

SIVİSAL İMMÜN YANITIN MODÜLASYONU

Dr. Nur EFE İRİS
İstanbul Bilim Üniversitesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD

Sunum planı

- İmmünomodülatör nedir, neden gereklidir?
- İmmünomodülatörlerin sınıflandırılması
- Sıvısal immün yanıtın immünolojisi
 - Antikor nasıl çalışır
- Sıvısal immün yanıtın immünomodülasyonu
 - Monoklonal antikorlar
 - Ig preparatları
 - IVIG
- Yeni çalışmalar

İmmünomodülatörler

- Genellikle immün sistemin ürünleridir
- İmmünomodülasyon yaklaşımı da infeksiyon hastalıklarına mikrobiyal immünopatogenez tarafından bakış sonucunda ortaya çıkmıştır

İmmünomodülatör ilaçlar

- İmmünstimulan ilaçlar
- İmmünosüpresif ilaçlar
- Antijenlere karşı tolerans oluşturan yaklaşım
- İmmünolojik replasman

İmmünomodülatör tedavinin uygulandığı hastalıklar

- Primer immün yetmezlikler
- Lenfoproliferatif hastalıklar
- Kemik iliği, böbrek, kalp, karaciğer transplantasyonu
- Lösemi
- Multipl myeloma
- Kemoterapi
- Multipl skleroz
- ITP
- Romatoid artrit, SLE, Psöriazis, Ankilozan spondilit gibi otoimmün hastalıklar
- Atopik dermatit, ülseratif kolit, crohn hastalığı
- Splenektomi
- **HIV, CMV**
- **Yüksek riskli bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsis**
- **Batı Nil Ateşi**
- Erken doğum gibi sekonder immün yetmezlikler

İmmünomodülatör nedir?

- Konağın immünoregülatuar cevabını değiştiren biyolojik ya da nonbiyolojik ajanlara immünomodülatör denir

İmmünomodülatörler

- 1. Sitokinler
 - Çoğu rekombinan DNA tekniği ile üretilir.
 - CSF'ler
 - IFN'lar
 - IL'ler
 - Timik hormonlar

- **2. Monoklonal antikörler:**
 - Patojenin kendisini bloke eder (nötralizasyon)
 - Kompleman kaskadını bloke eder
 - Proinflamatuvar sitokinlerin etkisini bloke ederler

- 3. İmmünglobulinler
 - İmmünglobulin eksikliğinde replasman tedavisinde
 - İmmün cevabın düzenlenmesinde gerçek **immünomodülatör** olarak

- 4. Glükokortikoidler
- 5. HMG-Co A redüktaz inhibitörleri
 - Statinler
 - Pentoksifilin
 - Talidomid
 - Imiquimed
- 6. İmmünomodülatör hücre bazlı tedaviler, mezenkimal stromal kök hücreler

SIVİSAL İMMÜN YANIT

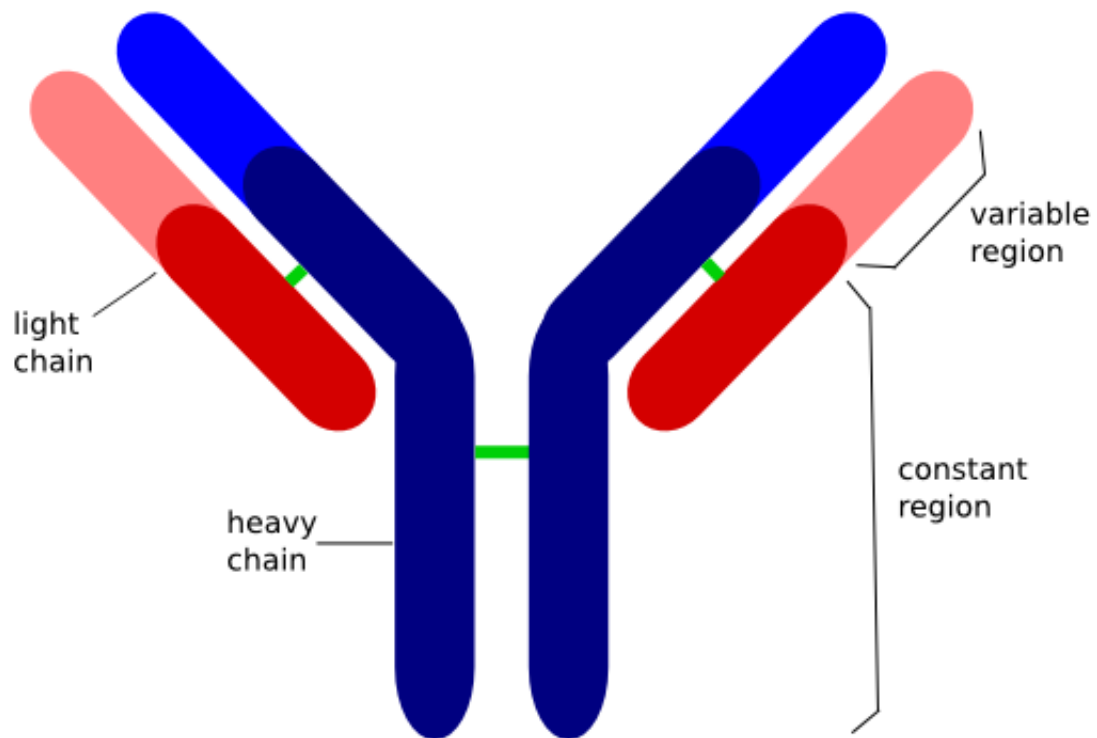
- İmmünglobulinler
- Monoklonal antikorlar

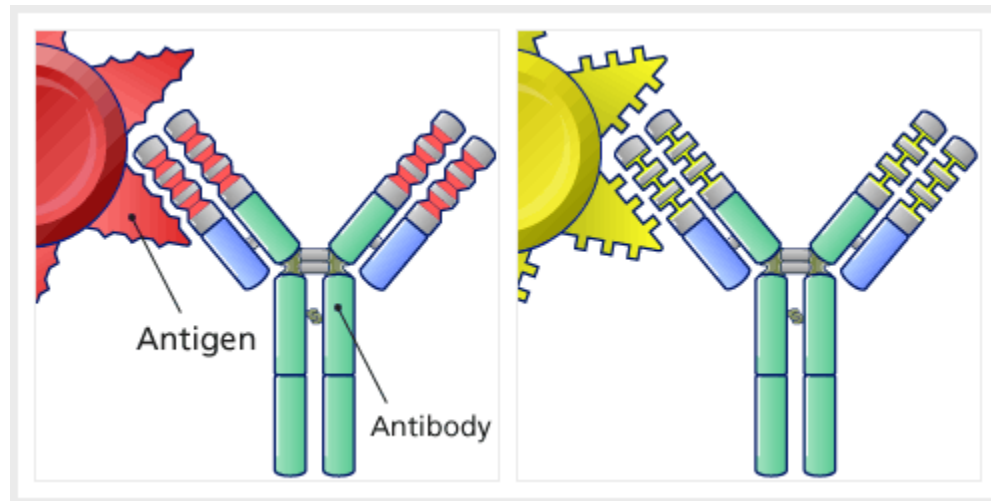
Sıvısal immunomodülasyon

- İmmünomodülasyon
 - 1. Patojene özgü
 - 2. Patojene özgü olmayan

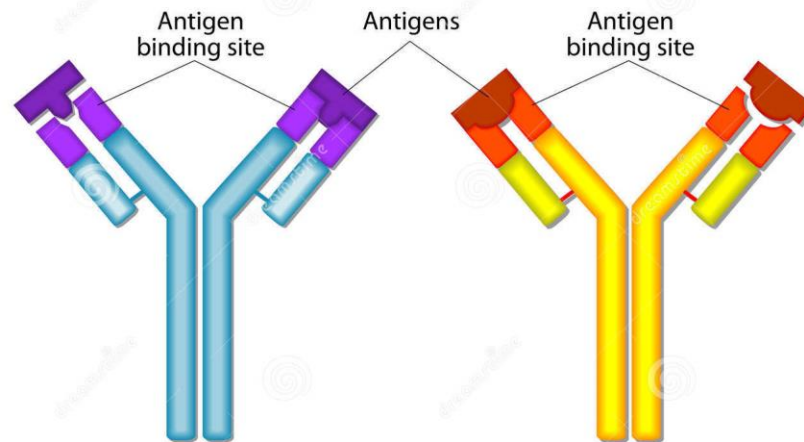
İmmünomodülasyon

- **Patojen spesifik: Antikor temelli**
 - 1. Nötralizasyon
 - 2. Opsonizasyonun arttırılması
 - 3. Fagositozun arttırılması
 - 4. ADCC (Antikora bağımlı hücresel sitotoksisite)
 - 5. Komplemanın aktivasyonu





ANTIBODY



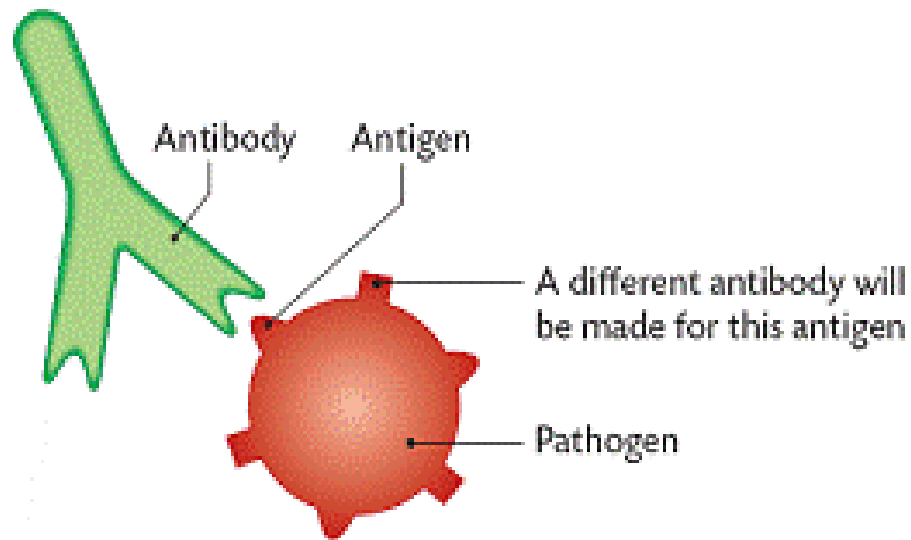
Download from
Dreamstime.com

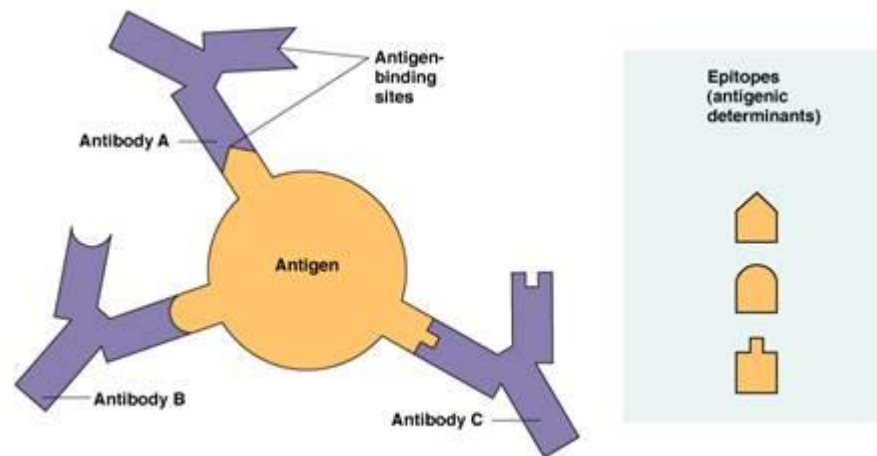
This is a watermarked image. It is for previewing purposes only.



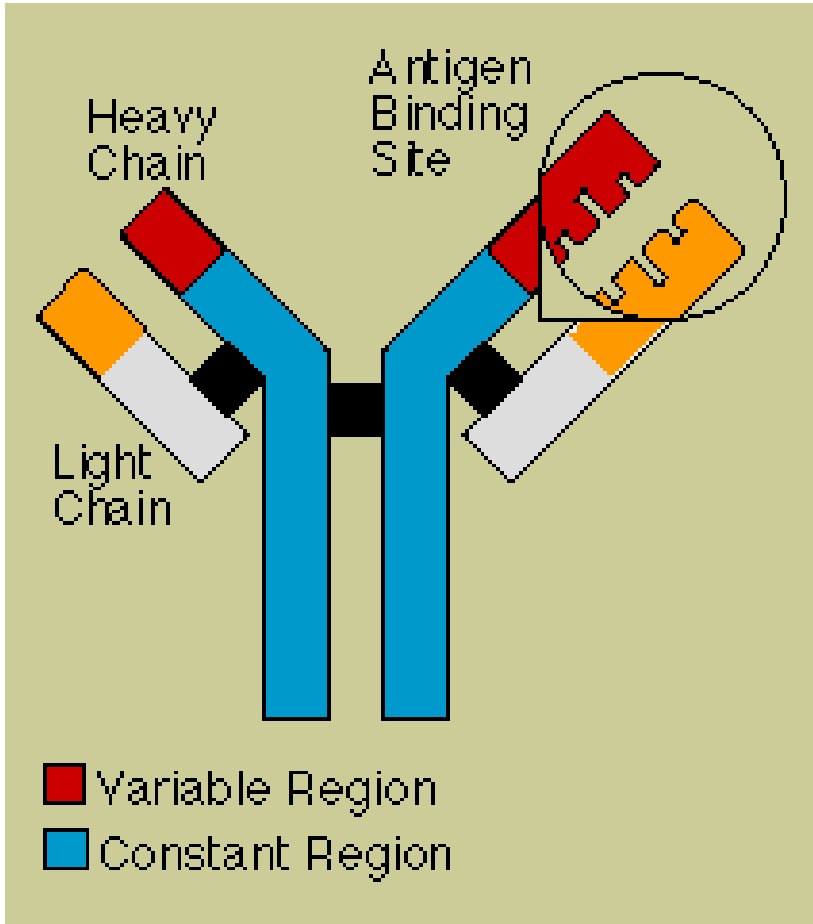
39744648

Designua | Dreamstime.com





Antikor



Monomerik yapı

Ağır zincir: 450-500 amino asit (50-60 kDa)

Hafif zincir: 220 aminoasit (25 kDa)

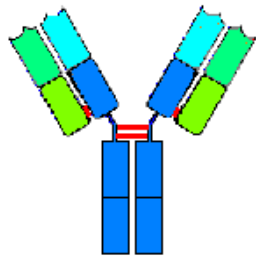
Sabit bölge

Değişken bölge

Çok değişken bölge

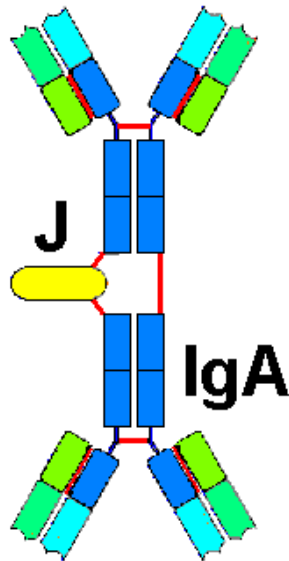
S-S (disülfid) bağları

Immunoglobulin classes: IgG, IgA & IgM

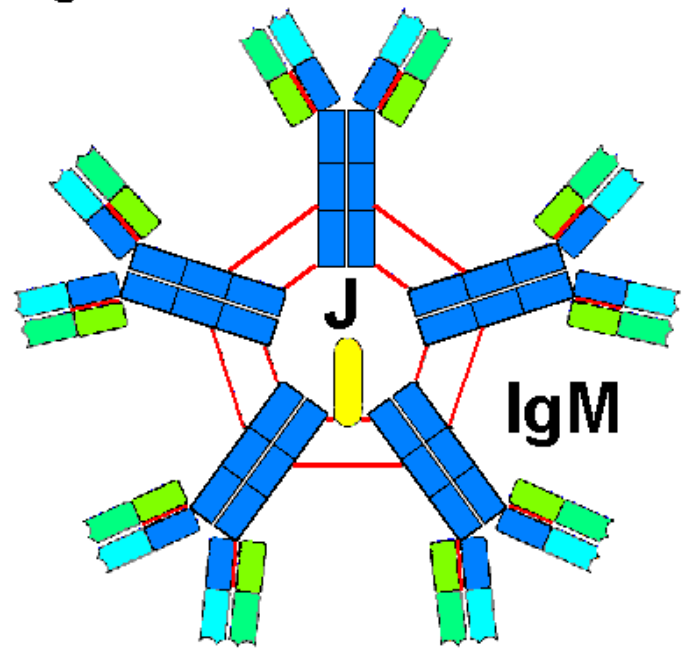


IgG

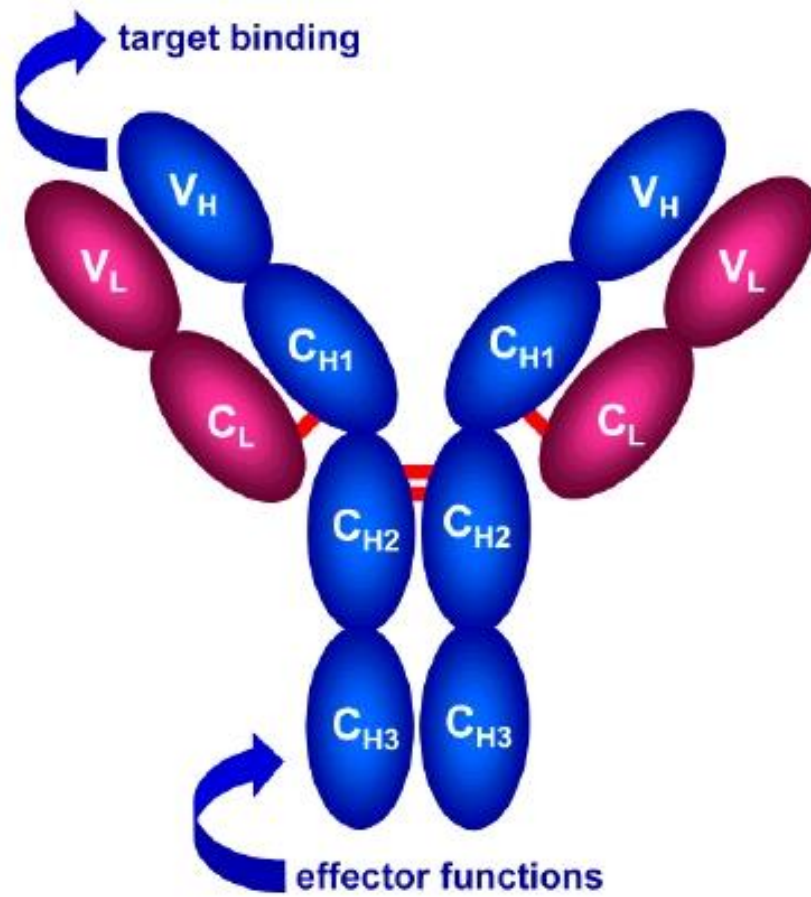
red - disulphide links
green - light chains
blue - heavy chains

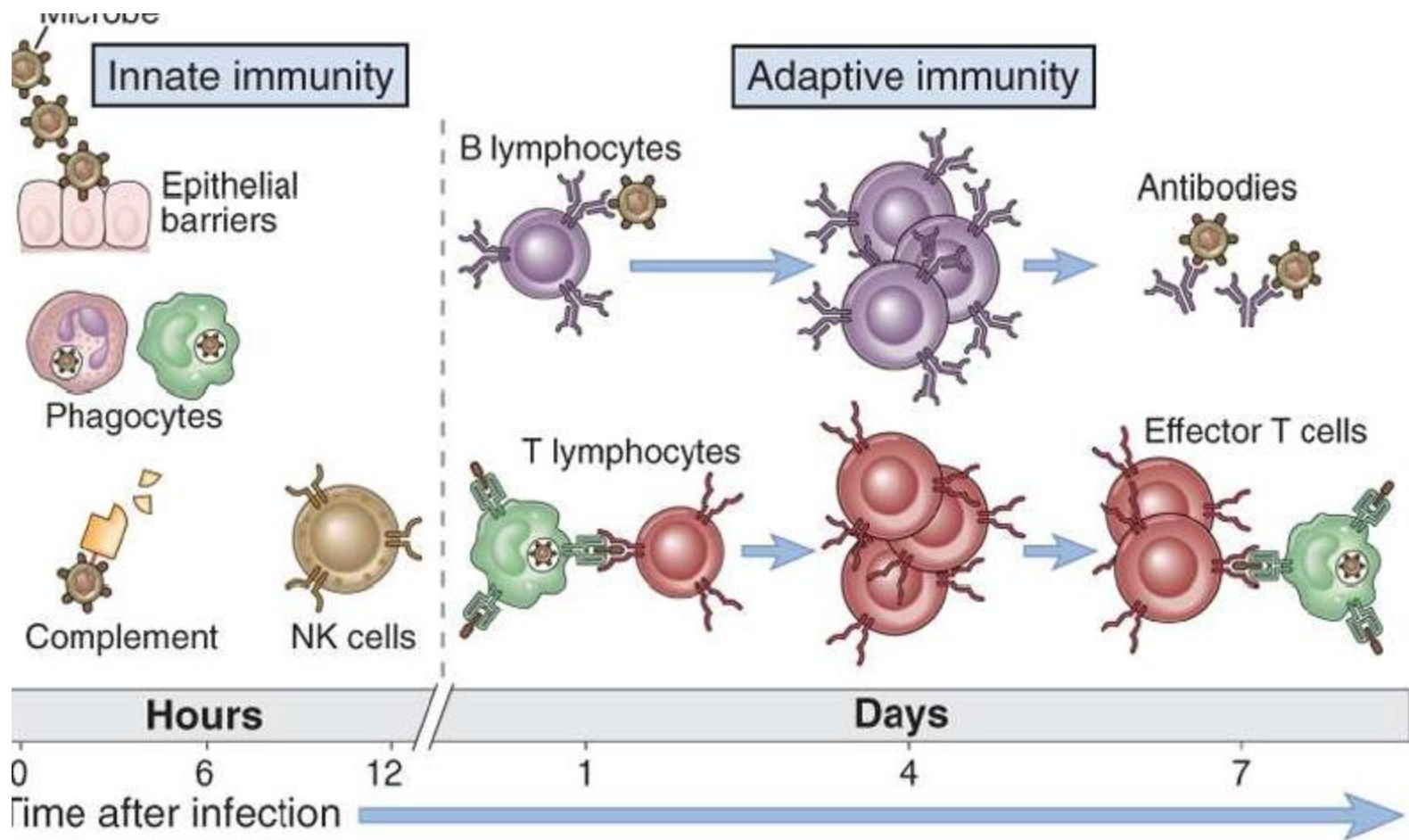


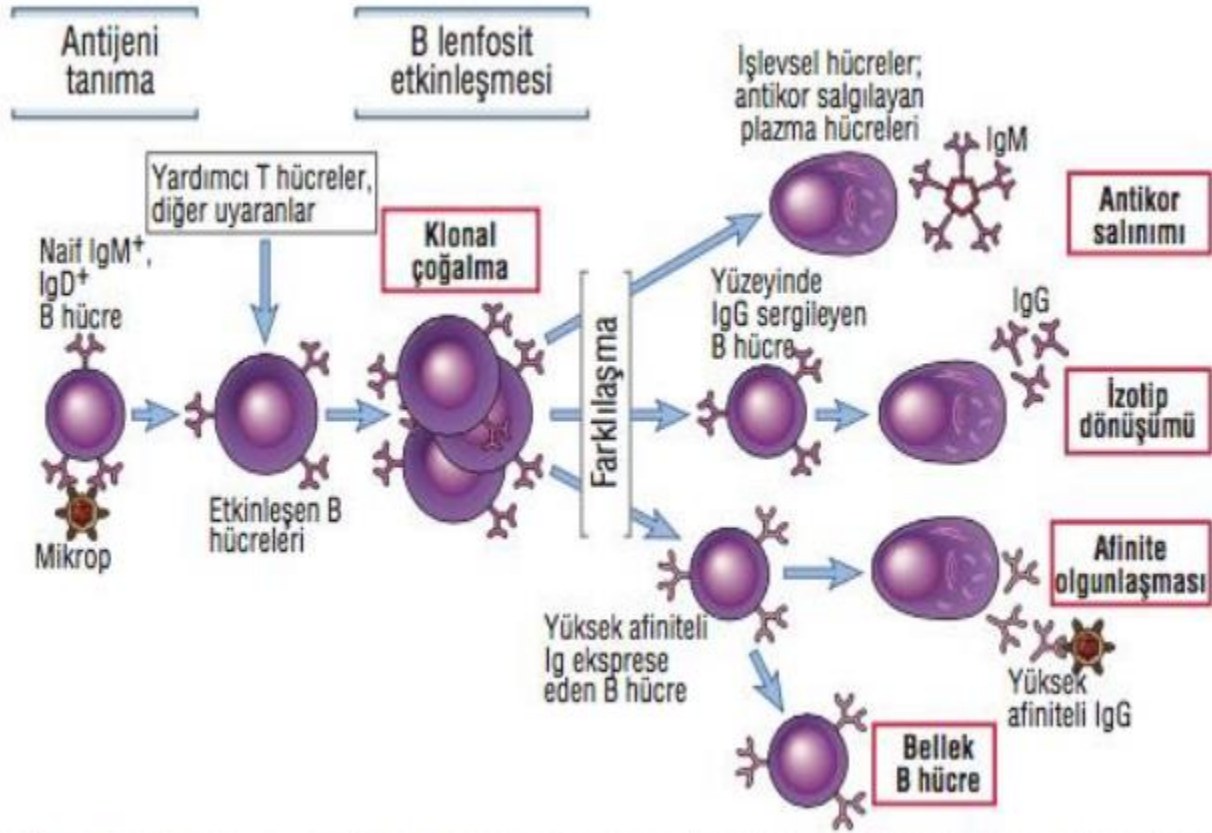
IgA

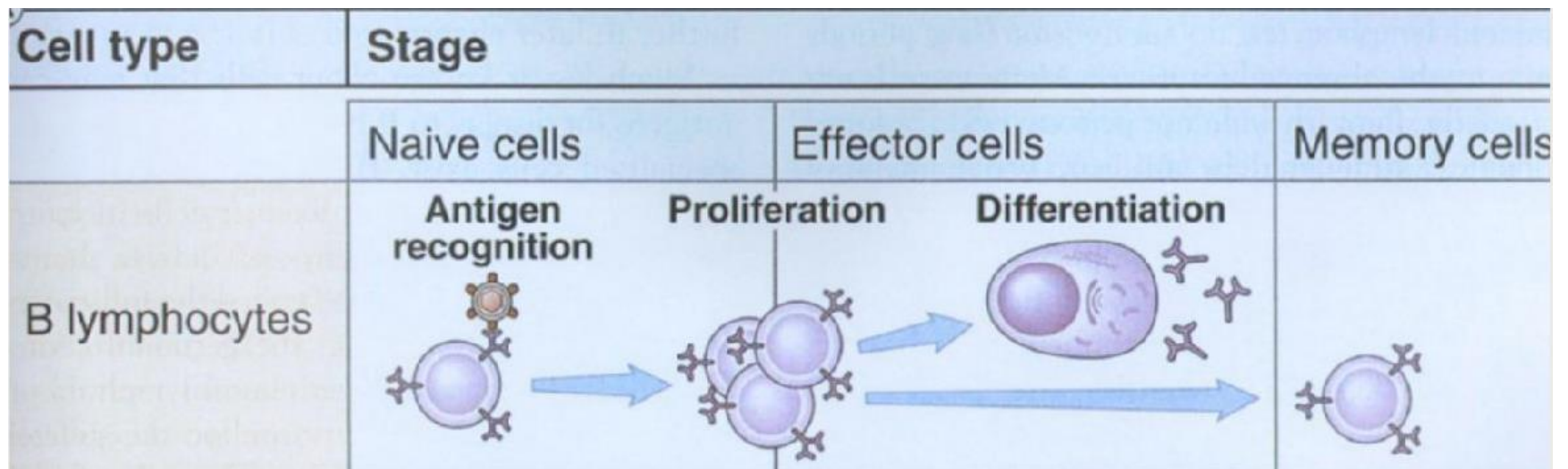


IgM

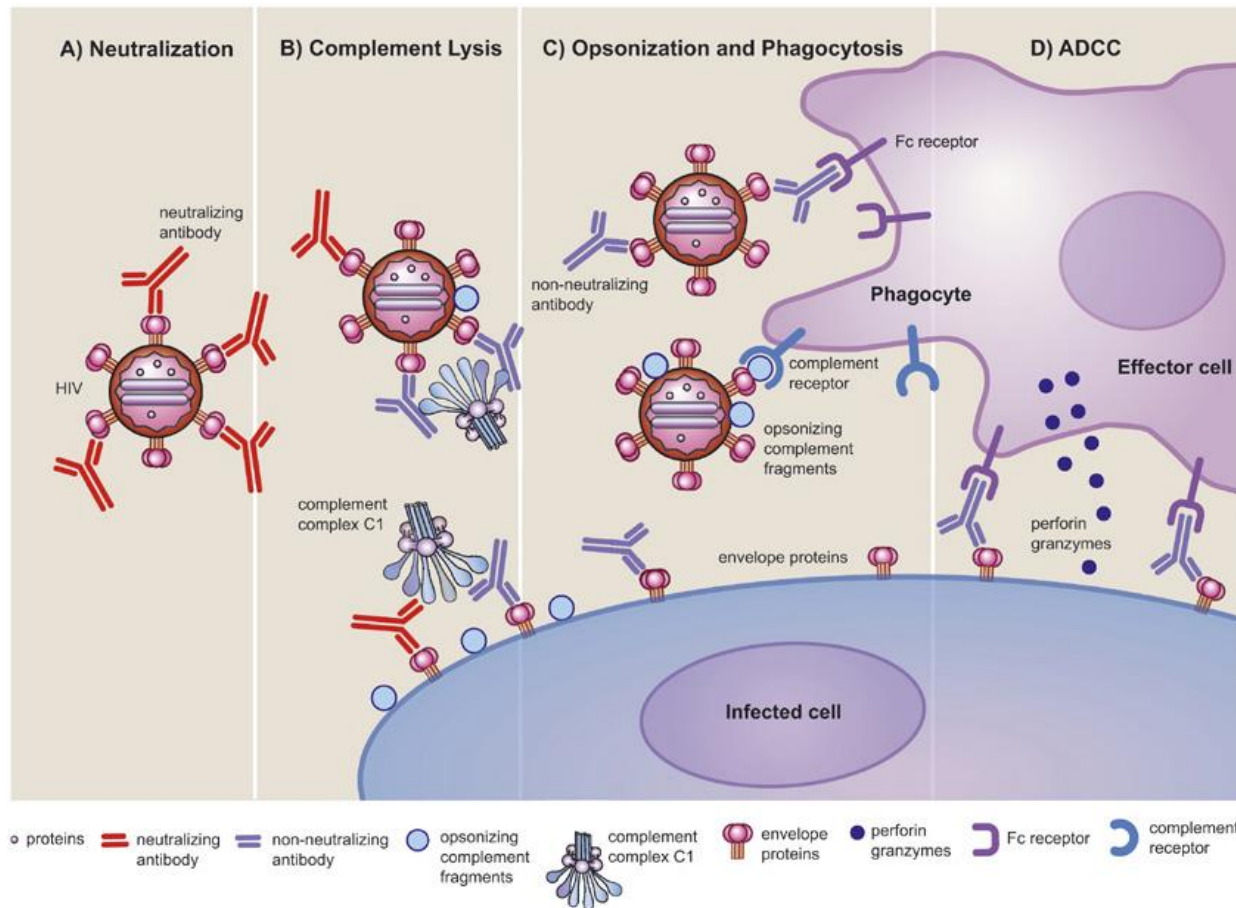






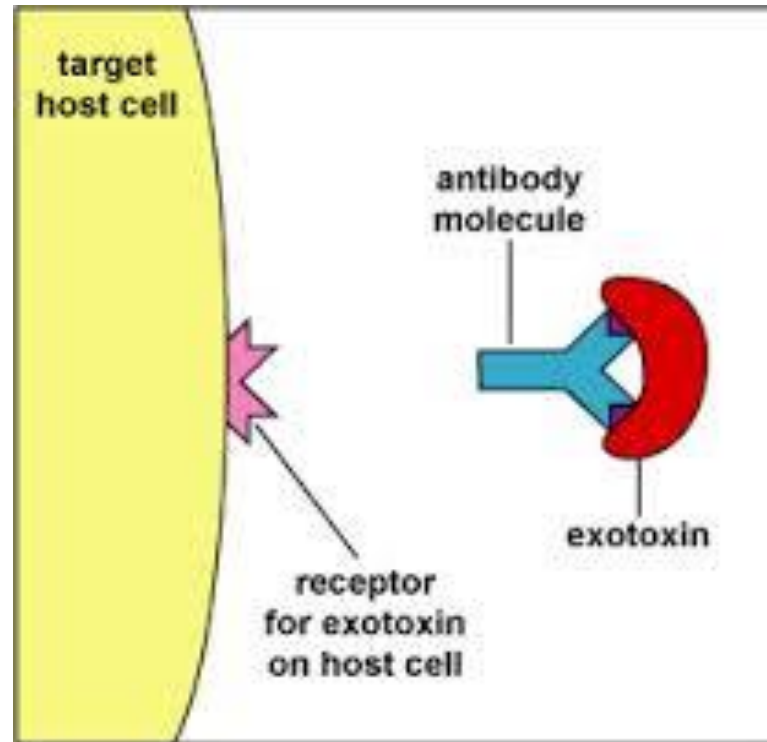


Antikorum fonksiyonları

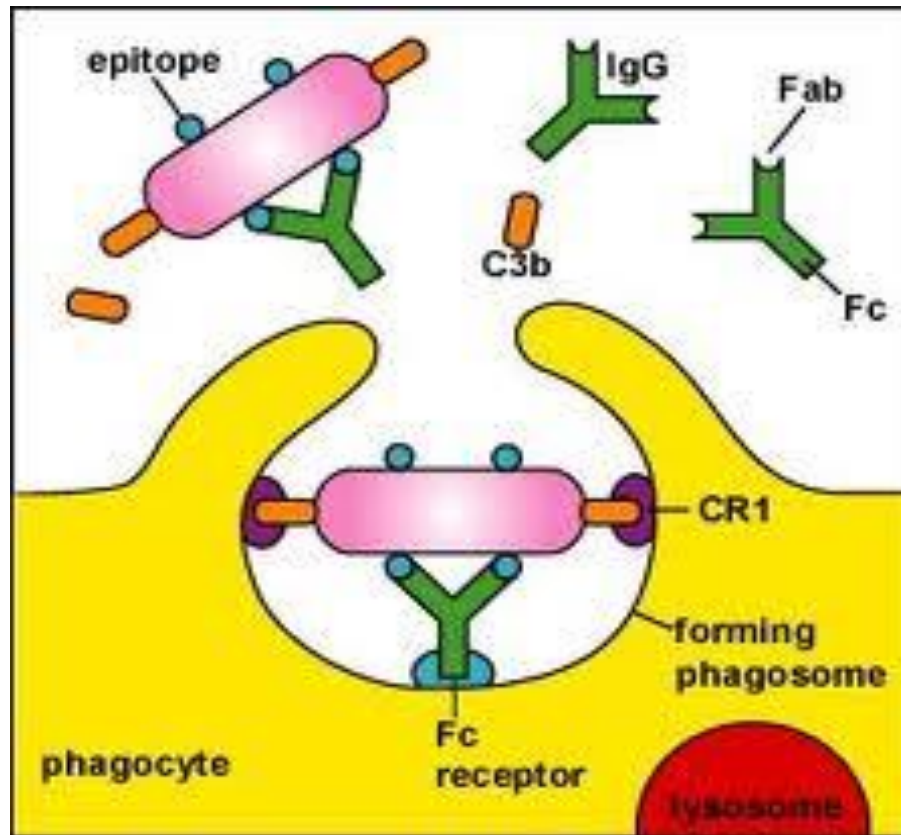


from M. Huber & A. Trkola (2007) *Journal of Internal Medicine*, 262(1)

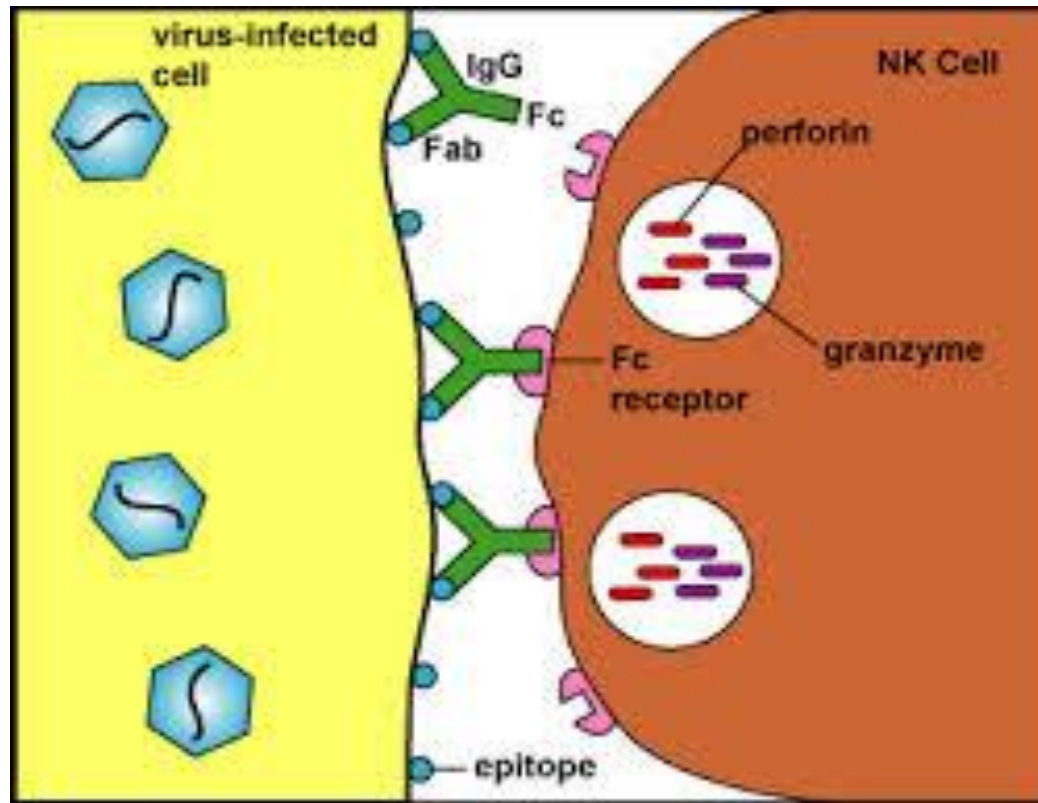
Nötralizasyon



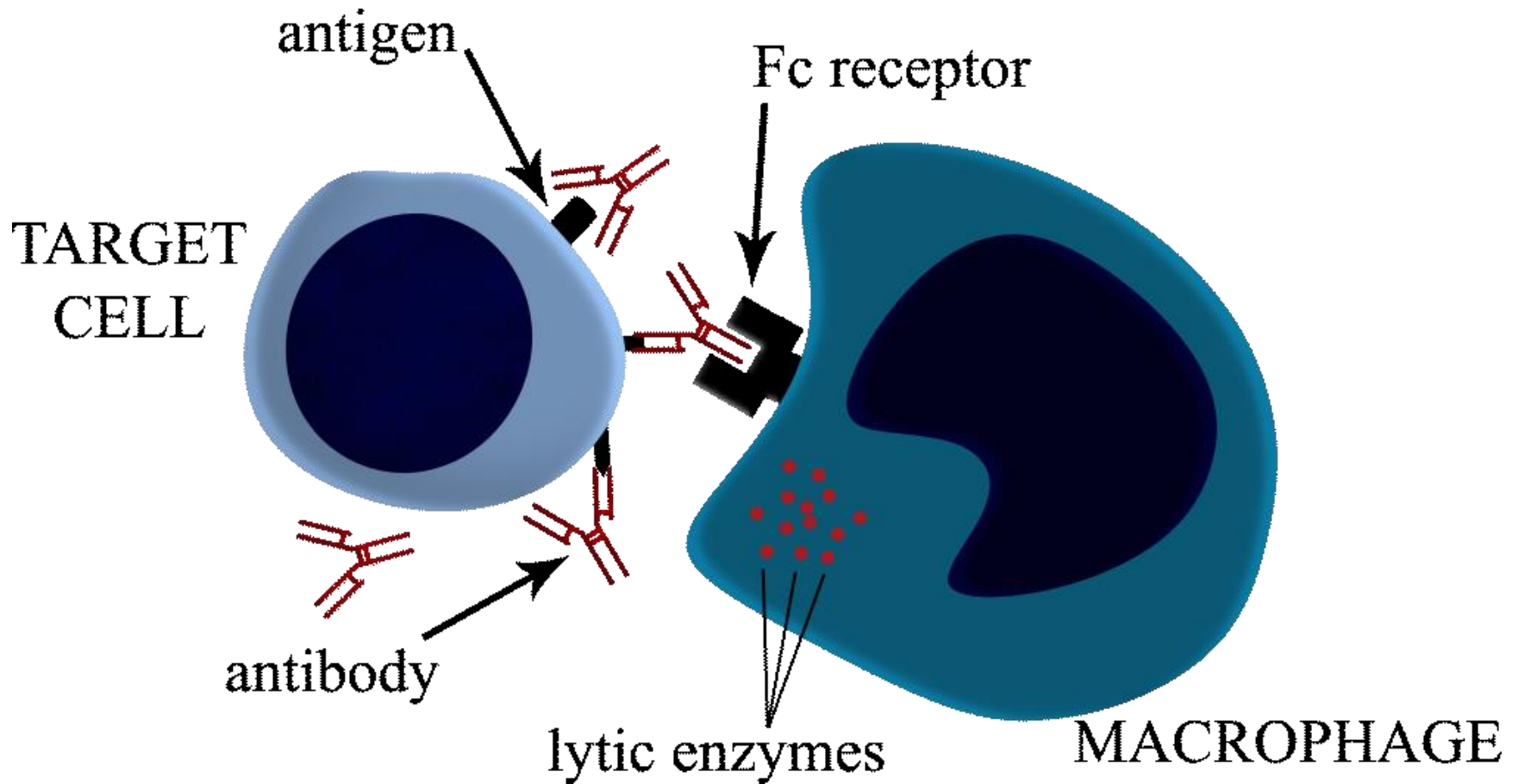
Opsonizasyon



NK hücre ve Antikora bağımlı hücresel sitotoksisite



Antikora Bağımlı Hücresel Sitotoksisite



İmmünglobulin tedavisinin gelişimi

- Kitosato ve Behring
- Hasta insan ya da atlardan elde edilen serumların infeksiyonların tedavisi ve önlenmesinde kullanılabileceğini göstermişlerdir
- Serum tedavisi
 - Paul Ehrlich
 - Emil von Behring
 - Erich Wernicke
 - Shinarabua Kitosato'dan oluşan takım antikor bazlı tedavinin temelini atmışlardır
- Behring EA and Kitasato S:Deutsch Med Wochenschr 1890;49:1113-1114.

İmmünglobulin tedavisinin gelişimi

- Gözlemler
 - Behring, Şarbona dirençli ratların kanının B.antracisi öldürdüğünü gözlemiştir
 - Wernicke ve Behring difteriye karşı serum tedavisini geliştirmişlerdir
 - Kitosato ve Behring tetanus ve difteri toksinine karşı antiserum geliştirmişlerdir
 - Behring, Hoechst firması ile difteri serum tedavisini geliştirmişlerdir
 - Difteri salgınını önlemişlerdir
 - Almanya'da yılda 50.000 çocuğun hayatta kalmasını sağlamışlardır
 - Paris'te serum tedavisine geçilmesi ile mortalite % 52'den % 25'e inmiş
 - Bu büyük başarı "**Magic bullet**" **Sihirli mermi** olarak adlandırılmış
 - Behring'e 1901 yılında Nobel ödülünü getirmiş

Monoklonal antikorların geliştirilmesi

- Köhler ve Milstein monoklonal antikorların hibridoma hücrelerinden izolasyonu için bir yöntem geliştirdiler (1975)
- Hücre- füzyon tekniğinin Myeloma hücreleri ve antikor üreten hücreler arasında hibrid oluşturmada kullanılabileceğini gösterdiler
- Nobel ödülü (1975)
 - Casadevall A.Nature 1975

İmmünomodülatör olarak antikor

- Sadece antimikrobiyal aktivite değil
- **İmmünomodülasyon**

İmmünomodülatör olarak antikor

- Pnömonokların kapsüler polisakkaridine spesifik antikorum pnömonok pnömonisi geliştirilen farelerde hücresel immün cevabın modülasyonunda da rol aldığı gösterilmiş
 - Infect Immune 2005,73:4530-4538.
- İyi düzenlenmiş serum tedavisinin pnömonokkal pnömonide ateşi ve diğer semptomları da kontrol edebileceği gösterilmiş.
- Konak immün cevabını downregüle ederek ortaya çıkacak hasarı azaltabilir
 - Harvard Univ Press;1939805-880

- Pnömonokoksik pnömoni, tek başına homolog kapsüler polisakkarid-spesifik antiserum içeren serum tedavisi ile ilk 3 gün semptomsuz olarak seyretmiş
- Hastalığın erken dönemlerinde sınırlı etkili
- *C. neoformans*
- *Histoplasma capsulatum*a karşı antikorların da pulmoner enfeksiyona karşı hücresel immüniteyi düzenlediği gösterilmiş

Adv Immunol 2006;91:1-44.

- Klasik görüş , antikor aracılı immünite extrasellüler patojenlere etkilidir, hücre sel immünite de intrasellüler patojenlere etkilidir
- Antikor reaktiflerinin *M.tbc*, *C.neoformans*, *H.capsulatum* gibi klasik intrasellüler patojenlere karşı da etkili olmasıyla bu görüş sorgulanmaya başlanmıştır

Adv Immunol 2006;91:1-44.

Monoklonal antikor

- Patojen spesifik monoklonal antikorlar
- Edinsel immün yanıt spesifiktir
- Patojen spesifik monoklonal antikor, antikorun yerine konabilir

Monoklonal antikor bazlı ajanlar

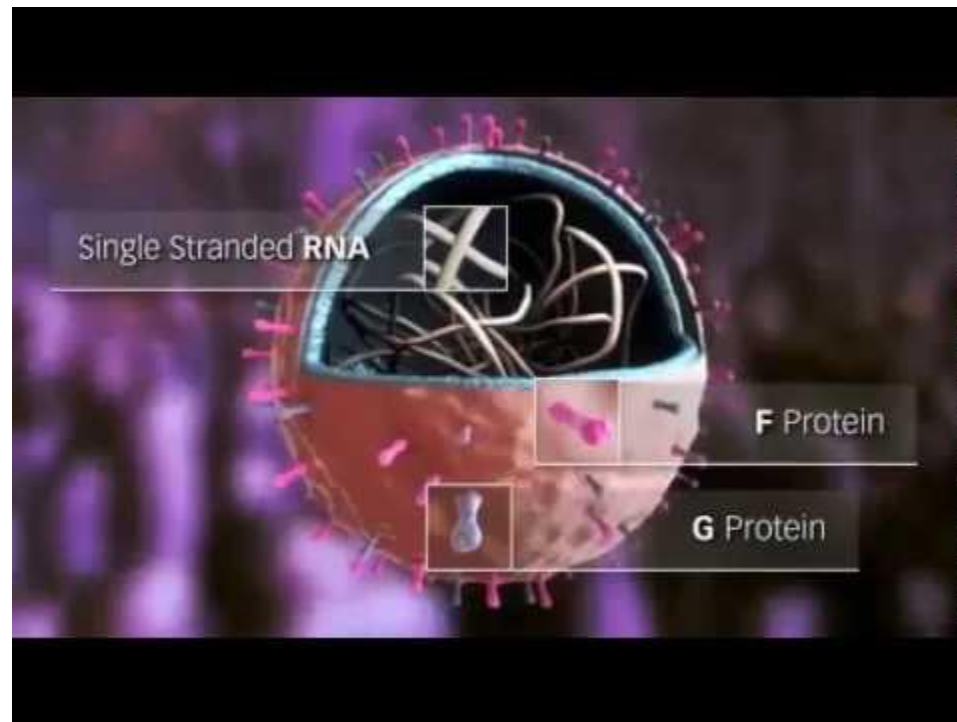
- Palivizumab
- Mycograb
- Eculizumab
- Fare Mab 18B7
- Pagimaximab
- Tefibazumab
- Ebola virüse karşı monoklonal antikor

Palivizumab

- En iyi bilineni Palivizumab'tır
- İlk FDA onaylı humanize monoklonal antikordur.
(1998)

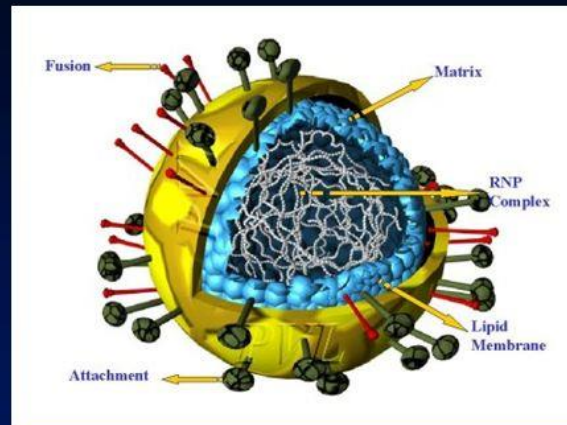
Palivizumab

- RSV üzerindeki F proteinine karşı üretilmiş nötralizan humanize monoklonal antikor
- Profilaktik olarak verilir
- Prematüre ve diğer yüksek riskli çocuklarda hospitalizasyon süresini kısaltır
- Antiinflamatuvar etkisi inflamatuvar mediatör salınımını azaltmasından dolayıdır
 - Morris et al BMC Infect Dis 2009;9:106



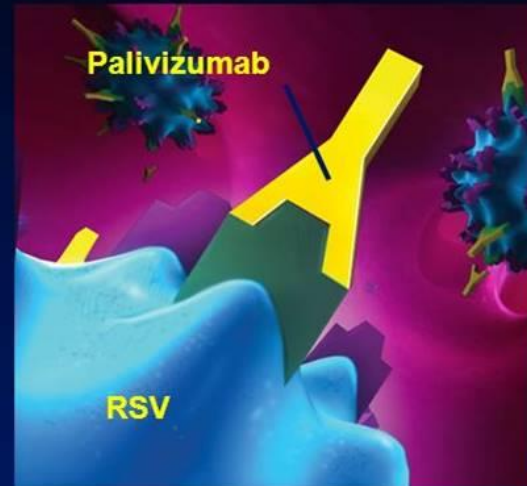
RSV Features

- **Single-stranded, nonsegmented RNA virus in the paramyxoviridae family**
 - **Attachment (G) proteins assist with viral adherence to the host cells**
 - **Fusion (F) proteins aid with viral penetration**



Palivizumab (Synagis®): Mechanism of Action

- Palivizumab is a monoclonal antibody that binds the F (fusion) protein of RSV
- Palivizumab prevents infection of the host cell
- Palivizumab reduces viral replication and spread of RSV to other susceptible cells
- **Protective levels need to be achieved prior to exposure to RSV**



MedImmune, Inc.

Palivizumab

- RSV profilaksisinde önerilir
 - Bebek ve 2 yaş altı çocuklarda
 - Kronik akciğer hastalığında
 - Konjenital kalp hastalığında
 - 32 haftadan önce doğan bebeklerde
- RSV sezonunda kasım, aralık, ocak, şubat, mart aylarında önerilir.
- Erişkinde RSV enfeksiyonunu önlediğine dair bir kanıt yok

Motavizumab

- RSV nötralizasyonunda daha potent bir monoklonal antikor
- 2010 yılında FDA'den onay aldı

Mycograb

- İnvazif Candidiasis'li hastalarda Amfoterisin B'ye cevabı arttıran human rekombinan antikor fragmanı
- Hastalara Amfoterisin B + Mycograb verildiğinde tedavinin 10. gününde tam bir yanıt görülmüş
 - Clin Infect Dis 2006, 42:1404-1413
- Çok daha yüksek bir mikolojik yanıt
- Candidaya bağlı mortalite oranları azalmış

Eculizumab

- Kompleman sisteminin C5'ine bağlanır ve C5 konvertazla etkileşerek C5a oluşturmalarını engeller
- C5a potent bir anaflatoksindir
- C5a nötrofillerin ve fagositlerin degranülasyonunu sağlar
- C5b MAC'ın bir komponentidir, sitolizden sorumludur

• Woodroff TM, Mol Immunol 2011;48:1631-1642.

Eculizumab

- Kuzey Amerika ve Avrupa'da PNH tedavisinde kullanılır
- Atipik E.coli enfeksiyonlarının tedavisinde (diyare oluşturmayan, Shiga toksin üreten)
- HUS'da önerilir
- Kapsüllü bakteri enfeksiyonları için risk oluşturur.
- Eculizumab tedavisine başlamadan önce
 - N.meningitidis
 - S.pneumoniae
 - H.influenzae için aşı önerilir

Menne J, BMJ 2012;345

Eculizumab

- 2011'de
- Almanya'da
- Shiga toksin üreten E.coli salgınında
- Eculizumab
- Kontrol grubu ile kıyaslandığında Eculizumab tedavisi alan 67 hastanın (%40'ı plazmaferez ile kombine)
- Diyaliz oranları, mekanik ventilasyon gereksinimi, nöbet, ölüm oranları arasında fark saptanmamış.

- Kielstein JT,Nephrol Dial Transplant 2012;27:3807-3815.

Monoklonal antikor bazlı ajanlar

- Bacillus antracis toksinine karşı monoklonal antikor
- Özellikle biyolojik silah saldırılarında kullanılabilir
- Faz 1 çalışmaları tamamlanmış
 - Clin Infect Dis 2005;41:12-20.
- SARS (Corona virüs)
 - J Infect Dis 2006; 193:685-692.
- Shiga toksin üreten E.coli
 - Infect Immune 2005;73:4607-4613.

Ebola virüse karşı Monoklonal antikor

- Fagositozu arttırır
- ADCC yi arttırır
- Kompleman aktivasyonunu arttırır
- Virüs ve toksinlerin nötralizasyonunu sağlar
- Hücre kültüründe EBOV glikoproteinini nötralize eden, Mab KZ52
- ZMab (2012) NHP'de etkili- sadece EBOV GP'e etkili
- Antikor kokteylleri geliştirildiğinde koruyuculuk sağlanacak
 - Trends in Molecular Medicine, Aug 2017, Vol.23, No.8, 669-672

S.aureus'a karşı geliştirilen monoklonal antikorlar

- Pagimaximab
- Tefibazumab

Pagimaximab

- Lipoteikoik aside karşı geliştirilmiş monoklonal antikor
- Kan dolaşımı infeksiyonlarının önlenmesi için
- Yenidoğan grubunda

Pagimaximab

- Randomize
- Çift kör, plasebo kontrollu
- 700-1300 g'lık bebeklerde
- 90mg/kg ile Stafilokok sepsisi oranı 0
- 60 mg/kg ile %20
- Plasebo ile %13

Pediatrics 2011 128:271-79.

Tefibazumab

- Stafilokokların Pıhtılaşma faktörü A'ya karşı üretilmiş monoklonal antikor (İnhibitex)
- Ciddi S.aureus enfeksiyonlarının tedavisinde
- 60 hasta
- S.aureus bakteriyemisi
- Plasebo+ antibiyotik
- Tefibazumab+ antibiyotik
- Plasebo grubunda 4 hastada ciddi sepsis
- Tefibazumab grubunda sepsise gidiş yok

Poliklonal antikor temelli ajanlar

- IVIG
- Spesifik immünglobulinler (Hiperimmün globulinler)

Kuduz

- Tedavisi ve önlenmesi iki immunomodulatorün kombinasyonu ile mümkündür
 - Kuduz aşısı
 - Kuduz immünglobulini

Hiperimmünglobulinler

- Virüslere maruz kalmış duyarlı olup canlı aşı yapılamayacaklar için tek kurtarıcıdır
 - Gebeler
 - İmmün yetmezlikliler

Hiperimmünglobulinler

- İmmünglobulin tedavisinin en eski kullanım yeri
- Konakta eksik olan spesifik antikorların yerine konması şekli
- Seyahat edeceklerde Hiperimmünglobulin Hepatit A'yı önlemek için kullanılır
- Kızamık
- Hepatit B
- VZV
- Kuduz
- Tetanus pasif profilaksi ve tedavisinde kullanılır

IVIG

- Seçilmiş sitokinleri etkileyerek, otoimmün veya inflamatuvar hastalıklarda etkili
 - Otoantikörleri nötralize ederek
- İmmün yetersizliklerinde eksik olan immünglobulini yerine koyarak
- Enfeksiyonlara karşı pasif immünizasyonda kullanılırlar
 - Ağır enfeksiyonlarda IgG'nin katabolizması artar
 - Ağır diyarelerde dışkı ile IgG kaybedilir
 - Nötropenide artmış enfeksiyon riski

IVIG kullanımı

- İmmün yetmezlikler
- X linked agammaglobulinemi
- SCID
- Wiskott-Aldrich
- Bu immün yetmezlik tablolarında pnömoni ve diğer invazif bakteriyel enfeksiyonların görülme sıklığının Ig replasman tedavisi ile büyük ölçüde azaldığı gösterilmiştir.

IVIG

- **İnfeksiyon hastalıklarında kullanımı**
 - İnfeksiyöz ajanın nötralizasyonu (hedef hücre yüzeyindeki Fc reseptörüne bağlanarak antijenin hücreye girişini önler)
 - Oluşan immükomplekslerin klirensi
 - B ve T hücrelerinin Fc reseptörlerine bağlanarak antikor yanıtını engelleyerek immünomodülatuar etki gösterir

İdeal IVIG preparatı

- Donör sayısı 5000-10.000 arasında olmalı
- Yarılanma ömrü 20 günden uzun olmalı
- IgG % 90'dan fazla olmalı
 - DSÖ

IVIG

- Antibakteriyel: Anti-streptolizin O
- Anti-CMV
- AntiHBS
- Anti hepatit A
- Anti-Kızamık
- Anti-VZV antikorları

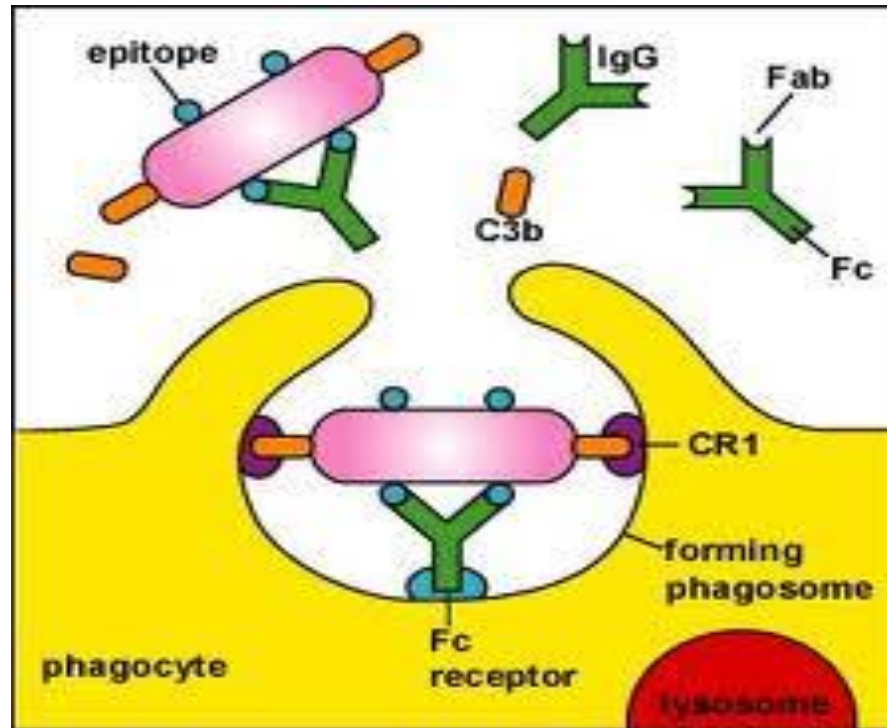
IVIG

- Kawasaki hastalığında
- Organ transplant hastalarında CMV pnömonisinde
- HIV(+)lerde Parvovirüs enfeksiyonunda
- Toksik şok sendromunda
- Batı Nil virüsü enfeksiyonunda
- Sepsiste
- Hipogamaglobulinemisi olan kişilerde Enteroviral menenjit gibi enfeksiyon hast'a artmış risk durumunda

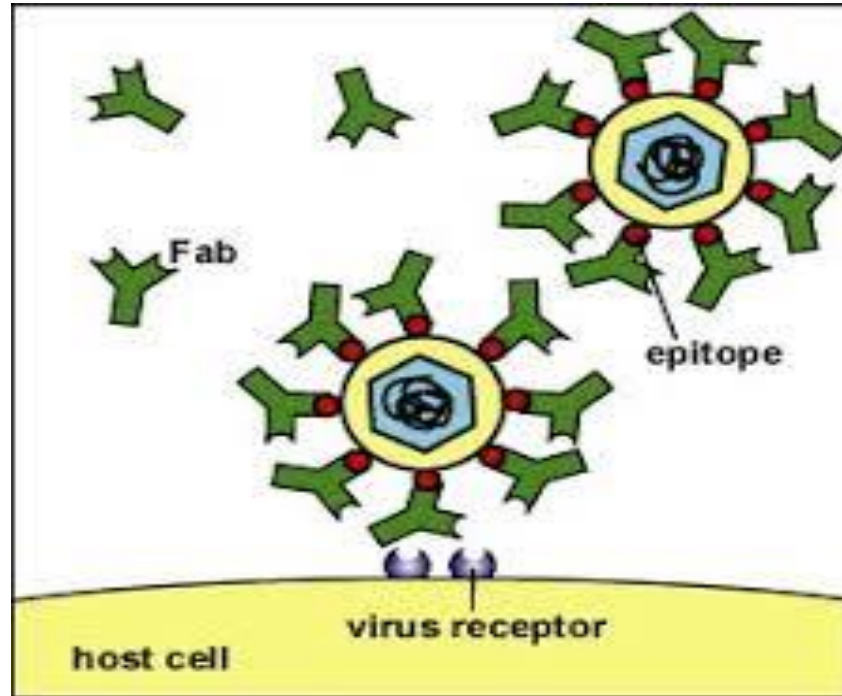
IVIG

- Septik şokta ise TNF alfa, TNF beta, IL-1, IL-6, IFN-alfa yapımını baskılayarak enflamasyonu ve doku hasarını azaltır
- Prematüre YD da immün yanıt ve antikor yapımı yetersiz olduğu için, serum Ig düzeyleri düşük olduğu için enfeksiyonlara yatkınlık fazladır
- Primer ve sekonder immün yetmezliklerde görülen invazif mantar enfeksiyonlarında makrofajların Candisidal etkisini arttırır

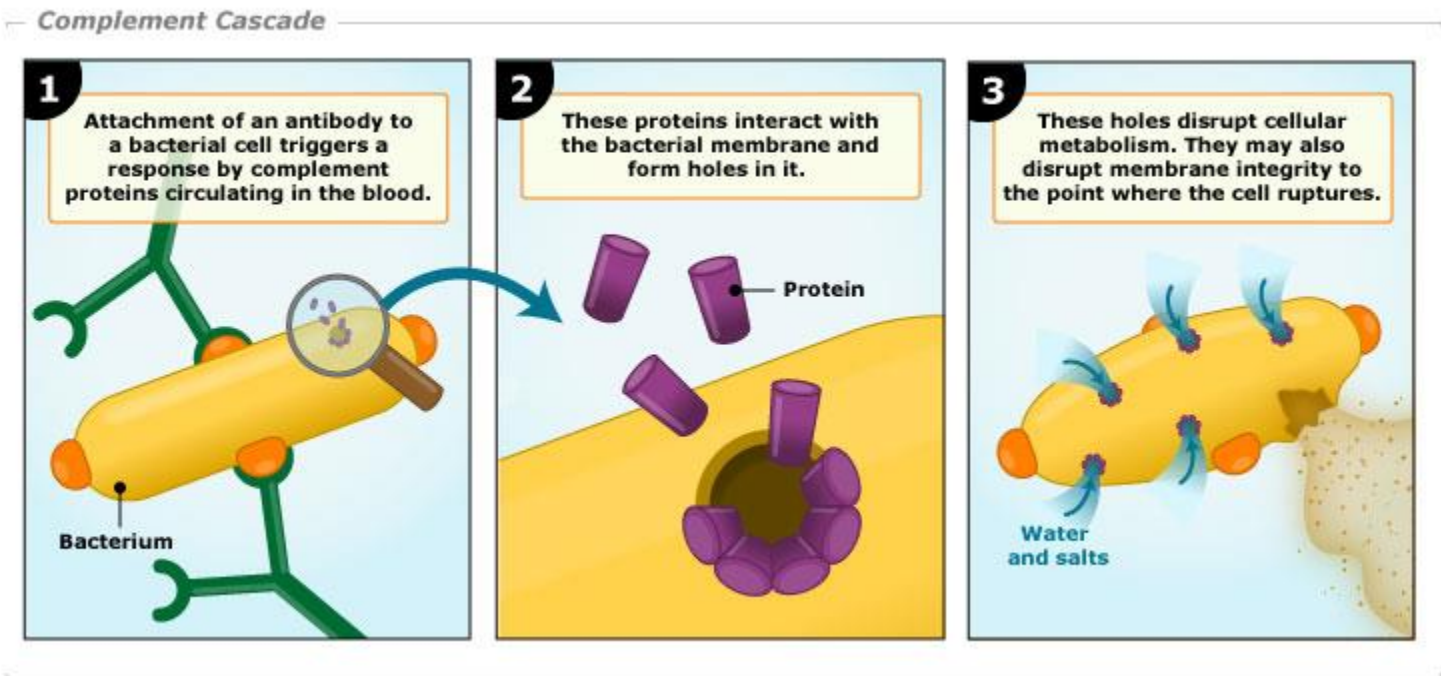
Opsonizasyon



Nötralizasyon



Kompleman sisteminin aktivasyonu



IVIG

- Primer immün yetmezlikte önerilen IVIG başlangıç dozu 400-600mg/kg
- Yarı ömrü 21 gün
- 3-4 haftada bir tekrarlanır
- Yeni veriler Primer immün yetmezlikte optimal tedavi dozu rekürren enfeksiyon ve pnömoniye önlemeyi sağlayan doz olması yönündedir

IVIG

- Geçmişte IVIG preparatı ile HCV enfeksiyonu bulaşı bildirilmiş
- Günümüzde viral inaktivasyon prosedürleri
- NAT taraması

Bjoro et al N Engl J 1994;331:1607-1611

- HIV enfeksiyonlu bebek ve çocuklarda
 - Ig yüksek olmasına rağmen
 - Antikor yanıtları baskılanmış
 - Bakteriyel enfeksiyon oranı yüksek
 - Viral enfeksiyon oranı yüksek
 - İlerlemiş HIV'li bebek ve çocukların tek başına IVIG tedavisinden bile yarar gördükleri gösterilmiştir (preantiretroviral era)
 - Zidovudin ile kombine

- Spector et.al N Engl J Med 1994;331:1181-1187

- IVIG
- Çok merkezli
- Plasebo kontrollu
- Randomize bir çalışmada 3493 yenidoğan
- Şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyonlu
- IVIG infüzyonunun sepsis insidansını ve ölüm oranlarını azaltmadığı gösterilmiş.
- Yetişkin sepsisli olgularda IVIG tedavisinin morbidite ve mortaliteye etkisi gösterilememiş
 - N Engl J Med 2011
 - Werdan et al Crit Care Med 2007;35:2686-2692

Toksik şok sendromunda

- Streptokoksik Pirojenik Ekzotoksin A süperantijen olarak anahtar patofizyolojik rol oynar.
- Havuzlanmış İmmünglobulinin bu ekzotoksinleri hızla nötralize etme yeteneği IVIG tedavisinin yararlı olabileceğini düşündürmüştür.
- Ama sonuçlar başarılı bulunmamış
 - Norby et al Scand J Infect Dis 2005;37:166-172

Streptokokkal Toksik Şok Sendromunda IVIG tedavisi

- Çok merkezli
- Randomize
- Çift kör
- Plasebo kontrollu
- Toplam 21 olgu; 10'u IVIG alıyor, 11'i plasebo
- İnvazif GAS enfeksiyonu hastalarının M proteini ve süperantijenlere karşı koruyucu antikor titrelerinin düşük olduğu saptanmış
- IVIG tedavisi ile birleşik tedavi
- Süperantijenleri nötralize edebilir, Streptokokların opsonizasyonunu sağlayabilir

Darenberg et al, CID 2003;37,333

Streptokokkal Toksik Şok Sendromunda IVIG tedavisi

- IVIG 3 gün+ Klindamisin+ IV Benzilpenisilin
- Amaç:
 - 1.Plaseboya kıyasla ilk 28 günde IVIG tedavisi ile mortalitede azalma var mı
 - 2. Şoktan iyileşme,doku infeksiyonunda ilerleme,
 - 3. 180. günde sağkalım
 - 4. 180. günde mental, renal,respiratuvar,kardiyovasküler problemler arasında fark var mı?
- Mortalite oranı IVIG grubunda % 10, plasebo grubunda % 36
- IVIG grubunda organ disfonksiyonu da daha düşük

Batı Nil Ateşi

- Hem profilaktik
- Hem de tedavi amaçlı IVIG kullanılmış
- Özellikle immünosüpresif hastalarda
- Etkinlik, IVIG preparatı içindeki anti WNV antikor titrelerinden etkilenmiş
- ABD'deki IVIG ürünlerinde anti WNV antikor titresi düşük
- İsraili donörlerden hazırlanan IVIG preparatlarında yüksek WNV antikor titresi elde edilmiş.

Plautzer et al Emerge Infect Dis 2009;15:1668-1670

Batı Nil Ateşi ve IVIG tedavisi

- Successful Treatment with Intravenous Immunoglobulin of Acute Flaccid Paralysis Caused by West Nile Virus
IVIG ile başarıyla tedavi edilen Batı Nil Ateşi olguları bildirilmiş.
 - Walid et al, The Permanente Journal 2009,vol 13,no:3
- The clinical response of West Nile virus neuroinvasive disease to intravenous immunoglobulin therapy
 - Shimoni et al, Clin Pract 2012 Jan 1:2(1),e18.
 - Nöroinvazif BNA enfeksiyonunda IVIG ile hızlı yanıt mümkün
 - IVIG alan 12 hasta: 3 hastada tam iyileşme
6 hastada kısmi iyileşme
3 hastada ölüm gözlenmiş
- Empirical Treatment of West Nile Neuroinvasive Disease with IVIG
 - Kavi et al, Neurological cases, vol 3no:1 April,2016.
 - 4 hastalık bir seri
 - Sonuçlar başarılı

IVIG'in yan etkileri

- Baş ağrısı
 - Myalji
 - Artralji
 - Halsizlik
 - Geçici akut böbrek yetmezliği
 - Arteriyel veya venöz trombotik olaylar
 - Anafilaksi riski
-
- İnfüzyon hızı azalınca yan etkiler de azalır

IVIG yan etkileri

- IVIG selektif Ig A eksikliği olanlarda kontrendike
Anti Ig A antikorları varlığı nedeniyle
- Hızlı IVIG verilirse hipotansiyon, ateş, göğüs ağrısı gelişebilir.
- Daha önceden IVIG tedavisi almamış primer immün yetmezliklilerde dikkatli infüzyonu gerekir.
- Aseptik menenjit de bildirilmiştir.

CMV-Hiperimmünglobulin

- Hem profilakside
- Hem tedavide
- Özellikle SOT ve allojeneik kök hücre nakilli hastalarda

- Bir metaanalizde
- 12 çalışma
- Böbrek, karaciğer, kalp, akciğer transplant hastalarında
- CMV Ig G'nin
- CMV semptomatik hastalığı
- CMV enfeksiyon riskini azaltmadığı gösterilmiş (plaseboya kıyasla)

- Hadson et al Cochrane database Syst Rev.2007;2:CD0051219

- Allojeneik nakil sonrası
- Randomize. Kontrollu
- 382 hasta

- 1282 hasta
- CMV inf
- İnterstisyel pnömoni
- Mortalite de azalma

- N Engl J Med 1996

- Erişkinlerde profilaktik
- CMV Ig+ Gansiklovir
- CMV hastalığını azaltır
- Mortaliteyi azaltır
- Bronşiyolitis obliterans azaltır
- Yüksek riskli akciğer transplant hastalarında öneriliyor

Ruttman et al. Transplantation 2006;81:1415-1420.

- CMV IgG FDA önerisidir.
- SOT'tan sonra CMV profilaksisinde Gansiklovir ile kombine halde verilir.
- Ancak gansiklovir monoterapisi, bu endikasyon için daha sık kullanılır
- CMV Ig, konjenital CMV hastalığının önlenmesinde gebe kadınlara verilir.

Nigro et al. N Eng J Med 2005;353:1350-1362

Clostridium difficile enfeksiyonunda IVIG tedavisi

- C.difficile enfeksiyonunda , toksin A'ya karşı antikor yanıtı, rekürren enfeksiyonlara karşı koruyucudur.
- IVIG ürünleri, antitoksin Ig G içerir, bu sebeple C.difficile enfeksiyonunun birleşik tedavisinde önerilir.

Kyne et al. Lancet 2001;357:189-193

Abougengi et al. J Hosp Med 2010;5:E1-S9.

- *C.difficile* infeksiyonunda antikor tedavisinin yararına en iyi kanıt humanize antitoksin A ve B monoklonal antikorlarının kullanımı ile rekürrens oranlarının azalmasıdır(3 aylık izlemde)
- Tek infüzyon olarak antikor+ standart antimikrobiyal tedavi kombinasyonu
 - Salcedo et al Gut.1997;41:366-370.

IFN gama

- Rekombinan DNA tekniği ile üretilen doğal sitokin IFN gama
 - B lenfositleri stimüle eder
 - Özellikle salgısal IgA başta olmak üzere intestinal ve respiratuvar sekresyonlardaki Ig üretimini artırır

Glükokortikoidler

- Nötrofili
- Lökositlerin vasküler endotele adezyonunu azaltır
- IL-1 'i azaltır
- TNF'yi azaltır
- Fagositozu azaltır
- **Uzamış glükokortikoid tedavi ile B hücre sayısı azalır**
- **Ig G azalır**
- **Ig A azalır**
- **İmmünglobulin yıkımı artar**
- **Ig E düzeyi artar**

Sonuç

- İmmünomodülatuar tedavi,immün sistemi baskılayarak veya aktive ederek oldukça dinamik bir seyir göstermektedir.

Gelecekte...

Terapötik Mab'lar yeni yöntemlerle geliştirilecek

1. Hedef moleküller
2. Yeni protein mühendisliği
3. Gelişmiş ilaç (delivery) sistemi
4. Mab'ların hücrelere karşı direkt fonksiyonu üzerine araştırmalar

Teşekkürler...

