that was initially used for replacement therapy in primary antibody deficiency and later found widespread use in many autoimmune, inflammatory, and multisystemic diseases with the understanding of its immunomodulatory effects. This treatment started subcutaneously in the 1950s, continued intramuscularly in the 1960s and 1970s, and became intravenous in the early 1980s. However, various side effects of intravenous administration and incompatibility with the lifestyle/comfort of some patients led to the development of subcutaneous administration again. In this article, the application of immunoglobulin replacement therapy, its side effects, and the individualization of intravenous or subcutaneous administration according to the patient will be explained in cases followed and treated with the diagnosis of Inborn Errors of Immunity diseases in the clinic.

Key words: Immunoglobulin, Immunodeficiency, Co-morbidity, Side effect

Yazışma Adresi: Öner ÖZDEMİR, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adnan Menderes Cad., Sağlık Sok. No: 195 Adapazarı, Sakarya, Türkiye.

Telefon: +90 264 444 54 00 **e-mail:** ozdemir_oner@hotmail.com

ORCID No: 0000-0002-5338-9561

Geliş tarihi: 23.07.2024

Kabul tarihi: 29.05.2025

DOI: 10.17517/ksutfd.1520205

GİRİŞ

İntravenöz immünoglobulin (İVİG) başlangıçta primer antikor eksikliğinde yerine koyma tedavisi için kullanılan ve sonrasında immünomodülatör etkilerinin anlaşılması ile birçok otoimmün, inflamatuvar multisistemik hastalıkta yaygın kullanım alanı bulmuş bir kan ürünüdür (1-4). İVİG kullanımı ile ilişkili sık gözlenen yan etkiler ateş, titreme, bulantı, kan basıncı yüksekliği, göğüste sıkışma hissi ve artralji olup sıklıkla ilk dozla birlikte ve infüzyon hızına bağlı gelişirken, daha ciddi yan etkiler sıklıkla %5'ten daha az oranda ve geç dönemde izlenir. Örneğin, akut böbrek hasarı ile birlikte inme, derin ven trombozu, pulmoner emboli, aseptik menenjit, anafilaksi, miyokart enfarktüsü, nötropeni ve hemolitik anemi gibi ciddi yan etkiler gözlemlenir (5-7).

Burada, klinikte Doğuştan Bağışıklık Kusuru (IEI) (eskiden Primer İmmün Yetmezlik (PIY) olarak tanımlanırdı) hastalıklarının tanısı ile takip ve tedavi edilen vakalarda, immünoglobulin replasman tedavisi (İgRT)'nin güncel literatür ve ulusal rehberler eşliğinde uygulanımı, yan etkileri ve intravenöz ya da subkutan uygulamanının bireyselleştirilmesi anlatılacaktır.

Doğuştan Bağışıklık Kusuru Hastalıklarının Önemi

IEI hastalıklarının günümüzde sıklıkları tam olarak bilinmese de, tanımlanmış bilinen sayılarının ≥ 500 hastalık olduğu bilinmektedir (1-4). 2013 yılında yapılan bir hesaplamada, Dünya'da, >6 milyon IEI hastası olduğu tahmin edilmiştir. 2007 yılında ABD'de yapılan bir araştırmada, bu hastalıkların sıklığının 4-5/10000 olduğu tahmin edilmiştir (8).

İmmünoglobulin replasman tedavisi, 1950'li yıllarda Dr. Bruton tarafından agammaglobulinemik hastalarda başlatılmış olup, 70 yılı aşkındır kullanılmaktadır (9). Bu tedavi önceleri subkutan olarak başlamış daha sonraları 1960-1970'li yıllarda intramüsküler olarak devam etmiş ve 1980'li yılların başında intravenöz şekle dönmüştür. Ayrıca intramüsküler verilme dozu olan 100 mg/kg'dan intravenöz yolla verilen 400 mg/kg'a kadar zaman içinde çıkarılmıştır (10). Fakat intravenöz şekilde verilmenin de değişik yan etkileri ve bazı hastaların yaşam tarzı/konforu ile uyuşmaması tekrar subkutan yolla uygulamanın geliştirilmesine yol açmıştır. 2006 yılında kolaylaştırılmış subkutan immünoglobulin (fSKİG), Amerika'da FDA (Food and Drug Administration: Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmıştır (11-27).

Tedavinin Bireyselleştirilmesi

Günümüzde, onkoloji gibi değişik alanlarda ön plana çıkmaya başlayan bu tedavi yöntemi İgRT'de de yerini almaya başlamıştır. İngilizce literatürde "Individualized"/ "Personalized"/ "Tailored" şeklinde ifade edilen bireyselleştirilmiş tedavi, en genel tanımıyla, bireyin ve hastalığının özelliklerine göre yapılan tedaviyi anlatmaktadır (28). Yine, günümüzde Türkiye'de dahi değişik üniversite (Ege ve Sağlık Bilimleri üniversiteleri vb.) ve kurumlarda bu alana özgün enstitü ve müdürlükler kurulmuş olması bu alana yoğun bir ilginin olduğunu göstermektedir. Yakın gelecekte değişik hastalıklarda değişik bakış açısı ve belirteçlerle tür tedaviler ön plana çıkacağına benzemektedir (29,30).

Farklı İhtiyaçlara Göre Farklı Ürünler

Ülkemizde ve Dünya'da günümüzün farklılaşan ihtiyaç, günlük yaşam ve yaşam tarzlarını gören ve değerlendiren endüstrideki şirketler bu ihtiyaçlara uygun ürünleri piyasaya sunmaktadırlar (10,11,13). Bu durumda, İgRT'nin de sadece intravenöz yola bağımlı kalması düşünülemezdi. Subkutan yolla insan immünoglobulin verilimi zaman içinde "kolaylaştırılmış" ve "konvansiyonel" şeklini almış ve ihtiyaçlara göre uyarlamıştır (Tablo 1).

İntravenöz ve Subkutan Ürünler kendi aralarında farklı mıdır?

Intravenöz immünoglobulin ürün içerikleri (konsantrasyon, IgA, ve IgG1-4 subgrup konsantrasyonları, osmolarite, sodyum, vb.) genelde birbirine yakın olmakla beraber stabilizatörler şeker ya da aminoasit içerikli olarak tamamen farklıdır. Bunlar birbirinin yerine geçen ya da kullanılabilen eşdeğer biyolojik ürünler değildir. Yine preparattan preparata benzer olan içeriklerin oran ya da miktarları değişiklik gösterir. Tablo 1'de ülkemizde kullanılan bazı İVİG ve SKİG preparatlarının yardımcı stabilizatör madde içerikleri, pH ve osmolariteleri gösterilmektedir (31,32).

Farklı İhtiyaçlar, Hayat Tarzları ve Ko-Morbiditeler'e Göre İgRT Uygulama Yöntemleri

Hastaların ihtiyaçları ve hayat tarzı dışında, hastada beraberinde bulunan ko-morbiditeler'e göre de İgRT uygulama yöntemleri değişebilecektir (Tablo 2 ve Şekil 1).

Ko-morbiditeler'e göre, İgRT uygulama yöntemlerinin intravenöz ya da subkutan olsun verilme şekli kadar ürün içeriklerine göre de bireyselleştirilmesi gerekecektir (7,23). Tablo 2'de gösterildiği gibi, diyabet mellitusu olan hastada içeriğinde glukoz, sukroz ve maltoz içeren ürünler verilmemelidir.

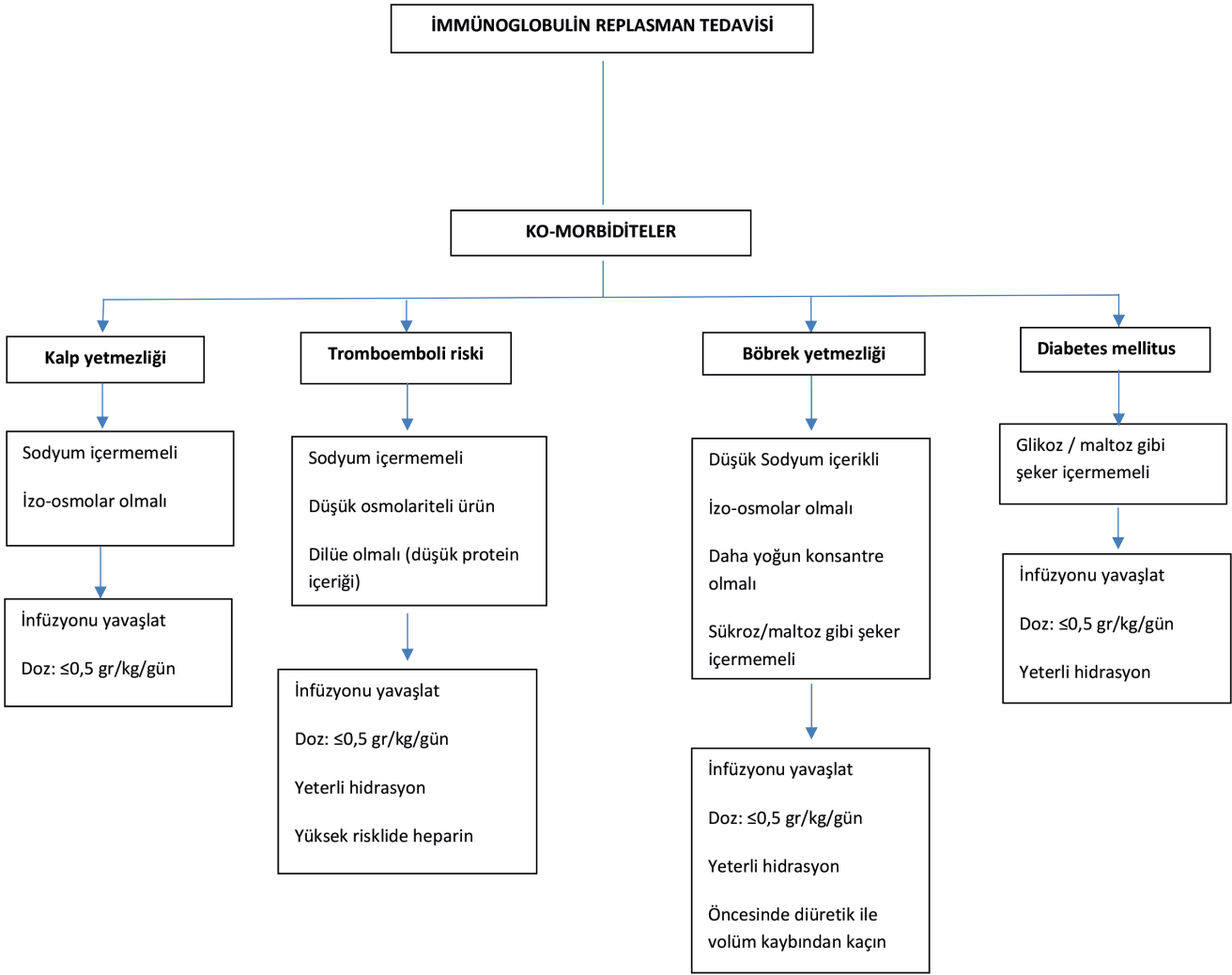
Tablo 1. Ülkemizde kullanılan bazı intravenöz ve subkutan immünoglobulin preparatlarının yardımcı stabilizatör madde içerikleri, pH ve osmolariteleri (31,32).

| Ticari Ürünler | Stabilizatör | pH | Osmolarite (mOsmol/kg) |
|----------------|--------------|---------------|------------------------|
| Flebogamma ® | Sorbitol | 5.0-6.0 | 240-370 |
| Kiovig ® | Glisin | 4.6-5.1 | 240-300 |
| Octagam ® | Maltoz | 5.1-6.0 | 310-380 |
| Tegeline ® | Sükroz | 6.6 | 340-480 |
| Privigen ® | Prolin | 4.6-5.0 | 240-440 |
| Gamunex- C | Glisin | 4.0-4.5 | 258 |
| Genivig ® | Maltoz | 4.0 | 345 |
| IG Vena ® | Maltoz | 4.0-4.5 | 353 |
| Nanogam ® | Glukoz | 4.1-4.9 | 290-370 |
| İntratect ® | Glisin | Belirtilmemiş | 300-328 |
| Ronsenglob ® | Maltoz | 4.3-4.4 | 33 |
| Hyqvia ® | Glisin | 4.6-5.1 | 240-300 |
| Cuvitru ® | Glisin | 4.6-5.1 | 208-292 |
| Hizentra ® | Prolin | 4.6-5.2 | 380 |

Tablo 2. Ülkemizde ruhsat alan intravenöz immünoglobulin ürünlerinin kontrendike olduğu bozukluklar ve dikkatli olunması gereken durumlar (31,32)

| Ticari Ürünler | Stabilizatör | Kontrendike olduğu bozukluklar | Dikkatli olunması gereken durumlar |
|----------------|--------------|--------------------------------|------------------------------------|
| Flebogamma ® | Sorbitol | Hereditör fruktoz intoleransı | |
| Octagam® | Maltoz | | DM |
| Tegeline ® | Sükroz | | DM |
| Liv-Gamma SN® | Maltoz | | DM |
| Genivig® | Maltoz | | DM |
| IG Vena® | Maltoz | | DM |
| Ronsenglob ® | Maltoz | | DM |
| Nanogam® | Glukoz | Hiperlaktatemi | DM |
| Clairyg ® | Glisin | NKHG | |
| İntratect® | Glisin | NKHG | |
| Immutect® | Glisin | NKHG | |
| Hyqvia® | Glisin | NKHG | |
| Gamunex- C® | Glisin | NKHG | |
| Kiovig® | Glisin | NKHG | |
| Cuvitru® | Glisin | NKHG | |
| Privigen® | Prolin | Hiperprolinemi Tip I ve Tip II | |
| Hizentra® | Prolin | Hiperprolinemi Tip I ve Tip II | |

DM: Diabetes mellitus, NKHG: Non-ketotik hiperglisinemi



Şekil 1. Farklı ko-morbid hastalıklara göre intravenöz immüno globulin kullanımı (31,32)

İVİG: intravenöz immüno globulin; SKİG: subkutan immüno globulin; İgG: immüno globulin G

İNTRAVENÖZ UYGULAMA VE TERCİH EDİLME NEDENLERİ

İntravenöz uygulama ve tercih edilme nedenleri rehberlerde net bir şekilde belirlenmiştir. Subkutan uygulamayı zorlaştıran cilt altı yağ dokusu ya da değişik cilt hastalıklarında, yine kanama-pıhtılaşma problemi olanlarda, hastanın uyum problemlerinde, hızlı-çabuk etkinin gerektiği immünyetmezliklerde intravenöz tedavi yöntemine öncelik verilmelidir (31,32). Ya da daha çabuk kararlı serum düzeyi elde edip SKİG uygulanmak istenildiğinde de intravenöz yola öncelik verilmelidir. Fakat tedavi başlangıcının her zaman intravenöz yol olma zorunluluğu yoktur.

Farklı Ko-Morbiditeler'e Göre Kullanım

Bu durumda, İEPl'i hastada beraberinde olan ko-morbidite hesaba katılmalı ve ona göre içeriği ayarlanıp preparat tercihinde bulunulmalıdır. **Tablo 2**'de

ülkemizde lisanslı olan İVİG ürünlerinin kontrendike olduğu bozukluklar ve dikkatli olunması gereken durumlar özetlenmiştir (31,32). Şeker ya da aminoasit metabolizmasına ait bozukluklarda, ürünün içeriğindeki stabilizatörün ona göre ayarlanması gerekecektir.

Farklı Hastalıklara Göre Kullanım

İntravenöz immüno globulin ürünlerini hastalık türüne göre örneğin İEI hastalıkları dışında kullanırken farklı doz ve sürelerde kullanmak gerekebilir. Aynı ürün olsa bile, farklı hastalıkta farklı pozoloji gerekmektedir. İEI dışında bir hastada kullanırken, 400 mg/kg/ay rutin dozu dahi farklılaşır ve bunu toplamda 2g/kg/ay gibi bir dozdan vermek gerekebilir. Örneğin, kronik inflamatuvar demyelinizan polynöropati (CİDP) ya da motor nöropatilerde başlangıç ve idame dozlarını 2g/kg gibi başlayıp, ayda bir bu şekilde belli süre ile idame tedavisi şeklinde kullanmak gerekebilir (33,34).

İVİG ürün yan etkileri

İntravenöz immüno globulin ürün yan etkileri çok sayıda olup hastadan hastaya preparattan preparata farklılık gösterebilir. **Tablo 3** ve **Şekil 2**'de, İVİG ürün yan etkileri ve bu yan etkilerin nasıl yönetilebileceği gösterilmektedir (5,6).

İntravenöz immüno globulin ürünü uygulanmasında dikkat edilecek genel önlemler olarak şunları belirtebiliriz: Uygun endikasyon ve uygun dozda kullanılması, ürünün taşıma ve transfer şartlarına dikkat

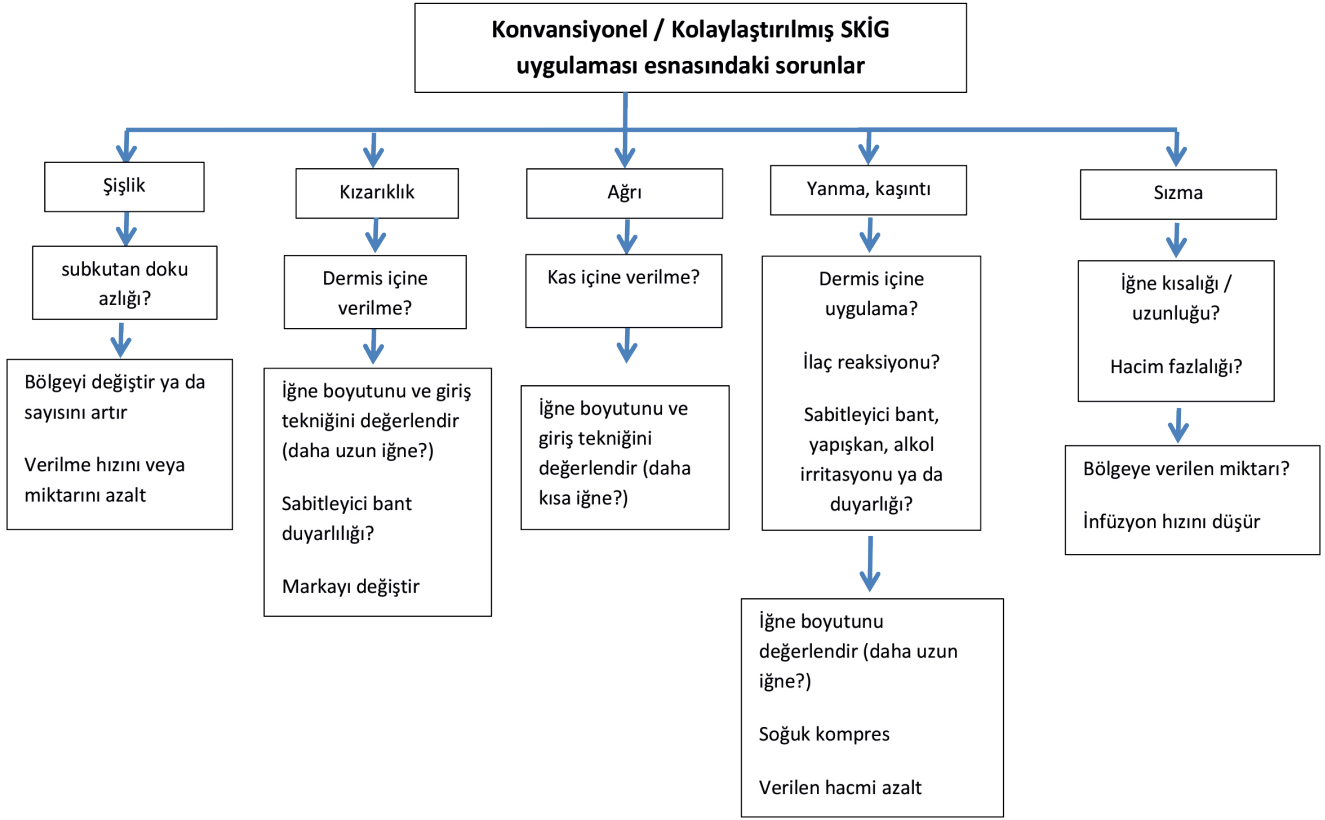
edilmeli, öncesinde hastada yeterli hidrasyon sağlandığından emin olunmalı, ilk ve sonraki ürünler verilirken doz monitörize edilmeli, infüzyon başlangıçta yavaş olup giderek hız artırılmalı ve reaksiyon geçiren hastada sonraki dozlar mutlaka yakından takip edilmelidir.

Tüm hastalar için premedikasyon uygulanmasına gerek yoktur. Yan etkiler ya da reaksiyon oluşursa **Tablo 3** ve **Şekil 2**'de de gösterildiği gibi premedikasyon ya da reaksiyon önleyici ilaçlar kullanılabilir.

Tablo 3. İVİG yan etkileri için önlem ve tedavi önerileri (31,32).

| | |
|---|---|
| Ani, alerjik ve hız ile ilişkili yan etkiler | İnfüzyon hızı azaltılabilir Premedikasyon düşünülebilir: - Siproheptadin (baş ağrısı için) - Asetaminofen - Nonsteroid anti-enflamatuar ilaçlar - Difenhidramin Farklı lot numaraları kullanılabilir SKİG'e geçiş düşünülebilir |
| Volüm yüklenmesi | İnfüzyon hızı yavaş artırılmalı %10'luk ürün verilmeli Kalp fonksiyonu ve hidrasyon durumu optimize edilmeli Gerekirse, diüretik kullanılmalı |
| İnfüzyon sonrası baş ağrısı | Yeterli hidrasyon sağlanmalı İnfüzyon hızı azaltılabilir Premedikasyon düşünülebilir - Hafif ağrı: Asetaminofen veya non-steroid antiinflatuar ajanlar ve difenhidramin - Ciddi ağrı: Migren profilaksisi, glukokortikoid SKİG'e geçiş |
| Anafilaksi Gelişimi | Serum IgA düzeyi saptanamayacak kadar düşük hastada; Anti-IgA kontrolü yapılabilir IgA düzeyi en az içeren ivig preparatı Yeni verilecekse çok düşük hızda başlanılmalı SKİG'e (minimum IgA içeren) geçiş |
| Tromboz veya tromboemboli | İnfüzyon öncesi yeterli hidrasyon Düşük osmolariteli ürün İmmobilizasyondan kaçın Santral venöz kateter kullanma |
| Hemoliz | SKİG'e geçiş İzoaglutininleri azaltılmış ürün Farklı lot numaralı ya da markayı kullan |
| Akut böbrek hasarı | İnfüzyon öncesi yeterli hidrasyon Düşük konsantrasyonlu ürün Yüksek dozda (1-2g/kg) toplam doz günlere bölünerek verilmeli (0,4gr/kg/gün; 5 günde) |
| TRALI | Farklı lot numaralı ya da markasına geçilebilir |

İVİG: İntravenöz immüno globulin, **SKİG:** Subkutan immüno globulin, **IgG:** İmmüno globulin G,
TRALI: Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı



Şekil 2. SKİG uygulamasında lokal yan etkiler ve bunlara çözüm önerileri (31,32)

İVİG vs. SKİG Avantaj ve Dezavantajları

İntravenöz immünooglobulin ve SKİG yöntemlerinin özellikleri, avantaj ve dezavantajları, rehberlerden uyarlanarak, **Tablo 4**'te gösterilmiştir (31,32).

SUBKUTAN İMMÜNOGLOBULİN (SKİG) TEDAVİSİ VE UYGULAMA YÖNTEMLERİ

Türkiye'de SKİG kullanım deneyimi ilk olarak 10 yıl kadar önce intravenöz kullanım için hazırlanmış preparatların aylık dozunun dörde bölünüp subkutan olarak haftalık verilmesiyle başlamıştır. Bu uygulama ile kliniğimizin 6 hastalık deneyimimi de makale haline getirilip literatüre kazandırılmıştır(35).

Günümüzde SKİG uygulaması iki şekilde (kolaylaştırılmış veya konvansiyonel SKİG) yapılmaktadır (11-18). İntravenöz uygulamaya göre, SKİG tercih nedenleri aşağıda belirtildiği gibidir (36). Uygulama ya genellikle bir elektronik pompa aracılığıyla ya da 30-50 ml'lik gibi büyük plastik enjektörlerle ilacı "rapid push: hızlı itme" tekniği ile verilmesine dayanır (19-27).

SKİG formların tercih edilme nedenleri

Bunlar rehberlerde net bir şekilde belirlenmiştir. Damar yolu erişiminde güçlük olan kişilerde, İVİG ile sistemik ya da ciddi reaksiyonu olanlarda, kronik nefropati, enteropati veya protein kaybettiren enteropatiye bağlı kararlı IgG düzeyinin sağlanamadığı hastalarda, iş ya da okul yaşantısının etkilenmesini istemeyen hastalarda ve sağlık kurumuna ulaşımında zorluk yaşayan hastalarda intravenöz form yerine, subkutan formlar tercih edilmelidir (11,24,31,32,36).

Subkutan formlar kendi aralarında farklı mıdır?

Yine SKİG ürün içerikleri (konsantrasyon, IgA, ve IgG subgrup konsantrasyonları, osmolarite, sodyum, vb.) genelde benzer olmakla beraber stabilizatörler (glisin ya da prolin olarak) tamamen farklı olabilir. Yine preparattan preparata, İVİG'de olduğu gibi, benzer olan içeriklerin oran ya da miktarları değişkenlik gösterir (23,31,32). **Tablo 1**'de ülkemizde kullanılan bazı SKİG preparatlarının yardımcı stabilizatör madde içerikleri, pH ve osmolariteleri gösterilmektedir.

Tablo 4. İVİG ve SKİG uygulama yöntemlerinin özellikleri, avantaj ve dezavantajları (31,32)

| Özellikler | İVİG | SKİG |
|---------------------|--|--|
| Uygulama şekli | İntravenöz infüzyon | Subkutan (hızlı puşe veya infüzyon) |
| Uygulama sıklığı | 2-4 haftada 1 | Her günden ayda bire kadar değişken |
| Uygulanan volüm | Yüksek | Düşük |
| Uygulama süresi | 4-6 saat | 5-20 dk (hızlı puşe için) 30-90 dk (infüzyon için) |
| Yüksek doz tedavi | Mümkün | Bölge başına ve bölge sayısına göre sınırlı |
| IgG düzey ölçümü | 3-4 haftalık döngünün sonunda bakılır | Herhangi bir zamanda yapılabilir |
| Farmakokinetik | Zirve IgG düzeyine erişim hızlı Serum IgG düzeyi dalgalı IgG dip düzeyi düşük Çekilme etkisi görülür | Serum IgG düzeyleri stabil Çekilme etkisi görülmez |
| Uygulama şekli | İntravenöz erişim ve eğitimli personel | Kendisi veya ebeveyni tarafından uygulanabilir |
| Lokal yan etki | Nadir | Sık ancak birkaç saat veya gün süren şişlik, eritem, kaşıntı, vb. |
| Sistemik reaksiyon | Genellikle ilk birkaç infüzyon sonrasında görülür | Nadir |
| Memnuniyeti | Evde uygulamak istemeyen hastalar tarafından tercih edilir | İyileşmiş yaşam kalitesi ile ilgilidir (bağımsızlık, esneklik, taşınabilirlik) |
| Maliyeti | Daha yüksek | Daha düşük (ürün, pompa dahil) |
| Hasta özellikleri | Bağımlı ve uyumsuz hastalarda tercihtir | Daha çok erişkinde kalp ve böbrek yetmezliği olan hastalarda tercihtir |
| Ürün Avantajları | Tedavi sorunlarının daha erken tanınması ve daha iyi klinik izleme neden olur Daha seyrek uygulanır Risk azaltma stratejileri, emniyet tedbirleri profili daha iyi bilinmektedir | Venöz yol gerektirmez Yan etkiler lokalizedir Kendi başlarına uygulama yapabilir Kademeli emilim Daha kararlı IgG düzeyine olanak sağlar |
| Ürün Dezavantajları | Venöz yol Deneyimli personel Sistemik yan etkiler Tepe ve dip noktaları olması etkinliğini ve güvenliğini etkileyebilir | Birden fazla infüzyon bölgesi Daha sık infüzyon Lokal yan etkiler daha fazladır Verilme tekniği değerlendirmek daha zordur Hastanın uyumu azalabilir |

İVİG: İntravenöz immunoglobulin, SKİG: Subkutan immunoglobulin, IgG: İmmunoglobulin G

İVİG vs. SKİG Avantaj ve Dezavantajları

Burada vurgulanması gereken en temel husus, subkutan uygulamanın hastane dışında ev ortamı gibi bir konfor içinde ve özellikle sistemik/şiddetli yan etkilerden uzak şekilde verilebilmesidir (31,32). Lokal yan etkileri olmasına rağmen daha kararlı serum immunoglobulin seviyeleri sağladığı da bilinmektedir. SKİG yöntemlerinin özellikleri, avantaj ve dezavantajları **Tablo 4**'te görülmektedir.

KOLAYLAŞTIRILMIŞ SKİG (IGHY=fSCIG) UYGULANIMI

Cil altı yağ dokusundaki ekstrasellüler matriks, doku yapısal bütünlüğünü koruyan kollajen, elastin gibi lifler, hyaluronan gibi ara maddeyi oluşturan glikozaminoglikanlar ve diğer makromoleküller gibi yapısal elemanlardan oluşur (37,38). Cilt altı yağ dokusunda doğal olarak oluşan glikozaminoglikanlardan hyaluronan (veya hyaluronik asit) jel benzeri yapıların temel

bileşenidir. Hyaluronan büyük, viskoz ve hidroskopik bir moleküldür. Sıvıların deri altı boşluktan damar sistemine doğru hareketini engeller. Hyaluronan, 15-20 saatlik yarı ömrü ile kısa ömürlüdür. Hyaluronan hızla yeniden sentezlenir ve interstisyel viskozite 24 ila 48 saat içinde tamamen geri kazanılır (37,38).

İnsan hyaluronidaz (rHuPH20) geni 1990'larda tanımlanmış ve rHuPH20'nin geliştirilmesine yol açmıştır. Genetik rekombinasyon teknolojisi, rHuPH20'nin, çözüdür, nötr-aktif bir yapı olacak şekilde elde edilmesini sağlamaktadır. İnsan PH20 geninin bu formu, enzimin oldukça spesifik çözüdür bir varyantının üretimi ile sonuçlanır ve sıgır testislerinden elde edilenden 100 kat daha saf insan hyaluronidazının sentezine yol açar. Bu enzimin plazma yarılanma ömrü <30 dakikadır. Hyaluronan (veya hyaluronik asit) gibi ara maddenin yıkılımına sebep olarak etki gösterir. Bu da o bölgedeki Hyaluronan'ın 24-48 saat gibi bir zaman içinde geri dönecek şekilde onarımı ile sonuçlanır (37,38).

Subkutan verilim öncesi rHuPH20 kullanımı cilt altı yağ dokusunda yeterli hız ve miktarda aynı zamanda da tek bölgeden infüzyonla İg verilimi için uygun ortam sağlamaktadır. Çocuklarda 240 ml/saat'e, daha büyüklerde ve erişkinde 300 ml/saat'e kadar kullanılabilir (39,40). Kolaylaştırılmış veya konvansiyonel SKİG yan etkileri (ters ilaç reaksiyonları) **Şekil 2**'de gösterilmiştir (31,32). Uzun dönem kolaylaştırılmış SKİG etkinlik, güvenlik ve tolerabilitesi, bu konuda yapılan çalışmalar ile net bir şekilde ortaya çıkarılmıştır (18,27,41).

Kolaylaştırılmış SKİG (fSCIG) Uygulamasının PİY'de Kullanımı: Kendi ve Ortak Çalışma Deneyimimiz

Kolaylaştırılmış SKİG ürünü ile olan tedavi deneyimimizde, %30-40 oranında hastanın değişik nedenlerle bu uygulamayı intravenöz ya da diğer subkutan uygulamaya geçmesi ile sonuçlanmıştır. Hastanın tedavi uyum problemi, uygulama zorluğu, cilt altı şişlikten rahatsızlık, baş ağrısı problemi ve vadi değere (trough level) ulaşma sıkıntısı olduğundan diğer uygulama şekillerine geçilmiştir. Merkezimizin de katıldığı ve Türkiye'den beş merkezle ortak yapılan bir çalışmada bu ürünle lokal yanında sistemik yan etkilerin de görüldüğü saptandı. Ama yapılan uygulama sayısı arttıkça lokal yan etkilerin azaldığı fakat sistemik yan etkilerin kısmen artma eğiliminde olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada tedaviye uyumun, tedavi memnuniyetinin ve etkinliğinin 1 yıllık zaman dilimi içerisinde arttığı görülmüştür (41).

KONVANSİYONEL %20'LİK SKİG UYGULANMASI

Türkiye'de yakın geçmişte iki çeşit konvansiyonel SKİG ürünleri mevcuttu. Bunların karşılaştırmasını yapacak olursak, halen günümüzde piyasada var olmaya devam eden Cuvitru® adlı preparat stabilizatör olarak, glisin içerirken, diğeri ise prolin (Hizentra®) içermekteydi. Ayrıca prolin içeren preparatın osmolaritesi kısmen daha yüksek, sodyum içermekte, içeriğindeki İgA değeri daha düşük ve polisorbitat içermektedir. Glisin içeren preparatın biyoyararlanımı daha yüksek görünmektedir (31,32,42).

Cuvitru® ile ilgili başlangıçta Avrupa ve Kuzey Amerika çalışmaları mevcuttu (43,44). Bu ilk yapılan çalışmalarda, ürünün farmakokinetiği, verilim hız ve verilen bölgeye göre ürün miktarları belirlenmiştir. Küçük süt çocuklarında bir bölgede 15 ml'ye, daha büyüklerde 30 ml'ye ve erişkinde 60 ml'ye kadar kullanılabilir (43,45). Yine bu ürünleri kullanmaya intravenöz ya da diğer subkutan uygulamalardan geçiş ve ayrıca bunun güvenilirlik ve etkinliği de çalışılmıştır (46).

Yüzde 20'lik bu ürünle hasta başına "yıllık doğrulanmış akut şiddetli bakteriyel enfeksiyon" oranı düşüktür ve FDA ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) Kılavuzları tarafından etkinliği göstermek için tanımlanan seviyenin önemli ölçüde altındadır. İEI hastalarında %20 SKİG'nin koruyucu etkisiyle tutarlı olarak, bu çalışmada herhangi bir enfeksiyonun yıllık insidansı (4,38 olay/hasta), lisanslı bir %20 SKİG preparatıyla (5,18 olay/hasta-yıl) ve diğer daha az konsantre SKİG preparatlarıyla bildirilen herhangi bir enfeksiyonun yıllık sıklığıyla karşılaştırılabilir düzeydedir: 6 aylık bir çalışmada %16 SKİG ile 3.946 olay/hasta veya %10 SKİG ürünü ile 4.1 olay/hasta, ancak doğrudan karşılaştırmanın geçerliliği çalışma tasarımları ve ürün konsantrasyonlarındaki farklılıklar nedeniyle doğru olmayabilir (43,44).

Ayrıca, antibiyotik kullanılan günlerin yıllık oranları (18,1 gün/hasta), bir Avrupa Birliği ülkesinde gerçekleştirilen çalışmada kullanılan başka bir %20 SKİG ürününden (72,75 gün/hasta) yaklaşık dört kat daha düşüktür (47-49).

İVİG ile karşılaştırıldığında, SKİG uygulama genellikle daha düşük sistemik yan etki insidansına sahiptir. Bekleneceği üzere lokal advers etkilerin oranı kısmen daha yüksektir. Fakat bildirilen çalışmalarda, %20 SKİG ile ilişkili olarak değerlendirilen herhangi bir advers etkinin oranı düşüktü (sistemik: 0,032 olay/infüzyon; lokal: 0,036 olay/infüzyon) (47-49). Sonuç olarak, konvansiyonel SKİG ürünleri uygulamalarının PİY hastaları üzerindeki etkinlik ve güvenliği değişik çalışmalarda gösterilmiştir (47,48,50,51).

Ig20Gly (Cuvitru®) Deneyimimiz

Diğer subkutan ya da intravenöz uygulamalardan Cuvitru® kullanımına geçen hastalarla olan deneyimizde; lokal yan etkileri bu ürün uygulanmasında da, daha sık görmekle beraber; hastaların bu ürünün kullanımına uyumu daha iyi olup hastalarımız kullanım kolaylığından bahsetmekteydi.

IgPro20 (Hizentra®) Deneyimimiz

Bu preparat ile olan deneyimimizde de diğerinde olduğu ve literatürde bildirildiği gibi lokal yan etkiler görülmüştür. Genel olarak hastalar haftalık da olsa bu uygulamadan memnundu. Daha sonra preparatın Türkiye piyasasından çekilmesi üzerine, tüm hastalarımızda diğer konvansiyonel Ig20Gly preparatı uygulanılmasına geçilmiştir.

KOLAYLAŞTIRILMIŞ YA DA KONVANSİYONEL SKİG TERCİH NEDENLERİ

Kolaylaştırılmış SKİG %10 konsantrasyonda, bir infüzyon noktasından daha hızlı olarak daha fazla volüm/miktar verilebilen bir üründür. Ayrıca 3-4 haftada bir gibi uygulanır. Genellikle 1 nadiren iki infüzyon yeri yeterlidir. Diğer tüm subkutan preparatlardan farkı içinde rHuPH20 içermesidir (36-41).

Yüzde 20 konsantrasyona sahip konvansiyonel SKİG ürünü daha yavaş hızda, daha az volüm verilebildiğinden daha çok (1 ya da 4) infüzyon bölgesine uygulama gerektirebilir. Ayrıca hastanın ihtiyacına göre; 1 günden- 2 haftada bir sıklığa göre pozolojisi mevcuttur (31,32).

Bu iki SKİG türü arasında tercih yaparken; kanaatimizce hastanın ihtiyaçlarına, yaşam tarzı ve yan etkilerindeki farklılıklara göre karar verilmelidir.

SONUÇ

Bu makalede anlatılmaya çalışıldığı gibi günümüzde, ister intravenöz ister subkutan yolla uygulama olsun, bu tedavi şekillerinin bireysel ihtiyaç, yaşam tarzı ve ürün içeriklerine göre kişi bazında tercih edilmesi ve ayarlanması gerekmektedir.

Yazar katkı ve çıkar çatışması beyanı: Yazar yazının tüm evrelerine katkı sağladığını ve çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Finansal destek: Yok.

KAYNAKLAR

1. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2017;139(3S):1-46.
2. Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. *BioDrugs* 2007;21:105-116.
3. Sriarom P, Ballow M. Immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2015;35(4):713-730.
4. Garcia-Lloret M, McGhee S, Chatila TA. Immunoglobulin replacement therapy in children. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2008;28(4), 833-849.
5. Berger M. Adverse effects of IgG therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:558-566.
6. Bonilla FA. Intravenous immunoglobulin: adverse reactions and management. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1238-1239.
7. Lemm G. Composition and properties of IVIg preparations that affect tolerability and therapeutic efficacy. *Neurology* 2002;59:28-32.
8. Kobrynski L, Powell RW, Bowen S. Prevalence and morbidity of primary immunodeficiency diseases, United States 2001-2007. *J. Clin. Immunol.* 2014;34(8):954-961.
9. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics.* 1952;9(6):722-728.
10. Wasserman RL. Progress in gammaglobulin therapy for immunodeficiency: from subcutaneous to intravenous infusions and back again. *J Clin Immunol.* 2012;32(6): 1153-1164.
11. Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Immunol.* 2012;32(6):1180-1192.
12. Misbah S, Sturzenegger MH, Borte M, Shapiro RS, Wasserman RL, Berger M, et al. Subcutaneous immunoglobulin. Opportunities and outlook. *Clin. Exp. Immunol.* 2009;158(Suppl. 1):51-59.
13. Kobrynski L. Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases. *Biologics.* 2012;6:277-287.
14. Gardulf A, Björvell H, Gustafson R, Hammarström L, Smith CI. Safety of rapid subcutaneous gammaglobulin infusions in patients with primary antibody deficiency. *Immunodeficiency.* 1993;4(1-4):81-84.
15. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol.* 2004;112:1-7.
16. Meth MJ, Rosenthal DW, Bonagura VR. Subcutaneous immunoglobulin infusion to treat infants and toddlers with antibody deficiencies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:187-188.
17. Moore ML, Quinn JM. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency: advancements into the 21st century. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:114-121.
18. Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M. Subcutaneous IgG Study Group. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol.* 2006;26:265-273.
19. Gustafson R, Gardulf A, Hansen S, Leibl H, Engl W, Linden M, et al. Rapid subcutaneous immunoglobulin administration every second week results in high and stable serum immunoglobulin G levels in patients with primary antibody deficiencies. *Clin Exp Immunol.* 2008;152:274-279.

20. Berger M, Murphy E, Riley P, Bergman GE. Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates in patients with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin G. *South Med J*. 2010;103:856-863.
21. Skoda-Smith S, Torgerson TR, Ochs HD. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:1-10.
22. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Bock A, Costa-Carvalho BT, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:936-942.
23. Melamed I, Testori A, Spierer Z. Subcutaneous immunoglobulins: product characteristics and their role in primary immunodeficiency disease. *Int Rev Immunol*. 2012;31:451-461.
24. Gardulf A, Hammarström L, Smith CI. Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *Lancet*. 1991;338:162-166.
25. Gardulf A, Andersen V, Björkander J, Ericson D, Frøland SS, Gustafson R and others. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet*. 1995;345:365-369.
26. Gardulf A, Hammarström L. Subcutaneous administration of immunoglobulins. What are the advantages? *Clin Immunother*. 1996;6:108-116.
27. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Bock A, Carvalho BC, et al. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies—a prospective multi-national study. *J Clin Immunol*. 2006;26:177-185.
28. Allen JA, Berger M, Querol L, Kuitwaard K, Hadden RD. Individualized immunoglobulin therapy in chronic immune-mediated peripheral neuropathies. *J Peripher Nerv Syst*. 2018;23(2):78-87.
29. Liu J, Chen X, Yang M, Shen F, Zhu F, Jin J, Teng Y. C-reactive protein to albumin ratio as a prognostic tool for predicting intravenous immunoglobulin resistance in children with kawasaki disease: a systematic review of cohort studies. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2024;22(1):42.
30. Chen CJ, Kao HY, Huang CH, Li CJ, Hung CH, Yong SB. New insight into the intravenous immunoglobulin treatment in Multisystem Inflammatory Syndrome in children and adults. *Ital J Pediatr*. 2024;50(1):18.
31. Özen A, Karakoç-Aydiner E. Primer immün yetmezliklerde immunoglobulin replasman tedavisi: Güncel durum raporu 2019; 1-58. *Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri*, Ekim 2019, Ankara.
32. Kılıç-Gültekin SS, Keleş S. Multidisipliner yaklaşımlarla immunoglobulin tedavisi rehberi 2023; 1-174. *Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri*, Kasım 2023, Ankara.
33. Allen JA, Gelinis DE, Freimer M, Runken MC, Wolfe GI. Immunoglobulin administration for the treatment of CIDP: IVIG or SCIG? *J Neurol Sci*. 2020;408:116497.
34. Dalakas MC, Latov N, Kuitwaard K. Intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): mechanisms of action and clinical and genetic considerations. *Expert Rev Neurother*. 2022;22(11-12):953-962.
35. Özdemir Ö. Subcutaneous Immunoglobulin Replacement Therapy Experience with Intravenous Preparation. *Asthma Allergy Immunol*. 2019;17:28-33.
36. Gruenemeier P, Ernst C, White C, Duff K. Real-world pediatric experience with hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin (IGHY) infusion parameters. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(5):98.
37. Frost GI. Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. *Expert Opin Drug Deliv*. 2007;4:427-440
38. Ponsford M, Carne E, Kingdon C, Joyce C, Price C, Williams C, et al. Facilitated subcutaneous immunoglobulin (fSCIG) therapy – practical considerations. *Clin. Exp. Immunol*. 2015;182(3):302-313.
39. Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, Gupta S, Puck J, Engl W, et al. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):951-957.
40. Wasserman RL. Overview of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of IgG in primary immunodeficiencies. *Immunotherapy*. 2014; 6(5):553-567.
41. Yalcin Gungoren E, Yorgun Altunbas M, Dikici U, Meric Z, Eser Simsek I, Kiykim A, et al. Insights into patient experiences with facilitated subcutaneous immunoglobulin therapy in primary immune deficiency: A prospective observational cohort. *J Clin Immunol*. 2024;44(8):169.
42. Wasserman RL, Melamed I, Nelson RP Jr, Knutsen AP, Fasano MB, Stein MR, et al. Pharmacokinetics of subcutaneous IgPro20 in patients with primary immunodeficiency. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50:405-414.
43. Borte M, Krivan G, Derfalvi B, Maródi L, Harrer T, Jolles S, et al. Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20%: a Phase II/III study in Europe in patients with primary immunodeficiencies. *Clin. Exp. Immunol*. 2017;187(1):146-159.
44. Suez D, Stein M, Gupta S, Hussain I, Melamed I, Paris K, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20% in patients with primary immunodeficiency diseases in North America. *J. Clin. Immunol*. 2016;36(7):700-712.
45. Patel NC, Gallagher JL, Ochs HD, Atkinson TP, Wahlstrom J, Dorsey M, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy with Hizentra® is safe and effective in children less than 5 years of age. *J. Clin. Immunol*. 2015;35(6):558-565.
46. Jolles S, Bernatowska E, De Gracia J, Borte M, Cristea V, Peter HH, et al. Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin. Immunol*. 2011;141(1):90-102.
47. Hagan JB, Fasano MB, Spector S, Wasserman RL, Melamed I, Rojavin MA, et al. Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. *J. Clin. Immunol*. 2010; 30(5):734-745.
48. Borte M, Pac M, Serban M, Gonzalez-Quevedo T, Grimbacher B, Jolles S, et al. Efficacy and safety of Hizentra®, a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, in pediatric patients with primary immunodeficiency. *J. Clin. Immunol*. 2011;31(5):752-761.
49. Jolles S, Sleasman JW. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy with Hizentra(R), the first 20% SCIG preparation: a practical approach. *Adv Ther*. 2011;28:521-533.
50. Jolles S, Bernatowska E, De Gracia J, Borte M, Cristea V, Peter HH, et al. Efficacy and safety of Hizentra in patients with primary immunodeficiency after a dose equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin Immunol*. 2011;141:90-102.
51. Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Bexon M. Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol*. 2014;34:204-11.