



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology

Primer İmmün Yetmezliklerde İmmünoglobulin Replasman Tedavisi: Güncel Durum Raporu 2019

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Ahmet ÖZEN

Prof. Dr. Elif KARAKOÇ-AYDINER



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology

Primer İmmün Yetmezliklerde İmmünoglobulin Replasman Tedavisi: Güncel Durum Raporu 2019

Editörler

Prof. Dr. Ahmet ÖZEN
Prof. Dr. Elif KARAKOÇ-AYDINER

Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Safa BARIŞ
Doç. Dr. Ayça KIYKIM
Dr. Öğr. Gör. Esra ÖZEK YÜCEL

Ankara, 2019

www.aid.org.tr

Primer İmmün Yetmezliklerde İmmünoglobulin Replasman Tedavisi: Güncel Durum Raporu 2019

Editörler: Prof. Dr. Ahmet ÖZEN, Prof. Dr. Elif KARAKOÇ-AYDINER

Editör Yardımcıları: Prof. Dr. Safa BARIŞ, Doç. Dr. Ayça KIYKIM, Dr. Öğr. Gör. Esra ÖZEK YÜCEL



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği

Yönetim Kurulu

Prof. Dr. Bülent E. Şekerel, Başkan
Prof. Dr. Can. N. Kocabaş, 2. Başkan
Prof. Dr. Uğur Muşabak, Başkan Yardımcısı
Prof. Dr. Ferda Öner Erkeköl, Genel Sekreter
Prof. Dr. Ümit M. Şahiner, Mali Sekreter
Prof. Dr. Aslı Gelincik, Dış İlişkiler Sorumlusu
Prof. Dr. Demet Can, İletişim Sorumlusu

Mustafa Kemal Mahallesi, 2124 Sokak, Yaşam İş Merkezi No:16/3
Söğütözü, Çankaya, Ankara
Tel: (312) 219 66 31 Faks: (312) 219 66 57
E-posta : sekreter@aid.org.tr
www.aid.org.tr

ISBN: 978-605-82019-6-5

BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri
Bahriye Üçok Caddesi 9/1 Beşevler, 06500 Ankara
Tel: (0312) 222 44 06 Faks: (0312) 222 44 07
www.bulustasarim.com.tr E-posta: bulus@bulustasarim.com.tr

Yayıncı Sertifika No.: 41885

1000 adet basılmıştır.
Basım Tarihi: 22.10.2019, Ankara

“Primer İmmün Yetmezliklerde İmmünoglobulin Replasman Tedavisi: Güncel Durum Raporu 2019”un basım ve yayın hakları Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği’ne aittir. Bu kitabın içeriğinin tümü veya bir bölümü Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği’nin yazılı izni olmadıkça kullanılamaz. Ancak kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir. Sözlü ya da yazılı olarak veya daha başka bir yöntemle çoğaltılamaz ya da yayınlanamaz.

Bu kitapta verilen bilgiler konu yazarlarının bilgi, birikim ve görüşünü yansıtmaktadır. Bu görüşlerden dolayı Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği sorumlu tutulamaz. Ayrıca tıbbın gelişmekte olan bir bilim dalı olduğu gerçeğinden yola çıkarak, bu kitapta verilen bilgilerin bugün için kabul edilen en güncel bilgiler olduğu, bu bilgilerin zamanla değişime uğrayabileceği dikkate alınmalıdır.

Flebogamma® %5 DIF güvenlidir ve iyi tolere edilir.¹

DIF farkını yaşayın



Flebogamma® DIF

Normal insan
immünglobulini (IVIg)

50 mg/ml

- ▶ Likit: kullanıma hazır.
- ▶ 2 yıllık raf ömrü boyunca oda sıcaklığında saklanır. (≤ 30 °C)

Referans: 1. Alsina L. Surveillance study on the tolerability and safety of Flebogamma DIF (10% and 5% intravenous immunoglobulin) in adult and pediatric patients. *Pharma Res Per*, 5(5), 2017, e00345

KISA ÜRÜN BİLGİSİ (KÜB): FLEBOGAMMA % 5 DIF 5 g/100 mL ve 10 g/200 mL IV infüzyon için çözelti içeren flakon. Steril, Apirojen. Etkin madde: İnsan normal immün globulini (IVIg) **Terapötik endikasyonlar:** Ciddi Primer immün yetmezlik sendromları, İnfeksiyonlarla seyreden ve sekonder hipogamaglobulinemi gelişmiş multiple myeloma ve kronik lenfositik lösemi, Allojenik kemik iliği nakli sürecinde gelişen immün yetmezlik tedavisinde, AIDS'li çocuklarda tekrarlayan enfeksiyon durumlarında, Guillain-Barre sendromunda, Steroid tedavisine dirençli ve klinik kanamalarda giden immün trombositopenik purpura da, İTP hastalarında trombositopenik dönemde yapılacak cerrahi veya splenektomiye hazırlık amacıyla, Bulber tutulumu olan Miyastenia Gravis'te, Kawasaki hastalığı, Gebeliğe sekonder immün trombositopeni veya gebelik ve İTP beraberliğinde kullanılabilir. **Pozoloji ve uygulama şekli:** Primer immün yetmezlik sendromlarında yerine koyma tedavisi; Dozaj düzenlemesi en azından 5-6 g/L IgG dip düzeyini (bir sonraki infüzyondan önce ölçülen) sağlamalıdır. Denge oluşumu için tedavinin başlangıcından sonra 3-6 ay gereklidir. Önerilen başlangıç dozu, bir kerede verilen 0.4-0.8 g/kg'dır. Bunu her 3-4 haftada bir en az 0.2 g/kg olarak verilen idame dozları izler. Koruyucu antibiyotiklerin başarısız olduğu kronik lenfositik lösemili hastaların hipogamaglobulinemi ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar; pnömokoksal bağışıklamaya cevap vermede başarısız, durağan evredeki multiple myeloma hastalarında hipogamaglobulinemi ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar; tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlu doğuştan AIDS; Önerilen doz, her 3-4 haftada bir kez 0.2-0.4 g/kg'dır. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) sonrası hastalarda hipogamaglobulinemi; Önerilen doz, her 3-4 haftada bir kez 0.2-0.4 g/kg'dır. Dip düzeyi 5 g/L'den yukarıda tutulmalıdır. Primer immün trombositopeni; İkinci alternatif tedavi takvimi mevcuttur. Birinci gün verilen 0.8 – 1 g/kg; Bu doz 3 gün içinde bir kez tekrarlanabilir. Ya da 2-5 gün süreyle 0.4 g/kg/gün. Guillain Barré sendromu: 5 gün süreyle günde 0.4 g/kg'dır. Kawasaki hastalığı: 2-5 gün boyunca bölünmüş dozlar halinde 1.6-2.0 g/kg veya tek doz olarak 2.0 g/kg uygulanmalıdır. Hastalar, asetilsalisilik asit ile birlikte tedavi edilmelidir **Uygulama şekli:** FLEBOGAMMA % 5 DIF, i.v. infüzyon yoluyla, ilk 30 dakika için 0.01-0.02 mL/kg/dk başlangıç hızında uygulanır. Tolerasyonun iyi olması halinde, uygulama hızı aşamalar halinde en fazla 0.1 mL/kg/dk'ya kadar artırılabilir. **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:** Böbrek yetmezliği durumunda IVIg kullanımının kesilmesi düşünülmelidir. Riskli hastalarda sukroz içermeyen IVIg ürünlerinin kullanımı düşünülebilir. **Pediyatrik popülasyon:** FLEBOGAMMA % 5 DIF, 0 ile 2 yaş arasındaki çocuklarda kontrendikedir. Adolesanlarda (2-18 yaş arasında) pozoloji, yetişkinlerinkinden farklı olarak düşünülmez. **Geriyatrik popülasyon:** 65 yaş üstü hastalarda uygulanırken tedbirli olunmalıdır. **Kontrendikasyonlar:** Özellikle IgAya karşı antikor gelişen, insan immün globulinine aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kontrendikedir. Fruktöz intoleransı gösteren hastalarda kontrendikedir. FLEBOGAMMA % 5 DIF, 0 ile 2 yaş arasındaki çocuklarda kontrendikedir. **Özel kullanım uyarıları ve önlemleri** - Ürünün ilk enjeksiyonu yavaşça yapılarak (0.01-0.02 mL/kg/dk başlangıç hızında), hastaların insan normal immünglobulinine duyarlı olmadığı garantilenir. IVIg uygulamasında tüm hastalar için - IVIg infüzyonunun başlatılmasından önce yeterli hidrasyon sağlanmalı, - İdrar çıkışı gözlenmeli, - Serum kreatinin düzeyleri izlenmeli, - Loop diüretiklerin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. IVIg, IgA eksikliğinin ilgili tek anomali olduğu, seçici IgA eksikliği olan hastalarda endike değildir. Tromboembolik yan etki reaksiyonları için riskli hastalarda, IVIg ürünleri mümkün olan en düşük infüzyon hızında ve dozunda verilmelidir. Gebelik kategorisi: C. **İstermleyen etkiler:** Genelikle, iştirme, baş ağrısı, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, bulantı, arızalı, düşük kan basıncı ve hafif bel ağrısı gibi yan etkiler oluşabilir. Çok seyrek olarak, Miyokard enfarktüsü, inme, akciğer embolisi, derin ven trombozu gibi tromboembolik reaksiyonlar belirlenmiştir. **Doz aşımı ve tedavi:** Eğer doz aşımı meydana gelirse, infüzyon hızı düşürülmeli veya semptomlar geçene kadar infüzyon kesilmelidir. Daha sonra infüzyona hasta tarafından tolere edilen bir hızda devam edilebilir. **Geçimsizlikler:** Bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle veya intravenöz sıvılarla karıştırılmamalıdır. Aynı bir i.v. setle uygulanmalıdır. **Raf ömrü:** 24 ay. **Saklamaya yönelik özel tedbirler:** 30°C'nin altında saklayınız. Ürün dondurulmamalıdır. **Ambalajın niteliği ve içeriği:** Klorobütül kauçuk tıpalı, tip-II cam flakon içerisinde 100 mL solüsyon. **Ambalaj büyüklüğü:** 1 flakon. **RUHSAT SAHİBİ:** Dem İlaç San. ve Tic. A.Ş. Dem Plaza İnönü Mah. Kavuşağı Cad. No:172 34755 Ataşehir-İstanbul Tel: 0216 4284029 Faks: 0216 428406 **RUHSAT NUMARASI:** 5 g/100 mL: 2014/139, 10 g/100 mL: 2014/142. **İlk ruhsat tarihi:** 5 g/100 mL: 17.02.2014, 10 g/100 mL: 18.02.2014. **Perakende Satış Fiyatı (KDV dahil, 1 Ekim 2019):** 5 g/100 mL: 2.802,82 TL, 10 g/100 mL: 5.577,58 TL. **Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz.**

GRIFOLS

 Dem İlaç
www.demilac.com.tr

Bütün IVİG'ler Aynı Değildir!¹

Kiovig
Normal İnsan İmmünglobulini (IV ve SC)
%10 Çözelti

EV GİBİSİ YOK!
Kiovig Subkutan olarak evde uygulama avantajına sahiptir.^{2,3}

- Şeker içermez²
- Tuz içermez²
- %10 konsantrasyon²
- Fizyolojik osmolalite²
- Düşük IgA içeriği (0.037mg/mL)²
- QSEAL plazma sertifikasyonu⁴
- 60 yıllık IG deneyimi⁵

Yanınızda Kocaman Bir Aile Var



Referanslar: 1. Shah SR. A newer immunoglobulin intravenous (IGIV) - Gammagard® liquid 10%. Evaluation of efficacy, safety, tolerability and impact on patient care. Expert Opin. Biol. Ther. 2008; 8(6):799-804. 2. Kiovig Kısa Ürün Bilgisi. 3. Wasserman RL et al. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of a 10% Liquid Immune Globulin Preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) Administered Subcutaneously in Subjects with Primary Immunodeficiency Disease. J Clin Immunol. 2011; 31:323-331. 4. QSEAL certification letter. Los Angeles, CA. March 9, 2017. 5. Data on file. Italian Health Ministry. Gammabulin approval letter. 2014.

KIOVIG® 2,5 g / 25 mL; KIOVIG® 5 g / 50 mL; KIOVIG® 10 g / 100 mL IV İnfüzyon / SC Kullanım İçin Çözelti İçeren Flakon.

KIOVIG® 20 g / 200 mL; KIOVIG® 30 g / 300 mL IV İnfüzyon İçin Çözelti İçeren Flakon Kısa Ürün Bilgisi.

Etkin maddeler: 1 mL çözeltide (en az % 98) IgG içeren insan kaynaklı protein içeriğine karşılık gelen) 100 mg insan normal immünglobulini (IVIg). **ATC kodu:** J06BA02. **Endikasyonlar:** Antikor üretiminin bozulduğu primer (konjenital) immün yetmezliklerde, Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) tanısı olup, hipogammaglobulinemisi bulunan ve profilaktik antibiyotiklerin yetersiz kaldığı, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda, Multipl Miyelom (MM) tanısı olup hipogammaglobulinemisi bulunan ve pnömokok immünizasyonun yetersiz kaldığı tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda, konjenital AIDS ve tekrarlayan enfeksiyonların görüldüğü çocuklar ve adölesanlarda ve allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrasında hipogammaglobulinemisi gelişen olgularda immün yetmezlik durumlarında replasman tedavisi için; kanama riski yüksek olan veya cerrahi müdahale öncesi trombosit sayısının yükseltilmesi gereken immün trombositopeni (ITP) olgularda, Guillain-Barré sendromunda, Kawasaki hastalığında, multifokal motor nöropati hastalığında, Kronik Enflamatuvar Demiyelizan Polinöröpatinin akut tedavisinde (KIDP) ve bulber tutulumu olan Myastenia Gravis tedavisinde immünomodülatuar etki için uygulanır. **Kontrendikasyonlar:** Etkin maddede veya yardımcı maddelerde herhangi birine karşı aşırı duyarlılık. İnsan immünglobulinlerine karşı aşırı duyarlılık özellikle IgA'ya karşı antikor bulunan hastalar, IgA içeren ürün uygulandığında anafilaksi ile sonuçlanabilecek IgA'ya antikor geliştiren seçici IgA eksikliği olan hastalar. **Kullanım Şekli ve Dozu: Primer immün yetmezliklerde replasman tedavisi:** Doz, bir sonraki infüzyondan önce ölçülen serum IgG düzeyinin en az 500-600 mg/dL düzeyinde kararla olarak sürdürülmesini sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. Önerilen başlangıç dozu bir seferde verilen 0.4-0.8 g/kg infüzyonu takiben her 3-4 haftada bir 0.2 g/kg'dır. Kararlı serum düzeyi sağlandıktan sonra doz aralığı 3-4 hafta arasında değişir. **KLL tanısı olup, hipogammaglobulinemisi bulunan ve profilaktik antibiyotiklerin yetersiz kaldığı, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda ve Konjenital AIDS ve tekrarlayan enfeksiyonların görüldüğü çocuklar ve adölesanlarda:** Tavsiye edilen doz her 2-4 haftada bir uygulanan 0.2-0.4 g/kg'dır. **Allojenik kök hücre nakli sonrası bakteriyemi ve tekrarlayan sinüpolimoner enfeksiyonu olup, IgG düzeyi < 400 mg/dL olan hastalarda:** Tavsiye edilen doz 3-4 haftada bir uygulanan 0.2-0.4 g/kg'dır. Kararlı serum düzeyi 500 mg/dL üzerinde tutulmalıdır. **Primer immün trombositopeni:** Birinci gün 0.8-1 g/kg dozunda uygulanır; doz, 3 gün içerisinde bir kez tekrarlanabilir, veya 2-5 gün süreyle 0.4 g/kg dozunda uygulanır. **Guillain Barré sendromu:** 5 gün süreyle 0.4 g/kg/gün. **Kawasaki Hastalığı:** 8-12 saat süreyle tek doz olarak 2 g/kg ve aseti salisilik asit ile kombine olarak. **Multifokal motor nöropati (MMN):** Başlangıç dozu 2-5 gün süreyle bölünmüş dozlarda toplam 2 g/kg'dır. İdamе olarak her 2-6 haftada bir 1-2 g/kg. **Kronik inflamatuvar demiyelizan polinöröpati (KIDP):** Önerilen başlangıç dozu: 2-5 ardsık günde bölünmüş dozlarda toplam 2 g/kg. Yanıt alınmaması durumunda 3 haftada bir 1 g/kg total doz 1-2 günde verilir. Başlangıç tedavisine yanıt alınmıssa 3 haftada bir 0.4-1 g/kg total doz 1-2 günde uygulanır. **Myastenia Gravis:** Diğer özel tedavilere cevap vermeyen kritik fazda 5 gün süreyle 0.4 g/kg/gün dozunda. **Pediyatrik popülasyon:** Her bir endikasyon için erişkinlerden farklı değildir. **Subkutan uygulama:** Başlangıç dozu, uygulanmakta olan intravenöz dozun, intravenöz dozlar arasında kalan hafta sayısına bölünmesinden çıkan dozun 1.37 ile çarpılmasıyla bulunur. İdamе dozu klinik yanıt ve hedeflenen çukur IgG düzeyine göre belirlenir. Başlangıçta infüzyon hızı vücut ağırlığı 40 kg ve üzeri olan kişilerde saatte 20 mL/bölgе olacak şekilde 30 mL/bölgе; vücut ağırlığı 40 kg altı olan kişilerde saatte 15 mL/bölgе olacak şekilde 20 mL/bölgе; idame dozu vücut ağırlığı 40 kg ve üzeri olan kişilerde saatte 20-30 mL/bölgе olacak şekilde 30 mL/bölgе ve vücut ağırlığı 40 kg altı olan kişilerde saatte 15-20 mL/bölgе olacak şekilde 20 mL/bölgе uygulanmalıdır. KIOVIG® in subkutan infüzyonu için önerilen bölgeler karın, uyluk, kolun üst bölgeleri veya bel bölgeleridir. Infüzyon bölgeleri seçerken kemik çıkıntılardan kaçınılmalı ve uygulamalar birbirinden en az 5-6 cm uzağa yapılmalıdır. Uygulama bölgeleri haftalık olarak değiştirilmelidir. Doz ayarlamasında hastanın klinik yanıtı en önemli ölçüt olmalıdır. **Özel kullanım uyarıları ve önlemleri:** Önerilen infüzyon hızına hassasiyetle uyulmalıdır. Yüksek infüzyon hızı, ilk kez insan normal immünglobulini uygulanan hastalarda veya nadiren, kullanılan insan normal immünglobulin preparatı değiştirilmiş ya da en son uygulamadan sonra uzun bir süre geçmiş hastalarda ve tedavi edilmemiş enfeksiyonu veya alta yatan kronik inflamasyonu olan hastalarda olumsuz etkiler daha sık görülebilir. İVIg infüzyonundan önce yeterli hidrasyonu sağlanması, idrar miktarının izlenmesi, serum kreatinin düzeylerinin izlenmesi, tromboz belirti ve semptomlarının izlenmesi, hiperviskozite riski bulunan hastalarda kan viskozitesinin izlenmesi, beraberinde kıvrım düreticilerin kullanılmasında kaçınılması konularına dikkate değerdendirilmelidir. KIOVIG®, insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak Varyant Creutzfeldt-Jacob (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilir. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir. HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüsler için etkili önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Hastalar açısından KIOVIG® her uygulandıında, hastayla ürünü seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünü adı ve seri numarası kaydedilmelidir. **Gebelik ve laktasyonda kullanım:** Gebelik kategorisi: C. İnsan gebeliğinde kullanıma yönelik güvenliği kontrollü klinik çalışmalarla değerlendirilmediğinden hamile kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. İVIg preparatının plasentadan geçtikleri ve bu geçişin üçüncü trimesterde giderek arttığı gösterilmiştir. İmmünglobulinlerle olan klinik deneyimlere göre gebelik sırasında veya fetüs ve yenidoğan bebek üzerinde olumsuz etkilerin görülmesi beklenmez. **Etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri:** İnsan normal immünglobulin uygulaması kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve varicella gibi canlı ve zayıflatılmış aşıların etkinliğini en az 6 hafta olmak üzere 3 aya kadar bozabilir, kızamık için, bu durum 1 yıla kadar sürebilir. %5 glukoz çözeltisi kullanılarak seyreltilmesi durumunda, kan glukoz düzeyi artış gösterebilir. Kıvrım düreticilerin eşzamanlı kullanımında kaçınılmalıdır. **İstenmeyen etkiler:** Titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, bulantı, artralji, kan basıncı düşüklüğü ve orta siddette bel ağrısı ara sıra görülen advers reaksiyonlardır. Seyrek olarak insan normal immünglobulinleri kan basıncında ani bir düşüşe ve izole vakalarda anafilaktik şoka neden olabilir. İnsan normal immünglobulinleri kullanımıyla geri dönüşümlü aseptik menenjit olguları ve seyrek olarak geçici deri reaksiyonları gözlenmiştir. Özellikle A, B ve AB kan grubundan olan hastalarda olmak üzere geri dönüşümlü hemolitik reaksiyonlar gözlenmiştir. Seyrek olarak yüksek IgG dozlarından sonra transfüzyon gerektiren hemolitik anemi gelişebilir. Serum kreatinin düzeylerinde artış ve/veya akut böbrek yetmezliği gözlenmiştir. **Doz aşımı ve tedavisi:** Riskli hasta grubunda (yaşlılar, kalp ya da böbrek yetmezliği olanlar dahil) doz aşımı sıvı yüklemesi ve hiperviskoziteye neden olabilir. **Saklamaya yönelik özel uyarılar:** 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır. Donmuş ürün kullanılmamalıdır. Flakonu ışıkta korumak için dış karton kutusunun içerisinde saklayınız. **RUHSAT SAHİBİ: Eski unvan:** Eczacıbaşı Şire Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş. **Yeni unvan:** Takeda Farma Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş. **Ruhsat tarihi ve no:** KIOVIG® 2,5 g / 25 mL: 01.02.2016 - 2016/65; KIOVIG® 5 g / 50 mL: 01.02.2016 - 2016/66; KIOVIG® 10 g / 100 mL: 01.02.2016 - 2016/67; KIOVIG® 20 g / 200 mL: 01.02.2016 - 2016/69; KIOVIG® 30 g / 300 mL: 01.02.2016 - 2016/68. **Daha geniş bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.** Reçete ile satılır. **KUB'ÜN YENILENME TARİHİ:** 20.06.2019 www.takeda.com.tr. **Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu firmamıza (e-posta: drugsafety@takeda.com) veya (e-posta: tufam@ttck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08) bildirebilirsiniz.**





1. A.H.L. Koenderman et al. Virus safety of plasma products using 20 nm instead of 15 nm filtration as virus removing step. Biologicals 40 (2012) 473e481 2. Nanogam KUB

Nanogam Kısa Ürün Bilgisi

Beşeri Tıbbi Ürünün Adı: NANOGAM 2,5 g/50 mL; 5 g/100 M mL, 10 g/200 mL IV İnfüzyon İçin Çözelti İçeren Flakon. **Etkin madde:** 1 mL çözelti içinde; insan normal immünooglobulini (IVIg) 50 mg. Maksimum immünooglobulin A (IgA) içeriği: mL başına 6 µg (0.006 mg/mL). **Terapötik Endikasyonlar:** İmmün yetmezlik durumlarında replasman tedavisi için; a) Antikor üretiminin bozulduğu primer (Konjenital) immün yetmezliklerde, b) Kronik Lenfositik Lösemi tanısı olup, hipogammaglobülinemisi bulunan ve profilaktik antibiyotiklerin yetersiz kaldığı, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda, c) Multipl Miyelom tanısı olup hipogammaglobülinemisi bulunan ve pnömokok immünizasyonun yetersiz kaldığı tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda, d) Konjenital AIDS ve tekrarlayan enfeksiyonların görüldüğü çocuklar ve erişkinlerde, e) Allogenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrasında hipogammaglobülinemisi bulunan ve pnömokok immünizasyonun yetersiz kaldığı tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda, **İmmünomodülatör etki için:** a) Kanama riski yüksek olan veya cerrahi müdahale öncesi trombosit sayısının yükseltilmesi gereken immün trombositopeni (ITP) olgularında, b) Guillain-Barré sendromunda, c) Kawasaki hastalığında, d) Multifokal Motor Nöropati (MNN) hastalığında, e) Kronik Enflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülönöröpatinin akut tedavisinde (KIDP) f) Bulber tutulumu olan Miyastenia Gravis tedavisinde uygulanır. **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:** Pozoloji ve uygulama sıklığı endikasyona göre değişir. Replasman tedavisinde hastadaki farmakokinetik ve klinik yanıtı başlı olarak dozun bireysel olarak ayarlanması gerekebilir. Bir rehber olarak aşağıdaki doz şemaları verilmektedir. **Primer immün yetmezliklerde replasman tedavisi:** Doz, bir sonraki infüzyondan önce ölçülen serum IgG düzeyinin en az 500-600 mg/dL düzeyinde kararlı olarak sürdürülmesini sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. Bu dengenin sağlanabilmesi için tedavinin başlangıcından itibaren 3-6 ay gereklidir. Önerilen başlangıç dozu bir seferde verilen 0.4-0.8 g/kg infüzyonu takiben her 3-4 haftada bir uygulanan en az 0.2 g/kg'dır. Serum immünooglobulin düzeyinin 500-600 mg/dL olacak şekilde sabit tutulabilmesi için gereken doz ortalama 0.2-0.8 g/kg düzeyindedir. Kararlı serum düzeyi sağlandıktan sonra doz aralığı 3 ile 4 hafta arasında değişir. Hastanın klinik yanıtı ile birlikte kararlı serum düzeyleri ölçülmeli ve değerlendirilmelidir. Klinik yanıtı bağı olarak (ör. enfeksiyon sıklığı) daha yüksek kararlı serum düzeylerinin sağlanması amacıyla doz ve/veya doz aralığının ayarlanması düşünülebilir. **Kronik Lenfositik Lösemi tanısı olup, hipogammaglobülinemisi bulunan ve profilaktik antibiyotiklerin yetersiz kaldığı, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda; Multipl Miyelom tanısı olup, hipogammaglobülinemisi (IgG<500 mg/dL) bulunan ve pnömokok immünizasyonun yetersiz kaldığı tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda; Konjenital AIDS ve tekrarlayan enfeksiyonların görüldüğü çocuklar ve erişkinlerde;** Tavsiye edilen doz 3-4 haftada bir uygulanan 0.2-0.4 g/kg'dır. **Allojenik kök hücre nakli sonrası bakteriyemi ve tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonu olup, IgG düzeyi <400 mg/dl olan hastalarda;** Tavsiye edilen doz 3-4 haftada bir uygulanan 0.2-0.4 g/kg'dır. Kararlı serum düzeyleri 500mg/dL üzerinde tutulmalıdır. **Primer immün trombositopeni;** İki alternatif doz şeması vardır: 1; Birinci gün 0.8-1 g/kg dozunda uygulanır; doz, 3 gün içerisinde bir kez tekrarlanabilir, 2; 2-5 gün süreyle 0.4 g/kg/gün dozunda uygulanır. Relaps olduğunda tedavi tekrarlanabilir. **Guillain Barré Sendromu;** 5 gün süreyle 0.4 g/kg/gün dozunda uygulanır. **Kawasaki Hastalığı;** 12 saat süreyle tek doz olarak uygulanan 2g/kg, idame dozu: 2-6 haftada bir 1-2 g/kg. **Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KIDP); Multifokal Motor Nöropati (MNN) hastalığında;** Başlangıç dozu: 2-5 gün süreyle bölünmüş dozlarla toplam 2g/kg, idame dozu: 2-6 haftada bir 1-2 g/kg. **Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KIDP);** Önerilen başlangıç dozu: 2-5 aralığında bölünmüş dozlarla toplam 2 g/kg'dır. Yanıt alınmaması durumunda 3 haftada bir 1g/kg total doz 1-2 günde verilir ve 2 ay sonunda yanıt alınmazsa tedavi kesilir. İdame dozu: başlangıç tedavisine yanıt alınmış 3 haftada bir 0.4-1 g/kg total doz 1-2 günde uygulanır. Maksimum yarar elde edilen doz önerilir ve doz doktor tarafından belirlenir. En düşük etkin idame dozu belirlenene kadar doz azaltılır ve uygulama sıklığı ayarlanır. **Miyastenia Gravis;** Diğer özel tedavilere cevap veremeyen kritik fazda 5 gün süreyle 0.4 g/kg/gün dozunda uygulanır. **Uygulama şekli:** İnsan normal immünooglobulin başlangıç hızı 20 dakikada 0.5 ml/kg/saat olacak şekilde intravenöz infüzyon ile uygulanmalıdır. Şayet hasta iyi tolere ediyorsa, uygulama hızı 20 dakikada 1.0 ml/kg/saat'e kadar kademeli olarak artırılabilir ve sonrasında ilk defa kullanılanlar için maksimum 3.0 ml/kg/saat'e kadar artırılabilir. Düzenli olarak NANOGAM alan iyi toleransı yetişkin hastalarda, infüzyon hızı maksimum 7.0 ml/kg/saat'e artırılabilir. **Kontrendikasyonlar:** Etkin madde ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı hassasiyet. İnsan immünooglobulinlere karşı aşırı duyarlılık, özellikle çok nadir görülen hastanın IgA'ya karşı antikor geliştirdiği durumlarda; IgA yetmezliğinde. **Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri:** Canlı virüs aşılama ile etkileşim: İmmünooglobulin kullanımı, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği gibi canlı zayıflatılmış virüs aşılalarının etkisini en az 6 haftadan başlamak üzere, 3 aya kadar bir süre azaltabilir. **Serolojik testlerle etkileşim:** Eritrosit antijenlerine karşı (örneğin A, B ve D) pasif antikor transmisyonu; eritrosit allo-antikorlar testleri (Örn. Coombs testi), retikülosit sayısı ve haptoglobulin gibi bazı serolojik testleri etkileyebilir. **Gebelik ve laktasyon: Gebelik kategorisi: C. İstenmeyen etkiler:** Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, titreme, ateş, keyifsizlik, vücut sıcaklığında artış Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyonlar, taşikardi, hipotansiyon, bulantı, kusma, diyare, ekzanem, atralji, miyalji, hafif sırt ağrısı, boyun ağrısı, kırılganlık, terleme, grip benzeri semptomlar Seyrek: Geri dönüşümlü hemolitik anemi/hemoliz, anafilaktik şok, geri dönüşümlü aseptik menenjit, kan basıncında ani düşme, serum kreatinin düzeylerinde artış ve/veya akut renal yetmezlik, yanma, endürasyon, rahatsızlık ve ağır gibi geçici kutanöz reaksiyonlar. Çok seyrek: Miyokard infarktüsü, inme, pulmoner emboli ve derin ven trombozu gibi tromboembolik reaksiyonlar **Doz aşımı ve tedavisi:** Aşırı doz; kalp veya böbrek yetmezliği olan hastalar veya yaşlı hastalar dahil risk altındaki hastalarda aşırı sıvı yüklenmesine ve hipervizkoziteye neden olabilir. **Geçimsizlikler:** Bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır. **Raf ömrü:** 36 ay **Saklamaya yönelik özel tedbirler:** 2-8°C'de buzdolabında ve ışıkta koruyarak saklayınız. Ürünü dondurmayınız, donmuş ürünü çözüp kullanmayınız. Raf ömrü dahilinde, tekrar buzdolabına konulmamak şartıyla, 25°C veya altındaki sıcaklıkta 6 ay kadar saklanabilir. Ürünün buzdolabından oda sıcaklığına alındığı tarih kutunun üzerine yazılmaktadır. Eğer ürün bu süre içerisinde kullanılmıyorsa imha edilmelidir. **Ruhsat sahibi:** Centurion İlaç San. ve Tic. A.Ş. Hoşsohbet Sok. No: 6 34349 Balmucı – İstanbul Tel:0 212 275 07 08 Faks:0 212 274 61 49 **Ruhsat Numarası:** 2016/295. İlk Ruhsat Tarihi/Ruhsat Yenileme Tarihi: İlk ruhsat tarihi: 30.07.2012. **Perakende satış fiyatı:** NANOGAM 2,5 g/50 mL: 1.537,76 TL, NANOGAM 5 g/100 mL: 3.046,89 TL, NANOGAM 10 g/200 mL: 6.065,08 TL (1.10.2019 itibarıyla.) Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. www.centurion.com.tr **Reçete ile satılır.**

Privigen® Prolin ile Stabilize İlk ve Tek İVİG¹



PRIVİGEN® İV İNFÜZYON İÇİN ÇÖZELTİ İÇEREN FLAKON 10 g/100 mL

▼ Bu ilaç ek izleme tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri beklenmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; faks: 0 312 218 35 99; ücretsiz yan etki bildirim hattı: 8 000 314 00 08).

KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM: Etkin madde: Normal insan immüoglobulini (İVİG), 1 mL çözelti en az %98 IgG içeren insan kaynaklı protein içeriğine karşılık gelen 100 mg insan plazma protein içerir. 100 mL'lik flakonda 10 g normal insan immüoglobulini içerir. En fazla 0,025 mg/mL IgA içerir. **Yardımcı maddeler:** L-prolin ve enjeksiyonluk su. **TERAPÖTİK ENDİKASYONLAR:** Primer immün yetmezlik sendromlarında, ciddi infeksiyonlarla seyreden ve sekonder hipogamaglobulinemi gelişmiş multiple myeloma ve kronik lenfositik lösemide, allojenik kemik iliği nakli süresince gelişen immün yetmezlik tedavisinde, AIDS'li çocuklarda tekrarlayan enfeksiyon durumlarında (pediyatrik HIV enfeksiyonunda), Guillain-Barré sendromunda, steroid tedavisine dirençli ve klinik kanamalarla giden immün trombositopenik purpura'da, İTP hastalarında trombositopenik dönemde yapılacak cerrahi veya splenektomiye hazırlık amacıyla, bulber tutulumu olan Myasthenia Gravis'te, Kawasaki hastalığında, gebelikle sekonder immün trombositopeni veya gebelik ve İTP beraberliğinde endikedir. **POZOLOJİ VE UYGULAMA ŞEKLİ:** Primer immün yetmezliklerde yerine koyma (replasman) tedavisi: Önerilen başlangıç dozu 0,4 ila 0,8 g/kg ve ardından her 3 haftada bir en az 0,2 g/kg'dır. 6 g/L'lik bir IgG düzeyini sağlamak için gereken doz 0,2 ila 0,8 g/kg/ay ile sağlanır. Kararlı hal konsantrasyonuna ulaşıldığı takdirde doz aralığı 2 ila 4 haftadır. Ciddi enfeksiyonlarla seyreden ve sekonder hipogamaglobulinemi ile birlikte olan multiple myeloma ya da kronik lenfositik lösemi ve pedyatrik HIV enfeksiyonlarında yerine koyma tedavisi: Önerilen doz her 3-4 haftada bir 0,2 ila 0,4 g/kg'dır. Steroid tedavisine dirençli ve klinik kanamalarla giden immün trombositopenik purpura: İTP hastalarında trombositopenik dönemde yapılacak cerrahi veya splenektomiye hazırlık amacıyla; Gebelikle sekonder immün trombositopeni veya gebelik ve İTP beraberliğinde; Bulber tutulumu olan Myasthenia Gravis'te: Akut epizot tedavisi için, ilk gün 0,8-1 g/kg dozunda uygulanır. Daha sonraki üç gün içerisinde aynı dozda tekrarlanır yada 2-5 gün süreyle 0,4 g/kg/gün dozunda dıme tedavisi uygulanır. Eğer relapslar oluşursa tedavi tekrarlanabilir. Guillain-Barré sendromu: 5 gün süreyle 0,4 g/kg/gün dozunda uygulanır. Çocuklarda kullanım deneyimi sınırlıdır. Kawasaki hastalığı: 2 ila 5 gün süreyle bölünmüş dozlar halinde 1,6 ila 2,0 g/kg dozunda ya da 2,0 g/kg olarak tek doz olarak uygulanmalıdır. Hastalara eş zamanlı ilaç tedavisi olarak asetilsalisilik asit verilmelidir. Allojenik kemik iliği nakli süresince gelişen immün yetmezlik tedavisinde: Genellikle transplantasyondan 7 gün önce başlanarak, transplantasyon sonrası 3 aya kadar haftada 0,5 g/kg dozunda kullanılması önerilmektedir. Uzun süre antikor üretiminin olmaması durumunda, antikor seviyeleri normale dönmeye kadar 0,5g/kg/ay dozajı önerilir. Ürünün çocuklarda kullanımı: Hiçbir çalışmada çocuklar için herhangi bir doz ayarlamasına ihtiyaç duyulmamıştır. **Uygulama şekli:** İntravenöz olarak infüze edilmelidir. Ürün koruyucu içermediğinden dolayı hemen infüze edilmelidir. İnfüzyon oranı: Ürün başlangıç olarak 0,3 mL/kg/sa'lık bir oranda infüze edilmelidir (0,5 mg/kg/dak; yaklaşık 30 dakika), iyi tolere edilmişse infüzyon hızı giderek 4,8 mL/kg/sa'lık bir orana artırılabilir (8 mg/kg/dak). İkame tedavisini tolere eden immün yetmezlik sendromu hastalarında, infüzyon oranı giderek 7,2 mL/kg/sa'lık bir orana artırılabilir (12 mg/kg/dak). **KONTRENDİKASYONLAR:** İnsan immüoglobulinine ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, özellikle IgA eksikliği olan hastalarda, dolayısıyla IgA antikorları olan kişilerde, hiperprolinemi hastalarında. **ÖZEL KULLANIM UYARILARI VE ÖNLEMLERİ:** Yalnızca intravenöz olarak uygulanmalıdır. Bazı şiddetli yan etkiler infüzyon hızıyla ilgili olabilir. İnfüzyon süresince hastalar herhangi bir semptomun gelişmesi açısından monitorize edilmeli ve dikkatle izlenmelidir. Bazı yan etkiler aşağıdaki durumlarda daha sık meydana gelebilir: yüksek infüzyon hızı durumunda, IgA eksikliği olan veya olmayan hipogamaglobulinemi veya agamaglobulinemi hastalarında, insan immüoglobulini ile ilk kez tedavi edilen hastalarda veya nadir vakalarda, başka bir immüoglobulin ürününe geçiş veya uzun bir aradan sonra tedaviye devam etme durumlarında. Hemolitik anemi: Hemolitik anemi, artan RBC sekestrasyonundan dolayı İVİG tedavisinin ardından gelişebilir. İVİG alıcıları, hemoliz klinik işaret ve belirtileri açısından izlenmelidir. İVİG infüzyonu sırasında veya sonrasında hemoliz oluşursa İVİG uygulaması hemen kesilmelidir. Aseptik menenjit sendromu: Nadir olarak İVİG tedavisi sonucu aseptik menenjit sendromu oluşumu bildirilmiştir. AMS daha sık olarak yüksek doz (2 g/kg) intravenöz immüoglobulin (insan) tedavisi ile bağlantılı olarak ortaya çıkabilir. İmmün globulin intravenöz (insan) tedavisini bırakmakla AMS birkaç gün içinde herhangi bir sekel bırakmadan gerilemiştir. İVİG tedavisi uygulanan hastalarda çok bökrek yetmezliği gelişebilir. Bökrek fonksiyon bozukluğu gelişmesi durumunda İVİG infüzyonunun durdurulması düşünülmelidir. Risk altındaki hastalarda, şeker hastalarında PRİVİGEN®'in düşük konsantrasyonlara seyreltilmesi gerekir, seyreltme işlemi için %5 glukoz çözeltisi kullanımı düşünülmelidir. PRİVİGEN® fizyolojik salin ile karıştırılmamalıdır. PRİVİGEN® kullanıma hazır çözeltidir. Preparat kullanılmadan önce ve daha sonra vücut sıcaklığına getirilmelidir. Preparat uygulanmadan önce partikül ve renk değişimi açısından gözle kontrol edilmelidir. Partikül ve renk değişimi gözlenmesi halinde preparat kullanılmamalıdır. Sadece berrak ya da hafif opalesan veya renksiz ya da açık sarı renkli çözeltiler kullanılmalıdır. Virüs Güvenliği: İnsan kanı veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonların önüne geçmek için alınan standart önlemler, vericilerin seçilmesini, münferit bağışlarının ve plazma havuzlarının belli enfeksiyon belirteçleri için izlenmesini ve virüslerin etkisizleştirilmesini/uzaklaştırılmasını için etkili üretim basamaklarını kapsamaktadır. Buna karşın, insan kanı veya plazmasından hazırlanan ürünler uygulandığında, enfeksiyona neden olacak ajanların geçişi olasılığı bertaraf edilememektedir. Bu durum bilinmeyen veya gelişmekte olan virüsler ve diğer patojenler için de geçerlidir. Hasta ile ürün serisi arasındaki bağlantıyı koruyabilmek amacıyla, hastaya her PRİVİGEN® uygulandığında ürünün ismi ve seri numarasının kayıtlı edilmesi önemli tavsiye edilmektedir. **DİĞER TIBBİ ÜRÜNLERLE ETKİLEŞİMLER VE DİĞER ETKİLEŞİM ŞEKİLLERİ:** Canlı virüs aşısı ile etkileşim: İmmüoglobulinlerle tedavinin ardından, kızamık, kabakulak, kızamıçık ve su çiçeği aşısı gibi azaltılmış canlı aşılardan kaçınılmalıdır. İnsan normal immüoglobulin enfeksiyonundan sonra pasif olarak transfer edilmiş antikorların hastanın kanında geçici olarak yükselmesi, serolojik testlerde yanlış pozitif sonuçlara neden olur. PRİVİGEN®'in hastanın alıyordığı diğer ilaçlardan ayrı olarak verilmesi tavsiye edilir. Ürün diğer üreticilerin İVİG ürünleri ile karıştırılmamalıdır. Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır. **GEBELİK VE LAKTASYON:** Gebelik kategorisi: C. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon): Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Gebelik dönemi: Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebelik döneminde gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. Laktasyon dönemi: Laktasyon döneminde kadınlarda ürün kullanımı ile ilgili kontrollü klinik veri mevcut değildir. PRİVİGEN® anne sütüne geçer. Bu durum bebekler üzerinde herhangi bir olumsuz etki yaratmamaktadır. Üreme yeteneği/fertilite: Fertilite üzerine doğrudan veya dolaylı olarak zararlı etkilerinin olduğu bilinmemektedir. **ARAC VE MAKİNE KULLANIMI ÜZERİNDE ETKİLER:** Arac ve makine kullanımına ilişkin herhangi bir etki gözlenmemiştir. **İSTENMEYEN ETKİLER:** Yaygın: Baş ağrısı, kan basıncında ani düşme, palpitasyon, kusma, mide bulantısı, sırt ağrısı, kreatinin ve kan üre nitrojeninde artış, oligüri, titreme, yorgunluk, pireksi. Yaygın olmayan: Kulak enfeksiyonları, grip, nazofaranjit, anemi, anizotroz, sersemlik, baş ağrısı, uykululuk hali, tremor, sinüs baş ağrısı, miyokard infarktüsü, inme, pulmoner emboli ve derin ven trombozu gibi tromboembolik reaksiyonlar, al bisması, hipertansiyon, hipotansiyon, dispe, orofaringeal şişlik, agrüli solunum, boğaz darlığı, ishal, üst karın ağrısı, hiperbilirubinemi, kaşıntı, cilt bozuklukları, gece terlemeleri, ürütker, boyun ağrısı, uzuvlarda ağrı, muskuloskeletal ağrı, miyali, artralji, anuri, akciğer bökrek yetmezliği, akciğer tüberkülozu, nefroz, proksimal tüberküloz, göğüs ağrısı, asteni, grip, hipertermi, ağrı, enjeksiyon bölgesinde yanma, konjuge bilirubin artışı, konjuge olmayan kan bilirubini artışı, Coombs doğrudan test pozitifliği, Coombs test pozitifliği, kan laktat dehidrojenazı artışı, hematokrit düşüşü, alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, kan kreatinin artışı, kan basıncı düşüşü, kan basıncı artışı, vücut sıcaklığı artışı, hemoglobin azalması, Seyrek: Anafilaktik şok, geri dönüşümlü aseptik menenjit. Çok seyrek: Hemolizis, aseptik menenjit sendromu. İzole vakalarda: Geri dönüşümlü hemolitik anem/hemoliz, karaciğer transaminazlarında geçici yükselme. **DOZ AŞIMI VE TEDAVİSİ:** Doz aşımına ilişkin herhangi bir klinik çalışma yürütülmemiştir. Önerilen daha fazla doz uygulanması, kanın yoğunlaşmasına ve kan hacminin artmasına, sonuç olarak, özellikle yaşlı hastalarda ve böbrek problemleri olan hastalarda, kalp yükünde artışa yol açabilir. Tedavi semptomatik olarak yapılmalıdır. Bazen diyaliz yapılması gerekebilir. **RAF ÖMRÜ:** 36 ay. **SAKLAMAYA YÖNELİK ÖZEL TEDBİRLER:** 25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız. Dondurmayınız! Donmuş ürünü çözüp kullanınız. Kapalı karton kutusu içinde muhafaza ediniz. İsi ve işiktan koruyunuz. Tek kullanıma amaçlıdır. Çözelti koruyucu içermez. Ürün açılır açılmaz flakon içeriği en geç 24 saat içerisinde kullanılmalıdır. RUHSAT SAHİBİ: CSL Behring Biyoterapi İlaç Dış Ticaret Anonim Şirketi, Büyükdere Cad. No:193 K:2 Levent 34394 İstanbul. **RUHSAT NUMARASI:** 2015/691 İLK RUHSAT TARİHİ: 31.08.2015 **KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:** 31.08.2015 **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE FİYATI:** PRİVİGEN® 10 g/100 mL İV infüzyon için çözelti içeren flakon - 4.005,08 TL. 15.10.2019 tarihi itibarıyla Perakende Satış Fiyatı (KDV dahil) Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. www.cslbehring.com.tr

*TITCK'nın 02.01.2019 tarih, 77893119-000-E282 ve 77893119-000-E283 sayılı kararları ile KİDP endikasyonu uygun bulunmuştur.

Referans: 1, Cramer M, Frei R, Sebald A, Mazzolotti P, Maeder W. Stability over 36 months of a new liquid 10% polyclonal immunoglobulin product (IgPro10, Privigen®) stabilized with L-proline. Vox Sang 2009; 96(3):219-225.

İÇİNDEKİLER

REHBERDE KULLANILAN KISALTIMA VE TERİMLER.....	3
KATKIDA BULUNAN YAZARLAR	4
ÖNSÖZ.....	5
1. İmmünoglobulin Tedavisi Nasıl Ortaya Çıkmıştır? Günümüze Kadar Ne Gibi Değişimler Geçirmiştir? Gelecekte Neler Bekleyelim?	7
1.1. İmmünoglobulin Tedavisinin Tarihçesi.....	7
1.1.1. Tarihte Antikor (İmmünoglobulin) Varlığına Dair Şüpheler, Kanıtlar	7
1.1.2. Antikor İzolasyonu	7
1.1.3. Cohn Fraksiyonasyonu ve Antikor Üretimi.....	7
1.1.4. Antikor Uygulamaları	7
1.1.5. Hastalıkların Tedavisinde Antikor Kullanımı.....	8
1.2. Günümüzde İmmünoglobulin Tedavisi.....	9
1.3. Gelecekte Neler Bekleyelim?	9
2. PİY’lerden Hangilerinde İgRT Endikedir, Kanıtlar Ne Düzeydedir?.....	11
3. Kemik İliği Naklinde İmmünoglobulin Tedavisi Uygulanır mı? Ne Kadar Süreyle?.....	15
4. İmmünoglobulin Ürünleri Nelerdir? Hastanede ve Evde Uygulamanın Farkları Nelerdir?	17
4.1. SKİG mi? İVİG mi? Nasıl Karar Verelim?.....	17
4.2. İntravenöz İmmünoglobulin Tedavisi.....	17
4.3. Subkütan İmmünoglobulin Tedavisi	19
4.4. Hastanede ve Evde Uygulamanın Farkları Nelerdir?	19
4.5. Evde Tedavinin Yönetimi Nasıl Olmalıdır?	20
5. İgRT Alan Hastalarda Aşı Uygulama Esasları Nelerdir?.....	21
6. İgRT Takibinde Bireye Özgü Biyolojik IgG Seviyesi Kavramı Ne Demektir?.....	23
7. Ülkemizde Hangi İVİG Ürünleri Mevcuttur, Farkları Nelerdir?.....	25
8. Her İVİG Aynı mıdır? Hastaya Özel Ürün Seçimi Ne Demektir?.....	29
8.1. Nefrotoksisite Riski Olan Hastada İVİG Seçimi.....	29
8.2. Tromboemboli Riski Olan Hastada İVİG Seçimi.....	29
8.3. İzole İgA Eksikliği Olan Hastada İVİG Seçimi	30
8.4. Metabolik Hastalığa Sahip Hastada İVİG Seçimi.....	30
8.5. Artmış İntravasküler Hacim Artışı Olan Hastada İVİG Seçimi.....	30
8.6. Hiperprolinemili Hastada İVİG Seçimi.....	30
9. İVİG Dozu ve Sıklığı Nasıl Belirlenmelidir, Etkinliği Nasıl Değerlendirilmelidir?	31
9.1. İVİG Başlangıç ve İdame Dozu.....	31
9.2. İVİG Sıklığı.....	31
9.3. İVİG Dozunu Ayarlama.....	31
9.4. İVİG Etkinliğinin Değerlendirilmesi	32
10. İVİG Uygulamalarında Ne Gibi Yan Etkiler Görülür, Nasıl Yönetelim?	33
10.1. Erken Yan Etkiler	33
10.2. Geç Yan Etkiler.....	33

11. İntravenöz İmmünoglobulin Uygulamalarında Dikkat Edilecek Pratik Hususlar Nelerdir?	37
12. Ülkemizde ve Dünya'da Kullanılan Subkütan İmmünoglobulin Ürünleri	41
13. Her SKİG Uygulaması Aynı mıdır? Hastalarda Ürün ve Yöntem Seçiminde Nelere Dikkat Edelim?.....	43
14. SKİG Kullanım İlkeleri Nelerdir? SKİG Dozu ve Sıklığı Nasıl Belirlenmelidir?	45
15. SKİG Etkinliği Nasıl Değerlendirilmelidir?.....	47
16. SKİG Yan Etkileri Nelerdir, Nasıl Yönetelim? Uygulamada Nelere Dikkat Edelim?.....	49
17. Subkutan İmmünglobülin (SKİG) Uygulamalarında Dikkat Edilecek Pratik Hususlar Nelerdir?	51
17.1. Çocuklarda SKİG Kullanımı	51
17.2. Gebelikte SKİG Kullanımı.....	51
17.3. IgA Eksikliğinde SKİG Kullanımı	51
17.4. SKİG Uygulama Pratikleri.....	52

TABLolar

Tablo 1. Kanıta dayalı tıpta kanıt ve öneri düzeyleri.....	4
Tablo 2. İmmünoglobulin üretim basamakları.....	9
Tablo 3. PİY' te İgRT endikasyonları.....	11
Tablo 4. Primer immün yetmezliklerde İgRT kullanımı kanıt kategorisi ve öneri gücü.....	12
Tablo 5. İVİG ve SKİG tedavinin karşılaştırması	18
Tablo 6. İV/SK uygulama yolunun belirlenmesinde göz önünde bulundurulacak faktörler.....	18
Tablo 7. IgG içeren tedavilerden sonra kızamık ve suçiçeği aşısının uygulanacağı zaman aralığı	21
Tablo 8. Ülkemizde lisanslı olan İVİG ürünlerinin genel özellikleri.....	25
Tablo 9. Ülkemizde lisanslı olan İVİG ürünlerinin üretim yöntem ve patojen uzaklaştırma/inaktivasyon basamakları	26
Tablo 10. Ülkemizde lisanslı olan İVİG ürünlerinin IgG, IgG alt grupları, IgA, pH osmolalite, sodyum ve stabilizatör içerikleri.....	27
Tablo 11. İntravenöz immünoglobulin uygulaması ile ilgili yan etkiler ve tedavi yöntemleri	34
Tablo 12. Ülkemizde ve diğer ülkelerde kullanımı onaylı SKİG preparatları.....	42
Tablo 13. SKİG infüzyon reaksiyonlarına yaklaşım	50
Tablo 14. SKİG tedavisinde hasta önerileri	53

ŞEKİLLER

Şekil 1. Serum proteinlerinin elektroforez yöntemi ile gösterimi	7
Şekil 2. İmmünoglobulin tedavisinin tarihçesi (1 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)	10
Şekil 3. İgRT başlarken izlenecek algoritma.....	13
Şekil 4. İVİG tedavisinde bireysel faktörler ve klinik sonuçlarla ilişkili algoritma	39
Şekil 5. Subkütan infüzyon için önerilen uygulama bölgeleri	46
Şekil 6. Serum IgG konsantrasyonunun İVİG, SKİG ve kSKİG verildikten sonraki 1 ay içindeki değişiminin temsili grafiği	47

REHBERDE KULLANILAN KISALTMA VE TERİMLER

AKİY : Ağır kombine immün yetmezlik
Fab : Antigen binding fragment: antijen bağlayan kısım
Fc : Fragment crystallizable region: kristalize olabilen kısım
FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GVHH : Greft versus host hastalığı
HİES : Hiper immünoglobulin E sendromu
HİGM : Hiper immünoglobulin M sendromu
İg : İmmünoglobulin
İgA : İmmünoglobulin A
İgG : İmmünoglobulin G
İgM : İmmünoglobulin M
İgRT : İmmünoglobulin replasman tedavisi
İM : Kas içi
İTP : İmmün trombositopenik purpura
İV : İntravenöz
İVİG : İntravenöz immünoglobulin
KİY : Kombine immün yetmezlik
kSKİG : Kolaylaştırılmış subkütan immünoglobulin
PIY : Primer immün yetmezlik
SK : Subkütan
SKİG : Subkütan immünoglobulin
YDİY : Yaygın değişken immün yetmezlik

Bu dokümandaki verilerin el verdiği ölçüde kanıt ve öneri düzeylerinin sunulması planlanmıştır (Tablo I).

Tablo 1. Kanıta Dayalı Tıpta Kanıt ve Öneri Düzeyleri

Kanıt düzeyi (Kategori)	Kanıt oluşturan araştırma/çalışma
I	Sistemik derleme, meta-analiz, randomize-kontrollü çalışmalar
II	İki grup, non-randomize çalışmalar (ör: kohort, vaka-kontrol)
III	Tek grup, non randomize çalışmalar (ör: önce ve sonra, test öncesi ve test sonrası)
IV	Tanımlayıcı çalışma
V	Uzman görüşü (derleme ve uzman komite raporları içeren vaka raporları ve saygın otorilerin deneyimleri)
Öneri düzeyi	
A	Kanıt I'e dayanan öneri
B	Kanıt II'e veya III'e dayanan öneri veya kategori I'den çıkarım ve tahmin edilen öneri
C	Kanıt IV'e dayanan öneri ya da Kanıt II veya III'ten çıkarım ve tahmin edilen öneri
D	Kanıt V'e dayalı öneri ya da herhangi düzeyde yetersiz veya tutarsız sonucu olan çalışmalara dayalı öneri

Primer İmmün Yetmezliklerde İmmünoglobulin Replasman Tedavisi: Güncel Durum Raporu 2019

Editörler: Prof. Dr. Ahmet ÖZEN, Prof. Dr. Elif KARAKOÇ-AYDINER

Editör Yardımcıları: Prof. Dr. Safa BARIŞ, Doç. Dr. Ayça KIYKIM, Dr. Öğr. Gör. Esra ÖZEK YÜCEL

Katkıda Bulunan Yazarlar (Alfabetik Sıra İle):

Ahmet Oğuzhan ÖZEN¹, Ayça KIYKIM², Aydan İKİNCİOĞULLARI³, Ayşe METİN⁴, Caner AYTEKİN⁵, Çiğdem AYDOĞMUŞ⁶, Deniz ÇAĞDAŞ AYVAZ⁷, Dilara KOCACIK UYGUN⁸, Dilek KARAGÖZ DOĞRUEL⁹, Elif KARAKOÇ AYDINER¹, Fatih ÇELMELİ¹⁰, Ferah GENEL¹¹, Funda ÇİPE¹², Günseli BOZDOĞAN¹³, Güzide AKSU¹⁴, Hasibe ARTAÇ¹⁵, İlhan TEZCAN⁷, Koray HARMANCI¹⁶, Metin AYDOĞAN¹⁷, Mustafa YILMAZ⁹, Mutlu YÜKSEK¹⁸, Necil KÜTÜKCÜLER¹⁴, Neslihan EDEER KARACA¹⁴, Nesrin GÜLEZ¹¹, Ömür ARDENİZ¹⁹, Öner ÖZDEMİR²⁰, Safa BARIŞ¹, Sara Şebnem KILIÇ GÜLTEKİN²¹, Şükrü Nail GÜNER²², Uğur MUŞABAK²³, Yıldız CAMCIOĞLU²

- 1 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji-İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul
- 2 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Klinik İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, İstanbul
- 3 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı, Ankara
- 4 SBÜ Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Ankara
- 5 SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara
- 6 SBÜ İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul
- 7 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara
- 8 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji-İmmünoloji Bilim Dalı, Antalya
- 9 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Adana
- 10 SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya
- 11 SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Çocuk Cerrahisi EAH, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir
- 12 İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul
- 13 Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
- 14 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir
- 15 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Konya
- 16 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Eskişehir
- 17 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Kocaeli
- 18 Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak
- 19 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, İzmir
- 20 Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Sakarya
- 21 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Bursa
- 22 Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı, Konya
- 23 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Yardımcı Yazarlar (Alfabetik Sıra İle):

Esra ÖZEK YÜCEL¹, Işıl ESER ŞİMŞEK², Saliha ESENBOĞA³, Şule HASKOLOĞLU⁴, Şükrü ÇEKİÇ⁵

- 1 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul
- 2 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Kocaeli
- 3 SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bölümü, Ankara
- 4 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı, Ankara
- 5 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Bursa

ÖNSÖZ

Primer İmmün Yetmezliklerde İmmünoglobulin Replasman Tedavisi Kullanımına Yönelik bir Ulusal Dokümana Neden İhtiyaç Vardır?

Son yıllarda primer immün yetmezlik (PİY) alanındaki araştırmalar, hastalıkların temellerini daha iyi anlamamıza olanak sağlamış ve yenilikçi tedavi yöntemlerini kullanıma sunmuştur. Buna paralel olarak PİY’te uzun süredir kullanım geçmişi olan immünoglobulin replasman tedavisi (İgRT) alanında da önemli gelişmeler yaşanmaktadır. Endüstriyel ilerlemeler sayesinde geliştirilen yeni nesil immünoglobulinler eskisine kıyasla daha güvenli tedavi olanağı sağlamakla kalmamış aynı zamanda konsantrasyon ve uygulama yollarındaki çeşitlilikler sayesinde kullanılacak ürün yelpazesini anlamlı olarak artırmıştır.

Primer immün yetmezlik alanındaki farkındalığın artması ve tanısal testlerin yaygınlaşmasına paralel olarak ülkemizin farklı bölgelerinde çalışan hekimlerce artan sayıda PİY olgusu teşhis ve tedavi edilmektedir. Primer immün yetmezlikli hastaların tedavisinde önemli bir yeri olan İgRT’ nin doğru endikasyonla, zamanında ve doğru şekilde uygulanması hastaların yaşam kalitesini artıran en başlıca unsurlardan biridir. Ayrıca bu tedavi sayesinde kalıcı organ hasarına yol açabilen enfeksiyonlar ve bazı ölümcül komplikasyonlar engellenebilmektedir.

Primer immün yetmezliklerde immünoglobulin tedavisine yönelik bir başvuru dokümanı hazırlama ihtiyacı şu nedenlerle gündeme gelmiştir; i. PİY hastalarında sık kullanılan bir tedavi yöntemi olmasına karşın bu tedaviye ilişkin bazı hususlar hekim ve sağlık çalışanları tarafından yeterince bilinmemektedir, ii. Ulusal, Türkçe dilinde yazılmış kapsamlı bir İgRT dokümanı mevcut değildir, iii. Ülkemizde intravenöz ve subkütan yollarla uygulanabilen farklı preparatlar halihazırda bulunmakta ve zaman içinde de dünyada mevcut diğer ürünlerin ülkemizde erişilebilir olması söz konusudur. Tüm bu alternatif ürünler ve uygulama yollarından hangisinin tercih edileceği hastanın klinik durumunun yanı sıra bireysel bazı faktörlerin de içerisinde bulunduğu pek çok husus göz önünde bulundurularak hasta ve hekim iş birliği çerçevesinde belirlenmelidir. Hazırlanan bilimsel raporun tüm bu konularda yol gösterici olacağına inanıyoruz.

İgRT Ulusal Raporunun Kapsamı Nedir?

İmmünoglobulin tedavisinin Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından ilk kabul edilmiş endikasyonu PİY’dir. İmmünoglobulin replasman tedavisi B hücre fonksiyonunu direkt olarak etkileyen PİY’lerde zorunlu ve yaşam kurtarıcı bir tedavidir. Öte yandan T hücre sayı ya da fonksiyonlarındaki bozukluklarına ikincil olarak gelişen B hücre işlev bozukluklarında da immünoglobulin tedavisinin önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Şu husus akılda bulundurulmalıdır ki nadir hastalıklar olan PİY’ler geniş yelpazede ve birbirinden çok farklı özelliklere sahip alt gruplardan oluşmaktadır. Bazı hastalık tiplerinde İgRT’ nin etkinliğini araştıran kontrollü klinik ilaç araştırmaları mümkün olamamaktadır. Bu durumlarda ancak düşük düzeyde kanıt ve öneri düzeyleri ile bir kanaat elde edilebilmektedir. Öte yandan, bazı hastalık gruplarında, temel bilim çalışmalarında elde edilen bulgular İgRT’ nin yarar ve gerekliliği konusunda hastalık bazında yol gösterici olmaktadır. Ancak belirtildiği üzere sunulan tedavi önerileri klinik araştırmalara dayalı olamamaktadır. İmmünoglobulin tedavisinin PİY’ler dışında immün trombositopenik purpura (İTP), Kawasaki hastalığı gibi daha pek çok hastalıkta da kullanım endikasyonu mevcuttur. Ancak bu raporun odağı PİY’lerde İgRT kullanımı olduğundan diğer endikasyonlar üzerinde durulmayacaktır.

Ülkemizde PİY alanında uzmanlaşmış geniş yazar kadrosunun katılımıyla hazırlanan bu ulusal raporun gerek güncel genel bilgi ve gerekse pratik yaklaşımlar konusunda PİY’te immünoglobulin tedavisi uygulayacak İmmünoloji ve Alerji hekimlerine yararlı olmasını dileriz. Bu dokümanın hazırlanmasındaki olağanüstü destekleri nedeniyle tüm yazarlara ve bu sürecin her aşamasındaki kıymetli katkıları nedeniyle AİD İmmünoloji Çalışma Grubu üyeleri Prof. Dr. Safa Barış, Doç. Dr. Ayça Kıyıkım ve Dr. Öğr. Gör. Esra Özek Yücel’e ayrıca teşekkürlerimizi arz ederiz.

Prof. Dr. Ahmet ÖZEN

Prof. Dr. Elif KARAKOÇ-AYDINER

Editörler

Prof. Dr. Bülent E. ŞEKEREL

Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
Yönetim Kurulu Başkanı





*Elinizde tuttuğunuz bu rehber; tüm yaşamını bilime ve eğitime adayan,
rehberimizin deđerli yazarlarından,
merhum Prof. Dr. Mustafa Yılmaz'a adanmıştır.*

1. İmmünoglobulin Tedavisi Nasıl Ortaya Çıkmıştır? Günümüze Kadar Ne Gibi Değişimler Geçirmiştir? Gelecekte Neler Bekleyelim?

1.1. İmmünoglobulin Tedavisinin Tarihçesi

1.1.1. Tarihte Antikor (İmmünoglobulin) Varlığına Dair Şüpheler, Kanıtlar

Hastalıkların mikrobiyal etiolojisi ilk olarak 1800'lü yılların sonunda Louis Pasteur ve Robert Koch'un çalışmaları ile kanıtlanmıştır. Shibasaburo Kitasato, Koch'un laboratuvarında çalışırken bir anaerobik bakteri olan *Clostridium tetani*'nin ilk kültürünü üretmiştir, ardından von Behring ile birlikte *C. tetani* kültür filtratlarında tetanoz toksininin varlığını göstermiş, bu çalışmalarını 1890 yılında 'Hayvanlarda difteri ve tetanoza karşı bağışıklık mekanizması' başlığı ile yayımlamışlardır. Takip eden çalışmalarda, von Behring ve Kitasato immünize hayvanların serumunda 'antikor' moleküllerini tanımlamış, antikorların özgül olarak difteri ve tetanoz toksinlerini nötralize edebileceğini göstermişlerdir. Von Behring bu alandaki çalışmaları ile 1901 yılında, Tıp ve Fizyoloji alanında, ilk Nobel ödülünü almıştır (1, 2).

1.1.2. Antikor İzolasyonu

Fetal kandaki difteri ve tetanoz antitoksin düzeylerinin anne kanı ile benzer olduğu gözlemlenmiş ve antikorların plasenta aracılığı ile anneden bebeğe geçebileceği bildirilmiştir. Bu çalışmalara dayanarak Mc Khann ve Chu, 1933 yılında plasental ekstrelerde antikorların dağılımını inceleyerek plasenta ekstrelerinden amonyum sülfat ile ayrıştırılan difteri antitoksininin difteri toksinini nötralize edici aktivitesini göstermişlerdir. Kızamık'a maruz kaldıktan hemen sonra kas içi (İM) enjeksiyonla verdikleri plasenta ekstreleri için 'Ya çocukları kızamık'a karşı tamamen koruyor ya da hastalığın farklı bir formuna neden oluyor' diyerek özgül antikor varlığına ve ayrıştırılabileceğine dikkat çekmişlerdir.

Antikorların daha ileri yöntemlerle tanımlanması İsveç'li kimyagerler Heidelberger ve Pederson'un 1937 yılında antikor proteinlerini ultrasantrifüj ile moleküler ağırlıklarına göre ayrıştırmaları sayesinde olabilmıştır. Sedimentasyon ile elde edilen ürün, Tiselius tarafından elektroforez kullanılarak globulin fraksiyonuna ayrıştırılmış, 'gamaglobulin', ısıya dirençli bileşen olarak adlandırılmıştır.

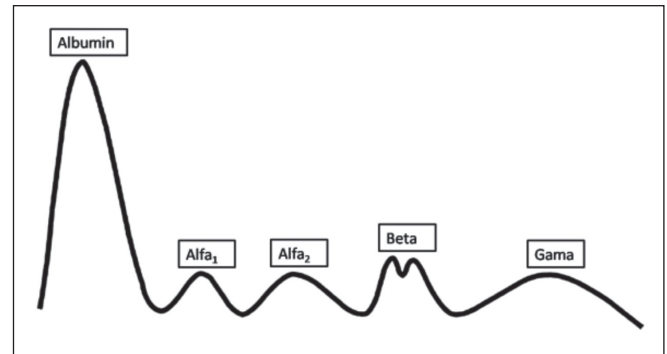
Tiselius ve Kabat serum proteinlerini elektroforez yöntemi ile göstermiş ve 1939 yılında yayımlamışlardır (Şekil 1) (1).

1.1.3. Cohn Fraksiyonasyonu ve Antikor Üretimi

Cohn ve ark. 1944 yılında insan plazmasını gamaglobulin kısmı dahil olmak üzere protein sınıflarına ayıran ve Cohn damıtması II olarak bilinen bir seri soğuk etanol çöktürme basamağı ile saflaştırma işlemini geliştirmişlerdir. Bu şekilde hastalara güvenle enjekte edilebilecek bir ürün elde edilmiştir. Enders, fraksiyon II'yi antikor aktiviteleri açısından analiz etmiş ve difteri antitoksini ve kabakulak antikorunu da içeren beş farklı antikor olduğunu ve bunların başlangıçtaki plazmaya göre 15-30 kat daha konsantre olduğunu göstermiştir. Stokes ve ark. 1944 yılında, kızamık epidemisinde kızamık enfeksiyonu uzun süren çocuklarda Cohn fraksiyon II'de ilk olarak immün serum globulin adını verdikleri antikorların varlığını göstermişlerdir. Beş yaş ve altındaki çocukların 2.0-2.5 mL İM antikor dozları ile korunduğu, 6-12 yaş arasındaki çocukların korunması için 4-5 mL antikora ihtiyaç duyulduğu, bazı hastaların da daha yüksek antikor dozlarından faydalanmış olduğu gözlemlenmiştir. Damardan verilen yüksek dozların, kızamığın erken dönemlerinde terapötik değer sağlayabileceği öne sürülmüştür (1, 2).

1.1.4. Antikor Uygulamaları

1952 yılında Bruton, tekrarlayan enfeksiyon ve sepsis atakları olan bir erkek çocukta serum elektroforez yöntemi ile hastada gamaglobulin fraksiyonunun olmadığını gös-



Şekil 1. Serum proteinlerinin elektroforez yöntemi ile gösterimi

termiştir. Hastanın dolaşımdaki gamaglobulin düzeyleri subkütan (SK) infüzyon ile uygulanan 3,2g/ay antikor ile ölçülebilir düzeylere çıkmış, pnömokokal enfeksiyonları tamamen ortadan kalkmıştır. Bu gözlem sonrası Amerikalı araştırmacı Janeway ve pek çok başka bilim insanı tarafından agramaglobulinemili hastalara bu şekilde tanı konularak tedavi uygulanmıştır. İlk dönemlerde ürün sterilite ve pirojenite açısından test edilse dahi, soğukta üretilmediği için bakteriyel toksinlerle kontaminasyon oluşmuştur. Janeway tarafından da SK yolun tercih edilmesine karşın, ilerleyen yıllarda antikorlar İM olarak uygulanmaya başlanmıştır. Kas içi uygulanan antikorlar 1950'lerde antikor eksikliği olan hastalarda standart tedavi haline gelmiş ve 2 dekat boyunca bu endikasyonla kullanılmıştır. Uygulamalar ile hastaların prognozu düzelmiş ve böylece bu tedavinin etkinliği kanıtlanmıştır. Önerilen doz başlangıçta 25 mg/kg/hafta olarak belirtilmiştir. 1950'lerde İM kullanım için immünoglobulin G (İgG)'nin etkinliği kanıtlandıktan sonra, İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi (British Medical Research Council) antikor eksikliği olan hastaların tedavisinde 50 mg/kg/hafta dozunu optimal doz olarak önermiştir. 1966'da Janeway serum düzeylerinde 200 mg/dL'lik bir artışın invaziv bakteriyel enfeksiyonları önlemek için yeterli olduğunu belirtmiş ve 300 mg/kg başlangıç dozu sonrası 100 mg/kg/ay doz ile devam etmeyi önermiştir. Kas içine uygulanan serum İg ile maksimum serum düzeylerine ulaşmanın günler alması, enjeksiyonların çok ağrılı olması, gluteal bölgeye verilen yüksek hacimlerde sinir hasarı riski ve daha yüksek dozlar için koruyucu olarak kullanılan civanın endişe uyandırması İM uygulama sırasında yaşanan temel sorunlar olmuştur. Bu ürünler yan etkileri (titreme, ateş, şok ve hatta ölümcül reaksiyonlar) nedeniyle intravenöz (İV) olarak kullanılamamıştır.

Antikor eksikliği olan hastalarda intravenöz immünoglobulin (İVİG) ile akut ve kronik enfeksiyonların etkin bir şekilde azaldığının ve İM immünoglobulin (İg)'e üstünlüğünün gösterilmesi ile 1980'lerden itibaren İV yol tercih edilmeye başlanmıştır.

Primer immün yetmezlikli (PİY) hastaları içeren klinik çalışmalarda İV çok geniş doz aralıklarında kullanılmıştır. İmmün yetmezliği olan hastalarda aylık 400 mg/kg ve üzeri dozlarda uygulandığında akut enfeksiyon sıklığı ve ağırlığının azalmasında önemli ölçüde faydalı olduğu görülmüştür.

1.1.5. Hastalıkların Tedavisinde Antikor Kullanımı

1981 yılında Imbach ve ark. PİY'li trombosit sayısı düşük olan bir hastada 0,4g/kg'dan intravenöz immünoglobulin (İVİG) verdikten sonraki 24 saat içinde trombosit sayılarının yükseldiğini ve 4 günlük ek infüzyonlardan sonra trombosit sayılarındaki artışın devam ettiğini bildirmişlerdir. Bu gözlem, daha sonra kontrollü çalışmalarla doğrulanmış ve İTP'de yüksek doz İVİG uygulaması kabul gören bir uygulama haline gelmiştir.

Daha yüksek dozlarda antikor verme isteği, İV olarak uygulanabilecek İg için bir seri üretim değişikliğine neden olmuştur. Antikorum İV uygulandığında ortaya çıkan yan etkilerin öncelikli olarak kompleman bağlayıcı aktiviteye bağlı olduğuna inanılmıştır. Bu nedenle ilk dönemlerde İV hazırlanması sırasında kompleman bağlayıcı aktivitesini ortadan kaldırmak amacıyla, antikorlar proteolitik enzimlerle muamele edilmiştir. İlk ticari İVİG antikoru pepsin ile işlenerek üretilmiştir. Pepsin ile işlem gören İVİG'deki temel içerik 2 adet antijen bağlama bölgesi olan ve F(ab) olarak adlandırılan antijen bağlayan fragmandır. Bu F(ab) kısmı spesifik antikor aktivitesi, antijen bağlama ve toksin nötralizasyonundan sorumlu İg parçasıdır. Antijen bağlama ve toksin nötralizasyonundan sorumlu olan F(ab) kısmının İg işlevinde önemli kısım olduğu, bu nedenle antikorum kristalize kısmının (Fc) gerekmediği düşünülmüştür. Ancak daha sonra Fc kısmının da immün modülasyonda önemli olduğu anlaşılmış ve pepsin ve papain gibi enzimatik işlemlerin kullanılmasından vazgeçilmiştir. Bu modifikasyonlar antikor aktivitesini önemli ölçüde azaltmış, bazı antikorumların yarı ömrünü kısaltmıştır. Günümüzde pek çok ticari İVİG Cohn soğuk etanol damıtmasını takiben yan etkilere neden olan İgA gibi molekülleri ortadan kaldıran saflaştırma basamakları ile üretilmektedir.

Üretim işlemlerine ek olarak, yıllar içinde İVİG formülasyonları da değişmiştir. Önceleri pek çok ticari İVİG pH 6.4-7.2 ve 50 mg/mL olarak formüle edilmiştir. Ürünler genellikle bir stabilizatör varlığında dondurularak kurutulmuştur, çünkü nötr pH'daki İgG çözeltileri kararsızdır ve depolama sırasında çökelti oluşturur. İmmünoglobulin solüsyonlarının düşük pH'da fiziksel olarak stabil olduklarının keşfedilmesi ile birlikte günümüzde İVİG ürünleri sıvı olarak hazırlanmaktadır. İmmünoglobulin üretimindeki basamaklar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. İmmünoglobulin üretim basamakları

Üretim aşaması	Yöntem
İgG elde edilmesi	Soğuk etanol fraksiyasyonu <ul style="list-style-type: none"> • Cohn yöntemi • Modifiye Cohn-Onclay yöntemi
Saflaştırma (İgG agregatları ve diğer maddelerin temizlenmesi)	Kromatografi <ul style="list-style-type: none"> • İyon değişimli kromatografi • Anyon kromatografisi • Kaprilat kromatografisi Enzimatik veya kimyasal modifikasyon <ul style="list-style-type: none"> • Kaprilat çökeltme, DEAE-<i>Sephadex</i> • Oktanoik asit fraksiyasyonu/çökeltmesi • Polietilen glikol çökeltme
Stabilizatör	Şeker (sukroz, maltoz, glukoz) Aminoasit (prolini glisin)
Patojen uzaklaştırma/inaktivasyonu	<i>Düşük pH uygulaması</i> Pepsin ve düşük pH (4.4) uygulaması Solvent/deterjan uygulaması Kaprilat uygulaması Virüs filtrasyonu <ul style="list-style-type: none"> • Derin filtrasyon • Ultrafiltrasyon • Nanofiltrasyon Pastörizasyon

İmmün trombositopenik purpurada yüksek doz İVİG tedavisi kullanımı ile enfeksiyonların önlenmesinin ötesinde immünomodülatör etkinin gösterilmesi ile İVİG tedavisi pek çok farklı klinik durumun tedavisi için kullanılmaya başlanmış, bu durum klinik uygulamalarının genişletilmesinde (nörolojik hastalıklar, dermatolojik hastalıklar, otoimmün bozukluklar v.b.) etkili olmuştur. İmmünoglobulin tedavisinin ortaya çıkışı ve tarihçesi Şekil 2'de özetlenmiştir (1).

1.2. Günümüzde İmmünoglobulin Tedavisi

Günümüzde immünoglobulin uygulamaları iki başlık altında toplanmaktadır (3).

1. Yerine koyma tedavisi (400-1000 mg/kg): Antibakteriyel ve antiviral antikorlar sağlar. Adaptif immün sistemi uyarır.
2. İmmünomodülatör tedavi (2g/kg): Dolaşımda yer alan patojenik otoantikorların nötralizasyonu, yüksek dozlarda kompleman kaskadının inhibisyonu, başlıca regülatör T hücre aktivasyonu ve çoğalmasını uyurarak, dendritik hücre ve B hücre modülasyonu ile adaptif immün cevabın modülasyonu, otoantikorların Fc reseptörlerinin blokajı v.b. gibi etkiler.

İntravenöz immünoglobulin içeriğinde ve üretiminde belirlenmiş olan standartlar şu şekildedir (3):

- >1000 sağlıklı ve düzenli olarak kan veren donörlerden oluşturduğu plazma havuzundan elde edilmeli.
- Tüm bağışlar virüs enfeksiyonları için taranmalı (Hepatit B, Hepatit C ve insan immün yetmezlik virüsü).
- Enfeksiyöz ajan bulaştırmamalı.
- İVİG preparatları içinde yer alan İgG yapısı normal insan serumunda yer alanla benzer olmalı.
- Yarı ömrü 3-4 hafta olmalı.
- 50g/L olarak belirlenen düzeyde İg içermeli.
- En az iki spesifik antikor içermeli (antiviral ve antibakteriyel).
- Trombojenik aktivite göstermemeli, içerdiği İgG intakt olup fonksiyonel Fc fragmanını içermeli.
- Alt grupları benzer olmalı ve %5'ten az agregre İgG, %7'den az F(ab') İgG, 0.006- 40 mg düzey aralığında İgA içermeli.

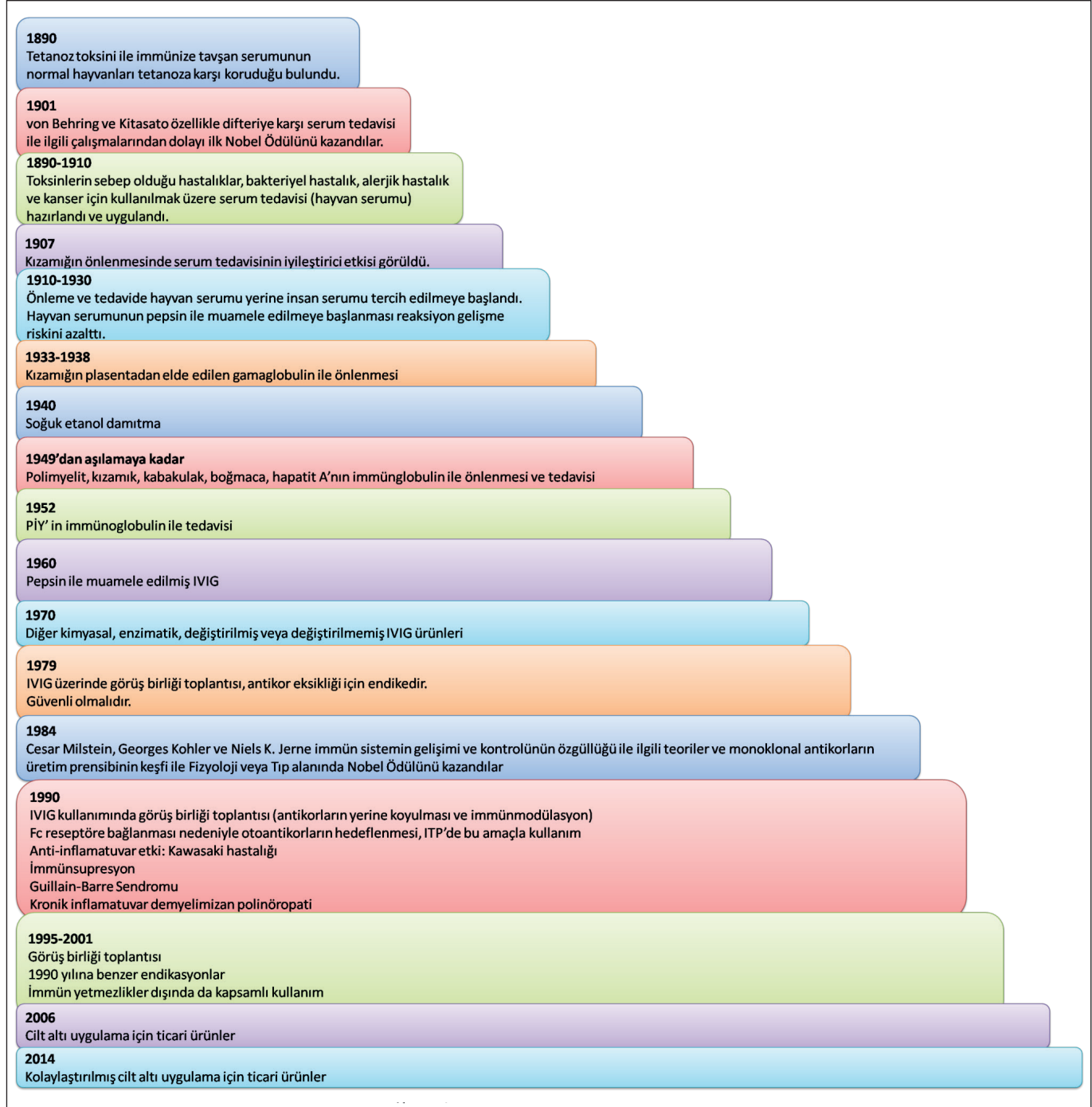
İntravenöz immünoglobulinlerin üretim ve içerikleri ile ilgili standart ve bu standartlara göre yapılan denetimlerle birlikte İVİG preparatlarının farklı özellikleri bulunmakta ve bu farklı özelliklerine göre hastalarda tercih sebebi olmaktadır. Ürünler, İV infüzyon için 50 mg / mL (%5) veya 100 mg / mL (%10) İgG çözeltisi olarak lisanslıdır, ancak üründen ürüne ve üreticiden üreticiye önemli ölçüde değişebilir.

1.3. Gelecekte Neler Bekleyelim?

Son yıllarda SK ve hiyalüronidaz enzimi ile kolaylaştırılmış cilt altı immünoglobulin uygulamasını sağlayan infüzyon pompa sistemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Respiratuvar sinsityal virüs için yüksek antikor titreleri içeren İVİG ürünleri onaylanmıştır. Bundan sonra diğer mikroorganizmalar için yüksek antikor titresi içeren ürünlerin (hiperimmünoglobulin) de piyasada yerini alması beklenmektedir. Araştırılan bir alternatif yaklaşım da plazma kaynaklı İgG'yi monoklonal antikorlar ile önemli patojenlere yönlendirmektir. İmmünoglobulin G molekülünün yarı ömrünü artırmak için kimyasal olarak değiştirilmeye çalışılmaktadır. Bu şekilde infüzyonlar arasındaki sürenin uzatılması hedeflenmektedir (3). Tüm bunların dışında antikor eksikliği olan hastalarda klasik İgRT'ye rağmen devam eden kronik, tekrarlayan sinüzit için int-

ranazal; kronik ishal için oral veya enteral; tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve bronşektazi gibi komplikasyonlar için nebülize formda immünoglobulin kullanımının kısmi yarar sağladığına yönelik yayınlar vardır.

Antikor üretim eksiklikleri olan PİY hastalarında immünoglobulin yerine koyma tedavisi hastaların yaşam kalitelerini olumlu yönde etkilemektedir. Kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri tıbbın tüm alanlarında olduğu gibi İgRT’de de giderek ağırlık kazanmaktadır.



Şekil 2. İmmünoglobulin tedavisinin tarihçesi (1 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

2. PİY'lerden Hangilerinde İgRT Endikedir, Kanıtlar ne Düzeydedir?

İmmünoglobulin G (İgG), immün sistemi modüle eden en önemli ve tek “doğal ve özgün” immün moleküldür. Bir biyolojik ürün olarak İgG'nin primer immün yetmezliklerde kullanımı, sadece enfeksiyonlarla mücadele yeteneği ile değil aynı zamanda antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkileri nedeniyle de giderek artmaktadır (4-7). Döküman ve semptomatik İgG düşüklüğü ve/veya spesifik antikor yapım eksikliği olan tüm PİY'lerde replasman amacı ile uygulanır. Başta antikor eksiklikleri olmak üzere, pek çok PİY'te tedavinin temelini oluşturur. İmmünoglobulin terapötik amaçla ilk kez 1952 yılında, Ogden Carr Bruton tarafından X'e bağlı Agammaglobulinemi (XLA)'nin tanımlandığı hastada kullanılmıştır (4, 5). 1981'de ise İV yoldan verilmeye olanak sağlayan İg preparatlarının eldesi sayesinde modern anlamda İg (İVİG) replasmanı tedavileri gündeme gelmiş ve zaman içinde pek çok PİY'te standart tedavi haline gelmiştir

(5-8). Son yıllarda toplanan çeşitli deneysel kanıtlar, İVİG'nin immün yetmezliklerdeki terapötik etkisinin, pasif bir antikor transferinden ziyade PİY'te daha aktif rollerinin (ör: dendritik hücre matürasyonu, monositlerden proinflamatuvar sitokin salınımını azaltma, CD4+ T hücrelerinde uzun süreli, regülatuar T hücrelerde geçici artış gibi) olduğunu ortaya koymaktadır (7). İmmünoglobulin replasman tedavisi (İgRT) gerektiren PİY hastalarında; tedavinin başlanması ile hastaların sağlık durumlarının hızla düzeldiği, aktivite kısıtlamalarının önemli ölçüde azaldığı ve yaşam kalitelerinin çarpıcı bir şekilde arttığı, kalıcı organ hasarlarının ve komplikasyonların engellendiği ve enfeksiyon ilişkili ölümlerin önemli oranda azaldığı gösterilmiştir (5, 7, 8). Bu etki, PİY tanısı erken konulduğunda ve İgRT organ hasarı oluşmadan önce başladığında daha belirgin hale gelmektedir. İgRT endikasyonları Tablo 3'de verilmektedir (6, 9).

Tablo 3. PİY' te İgRT endikasyonları

2011*	2014†	2017‡
(1) Fonksiyonel matür B hücre yokluğu	1) Antikor Eksiklikleri	(1) B hücre yokluğuna bağlı agammaglobulinemi
(2) Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ile birlikte serum Ig düşüklüğü	a) X Linked veya otozomal agammaglobulinemi	(2) Bozulmuş spesifik antikor yanıtı ile hipogammaglobulinemi
a) İgG düzeyi <2 g/L olan çocuk ya da erişkinler	b) YDİY	(3) Normal immünoglobülin düzeyi ile birlikte bozulmuş spesifik antikor fonksiyonu
b) Kayıtlı sık enfeksiyonu olan ve İgG düzeyi 2-5 g/L ile birlikte spesifik antikor eksikliği bulunan hastalar	c) Hiper İgM Sendromları	(4) Normal antikor fonksiyonu ile birlikte hipogammaglobulinemi
c) İgG düzeyi <5 g/L olan ancak ciddi ve tekrarlayıcı enfeksiyon ve spesifik antikor eksikliği saptananlar	d) Geçici hipogammaglobulinemi (seçili olgularda)	(5) İzole İgG alt grup eksikliği ile birlikte tekrarlayan enfeksiyonlar
	e) İgG subgrup eksiklikleri, IgA eksikliği ile birlikte olan veya olmayan	(6) Genetik olarak tanımlanmış bir PİY'de kompleks bir immün yanıt nedeniyle tekrarlayan enfeksiyonlar
	f) Normal serum immünoglobülin düzeyi ile birlikte olan antikor eksiklikleri (seçili olgularda)	
	2) Kombine immün yetmezlikler	
	a) AKİY (nakil öncesi tüm hastalarda, nakil sonrası B hücre fonk.yeterli oluncaya kadar)	
	b) Wiskott-Aldrich sendrom	
	c) Ataksi-Telenkiectazi (antikor eksikliği varsa)	
	d) Kıkırdak saç hipoplazisi	
	e) MHC sınıf I ve II eks.	
	f) X-linked lenfoproliferatif send.	
	g) 22q11 delesyon sendromu (ağır antikor eksikliği varsa)	
	h) Hiper-IgE sendromları (ağır antikor eksikliği varsa)	
	i) NEMO defekti	

*9 no'lu referans; †5 no'lu referans; ‡6 no'lu referans.

İgRT; hayat kurtarıcı bir tedavi olmakla birlikte plazma kaynaklı bir biyolojik ürün olması sebebiyle potansiyel yan etkileri olabileceği ve bazı istenmeyen (ör: mikroorganizma transmisyonu) durumlara yol açabileceği unutulmamalıdır. Sınırlı temin imkânı, olası yan etkiler, bazı durumlarda terapötik olarak kullanımına dair yeterli araştırma olmayışı nedeniyle, hekimlerin İg reçete ederken mevcut endikasyonları bilmeleri önemlidir. Nitekim Amerikan Alerji Astım İmmünoloji Akademisi (AAAAI) çalışma grubu 2006 yılında İgG' nin tedavi amaçlı kullanımı ve kanıt düzeyi ile ilgili hazırladığı derlemeyi güncelleyerek bir kılavuz oluşturmuş ve 2017 yılında yayınlamıştır (6). Kanıt kategorileri ve kanıt oluşturan çalışmaların hiyerarşisi PİY'ler için Tablo 4'de verilmiştir (5). Ancak kanımızca, halen toplanmış olan bu kanıtların İgRT' ne sağlayacağı katkı sınırlıdır. Çünkü PİY'te İgRT endikasyonlarını sadece kanıt kategorisi ve öneri gücüne dayalı olarak belirlemek ve önermek; bu hastalıkların klinik, immünolojik, genetik çeşitliliği, tanıdaki güçlükler ve her yıl tanımlanan yeni hastalıklar nedeniyle kapsayıcı ve/veya doğru olmayabilir.

Ölümçül olabilen bazı hastalık tiplerinde İgRT' nin etkinliğini araştıran kontrollü klinik araştırmalar mümkün olamamaktadır. Bu durumlarda ancak düşük düzeyde kanıt ve öneri skorları ile bir kanaat elde edilebilmektedir. Öte yandan, bazı PİY'lerde ise kesitsel vaka çalışmaları

rından elde edilen bulgular İgRT' nin yarar ve gerekliliği konusunda hastalık bazında önemli ölçüde yol gösterici olmaktadır. Ağır-semptomatik antikor eksiklikleri olan XLA, Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (YDİY) ve hiper immünoglobulin M sendromu (HİGM) olan hastalarda İg replasmanı tedavinin temelini oluşturmaktadır (5-8). Ancak günümüzde tanımlı 350'den fazla PİY arasında, primer antikor eksikliği hastalıkları dışında yer alan ancak antikor üretiminin olmadığı veya yetersiz olduğu, tekrarlayan ve alışılmadık ağır enfeksiyonlarla karakterize ağır kombine/kombine immün yetmezlik, immün disregülasyon hastalıkları ve hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda B hücre engraftmanı sağlanıp yeterli İg üretimi oluncaya kadar, hatta bazen ömür boyu sonrası İV veya SK yol ile İgRT gerekmektedir. Bazı PİY'lerde hümoral immün sistemin nasıl etkilendiği tam bilinmemekte, mevcut antikor ölçümü ve fonksiyon testleriyle de antikor yanıtları tam olarak değerlendirilememekle beraber hastalar İgRT' den klinik anlamda belirgin fayda görmektedir.

AAAAI çalışma grubunun 2017'de yayınlanan derlemesinde PİY hastalıkları İgRT endikasyonu açısından 6 farklı fenotip çerçevesinde değerlendirilmiştir (6). B hücre yokluğuna bağlı Agammaglobulinemi İgRT' nin en önemli ve net endikasyonudur. İVİG kullanımı bu hastalarda akut ve kronik enfeksiyonları ciddi şekilde azaltarak açık bir fayda sağlamıştır (6). Ağır Kombine İmmün Yetmezlik'in,

Tablo 4. Primer immün yetmezliklerde İgRT kullanımı kanıt kategorisi ve öneri gücü.*

Fayda	Hastalık	Kanıt kategorisi	Öneri gücü
Kesinlikle faydalı	• B hücre yokluğu ile seyreden PİY	II	B
	• Hipogammaglobülinemi ve bozulmuş spesifik antikor üretimi ile seyreden PİY	II	B
	• Antikor kalite ve miktarında değişik bozuklukların olduğu ayrı bir genetik PİY olarak tanımlanmış hastalıklar**	IV	D
Muhtemelen faydalı	• Normal İgG düzeyi ile birlikte bozulmuş spesifik antikor üretimi	III	C
Fayda sağlayabilir	• Süt çocukluğunun geçici hipogammaglobülinemisi ***	II-III	C
	• Diğer immün mekanizmalardan kaynaklanan, ancak B hücre fonksiyonunu etkileyerek tekrarlayan enfeksiyonlara yol açanlar	IV	D
	• Selektif antikor eksikliği "hafıza fenotipi"	IV	D
	• İzole İgG alt grup eksiklikleri (İgG ₁ , İgG ₂ , İgG ₃) ile birlikte tekrarlayan enfeksiyonlar	III	C
Fayda sağlama olasılığı düşük	• İzole IgE eksikliği	IV	D
	• İzole İgG ₄ eksikliği	IV	D
	• Selektif IgA eksikliği	IV	D
	• İzole İgM eksikliği	IV	D

* 5 numaralı referanstan alıntılanmıştır.

**Kombine immün yetmezliklerde kanıt kategorisi ve öneri gücü düşük olsa ile bu hastalarda İgRT verilmelidir.

***Geçici hipogammaglobülinemi olgularında ağır seyir gösteren %10'dan daha az bir hasta grubunda İgRT gerekebilir.

tüm fenotiplerinde İgRT başlanmalıdır. Nakil sonrası dönemde, gen tedavisi veya enzim replasmanı alan hastalarda, yeterli B hücre fonksiyonu sağlanıncaya kadar İgRT' ne devam edilmelidir (5, 10).

Bozulmuş spesifik antikor yanıtı ile hipogammaglobulinemi tablosunun prototip hastalığı olan YDİY'te İgRT'nin enfeksiyon sıklığını, kronik akciğer enflamasyonunu ve bronşektazi gelişimini azalttığı gösterilmiştir (6-8, 11). YDİY'li hastalarda İgRT'nin etkinliği gösteren çift kör plasebo kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Ancak eldeki kanıtlar YDİY'te bu tedavinin gerekliliği konusunda yeterince inandırıcıdır (5, 12).

YDİY tanı kriterlerini karşılamayan, sınıflandırılmamış hipogammaglobulinemisi olan hastalar klinik ve immünolojik bulgular açısından yakından takip edilmelidir. Bu hastalarda izlenecek yol Şekil 3'de sunulmaktadır (13).

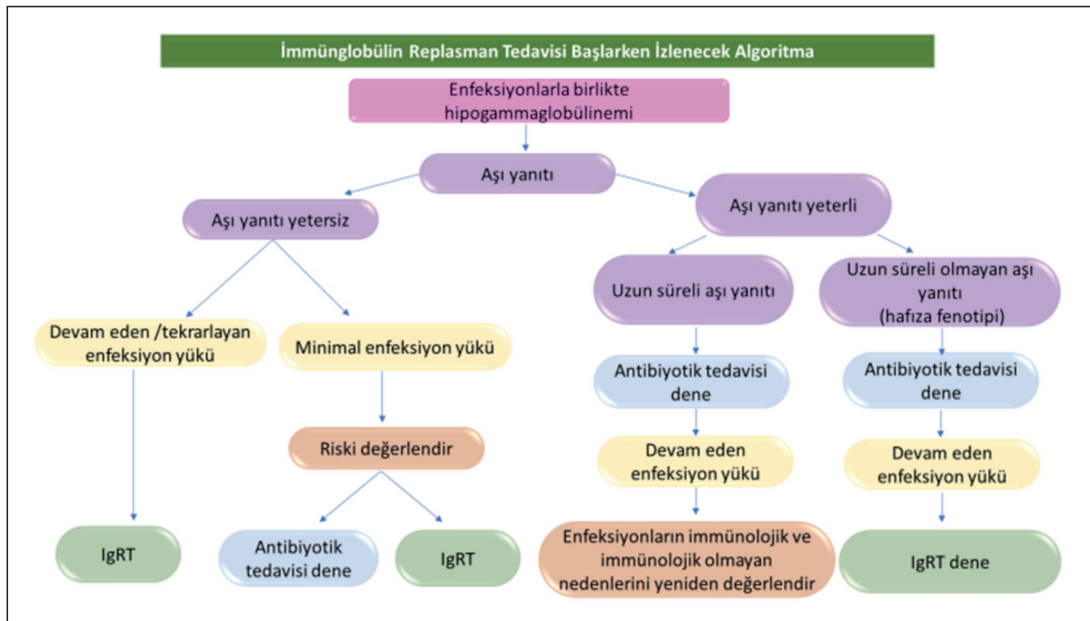
İzotip dönüşüm defektlerinde (CD40, CD40L eksiklikleri, AID ve UNG defektleri) İgRT ile menenjit, pnömoni, alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, osteomyelit, mastoidit gibi enfeksiyonların ciddi oranda azaldığı bildirilmiştir (12).

Normal immünoglobulin düzeyi ile birlikte spesifik antikor üretimi (selektif antikor eksikliği) bozulmuş, çoklu polisakkarit antijeni içeren aşılardan sonra yeterli yanıt geliştirmeyen hastalar tanı zorluğu yaratmaktadır. Koruyucu polisakkarit antijen konsantrasyonu 1,3 mg/mL olarak ka-

bul edilir. Selektif antikor eksikliğinde, ilk basamak tedavi koruyucu antibiyotik kullanılmasıdır. Ancak polisakkarit aşılara ciddi yanıtızsızlık ve koruyucu antibiyotik tedavisine rağmen kanıtlanmış, İV antibiyotik tedavisi gerektiren tekrarlayan enfeksiyonlar, tedavisi güç ve işitme kaybı riski olan tekrarlayan otit, bronşektazi, tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı yaşam kalitesinin azaldığı, çoklu antibiyotik duyarlılığı nedeniyle enfeksiyon tedavisinin güçleştiği olgularda İgRT başlanması uygundur (6). Bu olgularda; İgRT tercihen bahar aylarında kesilip 3-5 ay sonra hastaların immün yanıtları yeniden kontrol edilmelidir. Bazı hastalar 6-24 ay İgRT aldıktan sonra (çoğunlukla çocuklar) polisakkarit pnömokok aşısına daha iyi yanıt oluşturabilmekte ve klinik düzelmeye göstermektedir. Aksi durumdaki hastalarda, tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle yeniden İgRT başlanması gerekmektedir. İgRT bir veya iki kez kesilerek hastanın spesifik antikor eksikliğinin geçici olup olmadığı anlaşılabilir (6).

Süt çocukluğunun geçici hipogammaglobulinemisi, çok sık karşılaşılan nedeni tam olarak bilinmeyen, spesifik antikor yanıtının yeterli olduğu bir durumdur. Aslında fizyolojik, iyi seyirli ve kendiliğinden düzelen bir hastalıktır. Sadece ağır seyir gösteren az sayıdaki (<%10) hastada geçici olarak İgRT verilmesi düşünülebilir (5, 6).

İzole İgG alt grup eksikliği olan hastaların çoğu asemptomatik iken daha az bir kısmında spesifik antijenlere zayıf antikor yanıtı ve tekrarlayan enfeksiyonlar görülmektedir.



Şekil 3. İgRT başlarken izlenecek algoritma.

Koruyucu antibiyotik tedavileri yanında eşlik eden alerjik rinit veya astım gibi tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarına zemin hazırlayan durumların tedavisi temel tedavidir. Bu grupta İgRT tartışmalıdır. Diğer tedavilerin başarısız kaldığı hastalar için saklanmalıdır (6).

Tekrarlayan enfeksiyonları olduğu halde immün sistem değerlendirmesi normal veya normale yakın olan altta yatan nedenin bilinmediği PİY'lerde İgRT tek tedavi seçeneği olabilmektedir. Bu defektler; difteri, tetanoz toksoidleri, H. İnfluenza aşılarının hatırlatma dozlarından sonra zayıf antikor yanıtı yanında yetersiz hücrel immün yanıt oluşturmaktadırlar. Kombine İY'ler (örn. DOCK8 eksikliği, MHC Sınıf I, MHC Sınıf II eksikliği gibi), sendromik

özellikleri olan kombine immün yetmezlikler (örn. Wis-kott Aldrich Sendromu, Ataksi- Telenjektazi, ağır antikor eksikliği olan Di George Sendromu, gibi) ve immün disregülasyon hastalıklarında (örn. LRBA eksikliği, CTLA4 eksikliği, CD70 eksikliği, Hiper immünoglobulin E sendromu (HİES) gibi) İgRT önerilmektedir (5, 6, 8, 9, 14).

Özetle, İgRT immün sistemin önemli bir parçasını yapılandırarak pek çok PİY'li hastanın ufkunu ve PİY hastalıklarının seyrini büyük oranda değiştirmiştir. Birçok PİY hastalığında vazgeçilmez ve hayat kurtarıcı bir tedavi haline gelmiştir. İgRT' nin etkinliğine yönelik doğru ve yeterli kanıt oluşturabilmek ve endikasyonları daha net tanımlayabilmek için kapsamlı çalışmalara gerek vardır.

3. Kemik İliği Naklinde İmmünoglobulin Tedavisi Uygulanır mı? Ne Kadar Süreyle?

Kemik iliği nakli birçok benign ve malign hastalık tedavisinde hayat kurtarıcı bir tedavidir. Genellikle kemik iliğindeki nişleri boşaltmak ve kök hücrelerin daha etkili bir şekilde yerleşip çoğalmasının sağlamak amacıyla hastalara öncesinde kemoteröpatik ilaçlardan oluşan hazırlama rejimi verilmesi gerekmektedir. Özellikle miyeloablatif hazırlama rejimi alan hastalarda derin nötropeni ve lenfopeni dönemi nakil sonrası ağır enfeksiyonlar açısından risk faktörleridir. Kemik iliği nakli sonrasında verici kaynağına göre değişmekle birlikte 2-4 hafta içinde nötrofiller ile başlamak üzere, sonraki haftalarda monositler, NK hücreler, trombosit ve eritrositler iliğe yerleşmektedir (engrafman). T- ve B- hücreler ise en son yükselme gösterir. B hücrelerin engrafmanı 1-2 yıl arasında T hücrelerden daha geç olmaktadır. Bu derin nötropeni ve lenfopeni döneminde hastalar ağır bakteriyel, viral ve fırsatçı enfeksiyonlara açıktır (15-19).

Primer immün yetmezlik hastalıkları içinde özellikle kombine immün yetmezlikler (KİY), fagositer sistem eksiklikleri ve immün disregülasyonla giden birçok hastalık için kemik iliği nakli tek küratif tedavi yöntemidir. Özellikle ağır kombine immün yetmezlikli (AKİY) hastalar bunlar içinde en acil olan ve nakil yapılmadığı takdirde en geç 2 yaşa kadar ölümlerle sonuçlanan en ağır grubu oluşturmaktadır (15, 16).

Ağır kombine immün yetmezlik tanılı hastalarda kemik iliğinde lenfositler olmadığından hastalara hazırlama rejimi verilmeden de kemik iliği nakli yapılabilmektedir. Hazırlama rejimi almadan kök hücre nakli yapılan hastalarda B hücrelerde engrafman olmayabilir. Özellikle IL2RG/JAK3 ve RAG mutasyonlarına bağlı AKİY'lerde hastalar nakil sonrasında da İVİG bağımlı kalabilmektedir (%15-58) (15, 16).

B hücrelerin fonksiyon görmesi, T hücrelerin rekonstitüsyonuna da bağlıdır. Bazı B+ olan AKİY fenotiplerinde var olan B hücreler alıcının T hücreleri ile etkileşerek normal fonksiyonuna kavuşabilir. Bu nedenle hazırlama rejimi almayan ve miyeloid engrafmanı olmayan hastaların bazılarında da B hücre engrafmanı olup İVİG bağımlılığı ortadan kalkabilir. İVİG alma ihtiyacının devam etmesi greft versus host hastalığı (GvHH), enfeksiyonlar, otoim-

münite ve nütrisyonel destek ihtiyacı olması ile orantılı bulunmuştur (15-20).

Hastalarda belli aralıklarla CD19⁺ ve CD20⁺ hücre sayısı ile İgG, İgA ve İgM düzeyleri takip edilmelidir. Ancak, nakil sonrası İg replasman gerekliliğini belirlemek için sadece B hücre sayısı yeterli olmayıp, B hücre fonksiyonlarının da değerlendirilmesi gerekli olmaktadır. Sayısal olarak B hücrelerde engrafman görüldüğünde izotip dönüşümü yapmış B hücreler akım sitometri ile tespit edilerek (CD19⁺/CD27⁺/IgD⁻) matürasyonu değerlendirilmelidir. Normal ya da normale yakın İgM ve/veya İgA düzeyleri ve A/B kan grup antijenlerine karşı İgM tipi antikorların varlığı ($\geq 1/8$ titrede pozitif olması) fonksiyonel B hücrelerin indirekt bir göstergesidir. Ayrıca hastanın aşılarda yapılabildiği, aşı öncesi ve sonrası antikor yanıtları da B hücre fonksiyonlarını bir diğer değerlendirme yöntemidir (15, 16).

Nakil sonrasında İVİG bağımlı kalan hastalarda, B hücre fonksiyon testlerinde bir veya daha fazla pozitif durumda İVİG bağımlılığının kalktığı düşünülebilir. Replasman tedavisine ara verilip takip edilmesi planlanıyorsa, viral hastalıkların azaldığı ilkbahar/erken yaz dönemleri tercih edilmelidir. Kesildikten en az 3 ay sonra aşılarda yapılabildiği yanıtlarına bakılması gerekmektedir (15).

Çeşitli çalışmalarda, enfeksiyon profilaksisi amacıyla kök hücre nakli yapılan hastalara rutin İVİG kullanımı hakkında çelişkiler mevcuttur. Düzenli olarak hastalara İVİG verilmesi yerine daha etkili ve daha spesifik profilaksi rejimleri kullanılması daha fazla gündemdedir (17-19). Bazı araştırmalarda, nakil sonrası ilk 100 gün içinde ciddi hipogamaglobulinemisi (İgG < 400 mg/dL) olan kök hücre nakli yapılan hastalarda (%20-25) bakteriyel enfeksiyonları önlemek için rutin İVİG kullanımını önerilmektedir (18). Hipogamaglobulinemik hastada kök hücre nakli yapılmayan hastalara göre standart dozdan daha sık ve daha yüksek dozda İgRT kullanabilir. Çünkü normal sağlıklı kişilerde İVİG yarı ömrü 18-23 gün iken, kök hücre nakli alıcılarında enfeksiyonlar İgG katabolizmasını hızlandırdığı için 1-10 gün arası daha kısadır. Bir veya iki haftada bir serum İgG düzeylerini kontrol ederek İVİG dozu ayarlanmalıdır (18, 19).

İntravenöz immünoglobulinin yararı, dozu ve içeriği konusu da tartışmalıdır (17-19). Daha eski çalışmalarda enfeksiyon, interstisyel pnömoni ve greft versus host hastalığının önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (18). Ancak geniş meta-analizlerde klinik yararının olmadığı hatta yüksek doz İVİG tedavisinin sinüzoidal obstrüksiyon sendromunun artması açısından risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (18). Yirmi yedi çalışmanın derlendiği bir meta-analizde rutin İVİG tedavisi kullanılmasının genel sağ kalım üzerine yararı olmadığı bildirilmiştir. Akut GvHH (8 çalışma, n=1097) ve CMV hastalığı (2 çalışma, n=167) riskini azalttığı, tersine sinüzoidal obstrüksiyon

sendromu (3 çalışma, n=384) ve hastalık relapsını artırma açısından riski arttırdığı (7 çalışma, n=1647) bildirilmiştir (20).

Sonuç olarak, ağır hipogamaglobulineminin sağkalımı azaltan bir faktör olduğundan, İgRT tedavisi düşük İgG düzeyi (İgG<400 mg/dL) ve buna bağlı tekrarlayan enfeksiyon riski olan hastalarda önerilmektedir (BIIt) (17-20). İVİG bağımlılığını denetlemek için hastaların B hücre sayısı ve fonksiyonları ayrıntılı testlerle değerlendirilmelidir, uygun olan hastalarda İVİG kısa süre kesilerek takibi yapılması önerilebilir.

4. İmmünoglobulin Ürünleri Nelerdir? Hastanede ve Evde Uygulamanın Farkları Nelerdir?

İmmünoglobulin ürünlerinin aktif komponentleri çok sayıda sağlıklı donörden elde edilen poliklonal doğal antikorlardır. Bu antikorlar, mikrobiyal antijenlere, öz antijenlere ve diğer antikorlara (anti-idiotip antikor) özgüdür (21). İmmünoglobulin ürünleri, normal serumdaki İgG subgrup dağılımına uygun şekilde intakt İgG içermektedir. Normal bir farmakokinetik ve farmakodinamik etkinlik için Fab ve Fc fragmanlarının yapısının korunması esastır. İg ürünleri, binlerce donörün plazma havuzundan elde edildiği için, tek bir bireyin sahip olacağına çok üzerinde bir repertuar çeşitliliği sergiler ve bu da enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklarda kullanım etkinliğinin temelini oluşturmaktadır (22, 23). İmmünoglobulin ürünleri *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella*, *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, herpes virüsler, EBV, parvovirus B19, kızamık, kabakulak, rubella gibi çok sayıda patojene spesifik antikor barındırmaktadır (22). Polispesifik İg ürünleri süperantijenlere bağlanarak T hücre aktivasyon ve proliferasyonuna neden olabilmektedir (22). İmmünoglobulin ürünleri geniş spektrumda sınıf değişimi yapmış, anti-karbonhidrat antikorlar içerir. Ayrıca üretim ile ilgili farklılıklara göre eser miktarlarda albümin, İgA, İgE, İgM, şeker, sodyum, eser miktarda solventler ve deterjanlar içerebilir ve bu proteinlerin bazıları tolerabiliteye etkili olabilmektedir (22). Günümüzde %5 ve %10 konsantrasyonda İV, %10-%20 konsantrasyonlarda SK, ve %10 konsantrasyonunda hyaluronidaz içerikli kolaylaştırılmış SKİG (kSKİG) ürünleri mevcuttur.

4.1. SKİG mi? İVİG mi? Nasıl Karar Verelim?

İmmünoglobulinler İV veya SK yolla uygulanabilmektedir. Bu kararın verilmesinde bireyin tercihi yanı sıra çok sayıda faktörün göz önünde bulundurulması gerekmektedir (21). Her iki uygulama da, *ciddi bakteriyel enfeksiyonların önlenmesinde* benzer etkinliğe sahip olmakla beraber farklı avantaj ve dezavantajlara sahiptir (6) (Tablo 5 ve Tablo 6) (24). Subkütan ve İV tedavi verilirken, hastanın yaşam biçimi, ihtiyaçları, tedavi uyumu, klinik tablosu, yan etki profilinin dahil olduğu bir analiz sürecinin ardından, hastanın birebir karar sürecine dahil edildiği bir yaklaşım izlenmesi uygundur. Yakın zamanda yayınlanan ve yaygın

değişken immün yetmezlik (YDİY)'li olgularda farklı İg uygulamalarının karşılaştırıldığı çok merkezli prospektif bir çalışmada, tedavi seçiminin hasta-hekim iş birliği ile yapılması halinde, İg uygulama yolunun yaşam kalite skoru üzerine bir etkisinin bulunmadığı sonucuna varılmıştır (25). Bazı olgularda yukarıda bahsi geçen koşulların değişmesi halinde, SKİG ve İVİG tedavileri dönüşümlü olarak kullanılabilir.

Mevcut çalışmalar, SKİG ve İVİG tedavilerinin enfeksiyon sıklığı üzerine etkilerini değerlendirmede yeterli değildir ve özellikle sinopulmoner enfeksiyonların önlenmesinde uzun dönem etkinlik kıyaslamaları konusunda literatür verisi yetersizdir. İntravenöz immünoglobulin tedavisinden SKİG tedavisine geçiş yapan olgularda sinopulmoner enfeksiyonların kontrolü amacıyla antibiyotik kullanım gerekliliği devam edebilmektedir (6). Dört farklı SKİG ürününün değerlendirildiği 7 farklı çalışmanın derlendiği bir analizde kararlı İg düzeylerinin yıllık *ciddi olmayan bakteriyel enfeksiyon* sıklığında azalmayla birlikte olduğu gösterilmiştir. On farklı SKİG ürününü kıyaslayan prospektif bir çalışmada, serum İgG düzeylerinin yıllık enfeksiyon sıklığı ile ters ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Buradan hareketle, daha yüksek serum İg seviyelerine ulaşılması enfeksiyon kontrolünde yardımcı olabilir (6). Ürüne ulaşımın olmaması veya ürünün tolere edilememesi gibi nedenlerle ürün değişikliği gündeme gelebilir. İntravenöz ve SK ürünler jenerik ürünler değildir ve birbirleri yerine kullanılamazlar, her hasta için en güvenli profile sahip spesifik bir ürün seçilmelidir ve ürün değişikliği ancak reçete eden hekimin aktif katılımı doğrultusunda yapılmalıdır. İgRT altında enfeksiyonların kontrol altına alınmaması veya ciddi enfeksiyon gelişmesi halinde serum kararlı İgG ölçümleri yapılmalı ve buna zemin hazırlayan nedenler (yeni bir komorbiditenin eklenmesi, kronik enfeksiyon, renal veya intestinal yolla İgG kaybı, tedaviye yetersiz uyum) değerlendirilmelidir (6).

4.2. İntravenöz İmmünoglobulin Tedavisi

İntravenöz immünoglobulin tedavisinin SKİG tedavisine kıyasla temel avantajı çok daha yüksek volümlerde uygulanabilmesidir ve bu nedenle pik serum konsant-

rasyonuna çok daha hızlı ulaşılabilir ve daha az sıklıkta uygulama mümkün olabilir. İntravenöz uygulaması ayrıca akut enfeksiyon nedeniyle yüksek doz tedavi gerektiren, otoimmün hastalığı bulunan ve immünomodülatör etkinliğinden faydalanmak amacıyla yüksek doz immünoglobulin planlanan bireylerde tercih edilebilir (6). İntravenöz

immünoglobulin periferik veya santral yolla uygulanabilir. Ancak sadece İVİG uygulaması için port veya santral venöz kateter yerleştirilmesi enfeksiyon ve tromboz riskinde artışa neden olabileceğinden önerilmemektedir (21). İntravenöz erişim sorunu olan bireylerde SK uygulama tercih edilebilir.

Tablo 5. İVİG ve SKİG Tedavinin Karşılaştırması

	İVİG	SKİG
Uygulama	İV infüzyon	Subkütan infüzyon veya hızlı puşe
İnfüzyon sıklığı	Her 2-4 haftada bir	Her günden ayda bire kadar değişken
Volüm	Yüksek	Düşük
Gerekli zaman	2-6 saat	30-90 dk (infüzyon) 5-20 dk (hızlı puşe)
Yüksek doz tedavi	Mümkün	Bölge başına ve bölge sayısına göre sınırlı volümde uygulama
İgG düzey ölçümü	Vadi İgG düzey kontrol	İgG düzeyleri stabil, herhangi bir zamanda yapılabilir
Farmakokinetik	Zirve İgG'ye hızlı erişim, dalgalı serum İgG düzeyi, düşük vadi İgG düzeyi, "çekilme" etkileri	Stabil serum İgG düzeyleri ve "çekilme" etkisi gözlenmemesi
İnfüzyon	İV erişim gerektirmesi Eğitilmiş personel gerektirmesi	İV erişim yokluğunda tercih Kişinin kendisi, partneri veya ebeveyni tarafından uygulanabilmesi
İnfüzyon bölgesi	Hastane, klinik, infüzyon merkezi	Ev
Uygulama bölgesinde (lokal) yan etkiler	Nadir	Yaygın ancak genellikle ciddi değil, zamanla azalma eğiliminde, şişlik, eritem, birkaç saat veya gün kaşıntı
Sistemik reaksiyonlar	Genellikle ilk veya infüzyonlarda yaygın	Nadir
Hasta memnuniyeti	Kendine enjeksiyon yapmak istemeyen ya da kurumda sağlık hizmeti isteyenler	Esnek, bağımsız, hareketli yaşam veya seyahat edenler
Maliyet	Daha yüksek (ürün, İV uygulama, kurum ödemesi, hemşirelik ücretleri)	Daha düşük (ürün, pompa)
Hasta özellikleri	Bağımlı ve uyumsuz hastalarda tercih	Güvenilir, uyumlu, renal veya kardiyak yetersizlik varlığında tercih

24 no'lu referanstan alıntılanmıştır.

Tablo 6. İV/SK Uygulama Yolunun Belirlenmesinde Göz Önünde Bulundurulacak Faktörler

Damar yolu erişimi
Total aylık doz
İV uygulama ile ilişkili baş ağrısı, miyalji, halsizlik gibi yan etkiler
İV ile ilişkili ciddi yan etki öyküsü (aseptik menenjit, tromboz, renal yetmezlik)
SK uygulamaya ilişkin rölatif kontrendikasyonlar (yaygın cilt lezyonları, cilt altı yağ doku eksikliği, kanamaya yatkınlık, ciddi trombositopeni, antikoagülan kullanımı)
Hastanın tercihi ve uyumu
Ürünün mevcudiyeti, finansal faktörler, ulaşım

24 no'lu referanstan alıntılanmıştır.

4.3. Subkütan İmmünoglobulin Tedavisi

Subkütan immünoglobulin tedavisi İVİG tedavisine benzer etkinliğe sahip olması, daha az sistemik istenmeyen etki gelişimi, daha kısa infüzyon süresi ve neredeyse hiç “çekilme” etkisine neden olmaması, hastalara daha esnek bir uygulama şeması sağlaması ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlaması gibi özellikleri nedeniyle giderek daha fazla oranda hasta ve hekim tarafından tercih edilen bir tedavi şeklidir (24). Subkütan İg tedavisi, daha önceden İVİG almamış bireylerde de etkin bir yöntemdir (6). Özellikle kronik renal yetmezlikli, kardiyovasküler problemleri bulunan, obez bireyler veya infantlarda olduğu gibi venöz erişim sorunu olan, trombofili eğilimi bulunan, yüksek katabolizma hızına neden olabilen ek komorbiditesi bulunan (protein kaybettiren enteropati, yaygın bronşektazi, immünsüpresif tedavi kullanımı), anti-İgA ilişkili reaksiyon öyküsü bulunan vakalarda uygun bir tedavi seçeneği olabilir (6). Bugüne değin SKİG tedavisi ile ilgili renal yetmezlik bildirimleri bulunmamaktadır (6). Subkütan İg tedavisinin gebelik süresince de etkin bir tedavi olduğu gösterilmiştir (26). İkinci ve 3. trimesterde, kilo alımı ve plazma volümünde artma nedeniyle İgG dağılımının değişmesi ile ilişkili olarak, İVİG tedavisinin etkinliği azalmaktadır (27). Özellikle obezite nedeniyle yüksek konsantrasyonda İg replasmanına ihtiyaç duyulan ve tromboemboli riski yüksek olan gebelerde SKİG tercih edilebilir.

Otoimmün ve inflamatuvar komplikasyonlar nedeniyle yüksek doz ve volümde İg uygulamanın gerekli olduğu koşullarda İV yol temel tedavi seçimidir. Bununla birlikte, yakın zamanda yayınlanan 5 yıllık retrospektif bir analiz, yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) tanısı olup İTP öyküsü veren olgularda, İVİG tedavisinden SKİG’e geçiş yapılması halinde İTP atak sıklığında artış olmadığını ve trombositopeni riskinin çukur İgG seviyesinin 700 mg/dL altına inmesi halinde arttığını göstermiştir (28).

Çok sayıda çalışmada SKİG tedavisinin İVİG ile kıyaslandığında yaşam kalitesi üzerinde belirgin olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (6, 25). Bu çalışmalar, SK tedavide yaşam kalite artışının temel nedeninin bireylerin bu tedaviyi ev koşullarında ve istedikleri zamanlarda uygulayabilmeleri olduğuna işaret etmektedir. Bu avantaj, daha yüksek hasta tatmini ve daha az okul ve iş gücü kaybı sağlamaktadır. Subkütan tedavide daha kararlı bir serum İgG düzeyi sağlanabildiği için bir sonraki İVİG infüzyonundan

önceki haftada deneyimlenen halsizlik ve enfeksiyona eğilim gibi “çekilme” bulguları gözlenmemektedir (6). Ayrıca, SK tedavinin İVİG tedavisine kıyasla maddi açıdan da daha avantajlı olduğu gözlenmektedir. Ekonomik avantajlar ülkeler arasında değişkenlik göstermekle birlikte, Avrupa’nın çeşitli bölgelerinde ve Kanada’da gerçekleştirilen çeşitli analizlerde, SK tedavinin sağlık harcamalarında belirgin tasarruf sağladığı belirlenmiştir (6).

Subkütan İg tedavisi, yaygın cilt lezyonları veya cilt altı yağ doku eksikliği bulunan, ciddi trombositopeni veya antikoagülan kullanımı nedeniyle kanamaya yatkınlık sergileyen bireylerde uygun olmayabilmektedir. Bazı çocuklar ve adolesanlar sık ve birden fazla iğne uygulamasına sıcak bakmayabilmekte, bazı teknik sorunlar ve zorluklar nedeniyle SK tedaviden İVİG tedavisine geçişi uygun bulabilmektedir (6). SKİG tedavisi aile desteği sağlayamayan, ileri yaşta olan, malzemeye ulaşım sorunu yaşayan bireylerde uygun olmayabilir (6). Özellikle pompa kullanım gerekliliği bulunan SKİG uygulamalarında (kSKİG) infüzyon bölgesinden sızıntı, sık alarm sesi duyulması, uygulama basamaklarından birinde blokaj yaşanması gibi bazı dış kaynaklı sorunlar, bu uygulamanın tercih edilmesini zorlaştırabilmektedir. Subkütan İg tedavisi bireyin sürece aktif katılımını gerektirmesi nedeniyle, tedavinin sorumluluğunu almak istemeyen ve evde kendini güvende hissetmeyen bireylerde uygun bir seçim olmayabilmektedir.

4.4. Hastanede ve Evde Uygulamanın Farkları Nelerdir?

İntravenöz uygulamalar hastane ortamında, yan etki yönetiminde deneyimli sağlık ekibinin gözetiminde yapılmakta ve bazı durumlarda premedikasyon uygulanabilmektedir. Evde uygulama hastanın aktif katılımını gerektirdiği için bir eğitim süreci gerektirir ve premedikasyon genellikle gerekli değildir. İntravenöz İg uygulamalarında 2-4 haftada bir damar yolu açılması ve hastanın hastanede belli bir süre kalması gerekmekte ve bu nedenle iş ve okul devam sorunu oluşturabilmektedir. Subkütan İg tedavisi ise damar yolu açılmasına ve hastane başvurusuna gerek duyulmayan bir tedavi şeklidir. Daha esnek bir uygulama olanağı sağlamakta ve uygun şartlar sağlandığı sürece seyahat gibi aktivitelerde dahi tedavi aksamadan uygulanabilmektedir. Bu özellikle aktif okul ve iş hayatı olan bireylerde önemli avantaj sağlayabilmektedir.

4.5. Evde Tedavinin Yönetimi Nasıl Olmalıdır?

Hastalar ve çocuğuna tedavi vermeyi planlayan ebeveynler, deneyimli medikal personel ve hemşirelerce yürütülen bir eğitim programına dahil edilmektedir. Eğitim sürecinin ardından hasta veya aile üyelerince evde veya seyahatte uygulama yapılabilmektedir. Subkütan immünoglobulin tedavisi başlanması halinde hastaların tedaviye yönelik beklentileri konusunda önceden hazırlanmasının, uyumu arttırdığı gösterilmiştir (29). Bir

anket çalışması, bazı olguların SKİG tedavisi konusunda yanlış anlaşımalar sergilediğini göstermiştir. Örneğin, “SKİG tedavisi daha fazla zaman harcanmasına neden olur”, veya “cilde enjektörün batırılması ağrılı bir işlemdir” gibi gerçekçi olmayan algılamalar dikkat çekmiştir. Ayrıca, bazı olguların evde tedavinin ciddi yan etkilere zemin hazırlayacağı düşüncesine sahip olduğu gösterilmiştir. Buna yönelik olarak verilecek eğitim potansiyel yan etkilerle mücadeleyi içermelidir ve bireyin yeterliliği evde ilk infüzyon deneyimini yaşamadan önce eğitim sürecinde kanıtlanmış olmalıdır (30).

5. İgRT Alan Hastalarda Aşı Uygulama Esasları nelerdir?

Aktif bağışıklama ile; sağlıklı bireylerde koruyucu antikorların yapımı başlatılıp immünolojik bellek oluşturulmakta, aynı patojen ile tekrar karşılaşmada konağın hastalıktan korunması sağlanmaktadır. Primer immün yetmezlikli bireylerde uygulanan aşının koruyucu olabilmesi, immün sistemdeki yetersizliğin şiddeti ve uygulanan tedavi yöntemine bağlıdır (31-34). Primer immün yetmezlikler, immün sistem açısından oldukça heterojen bir hastalık grubudur. Bu hastaların başlıca morbidite ve mortalite nedeni enfeksiyonlar ve bunlara bağlı gelişen komplikasyonlardır. Bu nedenle aşı ile enfeksiyon hastalıklarından korunması gereken temel hasta grupları arasındadır. Her tip primer immün yetersizlik için her bir aşının zarar-yarar hesabı yapıldıktan sonra, hasta aşının yan etkilerinden korunmalı ve hastayı enfeksiyonlardan koruyacak güvenle aşı uygulanmalıdır.

İmmün yetmezliği olan hastalara aşı uygulaması için kanıta dayalı bir veri veya yayın bulunmamaktadır. Primer immün yetersizliğin tipine göre bazı hasta grupları aşı antijenine immün yanıt oluşturamaz iken, attenüe canlı virüs veya bakteri içeren aşı uygulanan diğer bir hasta grubunda, canlı etkenler konakta hızla çoğalıp ölümcül hastalıklara yol açabilmektedir (31-34).

Damar içi veya SK uygulanmakta olan immünoglobulin preparatlarının içeriğinde %95-99 Total İgG bulunmakta olup İgG1, İgG2, İgG3 ve İgG4 den ibarettir. Serumda yarılanma ömürleri ise 15 ila 26 gün arasında değişmektedir. Çok düşük oranda içeriğinde İgA ve İgM barındırmaktadır. Ayrıca çok sayıda konaktan toplanan plazmadan elde edilmesi nedeniyle Sitomegalovirüs, Hepatit B/A, Rubeola, Varisella, Ebstein-Barr, Herpes simpleks, İnfluenza, Paramiksovirus, Poliovirus, Parainfluenza, Adenovirus, Echovirus, Parvovirus B19, Rubellavirus gibi viral etkenlere karşı anti-viral antikorlar ve *S.pneumoniae*, Streptokok tip A (Anti-ASLO), *C.Tetani*, *H.influenzae* Tip b, *P.aeruginosa* (ekzotosin, elastaz, alkalenproteaz), *C. diphtheria* gibi bakterilere karşı anti-bakteriyel antikorlar içermektedir. İmmünglobulin replasman tedavisi ile, plazmasında İgG'si bulunmayan ya da düşük düzeyde olan, antijene karşı antikor üretemeyen hastalara eksik İgG, İV veya SK yolla yerine konularak patojenlere karşı

hastayı enfeksiyonlardan koruma hedeflenmektedir. Moleküler inceleme yöntemlerindeki son gelişmeler, PİY'e neden olan birçok yeni genin belirlenmesini sağlamış ve yeni tanımlanan bu PİY hastalıklarının giderek daha iyi bilinmeye başlamasıyla İg kullanma endikasyonları da artmıştır (35). Aşılamaya karşı konağın verdiği antikor yanıtları immünoglobulin tedavisi kararında önem kazanmıştır. Protein veya polisakkarit antijenlerine karşı zayıf aşı yanıtı veren ve hipogammaglobulinemisi olan bireylere immünoglobulin tedavisi önerilmektedir.

İmmünoglobulin replasman tedavisi hiç uygulanmamış bir hastaya canlı aşı yapıldıktan en az 14 gün sonra İVİG ya da SKİG uygulanabilirken toksoid ve inaktif aşı immünoglobulin replasman tedavisinden etkilenmez. Öte yandan düzenli replasman yapılmayıp bazı endikasyonlarda immünoglobulin verilen hastalara, intravenöz yada subkutan yolla uygulanan immünoglobulin dozuna göre, değişen süreler içerisinde canlı aşılar uygulanabilir (Tablo 7) (31).

Tablo 7. İgG içeren tedavilerden sonra kızamık ve suçiçeği aşısının uygulanacağı zaman aralığı

Ürün ve endikasyonu	Doz	Canlı aşılama için beklenen süre
İVİG		
PİY	400mg/kg	8 ay
İTP	1000mg/kg	10 ay
Kawasaki	2000mg/kg	11 ay
RSV-İV-İG	750mg/kg	9 ay
Tetanoz, Hepatit İM-İG		3 ay
Kuduz İg		4 ay
Suçiçeği, Kızamık İg		5 ay
Tam kan transfüzyonu		6 ay
Plazma		7 ay

İmmünoglobulin replasman tedavisi almakta olan YDİY hastalara canlı olmayan grip aşısı önerilmektedir çünkü immünoglobulin içeriğinde güncel İnfluenza virüslerine karşı antikor bulunmamaktadır, ancak hastaların koruyucu antikor düzeyi düşük olmaktadır (32-34).

6. İgRT Takibinde Bireye Özgü Biyolojik İgG Seviyesi Kavramı Ne Demektir?

İmmünoglobulin replasman tedavisi hem SK hem de İV yolları etkili olup, her iki tür uygulama da sıklıkla iyi tolere edilmektedir. Tedavi rejimleri bebekler, çocuklar, erişkinler ve yaşlılarda optimal medikal sağlık ve yaşam kalitesinin sağlanabilmesi için kişiselleştirilebilmektedir. Sıklık, doz, uygulama şekli, evde veya hastanede uygulama, kendi kendine, ebeveyn veya hemşire tarafından İgG infüzyonu bireysel hasta ihtiyaçlarına uyacak şekilde uyarlanabilmektedir. Bu süreçte hasta ve ailesinin hastalığın anlaşılması ve düzenli tedavinin önemi konusunda eğitimleri gerekli olmaktadır. İmmünoglobulin replasman tedavisinin amacı enfeksiyonların görülme sıklığı ve şiddetinin azaltılabilmesi ve bronşektazi gibi hedef organ hasarının gelişiminin önlenmesi veya geciktirilmesi için serum İgG düzeyinin normal sınırlarda tutulmaya çalışılmasıdır. Tedavi sırasında bireysel farklılıklar göz önünde alınarak her birey için enfeksiyonlardan koruyacak ideal İgG biyolojik seviyesi belirlenmelidir. Bu seviyedeki İgG düzeyinin sağlanabilmesi için verilecek İgRT doz miktarının ve aralığının kişiselleştirilmesi kavramına "bireysel biyolojik İgG seviyesi" denilmektedir.

Deri altı veya intravenöz uygulama seçimi klinik ve hasta ile ilgili parametrelere bağlı olmaktadır. Farmakokinetik açıdan bakıldığında İVİG direkt olarak intravasküler kompartmana verilir, hızlıca yüksek serum pik düzeyine ulaşmakta, ancak infüzyonu izleyen birkaç gün içinde ekstravasküler alana dağılıma sonrası düzey düşmeye başlamaktadır (36). Deri altına uygulamayla ise İgG önce lenfatik sisteme, daha sonra kan dolaşımına katılır. Subkütan İg infüzyonu ile hızlı İgG piki gözlenmemesi nedeniyle ciddi sistemik yan etki sıklığı İV yola göre anlamlı derecede düşüktür. Bunun yanında haftalık uygulama sıklığı sonucu daha kararlı serum İgG düzeyinin sağlanabilmesi SKİG tedavisinin diğer bir avantajlı yönüdür. Ayrıca İV uygulama ile ilgili sistemik reaksiyon riski, damar yolu gereksinimi, ülkemizde sağlık kuruluşunda infüzyon gerektirmesi, uzun İV infüzyon süresi, hastaneye ulaşım zorluğu ve kişisel tercih SKİG endikasyonlarını oluşturmaktadır. Öte yandan sık enfeksiyon öyküsü olmayan, hastalığa bağlı ciddi komplikasyon gelişmemiş olgularda, anksiyete bozukluklarında ya da hasta/ailenin haftalık veya 10 günde bir sık aralarla değil de 4-6 haftada bir tedavi rejimini

seçmesi durumunda İV infüzyon rejimi öncelikli tercih olmaktadır.

Bu temel farmakokinetik ve dinamik farklılıkların yanı sıra İgRT etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli gereçlerden birisi olan serum İgG düzeylerinin takibi kolay ve faydalı bir yol olmakla beraber, bireyselleştirilmiş tedavide mutlaka hastanın klinik ve diğer laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirilmesi gereklidir (37). Bunlar enfeksiyon sıklığı, antibiyotik kullanım sıklığı, yaşam kalitesi, tedavi memnuniyeti, bronşektazi varlığı, okul veya işe devamsızlık süresi, görüntüleme yöntemleriyle kanıtlanan patolojik bulgular, beta-2 mikroglobulin ve henüz araştırma aşamasında olan Fc reseptör polimorfizmleridir (37, 38). Genel olarak serum İgG düzeyinin >500 mg/dL tutulması hedefdir. Çalışmalarda İgG düzeyinde 100 mg/dL artış sağlanması ile pnömoni insidansının %27 azaldığı gösterilmiş olup son yıllarda enfeksiyonlardan daha anlamlı korunma adına hedef düzey 750-800 mg/dL olarak kabul görmektedir (39, 40). Persistan bronşektazisi olan hastaların bronşektazisi olmayanlara göre hedef İgG düzeyinin sağlanması için daha yüksek dozda İgRT' ne ihtiyaç duydukları bilinmektedir (6, 40). Primer immün yetmezliklerde başlangıç dozu İVİG için 400-600 mg/kg, 3-4 haftada bir olarak planlanmakta, hastanın İgG düzeyleri ve klinik gerekliliğe göre doz arttırılabilmektedir. Hastanın İVİG replasmanından 4 hafta sonra bakılan İgG değeri hedef düzeyin altındaysa ve enfeksiyon sıklığında anlamlı azalma olmamışsa doz aralığı kısaltılabilmekte veya bir sonraki uygulama için verilecek doz arttırılabilmektedir. Bireysel katabolizma farklılıkları ve altta yatan immün yetersizliğin şiddeti ile de ilgili olarak tam tersine İgG >800-900 mg/dL gibi yüksek değerler saptanırsa infüzyon aralığı açılabilir. İVİG alan bir hastada SK tedaviye geçilirken Avrupa rejimine göre aylık total doz eşit olarak 4 haftaya, Kuzey Amerika rejimine göre aylık total dozun %137'si 4 haftaya dağıtılabilir (6) (37, 38). Merkezimizde SKİG İgRT aylık doz 4 eşit doza bölünerek, son İVİG infüzyonundan 1 hafta sonra başlanılarak uygulanmaktadır. SKİG tedavisi 100 mg/kg /hafta olarak düzenlenir. Yüzde 20, %16 ya da %10 konsantrasyonda olan preparatlar SKİG tedavisi için kullanılmaktadır. SKİG uygulaması hastaya göre haftada 1 ya da 2, 10 günde 1 ya da 2 haftaya bir 200 mg/kg şeklinde

düzenlenebilmektedir. Daha önceden İVİG tedavisi almayan ve ilk kez SKİG uygulanacak hastalarda başlangıçta yükleme dozunun verilmesi gerekli olabilmektedir. Başlangıç yükleme dozu ardışık 5 gün boyunca 100 mg/kg/gün olarak önerilmektedir. Bir hafta içerisinde İgG düzeyi sıklıkla 500 mg/dL'yi geçer ve ardından haftalık idame tedavisine geçilmesi mümkündür. Hastanın toleransı ve tercihinine göre minimal infüzyon sayısı ile SK uygulama için interval uyarlanabilmektedir. Hasta kendi yaşam rutinine göre infüzyon sıklığını seçebilmekte, örneğin tatile gittiği bir dönemde sıklıklar değiştirilebilmektedir. Tedavi dozları için seçenek sunmak her hastayı enfeksiyondan koruyan ve yaşam kalitesini arttıran biyolojik İgG değerinin farklı olduğunu göstermek açısından önemlidir. Bakteriyel enfeksiyon takibi İgG değerini yükseltmekten

daha önemli kabul edilmektedir. Yüzde 10 ve %20 konsantasyonlu SKİG preparatları için önerilen infüzyon hacmi vücut ağırlığı 40 kilogramın altında olan hastalar için 20 mL, >40 kg için ise 30 mL olarak belirlenmiştir. İnfüzyon hızı başlangıç için bölge başına 15 mL/ saat (<40 kg) ile 20 mL/saat (>40 kg) olmalıdır. Tolere edildiği takdirde sırasıyla 20 mL/saat ve 35 mL/saat hızına çıkılabilir. Doz arttıkça verilen volüme bağlı ağrı, şişlik, yanma, kızarıklık gibi lokal yan etkilerin görülebileceği akılda tutulmalıdır.

İmmünoglobulin tedavi endikasyonu konulan hastanın izleminde doz ve tedavi aralığı her hasta özelinde, hastanın izleminde tedaviyle elde edilen klinik yarar ve biyolojik İgG düzey takibiyle enfeksiyondan koruma hedefine yönelik olarak "bireyselleştirilerek" düzenlenmelidir.

7. Ülkemizde Hangi İVİG Ürünleri Mevcuttur, Farkları Nelerdir?

Dünya çapında ticari olarak üretilen 20'den fazla farklı immünoglobulin ürünü bulunmaktadır. Benzer biyolojik özellikler ve etkinliğe sahip olmasına rağmen İg ürünleri pH, ozmolalite, sodyum ve İgA içeriği de dahil olmak üzere fizikokimyasal özelliklerinde değişikliklerle sonuçlanan farklı yöntemler kullanılarak üretilmektedir. Bu özellikler tolere edilebilirlik ve yan etkilerde farklılıklara yol açabilmektedir. Bu nedenle, İg ürünleri birbirlerinin yerine geçmez ve markalar hekim bilgisi olmadan birbirleriyle değiştirilmemelidir (24). Ülkemizde lisanslı olan 11 İVİG ürünü bulunmaktadır. Bu ürünlerin genel özellikleri Tablo 8'de sunulmuştur.

İmmünoglobulin G üretim basamakları Tablo 9'da sunulmuştur (38). Soğuk etanol fraksiyası ile üretilen

İgG nispeten saf olmasına rağmen yan etkilere ve İgG'nin bozulmasına neden olabilen prekallikrein aktivatörü, prekallikrein, aktive pıhtılaşma faktörleri, kompleman proteinleri ile İgA ve İgM içermektedir. Anyon değişimli kromatografi yöntemleri ile bu maddeler en aza indirilmektedir (41). Ülkemizde lisanslı olan İVİG ürünlerinin üretim yöntemleri Tablo 9'de sunulmuştur.

Plazma vericilerine rutin kan bağışi için kullanılan verici anketi uygulanır ve ardından vericiler kanla bulaşan patojenler için serolojik ve DNA testleriyle sıkı bir şekilde taranmaktadır (38). Soğuk etanol fraksiyası aynı zamanda etkili bir virüs temizleme yöntemidir. Buna ek olarak zarfı ve zarfsız virüsler ile prionları ortadan kaldırmak veya etkisiz hale getirmek için tasarlanmış en az

Tablo 8. Ülkemizde lisanslı olan İVİG ürünlerinin genel özellikleri

Ürünün adı	Üretici firma Üretim yeri	Derişim	Formül	Ülkemizdeki formlar	Yarılanma ömrü	Saklama koşulları ve raf ömrü
Flebogamma-DIF	Grifols İspanya	%5	sıvı	5 gr, 10 gr	30-32 gün	<25°C, 24 ay dondurulmaz
Gamunex-C	Grifols İspanya	%10	sıvı	5 gr, 10 gr, 20 gr	35 gün	2-8°C, 36 ay <25°C, 6 ay dondurulmaz
Genivig	Sichuan Yuanda Shuyang, Çin	%5	sıvı	5 gr	28-29 gün	2-8°C, 36 ay dondurulmaz
Ig Vena	Kedrion İtalya	%5	sıvı	5 gr, 10 gr	21 gün	2-8°C, 36 ay dondurulmaz
İntratect	Biotest Almanya	%5	sıvı	5 gr, 10 gr	27 gün	<25 °C, 36 ay dondurulmaz
Kiovig	Takeda Belçika	%10	sıvı	2.5 gr, 5 gr, 10 gr, 20 gr, 30 gr	32.5 gün	<25°C, 24 ay dondurulmaz
Nanogam	Sanquin Hollanda	%5	sıvı	2.5 gr, 5 gr, 10 gr	30 gün	2-8°C, 36 ay <25°C, 6 ay dondurulmaz
Octagam	Octapharma İsviçre	%5	sıvı	5 gr, 10 gr	40 gün	<25°C, 24 ay dondurulmaz
Privigen	CSL Behring İsviçre	%10	sıvı	5 gr, 10 gr	31-36 gün	<25 °C, 36 ay dondurulmaz
Ronsenglob	Chengdu Rongsheng, Çin	%5	sıvı	5 gr	29-36 gün	2-8°C, 36 ay dondurulmaz
Tegeline	LFB Fransa	%5	kuru toz	5 gr	36.4±16.5 gün	<25 °C, 36 ay dondurulmaz

üç işlem uygulanmaktadır (Tablo 9) (38). Ülkemizde lisanslı olan İVİG ürünlerinin patojen uzaklaştırma/inaktivasyon basamakları Tablo 9'de sunulmuştur. İgG moleküllerinin çökerek kompleks oluşumunu önlemek için ürün içine

şeker veya amino asit stabilizatörler eklenmektedir (24). Ülkemizde lisanslı olan İVİG ürünlerinin İgG, İgG alt grupları, İgA, pH osmolalite, sodyum ve stabilizatör içerikleri Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 9. Ülkemizde lisanslı olan İVİG ürünlerinin üretim yöntem ve patojen uzaklaştırma/inaktivasyon basamakları*

Ürünün adı	Yöntem	Ürünün adı	Yöntem
Flebogamma DIF	Soğuk etanol fraksinasyonu Poliyeten glikol çöktürme İyon değişimli kromatografi Düşük pH (4) uygulaması Pastörizasyon Solvent deterjan uygulaması Nanofiltrasyon (35 ve 20 nm)	Kiovig	Cohn-Oncley soğuk etanol fraksinasyonu İyon değişimli kromatografi Solvent deterjan uygulaması Nanofiltrasyon (35 nm) Düşük pH (4.4- 4.9) uygulaması Yüksek ısı (30-32°C) uygulaması
Gamunex-C	Cohn-Oncley soğuk etanol fraksinasyonu Kaprilat çöktürme ve filtrasyonu Anyon değişimli kromatografi Derin filtrasyon Kolon kromatografisi Nanofiltrasyon <i>Son ürün düşük pH uygulaması</i>	Nanogam	Cohn alkol fraksinasyonu Nanofiltrasyon (15 nm) Pepsin ve düşük pH (4.4) uygulaması Solvent deterjan uygulaması
Genivig	Belirtilmemiş	Octagam	Cohn-Oncley soğuk etanol fraksinasyonu Ultrafiltrasyon Kromatografi Solvent deterjan uygulaması Düşük pH (4) uygulaması
Ig Vena	Cohn alkol fraksinasyonu Solvent deterjan uygulaması Isı uygulaması Nanofiltrasyon Asit pH uygulaması Solvent deterjan uygulaması	Privigen	Soğuk etanol fraksinasyonu-oktanoik asit fraksinasyonu Derin filtrasyon Anyon değişimli kromatografi Düşük pH (4) uygulaması Derin filtrasyon Nanofiltrasyon (~20 nm)
İntratect	Soğuk etanol fraksinasyonu Oktanoik asit/kalsiyum asetat uygulaması İyon değişimli kromatografi Solvent deterjan uygulaması Nanofiltrasyon (20 nm)	Ronsenglob	Soğuk etanol fraksinasyonu <i>Düşük pH uygulaması</i> <i>Nanofiltrasyon</i>
		Tegeline	Cohn-Oncley soğuk etanol fraksinasyonu Anyon değişimli kromatografi <i>Düşük pH uygulaması</i> Ultrafiltrasyon Solvent deterjan uygulaması

* Plazmadan İg elde edilirken saflaştırma işlemleri basamaklarında aynı zamanda patojenlerin uzaklaştırma ve inaktivasyonu da gerçekleştiği için bu iki işlem birlikte sunulmuştur.

Tablo 10. Ülkemizde lisanslı olan İVİG ürünlerinin İgG, İgG alt grupları, İgA, pH osmolalite, sodyum ve stabilizatör içerikleri

Ürünün adı	İgG saflığı	İgG1 oranı	İgG2 oranı	İgG3 oranı	İgG4 oranı	İgA (µg/mL)	pH	Osmolalite (mOsm/kg)	Sodyum içeriği	Stabilizatör*
Flebogamma DIF	≥%97	%66.6	%28.5	%2.7	%2.2	< 50	5.0-6.0	240-370	eser	sorbitol
Gamunex-C	≥%98	%62.8	%29.7	%4.8	%2.7	<46	4.0-4.5	258	eser	glisin
Genivig	**	**	**	**	**	**	4.0	**	içermez	maltoz
Ig Vena	≥%95	%62.1	%34.8	%2.5	%0.6	<50	**	**	<3 mmol/l	maltoz
İntratect	≥ %96	%57	%37	%3	%3	<900	**	300	<10 mmol/l	glisin
Kiovig	≥%98	≥%56.9	≥%26.6	≥%3.4	≥%1.7	<140	4.6-5.1	240-300	içermez	glisin
Nanogam	≥%95	%54-70	%29-45	%1-4	%0-0.5	<12	4.4	290-370	içermez	glukoz (50 mg/ml)
Octagam	≥%95	%60	%32	%7	%1	<200	4.5-5.0	310-380	<30 mmol/l	maltoz
Privigen	≥%98	%67.8	%28.7	%2.3	%1.2	≤20	4.6-5.0	240-440	eser	L-prolin
Ronsenglob	≥%95	**	**	**	**	230	3.8-4.4	**	içermez	maltoz
Tegeline	≥ %97.6	%58.8	%34.1	%5.4	%1.7	<850	4.0-7.4	340-480	2 mg/mL	sükroz

* Sükroz, maltoz ve aminoasitler kan glukoz düzeyini arttırmaz, ** Belirtilmemiş

8. Her İVİG Aynı mıdır? Hastaya Özel Ürün Seçimi Ne Demektir?

İdeal olarak üretilmiş tüm İVİG preparatları donör sayıları (1500-60.000), serum yarılanma ömrü (18-35 gün), içerdikleri İgG alt grupları (İnsan serumunda bulunan oranlarda İgG alt grupları içermeli) açısından aynı olmakla birlikte liyofilize oluşu, kimyasal özellikler (şeker ve sodyum içeriği gibi) ve İgA içerikleri bakımından farklılık göstermektedirler (6).

İVİG infüzyonuna bağlı ciddi yan etkilerin gelişimi (anafilaksi, böbrek yetmezliği, tromboz) hastanın yaşı, tedavi edilen hastalık, alta yatan başka tıbbi durumların varlığı, kullanılan İVİG ürününün formülasyonu veya içeriği, infüzyon hızı ve eşlik eden ilaç kullanımı gibi pek çok faktöre bağlı olabilmektedir. Bu nedenle özellikle bazı hasta gruplarında kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımı gerekir ve İVİG preparatını seçerken içerik farklılıkları göz önünde bulundurulmalıdır (42). Örneğin diyabet hastaları için stabilizatör olarak glikoz kullanılan ürünler, kardiyak hastalıkları olan hastalar için ise yüksek sodyum içeren ürünlerin kullanılması önerilmemektedir.

8.1. Nefrotoksisite Riski Olan Hastada İVİG Seçimi

İntravenöz İmmünoglobulin nefrotoksisitesi özellikle proksimal tübüllerde osmotik hasara bağlıdır ve bazı preparatlarda bulunan sükroz İVİG ilişkili nefrotoksisitenin ana nedeni olarak belirlenmiştir. Akut böbrek yetmezliği gelişme riskini artıran;

- ✓ Önceden var olan böbrek yetersizliği,
- ✓ Diabetes mellitus varlığı,
- ✓ 65 yaş üzeri hastalar,
- ✓ Hipovolemi,
- ✓ Sepsis,
- ✓ Paraproteinemi,
- ✓ Nefrotoksik ilaç kullanımı gibi risk faktörleri var ise sükroz içermeyen İVİG preparatlarının kullanımı önerilir (6, 43).

Bu hastaların İVİG infüzyonuna başlamadan önce mutlaka hipovolemik olmadığından emin olunmalıdır. Ayrıca bu hastalarda maksimum infüzyon hızı 3 mg/kg/dakikayı geçmemelidir. Stabilizatör olarak sükroz ya da

diğer karbonhidratları (maltoz ya da glikoz) içermeyen yeni İVİG formülasyonlarının 2000'li yılların ortalarından itibaren üretime girmesinden sonra İVİG ilişkili akut böbrek yetmezliği oranının azaldığı bildirilmiştir (43).

8.2. Tromboemboli Riski Olan Hastada İVİG Seçimi

İntravenöz İmmünoglobulin uygulamasının nadir ama önemli yan etkilerinden biri de tromboembolik olaylardır (inme, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve miyokart infarktüsü). Tromboembolik olaylar için alıcının yatkınlığı ve ürünle ilişkili faktörlerden kaynaklanan çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir (6, 44);

- a. İleri yaş (>45)
- b. Daha önce geçirilmiş tromboembolik olay öyküsü
- c. Hiperkoagülopati (trombofili) durumları (Faktör 5 Leiden mutasyonu)
- d. Hiperviskosite (lenfoma, monoklonal gamapati, hiperkolesterolemi)
- e. Kardiyovasküler hastalık
- f. Diyabet
- g. Pulmoner dolaşım bozukluğu
- h. Alkol bağımlılığı
- i. Üretim süreci (aktive faktör 11a kontaminasyonu)
- j. Ürün dozu
- k. İnfüzyon hızı

Tromboembolik komplikasyonlar için risk altındaki hastalarda düşük osmolaliteli İVİG preparatlarının yavaş infüzyon hızlarında uygulanması önerilmektedir. Ayrıca bu komplikasyonun oluşumundan preparatlarda bulunan aktive faktör XIa (FXIa)'nın sorumlu tutulması nedeniyle bu hastaların infüzyon öncesi yeterli hidrasyon durumlarının sağlanması ve infüzyonu izleyen günlerde uzamış immobilizasyondan kaçınılması (uçak seyahati gibi) da riski azaltmak için önemlidir. Tromboembolik olaylar için artmış riskleri olan hastalarda tek başına İVİG infüzyonu uygulanması için kalıcı venöz kateter takılmasından kaçınılması önerilmektedir (44).

8.3. İzole İgA Eksikliği Olan Hastada İVİG Seçimi

İzole İgA eksikliği olan çoğu hasta İVİG ürünlerini sorunsuz olarak almasına rağmen nadir olarak infüzyon sonrasında anafilaksi bildirilmiştir. İgA eksikliği (<7mg/dL) olan hastalarda bulunan anti-İgA antikollarının, İgA içeren İVİG tedavisinden sonra gelişen anafilaktik reaksiyonlardan sorumlu olabileceği düşünülmüştür ve bu hastalarda İVİG tedavisi gerektiği durumlarda en düşük İgA konsantrasyonuna sahip preparatın düşük infüzyon hızı ile verilmesi önerilmiştir.

8.4. Metabolik Hastalığa Sahip Hastada İVİG Seçimi

Bazı İVİG preparatlarında agregasyonu önlemek için eklenen çeşitli şekerler (sorbitol, glikoz, sükröz) bilinen metabolik bir hastalığa sahip immün yetmezlikli hastalarda yan etkiler ile ilişkili olabilir. Diyabet hastalarında glikoz içeren ürünlerin kullanımından kaçınılması gerekmektedir ve eğer maltoz içeren ürünler kullanılacaksa kan şekeri takiplerinin maltoz ve glikoz ayırımının yapılamadığı geleneksel glikometre ile değil glikoz spesifik yöntemlerle yapılması gerekmektedir. Fruktöz intoleransı tanısı olan hastalarda da sorbitol içeren ürünlerin kullanılması önerilmemektedir.

8.5. İntravasküler Hacim Artışı Olan Hastada İVİG Seçimi

Artan intravasküler hacmi tolere etme zorluğu çeken hastalar, sodyum ve albümin içeriği düşük preparatları daha iyi tolere edebilmektedir. Yeni ürünlerin pek çoğunda düşük sodyum konsantrasyonu olmakla birlikte bazı ürünler İgG'nin yanı sıra 30 mg/mL (%3) albümin içerebilmektedir. Yüksek sodyum içeriğine sahip ürünler konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, yenidoğanlar ve yaşlı hastalar için uygun bulunmamaktadır (42).

8.6. Hiperprolinemili Hastada İVİG Seçimi

Hiperprolinemili hastalarda, prolin veya diğer amino asit stabilizatörlerinden kaynaklanan olumsuz etkiler henüz bildirilmemiş olmasına rağmen teorik olarak klinik durumda bozulma riskinden dolayı prolin içeren ürünler verilmemelidir.

Özetle risk faktörlerine göre İVİG preparatı seçiminde dikkat edilecek ana unsurlar (45):

- **Yenidoğanlar ve kardiyak yetmezlik:** Volüm yükü ve hiperosmolariteden kaçınılmalı, sodyum içermemeli, pH bakılmalı,
- **Böbrek yetmezliği riski:** Volüm yükü ve hiperosmolariteden kaçınılmalı, sodyum içeriği düşük olmalı, sükröz ve glikoz içermemeli,
- **Tromboemboli riski:** Düşük protein konsantrasyonlu, düşük osmolaliteli ve sodyum içermeyen ürün yavaş infüzyonla verilmeli,
- **Diyabet, prediyabet:** Glikoz içermemeli,
- **Mısır alerjisi:** Maltoz içermemeli,
- **Hiperprolinemi:** L-Prolin içermemeli,
- **Ailesel früktoz intoleransı:** Sorbitol içermemeli,
- **Yaşlı hastalar:** Volüm yükü ve hiperosmolariteden kaçınılmalı, glikoz içermemeli, düşük sodyum içerikli olmalı olarak sıralanabilmektedir.

9. İVİG Dozu ve Sıklığı Nasıl Belirlenmelidir, Etkinliği Nasıl Değerlendirilmelidir?

Primer immün yetmezliklerin yönetiminde gelişen kavram; minimal yan etki ile enfeksiyonların kontrol altına alınması, ikincil problemlerin tedavisi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir. Bu temelde immünoglobulin replasman tedavisi alan PİY'li hastaların yönetiminde her bir hasta için bireyselleştirilmiş tedavinin önemi vurgulanmaktadır (46).

9.1. İVİG Başlangıç ve İdame Dozu

İntravenöz immünoglobulin tedavisinin tavsiye edilen başlangıç dozu her 3-4 haftada bir 400-600 mg/kg ve ulaşmak istenen vadi değeri (verilen iki İV arasındaki en düşük serum çukur değeri) yaklaşık 600-800 mg/dL olarak belirlenmiştir (24) (Kanit düzeyi: III, Öneri düzeyi: B). Her bir 100 mg/kg İV infüzyonu ile en yüksek serum İgG değerinde 250 mg/dL artış ve vadi değerinde yaklaşık 100 mg/dL artış sağlanmaktadır. İgG vadi değerinin 500 mg/dL üzerinde ciddi bakteriyel enfeksiyonları önlemek için yeterli olduğu ispatlanmıştır (Kanit düzeyi: I, Öneri düzeyi: A) (47). Yüksek dozda verilen İgG (çocuklarda 800 mg/kg üzeri ve erişkinlerde 600 mg/kg üzeri) ile enfeksiyonların sayısı, süresi ve solunumsal komplikasyonların önemli ölçüde iyileştiği gösterilmiştir (47) (Kanit düzeyi: I, Öneri düzeyi A). Özellikle başlangıçta çok düşük İgG düzeyi, tekrarlayan pnömoni ve yapısal akciğer hasarı olan (bronşektazi vb.) kişilerde daha yüksek serum İgG düzeyi (>800 mg/dL) gerekebilir (Kanit düzeyi: II, Öneri düzeyi B). Bir meta-analizde tekrarlayan pnömonisi olan hastalarda İgG vadi düzeyinin 500 mg/dL'den 1000mg/dL'ye yükseltmenin pnömoni insidansını 5 kat azalttığı gösterilmiştir (Kanit düzeyi: I, Öneri düzeyi A) (39). Son değerlendirmelere göre tavsiye edilen ortalama serum İgG düzeyi alt limiti 700-800 mg/dL olarak belirtilmektedir (48).

Minimum serum İgG düzeyinin 500 mg/dL'nin üzerinde olması hedeflense de idame dozların kişiye göre değişeceği açıktır(39, 48). Son çalışmalarda İgG için 600-800 mg/dL kararlı düzeye ulaşmayı amaçlamak yerine, ağır ve tekrarlayan enfeksiyonların önlenmesi veya azaltılmasının hedeflenmesi önerilmektedir(49). İgG vadi değeri, tedavinin yeterliliğini monitörize etmek konusunda yararlı olmakla birlikte kişisel tedavi yaklaşımı için klinik ve laboratuvar bulgularını birlikte değerlendirmek gerekir

(48). Bunlar, hastanın tanısı (X'e bağlı agamaglobulinemiye karşı yaygın değişken immün yetmezlik gibi), enfeksiyon sıklığı, antibiyotik gereksinimi, bronşektazi varlığı, okul ve iş gücü kayıp süresi, serumda İgA'nın varlığı, inflamatuvar belirteçler, radyolojik görüntüleme, spesifik patojenlere kişisel antikor düzeylerinin ölçümü ve araştırma amaçlı Fc reseptör polimorfizmleridir (37, 50). Son olarak her bir hasta için bakteriyel enfeksiyonları önleyen minimal serum İgG düzeyini ifade eden "Kişiselleştirilmiş *Biyolojik İgG vadi düzeyi*" görüşü ortaya konmuştur. Bu düzeyin önerilmesindeki amaç, PİY hastalarındaki serum İgG vadi düzeyinin immünoglobulin kaybına veya metabolizma/katabolizmasında değişikliklere neden olabilen komorbid hastalıkların varlığı temeline dayanmaktadır. Bu şekilde, İgG düzeyinin yaşa göre belirlenmiş normal referans değerler içinde olması beklenmektedir, fakat hastadan hastaya değişkenlik göstermesi kaçınılmaz olmaktadır (49).

Obez kişilerdeki uygun doz rejimi bilinmemektedir. Çünkü bu grup klinik çalışmalara alınmamıştır. Buna karşın gerçek vücut ağırlığı yerine ideal boya göre ağırlığın belirlenerek doz hesaplanması önerilmektedir (Kanit düzeyi: III, öneri düzeyi C)(51).

9.2. İVİG Sıklığı

İVİG infüzyonları başlangıçta her 3-4 haftada bir uygulanmaktadır (52). Doz aralığı klinik sonuçlara göre kısaltılabilir. Hastanın klinik durumunu belirleyen bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Bununla birlikte hastaya İVİG verildikten sonraki 4. haftada enfeksiyon öyküsü varsa her 3 haftada bir tedavi uygun bulunmaktadır. İV infüzyon sıklığının 4 haftadan daha uzun olması önerilmemektedir (Kanit düzeyi: IV, öneri düzeyi C)(37).

9.3. İVİG Dozunu Ayarlama

Hastalara İVİG başlandıktan sonra hasta klinik iyileşme açısından değerlendirilmeli ve 3 ay sonra vadi veya kararlı İgG düzeyi ölçülmelidir. Enfeksiyonlar kontrol altına alındı ve İgG düzeyi istenilen seviyeye ulaştıysa İgG vadi düzeyi her 6 ila 12 ayda bir ölçülmelidir. Kilo alımı, gebelik gibi fiziksel değişikliklerde doz ayarlanmalıdır. Hastanın önemli enfeksiyonları devam ediyorsa veya İgG

vadi değerleri düşük kalırsa dozun arttırılması veya doz aralığının kısaltılması ile tedavi yeniden düzenlenmelidir (53).

9.4. İVİG Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Primer immün yetmezlikli hastalarda uzun dönem İgG replasman tedavisinin amacı, enfeksiyonların şiddetini, sayısını azaltmak ve organ fonksiyonlarındaki bozulmayı engellemektir. Genel olarak bu duruma ulaşmak için İgG düzeyinin normalleşmesi gereklidir. Optimal tedavi ile bronşektazi, otoimmün hastalıklar ve gastrointestinal bozukluklar gibi komplikasyonların gelişimi ve var olan komplikasyonların ilerlemesi önlenmektedir. Bu tedavi aynı zamanda sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinin iyileşmesini de amaçlanmalıdır (37, 48).

Tedaviye cevabın belirlenmesi için İVİG tedavisine başlamadan önce hastanın enfeksiyon çeşitlerinin ve diğer komorbiditelerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi

esastır (24). Antikor eksikliklerinde yerine koyma tedavisi genellikle ömür boyu uygulanmalıdır. Bununla birlikte hastada İgG replasman tedavisine gereksiniminin devam ettiğinden emin olmak gerekmektedir. Özellikle yaygın değişken immün yetmezlik ve diğer B hücre eksikliği tanısı alan küçük çocuklarda, süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi tanısının dışlandığından mutlak emin olunmalıdır, çünkü bu grup hastalıkta İVİG tedavisi çok nadiren gereklidir. İntravenöz immünoglobulin uygulanan hastalarda da yaş ve cinsiyete uygun normal İgG düzeylerini sürdürdüklerinden emin olmak için İgG replasman tedavisinin kesildiği bir test periyodu uygulanmalıdır. Bu periyod 3 aylık süre olup önceki uygulanan İVİG'in yeterince katabolize edildiği ve İVİG replasmanın neden olduğu B hücrelerinden İgG üretimindeki baskılanmanın ortadan kalktığı süredir. İntravenöz İmmünoglobulin kesildiğinde uygun İgG düzeyini koruyabilirse ayrıca immünoglobulin replasman tedavisine gerek kalmayacaktır (Kanıt düzeyi: IV, öneri düzeyi C)(54).

10. İVİG Uygulamalarında Ne Gibi Yan Etkiler Görülür, Nasıl Yönetelim?

İmmün yetmezliklerin tedavisinde kullanılan İVİG uygulaması, her ne kadar güvenli bir tedavi olarak kabul edilse de, yan etkilerin görülme sıklığı literatürde % 1 ile 81 arasında değişmektedir (55). Bu reaksiyonların çoğu hafif ve geçici olsa da, şiddetli yan etkiler %2-6 oranında bildirilmiştir (52). Yaygın yan etkiler olarak bildirilen baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, kızarıklık, kas ağrısı, üşüme, hasta hissetme, kaşıntı, ürtiker, kaygı, baş dönmesi ve düşük dereceli ateş hafif reaksiyonlar olarak sınıflandırılmaktadır. Daha ciddi reaksiyonlar arasında dispne, bulantı, kusma, dolaşım bozukluğu ve bilinç kaybıdır. Yan etkiler erken ve gecikmiş yan etkiler başlıkları altında incelenmektedir (55). Yan etki gelişmesi durumunda uygulanacak tedaviler ve önlemler Tablo 11'de verilmiştir.

10.1. Erken Yan Etkiler

İnfüzyonun başlangıcından sonra 6 saat içinde ortaya çıkan bulgulardır. Genellikle hafif şiddette ve infüzyon esnasında ortaya çıkan bu etkiler pediatrik popülasyonda %40'a varan oranlarda rapor edilmiştir. Erken reaksiyonların etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, immünoglobulin agregatları veya preparatların içindeki farklı stabilize edici ajanların komplemanı aktive etmesi ile ilişkilidir. Erken reaksiyonların diğer nedenleri arasında immünoglobulin preparatları içindeki prekallikrein aktivatörü ile kallikrein varlığı, artmış IL6, TNF α , tromboksan B2 düzeyi bulunmaktadır.

Ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, miyalji, artralji, infüzyon yerinde ağrı, şişlik, eritem, ürtiker, bulantı, kusma, tansiyon değişiklikleri, taşikardi, kaygı, yorgunluk hissi, nefes darlığı ve hışıltı, transfüzyonla ilişkili akciğer hastalığı gibi erken yan etkiler bildirilmektedir. İnfüzyon esnasında anafilaktik reaksiyonlar nispeten nadirdir. İgA eksikliği olan hastalarda İgA'ya karşı oluşmuş IgE ve İgG antikorlarının sistemik reaksiyonlara neden olduğu rapor edilmiştir. Bu hastaların İgA içeriği az olan preparatları tolere ettiği gösterilmiştir (Kanıt düzeyi IV). Uygun tedavilere ve infüzyon hızının azaltılmasına rağmen yan etkilerin devam etmesi durumunda immünoglobulin uygulama yolunun SK olarak değiştirilmesi de düşünülmelidir (Kanıt düzeyi I) (56).

10.2. Geç Yan Etkiler

Geç reaksiyonlar, immünoglobulin infüzyonunun başlamasından saatler ila günler sonra meydana gelmektedir. Geç reaksiyonlar şiddetli olabilir ve migren tipi baş ağrıları veya aseptik menenjit gibi nörolojik durumları, akut böbrek yetmezliği, tromboembolik olaylar, hematolojik komplikasyonlar, pulmoner komplikasyonlar ve psödotrombozemi içerir (57).

Nörolojik Yan Etkiler

Migren tipi baş ağrıları infüzyondan 6-12 saat sonra başlayabilir ve 24-72 saat sürebilmektedir. Baş ağrısı, ense sertliği ve fotofobi gibi semptomlar, infüzyonun tamamlanmasından sonraki 24 saat içinde gelişir ve 5 gün sürebilmektedir. Tüm önlemlere rağmen aseptik menenjit tekrarlaması durumunda SKİG uygulamasına geçilmesi düşünülmelidir (Kanıt düzeyi IV).

Renal Yan Etkiler

Böbrek yetmezliği tipik olarak tedavinin başlamasından sonraki bir hafta içinde (1-10 gün) gelişebilmektedir. Klinik bulgular; asemptomatik kreatinin yüksekliğinden anürik böbrek yetmezliğine kadar değişmektedir. Çoğu hastada, böbrek yetmezliği infüzyonunun kesilmesinden sonra 4 hafta içinde düzelebilmekte (ortalama süre 10 gün), nadiren kronik böbrek yetmezliği gelişebilmektedir (Kanıt düzeyi IV). Stabilizatör olarak sükröz kullanılan ürünlerin bu böbrek komplikasyonları için daha büyük risk taşıyabileceğini gösterilmiştir (Kanıt düzeyi II). İntravenöz immünoglobulin kullanımı öncesinde var olan böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, dehidratasyon, 65 yaş üstü, sepsis, paraproteinemi ve nefrotoksik ajan kullanımı gibi riskli hastalarda periyodik olarak kan üre azotu ve kreatinin takibi gereklidir (Kanıt düzeyi III). Renal yan etkilerden kaçınmak için diğer bir öneri subkütan immünoglobulin uygulamasıdır (Kanıt düzeyi I).

Tromboembolik Olaylar

İntravenöz immünoglobulin infüzyonunu takiben infüzyon bölgelerinde lokal trombozlar, derin ven trombozu, pulmoner emboli, miyokard enfarktüsü, geçici iskemik atakların ve inme rapor edilmiştir.

Tablo 11. İntravenöz immünoglobulin uygulaması ile ilgili yan etkiler ve tedavi yöntemleri

Yan etkiler	Tedavi	Kanıt düzeyi	Öneri
Erken yan etkiler			
Hafif	İnfüzyon hızını azalt	III	C
Orta-şiddetli	İnfüzyonu durdur ve daha düşük hızda başlat ve asetaminofen, NSAİ veya steroid uygula	III	C
	Önceki infüzyonda orta-şiddetli yan etki öyküsü varsa asetaminofen veya NSAİ ile premedikasyon uygula, antihistaminik ve NSAİ kombinasyonu yan etkileri kontrol altına almada yetersiz ise infüzyon öncesi steroid uygula	II	B
	Premedikasyona rağmen orta-şiddetli yan etkiler görülmeye devam ederse SKİG uygulamasına geçilmesi	I	A
	Cilt reaksiyonlarında infüzyonu durdur, oral/İV difenhidramin veya İV steroid uygula ve bir sonraki infüzyondan önce premedikasyon yap	IV	D
Gecikmiş yan etkiler			
Migren ağrısı	Ağrı durumunda analjezik, migren öyküsü olanlarda infüzyon öncesi ve esnasında profilaktik anti-migren ilaç uygulaması	IV	D
Aseptik menenjit	Analjezik, anti-emetik ve anti-migren ilaç uygulaması, İVİG infüzyonunun yavaş hızda başlatılması, infüzyon öncesi hidrasyon	IV	D
	Bir önceki infüzyonda aseptik menenjit öyküsü halinde infüzyon öncesi antihistaminik ve asetaminofen ile premedikasyon		
	Premedikasyona rağmen İVİG ile aseptik menenjit tekrarında SKİG uygulamasına geçilmesi	III	C
Böbrek yetmezliği	Hastaların renal hastalık risk faktörleri açısından değerlendirilmesi, ilk İVİG infüzyonu öncesi serum kreatinin ölçümü	III	C
	Böbrek hastalığı açısından riskli hastalarda:		
	*İV infüzyonundan 6 saat önce hidrasyon başlanması ve infüzyon bitiminden birkaç saat sonrasına kadar devam etmesi	III	C
	*Sukroz içermeyen İVİG preparatlarının kullanımı	II	B
	*İVİG ürününün doz, infüzyon hızı ve konsantrasyonunun azaltılması, bölünmüş dozlarda sık infüzyon uygulaması	IV	D
	*Diüretik ve renin anjiotensin inhibitörlerinden kaçınmak	III	C
	* İVİG ilişkili böbrek toksitesi gelişmesi durumunda böbrek hastalığının şiddetine bağlı olarak diyaliz uygulaması	III	C
Tromboz	Yüksek riskli hastaların belirlenmesi, bu hastalara İVİG infüzyonunun hastane koşullarında uygulanması	IV	D
	Tromboz riskini azaltmak için:	III	C
	*Günlük bölünmüş dozlarda İVİG uygulayarak doz/gün miktarının azaltılması		
	*İVİG infüzyonundan 6 saat önce hidrasyon başlanması ve infüzyon bitiminden birkaç saat sonrasına kadar devam etmesi		
	*İnfüzyon hızının yavaş artırılması		
	*Yüksek riskli hastalarda asetil salisilik asit, heparin/enoxaparin ile premedikasyon uygulaması		
	*İmmobil hastalarda doppler inceleme		
Hemoliz	Hemoliz gelişmesi durumunda kortikosteroid tedavisi uygulaması, kan transfüzyonu açısından hastanın değerlendirilmesi	IV	D
	Şiddetli hemoliz durumunda İVİG preparatında değişiklik	IV	D
Nötropeni	Bu durum genellikle tedavi kesilince düzelir ve kortikosteroid tedavisi ile düzelebilir	III	C

Hematolojik Yan Etkiler

Pozitif Coomb's testi, hemolitik anemi ve nötropeni hematolojik yan etkiler arasındadır. Birçok hastada, subklinik hafif Coomb's pozitifliği bildirilmiştir. Bununla birlikte şiddetli hemolize yol açan anemiler de görülmüştür. Hemoliz, infüzyondan sonra 1 ile 22 gün arasında gözlenir. İntravenöz immünoglobulin kullanımıyla ilişkili geçici nötropeniler gözlenebilir. İnfüzyondan 2-4 gün sonra gelişir, 2 haftada kendiliğinden düzelmektedir. (Kanıt düzeyi III).

Dermatolojik Yan Etkiler

İVİG kullanımının ardından ellerde ve ayaklarda küçük veziküller ve egzematöz reaksiyonlar görülebilmektedir. Genel olarak, topikal steroidlerle tedaviye iyi cevap alınmaktadır.

Enfeksiyonlar

İmmünoglobulin infüzyonu ile Hepatit B, C ve HIV gibi virüslerin geçişi de nadiren bildirilmiştir.

11. İntravenöz İmmünoglobulin Uygulamalarında Dikkat Edilecek Pratik Hususlar Nelerdir?

İntravenöz immünoglobulin kullanımında pratik yaklaşımlar şöyle sıralanabilir;

Onam

İnsan kaynaklı plazmadan elde edildiği için uygulama öncesi hasta ve yakını bilgilendirilerek yazılı onam alınmalıdır. Onamda hastalığın adı, İVİG kullanım sebebi, planlanan kullanım süresi, olası yan etkileri, hastaya kazandıracığı olumlu etkileri, kullanılmazsa karşılaşılabilecek klinik durumlar, ürünün verilmiş şekli ve sıklığı belirtilmelidir. Onam iki nüsha halinde yaş grubuna göre hasta veya vasisinden şahit eşliğinde 'okudum, anladım, onaylıyorum ve bir nüshasını aldım' ibaresi yazı ile yazdırılarak tarih ve saat kaydı ile hekimi tarafından da imzalanarak alınmalıdır. Bir nüshası hasta dosyasına konulmalı, diğeri hastaya verilmelidir.

Damar Yolu

İntravenöz immünoglobulin santral veya periferik intravenöz yolla infüzyon pompası kullanılarak verilir. Bazı olgularda yaşam boyu kullanım gerekli olsa da sadece İVİG infüzyonu için santal venöz kateter veya port yerleşimi enfeksiyon ve tromboz riski nedeniyle önerilmemektedir. Venöz erişim güçlüğü varlığında subkütan uygulamaya geçmek düşünülebilir (58, 59).

Uygulayıcı ve Uygulama Alanı

İVİG infüzyonu, bu konuda eğitim almış bir hemşire tarafından mümkünse hastanede bu uygulama için düzenlenmiş ve acil durumlarda resüsitasyon için gerekli tüm donanıma sahip özel bir üniteye yapılmalıdır (59).

Ürün Seçimi

Ülkemizde kullanımda olan sıvı poliklonal İgG ürünleri %5 ve %10'luk konsantrasyonda olup glukoz, maltoz, glisin, sorbitol, prolin, gibi stabilleyici ajanlar içermektedir. Ürün seçiminde hastanın diyabet, böbrek fonksiyon bozukluğu gibi eşlik eden patolojileri varlığında stabilleyici ajan, volüm yükü, iyon konsantrasyonu gibi ürün özellikleri dikkate alınmalıdır (60). Diyabetli olgularda stabilizan ajan olarak glikoz ve maltoz içeren ürün, kardiyak bulguları olan olgularda yüksek sodyum içerikli ürün, renal hasarlı olgularda sükroz içerikli

ürün, aminoasit metabolizma defekti olan olgularda prolin içeren ürün kullanılmamalıdır. İmmünoglobulin ürünleri jenerik olarak değiştirilebilir ürünler olarak kabul edilmemelidir. Ürün değişimi sürecinde yan etki gelişme riski artmaktadır. Bu nedenle stabil giden olgularda aynı ürün ile tedaviyi sürdürmek yararlıdır (6, 58, 60).

Ürün Kontrolü ve Saklama Koşulları

Kullanılacak ürün orijinal kutusunda ve açılmamış olmalıdır. Ürün son kullanım tarihi kontrol edilmelidir. Ürün üreticinin belirttiği renkte, berrak olmalı, içinde partikül, dumansı görünüm olmamalıdır. Dondurulmuş, çalkalanmış ve açılmış ürün tekrar kullanılamaz (6, 59, 60). Ürünlerin bir kısmı buzdolabında diğerleri oda ısısında saklanabilir. Üreticinin önerdiği saklama koşulları dikkate alınmalıdır. Uygulama öncesi tüm ürünler oda ısısına getirilmelidir. Ürünlerin saklandığı soğutucuların sıcaklık takip ve uyarı sistemi bulunmalı ve kayıtları saklanmalıdır.

İnfüzyon Sürecinde Vital Bulgu Takibi

İnfüzyon öncesi hastanın sağlık durumu ve fizik muayene bulguları değerlendirilir. İntravenöz immünoglobulin infüzyonu öncesinde, infüzyon sırasında ve sonrasında hastanın vital bulguları (vücut ısısı, nabız ve solunum sayısı, tansiyon) izlenerek kaydedilir. Vital bulgular infüzyon başlamadan önce, infüzyonun başlamasından sonraki 15 dakika içinde, her infüzyon hızı artışı öncesi, infüzyon süresince her saat ve infüzyondan 30 dakika sonra izlenmeli ve kaydedilmelidir (6, 48, 59).

İnfüzyon Kaydı

Her infüzyon tarih, infüzyon başlangıç ve bitiş saatleri ile kayıt altına alınmalıdır. Uygulanan preparatın marka ismi, şişenin lot (parti) numarası, uygulanan miktar, infüzyon hızı, süresi, infüzyon öncesi gerekli ise uygulanan premedikasyon, gelişen problemler ve uygulanan medikal tedaviler kaydedilmelidir. İnfüzyon bitiminde infüzyon setinde yaklaşık 15ml İVİG kalır. Bu nedenle infüzyonun tamamlanmasından sonra, özellikle infüzyon toplam miktarı 100 ml'den az ise, uygulama setinin %0,9 sodyum klorür çözeltisi ile yıkanması önerilmektedir. Diğer ilaçlar doğrudan İVİG'e veya İVİG içeren uygulama setine eklenmemelidir (6, 58, 59).

Bireysel Doz

Hesaplanan İVİG dozunun en uygun boyuttaki flakonun tamamı olacak şekilde yuvarlanması önerilir. Yuvarlama yapılırken, arttırma ya da azaltmanın, orijinal dozun %10'u düzeyinde olması önerilir (48, 58).

Ürün Veriliş Hızı

Başlangıç hızı 0,01 ml/kg/dakika (eşdeğeri 0,5 mg/kg/dakika) olmalı 15-30 dakika ara ile 2 katına çıkarılarak 3 test dozu uygulanmalıdır. Yan etki izlenmez ise 0,08 mg/kg/dakika (eşdeğeri 4 mg/kg/dakika) olarak maksimal hızı çıkılmalıdır. Literatürde %10'luk ürünlerde daha yüksek infüzyon hızları bildirilmekle birlikte yan etkiler yönünden dikkat edilmesi önerilmektedir. Üreticinin önerdiği infüzyon hızları da göz önüne alınmalıdır. Verilecek İVİG dozu yüksekse replasman günlere bölünebilir (48, 58, 60).

Yan Etki

İnfüzyon süresince alıcı yan etki belirti ve semptomları yönünden değerlendirilmelidir. Anafilaktik reaksiyon, potansiyel bir yan etkidir. İV infüzyon ünitesinde anafilaksi tedavisi ve resüsitasyon için gerekli donanım mevcut olmalıdır (48, 59). İnfüzyon esnasında gözlenen yan etkiler, yan etkilerin geliştiği doz, uygulanan tedavi kaydedilmeli ve reaksiyon test dozlarında gelişti ise yan etki yatıştıktan sonra bir önceki doz ve hızda tekrar prosedür başlanmalıdır. Yan etkide düzelme yoksa ya da tipine göre

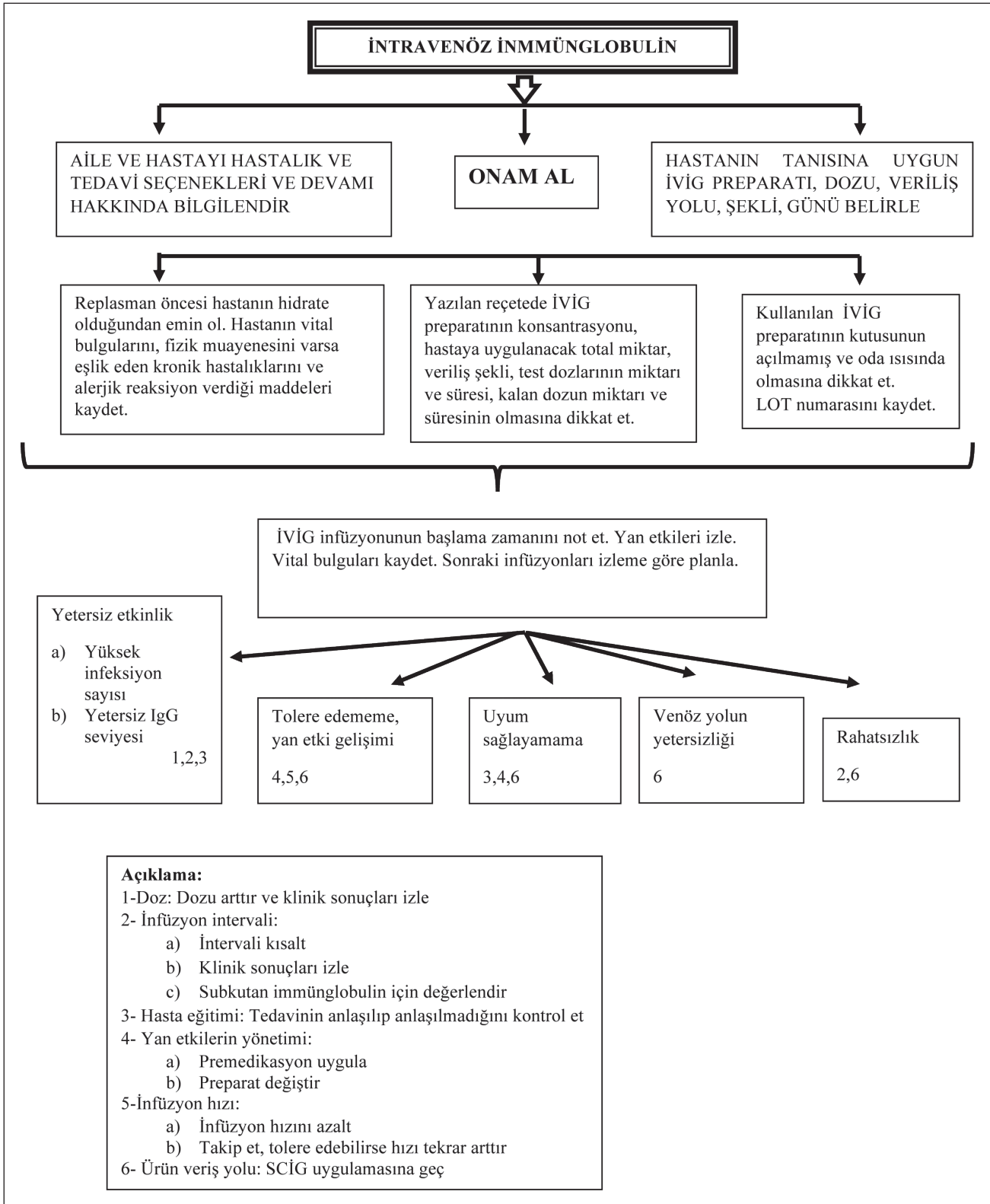
gereğinde infüzyon sonlandırılmalıdır. Anafilaksi geliştirse infüzyona devam edilmemelidir. Yan etkileri azaltmak için infüzyon öncesi, sırası ve sonrasında sıvı alımı teşvik edilmelidir. Gereğinde sonraki dozlar premedikasyon ile uygulanmalıdır. Alıcı transfüzyondan sonra en az 30 dakika boyunca izlenmelidir (59, 60).

Laboratuvar Verilerin İzlemi

Tedavi başlangıcında immünolojik tetkiklerin yanı sıra bazal tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler ve kronik viral enfeksiyonlar (örn; hepatit B, C, HIV) yönünden PCR ile değerlendirme yapılması önerilmektedir. Avrupa Birliği ülkelerinde izlemde yıllık Hepatit C PCR kontrolü yapılmaktadır. Altı ayda bir ve kliniğe göre gereğinde kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yinelenmelidir. Viral enfeksiyonlar yönünden 1-2 yılda bir PCR ile değerlendirme yapılmalıdır (6, 48, 58, 60).

İVİG Etkinliğini Değerlendirme

Yerine koyma tedavisi olarak kullanıldıysa istenen İgG seviyesine yaklaşık 6 ayda ulaşılmaktadır. Başlangıçta 2 ayda bir takiben 6 ayda bir pre-infüzyonel İgG düzey kontrolü yapılır. Eğer verilen doz yetersiz ise ayda bir 0,15 gr/kg olarak doz artımı yapılabilir. Klinik yanıt, enfeksiyon sıklığı ve ek komplikasyonlar yönünden hastalar 3-6 ayda bir değerlendirilmelidirler (48, 58). İVİG kullanımında bireysel faktörler ve klinik sonuçlar ile ilgili algoritma Şekil 4'de sunulmuştur.



Şekil 4. İVİG tedavisinde bireysel faktörler ve klinik sonuçlarla ilişkili algoritma

12. Ülkemizde ve Dünya’da Kullanılan Subkütan İmmünoglobulin Ürünleri

Primer immün yetmezliklerde ön planda antikor yetmezliğine bağlı olarak immünoglobulin yapımında ya da işlevlerinde bozukluk olması sık enfeksiyon geçirme ile sonuçlanmaktadır. Tekrarlayan sinopulmoner ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları tipik klinik bulguların başını çekmektedir. Özellikle enfeksiyonlardan korunma ve gelişebilecek organ hasarının önlenmesi için hayat boyu immünoglobulin replasmanı en önemli tedavi basamaklarının başında gelmektedir. İmmünoglobulin replasmanı için son yıllarda en yaygın kullanım yolu olan İVİG uygulama yoluna alternatif olarak SKİG uygulaması geliştirilmiştir (6). Subkütan yol ile verilen immünoglobulinin biyoyararlanımı İVİG’e göre %30-35 oranında azdır bu nedenle SKİG’e geçişte hastanın aldığı İVİG dozunun bazı ekollerde 1,37 katının uygulanması önerilse de enfeksiyonlardan koruyacak hedef serum İgG düzeyleri her hasta için farklı olacağından dozun her hastanın bireysel ihtiyacına göre ayrı ayrı belirlenmesi daha uygundur (58).

SKİG’nin Avantajları

Sistemik yan etki riskinin az olması, damar yolu girişimi gerekmemesi, evde kullanım imkânı, iş gücü kaybının azalması, daha kararlı İgG düzeylerinin sağlanmasıdır (48, 61). Damar yolu erişiminde güçlük olan küçük çocuklarda, İVİG ile sistemik reaksiyon öyküsü olanlarda, kronik enteropati veya protein kaybettiren enteropatiye bağlı kararlı İgG düzeyinin sağlanamadığı hastalarda, iş ya da okul yaşantısının etkilenmesini istemeyen hastalarda ve sağlık kurumuna ulaşımında zorluk yaşayan hastalarda SKİG uygulaması güvenli, etkin ve kolay uygulanabilecek bir tedavi yöntemidir (48, 62).

Dünyada değişik konsantrasyonlarda (%10, %16, %20) immünoglobulin preparatları mevcuttur (6). SKİG için uygun preparatların intravenöz yol ile uygulananlardan daha konsantre olması daha küçük hacimler ile daha fazla İgG vermeyi sağlamaktadır. Ürünler;ve patojen inaktivasyon işlemleri, İgA, şeker ve sodyum içerikleri, osmolalite ve stabilizatörleri açısından farklılıklar gösterebilmektedir (Tablo 12). Bu ürünlerden bazılarının Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa Birliği

(AB)’de kullanım onayı varken bazıları ise Kanada, Birleşik Krallık (BK), Yeni Zelanda ve Avustralya’da kullanıma sunulmuştur. Ülkemizde ise %10’luk iki ürünün kullanma talimatında subkütan uygulama yapılabileceği belirtilmiştir (6, 63-73).

SKİG’in konvansiyonel uygulaması bir aylık İVİG dozunun bölünmüş dozlarda belli aralıklar ile cilt altına infüzyon pompası ya da kelebek iğne ile hızlı puşe yöntemleri ile olmaktadır. Burada infüzyon pompası olarak şırınga sürücülü yaylı veya bataryalı mekanik pompalar kullanılmaktadır. Kelebek iğne ve hızlı puşe ile 20 ml SKİG 3-20 dakikada cilt altına uygulanabilir ki bu da kolay uygulama ve ekonomik olma avantajı sağlamaktadır.

Subkütan dokunun verilecek infüzyon miktarını 20-30 ml/bölge şeklinde sınırlaması nedeniyle uygun bir İgG düzeyini sağlamak için çoklu infüzyon bölgesi ve/veya sık uygulama gerekmektedir. Kolaylaştırılmış SKİG (kSKİG) uygulaması ise son olarak geliştirilen bir preparat ile infüzyon bölgesine 10 dakika önceden rekombinan insan hyaluronidazın uygulanması sayesinde cilt altında bir boşluk oluşturarak tek bir bölgeye daha büyük hacimlerde SKİG uygulaması yapılmasıdır. Avrupa ve Amerika’da insan hyaluronidaz ile birlikte uygulanan ve onay almış tek bir preparat mevcuttur (64). Bu sayede 3-4 haftada bir subkütan yol ile 400 mg/kg immünoglobulin uygulanması mümkün olmaktadır (74).

SKİG uygulaması sonrası en sık lokal yan etkiler görülmektedir. İnfüzyon bölgesinde şişlik, kızarıklık, kaşıntı olmakta ve 12-24 saat içinde bulgular çoğunlukla tedavi gerektirmeden gerilemektedir. Genellikle ileriki uygulamalarda bu lokal yan etkiler daha az görülmektedir. Bununla beraber infüzyon bölgesinin değiştirilmesi, uygulama hızının, uygulanan hacmin, iğne kalınlığının ve uygulama derinliğinin düzenlenmesi ile bu yan etkiler daha da azaltılabilir. SKİG uygulaması sonrası İVİG’e göre daha az sistemik yan etki görülmekte ve İVİG’e benzer şekilde aşılarda etkinliğini değiştirebilmektedir (75, 76).

Tablo 12. Ülkemizde ve diğer ülkelerde kullanımı onaylı SKİG preparatları

Ürün	Firma	Konsantrasyon	Ülke	Uygulama yolu	Osmolalite	Sodyum	Ph	IgA (mcg/ml)	Stabilizatör	Patojen inaktivasyonu
Gammagard Liquid	Takeda	%10	ABD	İV/SK	240-300	İçermez	4.6-5.1	37	Glisin	SD, düşük Ph,NF
Kiovig	Takeda	%10	Avrupa, Türkiye	İV/SK	240-300	İçermez	4.6-5.1	37	Glisin	SD, düşük Ph,NF
Gammaked	Kedrion	%10	ABD	İV/SK	258	İçermez	4-4,5	46	Glisin	SEF, Ph4, DF
Gamunex-C	Grifols	%10	ABD, Avrupa, Türkiye	İV/SK	258	İçermez	4-4,5	46	Glisin	SEF, Ph4, DF
Cuvitru	Takeda	%20	ABD, Avrupa	SK	208-290	İçermez	4,6-5,1	80	Glisin	SEF, NF, kromatografi
Hizentra	CSL Behring	%20	ABD, Avrupa, Birleşik Krallık	SK	380	Eser	4,6-5,2	< 50	Prolin	Ph4, DF, VF, OAF
Subcuvia	Takeda	%16	Avrupa, Birleşik Krallık	SK	BY	1,4 mg/ml	NA	< 48	Glisin	BY
Subgam	BPL	%16	Avrupa, Birleşik Krallık	SK	BY	Eser	NA	64	Glisin	BY
Gammanorm	Octapharma	%16,5	Avrupa, Birleşik Krallık	SK	>240	2,5 mg/ml	5,1-6	86	Glisin	SD, Ph4, kromatografi
Octanorm	Octapharma	%16,5	Avrupa	SK	>240	2,5 mg/ml	5,1-6	86	Glisin	SD, Ph4, kromatografi
Cutaquig	Octapharma	%16,5	Kanada	SK	>240	2,5 mg/ml	5,1-6	86	Glisin	SD, Ph4, kromatografi
Evogam	CSL Behring	%16	Yeni Zelanda, Avustralya	SK	BY	İçermez	5,5	< 25	Glisin	Pastörizasyon, NF
Hyqvia	Takeda	%10+Hyaluronidaz	ABD, Avrupa	SK	240-300	İçermez	4.6-5.1	37	Glisin	SD, düşük Ph,NF

SD: Solvent deterjan, NF: Nanofiltrasyon, DF: Derin filtrasyon, VF: Virüs filtrasyonu, SEF: Soğuk etanol fraksiyonasyonu, OAF: oktaoik asit fraksiyonasyonu, BY: Bilgi yok

13. Her SKİG Uygulaması Aynı mıdır? Hastalarda Ürün ve Yöntem Seçiminde Nelere Dikkat Edelim?

İmmünoglobulin replasman tedavisinde subkütan yolun kullanımı; düşük yan etki profili, hasta tarafından kendi kendine uygulanabilirliği, hastaların hayat kalitesi üzerine olumlu etkisi ve serum İgG düzeyinin daha stabil kalması nedeniyle giderek artış göstermektedir. Subkütan İg uygulamasının İV ya da İM yolla kullanım sonucu reaksiyon gelişen hastalar tarafından da iyi tolere edildiği gösterilmiştir (77). Evde SKİG uygulaması hastaların hayat kalitesini artırmasına ek olarak hastane enfeksiyonu riskini de azaltmaktadır (78-80). Subkütan İg tedavisi hastaneye ulaşım problemleri yaşayan hastalar ve damar yolu problemi olan hastalarda İg replasmanı için uygun seçenektir. Dezavantajları ise; sık enjeksiyon, enjeksiyon yerinde şişlik, ağrı, kızarıklık gibi lokal yan etkiler ve bazı ebeveynlerin kendilerini rahatsız hissetmeleri olarak sıralanmaktadır (81).

Subkütan İg günümüzde temel olarak 3 yöntemle kullanılmaktadır; geleneksel yöntem olarak adlandırılan pompa infüzyonu ile SKİG uygulaması, manuel olarak hızlı enjeksiyon (rapid push) ve hyalüronidaz ile kolaylaştırılmış (kSKİG) uygulama yöntemleridir (81, 82).

Klasik olarak SKİG haftalık, 2 haftada bir ya da haftada birden daha sık olarak kullanılabilir. İnfüzyon için önerilen alanlar uyluk ve karın bölgesidir. İğnenin kalibresi ve uzunluğu, infüzyon hızı ve direncine büyük etki etmektedir (83). Kelebek iğneleri kullanılıyorsa, uzunluğu 1,9 cm olan 23 ila 25 Gauge iğneler yetişkinler için uygundur. Bebekler için 4 ila 6 mm uzunluğunda 24 ila 27 Gauge kelebek iğneler kullanılabilir. SKİG uygulamasında iğne ucu subkütan alanın 1-1,5 cm içine kadar girmelidir (81). Çok zayıf hastalar ve küçük çocuklar için daha kısa iğneler gerekebilir ve çocuklarda iğne ağrısını azaltmak için lokal anestezi ya da soğutucu sprey kullanılabilir (81). Küçük çaplı (örneğin Neria 27g) iğneler ağrıyı azaltıp tedaviye uyumu artırmakla birlikte infüzyon hızını yavaşlatmaktadır, bununla birlikte SKİG uygulamaları için daha geniş çaplı (23g) iğneler de üretilmiştir (örneğin; Baxter Flow Ease Subcutaneous Infusion set ve Butterfly Winged Infusion set) (74, 84). İğnenin çok kısa olması durumunda, infüzyon bölgesi sızıntısı ve tahrişi daha yaygın olabileceğinden iğne yerleştirme uzunluğu ve açısı önemli hususlardır. Hastanın yaşına ve cilt kalınlığına göre

uygun iğne boyutu seçilmelidir (85). Obez hastalarda ideal vücut ağırlıklarına göre düzenleme yapıp yapılmaması gerektiği belirsizdir. Bir çalışmada obezlerde yüksek dozların daha etkili olduğu gösterilmiş ancak bu bulgu diğer çalışmalarla desteklenmemiştir (86, 87).

SKİG uygulamalarında daha düşük volümlerle istenen İg miktarı verilebileceği için konsantre İg preparatlar tercih edilmektedir. Ülkemizde şu an için sadece %10 konsantrasyonda ürün bulunurken, Amerika'da %10 ve %20, Avrupa'da %10, %16, %16,5 ve %20 konsantrasyonda İg preparatları bulunmaktadır (81, 88). İmmünoglobulinlerden %16, %16,5 ve %20 preparatlar sadece subkütan kullanım için üretilmiştir. İVİG uygulamadan SKİG uygulamaya geçişte doz belirlenirken; Amerika'da %16 konsantrasyonda SKİG kullanımı için İVİG dozunun 1,37 katı, %20 SKİG kullanımı için 1,53 katı önerilirken, Avrupa'da aynı dozda devam edilmesi önerilmektedir (87). Hagan ve ark. %20 İg'in SK kullanımının primer immün yetmezliklerde etkili ve güvenilir olduğunu göstermişlerdir (89). Yüksek konsantrasyonlarda İg solüsyonları, hedef İg dozuna ulaşmak için daha düşük volüm gerektirmektedir. Bu nedenle yüksek dozlarda ve/veya sık İg uygulayan hastalar için daha konforlu ve tedavi uyumunu artıran bir seçenek olarak görünmektedir.

SKİG her zaman anti-İgA antikorlarının gelişimi için risk altında olan veya yüksek oranda anti-İgA antikorları bilinen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (90). SKİG kullanan hastalarda İgA'ya bağlı reaksiyon bildirilmemiş, dahası SKİG kullanan hastalarda İgA'ya karşı tolerans geliştiği gösterilmiştir (90, 91).

İnfüzyondan sırasında oluşan ağrı, kızarıklık, kaşıntı ve şişme gibi bölgesel yakınmalar tekrarlayan infüzyonlarda azalma göstermektedir (48, 92, 93). İnfüzyon hızını azaltmak, farklı bölgelere infüzyon yapmak, lokal anestezi uygulamak, daha sık infüzyon ile daha az volum vermek, yaşa uygun iğne boyutlarını tercih ve hyalüronidaz içeren preparatların kullanılması bu yan etkilerin sıklığını azaltmak için kullanılan yöntemlerdendir (48). Hastalar lokal yan etkilerden, iğne anksiyetesinden ve daha uzun aralıklarla iğneye maruz kalma isteğinden dolayı SKİG yerine İVİG tercih edilebilmektedir (92).

Geleneksel Pompa Yöntemi

Geleneksel SKİG uygulamasında genellikle Crono PID 20 veya 50 (AMT Applied Medical Technology, Cambridge, İngiltere) ve McKinley T34 veya Freedom 60 (McKinley Medical UK Ltd, Blackpool, UK) gibi bir şırınga sürücüsü kullanılmaktadır. Bunların hepsi, İg solüsyonunun bir veya daha fazla flakondan 20 veya 50 ml'lik bir şırıngaya çekilmesini gerektirmektedir (74). Birleşen serum setleri kullanılarak birden fazla pompa ile subkütan infüzyon yapılabilir. %20 SKİG verilirken akış hızı ilk kullanımında 15ml/saat olarak önerilmektedir. Bu hız sonraki infüzyonlarda hastanın tolerasyonuna göre 25ml/saat'e kadar çıkarılabilir, ancak 50 ml/saat'in üzerinde hızla verilmesi önerilmemektedir (94).

Hızlı Puşe Yöntemi

Bu yöntem haftada birden fazla uygulamaya imkân vermektedir. Hızlı puşe SKİG tedavisi, 20 ml ye kadar volümlerin haftada bir veya daha fazla sıklıkta, 3-20 dk'lık bir sürede verilmesi yöntemidir (87). Bu süre haftalık uygulanan pompalarda 1-2 saat sürmektedir. Yapılan bir çalışmada hastaların çoğunun pompa yerine hızlı puşe yöntemini tercih ettiği gösterilmiştir (95). Hızlı puşe yöntemi özellikle zaman kısıtlaması olan hastalar için tercih edilebilmektedir.

Kolaylaştırılmış SKİG Yöntemi

Kolaylaştırılmış SKİG tedavisinde doz temel olarak İVİG dozu ile aynıdır. Kolaylaştırılmış SKİG tedavisinde düzenli olarak 3-4 haftada bir kSKİG uygulamadan önce başlangıç doz artırma programı uygulanmaktadır. Başlangıç dozu empirik olarak 3-4 haftada bir 400 mg/kg'dır (300-600mg/kg). Bu programda ilk haftada hedef SKİG dozunun %25'i, 2. hafta %50'si, 4. hafta %75'i ve 7. haftada %100'ü uygulanarak sonrasında düzenli olarak hedef doz 3-4 haftalık aralarla devam edilmektedir. Diğer SKİG preparatlarından farklı olarak hyalüronidaz ile kombine İg iki aşamada uygulanır. Farklı şişelerde her 10gr (100ml, %10) İg için 5 ml rHuPH20 bulunmaktadır. Subkütan İg uygulaması hyalüronidaz uygulamasından yaklaşık 10 dakika sonra başlamalıdır. Kolaylaştırılmış

SKİG uygulamasında hyalüronidaz 1-2ml/ dakika, SKİG 50ml/ saat'den başlayarak 1-2dk sonra artırılarak 300ml/ saat'e kadar çıkarılabilir. Aynı yere birden fazla şişe kullanılacaksa hyalüronidaz solüsyonları kombine edilerek verilebilir. Hastanın deri altı boşluğu artan sıvı hacmine bu şekilde hazırlandıktan sonra İg dozu artırılarak infüzyon vermeye başlanması önerilmektedir (96). Kolaylaştırılmış SKİG için kullanılan iğneler optimal olarak 23 ya da 24 Gaugedir. Hyalüronidaza karşı sistemik alerjik reaksiyon gelişebilmektedir ve bu durumda kullanımı kontrendikedir (97). Kolaylaştırılmış SKİG yönteminde pompa kullanılabilir, ancak kSKİG tedavisinde kullanılan pompalar, geleneksel yöntemden farklı olarak daha fazla volüm verebilecek kapasitede olmalıdır. Bunun için uygulama geleneksel pompalarla tekrarlayan enjektör değişimiyle ya da İV sıvı vermede kullanılan peristaltik infüzyon pompaları kullanılarak yapılabilir. Kolaylaştırılmış SKİG uygularken karşılaşılan basınç İV ve geleneksel SKİG arasında orta düzeydedir ve kSKİG infüzyonları sırasında basınç 600 mmHg'ye kadar çıkabilir, bu nedenle kesintisiz kSKİG infüzyonuna izin vermek için pompanın yeniden programlanması gerekmektedir (74, 98). İdeal ev infüzyon pompası değerlendirilirken; ünitenin büyüklüğü, oluşturduğu gürültü, pil ömrü ve kolay programlanabilirliği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu kriterleri karşılayan pompalar olarak Bodyguard 323 (CME Medical Limited, Blackpool, İngiltere), Q-core Sapphire (Hospira UK Ltd, Maidenhead, İngiltere) ve Cadd Solice VIP (Smiths Medical, Ashford, İngiltere) önerilmektedir (74). Daha büyük infüzyon hacmi verilebilen peristaltik pompalar (Bodyguard 323 volümetrik infüzyon pompası vb), geleneksel SKİG için kullanılan şırınga sürücü pompaları yerine kSKİG için tercih edilebilmektedir.

Kolaylaştırılmış SKİG yönteminde önerilen infüzyon alanları geleneksel yöntemle benzer şekilde uyluk ve karın bölgeleridir. Kolaylaştırılmış SKİG uygulamasında infüzyon hacminin artması nedeniyle abdominal uygulamadan sonra yerçekimi etkisiyle genital bölgede şişme riski vardır. Bu nedenle karın bölgelerini kullanan hastalara umblikus seviyesine veya biraz üzerinde infüzyon yapılması önerilmektedir (74).

14. SKİG Kullanım İlkeleri Nelerdir? SKİG Dozu ve Sıklığı Nasıl Belirlenmelidir?

Farmakokinetik açıdan bakıldığında, SK uygulama İV'e göre 1,3 oranında daha düşük biyoyararlanıma sahiptir. Bu nedenle SKİG uygulamasında aynı biyoyararlanımı elde edebilmek için Amerika çalışmalarda hesaplanan İVİG dozunun 1,3 katı dozda (ya da 0,13-0,2 gr/kg haftalık) ayarlama yapılması gerekliliğinden bahsedilmiştir (99). Bu doz ayarlaması sayesinde SK ve İV uygulamada yaklaşık olarak aynı sistemik miktarlara ulaşılmaktadır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından ruhsatlanma aşamasında yapılan çalışmalarda benzer şekilde SKİG dozu ayarlanırken genellikle İVİG dozunun 1,37 (%10'luk preparatlar için) ya da 1,53 (%20'lik preparatlar için) katı alınır ve infüzyonlar arası hafta sayısına bölünmektedir (Kanıt düzeyi III, öneri düzeyi B). Örneğin dört haftada bir 40 gram İVİG tedavisi alan bir hastada $40 \text{ gr} \times 1,37 = 54,8 \text{ gr}$ '1 haftada bir 13,7 gr (%10'luk preparat için) ya da $40 \text{ gr} \times 1,53 = 51,2 \text{ gr}$ '1 haftada bir 15,3 gr (%20'lik preparat için) şeklinde uygulanmalıdır. Başlangıç dozunun genellikle son İVİG dozundan 7-10 gün sonra verilmesi önerilir (92).

Öte yandan Avrupa'da Wasserman ve arkadaşlarının (100) yaptığı çalışmada, %20'lik SKİG kullanımı için doz ayarlaması yapılmayıp, İV dozu ile eşit oranda ilaç miktarı hastalara verildiğinde, serum İgG değerinde, İVİG'e göre, %17,7'lik artış olduğu saptanmıştır. Bu nedenle belirtilen doz ayarlaması ile ilgili olarak Avrupa İlaç Değerlendirme Ajansı (EMA) kat sayısı kullanılmadan bire bir olarak İVİG için uygulanan dozun verilmesini önermektedir. Yapılan çalışmalarda, 1:1 kat sayısını kullanmanın etkin kararlı İgG düzeyi sağladığı gösterilmiştir (95). Haddad ve arkadaşları (101) %20'lik SKİG kullanarak yapılan 1:1 ve 1.5:1 doz çalışmalarını değerlendirerek dozlamının önemini araştırmışlardır. Her iki doz ciddi bakteriyel enfeksiyonlardan korumada eşit oranda etkili iken, 1,5 kat dozda tedavi alanlarda diğer enfeksiyonların, okul veya iş kaybının, hastanede kalış süresi ve antibiyotik kullanma günlerinin anlamlı olarak daha az olduğu saptanmıştır (Kanıt düzeyi III, öneri düzeyi B).

Özet olarak, ideal dozlama ve serum İgG seviyesi ile ilgili yayınlanmış bir uzlaşma raporu bulunmamaktadır. Amerikan Astım, Alerji ve İmmünoloji Akademisi tarafından yayınlanan derlemede agammaglobulinemik olgularda serum İgG değerinin en az 500 mg/dL olması önerilmiştir. Ayrıca 800 mg/dL üzerindeki değerlerin akciğer ile

ilgili olumsuz sonuçları iyileştirebileceği vurgulanmıştır (102). Birçok uzman görüşüne göre enfeksiyonlardan tam korumada her hasta için özgün olan ideal biyolojik seviye kavramına vurgu yapılmaktadır. Buna göre, İVİG veya SKİG kullanımı ile elde edilen tepe İgG seviyeleri çok farklı olduğundan, gerekli olan ideal dozun hastanın klinik durumuna göre belirlenmesi ve yakın izlenerek gerekirse değiştirilmesi önerilmektedir (49).

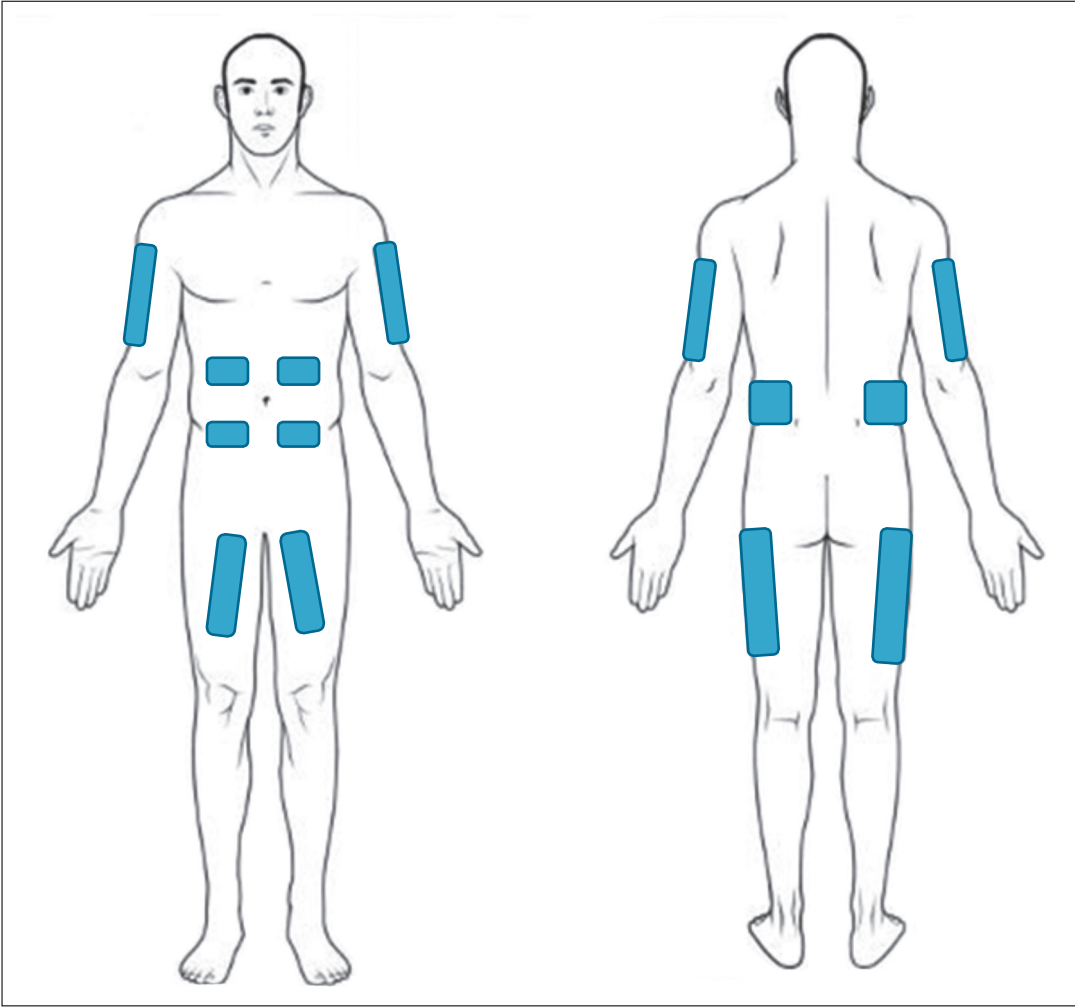
İmmünoglobulin tedavisi daha önceden başlanmamış hastalarda SKİG verilmesi sırasında iki yaklaşım önerilmektedir. Birincisi tek bir İV (1gr/kg) infüzyonu ardından haftalık SKİG (100mg/kg/hafta) verilmesi, alternatif yaklaşım ise 100 mg/kg/doz SKİG'in ardışık olarak 5 gün verilmesi ardından haftalık doz şeklinde devam edilmesidir (103, 104). Subkütan tedavisi başladıktan sonra haftalık doz hastanın klinik yanıtına ve İgG düzeyine göre ayarlanması önerilmektedir.

Subkütan İg'in yavaş absorbe olması nedeniyle doz aralığının haftada bir ya da iki haftada bir olarak ayarlanması önerilmektedir. %10-20'lik İgG preparatı SK uygulandığı zaman uygulanacak miktara bağlı olarak, pompa kullanarak, 1-6 arasında infüzyon alanı gerekebilmektedir. Tek infüzyon bölgesine, 5-30 mL infüzyon yapılabilir. Genellikle 40kg altındaki bireylerde her alana 20mL, 40kg üzerindeki bireylere her alana 30 mL volüm uygulanması önerilmektedir. Başlangıç infüzyon hızı 40 kg altında saatte alan başına 15 mL olup 20 mL'ye, 40 kg üzerine ise saatte alan başına 20 mL olup 30 mL'ye arttırılabilmektedir (92). Son yıllarda SKİG verilmesinde hızlı puşe şeklinde uygulamanın etkin ve yan etkisinin pompa ile infüzyona benzer olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (95). Shapiro tarafından yapılan çalışmada, 96 çocuk hastada uygulanan %16 veya %20'lik SKİG uygulaması geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hızlı puşe uygulamasının etkili olmasının yanında olguların %48,6'sında 9 dakika veya daha az bir sürede ilacın verildiği bildirilmiştir (95).

Tedavi sırasında önerilen infüzyon alanları karın, uyluk, üst kol veya alt sırt bölgesi önerilmektedir (Şekil 5). Aynı anda birden fazla alanda infüzyon yapılabilir ki bu durum infüzyon süresinin kısalmasını ve her alana infüze edilen ilaç miktarının azalmasını sağlamaktadır.

İntravenöz uygulama ile karşılaştırıldığında SKİG tedavisinde sistemik yan etki daha az ve daha hafif görülmektedir. İnfüzyon alanında lokal yan etkiler gelişebilmektedir. Eritem, ödem, ısı artışı ve hassasiyet gibi hafif lokal inflamasyon bulguları olabilmekte, genellikle infüzyondan sonra 24 saat içinde gerilemektedir. Nadir de olsa trombotik reaksiyon ya da yüksek doza bağlı olarak hemoliz gelişebilmektedir (76).

Diğer bir SKİG preparatı rekombinant hyalüronidaz kullanılarak uygulanan kolaylaştırılmış SKİG infüzyonudur. Her 3-4 haftada bir, tek bir infüzyon bölgesine uygulanabilmektedir. Ekstraselüler matriksteki hyalüronik asidi parçalama yoluyla tek bir alanda geniş bir bölge yaratarak fazla miktarda infüzyon olanağı sağlamaktadır. Hyalüronidaz aktivitesi birkaç saat içinde kaybolmakta, fibroblastlar hızla hyalüronik asit üretmekte ve dokular 24-48 saat içinde normale dönmektedir. Bu tip SKİG'nin biyoyararlanımı İVİG ile eşdeğer olup doz şeması İVİG gibidir (101).



Şekil 5. Subkütan infüzyon için önerilen uygulama bölgeleri

15. SKİG Etkinliği Nasıl Değerlendirilmelidir?

SKİG preparatları 1970' li yıllardan beri Avrupa'da, özellikle İsveç'te, kullanılmaktadır (105). Fakat uzun yıllardır kullanımına rağmen, literatürde çok az sayıda SKİG ürünlerinin etkinliği konusunda sistematik derleme ve/veya metaanaliz mevcuttur.

Sistematik Derleme ve Meta-Analizlerde Etkinliğin Değerlendirilmesi

Günümüze kadar (Mayıs 2019) Pubmed taramasında iki adet sistematik derleme ve meta-analiz görülmektedir (105, 106): Rezaei ve arkadaşları 2012 yılında toplamda sistematik derlemeye uygun 47 makale, 1.484 kıyaslamalı vaka üzerinde değerlendirme yapmışlardır. SKİG yerine koyma tedavisinin kabul edilir bir İgG dip seviyesi sağladığı, yan etki insidansının düşük olduğu, etkinliğinin İVİG infüzyonuna benzer olduğu, daha iyi sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve tedaviden memnuniyet oranlarına sahip olduğu, hastanın daha hızlı işlevsel dönüşünü sağladığı ve daha az iş kaybına yol açtığı görülmüştür. Hastaların İgG dip seviye risk oranı (odds ratio: OR): 1 (0.84–1.15; p<0.01); enfeksiyon oranları OR: 0.59 (0.36–0.97; p=0.04); ve istenmeyen etki oranı OR: 0.09 (0.07–0.11; p<0.001) olarak bildirilmiştir. Bu oranların anlamlı şekilde SKİG'in İVİG üzerine üstünlüğünü gösterdiği iddia edilmiştir. Kalifiye-durumu uygun- PİY hastalarında SKİG'e geçmenin faydalı olabileceği vurgulanmıştır. Sonuçta; antikör yetmezliği olan hastalarda tıbbi, pratik ve ekonomik açıdan SKİG'e geçmenin mantıklı olduğu (Kanıt I, Öneri düzeyi A) vurgulanmıştır (106).

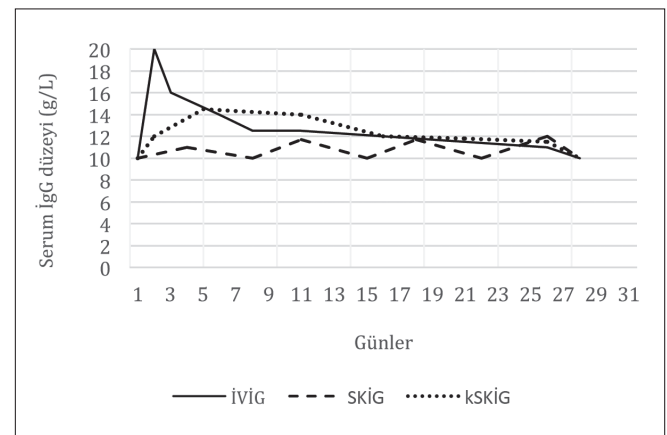
SKİG, İVİG ile aynı dozda verilir: 400-600 mg/kg/ay; veya yaklaşık 100-150 mg/kg/hafta (36, 76, 107, 108). Kan İgG konsantrasyonu IV infüzyona kıyasla daha düşük bir hızda artar ve 2-4 günde zirve düzeyine ulaşır (36). (Kanıt I, Öneri düzeyi A) SKİG dozunda yapılan her 100 mg/kg/ay artış ile serum İgG konsantrasyonlarının yaklaşık olarak 84,4 mg/dL arttığı gösterilmiştir (36).

Hastada otoimmün, inflamatuvar hastalık varlığında, komorbidite ve PİY komplikasyonları (akut enfeksiyon, ciddi ve/veya persistan diyare nedeniyle gastrointestinal sistemden kaçış veya hipersplenizm nedeniyle dalakta sekestrasyon) nedeniyle ve hatta neonatal Fc reseptör promotör gen polimorfizmi varlığında İg'lerin metabolize olma hızı arttığı için geçici veya kalıcı olarak daha yüksek dozlara yükseltmek de önerilmektedir (36, 76).

Hipo/Agamaglobulinemik hastanın İg-yerine koyma tedavisine SKİG uygulaması ile tedaviye başlanabilmektedir. Bunun için, ilk başlandığı zaman daha kısa aralıklarla uygulama önerilmektedir; tedavinin ilk haftasında 5 gün arka arkaya 100mg/kg dozda veya tedavinin ilk 2 haftası içinde haftada 2 defa verilmesi önerilmiştir (Kanıt I , Öneri düzeyi A)(76, 107). Serum İgG konsantrasyonları 6-10 haftalık kullanımdan sonra istenen düzeye çıkmakta ve bu düzey SKİG ve Hyalüronidaz ile kolaylaştırılmış SKİG tedavileri ile daha istikrarlı serum İgG düzeyleri sağlanmaktadır (Şekil 6) (Kanıt I , Öneri düzeyi A) (36, 76, 107).

Karşılaştırmalı yapılan birçok farmakokinetik çalışmada aynı aylık dozu alan hastalarda SKİG'in İVİG'e göre istikrarlı serum İgG düzeyi sağladığı ve dip İgG düzeylerinin İVİG alan hastalara göre %10-20 oranında daha yüksek seyrettiği gösterilmiştir. İV alırken SKİG'e geçmek isteyen hastada ise son İVİG dozundan 1-2 hafta sonra, önceki aylık dozun dörtte biri verilerek geçiş yapılabilmektedir (36, 76, 107).

Hem infüzyon pompası hem elle hızlı-puşe yöntemi kullanan hastalarda dozlar arası aralık, eğer hasta daha kısa puşe süresi istiyorsa, haftada birden, haftada iki veya üç güne ve hatta her güne emniyetle sıklaştırmak mümkündür (76, 107). Son hasta verileri İVİG verilen hastalarda olduğu gibi SKİG alan hastalarda da yüksek dozlarda kullanımının hastada daha iyi bir klinik kontrol sağladığını göstermektedir (76, 107). Takipte hastanın



Şekil 6. Serum İgG konsantrasyonunun İVİG, SKİG ve kSKİG verildikten sonraki 1 ay içindeki değişiminin temsili grafiği

klirik kontrol durumuna göre ve elde edilen serum dip İgG konsantrasyonlarına göre (serum İgG düzeyini >500mg/dL düzeyinde tutabilmek amacıyla) dozlar artırılmalıdır.

SKİG hamile hastada da emniyetle kullanılabilir. Verilen doz plasentayı geçip fetüsü pasif olarak korumakla birlikte, yenidoğanın yeterli düzeyde antikor ile doğabilmesi için, hamileliğin son 3 ayında SKİG dozunun %20-30 oranında artırılması gerekmektedir (26). SKİG tedavisinin, hastanın yaşamı boyunca, klinik ve serum İgG değerleri ile izlenerek düzenli olarak sürdürülmesi gerekmektedir.

İVİG veya SKİG Seçiminin Tedavi Etkinliğindeki Rolü

Randomize kontrollü çalışmalarda SKİG etkinliği dolaylı olarak (sekonder) aşağıda sıralanan şu ölçütlerle değerlendirilmektedir:

- 1- Yıllık enfeksiyon sıklığı, antibiyotik kullanım sıklığı, okul-iş günü kayıpları ve hastaneye yatış
- 2- Tedavi memnuniyeti ve yaşam kalitesi
- 3- Tedavi maliyetleri (maliyet-etkinlik analizleri)

PİY hastasının tedavisi, özellikle kronik hastalıkları olanlarda hem hastalık bulgularının kontrol altına alınabilmesi hem de hastaya yaşam kalitesi sunulabilmesi açısından kişiselleştirilmeli ve hastanın ve ailesinin tercihleri yönünde de uyarlanmalıdır (62, 109).

Hastada yakın klinik takip gerektiren ciddi bir hastalık varsa, aile tedavi için yeterince uyumlu değilse aylık İVİG uygulamasının hasta için daha avantajlı olduğu kabul edilmektedir. İV ile hızlı ve daha yüksek İgG konsantrasyonuna ulaşıldığı ve etkinliği kanıtlanmıştır bu nedenle de SKİG'e göre çok uzun uygulama periyodu gerektirmektedir. Öte yandan hasta hastanede daha sık aralıkla izlenme imkanı bulmaktadır. Buna karşılık, venöz yolu koruma zorunluluğu, her ay hastaneye gelmek, sistemik yan etki olasılığı, serum İgG konsantrasyonunun uygulamadan 15-20 gün sonra yarılanması ve bazen son hafta içinde halsizlik yorgunluk ve hastalık belirtilerinin tekrar başlaması gibi zorlukları vardır. Bu nedenle SKİG uygulaması, serum İgG düzeyinin daha istikrarlı seyretmesi, kolay uygulama yolu, damar yolu gerektirmemesi, evde uygulanması, hastaneye gelme gereksiniminin olmaması, hastaya ve ailesine bağımsızlık sağlaması, hemen hemen sistemik yan etki görülmemesi, hayat kalitesini artırması nedeniyle bazı hastalar için daha etkin olarak kullanılabilir (62, 109).

Serum İgG konsantrasyonunun İVİG'e göre daha yavaş yükselişi, İg yerine koyma tedavisine SKİG ile başlanan hastada bir dezavantaj gibi görünse de hipersplenizmi olan hastalarda ve renal/ gastrointestinal kayıp olan hastalarda SKİG avantaj olarak kabul edilmektedir (62, 109).

SKİG tedavisinin hastaya veya ailesine öğretilmesi ve pekiştirilmesi 4-6 haftalık bir süreci olsa da tedavinin etkinliğinin sağlanması için infüzyon tekniğinin daha sonraki periyotta da yakından izlenmesi gerekmektedir (107). Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda evde SKİG tedavisinin maliyet- etkinlik analizleri yapılmış ve tedavi maliyetlerini oldukça düşürdüğü gösterilmiştir.

Klinik ve Laboratuvar Bulguları ile SKİG Etkinliğinin Takibi

Düzenli klinik muayene ve laboratuvar incelemesi ile hastalığın iyi derecede kontrol altında tutulduğundan emin olmak gerekmektedir. SKİG komplikasyon ve potansiyel yan etkileri dikkatle takip edilmelidir. Bu amaçla ürün etiketi, lot numarası ve her infüzyonda son kullanma tarihi kaydedilmelidir.

PİY'in ağırlık derecesine bağlı olarak belirli aralıklarla hastanın klinik değerlendirmesi yapılarak SKİG etkinliği hakkında karar verilmelidir. Hastanın ailesel ve sosyal özellikleri de bu değerlendirmede yer almalıdır. Geçirdiği enfeksiyonların sayısı, tipi ve ciddiyeti kaydedilmelidir. Antibiyotik kullanımı, hastanede yatış gereksinimi, okula ve işe devam durumu, yeni başlayan şikayetleri, komorbiditelerin varlığı (kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, koagülasyon bozuklukları, trombofili, diabetes mellitus), tam fizik muayenesi kaydedilmelidir (107, 109).

SKİG infüzyon tedavisine başlamadan önce serum İgG, A, M, E düzeyleri (çok küçük bebek bile olsa İg'lerin tümüne bakılmalıdır, tanı konamayan hipogamaglobulinemilerde daha sonraki aylarda olabilecek düzelmeyi izleyebilmek açısından), aşı cevapları, lenfosit fenotiplleme ile T, B ve NK hücre sayıları, tam kan sayımı, direkt Coombs, karaciğer ve böbrek fonsiyonları, enfeksiyon ajanları varlığı için PCR ile değerlendirme yapılmalıdır (107, 109). Laboratuvar kontrolleri ilk tanı yılında her 3-6 ayda bir, bundan sonra, yılda bir veya iki defa yapılmalıdır. Kontrol tetkikleri, İg'ler, tam kan sayımı, CRP, sedimantasyon hızı, tam idrar tahlili, direkt Coombs ve karaciğer/böbrek fonksiyon testlerini içermelidir (107, 109).

16. SKİG Yan Etkileri Nelerdir, Nasıl Yönetelim? Uygulamada Nelere Dikkat Edelim?

Subkütan infüzyonlar için %10, %16 ve %20'lik ürünler mevcuttur. Subkütan immünoglobulinin biyoyararlanımı İV'e göre 1.3 kat daha düşüktür. Subkütan uygulamanın avantajları; intravenöz giriş yolu gerekmemesi, daha istikrarlı İgG düzeyleri sağlaması ve en önemlisi daha az yan etkisi olmasıdır (61, 62, 77, 106, 110, 111).

Uygulamada Nelere Dikkat Edilmeli?

İmmünoglobulin (İg) tedavi endikasyonu konduktan sonra her hastaya uygun ilaç infüzyon yolu ve yöntemine klinik gerekliliklerin yanı sıra hastanın tercihi de alınarak karar verilmelidir. İlk infüzyon öncesi tam kan sayımı, kan biyokimyası, viral seroloji, immünoglobulin düzeyleri ve hasta anemik ise direkt Coombs testi yapılmalıdır. Aşı antikor yanıtları bakılacaksa mutlaka İg tedavisi öncesi kan alınmalıdır (112). Verilecek İg preparatının üretici firması, lot numarası ve son kullanma tarihi not edilmelidir. Eğer bir ürün hasta tarafından tolere edildiyse marka değiştirilmesi önerilmemektedir (113).

Subkütan uygulamada önerilen doz çoğunlukla haftalık olarak 1 aylık dozun %25'inin uygulanması şeklindedir. Karın duvarı, uyluk üst dış yan yüzeyler ve üst kol dış kısımlara uygulanabilmektedir. Her bir bölgeye ürüne göre değişmekle beraber 5-30 ml verilmesi önerilmektedir. Sistemik yan etki riski düşük olduğundan ön ilaç uygulaması olmadan evde ve hasta tarafından uygulanabilmektedir (77, 106).

İnfüzyon pompası ile uygulamanın yanı sıra infüzyon sıklığını arttırarak küçük hacimler pompasız da manuel uygulanabilmektedir (113). İnfüzyon pompası olarak Avrupa'da sıklıkla Crono PCA-50 veya Super-PID (Cane S.R.L., Turin, İtalya), Amerika'da ise FREEDOM60 infüzyon sistemleri (Repro-Med Systems, Inc., Chester, NY, ABD) tercih edilmektedir (48).

Yan Etkilerin Patogenezi

Yan etkiler İgG'nin kendi antijenitesinden, büyük İgG agregatlarının moleküler ağırlığından, dolaşan mikrobiyal antijenlere veya öz antijenlere karşı antikor varlığından, kompleman aktivasyonu veya mononükleer hücrelerden doğrudan sitokin salınımından kaynaklanabilmektedir. Ürünün kendisinde fraksiyonlama işleminde uzaklaştırılmamış kinin, kallikrein ve prokoagülan faktörler buluna-

bilmektedir. Bu faktörlerin varlığı markadan markaya hat-ta aynı markada lot numaraları arasında dahi farklılıklar gösterebilmektedir. Sonuç olarak anafilaktik reaksiyona neden olabilen yüksek İgA düzeyleri, hemolitik anemiye yol açabilen anti-eritrosit antikorların varlığı ve trombotik ataklara yol açabilen prokoagülan aktivite sistemik yan etkilerden sorumlu olabilmektedir (113). İmmünoglobulin ürünlerinde bulunabilen yan etkilerle ilişkili faktörler mikrobiyal bulaş (virüs, bakteri, endotoksin), immünkompleksler, eser miktarda İgA, düşük pH, şekerler, yüksek osmolalite, yüksek sodyum içeriği, prokoagülanlar, vazoaktif enzimler, eritrosit antikorları (anti-A, anti-B), insan lökosit antijenlerine karşı antikorlar, anti nötrofil veya trombosit antikorlar, patojenik otoimmün antikorlar (antifosfolipid antikorlar gibi), prokoagülan koagülasyon faktörleri (faktör XIa), koruyucular (timerosal) olarak bildirilmektedir.

SKİG Lokal Yan Etkileri ve Yönetimi

Lokal reaksiyonlar sık görülebilmektedir. Hastaların yaklaşık %75'i uygulama alanında şişlik ve kızarıklık bildirmektedir (61, 77). Şişliğin yaklaşık 24-48 saatte gerilmesi beklenmektedir. Tekrarlayan infüzyonlarda bu yan etkiler azaldığından infüzyon yerini değiştirmek sıklıkla gerekmemektedir ve dahası karın gibi bazı bölgelerde tolerans daha fazla olabilmektedir (61).

En sık bildirilen lokal yan etkiler; şişlik, kızarıklık ve kaşıntıdır. Uygulama alanına yumuşak masaj, soğuk veya ılık kompres veya ağrı kesiciler ile bu yan etkiler kontrol altına alınabilmektedir. Bu yan etkileri önlemek için topikal difenhidramin, topikal steroid veya analjezikler önerilmektedir (55). Lokal anestetik bantlar da ağrıya çok hassas kişilerde uygulanabilmektedir (55). Lokal yan etkiler 3-4 gün geçmesine rağmen halen devam ediyorsa bazı önlemler alınmalıdır; iğne setinin markası, iğne kalınlığı veya boyu, uygulama alan ve/veya sayısı, bölge başına verilen hacim ve verilme hızı gibi parametrelerde değişiklikler yapılarak bu yan etkilerin yönetimi mümkündür. Yan etkiye göre önerilen değişiklikler Tablo 13'de özetlenmiştir (59).

İğne boyu ve genişliği tedaviye toleransı ve uyumu etkileyebilmektedir (48). İlacın subkütan alana infüzyonu için yeterli uzunlukta iğne kullanılmalıdır (yetişkinlerde

Tablo 13. SKİG infüzyon reaksiyonlarına yaklaşım

Karşılaşılan Sorun	Olası neden	Yaklaşım
Uygulama yerinde şişlik	Kişinin subkütan doku azlığı ile ilgili olabilir. (zayıf kişilerde daha büyük alanda şişlik)	<ul style="list-style-type: none"> İnfüzyon bölge sayısını arttırmak Bölge başına uygulanan hacmi azaltmak İnfüzyon bölgesini değiştirmek İnfüzyon hızını yavaşlatmak
Uygulama yerinde kızarıklık	Çok kızarıklık ve ağrı ilacın dermiş içine infüzyonunda veya dermise geri kaçtığı durumlarda görülebilir.	<ul style="list-style-type: none"> İğne giriş tekniğini değerlendirmek İğne boyunu değiştirmek, daha uzun iğne kullanmak Bant/yapışkan hassasiyetini değerlendirmek İmmünoglobulin markasını değiştirmek
Ağrılı infüzyon	İğne kas içine girmiş olabilir.	<ul style="list-style-type: none"> İğne giriş tekniğini değerlendirmek İğne boyunu değiştirmek, daha kısa iğne kullanmak
Uygulama alanında yanma, kaşıntı	İğne dermise girmiş olabilir, ilaca karşı reaksiyon olabilir veya uygulanan alkol, bant, yapışkanlardan irritasyon olabilir.	<ul style="list-style-type: none"> Uygulama bölgesini değerlendirmek İğne uzunluğunu değerlendirmek, gerekirse daha uzun iğne kullanmak Soğuk kompres uygulamak Bölge başına uygulanan hacmi azaltmak Eğer yapışkan/bant ile reaksiyon düşünülüyorsa iğneyi sabitlemek için alternatif yöntemler kullanmak
İnfüzyon alanından sızma	İğne derinliği veya uygulama hacmi ile ilgili olabilir.	<ul style="list-style-type: none"> İnfüzyon rejimini değiştirmek, bölge başına uygulanan hacmi, iğne uzunluğunu ve infüzyon hızını değiştirmek
Lokal reaksiyonların şiddetini ve süresini değerlendir	İlaç yaklaşık 24-48 saatte emildiğinden reaksiyonlar bu süreçte ve tekrarlayan uygulamalarda azalmalıdır.	<ul style="list-style-type: none"> Hastayı lokal yan etkiler konusunda bilgilendirmek Semptomatik tedavi (ılık kompres vb)

9-15 mm, 90°), kısa iğneler dermis, uzun iğneler ise kas içerisine infüzyona ve dolayısı ağrı ve rahatsızlık hissine neden olabilmektedir. Yetişkinlerde 23-25 Gauge, kelebek iğne, süt çocuklarında ise 24-27 Gauge, 4-6 mm boyunda iğne kullanımı önerilmektedir (48). İğne tipi yine toleransı arttırabildiğinden genellikle triküspit tip lanset tipe göre daha iyi tolere edilmektedir (48).

Dermise ilaç teması irritasyona neden olabildiğinden kuru teknikte infüzyon yapılmalıdır. İnfüzyon öncesi enjektör ve iğne ilaç ile doldurulurken, ilaç iğne ucuna dek itilmemelidir (59). İğne yerleştirildikten sonra da enjektör ile ilaç geri çekilerek kan gelip gelmediği kontrol edilmelidir. Eğer kan geliyorsa intravasküler alana girilmiştir ve iğnenin çıkarılarak, yeni bir iğnenin farklı bir bölgeye uygulanması sağlanmalıdır (59).

SKİG Sistemik Yan Etkileri

Sistemik reaksiyonlar nadirdir, Gardulf ve ark.'ları 3232 infüzyonda bu oranı %0.93 olarak bildirmiştir (77). Aynı grubun başka bir çalışmasında 33000 infüzyonun sadece 106'sında yan etki bildirilmiştir (61). Chapel ve ark ise birer yıl boyunca çapraz tasarımla (crossover) sırasıyla

İVİG ve SKİG alan 40 primer immün yetmezlik hastasında yan etkileri karşılaştırmış ve bu oranı İVİG için %7.5, SKİG için %2.6 olarak saptamışlardır (62). Sistemik yan etkiler ve bunların yönetimi İVİG ile benzer olduğundan ilgili başlık altında anlatılmıştır.

Hyalüronidaz İçeren SKİG İnfüzyonları

Subkütan uygulamayı kolaylaştırmak için rekombinant insan hyalüronidaz ile cep oluşturularak infüzyon modeli tasarlanmıştır. Bu yolla birkaç yüz mililitre 3-4 haftada 1, tek bir bölgeden uygulanabilmektedir (76). Hyalüronidaz ekstraselüler matrikste bulunan hyalüronik asidi parçalar ve böylelikle daha büyük hacimler için dokuda yer açılmaktadır. Hyalüronidaz aktivitesi saatler içerisinde kaybolur ve fibroblastlar hyalüronik asidi hızla yerine koyar, doku 24-48 saat içerisinde normale dönebilmektedir. Bu tip SKİG biyoyararlanımı İVİG ile benzerdir ve aynı dozaj ilkeleri uygulanabilmektedir. Bu formdaki İğ ürünlerinde sistemik yan etki İVİG'e göre daha hafif ancak diğer tip SKİG'lere göre daha sıktır. Hafif lokal reaksiyonlar görülebilir ancak tekrarlayan uygulamalarda azalır ve evde hasta tarafından uygulanabilir hale gelmektedir (76).

17. Subkutan İmmünoglobülin (SKİG) Uygulamalarında Dikkat Edilecek Pratik Hususlar Nelerdir?

Subkutan immünoglobulin tedavisi ilk 1940'lı yıllarda tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Yıllar içinde İM yol popülarite kazanmasına karşın 1980'den itibaren SKİG tekrar tercih edilmeye başlanmıştır. Hastaneye bağımlı olmaktan kurtulmaları, çocuklarda okul devamsızlığının, erişkinde iş kaybının azalması, hayat kalitesindeki artış ve immünoloji kliniklerinde hastane ziyaret sayılarındaki azalma hekimlerin hastaları SKİG tedavisine yönlendirmesine neden olmaktadır (6).

17.1. Çocuklarda SKİG Kullanımı

Çocuklarda hızlı ve yavaş infüzyonla SKİG güvenle kullanılabilir. Özellikle İV yolu açılması zor çocuk hastalarda kullanılabileceği, sistemik yan etkileri daha az ve hayat kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (80). Ayrıca maliyet analizi çalışmalarında okul ve iş gücü kaybının önlenmesi, hastane yatışının azalması nedeniyle SKİG uygulamasının daha az maliyetli olduğu gösterilmiştir (106).

Çocuklarda cilt altı yağ dokusunun azlığı daha düşük volümlerin verilebilmesine sebep olabilir. Farklı bölgeler ve uygun iğne ucu seçimine dikkat edilmelidir. Cilt bütünlüğünün bozulduğu enfeksiyonlu yara, egzema alanlarına SKİG uygulanmamalıdır. Ciddi trombositopenisi bulunan hastalarda SKİG kullanılmamalıdır.

Hastalar lokal yan etkiler, baş ağrısı, küçük çocuklarda haftalık enjeksiyonlar nedeni ile İVİG kullanımına geçmek isteyebilmektedirler. İnfüzyon hızının düşürülmesi, parasetamol kullanımı, uygulanan alanın değiştirilmesi, lokal anestezi madde kullanımı, cilt altı yağlı doku seçimi, çocuklarda daha küçük 4-6mm 24-27 G iğne kullanımı, ürün değişimi, eğitimin tekrar gözden geçirilmesi lokal yan etkileri azaltabilmektedir (48).

17.2. Gebelikte SKİG Kullanımı

Gebelerde hızlı ve yavaş infüzyonla SKİG güvenle kullanılabilir. Umbilikal kord ve bebekte immünoglobulin geçişi gösterilmiştir (114). Ancak, bu ürünler, insan ve hayvan verileri sınırlı olduğu için kategori C ilaçlar ola-

rak etiketlenmiştir. Hyalüronidaz içeren prepatların (HyQvia) gebelerde kullanımı ve güvenilirliği ilgili klinik çalışma devam etmektedir (115).

Primer immün yetmezliği olan gebe kadınlarda normal serum immünoglobulin seviyelerinin korunması hem anne hem de fetus için yarar sağlayabilir. Ek olarak, normal immünoglobulin seviyelerinin varlığı, anneyi hamilelik ve peripartum periyodu boyunca korur ve yenidoğan için koruyucu antikör sağlar. Bu özellikle bebekte altı aya kadar yeterli İgG üretimi sağlanamaması nedeniyle önemlidir. Yenidoğanda bulunan İgG'nin çoğu üçüncü trimesterde transplasental olarak aktarıldığından, tedavi almayan annelerin bebekleri veya erken doğmuş bebeklerin İgG düzeyleri çok düşüktür ve bu da enfeksiyon riskini arttırabilmektedir.

Hamilelikte doz, anne kilo aldıkça, serum İgG seviyelerinin yeterli olduğundan ve plasenta boyunca transfer için yeterli İgG olduğundan emin olmak için arttırılmalıdır. Doz ayarlarının zamanında yapılmasını sağlamak için İgG ihtiyaçlarının (aylık olarak) izlenmesi önerilmektedir. Hamilelik sırasında infüzyon bölgelerini karın bölgesinden uyluk bölgelerine geçirmek daha doğrudur.

17.3. İgA Eksikliğinde SKİG Kullanımı

Subkutan İmmünoglobulin, yaygın değişken immün yetmezlik gibi immünoglobulin A (İgA) düzeylerinin çok düşük olduğu primer immün yetmezliği hastalarında güvenle uygulanabilir. Selektif İgA eksikliği olan hastaların çoğunda İgRT'ye gerek yoktur ve spesifik antikör üretim sorunu olan ve tekrarlayan enfeksiyonlardan muzdarip olduğu kanıtlanmış hastalar için immünoglobulin kullanımı gerekebilmektedir. Anti-İgA antikörlerinin gelişimi için risk altında olabilecek veya yüksek oranda anti-İgA antikörleri bilinen hastalarda İgA içeriği yüksek preparatlar kesinlikle kullanılmamalıdır. Bununla birlikte, reaksiyonlar nedeniyle İVİG'i tolere edemeyen hastalar genellikle SKİG'yi tolere edebilir ve önceki bir uygulamada İV reaksiyonu görülmesi SKİG için kontrendikasyon değildir.

Subkütan ürünlerde İgA'ya bağlı anafilaksi bildirilmemiştir ve tüm SK preparatları bir miktar İgA içerir. İntervenöz preparatlarında olduğu gibi İgA düzeyi özellikle düşük olan SK preparatları yoktur. Bazı çalışmalar, SK infüzyonlarının, daha önce hassaslaşmış hastalarda İgA'ya tolerans gösterebileceğini bile göstermektedir (90). İgA'sı olmayan veya bilinen yüksek titrede anti-İgA antikoru olan hastalarda ilk infüzyonlar yavaşça, gözlem altında ve resüsitasyon şartları uygun bir ortamda yapılmalıdır. Epi-nefrin otoenjektörünün eve rutin reçetelenmesi önerilmektedir (116).

17.4. SKİG Uygulama Pratikleri

Farklı konsantrasyonlarda formülize edilen SKİG preparatları farklı isimlerle kullanıma sunulmuştur. Avrupa'da kullanımda %16'lık konsantrasyonlarda 3 ürün (Subcuvia®, Subgam®, Gammanorm®), %20 konsantrasyonlarda 2 ürün (Hizentra® ve Cuvitra®) ve hiyaluronidaz-SKİG birlikteliğinden oluşan 1 ürün (HyQvia®) bulunmaktadır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından sadece iki ürün (Gammunex-C®, Kiovig®) SKİG için ruhsat almıştır. Her iki ürün de %10'luk konsantrasyon halindedir ve ayda 3-4 doz şeklinde önerilmektedir. Pompa ile uygulama yöntemi henüz sosyal güvenlik kurumu (SGK) tarafından geri ödeme kapsamına alınmadığı için uygulamalarda genellikle hızlı puşe yönetimi tercih edilmektedir. Puşe ve pompa yöntemlerinin karşılaştırıldığı araştırmalarda yan etki profili açısından önemli bir fark olmadığı gösterilmiştir (95, 117).

Hastalar ve aileleri için kendi kendilerine enjeksiyon yapma önerisi başlangıçta korkutucu gelmektedir. Uygulama öncesi daha önce SKİG tedavisi başlanan hastalarla iletişim kurmaları ve işlemlerin nasıl olduğunu takip etmeleri sağlanarak ilaç uygulama korkusunun giderilmesi sağlanabilmektedir. SKİG uygulayacak hastalar için tüm işlem basamakları teker teker anlatılmalıdır. SKİG için gerekli ekipmanların tümü hastaya tanıtılmalı, tamamının temin edilip edilmediği kontrol edilmelidir. Hasta veya hasta yakınının tedaviyi yapacağına kanaat getirilinceye kadar pratik uygulamalara devam edilmelidir. SKİG, 2 aylıktan itibaren tüm yaş gruplarına güvenle kullanımı önerilmektedir (118).

Ürünün son kullanma tarihi dikkatle kontrol edilmeli, tarihi geçmiş ve içinde tortu veya partikül bulunan ürünler kesinlikle kullanılmamalıdır. Ürün oda sıcaklığına getirildikten sonra uygulanmalıdır. Tedavide en kritik basamaklardan birincisi el temizliğidir. El temizliğinin önemi aileye ve hastaya vurgulanarak anlatılmalı ve mutlaka uygulamalı olarak gösterilmelidir. İşlem esnasında steril eldiven kullanılması zorunlu değildir. İşlem bölgesinin cerrahi cilt temizliğine veya povidin-iodin uygulanmasına gerek yoktur. Enjeksiyona bağlı ağrıyı azaltmak için iğne yapılacak bölgeye lokal anestetik krem veya soğutucu spreylere kullanılabilir. Tedavi öncesi premedikasyona gerek yoktur (119).

Uygulama bölgesi olarak genellikle alt karın bölgesi tercih edilmektedir. İşlem bölgesinde cilt enfeksiyonu, cerrahi skarı, ileostomi olan veya periton diyalizi uygulanan hastalarda kol arka bölgeleri ve uyluk ön yüzüne ilaç uygulanabilir. Subkütan immünoglobulin, İV geçiş çoğu zaman oluşan yan etkilerden değil, istenilen ilaç etkisinin sağlanamamasından dolayı olmaktadır. Puşe yöntemi ile verilen miktar tek bölgede tercihen 20-30 ml geçilmemelidir. İdeal uygulama süresi 3-20 dakika civarında olmalıdır (95). Süre hastanın konforuna ve lokal reaksiyonun şiddetine göre ayarlanabilir. Deride aşırı şişlik, acı ve kızarıklık hissedilmiyorsa ise 50 cc ye kadar 20-30 dk boyunca yapılabilir.

İntravenöz tedavinin hastanede yapılma zorunluğu, hasta tedavi kontrolünün daha sağlıklı takip edilmesini sağlar, bu yüzden tedavi düzeninde aksama fark edildiğinde hızla İV tedavisine dönülmesi uygun olur. Tüm uygulamalar kayıt altına alınmalı, uygulama tarihi, bölgesi, ürünün markası, dozu, şişe üzerinde yazılı barkod/lot numarası ve oluşmuşsa yan etkiler özenle kaydedilmelidir. Bu amaçla aileye kolay kayıt tutabilecekleri şablon halinde hazırlanmış defterler hazırlanmalıdır. Her kontrolde bu kayıtlar incelenmeli ve gerekli uyarılarda bulunmalıdır. Hastalara gerekli uyarıların olduğu bir kitapçık hazırlanarak verilmelidir (Tablo 14).

Tablo 14. SKİG tedavisinde hasta önerileri**Subkütan İmmünoglobulin Tedavisinde Hasta El Kitabı**

- Aktif enfeksiyonunuz varsa immünoglobulin uygulamanızı ertelemeiniz gerekebilir lütfen doktorunuzla irtibata geçip danışınız.
- İlaç uygulama süresince yanınızda işleme yardımcı olması için ve acil durumlar için birisi bulunsun.
- İlacınızı eğitim sırasında öğrendiğiniz şekilde yapmaya özen gösterin.
- İlacınızı çok hızlı uygulamayınız. Doktorunuzun ve hemşirenizin önerdiği hızda uygulayınız.
- İlacınızı doktorunuzun önerdiği süre aralığını (1 hafta, 10 gün v.s) ve önerdiği ilaç dozunu değiştirmeyiniz.
- Doktorunuzun izin vermediği sürece ilacınızı kullanmayı kesmeyiniz. Hastalık seyahat gibi durumlarda doktorunuza danışınız.
- İlacınızı ve ekipmanlarınızı çocukların ulaşamayacağı yerde saklayınız.
- Malzemelerin ve ilacınızın miad kontrolünü yapınız. Ambalajı yırtık son kullanma tarihi geçmiş ilaç ve malzemeleri kullanmayınız.
- Dondurulmuş rengi şeffaf olmayan tortulu ilaçları kullanmayınız.
- Açılan ilacın aynı gün içinde tüketilmesine dikkat ediniz.
- Açılmamış ilaç son kullanma tarihine kadar buzdolabında +2 ve +8°C de saklayınız.
- İlaç kullanılıncaya kadar kutusundan çıkarılmamalı ısı ve ışıktan korunmalıdır.
- Uygulama öncesi, uygulama sırasında ve sonrasında aseptik ve antiseptik kurallara uyulur.
- Uygulama yapılacak bölgede yara, şişlik, sertlik ve kızarıklık gibi görünüm mevcutsa o bölgeye uygulama yapmayınız.
- Doktorunuzun ve hemşirenizin önerdiği doğrultuda uygulama alanında aralıklı olarak değişim uygulayınız.
- İlaç uygulaması yapmadan mutlaka kanama kontrolü yapınız. Doğru yerde değilseniz iğneyi çıkartıp yeni iğne takarak işlemi tekrarlayınız.
- İlacın kullanma talimatında yer alan önerilere uyunuz.
- İlaç uygulama tarihi ilaç seri numarasını ilacın dozunu uygulama bölgesini ve reaksiyon olup olmadığını immünoglobulin kayıt defterine kayıt etmeyi unutmayınız.
- Subkütan (SK) immünoglobulin kullanımı nadiren yan etkiye sahip olabilir. Bunlardan, uygulama yerinde kızarıklık, şişlik, ısı artışı, hafif ağrı olabilir ve geçicidir. Geçmemesi halinde doktorunuzla iletişime geçiniz lütfen.

KAYNAKLAR

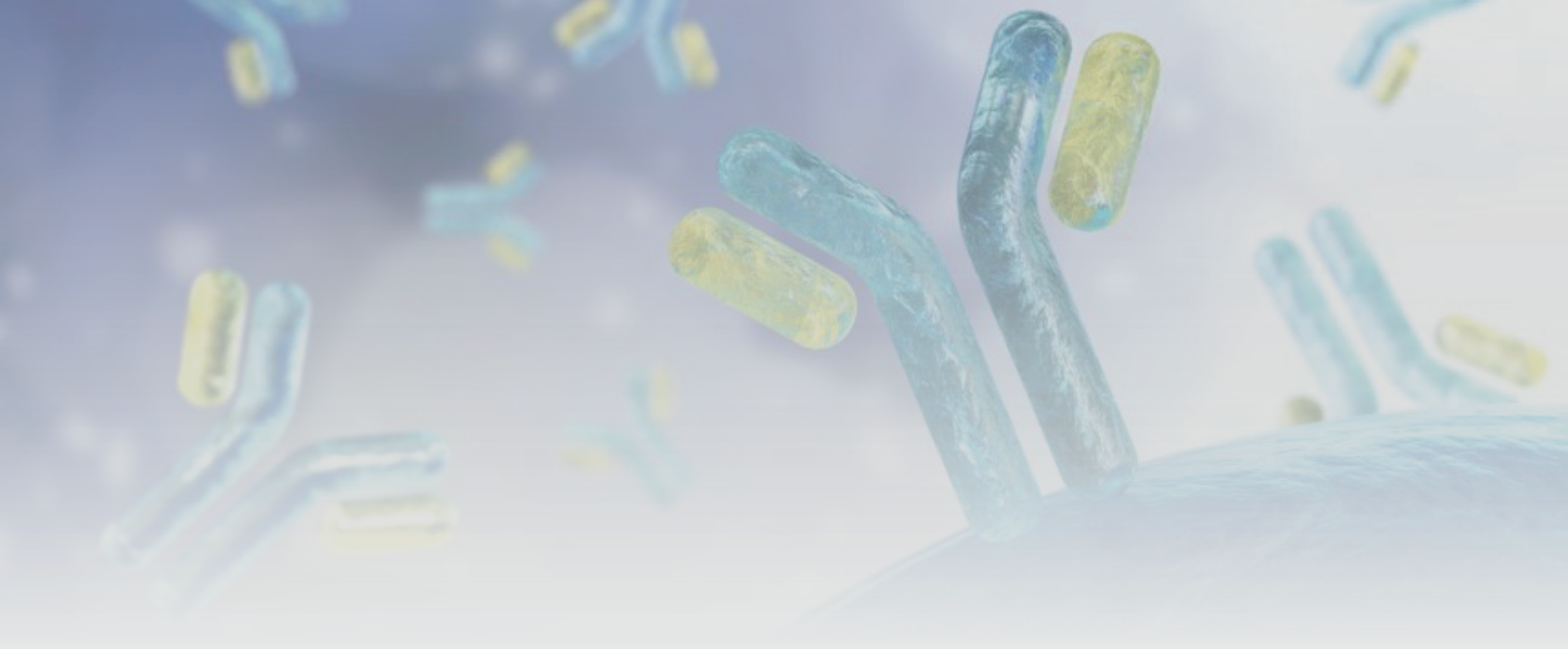
1. Eibl, M.M., History of immunoglobulin replacement. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2008. 28(4): p. 737-64, viii.
2. A., H.J., The history and evolution of immunoglobulin products and their clinical indications. *LymphoSign Journal*, 2015. 2((4)): p. 181-194.
3. Chaigne, B. and L. Mouthon, Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin. *Transfus Apher Sci*, 2017. 56(1): p. 45-49.
4. Bruton, O.C., Agammaglobulinemia. *Pediatrics*, 1952. 9(6): p. 722-8.
5. Stiehm ER, C.H., Conventional therapy of primary immunodeficiency diseases. In Ochs HD, Smith CE, Puck JM.(eds). *Primary immunodeficiency diseases a molecular and genetic approach*. Oxford University Press 2014. (3rd ed.New York.): p. 833-853.
6. Perez, E.E., et al., Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*, 2017. 139(3S): p. S1-S46.
7. Kaveri, S.V., et al., Intravenous immunoglobulins in immunodeficiencies: more than mere replacement therapy. *Clin Exp Immunol*, 2011. 164 Suppl 2: p. 2-5.
8. Peter, J.G. and H. Chapel, Immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiencies. *Immunotherapy*, 2014. 6(7): p. 853-69.
9. Maarschalk-Ellebroek, L.J., I.M. Hoepelman, and P.M. Ellebroek, Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency. *Int J Antimicrob Agents*, 2011. 37(5): p. 396-404.
10. Buckley, R.H., B-cell function in severe combined immunodeficiency after stem cell or gene therapy: a review. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 125(4): p. 790-7.
11. Cunningham-Rundles, C., How I treat common variable immune deficiency. *Blood*, 2010. 116(1): p. 7-15.
12. Quartier, P., et al., Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to Activation-Induced Cytidine Deaminase deficiency. *Clin Immunol*, 2004. 110(1): p. 22-9.
13. Jolles, S., H. Chapel, and J. Litzman, When to initiate immunoglobulin replacement therapy (IGRT) in antibody deficiency: a practical approach. *Clin Exp Immunol*, 2017. 188(3): p. 333-341.
14. Roifman, C.M., M. Berger, and L.D. Notarangelo, Management of primary antibody deficiency with replacement therapy: summary of guidelines. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2008. 28(4): p. 875-6, x.
15. Heimall, J., et al., Recommendations for Screening and Management of Late Effects in Patients with Severe Combined Immunodeficiency after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric HCT. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017. 23(8): p. 1229-1240.
16. Heimall, J., et al., Current Knowledge and Priorities for Future Research in Late Effects after Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HCT) for Severe Combined Immunodeficiency Patients: A Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric HCT. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017. 23(3): p. 379-387.
17. Dykewicz, C.a.J., H.W. and Kaplan, J.E., Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients - Recommendations of CDC, the Infectious Diseases Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2000. 6.
18. Ullmann, A.J., et al., Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol*, 2016. 95(9): p. 1435-55.
19. Dykewicz, C.A., et al., Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: focus on community respiratory virus infections. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2001. 7 Suppl: p. 19S-22S.
20. Ahn, H., et al., Effectiveness of immunoglobulin prophylaxis in reducing clinical complications of hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion*, 2018. 58(10): p. 2437-2452.
21. Barahona Afonso, A.F. and C.M. Joao, The Production Processes and Biological Effects of Intravenous Immunoglobulin. *Biomolecules*, 2016. 6(1): p. 15.
22. Spath, P.J., C. Schneider, and S. von Gunten, Clinical Use and Therapeutic Potential of IVIG/SCIG, Plasma-Derived IgA or IgM, and Other Alternative Immunoglobulin Preparations. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2017. 65(3): p. 215-231.
23. Baris, S., et al., Efficacy of intravenous immunoglobulin treatment in children with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2011. 21(7): p. 514-21.
24. Sriaroon, P. and M. Ballow, Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2015. 35(4): p. 713-30.

25. Pulvirenti, F., et al., Health-Related Quality of Life in Patients with CVID Under Different Schedules of Immunoglobulin Administration: Prospective Multicenter Study. *J Clin Immunol*, 2019. 39(2): p. 159-170.
26. Gardulf, A., et al., Rapid subcutaneous IgG replacement therapy at home for pregnant immunodeficient women. *J Clin Immunol*, 2001. 21(2): p. 150-4.
27. Egawa, M., et al., Intravenous immunoglobulin (IVIG) efficiency in women with common variable immunodeficiency (CVID) decreases significantly during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019. 32(18): p. 3092-3096.
28. Scheuerlein, P., et al., Is It Safe to Switch From Intravenous Immunoglobulin to Subcutaneous Immunoglobulin in Patients With Common Variable Immunodeficiency and Autoimmune Thrombocytopenia? *Front Immunol*, 2018. 9: p. 1656.
29. Chapel, H. and A. Gardulf, Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy: the European experience. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2013. 13(6): p. 623-9.
30. Haddad, E., D. Barnes, and A. Kafal, Home therapy with subcutaneous immunoglobulins for patients with primary immunodeficiency diseases. *Transfus Apher Sci*, 2012. 46(3): p. 315-21.
31. Pickering LK, B.C., Long SS, McMillan JA(ed). , Red Book. American Academy of Pediatrics. Active and passive immunization. In Report of the Committee on Infectious diseases, 30th ed. Elk Grove Village, IL: American academy of Pediatrics., 2015: . 1-108.
32. Martire, B., et al., Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine*, 2018. 36(24): p. 3541-3554.
33. Bonilla, F.A., Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 2018. 141(2): p. 474-481.
34. Principi, N. and S. Esposito, Vaccine use in primary immunodeficiency disorders. *Vaccine*, 2014. 32(30): p. 3725-31.
35. Picard, C., et al., International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*, 2018. 38(1): p. 96-128.
36. Bonilla, F.A., Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2008. 28(4): p. 803-19, ix.
37. Immunology., A.A.o.A.A.a., Eight guiding principles for effective use of IVIG for patients with primary immunodeficiency. Milwaukee, WI, USA. . 2011.
38. Wasserman, R.L., Personalized Therapy: Immunoglobulin Replacement for Antibody Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2019. 39(1): p. 95-111.
39. Orange, J.S., et al., Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol*, 2010. 137(1): p. 21-30.
40. Lucas, M., et al., Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 125(6): p. 1354-1360 e4.
41. Hooper, J.A., Intravenous immunoglobulins: evolution of commercial IVIG preparations. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2008. 28(4): p. 765-78, viii.
42. Gelfand, E.W., Differences between IGIV products: impact on clinical outcome. *Int Immunopharmacol*, 2006. 6(4): p. 592-9.
43. Pierce, L.R. and N. Jain, Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev*, 2003. 17(4): p. 241-51.
44. Sridhar, G., et al., Immune globulins and same-day thrombotic events as recorded in a large health care database during 2008 to 2012. *Transfusion*, 2014. 54(10): p. 2553-65.
45. Abolhassani, H., et al., Different brands of intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: how to choose the best option for the patient? *Expert Rev Clin Immunol*, 2015. 11(11): p. 1229-43.
46. Shapiro, R.S., et al., Emerging Paradigm of Primary Immunodeficiency Disease: Individualizing Immunoglobulin Dose and Delivery to Enhance Outcomes. *J Clin Immunol*, 2017. 37(2): p. 190-196.
47. Eijkhout, H.W., et al., The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med*, 2001. 135(3): p. 165-74.
48. Jolles, S., et al., Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol*, 2015. 179(2): p. 146-60.
49. Bonagura, V.R., Using intravenous immunoglobulin (IVIG) to treat patients with primary immune deficiency disease. *J Clin Immunol*, 2013. 33 Suppl 2: p. S90-4.

50. Jolles, S., The variable in common variable immunodeficiency: a disease of complex phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013. 1(6): p. 545-56; quiz 557.
51. Khan, S., et al., Serum trough IgG level and annual intravenous immunoglobulin dose are not related to body size in patients on regular replacement therapy. *Drug Metab Lett*, 2011. 5(2): p. 132-6.
52. Orange, J.S., et al., Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. 117(4 Suppl): p. S525-53.
53. Albin, S. and C. Cunningham-Rundles, An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. *Immunotherapy*, 2014. 6(10): p. 1113-26.
54. Garcia-Lloret, M., S. McGhee, and T.A. Chatila, Immunoglobulin replacement therapy in children. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2008. 28(4): p. 833-49, ix.
55. Cherin, P., et al., Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. *Autoimmun Rev*, 2016. 15(1): p. 71-81.
56. Guo, Y., et al., Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol*, 2018. 9: p. 1299.
57. Zulfikar, B. and B. Koc, Use of intravenous immunoglobulin in pediatric practice. *Turk Pediatri Ars*, 2014. 49(4): p. 282-8.
58. Ballow, M., Practical aspects of immunoglobulin replacement. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017. 119(4): p. 299-303.
59. Younger, M.E., et al., Nursing guidelines for administration of immunoglobulin replacement therapy. *J Infus Nurs*, 2013. 36(1): p. 58-68.
60. Y, C., İmmünoglobulin tedavisi. *Çocuk Enf. Derg.*, 2009. 3: p. 69-74.
61. Gardulf, A., Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. *BioDrugs*, 2007. 21(2): p. 105-16.
62. Chapel, H.M., et al., The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol*, 2000. 20(2): p. 94-100.
63. Hizentra Prescribing Information, CSL-Behring LLC, King of Prussia, PA, USA 2010.
64. Prescribing information for Hyquvia (Immune Globulin Infusion %10 (Human) with Recombinant human Hyaluronidase) Solution for subcutaneous administration. Baxter Healthcare 2014.
65. Cuvitru Prescribing Information, Baxalta US Inc. Westlake Village, CA, USA 2016. 2016.
66. Immune Globulin (Human), 10% Caprylate/Chromatography Purified GAMMAKEDTM, Grifols Therapeutics Inc. Research Triangle Park, NC 27709 USA 2013.
67. Prescribing Information for Gammagard Liquid, Baxter Healthcare Corporation Westlake Village, CA, USA, . 2014.
68. Evogam Prescribing Information, CSL Behring (Australia), . 2018.
69. Product monograph including patient medication information Cutaquig, Octapharma (Austria. 2018.
70. Product information Gammanorm, Octapharma (Austria), . 2013.
71. Package leaflet: Information for the patient Subgam 160 mg/ml solution for injection , Bio Products Laboratory Ltd United Kingdom, . 2018.
72. KIOVIG 2,5 g / 25 mL IV infüzyon / SC kullanım için çözelti içeren flakon kısa ürün bilgisi. Eczacıbaşı Baxter Türkiye, . 2008.
73. GAMUNEX-C % 10 100 mL IV/SC enjeksiyon için çözelti içeren flakon kullanma talimatı. Dem İlaç Türkiye, . 2014.
74. Ponsford, M., et al., Facilitated subcutaneous immunoglobulin (fSCIG) therapy--practical considerations. *Clin Exp Immunol*, 2015. 182(3): p. 302-13.
75. Berger, M., Adverse effects of IgG therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013. 1(6): p. 558-66.
76. Bonilla, F.A., Intravenous and subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy. *Allergy Asthma Proc*, 2016. 37(6): p. 426-431.
77. Gardulf, A., L. Hammarstrom, and C.I. Smith, Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *Lancet*, 1991. 338(8760): p. 162-6.
78. Nicolay, U., et al., Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Clin Immunol*, 2006. 26(1): p. 65-72.

79. Gardulf, A., 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(4): p. 936-42.
80. Karakoc Aydiner, E., et al., Use of subcutaneous immunoglobulin in primary immune deficiencies. *Turk Pediatri Ars*, 2016. 51(1): p. 8-14.
81. Jolles, S., Subcutaneous and intramuscular immune globulin therapy. Uptodate.
82. Shapiro, R., Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by pump: a retrospective analysis. *J Clin Immunol*, 2010. 30(2): p. 301-7.
83. Brew JD, D.L., Rate of blood flow through standard gage needles under pressure. *J Am Med Assoc* 1949. 140: p. 1145-7.
84. Ducruet, T., et al., Pharmacoeconomic advantages of subcutaneous versus intravenous immunoglobulin treatment in a Canadian pediatric center. *J Allergy Clin Immunol*, 2013. 131(2): p. 585-7 e1-3.
85. Berger, M., Subcutaneous administration of IgG. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2008. 28(4): p. 779-802, viii.
86. Berger, M., et al., Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Immunol*, 2011. 139(2): p. 133-41.
87. Shapiro, R., Subcutaneous immunoglobulin (16 or 20%) therapy in obese patients with primary immunodeficiency: a retrospective analysis of administration by infusion pump or subcutaneous rapid push. *Clin Exp Immunol*, 2013. 173(2): p. 365-71.
88. Berger, M., Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency diseases: subcutaneous IgG vs. intravenous IgG and selecting an optimal dose. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2011. 11(6): p. 532-8.
89. Hagan, J.B., 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): p. 734-45.
90. Eijkhout, H.W., P.J. van den Broek, and J.W. van der Meer, Substitution therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous immunoglobulin therapy. *Neth J Med*, 2003. 61(6): p. 213-7.
91. Sundin, U., S. Nava, and L. Hammarstrom, Induction of unresponsiveness against IgA in IgA-deficient patients on subcutaneous immunoglobulin infusion therapy. *Clin Exp Immunol*, 1998. 112(2): p. 341-6.
92. Kobrynski, L., Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases. *Biologics*, 2012. 6: p. 277-87.
93. Berger, M., Principles of and advances in immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2008. 28(2): p. 413-37, x.
94. CSL-Behring LLC, K.o.P., PA, USA Hizentra Prescribing Information. 2010.
95. Shapiro, R.S., Subcutaneous immunoglobulin: rapid push vs. infusion pump in pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol*, 2013. 24(1): p. 49-53.
96. HyQvia, B.H.P.i.f., (Immune Globulin Infusion 10% (Human) with Recombinant Human Hyaluronidase) Solution for subcutaneous administration: Baxter Healthcare, Thetford, Norfolk, UK. 2014.
97. Delaere, L., et al., Allergic reaction to hyaluronidase after retrobulbar anaesthesia: a case series and review. *Int Ophthalmol*, 2009. 29(6): p. 521-8.
98. Krang DW, J.L., Nekoroski T, Drake FH, Zepeda ML. , Recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20) facilitates subcutaneous infusions of large volumes of immunoglobulin in a swine model. . *Drug Deliv Transl Res* 2012. 2: p. 254-64.
99. Berger, M., et al., Bioavailability of IgG administered by the subcutaneous route. *J Clin Immunol*, 2013. 33(5): p. 984-90.
100. Wasserman, R.L., et al., Pharmacokinetics of subcutaneous IgPro20 in patients with primary immunodeficiency. *Clin Pharmacokinet*, 2011. 50(6): p. 405-14.
101. Haddad, E., et al., Higher doses of subcutaneous IgG reduce resource utilization in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 2012. 32(2): p. 281-9.
102. Fadeyi, M. and T. Tran, Calculating the dose of subcutaneous immunoglobulin for primary immunodeficiency disease in patients switched from intravenous to subcutaneous immunoglobulin without the use of a dose-adjustment coefficient. *P T*, 2013. 38(12): p. 768-70.
103. Ochs, H.D., et al., Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol*, 2006. 26(3): p. 265-73.
104. Jolles S, Sleasman JW. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy with Hizentra, the first 20% SCIG preparation: a practical approach. *Adv Ther*, 2011. 28(7): p. 521-33.

105. Song, J., et al., 20% subcutaneous immunoglobulin for patients with primary immunodeficiency diseases: A systematic review. *Int Immunopharmacol*, 2015. 25(2): p. 457-64.
106. Abolhassani, H., et al., 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): p. 1180-92.
107. Goudouris, E.S., et al., II Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies. *Einstein (Sao Paulo)*, 2017. 15(1): p. 1-16.
108. Knutsen, A.P., et al., Streptococcus pneumoniae antibody titres in patients with primary antibody deficiency receiving intravenous immunoglobulin (IVIG) compared to subcutaneous immunoglobulin (SCIG). *Clin Exp Immunol*, 2015. 182(1): p. 51-6.
109. Bezrodnik, L., et al., Comparative study of subcutaneous versus intravenous IgG replacement therapy in pediatric patients with primary immunodeficiency diseases: a multicenter study in Argentina. *J Clin Immunol*, 2013. 33(7): p. 1216-22.
110. Berger, M., Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol*, 2004. 112(1): p. 1-7.
111. Wasserman, R.L., Progress in gammaglobulin therapy for immunodeficiency: from subcutaneous to intravenous infusions and back again. *J Clin Immunol*, 2012. 32(6): p. 1153-64.
112. Stiehm, E.R., Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev*, 2013. 27(3): p. 171-8.
113. Ameratunga, R., J. Sinclair, and J. Kolbe, Increased risk of adverse events when changing intravenous immunoglobulin preparations. *Clin Exp Immunol*, 2004. 136(1): p. 111-3.
114. Hansen, S., et al., Women with primary antibody deficiencies requiring IgG replacement therapy: their perception of prenatal care during pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2004. 33(5): p. 604-9.
115. NCT02556775, Pregnancy Registry to Collect Long-Term Safety Data From Women Treated With HyQvia. 2015.
116. Brennan, V.M., et al., Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*, 2003. 133(2): p. 247-51.
117. Bienvenu, B., et al., Rapid Push vs Pump-Infused Subcutaneous Immunoglobulin Treatment: a Randomized Crossover Study of Quality of Life in Primary Immunodeficiency Patients. *J Clin Immunol*, 2018. 38(4): p. 503-512.
118. Patel, N.C., et al., Subcutaneous Immunoglobulin Replacement Therapy with Hizentra(R) is Safe and Effective in Children Less Than 5 Years of Age. *J Clin Immunol*, 2015. 35(6): p. 558-65.
119. Younger, M.E., et al., Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy: ensuring success. *J Infus Nurs*, 2015. 38(1): p. 70-9.



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği

Mustafa Kemal Mahallesi, 2124 Sokak, Yaşam İş Merkezi No:16/3

Söğütözü, Çankaya, Ankara

Tel: (312) 219 66 31 Faks: (312) 219 66 57

E-posta : sekreter@aid.org.tr

www.aid.org.tr



ISBN: 978-605-82019-6-5