

## PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLERDE PROFİLAKSİ

DOÇ. DR. NESRİN GÜLEZ

Primer İmmün Yetmezlikte (PİY) hastada klinik bulguların ortaya çıkması ve tanının konmasından sonra, hastalığın dahil olduğu PİY grubunun belirlenmesi son derece önemlidir. Bundan sonraki aşama ise komplikasyonların önlenmesi, gelişen komplikasyonların tedavisi ve primer hastalığın küratif tedavisini içerir.

PİY de beklenen komplikasyonlar enfeksiyonlar ve enfeksiyon dışı olarak 2 ye ayrılır.

PİY de enfeksiyonların önlenmesi;

- Koruyucu önlemleri (el hijyeni, diş-ağız bakımı...)
- Aşılama
- Profilaktik antibiyotik kullanımı
- İmmünglobulin kullanımı
- Bazen de spesifik immünglobulin kullanımı ile sağlanır.

Etkilenen organ ve sistemler ve patojenler immün yetmezliğin tipine göre değişir.

Enfeksiyonun önlenmesinde antibiyotik profilaksisi ise halen güçlü bir fikirbirliği olmayan fakat PİY de önem arzeden bir konudur. Profilaksinin uygulandığı PİY leri kabaca Primer Antikor Eksiklikleri (PAE) ve PAE dışı olarak ayırabiliriz. Ancak daha ayrıntılı olarak bu sunumda antibiyotik profilaksi kullandığımız PİY leri 4 grupta inceleyeceğiz. Bu gruplar;

1. Primer Antikor Eksiklikleri
  - X-linked Agamaglobulinemi
  - Yaygın değişken İ.Y
  - Transient hipogamaglobulinemi
  - Selektif IgA eksikliği
2. Diğer PİY
  - Ağır Kombine İ.Y
  - Kombine İ.Y
  - Hiper IgM sendromu
  - Ataksi-Telenjektazi
3. Doğal İmmün Sistem Defektleri
  - Kronik Granülamatöz H.
  - Konjenital Nötropeni
  - Lökosit Adezyon Defektleri
  - WHİM sendromu
  - TLR yolak defektleri
  - Anhidrotik Ektodermal Displazi
  - IFN Gama-IL12 yolak defektleri
4. İyi tanımlanmış sendromik PİY
  - Hiper IgE sendromu
  - Wiskott-Aldrich S.
  - Di-George sendromu

Çoğu PİY’de (özellikle PAE-Primer Antikor Eksikliklerinde) profilaktik antibiyotik kullanımı yaygın bakterilerin sebep olduğu ciddi ve sık tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonları önler.

PAE dışı immün yetmezliklerde (ağır kombine, kombine PİY, fagositer sistem defektleri, iyi tanımlanmış İY,...); hücrel ve doğal immün sistemler de etkilendiğinden fırsatçı mikroorganizmalar, özellikle P. Jiroveci, mantar ve virüslere karşı profilaksi kullanımı da gerekir

PAE de en büyük sorun solunum yolu enfeksiyonları-sinüzit, bronşektazi (%14-76). IgG replasmanına rağmen enfeksiyon var. IgM ve A yeterli değil. IgG mukoza transportu yetersiz . Oluşan ya da varolan yapısal değişiklikler (bronşektazi) enfeksiyon riskini artırır. Persistan ve rekürrent viral enfeksiyonlar da immunglobulin replasmanı ile önlenemeyeceğinden yapısal hasara yol açabilirler Bronşektazi profilaksi için önemli bir sebeptir. H. İnfluenzae, S. Aereus, S. Pneumonia ve virüs kolonizasyonu, mikoplasma inf. gösterilmiştir. Pseudomonas kolonizasyonu ise diğer PID gruplarında daha sık. PAE ve bronşektazi de yayınlanmış guideline olmamasına rağmen yaygın pratik devamlı ya da aralıklı geniş spektrumlu profilaktik antibiyotik kullanımıdır. Makrolidler antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı da kronik akciğer hastalıklarında tercih edilmektedirler. XLA ve YDİY li hastalarda yapılan çalışmalarda; XLA da minimal de olsa antibiyotik profilaksisinin enfeksiyon sayısını azalttığı, YDİY de kayda değer değişiklik yapmadığı görülmüş. Yine de kronik akciğer hast. varsa İG yanına antibiyotik profilaksisi eklenmesi yaygın. Transient hipogamaglobulinemi, sIgA eks. Ve IgG subgroup eksikliklerinde gibi ılımlı seyreden PAE gruplarında, yalnızca antibiyotik profilaksisinin enfeksiyon sıklığını azaltabileceği belirtilmiş. Eğer akciğer enfeksiyonu, komplikasyonu varsa İG replasmanı eklenmesi önerilmiş. PAE de antibiyotik profilaksisinde devamlı ya da intermitten tek ajanla profilaksi kullanımı yaygın olup genel prensip kullanılan antibiyotiklerin tedavi dozlarının YARISIDIR. Bazı merkezler tam doz da kullanmaktadır. Antibiyotik direncinden kaçınmak için ayda bir ya da 6 ayda bir antibiyotik değişimi veya rotasyonu önerilmektedir. Profilakside kullanılan ilaçlar;

- Amoksisillin: 10-20 mg/kg her gün tek doz ya da günde 2 kez
- Trimetoprim-sülfametaksazol: 5 mg/kg Trimetoprim her gün tek doz ya da günde 2 kez
- Azitromisin: 10 mg/kg haftada bir veya 5 mg/kg gün aşırı

Eğer etkin değilse;

- Klaritromisin: 7.5 mg/kg her gün tek ya da günde 2 bölünmüş dozda
- Amoksisillin-Klovunat: 20 mg/kg her gün tek doz ya da günde 2 kez)
- Doksisisiklin: (>8 yaş üstü kullanılır) 25 - 50 mg günde tek doz ya da 2 kez) şeklindedir.

PAE dışı immün yetmezliklerde ise; oldukça değişken moleküler defektler ve bunun sonucunda fırsatçı organizma enfeksiyonlarına yol açan T hücre ve buna eşlik eden B hücre defektleri ön plandadır. Moleküler defektin etkilediği yolağa göre enfeksiyon ajanları çeşitlilik gösterebilir. P. Jiroveci başta olmak üzere mantar ve viral ajanlar profilaksinin hedefi olmalıdır. Atipik mikobakteri enfeksiyonları ve Cyriptosorodium enfeksiyonları HIGM ve Anhidrotik Ektodermal Displazi (NEMO mut) da sorun. teşkil eder.

Yenidoğanın PİY'inde profilaksi de dikkat edeceğimiz husulsar şöyledir. İzolasyon yanı sıra, anti-mikrobiyal profilaksi yapılmalı. Ağır kombine immün yetmezlikler için, **P. jirovecii** profilaksisi önerilmekte ve **TMP-SMX tercih edilen profilaktik ajandır**. Hepatotoksisite nedeniyle <6 haftalık çocuklar için tavsiye edilmese de, bilirubin ve karaciğer fonksiyon testleri normal olduğu ve yakından takip edildiği sürece, yaşamın bir haftası kadar erken başlatır. TMP-SMX tolere edilemezse, intravenöz Pentamidin gibi alternatif rejimler dikkate alınmalıdır. Palivizumab, yüksek risk gruplarında RSV enf. önlenmesinde kullanılır.

- ... Uzun süre antibiyotik kullanımının ise bazı riskleri vardır. Bunlar;
- ... Solunum yolu mikrobiotasının antibiyotik dirençli olması ve daha virülen patojenlerin oluşması
- ... Makrolid rezistansının hızlı ve çok yüksek oranda gelişmesi
- ... Metanalizde S. Pneumonia da Azitromisin rezistansı %27, Eritromisin için % 30 bulunmuş.<sup>1</sup>
- ... Ayrıca makrolidlerin **kardiyovasküler** yan etkileri var..
- ... Aspergillus fumigatus'unda Cyp 5 1A geninde mutasyon ile azollere direnç geliştirdiği ve özellikle KGH da antifungal prof. Gözden geçirmek gerektiği bildirilmiş.<sup>2</sup>

- TMP-SMX a direnç bildirilmemiş (Adult HIV dışında). TMP-SMX ve Kinolonlar için profilaktik kullanımı sonlandırarak en önemli yan etkiler **gastrointestinal** yan etkiler...

Sonuç olarak; PIY de profilaktik antibiyotik kullanımı pratiği oldukça değişken. Ve bu konuda kontrollü çalışmalar yetersiz. PIY hastalarının her enfeksiyon epizodu ve profilaktik antib. kullanımı prospektif, tanımlayıcı klinik olarak analiz edilirse kohortlar oluşturup optimal rejimler belirlenebilir.

#### Kaynaklar

1. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013 Nov-Dec;1(6):573-82.
2. Bayrakci B, Ersoy F, Sanal O, Kilic S, Metin A, Tezcan I. The efficacy of immunoglobulin replacement therapy in the long-term follow-up of the B-cell deficiencies (XLA, HIM, CVID). Turk J Pediatr 2005;47:239-46.
3. Torgerson TR, Bonagura VR, Shapiro RS. Clinical ambiguities: ongoing questions. J Clin Immunol 2013;33(Suppl 2):S99-103.
4. Quinti I, et al. Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study. J Clin Immunol 2011;31:315-22.
5. Cameron EJ, et al., Thomson NC. Long term macrolide treatment of chronic inflammatory airway disease: risks, benefits and future developments. Clin Exp Allergy 2012;42:1302-12.
6. Zhao Y, et al. Azole resistance in Aspergillus fumigatus from bronchoalveolar lavage fluid samples from patients with chronic diseases. J Antimicrob Chemother 2013;68:1497-504.