



Birincil immün yetmezliklerde deri altı immünglobulin kullanımı

Use of subcutaneous immunoglobulin in primary immune deficiencies

Elif Karakoç Aydın, Ayça Kıyıkım, Safa Barış, Ahmet Özen, Işıl Barlan

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Birincil antikor yetmezliklerinde enfeksiyonların şiddet ve sıklığını azaltmak için immünglobulin yerine koyma tedavisi gerekmektedir. İmmünglobulin G (İgG) intramüsküler, intravenöz ve deri altı yoluyla verilebilir. Deri altı immünglobulin tedavisi alan 16 hastanın verileri geriye dönük sunularak, tedavi etkinliği, doz ayarlaması, yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Hastaların dosya kayıtlarından demografik, klinik ve laboratuvar bulguları, deri altı immünglobulin uygulamasının dozu ve doz aralığı, uygulama süresi, bölgesi ve yöntemi, yan etkiler ve enfeksiyon sıklığı kaydedildi.

Bulgular: Birincil immün yetmezlik tanılı 0-33 yaş arasında Deri altı İgG uygulanan 16 hasta (yedi kız, dokuz erkek) değerlendirmeye alındı. Hastalar deri altı immünglobulin öncesinde iki-dört haftada bir 0,33-1,25 g/kg doz aralığında %5-10 derişimde intravenöz immünglobulin almaktaydı. Deri altı immünglobulin ise 0,03-0,43 g/kg dozundan bir-iki hafta ara ile %10 derişimde ürün ile uygulandı. İntravenöz immünglobulin uygulamada doz öncesi serum vadi İgG düzeyleri ile subkütan immünglobulin tedavileri sırasında kararlı serum İgG düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak serum vadi İgG düzeyleri <600 mg/dL olan beş hasta değerlendirildiğinde, deri altı immünglobulin ile kararlı serum İgG düzeylerinde anlamlı artış saptandı (p=0,043). On aylık izlemede dört hastada yedi enfeksiyon (üç üst solunum yolu enfeksiyonu, iki alt solunum yolu enfeksiyonu ve iki akut gastroenterit) gözlemlendi. Hiç bir hastada akut ciddi bakteriyel enfeksiyon gözlemlenmedi. Lokal yan etki bildirimleri 180 uygulamanın sadece 10 tanesinde (%6) gerçekleşti. Ciddi yan etki hiçbir hastada saptanmadı. On altı hastanın tümü tedavilerine deri altı immünglobulin uygulama ile devam etmek istediğini ifade etti.

Çıkarımlar: Deri altı yöntemle immünglobulin yerine koyma tedavisi etkin, emniyetli, kolay ve bireysel uygulamaya elverişli bir seçenektir. Birincil antikor yetmezliği olan hastalarda gerekli eğitimler verilip bilgilendirme ve onam alınması halinde evde deri altı immünglobulin uygulaması yapılabilmektedir. (Turk Pediatri Ars 2016; 51: 8-14)

Anahtar Kelimeler: Birincil immün yetmezlik, çocuk, deri altı immünglobulin

Abstract

Aim: Immunoglobulin replacement therapy is required to reduce the frequency and severity of infections in patients with primary antibody deficiencies. Immunoglobulin G (IgG) can be administered intramuscularly, intravenously or subcutaneously. We aimed to evaluate the efficacy, dose adjustment and adverse events in subcutaneous immunoglobulin therapy by retrospectively presenting the records of 16 patients who received subcutaneous immunoglobulin therapy.

Material and Methods: The demographic findings, clinical and laboratory findings, subcutaneous immunoglobulin dosage and dose frequency, infusion time, area and methods, adverse events and frequency of infections were obtained from patient files and recorded.

Results: Sixteen patients (seven female, nine male) aged between 0-33 years who were diagnosed with primary immune deficiency and treated with subcutaneous immunoglobulin were enrolled. All patients had been receiving intravenous immunoglobulin (5-10%) at a dose of 0.33-1.25 gr/kg/dose with two-four week intervals before subcutaneous immunoglobulin. Subcutaneous immunoglobulin (10%) was administered at a dose of 0.03-0.43 gr/kg/dose with one-two week intervals. No significant difference was found between serum through IgG levels before administration of intravenous immunoglobulin and steady state IgG levels during subcutaneous immunoglobulin therapy. When five patients whose serum through IgG levels were below 600 mg/dL were evaluated, however, a significant increase was found in steady state IgG levels with subcutaneous immunoglobulin therapy (p=0.043). In a ten-month follow-up period, seven infections were observed in four patients (three upper respiratory infections, two lower respiratory tract infections and three acute gastroenteritis). No acute severe bacterial infection was observed. Local adverse reaction was reported in only 10 of 180 infusions (6%). No serious adverse events were reported. All 16 patients were willing to continue IgG replacement therapy by subcutaneous administration.

Conclusions: Ig replacement therapy by subcutaneous route is an efficient, safe and easy option which is eligible for individual administration. Home therapy is feasible for patients with primary immune deficiency, if informed consent is obtained and sufficient education is ensured. (Turk Pediatri Ars 2016; 51: 8-14)

Keywords: Child, primary immune deficiency, subcutaneous immunoglobulin

Giriş

Birincil antikor yetmezlikleri, immünglobulin (İg) yapımında ya da işlevinde bozukluk ve enfeksiyonlara yatkınlıkla seyreder (1). Solunum ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları tipik bulgularıdır. Enfeksiyonlardan korunmak için yaşam boyu İgG yerine koyma tedavisi gerekli olabilmektedir (2-4). İgG intramusküler, intravenöz ve deri altı yollarla verilebilir. İntravenöz immünglobulin (İVİG) iki-dört haftada bir 0,3-0,8 g/kg dozundan uygulanabilen etkin bir tedavidir (5, 6). Ancak tedavinin sağlık merkezi, hemşire ve damaryolu erişimi gerektirmesi ve sistemik yan etki riski oluşturması önemli bir dezavantajdır (6). Ayrıca infüzyonlar arası vadi serum İgG düzeylerinin düşmesi bazı hastalarda hem enfeksiyon riskini artırır, hem de yorgunluk, halsizlik, grip benzeri bulgulara yol açar (6). Deri altı İgG (DAİG) yerine koyma tedavisinde ise aylık İVİG dozu bölünmüş aralıklarla daha sık verilebilir (7). Alışıl gelmiş uygulama infüzyon pompasıyla yaklaşık iki saatte verilmesi şeklindedir (6). Bir uygulama sırasında aynı anda birden çok bölgeye ilaç verilebilir. Deri altı İgG uygulamasının bir başka alternatifi pompa kullanmaksızın kelebek iğne ile deri altı hızlı gönderilmesidir (8). Seçilecek yöntem ve tekrarlayan dozlara bağlı olarak en çok sıvı miktarı ve en az süre DAİG uygulamada esnekler. Deri altı İgG tedavisinin avantajları yan etkilerinin az olması/emniyeti, damaryoluna gereksinim olmaması, evde kullanım kolaylığı, daha kararlı serum İgG düzeyleri ve enfeksiyonlara karşı etkin koruma olarak özetlenebilir (9). İnfüzyondan kaynaklanan bölgesel yakınmalar sık olmakla beraber hafiftir ve tekrarlayan infüzyonlarda azalma eğilimindedir (6).

Burada ülkemizde birincil immün yetmezliklerde İgG yerine koyma tedavisinin ilk kez deri altı olarak kliniğimizde pilot uygulandığı 16 hastanın verileri geriye dönük sunulmakta ve literatür eşliğinde tartışılmaktadır.

Gereç ve Yöntemler

Verilerin derlenmesi: Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği'mizde birincil immün yetmezlik nedeniyle izlenmekte olan ve deri altı immünglobulin tedavisi alan 16 hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük olarak değerlendirilmeye alındı. Bu değerlendirme için Marmara Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 09.2015.153 numara ile onay alındı.

Hasta dosyalarında yer alan demografik, klinik ve laboratuvar bulgular veri izlem anketine kayıt edildi. İzlem süresi 6 ay-30 yıl olup, hastaların tanıları 2014 yılında Uluslararası İmmün Yetmezlik Derneği'nin gözden

geçirilmiş sınıflamasına göre yeniden düzenlendi (10). Ayrıca deri altı immünglobulin dozu ve doz aralığı, uygulama süresi, bölgesi ve yöntemi, yan etkiler kayıt edildi. Ek olarak hastalara memnuniyetlerini değerlendiren kısa anket uygulandı.

Deri altı uygulaması: Öncesinde İVİG kullanan hastalar için DAİG dozu; İVİG dozlarının yaklaşık 1,37 katı olarak hesaplandı. Ardından %10 yoğunlukta DAİG için onaylı immünglobulin ürünü (Gamunex-C %10 IV/SC enjeksiyon için çözelti içeren flakon, Dem İlaç San. Tic. Ltd. Şti. İstanbul) için gerekli resmi rapor ve reçeteler düzenlendi. Hastalar bilgilendirildikten sonra parenteral kan ürünü kullanımına ilişkin sözlü ve yazılı onam alındı, hasta ve ebeveynlere eğitim verildi. Hastalara en az iki bölgeden, bölge başına 25-50 mL olacak şekilde üst kol, uyluk veya karından 6 mm iğne (Medtronic Quick-set, Medtronic MiniMed, ABD), infüzyon pompası (Syringe Pump, SN-50F6, Sino Medical-Device Technology Co., Ltd., Çin Halk Cumhuriyeti) ve set ile birinci deri altı uygulama 1,5-2,5 saat arasında hemşire gözetiminde hastanede, ardından takip eden dozlar için evde yapıldı. Uygulama öncesi ve sonrasında yaşamsal bulguları ve varsa yakınmaları kayıt edildi.

İstatistiksel analiz

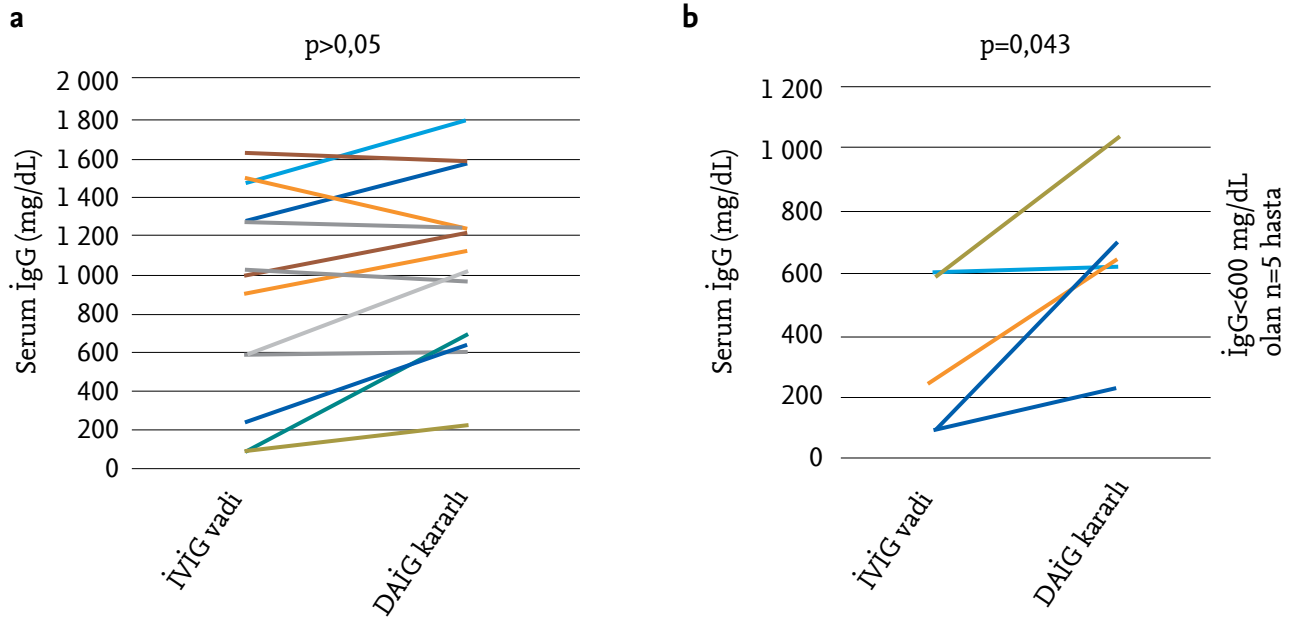
Tüm anket verileri Statistical Package for the Social Sciences versiyon 16.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, ABD) ile analiz edildi. Değerler ortalaması±standart sapma ve medyan (en düşük-en yüksek) olarak verildi. Veriler; aritmetik ölçüler için skala, var-yok (0-1) gibi kategorik veriler için nominal olarak işaretlendi. Hasta sayısı gözetilerek nonparametrik verilerin bağımsız 2 grup arasındaki karşılaştırmaları için medyan (ortanca) değerler esas alınarak Mann Whitney U testi kullanıldı. İki grup arasında kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki Kare testi, anlamlı farkın araştırılmasında ise Fisher Exact test kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık her iki yöntemde de $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Demografik ve klinik özellikler

Birincil immün yetmezlik tanılı 16 hastanın (yedi kız, dokuz erkek) yaşları ortalama $10,5 \pm 10,3$ yıl (medyan 7,5 ve en düşük-en yüksek: 0-33 yıl) olarak saptandı. Hastaların ağırlıkları ortalama $28,3 \pm 19,8$ kg (medyan 24,5 ve en düşük-en yüksek: 4-65 kg) idi.

Tanı dağılımları; altı kombine immün yetmezlik, üç yaygın değişken immün yetmezlik, üç sınıflandırılmamış hipogammaglobulinemi, iki DiGeorge, bir Ataksi Telenjektazi sendromu ve bir ağır kombine immün



Şekil 1. a, b. Serum vadi İgG değerleri ile kararlı İgG değerlerinin karşılaştırılması: (a) tüm hastalarda, (b) İVİG ile vadi İgG değerleri <600 mg/dL olan beş hastada sunulmaktadır. İVİG: intravenöz immünglobulin, DAİG: deri altı immünglobulin

yetmezlik şeklinde idi. Deri altı İgG tedavisine geçiş gerekçesi yedi hastada kendi talebi, beş hastada damar yolu erişiminin güçlüğü, iki hastada İVİG ile sistemik yan etki ve iki hastada gastrointestinal kayıp nedeniyle yükselmeyen serum İgG vadi düzeyleri oldu.

On beş hasta DAİG öncesinde iki-dört haftada bir 0,33-1,25 g/kg doz aralığında %5-10 derişimde İVİG almaktaydı. Bir hastaya ise İgG yerine koyma tedavisi doğrudan DAİG olarak başlandı. Deri altı İgG 0,03-0,43 g/kg dozundan bir-iki hafta ara ile %10 derişimde ürün ile uygulandı. Deri altı İgG dozu İVİG dozlarının ortalama 1,44±0,46 katı idi.

Burada toplam 10 ay süreyle (hasta başına 6,1±2,4 ay (medyan 6 ve en düşük-en yüksek: 2-10 ay) yapılan 180 SKİG uygulamanın verileri sunulmaktadır. Hastalara uygulama başına ortalama 7±2 g (medyan 5 ve en düşük-en yüksek: 5-10 g) İgG yerine koyma tedavisi yapıldı. İki uygulama arasında 13±6 gün (medyan 10 ve en düşük-en yüksek: 7-30 gün) vardı. Hasta başına yapılan uygulama sayısı ise 12±9 kez (medyan 14 ve en düşük-en yüksek: 1-35 kez) idi.

Deri Altı Tedavinin Etkinliği:

İntravenöz İgG uygulamada doz öncesi serum vadi İgG düzeyleri ortalama 976±564 mg/dL (medyan 1 000 ve en düşük-en yüksek: 90-1 950 mg/dL) iken DAİG tedavileri sırasında kararlı serum İgG düzeyleri 1 025±409 mg/dL (medyan 1 074 ve en düşük-en yüksek: 230-1 791 mg/dL) olarak saptandı ($p>0,05$). Ancak serum vadi İgG düzeyleri

<600 mg/dL olan beş hasta değerlendirildiğinde İVİG uygulamada doz öncesi serum vadi İgG düzeyleri ortalama 322±251 mg/dL (medyan 241 ve en düşük-en yüksek: 90-598 mg/dL) iken DAİG tedavileri sırasında kararlı serum İgG düzeyleri 643±283 mg/dL (medyan 647 ve en düşük-en yüksek: 230-1 028 mg/dL) olarak saptandı ($p=0,043$). Bu veriler Şekil 1a ve 1b'de sırasıyla sunulmaktadır. Tek hasta üzerinden örnek vermek gerekirse; kombine immün yetmezlik ve protein kaybettiren enteropati tanısıyla takipli hastanın 0,8 g/kg/2 haftada bir dozundan İVİG alırken vadi serum İgG değerleri 280 mg/dL iken, DAİG tedavisi ile serum kararlı İgG düzeyi giderek artarak tedavinin sekizinci ayında 1040 mg/dL olarak ölçüldü.

Öte yandan, aylık toplam DAİG dozu üç veya dört bölünmüş dozda uygulanan hastalar ($n=9$) ile bir veya iki kez uygulama yapılan hastalar ($n=7$) karşılaştırıldığında iki grup arasında serum kararlı İgG düzeyleri, tepkime ve enfeksiyon sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak yaş, kilo ve infüzyon hacmi ayda üç veya dört uygulama yapılan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla, $p=0,003$, $p=0,001$, $p=0,023$). Bu veriler Tablo 1'de sunulmaktadır.

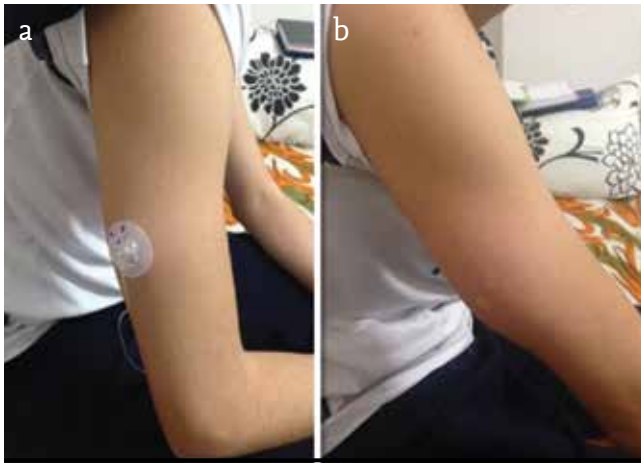
On aylık takipte dört hastada yedi enfeksiyon (üç üst solunum yolu enfeksiyonu, iki alt solunum yolu enfeksiyonu ve iki akut gastroenterit) gözlemlendi. Hiçbir hastada akut ciddi bakteriyel enfeksiyon gözlenmedi. Serum kararlı İgG düzeyleri açısından enfeksiyon geçiren dört hasta, geçirmeyen 12 hasta ile karşılaştırıldığında an-

Tablo 1. Aylık DAİG uygulama sayısına göre bulgular

	DAİG uygulama/ay		p
	3-4 kez	1-2 kez	
Yaş (yıl)*	16,1±10,3 11 (7-33)	3,3±3,9 2 (0-12)	0,003
Ağırlık (kg)*	40,7±16,7 45 (19-65)	12,3±9,1 11 (4-30)	0,001
İnfüzyon hacmi (mL)	50	25	0,023

*Veriler ortalama ± standart sapma ve ortanca (en düşük-en yüksek) olarak sunulmaktadır. İstatistiksel anlamlılık her iki yöntemde de p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

DAİG: Deri altı immünglobulin



Şekil 2. a, b. Deri altı immünglobulin (a) öncesi ve (b) sonrası üst kolda uygulama örneği sunulmaktadır.

lamli farklılık gözlenmedi (p>0,05). Ancak enfeksiyon geçirmeyen grubun İgG değerleri daha yüksek olma eğiliminde idi (1 157±383 mg/dL, medyan 1 219 ve en düşük-en yüksek: 615-1791 mg/dL'ye karşı 1 012±569, medyan 1 119 ve en düşük-en yüksek: 230-1 580).

Yan etkiler

Deri altı İgG infüzyonları karın (n=3 hasta), üst kol (n=12 hasta) (Şekil 2a, b) ve uyluk (n=12 hasta) bölgelerinden olmak üzere 10 ayda toplam 180 uygulamada yapıldı. Sadece 11 (%6) uygulamayı takiben yan etki bildirildi. Karın bölgesinden yapılan infüzyonlarda hiç yan etki gözlenmezken, uyluktan yapılanlarda kaşıntı (n=1) ve kızarıklık (n=3), üst koldan yapılan uygulamalarda da benzer şekilde kaşıntı (n=2), kızarıklık (n=2) ve ağrı (n=2) gibi yakınmalar iletildi. Tarif edilen yan etkiler sadece uygulama yerine sınırlıyken bir hastada uygulama sırasında hipotansiyon ve başağrısı gözlemlendi. Aynı hastada DAİG endikasyonu da İVİG ile sistemik yan etki olması idi. Bu hastada tedaviye ara verildi. Öte yandan İVİG ile birden fazla kez anafilaksi ya/ya da anafilaktoid reaksiyon gözlenen bir başka hastada DAİG ile sistemik yan etki gözlenmedi.

Memnuniyet anketi sonuçları

On altı hastaya İgG yerine koyma tedavisini evde mi yoksa hastanede mi almak istedikleri sorulduğunda tümü seçimini evde uygulama olarak belirtti. On dört hasta uygulamanın hemşire desteğiyle yapılmasını isterken, iki hasta kendi veya yakını tarafından tedavi uygulamaya yetkin hissettiğini belirtti. Evde tedaviyi tercih etme nedenleri sorgulandığında ortak görüşler; hastanın evde kendini daha iyi hissetmesi, ulaşım sorunu yaşamaması, zaman kaybı olmaması, rahat olması, hemşireden daha fazla uygulama hakkında eğitim alınabilmesi olarak ifade edildi. Hiçbir hasta DAİG yerine koyma tedavisine İVİG ile devam etmek istemedi.

Tartışma

Çalışmamızda birincil immün yetmezlik tanılı, süt çocukluğundan erişkine kadar farklı yaşlarda 16 hastada DAİG uygulama deneyimi sunulmaktadır. Deri altı İgG uygulama ile serum kararlı İgG seviyelerinde artış eğilimi gözlemlendi. Özellikle doz artırılmasına rağmen İVİG ile serum vadi seviyeleri 600 mg/dL'nin üzerine çıkmayan beş hastada DAİG ile serum kararlı İgG seviyeleri anlamlı olarak yükseldi. On aylık takipte hiçbir hastada akut ciddi bakteriyel enfeksiyon gözlenmedi. Lokal yan etki bildirimini oldukça nadir ve tekrarlayan dozlarda kaybolma eğiliminde idi. Çarpıcı olarak hastaların tamamı tedavilerine DAİG uygulama ile devam etmek istediğini ifade etti.

İmmünglobulin G (İgG) yerine koyma tedavisinin endike olduğu birincil immün yetmezlikler ve kanıt seviyeleri daha önceki yayınlarda tanımlanmış durumdadır (2-4). Yaşam boyu İgG yerine koyma tedavisinin birincil amacı enfeksiyon sıklığı ve şiddetini azaltarak organ hasarını önlemektir (6, 11, 12). İgG yerine koyma tedavisi intramüsküler, intravenöz ve deri altı yollarla etkin olarak uygulanabilir (13, 14). İmmünglobulin G (İgG) yerine koyma tedavisinin hangi yoldan uygulanacağı; hastanın bireysel kararı, klinik durumu aynı zamanda seçilen yöntem uygun ürün ve altyapının mevcudiyetine bağlı olarak değişkendir. Son yıllarda maliyet açısından DAİG tedavisi de evde infüzyon ya da hızlı uygulama tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. Doğrudan DAİG yöntemi ile yerine koyma tedavisi başlanan hastalar olduğu gibi İVİG kullanıp sonra DAİG ile devam edilmesi de mümkündür. Özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde İgG yerine koyma hızlı uygulama DAİG yöntemi ile evde hasta tarafından uzun süredir uygulanmaktadır (15). Dünyada çeşitli derişimlerde (%10, %16, %20) DAİG olarak kullanılmaya elverişli ve etkinliği kanıtlanmış ürünler mevcuttur (16). Bizim ülkemizde ise %10 derişimdeki ürünlerin kullanma talimatında

deri altı uygulamaya yer verilmiştir. Ancak kliniğimizdeki pilot uygulamanın öncesinde ülkemizde DAİG kullanımına ilişkin bir veriye rastlanmamıştır.

Deri altı İgG özellikle damaryolu açılmasında güçlük olan süt çocukları, İVİG ile ciddi alerjik yan etki yaşayan hastalar, protein kaybettiren enteropatisi olan birincil immün yetmezliklerde güvenli, etkin ve uygulaması kolay bir tedavi yöntemidir (17). Bunların dışında hastaneye uzak bir bölgede yaşamak, bir sonraki İVİG dozundan önce şiddetli halsizlik hissetmek, yoğun iş veya okul hayatı, sık seyahat etmek ve kişisel talep nedeniyle de DAİG uygulanmaktadır (17). Kliniğimizde ise en sık kişisel tercih ardından sorunlu damaryolu erişimi, gastrointestinal İgG kaybı ve İVİG ile yan etki nedenleri ile DAİG uygulandı.

Hasta ile İVİG ve DAİG alternatifleri tartışıldıktan ve klinik duruma uygun seçenek belirlendikten sonra dozun belirlenmesi gerekmektedir. Aylık DAİG dozunun belirlenmesinde Avrupa ve Amerika kıtaları arasında yaklaşım farkı mevcuttur. Avrupa'da hâlihazırda kullanılan İVİG dozu doğrudan deri altı yolla uygulanmaktadır (14, 18). Diğer yandan Amerika kaynakları ise ürün derişimine bağlı olarak değişen ve farmakokinetik olarak altında kalan eğriden türetilmiş bir katsayı (%16 için x1,37 ve %20 için 1,53) ile güncel dozu çarparak DAİG dozunu belirlemeyi önermektedir (16). Ülkemizde mevcut %10 derişimdeki ürünler için ise yapılmış çalışmalarda 1,37 katsayısı kullanılması önerilmiştir (19). Kliniğimizdeki uygulamada da aynı katsayı kullanılarak aylık toplam doz belirlenmiştir. Aylık doz belirlendikten sonra 5 veya 10 gramlık porsiyonlara bölünerek uygulama aralığı ve sıklığı belirlenmiştir. Bu nedenle ayda dört kez uygulama yapılan hasta olduğu gibi ayda bir yapılan da mevcuttur. Bu hastalar karşılaştırıldığında serum kararlı İgG, enfeksiyon ve lokal yan etki sıklığı açısından fark saptanmamıştır.

Klinik etkinlik açısından bakıldığında, yukarıda bahsedilen katsayı kullanan veya kullanmayan iki yaklaşımın akut ciddi bakteriyel enfeksiyon sıklıkları karşılaştırıldığında fark gösterilememiştir (18, 20). Diğer enfeksiyonların sayısı ise katsayı kullanıldığında daha düşüktür (21). Öte yandan, İgG yerine koyma dozu yükseldiğinde enfeksiyondan koruma özelliği İVİG uygulama için de geçerli bir prensiptir (22). Bonagura ve ark. (23) tarafından iki yöntemi karşılaştıran bir çalışmada DAİG için katsayıdan bağımsız olarak kişiye özgü enfeksiyondan koruyan serum kararlı İgG düzeyini elde etmek için gerekli hallerde ayda bir %10-15 doz artırımını yapılabileceğini tavsiye etmişlerdir. Bir diğer doz belirleme önerisi ise hastanın daha önce aldığı İVİG dozu ve enfeksiyon ge-

çirme öyküsüne göre sabit aralıkla DAİG dozunun belirlenmesi yönünde olmuştur (24). Bu yaklaşımda yeni tanı alan hastada doğrudan DAİG yöntemi ile yerine koyma tedavisi yapılabilmesi için de doz tavsiyesi sunulmuştur. Tüm bu veriler ışığında, katsayı kullanılsın ya da kullanılsın hastanın yakın klinik izlemi ile enfeksiyondan koruyacak biyolojik İgG seviyesinin bireye özgü doz belirlenerek sağlanabileceği anlaşılmaktadır. Çalışmamızda DAİG kullanan hastalarda akut ciddi bakteriyel enfeksiyon gözlenmemiştir. Öte yandan, diğer enfeksiyonları geçiren hastaların serum kararlı İgG düzeyleri geçirmeyenlerden anlamlı olmamakla beraber düşük olma eğiliminde idi. Bu hastalarda DAİG dozları %10 oranında arttırılarak izleme devam edildi.

Klinik etkinliğin değerlendirilmesinde bir diğer belirteç ise kararlı serum İgG seviyelerinin ölçülmesidir. Bununla beraber, İVİG uygulamada kullanılan doz, katsayı kullanılmadan aynen DAİG olarak uygulansa bile serum İgG düzeylerinde %20'ye varan oranda bir artış beklenmelidir (16). Bunun nedeni iki parenteral uygulamanın farmakokinetik ve dinamik farklılıklarından doğan vadi ve kararlı serum İgG ölçümleridir. Bu bilgi ışığında salt serum İgG ölçümlerinin etkinlikte yeterli belirteç olmayacağı anlaşılmaktadır. Burada sunulan hastalarda da benzer şekilde DAİG sonrası İgG seviyelerinde anlamlı olmayan bir artış gözlemlendi. Ancak enfeksiyonların klinik takibi ve ciddiyetinin belirlenmesi DAİG dozunun değiştirilmesinde en önemli belirleyici idi.

Deri altı infüzyon sırasında uygulama yerinde ağrı, kızarıklık ve şişlik gibi yan etkiler görülebilmektedir. Ancak yakınmaların sıklığı bölge seçimi, uygulama süresi, uygulanan hacim ve derişime göre değişiklik göstermekle beraber uygulamaya devam edildikçe azalma eğilimindedir (25). Bu yan etkileri azaltmak için infüzyon hızını düşürmek, bölge sayısını arttırmak, infüzyon sıklığını arttırmak, lokal anestetik uygulamak, uygulama yerlerini değiştirmek, yağlı bölge seçimi, iğne boyu ve kalınlığının erişkinde 9-15 mm ve 23-25 G, çocuklarda ise 4-6 mm ve 24-27 G olarak seçilmesi, eğitimlerin gözden geçirilmesi, hyaluronidaz kullanımı ya da ürün değişikliği önerilmektedir (25). Bizim hastalarımızda da bu önlemler ile yakınmaların geçici olduğu saptanmıştır.

Hastaların memnuniyeti ve yaşam kalitelerinde artış çeşitli yayınlarda anketler ile çalışılmıştır. Özellikle maliyet analizinin yapıldığı yayınlarda okul ve iş gücü kaybının önlenmesinin hem maddi hem de memnuniyet açısından olumlu etkileri bildirilmiştir (26). Doğrudan ve dolaylı maliyetler hesaplandığında evde hızlı uygulama yapılmasına ilişkin verilerde infüzyon ya da hemşire ile İVİG uygulamasından daha etkin olduğu

anlaşılmaktadır (27). Klinik gözlemimizde maliyet analizi yapılmamıştır. Ancak hastaların tamamı tedavilerine DAİG uygulama ile devam etmek istediğini ifade etmişlerdir.

Deri altı yöntemle immünglobulin yerine koyma tedavisi etkin, güvenli, kolay ve bireysel uygulamaya elverişli bir seçenektir. Kullanım sakıncası olmayan, istekli, birincil antikor yetmezliği olan hastalarda gerekli eğitimler verilip bilgilendirme ve onam alınması halinde evde deri altı immünglobulin uygulaması yapılabilmektedir. Yakın klinik izlem ve aralıklı serum kararlı İgG düzeylerinin değerlendirilmesi ile enfeksiyondan koruyan dozun bireye özgü ve dinamik olarak belirlenmesi uygundur.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı alınmıştır.

Hasta Onamı: Çalışmanın geriye dönük tasarımından dolayı hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - E.K.A., A.K., S.B., A.Ö., I.B.; Tasarım - E.K.A., A.K., I.B.; Denetleme - S.B., A.Ö.; Malzemeler - E.K.A., A.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - E.K.A., A.K.; Analiz ve/veya Yorum - E.K.A., A.K.; Literatür Taraması - E.K.A., A.K., S.B., A.Ö., I.B.; Yazıyı Yazan - E.K.A., A.K., I.B.; Eleştirel İnceleme - S.B., A.Ö., I.B.

Teşekkür: Marmara Üniversitesi Pediatrik Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı kurucularından değerli hocamız merhum Prof. Dr. Işıl Barlan'ı saygıyla ve özlemle anıyoruz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study.

Informed Consent: Written informed consent was not obtained from patients due to the retrospective nature of this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - E.K.A., A.K., S.B., A.Ö., I.B.; Design - E.K.A., A.K., I.B.; Supervision - S.B., A.Ö.; Materials - E.K.A., A.K.; Data Collection and/or Processing - E.K.A., A.K.; Analysis and/or Interpretation - E.K.A., A.K.; Literature Review - E.K.A., A.K., S.B., A.Ö., I.B.; Writing - E.K.A., A.K., I.B.; Critical Review - S.B., A.Ö., I.B.

Acknowledgement: We all memorialize our mentor Prof Dr Isil Barlan with respect and deep missing who is one of the founders of Marmara University Pediatric Allergy and Immunology Division.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Castigli E, Geha RS. Molecular basis of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 740-6. [CrossRef]
2. Chapel HM. Consensus on diagnosis and management of primary antibody deficiencies. Consensus panel for the diagnosis and management of primary antibody deficiencies. *BMJ* 1994; 308: 581-5. [CrossRef]
3. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999; 1: 1-28.
4. Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, et al. International union of immunological societies primary immunodeficiency diseases classification committee. Primary immunodeficiency diseases: an update. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 677-87. [CrossRef]
5. Moore ML, Quinn JM. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency: advancements into the 21st century. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 114-21. [CrossRef]
6. Berger M. Principles of and advances in immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28: 413-37. [CrossRef]
7. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 2004; 112: 1-7. [CrossRef]
8. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by pump: a retrospective analysis. *J Clin Immunol* 2010; 30: 301-7. [CrossRef]
9. Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. *BioDrugs* 2007; 21: 105-16. [CrossRef]
10. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2014; 5: 1-33.
11. American Academy of Allergy Asthma and Immunology. Eight guiding principles for effective use of IVIG for patients with primary immunodeficiency. USA: Milwaukee, 2011.
12. Gardulf A, Nicolay U, Math D, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 936-42. [CrossRef]

13. Aebersold P. In: Intravenous immunoglobulins in the 21st century: progress and challenges in efficacy, safety and paths to licensure. Bethesda (MD): FDA Workshop; 2005.
14. EMEA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use (CPMP/BPWG/283/00). London: European Agency for Evaluation of Medicinal Products; 2002.
15. Šedivá A, Chapel H, Gardulf A; European Immunoglobulin Map Group (35 European Countries) for European Society for Immunodeficiencies (ESID) Primary Immunodeficiencies Care in Development Working Party. Europe immunoglobulin map. *Clin Exp Immunol* 2014; 178: 141-3. [\[CrossRef\]](#)
16. 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: 532-8. [\[CrossRef\]](#)
17. Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin therapy given by subcutaneous rapid push vs infusion pump: a retrospective analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111: 51-5. [\[CrossRef\]](#)
18. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, et al. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies a prospective, multi-national study. *J Clin Immunol* 2006; 26: 177-85. [\[CrossRef\]](#)
19. Wasserman RL, Irani A-M, Tracy J, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous immune globulin (human), 10% caprylate/chromatography purified in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol* 2010; 161: 518-26. [\[CrossRef\]](#)
20. Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M; Subcutaneous IgG Study Group. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2006; 26: 265-73. [\[CrossRef\]](#)
21. Haddad E, Berger M, Wang ECY, Jones CA, Bexon M, Baggish JS. Higher Doses of Subcutaneous IgG Reduce Resource Utilization in Patients with Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2012; 32: 281-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Orange JS, Belohradsky BH, Berger M, et al. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *Clin Exp Immunol* 2012; 169: 172-81. [\[CrossRef\]](#)
23. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 210-2. [\[CrossRef\]](#)
24. Fadeyi M, Tran T. 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. *PT* 2013; 38: 768-70.
25. Jolles S, Orange JS, Gardulf A, et al. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol* 2015; 179: 146-60. [\[CrossRef\]](#)
26. Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol* 2012; 32: 1180-92. [\[CrossRef\]](#)
27. Beauté J, Levy P, Millet V, et al. Economic evaluation of immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. *Clin Exp Immunol* 2010; 160: 240-5. [\[CrossRef\]](#)